

III: Det lægevidenskabelige Fakultet

Det lægevidenskabelige fakultets forskningsmæssige situation:

I en årrække har det været sædvane, at beretningerne om Det lægevidenskabelige fakultets forskning alene redegjorde for de teoretiske institutters arbejde. Fra og med 1981 vil fakultetets årsberetning også omfatte det forskningsarbejde, som udføres af fakultetets professorer, lektorer og stipendiater ved de kliniske sektioner (Rigshospitalet, Københavns Kommunes og Københavns Amts Hospitaler).

Ved således at tilstræbe et mere fyldestgørende, samlet billede af fakultetets forskningsarbejde, ønsker fakultetet at markere, at de teoretiske og kliniske sektioner også forskningsmæssigt udgør en helhed. En gennemgang af publikationslisterne vidner om et betydeligt samarbejde mellem fakultetets videnskabeligt ansatte.

Det må forventes i løbet af de kommende år, at institutionernes forskning og undervisning af undervisningsministeriet vil blive budgetterede som særskilte af hinanden uafhængige aktiviteter. Det vil måske derfor være hensigtsmæssigt allerede nu i en redegørelse for fakultetets forskningssituation, at anvende nogle af de termer – omend vagt defineret – som Direktoratet for de videregående uddannelser opererer med.

På baggrund af fakultetslærernes urimeligt store undervisnings- og eksamensbyrde og rovdriften på de ansattes tid med administrative gøremål er *fakultetets forskningsaktivitet* betydelig. Dette kommer bl.a. til udtryk i fakultetets publikationer, som er et ud-

tryk for opnåede *aktivitetsmål* – eller delmål. Der er i det forløbne år antaget 34 disputatser ved fakultetet.

Et af forskningsbudgetteringens erklærede formål er at »sikre, at tildelte forskningsressourcer anvendes efter deres hensigt«. Sammeholdes publikationsfrekvensen pr. videnskabelig medarbejder med den tid, den enkelte har til rådighed til forskning, er det åbenbart, at den udviste aktivitet i vidt omfang har udfoldet sig udenfor gængse arbejdstidsrammer.

Tilførsel af fondsmidler har fået tiltagende vægt i fakultetets forskningsfinansiering.

Forskningsaktiviteten er ikke jævnt fordelt på institutter og personer – men en mindre aktivitet indenfor nogle områder opvejes rigeligt af en betydelig aktivitet indenfor andre områder.

Det vil være uomgængeligt, at et kommende detaljeret forskningsbudgetteringssystem vil reducere fakultetets forskningsproduktivitet på grund af det uproduktive tidsforbrug, som vil være indbygget i systemet. Mere tid vil blive brugt til at administrere mindre.

Fakultetet skal i løbet af de kommende år reducere sin stab ved de teoretiske institutter med en femtedel. Overvejelser foregår om, hvorledes stabsreduktionen kan effektueres under samtidig bevarelse af fakultetets aktiviteter i så vidt omfang som muligt. Det er imidlertid indlysende, at fakultetet i nedskæringsperioden vil have få eller ingen muligheder for at påbegynde nye aktiviteter.

Opretholdelse af kvaliteten af de bestående forskningsmiljøer må fortsat have højeste prioritet.

Olav Behnke

Anatomi

I: Medicinsk-anatomisk Institut A

Stab:

1 professor (under besættelse), 10 lektorer (heraf 2 afdelingsledere), 1 adjunkt, 9 T.A.P.

Forskningsvirksomhed:

Funktionelt er instituttet opdelt i følgende 3 afdelinger: A) Elektronmikroskopisk afdeling, B) Cyto- og histokemisk afdeling, C) Eksperimentel hæmatologisk afdeling.

A) Elektronmikroskopisk afdeling:

Projekterne ved den elektronmikroskopiske afdeling ligger indenfor de samme områder som anført i årbøgerne fra 1979 og 1980, men opdeles nu af praktiske årsager i 5 områder:

- I. Det strukturelle grundlag for barriremekanismer, stofoptagelse- og transport i epitel (K. Møllgård, B. van Deurs og F. von Bülow).
- II. Pinocytose i dyrkede fibroblaster (B. van Deurs).
- III. Neurobiologiske undersøgelser med særligt henblik på den normale hjerneudvikling (K. Møllgård).
- IV. Undersøgelser af præparationen af fostervæv, samt af alkohols og tetracyklins indflydelse på fostervæv og emaljedannende væv (M.E. Matthiessen).
- V. Anvendelse og fortolkning af frysefraktureringsresultater med særligt henblik på membranfluiditet (B. van Deurs).

I. Transporterende epitel:

Formålet med disse undersøgelser er at belyse forskellige grundlæggende cellebiologiske aspekter af endocytose, transport- og barriereforhold i epitel.

Tidligere undersøgelser af barriereforhold, samt af endocytoseaktivitet og vesikulær transport af større hydrofile molekyler i plexus choroideus (jfr. årbog 1979, 1980) er sammenfattet i en disputats (B. van Deurs, 1981). Vi har siden underbygget teorien om en vesikulær transportmekanisme over plexus epitelet fra CSF- til blodsiden ved anvendelse af kationiseret ferritin (KF) som tracer. KF binder sig (elektrostatisk) til aniongrupper (f.eks. sialoglycoproteiner) eksponerede på celleoverfladen, og fungerer derved tildels som membranmarkør. KF optages ved pinocytose i »coatede« vesikler ved epitelets apikale overflade og kan følges til epitelcellernes lysosomapparat såvel som til den basolaterale overflade af epitelet (B. van Deurs et al., 1981). Endvidere er en

undersøgelse af plexus choroideus hos lampretten (en nulevende repræsentant for en meget gammel hvirveldyrgruppe) afsluttet. Resultaterne viser, at lamprettens plexus choroideus strukturelt såvel som funktionelt svarer til de højere hvirveldyrs. Transport- og barriereforholdene i plexus choroideus må således opfattes som en evolutionsmæssigt set meget gammel (mindst 300-400 mill. år) komponent i hjernens barriersystemer (B. van Deurs i samarbejde med M. Bundgaard, Medicinsk-fysiologisk Institut A).

Et andet område, vi arbejder med, angår »tight junctions«, der antages at hindre transport mellem (epitel)celler. Hvorvidt vand og salte fortrinsvis løber gennem eller imellem cellerne i et givent epitel er ikke afklaret. Ligeledes er det uafklaret, om der er korrelation mellem antallet af tight junction »bånd« og den elektrofysiologisk bestemte transepiteliale modstand. I undersøgelser af såvel voksne rotter som føtale fårs plexus choroideus epitel har vi tidligere vist, at en sådan korrelation ikke er til stede, idet der er alt for mange bånd i forhold til epitelernes høje permeabilitet (K. Møllgård et al., *Nature* 264: 293-294, 1976; B. van Deurs & J.K. Koehler, *J. Cell Biol.* 80: 662-673, 1979). Der arbejdes nu med tilsvarende frysefraktureringsundersøgelser af frøens plexus epitel, hvor vi også kan påvise betydeligt flere tight junction bånd end forventet på grundlag af den elektrofysiologisk bestemte meget lave modstand i dette epitel (B. van Deurs, F. von Bülow & K. Møllgård).

Vi beskæftiger os endvidere fortsat med et intracellulært kanalsystem bestående af (glat) endoplasmatisk reticulum, og dette systems mulige funktion i transcellulær transport i epitel. To oversigtsartikler (K. Møllgård i samarbejde med J. Rostgaard, Medicinsk-anatomisk institut B), der behandler disse forhold, er publiceret i 1981. Nye epitel er inddraget i de kombinerede elektronmikroskopiske og fysiologiske undersøgelser af dette rørsystem; således har vi netop afsluttet en række omfattende eksperimentelle undersøgelser af hvorledes små hydrostatiske tryk påvirker galdeblæreepitelets vand- og salttransport (K. Møllgård og J. Rostgaard i samarbejde med E. Eldrup og O. Frederiksen, Institut for eksperimentel medicin). Undersøgelserne af blodhjerne og blod-cerebrospinalvæskebarriererne under fosterudviklingen fortsættes (K. Møllgård i samarbejde med M. Jacobsen, Hvidovre hospital og N.R. Saunders, University College, London).

II. Pinocytose i fibroblaster:

Pinocytoseaktivitet i to typer af dyrkede fibroblaster (humane hudfibroblaster og muse L929 celler) er nu blevet undersøgt. Hvad angår hudfibroblasterne, er specielt de såkaldte »coatede pits« på celleoverfladen

af interesse, idet disse indeholder specifikke receptorer for low density lipoprotein (LDL) og således er involveret i receptor medieret endocytose af dette lipoprotein. Celler fra patienter med familiær hypercholesterolæmi (FH) har defekte receptorer og optager derfor kun meget lidt LDL i forhold til normale celler. Vi har vist, at mens nativt ferritin ($pI=4,6$; svarende til nativt LDL) kun optages i meget beskedent omfang af normale såvel som FH celler, optages kationiseret ferritin (KF; $pI=8,5$) let af begge cellyper. Denne optagelse sker udelukkende via coatede pits, der kun udgør 1-5% af cellens samlede overfladeareal, og er et udpræget eksempel på en nonspecifik (ikke-receptor-medieret), adsorptiv pinocytose befordret af molekylets høje pI . Disse observationer kan bl.a. forklare, hvorfor kationiseret LDL (til forskel fra nativt LDL) let optages af de receptor-defekte FH celler.

Til forskel fra hudfibroblasterne bruger L-celler tilsyneladende hele deres overflade til pinocytose, og internaliserer således betydelig større mængder ferritin end hudfibroblasterne (især KF). Da det er vel-etableret at mange celler, bl.a. L-celler, optager ækvivalenten til deres samlede overfladeareal ved pinocytose i løbet af 30-120 minutter, mens deres overfladeareal forbliver konstant, har der gennem de senere år været stor interesse for at påvise en direkte membran »shuttle« mellem plasmamembranen og cellens lysosomer. En række biokemiske holdpunkter herfor foreligger, og vi prøver nu ved hjælp af elektronmikroskopi at dokumentere en sådan membran-shuttle (B. van Deurs i samarbejde med K. Nilausen, Medicinsk-anatomisk Institut C).

III. Neurobiologi:

Undersøgelserne af den normale hjerneudvikling (jfr. årbog 1980) fortsættes. I det forløbne år har vi i særlig grad interesseret os for de tidligste stadier i hjerneudviklingen hos menneske- og færefostre. Tidlige hjerneanlæg har en bemærkelsesværdig fordeling af forskellige plasmaproteiner. Da vi har påvist nogle af disse proteiner i andre områder med høj celledelingsaktivitet (f.eks. knogleanlæg og muskelanlæg), er det muligt, at vore undersøgelser kan belyse hidtil ukendte mekanismer indenfor celledifferentiering. Indtil videre er det helt uafklaret, om nervecellerne i det tidlige hjerneanlæg selv danner plasmaproteiner eller om de optager dem fra cerebrospinalvæsken i hjernens indre hulrum (K. Møllgård i samarbejde med M. Jacobsen, Hvidovre hospital og N.R. Saunders, University College, London).

Forsøgene med degeneration, regeneration, plasticitet og transplantation fortsættes. I et netop offentliggjort arbejde (L. Wiklund, L. Descarries & K. Møllgård) har vi påvist, hvorledes degeneration af visse nervebaner fører til regenerationsprocesser som

»skyder langt over målet« – altså en hyperinnervation. I en række af disse tidligere undersøgelser har vi anvendt selektive nervegifte. For at udelukke, at selve nervegiften spiller en central rolle i degenerationsregenerationsproblematikken, har vi i det forløbne år foretaget en række elektrolytiske læsioner (»udbrændinger«) af forskellige hjernestammområder. Tidligere resultater vedrørende serotonin-innervationens rolle for aktiviteten af rottens subcommisural organ baseret på anvendelse af serotonin-nervegifte (jfr. årbog 1979) er således verificeret med en anden metode (K. Møllgård).

Det subcommisurale organ (SCO) anvendes fortsat som model, bl.a. til undersøgelser af neurotransmitteren serotonin. I det forløbne år har vi målt serotonin-koncentrationen i SCO under normale omstændigheder samt efter forskellige elektrolytiske læsioner (se ovenfor). Resultaterne er sammenholdt med autoradiografiske undersøgelser af serotonininnervationen, samt med histokemiske undersøgelser af de sekretoriske forhold i organet (K. Møllgård & J.J. Lundberg i samarbejde med en forskergruppe i Lyon). Efter neurotoksiske læsioner fagocyteres de døende serotonin-nerveender i SCO af en karakteristisk gruppe af mikroglia-lignende celler, som kan påvises med en simpel histokemisk teknik (K. Møllgård i samarbejde med M. Stagaard & J.J. Lundberg). En gruppe nerveceller i den forreste del af SCO har vist sig at være sammenhængende med nucleus habenularis medialis. Denne nervecellegruppe er sandsynligvis også innerveret af serotonin-fibre.

IV. Præparation af fostervæv:

Undersøgelser af præparation af fostervæv, der erfaringsmæssigt er vanskelig (jfr. årbog 1979 og 1980) er afsluttet.

Resultaterne fra ovennævnte undersøgelser er brugt til karakterisering af et normalmateriale. Man har fortsat undersøgelserne af alkohols og tetracyklins indflydelse på fostervæv og emaljedannende væv. Som forsøgsdyr er anvendt minipigs, hvis midterstostres lever og tandanlæg er udtaget til ultrastrukturelle undersøgelser, efter at mater har indtaget betydelige doser alkohol eller tetracyclin i en 2-ugers periode af graviditeten (M.E. Matthiessen i samarbejde med P. Rømert, Medicinsk-anatomisk Institut C).

V. Frysefrakturering:

Ved anvendelse af frysefrakturering har vi fornylig påvist interaktion mellem actomyosinsystemet i aktiverede blodplader og intramembranpartikler (IMP) i blodplademembranen, et forhold der giver sig udtryk i IMP redistribuerig (aggregation) (B. van

Deurs og O. Behnke, J. Cell Biol. 87: 209-218, 1980). I fortsættelse heraf undersøger vi nu et meget markant problem indenfor membranbiologien og fryse-fraktureringen, nemlig at lymfocytapping ikke medfører nogen redistribuering af IMP. Vi benytter os også her af kationiseret ferritin, idet denne polyvalente ligand inducerer capping (en proces, der er afhængig af temperatur, cellulær energi og et intakt actomyosinsystem). Vores resultater tyder på, at komponenter på cellens overflade kan aggregere (perifer fluiditet) uden at dette nødvendigvis implicerer redistribuering af integrale membrankomponenter (integral fluiditet) (B. van Deurs i samarbejde med C. Röpke).

B) Cyto- og histokemisk afdeling:

Projekterne på cyto- og histokemisk afdeling dækker emner, der er anført i tidligere årbøger og omfatter områder indenfor kvalitativ og kvantitativ histokemi samt histokemi relateret til eksperimentelle modeller.

I. Kvalitative enzymhistokemiske studier over fostervandsceller samt metodologiske studier over sur fosfatase (Helge Andersen).

II. Kvantitative studier over enzymer af betydning for syntese, omsætning og effekt af hormoner (Poul E. Høyer).

III. Eksperimentelle undersøgelser over granulationsvæv og farmakas indvirkning herpå (C. Garbarsch).

I. Metodekritiske undersøgelser vedrørende enzymhistokemi:

I det sidste år har vi arbejdet med fostervands-celler for gennem en trinvis metodologisk analyse at kunne nå frem til enzymhistokemiske metoder, der er optimerede i en udstrækning, der opfylder validitets- og reliabilitetskravene, og som kan tjene til at nedsætte tidsintervallet mellem amniocentese og en eventuel prenatal diagnose af medfødte stofskifte-sygdomme og dermed fremskynde tidspunktet for en eventuel legal abort. Med anvendelse af succinat-dehydrogenase som testenzym er vi nu ved at afslutte det første arbejde i denne undersøgelsesrække. Arbejdet omfatter såvel rent enzymhistokemiske studier som sideløbende biokemisk enzymanalyse (Helge Andersen i samarbejde med T. Lund Hansen, Rigshospitalet).

Aktiviteten af enzymet sur fosfatase har siden 1950'erne været påvist på det elektronmikroskopiske plan ved hjælp af en særlig blysalt-metode. Denne har imidlertid vist sig at være overordentlig lunefuld og er almindeligvis blevet udført under ikke-optimale enzymkinetiske forhold og med stort tab af aktivt

enzym. Der pågår nu undersøgelser, der gennem bibeholdelse af så god morfologisk integritet som muligt og ved brug af optimale enzymkinetiske inkubationsforhold søger at beholde en større mængde af aktivt enzym (H. Andersen & B. van Deurs).

II. Cytokemi i relation til syntese, omsætning og effekt af hormoner:

Undersøgelserne tager særligt sigte på at udvikle optimale kvantitative cytokemiske metoder til *in situ* påvisning af enzyms aktivitet. Specielt undersøges oxidoreduktaser af betydning for hormoners dannelse, effekt eller nedbrydning. Dette danner basis for nøjere at fastlægge ændringer i disse enzyms aktivitet i bestemte celletyper under forskellige fysiologiske, patofysiologiske og eksperimentelle forhold (P.E. Høyer m.fl.).

Ved cytokemisk påvisning af oxidoreduktaser i celler med stort indhold af lipider ses det, at slutproduktet diffunderer fra sit oprindelige dannelsessted til lipider eller til interfasen mellem lipider og vand med unøjagtig intracellulær lokalisation til følge. Ved at chelere tetrazoliumsaltet BPST med nikkel eller kobolt har vi tidligere udviklet en metode, hvor slutproduktet forbliver *in situ* (F.P. Altman et al., se årbog 1979). Ved hjælp af kvantitativ mikrospektrofotometri er absorptionskarakteristika for BPST-formazan, cheleret med nikkel eller kobolt, nu blevet bestemt i forskellige celletyper i ovarier og binyrer (P.E. Høyer & F.P. Altman, Institute of Orthopaedics, Middlesex). De molære ekstinktionskoefficienter søges nu bestemt.

Enzymet 20 α -hydroxysteroid dehydrogenase katalyserer den reversible omdannelse af hormonet progesteron til 20 α -hydroxyprogesteron. Sidstnævnte udviser kun svag biologisk aktivitet. I det forløbne år er der, i samarbejde med W.R. Robertson, Dept. of Chemical Pathology, Hope Hospital, Manchester, blevet udviklet en kvantitativ cytokemisk metode til påvisning af 20 α -HSD i rotteovariet. Metoden er blevet optimeret m.h.t. alle enzymets kendte biokemiske karakteristika og kan nu benyttes til bestemmelse af den initiale maximale reaktionshastighed, ligesom det er muligt at foretage kinetiske analyser af enzymets aktivitet i forskellige celletyper. Ved et pH, der favoriserer dannelsen af progesteron, har vi således fundet, at androstendion er en kraftig hæmmer af aktiviteten fulgt af progesteron, 17 α -hydroxyprogesteron, Compound S og 20 α -hydroxyprogesteron. Ved et pH, der favoriserer dannelsen af 20 α -hydroxyprogesteron, ses kun hæmning med progesteron og 17 α -hydroxyprogesteron. Derimod ses ingen hæmning med testosteron ved nogen af de anvendte pH-værdier. Det vides, at biosyntesen af Progesteron

i granulosa-celler i rotteovariet kan påvirkes af androgener. Desuden er det blevet postuleret, at androgeninduceret tilbagedannelse af x-zonen i binyren hos musen involverer hæmning af 20α -HSD. Det er derfor muligt, at den markante hæmning af 20α -HSD, som androstendion bevirker i rotteovariet, kan have betydning som en modulerende faktor ved syntesen af progesteron.

I modsætning til tidligere kvalitative studier har vi også kunnet påvise aktivitet i granulosa-celler og theca-celler i nogle typer af follikler samt i interstitielle celler. Dette undersøges nu nærmere i forskellige faser af østruscyklus. Ved bestemmelse af den maksimale initiale reaktionshastighed søges desuden aktiviteten af 20α -HSD relateret til aktiviteten af 3β -hydroxysteroid dehydrogenase i forskellige generationer af corpora lutea (P.E. Høyer & W.R. Robertson).

Preliminære studier tyder på, at bestemmelse af aktiviteten af alkalisk phosphatase kan tjene som en hurtig screeningmetode til bestemmelse af alderen af corpora lutea i rotteovariet. Absorptionskarakteristika for slutproduktet ved bestemmelse af dette enzym er nu blevet undersøgt. Enzymets aktivitetsmønster i forskellige generationer af corpora lutea søges nu bestemt kvantitativt og korreleret til aktiviteten af 20α -HSD (P.E. Høyer & H. Andersen).

Enzymet glucose-6-phosphat dehydrogenase har bl.a. indirekte betydning for lipidsyntese samt hydroxylering af en række stoffer. Det vides, at syntesen af hormonet melatonin i corpus pineale kræver hydroxylering. Desuden er det velkendt, at sekretionen af melatonin udviser en markant døgnrytme, ligesom det har været postuleret, at lipidindholdet i corpus pineale udviser en døgnrytme. Vi har nu afsluttet optimeringen af en kvantitativ cytokemisk metode til påvisning af aktiviteten af glucose-6-phosphat dehydrogenase i corpus pineale hos rotten. Vi søger nu at optimere en metode til at skelne mellem såkaldt type I og type II hydrogen (P.E. Høyer, H.H. Strange Vognsen & M. Møller, Medicinsk-anatomisk institut B). Type I hydrogen benyttes ved hydroxyleringsprocesser, medens type II hydrogen udnyttes ved biosyntetiske processer iøvrigt. Døgnrytmen ved benyttelse af begge nævnte procedurer søges nu bestemt.

Cytochrom P-450 medvirker bl.a. ved lipidsyntese, aromatisering af androgener til østrogen samt ved hydroxylering af en række stoffer. Ved hjælp af en kvantitativ mikrospektrofotometrisk metode har vi kunnet påvise tilstedeværelsen af cytochrom P-450 i corpus pineale hos rotten. Vi undersøger nu dette cytochrom ved bestemmelse af forskellige typer af differensspektre (P.E. Høyer & H.H. Strange Vognsen). Desuden undersøger den regionale fordeling og døgnrytmen, samt om det er muligt at modificere den tilstedeværende mængde ved indgift af pheno-

barbital eller steroidhormoner (P.E. Høyer, M. Møller & H.H. Strange Vognsen).

III. Undersøgelser over kar- og granulationsvæv:

Viscosegranulomer implanteret subcutant på rotter undersøges med henblik på sammenligning mellem forskellige farmakas virkning på granulationsvævs-indvæksten (Azathioprin og cyclophosphamide) (C. Garbarsch i samarbejde med T. Mørk Hansen & I. Lorenzen, Hvidovre hospital).

Prednisolon og cyclophosphamids indvirkning på læderet rotte- og kaninaorta undersøges specielt med henblik på intimaproliferationen (C. Garbarsch i samarbejde med B. Anker Jensen, Claës Enk & I. Lorenzen, Hvidovre hospital).

Normale variationer af aortaendotelet undersøges med scanning og transmissions-elektronmikroskop (C. Garbarsch & B. van Deurs i samarbejde med J. Tranum-Jensen & N. Thorball, Medicinsk-anatomisk Institut C).

C) Eksperimentel hematologisk afdeling:

Projekterne i afdelingen for eksperimentel hematologi og immunologi ligger indenfor de samme områder som anført i årbøgerne 1979 og 1980, men opdeles nu af praktiske årsager i 5 områder:

- I. Cellekloning (M.H. Claësso).
- II. Analyse og sortering med den fluorescens-aktiverede celledsorterer (FACS) (C. Röpke).
- III. Tumorimmunologi og tumorheterogenicitet (S.B. Gjedde).
- IV. Immunologiske studier over Hodgkin's sygdom (K. Borum).
- V. Sygdomsforebyggelse og sundhedsfremme, medicinsk kvindeforskning og medicinsk pædagogisk forskning (K. Borum).

I. Cellekloning:

Analyse af humane T lymfocytkloner. Perifere T lymfocytter fra blodet kan undergå klonal vækst, når de udsås i halvfast agarmedium og stimuleres med mitogenet PHA. Dette forhold er i de senere år blevet belyst i talrige eksperimentelle og kliniske arbejder, bl.a. udgået her fra laboratoriet. Agarkloningsmetoden anvendes idag af mange kliniske afdelinger (dog ikke her i landet) til at vurdere patienters immunologiske status. Vi har ved hjælp af celledsortering, kloningsmetoder, monoklonale antistoffer og nye former for lymfocytkultivering (i samarbejde med forskere fra Rigshospitalet) analyseret de celler i perifert blod, der er ansvarlige for dannelse af T-lymfocytkolonier samt undersøgt fænotypiske og funktionelle egenskaber.

nelle forhold vedrørende de enkelte koloniceller. De T-kolonidannende celler er små OKT-4 T lymfocytter, og kolonidannelsen hæmmes af OKT-8 positive T lymfocytter. Langtidskulturer af enkeltkolonier viser, at der hovedsageligt dannes OKT-4 positive cellevinier. Enkelte ekspanderede langtidskulturerede kolonier indeholder også OKT-8 positive og helt negative celler. På trods af, at kolonicellerne således har hjælper-cellefænotype, er de ude af stand til at øge mængden af antistofproducerende B celler *in vitro*. Funktionelle undersøgelser af de ekspanderede T-lymfocytolonier fortsætter (M. Claesson & C. Röpke).

Kloning af murine thymuslymfocytter. Som de første har vi været i stand til at klonare muse thymocytter i methylcellulose. Frekvensen af klondannende celler er 1:5000 udsåede thymocytter. Disse T-lymfocytolonidannende celler findes i thymus, milt og lymfeknuder (nævnt i tiltagende frekvens). Kolonicellerne er undersøgt med monoclonale antistoffer. De er Thy-1, Lyt-2 positive, men mangler Lyt-1 antigen. I præliminære eksperimenter er det vist, at kolonicellerne besidder effektor T lymfocytfunktioner. Funktionelle studier af normale og ekspanderede T-lymfocytolonicer fortsætter (C. Röpke & M. Claesson).

Kloning af knoglemarvsceller. Vi har arbejdet videre med problemerne omkring de cytotoxiske knoglemarvsderiverede cellekolonier og har undersøgt karakteristika for både de kolonidannende såvel som selve kolonicellerne. De cytotoxiske-kolonidannende celler er små, ikke-DNA syntetiserende knoglemarvsceller med en større evne for selv-replikation end andre kolonidannende knoglemarvsceller. Både almindelige morfologiske, enzymhistokemiske og ultrastrukturelle undersøgelser af de cytotoxiske koloniceller tyder på, at den enkelte koloni rummer mere end en celletype, d.v.s. indeholder forstadier til både monocytter, granulocytter og lymfoide celler. Derimod tyder vores undersøgelser ikke på, at den cytotoxiske diffuse koloni, som tidligere antaget, indeholder eosinofile granulocytforstadier (M. Claesson i samarbejde med L. Olsson, Rigshospitalet og P. Brix-Poulsen, Medicinsk-anatomisk Institut B).

Ekspandering af cytotoxiske kolonier. Ved anvendelse af specielle cellekulturmetoder er det lykkedes at ekspandere de diffuse koloniceller således, at det nu er muligt, at studere herved en million progeni-celler fra en enkelt koloni. Disse flere uger gamle ekspanderede koloniceller udviser en ensartet morfologi og enzymhistokemi tydende på, at det drejer sig om ekspansion af en enkelt type af de forskellige celleforstadier, der forekom i den oprindelige koloni. Ultrastrukturelle undersøgelser tyder dog på, at der findes forskellige differentieringsstadier indenfor den ekspanderede cellevinier. Funktionelle undersøgelser af ekspanderede cytotoxiske cellekolonier viser, at den

cytotoxiske egenskab forsvinder ved langtidskultivering. Fornyet cytotoxicitet overfor tumorceller (YAC-L) kan let re-induceres ved behandling af cellerne med enten interferon eller phorbolster (TPA). Vores fortsatte undersøgelser tager sigte på at kortlægge de ekspanderede cellekoloniers differentieringspotential, antigene fænotypiske forhold samt deres *in vivo* betydning (M. Claesson & L. Martinsen i samarbejde med L. Olsson, Rigshospitalet & P. Brix-Poulsen & A. Goutner, Medicinsk-anatomisk Institut B).

II. Analyse og sortering med den fluorescens-aktiverede celledsorterer (FACS):

Arbejdet med FACS (jf. årbog 1981). Dette foregår hovedsageligt i to områder. 1) I laboratoriets undersøgelser af B og T celler, disse cellers forstadier samt cancerceller, bruges FACS til analyse af cellernes overfladekarakteristika ved hjælp af monoclonale antistoffer, og til cellecycklusundersøgelser. Analyserne danner basis for sortering af cellerne i subpopulationer enten før eller efter dyrkning af cellerne i suspensions- eller semisolide kulturer (se ovenfor). 2) I samarbejde med klinikere undersøges blodlymfocytter fra patienter og kontrolpersoner for morfologiske og funktionelle karakteristika. Basis for analyse og sortering er mærkning af cellerne med monoclonale antistoffer mod overfladedeterminanter på undergrupper af humane T lymfocytter. For tiden undersøges blodceller fra leukæmi- og diabetes mellitus patienter (C. Röpke).

III. Tumormmunologi og tumoreretogenicitet:

Tumormmunologi. Undersøgelser af immunologiske forhold hos tumorbærende dyr er fortsat. Materialet består af tumorcelle transplanterede mus, normale mus samt resistente mus. Forsøgene viser, at tumorbærende dyr reagerer med kraftig antitumor aktivitet målt på *in vitro* propagerede tumorceller. Antitumor aktiviteten er stigende med tiltagende vækst af tumor. Dette er tilfældet, hvad enten der måles på den samlede tumorcelle population eller på tumorceller i deling. Forholdene hos de resistente mus er i denne henseende som hos normale mus, som udviser beskeden antitumor aktivitet. I modsætning til dette ses manglende reaktivitet overfor de tumorceller, som kan kloneres i agar. Terminalt ses endog stimulation af denne fraktion. Konklusionen er, at værtens reaktion på tumorbærelse og invasion kan resultere i både stimulation og inhibition af væksten af forskellige subpopulationer i tumoren. Klonabilitet i agar ses imidlertid at være det bedste *in vitro* korrelat til tumorbærelsens reaktioner *in vivo* (S.B. Gjedde).

Tumoreretogenicitet. Ovenstående undersøgelser åbnede op for mere indgående analyse af den pågæl-

denne tumorcellelinie, da den tilsyneladende ensartede tumorcelle-population viste sig at bestå af celler med forskellige egenskaber. Tumorcellerne giver ved kloning i agar spontant anledning til to forskellige kolonityper bedømt ud fra deres vækstmønster i agar. Kolonicellernes tumorigenicitet undersøges på basis af væksthastigheden af primær tumor, metastasering samt overlevelseshdata. Endvidere vil kolonicellerne blive karakteriseret cellekinetisk samt for antigene determinanter ved hjælp af monoklonale antistoffer (S.B. Gjedde).

IV. Immunologiske studier over Hodgkin's sygdom:

I den sidste halve snes år er der fremkommet en omfattende litteratur om ubehandlede Hodgkin patienters immunologiske status, som centydigt peger på, at 1) Hodgkin patienter har en nedsat cellulær immunkapacitet, og at 2) denne defekt optræder tidligt i sygdommen, måske som det første symptom. Dyreforsøg har vist, at fjernelse af thymus hos nyfødte mus og rotter medfører immunologiske deficit-symptomer identiske med dem, man finder hos Hodgkin patienter. Dyreforsøg har ligeledes vist, at neonatalt thymektomerede hunmus og -rotter får deres immunologiske reaktionsevne restitueret ved at gennemgå en graviditet.

Der er grund til at antage, at en svækkelse af den cellulære immunitet hos mennesker kan være en disponerende faktor for udviklingen af Hodgkin's sygdom. Der er ligeledes grund til at antage, at kvinder, der har denne defekt af immunsystemet, kan få den repareret ved graviditet og fødsel sådan, at de bliver mindre disponerede for at udvikle Hodgkin's sygdom. Hvis disse antagelser er rigtige, giver de en tvangfri forklaring på a) kønsfordelingen af sygdommen og på b) den kvindelige aldersfordeling af Hodgkin patienterne, idet dykket i histogrammet vedr. sygdommens hyppighed hos kvinder i forskellige aldre netop ligger i den fødedygtige alder. En mulighed for at teste, om der er hold i disse antagelser, er at undersøge, hvor mange børn hver enkelt af de registrerede kvindelige Hodgkin patienter har født inden deres sygdom brød ud. Hvis kvindelige Hodgkin patienter som gruppe har født færre børn end en gruppe af sammenlignelige kvinder, vil det være en støtte for antagelserne. Undersøgelsen skal omfatte samtlige i Danmark registrerede kvindelige Hodgkin patienter fra 1970 til 1980 (K. Borum i samarbejde med R.B. Andreasen, Herlev sygehus).

V. Medicinsk pædagogisk forskning:

I efteråret 1974 tog arbejdet med at udarbejde en ny lægevidenskabelig studieplan efter moderne pædagogiske principper og med lægelig relevans for øje sin begyndelse. Disse initiativer blev efterhånden

modarbejdet af det lægevidenskabelige fakultets lærere, og det første studieplanudvalg blev nedlagt. I 1977 forlangte direktoratet for de videregående uddannelser under undervisningsministeriet, at der blev udarbejdet forslag til et ny lægestudium. I de følgende år forhandlede studerende, lærere og fagene om, hvor meget og hvor lidt forandring der skulle blive i lægestudiet (Ugeskrift for læger, januar 1981). Der er herved fremkommet et materiale, der er velegnet til en analyse over de kræfter for og imod forandring, der rører sig i et medicinsk fakultet. En sådan analyse er i gang, og der forsøges draget konsekvenser heraf af almen karakter.

Forskning om sygdomsforebyggelse og sundhedsfremme. Der er iværksat en undersøgelse over, hvor megen undervisning i sygdomsforebyggelse og sundhedsfremme, der gives i de 15 vigtigste sundhedsuddannelser, herunder lægeuddannelsen. Undersøgelsen er foretaget ved udsendelse af et spørgeskema til fakulteter og skoler. De indsamlede data er under bearbejdelse (K. Borum i samarbejde med sygeplejerske Ingrid Vosgerau, Sundby hospital).

Medicinsk kvindeforskning. Medicinsk kvindeforskning udvikler sig i mange retninger. Den 2. konference i Danmark med emnerne 1) kvindens forbrug af sundhedsvæsenet, 2) fertilitet og 3) graviditet og fødsel, er planlagt og afholdes 21.-23. januar 1982.

Flere kvindelige medicinske forskere finder, at den nugældende naturvidenskabeligt baserede, værdineutrale lægevidenskabelige forskning er for ensidig videnskabsteoretisk set, at den først og fremmest tjener til den enkelte forskers meritering, og at den giver for små positive resultater for sygdomsbehandling og for folks sundhedstilstand. Gruppen for medicinsk kvindeforskning ønsker at bidrage til at skabe et nyt paradigme for lægevidenskabelig forskning og arbejder herpå (K. Borum i samarbejde med gruppen for medicinsk kvindeforskning).

Særlige hverv:

Redaktionelt arbejde:

H. Andersen er advisory editor for The Histochemical Journal.

K. Møllgård er medredaktør af Journal of Neurocytology.

Formandsskab m.m.:

Kirstine Borum er formand for Dansk Selskab for Sundhedsuddannelserne.

P.E. Høyer er formand for Dansk Selskab for Cytoto- og Histokemi.

B. van Deurs er bestyrelsesmedlem i Skandinavisk Forening for Elektromikroskopi.

Publikationer:

- Borum, K., 1981: An immunologic approach to the treatment of Hodgkin's disease. I: Progress in lymphology. Eds.: H. Weissleder, V. Bartós & P. Málek. Avicenum, Czechoslovak medical press, Prague, pp. 171-173.
- 1981: An experiment with integrated and interdisciplinary teaching and learning in health professions. I: Examination in medical education, a necessary evil? Eds.: J.C.M. Metz, J. Moll & H.J. Walton, Wetenschappelijke uitgeverij Bunge, pp. 159-162.
- & Andreasen, R.B., 1981: Forebyggelse af livmoderhalskræft. Nordisk medicin 96: 250-252.
- Claësson, M.H., Sønderstrup-Hansen, G. & Poulsen, P.B., 1981: Colony formation by subpopulations of human T lymphocytes. II. Characteristics of colony cells and colony suppressor cells. Scand. J. Immunol. 13: 395-400.
- Dziegielewska, K.M., Evans, C.A.N., Lai, P.C.W., Lorscheider, F.L., Malinowska, D.H., Møllgård, K. & Saunders, N.R., 1981: Proteins in cerebrospinal fluid and plasma of fetal rats during development. Devl. Biol. 83: 193-200.
- Evans, C.A.N., Lorscheider, F.L., Malinowska, D.H., Møllgård, K., Reynolds, M.L. & Saunders, N.R., 1981: Plasma proteins in fetal sheep brain. Bloodbrain barrier and intracerebral distribution. J. Physiol. 318: 239-250.
- Gjedde, S.B., 1981: Dissemination and proliferation of intravenously injected murine syngeneic T lymphoma cells. Exp. Hemat. 9: 129-136.
- Høyer, P.E. & Byskov, A.G., 1981: A quantitative cytochemical study of Δ^5 , 3β -hydroxysteroid dehydrogenase activity in the rete system of the immature mouse ovary. Proc. Vth workshop on the development and function of the reproductive organs. Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 216-224.
- Matthiessen, Martin E. & Egeberg, Jørn, 1981: Regionær Anatomi. 3. reviderede udgave. Munksgaard, København, 207 sider.
- Møllgård, K., 1981: Hypnotika og sedativa; sove- midler. Lægemiddeltkataloget. Ed.: A. Harrestrup Andersen m.fl., København, pp. 208-212.
- & Rostgaard, J., 1981: Morphologic aspects of transepithelial transport with special reference to the endoplasmic reticulum. I: Ion transport by epithelial tissues. Ed.: S.G. Schultz, Raven Press, New York, pp. 209-232.
- & Rostgaard, J., 1981: The transcellular compartment of tubulo-cisternal endoplasmic reticulum. A common feature of transporting epithelial cells. I: Water transport across epithelia. Alfred Benzon Symposium 15. Eds.: H.H. Ussing, N. Bindselev, N.A. Lassen & O. Sten-Knudsen, Munksgaard, København, pp. 85-98.

- Olsson, L., Kiger, O., Claësson, M.H. & Mathe, G., 1981: GVH-like disease in neoplasia and syngeneic bone marrow transplantation. I: Immunobiology of the major histocompatibility complex. Ed.: Karger, Basel, pp. 297-302.
- Rømer, P. & Matthiessen, M.E., 1981: Swelling of mitochondria in immersion-fixed liver tissue. Acta anat. 109: 332-338.
- Röpke, C., 1981: Characterization of Thy 1.2 positive cells in mouse bone marrow by sedimentation and mitogen stimulation Immunol. 42: 385-389.
- 1981: T-Cell subpopulations in the bone marrow and spleen from thymectomized, irradiated mice reconstituted with normal or nude bone marrow cells. Scand. J. Immunol. 13: 255-262.
- & Claësson, M.H., 1981: A new category of T lymphocyte colonies in thymus and peripheral lymphoid organs. I: Mechanisms of lymphocyte activation. Eds.: K. Resch & H. Kirchner. Elsevier/North Holland, pp. 256-259.
- Saunders, N.R. & Møllgård, K., 1981: The natural internal environment of the developing brain: Beyond the barrier. Trends in Neurosciences 4: 56-60.
- van Deurs, B., 1981: Elektronmikroskopiske undersøgelser af permeabilitet og barriereforhold i rottehjernes mikrovaskulatur og plexus choroideus. Disputats, pp. 1-40.
- von Bülow, F. & Møller, M., 1981: Vesicular transport of cationized ferritin by the epithelium of the rat choroid plexus. J. Cell Biol. 89: 131-139.
- Wiklund, L., Descarries, L. & Møllgård, K., 1981: Serotonergic axon terminals in the rat dorsal accessory olive: normal ultrastructure and light microscopic demonstration of regeneration after 5,6-dihydroxytryptamine lesioning. J. Neurocytol. 10: 1009-1027.

Gæster:

Cand.med. Jesper J. Lundberg, stud.med. Mette Stagaard, stud.med. Ole William Petersen, stud. med. Hans Henrik Vogensen og stud.med. Michael Christiansen arbejder ved instituttet på langsigtede forskningsprojekter.

K. Møllgård

2: Medicinsk-anatomisk Institut B

Stab:

1 professor, 2 afdelingsledere, 5 lektorer, 1 adjunkt, 10 laboranter, 1 laboratoriebetjent, 1 fotograf, 2 sekretærer.

Forskningsvirksomhed:

Institutts forskningsopgaver ligger indenfor områderne *embryologi, cytologi, histologi, makroskopisk anatomi og neuroanatomi*. Hovedformålet er at beskrive, at kvantitere, samt at give en visuel fremstilling af mikroskopiske og makroskopiske strukturer, som de forekommer hos mennesket og iøvrigt indenfor biologien under normale forhold, under patologiske forhold og under eksperimentelle påvirkninger, som kan bidrage til at belyse kliniske, patofysiologiske eller normale fysiologiske fænomener.

Forskningsvirksomheden løses ofte i samarbejde med forskere ved andre danske eller udenlandske institutioner.

I nedenstående summariske beskrivelse af årets forskningsaktiviteter er for de enkelte projekter anført den medarbejder på instituttet, som er hovedansvarlig for det pågældende projekt.

Embryologi:

Fortsatte undersøgelser, elektronmikroskopiske og histokemiske af indifferente gonadeanlæg fra kaninfostre efter transplantation til musemutanten nu/nu »nøgne« mus.

Eksperimentelle teratologiske undersøgelser af karanomalier hos rottefostre (Frede Bro-Rasmussen).

Karforsyning af penis:

Gennem dissektion af genitalia masculina og fremstilling af plastik korrosionspræparater er fundet hidtil ubeskrevne karanastomoser i penis. Undersøgelserne fortsættes med henblik på en ny teori om erektionsmekanismen. I samarbejde med Gorm Wagner og Edmund A. Willis, Medicinsk-fysiologisk Institut B (Frede Bro-Rasmussen).

Kromosomundersøgelser:

Kortlægning af forskellige forsøgsdyrs, husdyrs og zoodyrs karyotyper ved anvendelse af båndfarvningsmetoder med henblik på studier af de cytogenetiske evolutionsmekanismer.

Undersøgelse af kromosomaberrationen »bovin autosomal tandem fusion translokation«.

Scanning elektromikroskopiske undersøgelser af tungsens slimhinde.

Som gæsteforsker har stud. scient. M. Lauritzen gennemført studier af ferskenbladlusens kromosomer (K.M. Hansen).

Morfologiske undersøgelser af blodets celler:

Morfometrisk kvantitering af de cellulære forandringer i stimulerede T-lymfocytter under påvirkning af

alloantigener, herunder kvantitering af de cellulære forandringer, der fremkommer under påvirkning af cellerne med medier, i hvilke der tidligere har foregået en T-lymfocytformidlet cytolyse. Endvidere foretages undersøgelser af de cellulære forandringer i T-lymfocytter, som har udført konstant cytolyse igennem en længere periode (10 dage). En undersøgelse af de cellulære forandringer i stimulerede T-lymfocytter under påvirkning af knuste targetceller er netop afsluttet.

I samarbejde med M. Claesson, Medicinsk-anatomisk Institut A, foretages elektronmikroskopiske undersøgelser af klonede knoglemarvsceller, dels fra mus, dels fra patienter med knoglemarvslidelser. Den elektronmikroskopiske undersøgelse gør det muligt at finde hidtil ukendte differentieringstrin i hæmopoesen.

I samarbejde med overl. Bent Weeke, afd. TA, Rigshospitalet, foretages undersøgelser af allergiske patienters blod for indholdet af kemotaktiske faktorer overfor den eosinofile granulocyt samt undersøgelser af, om patienternes granulocytters følsomhed overfor disse faktorer er ændret. Undersøgelserne foretages i Boyden-kammer (Poul Brix Poulsen).

Mikromorfologien af salt- og vandtransporterende epitel:

Det er lykkedes at påvise, at et ringe hydrostatisk modtryk har en stærk inhiberende virkning på galdeblæreepitelets salt- og vandtransporterende evne. En detaljeret analyse af den inhiberende mekanisme er gennemført ved hjælp af korrelerede morfologiske og funktionelle undersøgelser. Baseret på undersøgelsesens resultater må det konkluderes, at salt- og vandtransporten kun i yderst ringe omfang foregår paracellulært, men hovedsageligt transcellulært, samt at den transcellulære transportvej er meget følsom for selv et ringe hydrostatisk modtryk (4,5 cm vand). Resultaterne er overraskende og medfører, at eksisterende teorier vedrørende epitelial salt- og vandabsorption må re-evaluere. Undersøgelserne er gennemført i samarbejde med Ole Frederiksen og Ebbe Eldrup, Institut for Eksperimentel Medicin og Kjeld Møllgård, Medicinsk-anatomisk Institut A.

Endvidere er gennemført metode-kritiske studier af den elektronmikroskopiske præparationsteknik (J. Rostgaard).

Gastroenterologiske undersøgelser:

Cysteamin inducerede duodenalsår hos rotter: I. Ved røntgengennemlysning af rotter med kontrast i ventriklen er konstateret, at cysteamin-indgift medfører total ventrikelatoni varende omkring 4 timer. Herefter normaliseres peristaltik ventrikeltømmning gradvist. Ventrikelatoni bevirker en akkumulation af syre i ventriklen og en manglende neutralisation af det sure ventrikelsekret ved opblanding med det øv-

rige ventrikellindhold. Når ventriklen begynder at tømme sig, vil surt, ufortyndet ventrikelsekret løbe ned i duodenum og medvirke til dannelsen af duodenalsår. Tidsmæssigt er dette i overensstemmelse med, at de tidligste histologiske forandringer ses på dette tidspunkt. II. Cysteamin stimulerer syresekretionen ved en frigørelse af gastrin. Denne synes at medieres via beta-adrenerge fibre i nervus vagus. Dette bygger på, at vagotomi totalt ophæver cysteamins gastrin-frigørende effekt, samt at hæmning af parasympathicus med atropin ingen effekt har, hvorimod hæmning af de beta-adrenerge receptorer med propranolol ligeledes totalt hæmmer gastrin-frigørelsen. III. Brunnerkirtlerne i duodenum producerer EGF (Epidermal Growth Factor), som er identisk med Urogastron. Den potentielle betydning af dette stof til beskyttelse af duodenalslimhinden er blevet belyst ved at indgive stoffet direkte i duodenum med et kateter til rotter, som havde fået cysteamin. Det viste sig, at EGF hæmmer sår dannelsen, også i doser som er for små til at påvirke syresekretionen. Ovennævnte arbejder udføres i samarbejde med Peter Skov Olsen, klinisk kemisk afdeling, Rigshospitalet og Preben Kirkegaard, kir. afd. C, Rigshospitalet.

Ekspérimentel colitis induceret hos marsvin med carrageenan: Et væsentligt argument mod værdien af denne colitis model har været, at den adskiller sig fra human inflammatorisk tarmsygdom ved primært at afficere marsvinenes meget store cecum. Vi har fremsat den hypotese, at dette ikke skyldes manglende modtagelighed i resten af colon, men snarere, at den lange transit tid i cecum bevirker, at carrageenanindholdet nedbrydes bakterielt eller absorberes, således at kun beskedne mængder når den egentlige colon. Vi har derfor foretaget en shunt-operation (ileotransversostomi) på en serie marsvin for at lede tarminndholdet uden om cecum. Det viste sig, at vi derved kunne fremkalde udtalte forandringer distalt i colon. I samarbejde med Peter Skov.

Rectum biopsier ved inflammatoriske tarmsygdomme: Vi har tidligere påvist forekomsten af små (0,07-1mm) aphtoid mikroerosioner (ME) ved mb. Crohn. I en prospektiv serie har vi undersøgt, om der var sammenhæng mellem forekomsten af ME og granulomer. Fund af granulomer betragtes som diagnostisk for mb. Crohn. Vi fandt granulomer i biopsier fra 75% af patienter med disse erosioner. Normalt findes de højst hos 30%. Der var således tydeligt en positiv korrelation. I samarbejde med Stig Jarnum, medicinsk afdeling P, Rigshospitalet og Niels Tinggaard, patologisk institut, Finseninstitutet (Steen Seier Poulsen).

Endocrine pancreas:

Måling af tykkelsen af muskelkapillærernes basal-membraner hos patienter med juvenil diabetes.

Undersøgelse af morfologi og sekretionsevne i Langerhanske øer, der er transplanteret til lunger og milt hos mus.

Volumenændringer af de Langerhanske øer hos mus i tilslutning til streptozotocininduceret diabetes mellitus (Jørn Egeberg).

Undersøgelser over koglekirtlen:

Vore undersøgelser over hvilke nervebaner, der deltager i formidlingen af lysimpulserne til corpus pineale fortsætter. Vi har tidligere vist (se foregående årgange af årbogen), at der, foruden den sympatiske innervation af corpus pineale fra ganglion cervicale superius, er nervetråde, der træder ind i kirtlen direkte gennem stilken (centrale innervation).

Vi har nu lokaliseret beliggenheden af disse nerve-trådes perikarya. Dette er blevet gjort i et snævert samarbejde med »Zentrum für Anatomie und Cytophysiologie, Justus-Liebig-Universität in Giessen« ved at injicere et enzym, horseradish peroxidase, direkte i kirtlen. Dette enzym optages af nerveenderne og transporteres retrogradt i axonet tilbage til nervecellelegemet, hvor det kan visualiseres. Ved injektion i 40 ørkenrotter lykkedes det at kortlægge beliggenheden af disse nervecellelegemer, og denne beliggenhed har støttet teorien om, at synsbanen projiceres direkte til kirtlen. Det er planen i de kommende år, dels at verificere dette innervationsmønster i flere pattedyr, dels ved overskæringsforsøg af nervebanerne og sekundær måling af evt. ændringer i koncentrationen af det ratelimiterende enzym i hormonsyntesen i corpus pineale (N-acetyltransferasen) at undersøge funktionen af disse nervebaner.

I samarbejde med dr. Jan Fahrenkrug, klinisk kemisk afdeling, Bispebjerg Hospital, har vi vist, at nogen af de centrale tråde, der innoverer corpus pineale indeholder vasoaktivt intestinallyt peptid (VIP). En nøjere kortlægning af disse nervetråde er i gang.

I samarbejde med dr. P.E. Høyer, Medicinsk-anatomisk Institut A, fortsætter de kvantitative mikrospektrofotometriske undersøgelser af glucose-6-fosfat dehydrogenasens døgnrytme i rotters corpus pineale (se årbogsafsnit fra medicinsk-anatomisk institut A).

I samarbejde med lektor Ole Steen Jørgensen er de immuncytokemiske undersøgelser af D2-proteinet lokalisation i testis afsluttet (se årbogsafsnit fra Psykokemisk institut, Rigshospitalet).

I samarbejde med dr. Bent Ottesen og Jan Fahrenkrug undersøges immunhistokemisk innervation af kattens uterus (se årbogsafsnit fra Medicinsk-fysiologisk Institut B) Morten Møller).

Publikationer:

Bojsen-Møller, F., van Deurs, B., Rostgaard, J. Ru-messen, J. & Thuneberg, L., 1981: Dina organ

- genomskådade. – *Forskning och Framsteg* 5, 38-41.
- Bro-Rasmussen, F., 1980: Den mandlige orgasmes anatomi. – I *Tor Nørretranders* (ed.): *Hengivelse*, København, 111-121.
- Bundgaard, M., Møller, M. & Poulsen, J.H., 1981: Localization of sodium pump sites in cat pancreas. – *J. Physiol.* 313: 405-414.
- Møller, M., 1981: Horseradish peroxidase and microperoxidase. Their purity and binding to serum proteins. – *J. Histochem. Cytochem.* 29: 331-336.
- Claësson, M.H., Sønnderstrup-Hansen, G. & Brix Poulsen, P., 1981: Colony formation by subpopulations of human T-lymphocytes. II. Characteristics of colony cells and colony suppressor cells. – *Scand. J. Immunol.* 13: 395-400.
- Dartt, D.A., Møller, M. & Poulsen, J.H., 1981: Lacrimal gland electrolyte and water secretion in the rabbit: Localization and role of $(Na^+ + K^+)$ -activated ATPase. – *J. Physiol.* 321: 557-569.
- Hansen, K.M., 1980: The relative length of pig chromosomes, and a suggestion for a karyotype system. – *Ann. Génét. Sél. Anim.* 12: 313-320.
- 1981: C-band polymorphism in pig chromosomes, facts or technical errors. – *Proc. 73rd Annual Meeting Amer. Soc. Anim. Sci.*, 161.
- 1981: Noter til almen celle- og vævslære, samt det lymfoide væv. MAI, 1-200.
- Jørgensen, O.S. & Møller, M., 1981: Immunocytochemical localization of the D2-protein in rat retina. – *Brain Res.* 221: 15-26.
- Kirkegaard, P., Poulsen, S.S., Halse, C., Loud F.B., Skov Olsen, P. & Christiansen, J., 1981: The effect of cysteamine on the Brunner gland secretion in the rat. – *Scand. J. Gastroent.* 16: 93-96.
- Lundberg, J. M., Poulsen, S.S., Skov Olsen, P., Fahrenkrug, J., Hökfelt, T. & Christiansen, J., 1981: Vasoactive intestinal polypeptidergic nerves and Brunner's gland secretion in the rat. – *Gastroent.* 81: 872-878.
- Kromann, H., Christy, M., Egeberg, J., Lernmark, Å., Nerup, J. & Richter-Olesen, H., 1980: Direct Streptozotocin toxicity on dispersed mouse islet cells determined by ^{51}Cr -Release. – *Med. Biol.* 58: 322-328.
- Luon, H., Bæksted, M. & Møller, M., 1981: Method for direct induction of Serotonin fluorescence in a carcinoid tumor after embedding in Hydroxyethyl Methacrylate. – *Lab. Invest.* 45: 316-320.
- Møller, M. & van Veen, Th., 1981: Fluorescence histochemistry of the pineal gland. – In: *The pineal gland. – Anatomy and Biochemistry*, R.J. Reiter (ed.). – CRC Press 1: 69-93.
- 1981: The ultrastructure of the deep pineal gland of the Mongolian gerbil and mouse: Granular vesicle localization and innervation. – In: *Pineal Function*, C.D. Matthews, R.F. Seamark, (eds.), Amsterdam: Elsevier, 257-266.
- 1981: Vascular permeability in the pineal gland of the Mongolian gerbil and the Djungarian hamster. In: *Human Reproduction*, K. Semm, L. Mettler (eds.), Amsterdam: Elsevier North-Holland, 539-543.
- Møllgård, K. & Rostgaard, J., 1981: The transcellular compartment of fubulo-cisternal endoplasmic reticulum, a common feature of transporting epithelial cells. In: *Water Transport Across Epithelia*, Alfred Benzon Symposium 5. Eds.: H.H. Usings, N. Bindslev, O. Sten Knudsen. – Munksgaard, København 85-101.
- & Rostgaard, J., 1981: Morphologic aspects of transepithelial transport with special reference to the endoplasmic reticulum. In: *Ion Transport by Epithelia*. Ed.: Stanley G. Schultz. – Raven Press, New York, 209-231.
- Poulsen, P.B. & Nielsen, L.H., 1981: Cytological events in allostimulated lymphocytes triggered by exposure to stimulatory alloantigens. IV. The influence of Prednisolone. – *Acta path. microbiol. scand. Sect. C*, 89: 1-7.
- Poulsen, S.S., Kirkegaard, P., Skov Olsen, P. & Christiansen, J., 1981: Brunner's glands of the rat during Cysteamine ulceration. – *Scand. J. Gastroent.* 16: 459-464.
- Rostgaard, J. & Frederiksen, O., 1981: Fluid transport and dimensions of epithelial cells and intercellular spaces in frog gallbladder. – *Cell Tissue Res.* 215: 223-247.
- van Deurs, B., von Bülow, F. & Møller, M., 1981: Internalization and flow of apical cell membrane in the rat choroid plexus epithelium revealed by ventriculocisternal perfusion of cationized ferritin. – *J. Cell. Biol.* 89: 131-139.
- van Veen, Th., Ekström, P., Borg, B. & Møller, M., 1980: The pineal complex of the three-spined stickleback, *Gasterosteus aculeatus* L. A light-, electron-microscopic and fluorescence histochemical investigation. – *Cell Tissue Res.* 209: 11-28.

Rejser:

K.M. Hansen har med støtte af Statens Jordbrugs- og Veterinærvidenskabelige Forskningsråd i juli/august 1981 foretaget en studierejse til 7 universitetscentre i USA, samt til forskningscentret ved San Diego Zoologiske Have.

Efter invitation har K.M. Hansen ved Kansas State University, Manhattan, gæsteforelæst over emnet: Veterinary cytogenetics and its clinical use, og ved University of Minnesota, St. Paul, gæsteforelæst over emnet: Veterinary cytogenetics and its application.

Morten Møller har fra 1/7-1/10-1981 været på

studieophold ved »Zentrum für Anatomie und Cytophysiologie des Klinikums der Justus – Liebig – Universität, Giessen, Vest Tyskland.

Særlige hverv:

Morten Møller har den 10/6-1981 været opponant ved Ingemar Löréns disputats: Metal ions in monoamine fluorescence histochemistry, Lunds universitet.

Jørgen Rostgaard

3: Medicinsk-anatomisk Institut C

Stab:

2 professorer, 9 lektorer (heraf 1 lektor orlov fra 16.9. 1980 til 16.9. 1981 og 1 lektor orlov fra 1.6. 1981 til 31.8. 1981), 1 seniorstipendiat (1.1.81-31/1.81) der fortsatte som forskningsråds kandidat året ud, 1 kandidatstipendiat, 13½ stilling for teknisk-administrativt personale – heraf 10 på heltidsansættelse og 3½ fordelt på 7 personer på deltid.

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsopgaver falder indenfor områderne *cytologi, histologi, makroskopisk anatomi og neuroanatomi*. Deres væsentligste sigte er at give en beskrivelse og en visuel fremstilling af mikroskopiske og makroskopiske strukturer, som de forekommer hos mennesket og iøvrigt indenfor biologien under normale forhold og under sådanne eksperimentelle påvirkninger, som kan bidrage til at belyse kliniske fænomener.

Nogle af opgaverne løses i samarbejde med forskere ved andre danske eller udenlandske institutioner. I den følgende redegørelse for de enkelte projekter er anført den medarbejder på instituttet, som er hovedansvarlig for det pågældende projekt.

Effekten på normale celler af medikamenter, som benyttes ved behandling af patienter med cancer:

Kemiske stoffer, der hæmmer cellevækst, anvendes ved behandling af kræft. Stofferne kan på forskellig måde beskadige legemets normale celler, men vor viden om arten og graden af sådanne skader er meget mangelfuld. Rottens fortænder, der vokser livet igennem, indeholder flere cellepopulationer, der hver omfatter umodne, prolifererende og differentierende celler og modne, aktive celler, anordnet på overskuelig måde. Tidligere undersøgelser på instituttet tyder på, at disse cellepopulationer, der omfatter alle stadier i cellernes livscyklus, er velegnede

som testsystem ved en vivo undersøgelse af de skadelige virkninger af de antineoplastiske midler. Undersøgelser foretages for tiden med stofferne vinblastin og adriamycin, og effekten af disse stoffer på tændernes ameloblastsystem, odontoblaste og blodkarsystem sammenholdes med virkninger på tarmepitel og bugspytkirtel (H. Moe og H. Winther Nielsen).

Undersøgelser af strukturen af arterioler i et system under stadig vækst og omsætning:

Vækst af arterier og arterioler og strukturel tilpasning af karrene til ændrede krav frembyder mange uløste problemer, og en egnet model til studie af disse forhold under normale betingelser og eksperimentelt har ofte været efterlyst. Karrene i de kontinuerligt voksende fortænder hos gnavere synes at repræsentere en sådan model, og karrenes udvikling, vækst, remodellering og tilbagedannelse udforskes. Vi har fundet, at arteriolerne gennemlever en karakteristisk cyklus, at de enkelte kar kan karakteriseres i rum og tid, og at der sker en stadig omsætning af karrenes cellulære komponenter. De videre undersøgelser sigter mod at klarlægge de intracellulære processer under karomsætningen og forandringer i arteriesystemet, som afgiver de pulpale arterioler (H. Moe, N. Thorball, H. Winther Nielsen).

Undersøgelse af permeabiliteten af tarmkar:

Undersøgelser af karpermeabilitet har overvejende centreret sig om kapillærers permeabilitetsforhold, hvorimod de lidt større kars permeabilitet (arterioler og venoler) er mindre velbetyst, men af interesse ved forskellige sygelige tilstande. På basis af en gennemarbejdet metode til anvendelse af fluorescerende dextraner som permeabilitets-tracere undersøges permeabiliteten af de forskellige afsnit af mikrocirkulationen i de forskellige lag af tyndtarmen hos rotter. Permeabilitetens afhængighed af kartype, molekylstørrelse af og cirkulationstid for traceren undersøges. Yderligere har ændringer i tracer-opløsningens kolloidosmotiske tryk vist sig at være af betydning for den fundne permeabilitet (N. Thorball).

Undersøgelse af endothelcellemorfologi:

Ved anvendelse af en særlig metode til sekundær fixering af væv m.h.p. elektronmikroskopi opnås en speciel kontrastering af den cellebestanddel, der benævnes agranulært endoplasmatiske reticulum. Det agranulære endoplasmatiske reticulum i endothelceller er almindeligvis ikke iøjnefaldende og derfor heller ikke beskrevet i detaljer. Ved anvendelse af ovennævnte metode undersøges forekomsten og organisationen af denne organel samtidig med en undersøgelse af filamentorganisationen i endothel, hvil-

ket heller ikke tidligere er beskrevet (N. Thorball og J. Rostgaard).

Undersøgelse af strukturelle ændringer og permeabilitetsændringer ved eksperimentelt forhøjet blodtryk:

Ved forhøjet blodtryk ændres karpermeabiliteten, og der udvikles strukturelle sygdomsforandringer i karvæggen. Samspillet mellem disse to faktorer er kun lidt oplyst. Ved anvendelse af fluorescerende dextraner som tracere og veldefinerede tilstande af eksperimentelt forhøjet blodtryk undersøges ved fluorescens-, lys- og elektronmikroskopi den tidsmæssige og udviklingsmæssige relation mellem de to nævnte forhold.

Ved kombineret scanning elektronmikroskopi og almindelig elektronmikroskopi undersøges udviklingen af »huller« i endothelcellelaget ved forhøjet blodtryk. Målet er at klarlægge, om disse huller er opstået som resultat af en kontraktion, en cellulær læsion eller på anden måde. Den spredte, pletvise optræden af sygdomsforandringer i karvæggen ved eksperimentelt forhøjet blodtryk har ikke fundet nogen egentlig forklaring. En eventuel sammenhæng med karrenes nerveforsyning undersøges ved fluorescens histokemisk metode (N. Thorball).

Det menneskelige bevægeapparats funktionelle anatomi:

Muskelkoordination og ledbevægelse undersøges ved nogle af menneskets naturlige bevægelser og funktioner. Undersøgelserne omfatter fodens støddæmpning og afsæt, herunder støddæmpningen ved forskelligt udformede hæle på fodtøj, den siddende stilling og overgang fra stående til siddende og fra siddende til stående stilling samt øjets og skulderens kinematik (kuglefladebevægelser). Til bevægelsesregistrering er udviklet en lyssporteknik med synkronisation mellem bevægelse og muskelkoordination (F. Bøjsen-Møller).

Morfometrisk undersøgelse af nucleus supraopticus:

Nucleus supraopticus er en gruppe neurosekretoriske celler i hjernen, hvis væsentligste funktion er dannelsen af det antidiuretiske hormon. Cellernes morfologi undersøges elektronmikroskopisk hos rotter, som er påvirket mindst muligt af ydre stimuli. Efter tilførsel af forskellige mængder vand bestemmes bl.a. antallet af sekretkorn ved morfometri (Lars Andersen).

Røntgenmikroanalyse – Keratiniseringsprocessen:

Røntgenmikroanalyse er en fysisk metode, der kan anvendes til bestemmelse af grundstofindholdet i meget små områder af et præparat. Metoden kan

anvendes kvalitativt og kvantitativt. Biologisk røntgenmikroanalyse udføres på ultratynde snitpræparater i et elektronmikroskop forsynet med en følsom røntgendetektor. I detektoren analyseres energiindholdet i den røntgenstråling, som udsendes, når præparatet påvirkes af en elektronstråle.

Kvantitative analyser kan udføres på biologiske præparater men kræver sammenlignende målinger på velegnede standardpræparater og kan kun udføres på kontrasterede, ikke osmiumfixerede snitpræparater.

Kvantitativ biologisk røntgenmikroanalyse er en metode under udvikling. Dens værdi består i, at den tillader korrelering af biokemiske og morfologiske data. Metoden kan med fordel anvendes i studiet af keratiniseringsprocessen. Der foreligger en betydelig biokemisk viden om hårets proteinsammensætning. Det er almindelig antaget, at såvel svovlrige som svovlfattige proteiner indgår i håret under dets dannelse i hårfolliklen. Det er derimod ikke klarlagt, i hvilket niveau i hårfolliklen disse proteiner syntetiseres, eller i hvilken mængde de indgår i forskellige cellulære strukturer i hårfolliklens celler. Dette søges belyst ved kvantitativ røntgenmikroanalyse. Specielt undersøges svovlindholdet i følgende strukturer før og efter de respektive cellers passage gennem hårfolliklens keratogene zone: Keratinfibriller i hårets cortex-celler, granula (med et svovlindhold over 10%) i hårkutiklens celler og trichohyalin-granula i cellerne i hårfolliklens indre rodske (H. Jessen).

Regulation af kolesterolsyntesen i frisk isolerede humane blodceller og dyrkede fibroblaster:

Studiet af interaktionen mellem det kolesterolrige plasmalipoprotein LDL (Low Density Lipoprotein) og forskellige celletyper, både friskisolerede og dyrkede, er blevet fortsat. Formålet er at undersøge såvel optagelsesmekanismen som de metaboliske konsekvenser.

Den cellulære interaktion med LDL er af væsentlig betydning for adskillige både normale og patogene processer. Når LDL bindes og internaliseres, forsynes det cellulære stofskifte med den nødvendige kolesterol. Samtidig reguleres derved blodets indhold af LDL og kolesterol, der igen er direkte relateret til risikoen for udvikling af åreforkalkningssygdom. Endvidere er en central komponent i udviklingen af den atheromatøse karlæsion interaktion mellem LDL, eventuelt modificeret LDL, og forskellige celler i karvæggen, som myointimale celler og monocytter fra blodet sekundært omdannet til makrofager og siden skumceller.

I det forløbne år har arbejdet omfattet følgende projekter:

1. Interaktion mellem dyrkede fibroblaster (humane med og uden LDL-receptor defekt og murine)

og LDL og andre makromolekyler undersøgt ved biokemiske og elektronmikroskopiske metoder (Karin Nilausen, i samarbejde med B. van Deurs, Medicinsk-anatomisk institut A).

2. Studier af hvorledes ændringer i plamakoncentrationen af LDL, in vivo, hos patienter med familiær hypercholesterolæmi påvirker LDL- og cholesterolfstoftskiftet i frisk isolerede lymfocytter og monocytter fra blodet (Karin Nilausen).

3. Problemet om identitet mellem LDL- og immunoreceptorer, omtalt mere detaljeret i årbogen for 1980, er fortsat under studium med forbedret metodik (Karin Nilausen).

Alkohols og tetracyklins indflydelse på fostervæv:

Undersøgelser af præparationen af fostervæv, der er faringsmæssigt er vanskelig (jfr. årbog 1979 og 1980) er afsluttet.

Resultaterne fra ovennævnte undersøgelser er brugt til karakterisering af et normalmateriale. Man har fortsat undersøgelser af alkohols og tetracyklins indflydelse på fostervæv og emaljedannende væv. Som forsøgsdyr er anvendt minipigs, hvis midttermfostres lever og tandanlæg er udtaget til ultrastrukturelle undersøgelser, efter at mater har indtaget betydelige doser alkohol eller tetracyklin i en 2-ugers periode af graviditeten (P. Rømert, i samarbejde med M.E. Matthiessen, Medicinsk-anatomisk institut A).

Struktur og innervation af tarmmuskulatur, med specielt henblik på betydningen af tarmens interstitielle celler:

Musens tyndtarm er principielt opbygget som tyndtarmen hos større pattedyr, men er på grund af sin ringe tykkelse særlig velegnet for detaljerede topografiske og morfologiske studier. Blandt tarmmuskulaturens interstitielle celler kan identificeres cellepopulationer, der må formodes at have væsentlige regulerende og integrerende funktioner i tarm-peristaltikken (se årbøgerne 1978 og 1979). En af disse cellepopulationer, ofte refereret til som »Cajal's institielle celler« (CIC), danner en inkomplet skede omkring Auerbach's nerveplexus i interstitiet imellem tarmmuskulaturens 2 hovedlag. Vore resultater, sammenholdt med andre elektro-fysiologiske undersøgelser af lokalisationen af tarmens pacemaker-aktivitet (slow waves), giver væsentlige holdepunkter for, at CIC er tarmens pacemaker-celle. Som en funktionel test af denne hypotese udnytter vi den iagttagelse, at CIC kan selektivt vitalfarves med methylenblåt, og undersøger effekten heraf på tarmmuskulaturens elektriske aktivitet.

I relation til et andet af tyndtarmens nervernet, plexus muscularis profundus (PMP), har vi lys- og elektronmikroskopisk identificeret en rigt innervet

interstitialcelle-type, der – morfologisk – er indskudt mellem nerver og muskulatur. Idet den fysiologiske betydning af PMP er ukendt, søger vi at kortlægge de cellulære relationer, samt at opnå en identifikation af forskellige typer nerve-terminaler i PMP.

Blandt tarmens interstitielle celler kan udskilles en celletype, som ultrastrukturelt kan klassificeres som en macrophag-lignende celle (MLC). Vi søger ved korrelerede lys- og elektronmikroskopiske metoder at beskrive disse cellers topografiske fordeling i tarmmuskulaturens interstitier, deres relationer indbyrdes og til andre celler, samt cellernes phagocytære egenskaber (H. Mikkelsen, J. Rumessen, L. Thuneberg).

Komplementlyse:

I fortsættelse af tidligere rapporterede undersøgelser over serum-komplementproteinernes cytolytiske mekanisme (se årbøgerne 1977-'80) har vi i indeværende år arbejdet på at karakterisere strukturen af det amfilfile C5b-8(m) kompleks og det hydrofile SC5b-8 kompleks. Vi har endvidere undersøgt bindingen af serum S-protein til detergentsolubiliserede C5b-9(m) komplekser, som ved binding af dette protein antager hydrofile egenskaber. Vi har gennem disse undersøgelser bl.a. opnået yderligere sikkerhed for den topografiske lokalisation af C5b-9 (m) kompleksets apolære molekyløverflade.

Ved undersøgelser af det bakterielle toxin α -staphylolysin, har vi fundet en række principielle analogier til C5b-9(m) komplementkomplekset i dets cytolytiske mekanisme, idet dette toxin synes at danne en hul cylinder, som ved hydrofob interaktion er forankret i targetcellemembranen og etablerer en pore af ca. 30 Å diameter. Under dette arbejde opdagede vi, at det hydrofile 3 S α -staphylolysin molekyle, der er byggestenen i det membranbundne, cytolytiske 12 S staphylolysin-oligomer, ved kontakt med deoxycholatmiceller spontant overgår til en 12 S amfilfil form, formentlig helt identisk med det oligomer, der findes bundet til membraner lyseret med nativt α -staphylolysin. Vi har fulgt disse observationer op med en undersøgelse af toxinets binding til humant low density lipoprotein (LDL).

I ovennævnte arbejder er kravene til højopløsnings-elektronmikroskopi blevet stedse skærpede, og vi har i det forløbne år lagt en indsats i forbedringer af den anvendte elektronmikroskopiske teknik, ligesom vi har indledt udvikling og indarbejdning af metoder til korrektion af elektronoptiske afbildningsfejl og analyse af elektronmikroskopiske optagelser ved filtrering og rekonstruktion af optisk fourier-transformerede fotografiske negativer (J. Trantum-Jensen, i samarbejde med S. Bhakdi, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Giessen, Vesttyskland).

Hjertet:

I fortsættelse af tidligere rapporterede undersøgelser over hjertets afferente innervation (se årbøgerne 1976-'79) har vi i indeværende år videreført undersøgelserne af en efferent komponent til hjertets atriale tryk- og strækreceptorer (J. Tranum-Jensen).

Blod-hjerne barrieren under normale og eksperimentelle forhold:

Under normale forhold er der i hjernen en meget beskeden transport af proteinstoffer fra blodet, gennem vægbeklædningen af hjernens mindste arterier (arterioler), til det omkringliggende hjernevæv og til cerebrospinalvæsken. Dette er sandsynliggjort på grundlag af elektronmikroskopiske undersøgelser med anvendelse af tracertechnikker foretaget på mindre forsøgsdyr. Den iagttagne permeabilitet kan øges under visse eksperimentelle forhold som akut hypertension forårsaget af kemiske stoffer eller ved behandling med ect eller flere elektrochok. Desuden fremkalder iskæmi en forøget permeabilitet. Det er ligeledes blevet vist, at indgift af blyforbindelser ikke ændrer permeabilitetsforholdene overfor traceren peberrodsperoxidase, der har en molekylvægt på 40.000. I øjeblikket undersøges effekten på permeabiliteten af hypertensisk ureaopløsning, injiceret i a. carotis interna. Endelig fortsættes med elektronmikroskopiske undersøgelser af hjernekarvæggenes permeabilitet under andre former for trykføring end ovenfor anførte (E. Westergaard, i samarbejde med H.E. Brøndsted, Medicinsk-fysiologisk institut A, og T.G. Bolwig, M.M. Hertz, R. Hemmingsen, D. Barry, Psykokemisk institut, Rigshospitalet).

Redaktion af videnskabelige tidsskrifter:

H. Moe og F. Bojsen-Møller er medredaktører af tidsskriftet *Acta Anatomica*.

O. Behnke er medredaktør af tidsskrifterne *European Journal of Cell Biology* og *Cell Biology International Reports*.

Universitetshverv:

O. Behnke har i det forløbne år været dekan for Det lægevidenskabelige Fakultet.

H. Jessen er medlem af Forskningsrådenes Elektronmikroskopiudvalg.

E. Westergaard er medlem af National Science Foundation, Washington, D.C., USA.

Pris:

J. Tranum-Jensen har sammen med S. Bhakdi, Giessen, Vesttyskland, modtaget hædersprisen Konstanzer Medizinisches Förderpreis.

Publikationer:

Anderson, R.H., A.E. Becker, J. Tranum-Jensen & M.J. Janse, 1981: Anatomico-electrophysiological correlations in the conduction system – a review. *Brit. Heart J.* 45: 67-82.

Behnke, O., 1981: Forskningens vilkår i den offentlige sektor. *Ugeskr. Læger* 143: 2507-2510.

Bhakdi, S., R. Füssle & J. Tranum-Jensen, 1981: Staphylococcal α -toxin: oligomerization of hydrophilic monomers to form amphiphilic hexamers induced through contact with deoxycholate detergent micelles. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78: 5475-5479.

– & J. Tranum-Jensen, 1980: Re-incorporation of the terminal C5b-9 complement complex into lipid bilayers: formation and stability of reconstituted liposomes. *Immunology* 41: 737-742.

– & J. Tranum-Jensen, 1981: Molecular weight of the membrane C5b-9 complex of human complement: characterization of the terminal complex as a C5b-9 monomer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78: 1818-1822.

Bojsen-Møller, F., 1981: Kan ligamenter blive trætte? Symposium om »lokal træthed« (Ed. Fl. Bonde-Petersen), København, p. 106-122.

– & B.G. Andersen, 1981: Synchronization of a multicomponent display technique in gait analysis. I: Computing in Medicine, Strathclyde Bioengineering Unit, Glasgow, p. 1-8.

– B. van Deurs, J. Rostgaard, J. Rumessen & L. Thunberg, 1981: Dine organ genomsåddade. *Forskning och Framsteg* 5: 38-41.

Füssle, R., S. Bhakdi, J. Tranum-Jensen, A. Szigoleit & H.J. Wellensiek, 1981: On the mechanism of membrane damage by α -staphylolysin: isolation of α -staphylolysin from target membranes and reconstitution into liposomes. In: *Staphylococci and Staphylococcal Infections* (Ed. J. Jeljaszewicz), Zbl. Bakt. Suppl. 10, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, p. 223-230.

– A. Szigoleit, J. Tranum-Jensen, T. Kranz & H.J. Wellensiek, 1981: On the mechanism of membrane damage by staphylococcus aureus α -toxin. *J. Cell Biol.* 91: 83-94.

Hertz, M.M., T.G. Bolwig, Ph. Grandjean & E. Westergaard, 1981: Lead poisoning and the blood-brain barrier. *Acta neurol. scand.* 63: 286-296.

Hussain, M.M., J. Tranum-Jensen, O. Norén, H. Sjöström & K. Christiansen, 1981: Reconstitution of purified amphiphilic pig intestinal microvillus aminopeptidase. *Biochem. J.* 199: 179-186.

Laursen, H. & E. Westergaard, 1981: The permeability of the blood-brain barrier and cell membranes to horseradish peroxidase in hyperammonaemia. *Acta Neuropathol.* 54: 293-299.

Meinertz, H., O. Faergeman, K. Nilausen, M.J.

- Chapman, M. Laplaud & S. Goldstein, 1981: Effect of Casein and Soy protein formula Dietson human plasma lipoproteins. *Europ. Lipoprotein Club*, 21 (abstract).
- Moe, H., 1981: Adaptation of arterioles to moving capillaries. *Acta Anat.* 109: 369-377.
- Nilausen, K. & H. Meinertz, 1981: On the relationship of low density lipoprotein – and immunoregulatory receptors of human lymphocytes. IVth Scand. Symposium on Atherosclerosis Res., p. 33 (abstract).
- Rostgaard, J. & O. Frederiksen, 1981: Fluid transport and dimensions of epithelial cells and intercellular spaces in frog gallbladder. *Studies in the living state, and during processing for electron microscopy.* *Cell Tissue Res.* 215: 223-248.
- Rømer, P. & M.E. Matthiessen, 1981: Swelling of mitochondria in immersion-fixed liver tissue. *Acta Anat.* 109: 332-338.
- Thorball, N., 1981: FITC-dextran tracers in microcirculatory and permeability studies using combined fluorescence stereo microscopy, fluorescence light microscopy and electron microscopy. *Histochem.* 71: 209-233.
- Thuneberg, L., J.J. Rumessen & H.B. Mikkelsen, 1981: The interstitial cells of Cajal: intestinal pacemaker cells? *Z. Gastroenterologie* 19: 405 (abstract).
- Tranum-Jensen, J. & O. Behnke, 1981: Acetylcholinesterase in the platelet-megakaryocyte system. I. Structural localization in platelets of the rat, mouse, and cat. *Europ. J. Cell Biol.* 24: 275-280.
- 1981: Acetylcholinesterase in the platelet-megakaryocyte system. II. Structural localization in megakaryocytes of the rat, mouse, and cat. *Europ. J. Cell Biol.* 24: 281-286.
- M.J. Janse, J.W.T. Fiolet, W.J.G. Krieger, C.N. d'Almoncourt & D. Durrer, 1981: Tissue osmolality, cell swelling, and reperfusion in acute regional myocardial ischemia in the isolated porcine heart. *Circ. Res.* 49: 364-381.

F. Bojsen-Møller

4: Anthropologisk Laboratorium

Stab:

2 deltids videnskabelige assistenter, 2 odontologiske konsulenter, 2 forskningsstipendiater, 1 deltidsmedhjælp.

Forskningsvirksomhed:

Laboratoriets rutinemæssige opgaver i form af un-

dersøgelse af skeletfund m.v. fra Danmark og Grønland er fortsat på sædvanlig vis.

Forskningsstipendiat Berit Sellevold er i gang med at afslutte sit arbejde om befolkningen i Danmarks jernalder.

Forskningsstipendiat Pia Bennicke er i gang med at afslutte sit arbejde over sygelige forhold i oldtid og middelalder.

Publikationer:

- Bennicke Pia & Christoffersen J: Et hoved kortere. *SKALK* 1981; 10-13
- Skeletforskning – sygdom og sundhed i oldtiden. I: *Humaniora* 1981 Beretning fra Statens Humanistiske Forskningsråd 1978-80; 4: 177-182.
- Menneskeskeletterne fra Asnæs-gravpladsen. II Sygdom og Sundhed. »Fra Holbæk Amt« 1981: 39-46.
- Fortidens kranieoperationer. Årsskrift 1981. Vær-løse historiske forening.
- Menneskelige skeletfund fra Danmarks forhistoriske perioder. Foredrag på Folkeuniversitetet, Svendborg. 21.1.81.
- Biologisk Antropologi i Danmark. Foredrag ved symposium »Nordisk Humanarkæologi«, Vasa, Finland. 25-27.6.81. inviteret.
- Sundhed og Sygdom blandt fortidens mennesker. Foredrag på Folkeuniversitetet, København. Emne-kursus: Naturvidenskab og arkæologi. 25.11. 81
- Jacobsen, J., Jørgensen, J. Balslev, Kreiborg, S. & Jensen, N.S.: Kong Valdemar Atterdag: antropologisk fund under en odontologisk synsvinkel. *Tandlægebladet* 1981, 85.1:9-16.
- Jørgensen J. Balslev: Skeletfund fra Jelling Kirke. *Oldskriftsselskabet.* Foredrag 17.2. 81.
- Liv og helbred i middelalderen. Løgumkloster Højskole 10.7. 81.
- Anthropologi. Folkeuniversitetet, København. Naturvidenskab og arkæologi. foredrag 4.11. 81.
- Danmarks Konger i middelalderen. Vesterbro-Frederiksberg lægeforening. 28.9.81. foredrag.
- Udgravningerne i Jelling Kirke. Lægemødet. Ho-bro. 23.11.81. foredrag.
- Middelalderens sygdomme. Inst. f. Middelalder-arkæologi. 25.11.81. foredrag.
- og Pedersen PO. Undersøgelsen af de jordiske rester af Kong Christian III og Dronning Dorothea i krypten under Helligtrekongers Kapel i Roskilde Domkirke 1979-1980. *Antropologisk Laboratorium, København.* Publ. nr. 14.
- P.O. Pedersen: Zahnarzt und Anthropologie. *ZWR. Das Deutsche Zahnärzteblatt*, 89. Jahrg., Oktober 1980.
- Dental Caries in Greenland before World War II. Abstract 5th International Symposium on Circumpolar Health, August 1981, p. 34.

Foredrag:

Om tandsygdomme i Grønland før og nu. International Symposium on Circumpolar Health, København august 1981.

Tandsygdomme i Grønland. Grønlandsmedicinsk Selskab, København marts 1981.

Historiske personers tænder og tandsygdomme. Dansk retsodontologisk Forening, København november 1981.

Nogle patologiske forandringer i de hårde tandvæv. Dansk retsodontologisk Forening, København november 1981.

Udstilling:

Tandplejen i Grønland gennem tiderne. International Symposium on Circumpolar Health, København august 1981.

Forskning:

I hele 1981 er odontologiske undersøgelser af grønlandske mumier samt dansk kraniemateriale fortsat.

Sellevoild B. Menneskelige skeletfund fra jernalder og vikingetid i Danmark. Folkeuniversitet i Svendborg. 28.1. 81.

– Menneskeskeletterne fra Asnæs-gravpladsen. I køn, alder og arvelige træk. »Fra Holbæk Amt«, Årsskrift 1981. 33-38.

Gæster:

Christy G. Turner, University of Arizona.

Kenneth H. Jacobs, University of Texas.

David A. Thomson, University of Connecticut.

Minna Ivanova Nikolova, plovdiv Universitet, Bulgarien (3 mdr.)

Fysiologi

I: Medicinsk-fysiologisk Institut A

Stab:

1 professor, 11 lektorer, 2 ingeniører, 2 seniorstipendiater, 2 kandidatstipendiater, 1 værkstedsleder, 3 teknikere, 3 lærlinge, 7 1/8 laboranter, 2 2/5 sekretærer.

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsvirksomhed er organiseret på den måde, at flertallet af de videnskabelige medarbejdere samarbejder i forskergrupper, der koncentrerer sig om løsning af opgaver indenfor specificerede felter, således at de enkelte medlemmer af arbejdsgruppen belyser hovedproblemet fra forskellig side. Grupperne er ikke hierarkisk opbygget, men forskerne er sidestillet og forenet i en fælles interesse om et emne. Til grupperne er der foruden det fastansatte videnskabelige personale knyttet gæsteforskere fra ud- og indland, stipendiater samt studenter. Hvert år udgiver instituttet en detaljeret intern årsrapport over det videnskabelige arbejde, hvor hver enkelt medarbejder redegør for forløbet af sin forskning. Denne årsrapport kan rekvireres af interesserede ved henvendelse til instituttets sekretariat.

Som helhed ligger instituttets samlede forskningsemner indenfor området membrantransport, der omhandler stofbevægelse over en lang række forskellige membranfaser i organismen, under såvel normale som patologiske forhold. Til dette formål foretages undersøgelser på hele organer, vævsfragmenter, enkelte cellelag eller enkelte celler. De fleste af forskergrupperne har nær kontakt med forskere indenfor tilsvarende felter i udlandet, ganske særlig i England og USA. Der er afholdt 24 institutseminarer i årets løb, hvoraf 8 er givet af udenlandske gæster. I anledning af besøg af prof. F. Plum (Cornell University, New York) afholdtes et heldags-symposium med bidrag af instituttets medarbejdere.

Kapillærfysiologisk arbejdsgruppe:

(M. Bundgaard, C. Crone, O. Christensen, J. Frøkjær-Jensen, S.-P. Olesen).

Kapillærerne eller hårkarrene udgør den mindste enhed i kredsløbet. Det er i disse mikroskopiske kar, at næringsstoffer samt ilt og kuldioxid udveksles mellem blod og celler. Der er altså her tale om vitale funktioner for organismen. Hårkarrene er ca. 1 mm lange og nogle få tusindedele millimeter tykke, således at undersøgelse af forholdene i et enkelt hårkar må foregå under mikroskop. Problemerne undersø-

ges dels ved forsøg på enkelte hårkar, dels ved at studere den mikroskopiske opbygning af hårkarrenes væg. Formålet er i sidste instans at forstå udvekslingsprocesserne i relation til den struktur, som kapillærvæggen har. I kapillærfysiologien skelnes mellem transport af »små« molekyler og af »store« molekyler, hvor grænsen ligger ved en molekylstørrelse på ca. 30 Å. Medens forståelsen af små molekylers passage gennem kapillærvæggen nu er kommet meget langt, er der stadig problemer med at forstå passagen af »store« molekyler, og vi agter i de kommende år at sætte ind på dette område, ligesom vi også vil gå igang med at udrede, hvad der sker, når hårkarrenes permeabilitet tiltager (som under betændelsestilstande) – et område, der er meget uklart for øjeblikket.

Blandt de vigtigste resultater fra det forløbne år kan flg. fremhæves: Hidtil har kapillærerne i mesenterialmembranen været foretrukket som studieobjekt, da de er så let tilgængelige. Man har haft den optimistiske forestilling, at man her stod overfor et »typekapillær«, hvis egenskaber var almene. Dette viser sig ikke at være tilfældet. I laboratoriet er der udviklet en muskelpræparation med bevaret circulation. Hertil anvendes en uhyre tynd frømuskel, som er gennemskinnelig for lys. Ved hjælp af denne præparation har vi nu foretaget de første målinger på enkelthårkar i muskler, og det har vist sig at deres gennemtrængelighed for ioner er ca. 5-10 gange mindre end mesenterialkapillærets, ligesom deres elektriske modstand tilsvarende er ca. 10 gange større. Disse resultater er helt nye og interessante derved, at bygningen af de to typer af kapillærer i elektronmikroskopet ikke udviser klare forskelle – et problem som vi vil forsøge at udrede nærmere. I samarbejde med en amerikansk kapillærgruppe (Univ. of Davis, California) er der foretaget bestemmelser af vandbevægelsen gennem disse muskelkapillærer. Denne er ligeledes ca. 5-10 gange lavere end i mesenteriet. Reflektionskoefficienten (der angiver størrelsen af diffusionskanalen) er mærkelig nok identisk med mesenterialkapillærets, hvilket kunne tyde på, at den enkelte diffusionskanal er ens i de to vævs hårkar, men at tætheden af diffusionkanaler er forskellig.

Som nævnt i tidligere årsrapporter har hjernens hårkar i en del år været et hovedemne i gruppens forskning. Frøhjernen har vi nu karakteriseret dels elektrofysiologisk, dels elektronmikroskopisk. Man har længe diskuteret, om den meget store tæthed af hjernekapillæret skyldes et særlig tæt cellelag eller en ydre beklædning med nerveceller. Frøhjernen har lige så stor tæthed for stofbevægelse som pattedyrenes, men i modsætning til disse er karrene på hjerneoverfladen ikke dækket af nerveceller (glia). Denne heldige omstændighed gør det nu muligt med sikkerhed at sige, at den store tæthed af membranen skyldes, at de enkelte endothelceller er

hæftet meget tæt sammen, og at dette forhold alene forklarer blod-hjerne-barrierens meget specielle permeabilitetsforhold.

Imidlertid viser komparative undersøgelser på forskellige dyrearter, at ikke alle dyr benytter endotelceller til at tilvejebringe tæthed af hjernekapillærer. I samarbejde med en engelsk-amerikansk forskergruppe er der foretaget forsøg ved det marinbiologiske laboratorium i Plymouth med senere bearbejdelse af det elektronmikroskopiske materiale i København. Som studieobjekt er benyttet blækspruttehjernen. Her har det overraskende vist sig, at det er nervecellerne (glia) udenpå kapillærerne, der udgør blodhjerne-barrieren. Således er gliacellerne knyttet sammen af meget tætte forbindelsessystemer (cellekontakter), der ikke er gennemtrængelige for sporstoffer som horseradish peroxidase eller ionisk lanthan. Dette arbejde fuldender foreløbigt mange års arbejde med at klarlægge blodhjerne-barrierens komparative fysiologi og anatomi. Forsøgene på frøhjernens kapillærer fortsætter nu med anvendelse af elektrofysiologisk teknik i den hensigt, at belyse membranens selektive ionpermeabilitet.

Neurobiologisk arbejdsgruppe:

(J. Abott, H.E. Brøndsted, M. Bundgaard, O. Christensen, C. Crone, H. Cserr, C. Font, A. Gjedde, J. Gyring, M. Franck, A.J. Hansen, C. Kjeldsen, M. Lauritzen, E. Siemkowitz og R. Wennberg).

Gruppen arbejder indenfor et bredt område af, hvad vi kalder »humoral neurobiologi«. Hermed menes helheden af de processer, der knytter sig til nervecellernes miljø, blodforsyning, tilpasning til forskellige fysiologiske og patofysiologiske situationer, visse sider af stofskifteprocesserne, cerebrosignalvæksen o.lign. Området ligger udenfor det klassiske neurofysiologiske område, hvor der især arbejdes med elektrofysiologisk teknik, men ikke mindst gennem Sokoloff's autoradiografiske metode til måling af regionale stofskiftehastigheder i hjernen, er humoral neurobiologi et område i vækst. Oprindelig er interessen for disse forhold udsprunget af studierne over blodhjernebarrierens transportfysiologi, og kendskabet til hvorledes hjernens vigtigste næringssubstrat, glukose, passerer ind i hjernen fra blodet ved en lang række forskellige tilstande (anæstesi, adaptation til sult og forhøjede blodglukose-koncentrationer) er væsentlig udvidet i de seneste år gennem arbejdsgruppens indsats. Den detaljerede mekanisme, hvorved glukose transporteres gennem blodhjerne-barrieren, er dog endnu meget dunkel, udover at det kan fastslås, at det drejer sig om såkaldt »facileret« diffusion (som kendes fra andre celletyper, men ikke fra andre kapillærendotheler). Det har vist sig, at beskrivelsen af glukosetransportprocessen kræver en mere detaljeret matematisk analyse end før anvendt,

og en del arbejde har været koncentreret herom. Dette har resulteret i en stor reviewartikel, som kritisk belyser disse vanskelige kinetiske forhold, ligesom der er gjort opmærksom på en række nødvendige korrektiler til Sokoloff-teknikken, når denne anvendes ved forskellige niveau'er af glukose i blodet. Disse forhold er af praktisk betydning ved anvendelse af Sokoloff-metoden til vurdering af forholdene ved lavt blodsukker og ved iltmangel i hjernen og vil nok påkalde sig en del interesse. I samarbejde med en amerikansk forskergruppe er der foretaget en computeranalyse af tidligere glukosetransportdata i lys af vor nuværende viden, og det viser sig at fortolkningen på flere punkter har måttet ændres.

Der er to spørgsmål af særlig interesse vedrørende glukosetransporten: a) hvorledes tilpasses den til skiftende stofskiftehastigheder i nervecellerne i hjernen, b) hvorledes er den molekulære mekanisme ved transportprocessen. Gennem forsøg på rottehjernen, udført under varierende betingelser er det fundet, at der dels er tale om at kapillæroverfladen i hjernen undergår funktionel ændring (rekruttering), men at der endvidere sker »varige« ændringer i endotelcellernes transportproteiner. Sådanne forhold (adaptation) kendes fra andre cellesystemer, men har ikke været kendt før for hjernenendothelets vedkommende. Fastholdes en forhøjet glukosekoncentration i blodet gennem længere tid (som hos diabetikere, hvis sukkersyge ikke er erkendt eller utilstrækkeligt behandlet) så omlægges glukosetransporten på hensigtsmæssig måde, idet transportkapaciteten går ned. Dette vil – alt andet lige – stabilisere glukosekoncentrationen i hjernen. Hvis nu blodsukkerkoncentrationen nedsættes med insulin som led i behandling af sukkersygen, kan det ske, at glukosetransporten ind i hjernen bliver utilstrækkelig på et koncentrationsniveau, der hos »normale« ville være passende. Blodsukkerkoncentrationen må altså ikke sænkes for pludseligt hos personer, der gennem nogle dage har haft for højt glukoseniveau i blodet. Det er interessant, at disse adaptationsprocesser genfindes i epithelvæv (se redegørelse fra epithelfysiologisk arbejdsgruppe) og fundet harmonerer helt med den opfattelse vi er nået frem til, at hjerneendothelet i virkeligheden er et »tæt« epithel. Denne analogi kan være overraskende, når man tænker på at hjerneendothelet kun er under en tusindedel millimeter tykt, men konklusionen synes nu sikker.

Afliniteten af forskellige glukoselignende molekyler (analoger) til transportsystemet i blodhjerne-barrieren er bestemt i den hensigt at karakterisere de molekulære mekanismer, der er nødvendige for binding til membrantransportproteinerne. Hydroxyl-grupperne i 1, 3 og 4-stillingen i glukosemolekylet skal være frie for at transport kan finde sted gennem det specifikke system. Desuden forekommer der en meget begrænset uspecifik transport af ringe hastig-

hed. Det er nu hensigten at prøve at klarlægge om tilstedeværelse i blodet af galaktose ændrer glukoseaffiniteten i transportsystemet. Herigennem kunne der måske bidrages til belysning af den skadelige virkning af galaktose i blodet (galaktosæmi).

Gennem flere år har vi beskæftiget os med spørgsmålet om, hvad der forklarer at hjernen beskadiges så alvorligt af selv få minutters ophævet blodforsyning (som ved hjertestop) eller mangel på ilt (drukning eller narkoseulykker). Undersøgelserne foregår på rotter, der udsættes for totalt ophævet blodforsyning i 10 minutter, hvorefter dyrene tages ud af bedøvelsen og deres genopvågnen studeres, ligesom de neurologiske følger karakteriseres. Under disse forsøg har det vist sig, at hvis blodglukosekoncentrationen i blodet forøges forud for (og under) stoppet af blodforsyning, således at hjernen, når blodet atter begynder at strømme, modtager forøget glukosetilbud (samt indeholder større mængder under selve stoppet) så reduceres overlevelsen og hjernerestitutionen meget stærkt. Denne ganske uventede effekt har ikke en indlysende forklaring. Man kunne tværtimod vente, at forhøjet glukosekoncentration ville gøre det muligt længere at opretholde hjernens stofskifte, men selvom dette i princippet er tilfældet, er der andre skadelige virkninger, som vi antager skyldes en større ophobning af mælkesyre, som øger vævets surhedsgrad til kritisk høje værdier. Under forsøgene har det overraskende vist sig, at det formentlig særlig er perioden efter at gennemblødningsstoppet er ophævet, som er farlig for hjernefunktionen, idet iltoptagelsen til at begynde med kan være ganske pæn, hvorefter den stog og roligt falder til kritisk lave værdier i løbet af en time. En mulighed er, at der optræder unormal stærk elektrisk hjerneaktivitet i den »postanoksiske« periode (som giver sig til kende i form af kramper). Herpå kunne det forhold pege, at dæmpning af den elektriske aktivitet med epilepsihæmmende stoffer forbedrer overlevelsen. Det har videre vist sig, at efter ophævelsen af den standse blodforsyning til hjernen er modstanden mod blodets cirkulation gennem hjernen forøget. Dette meget uheldige forhold er særlig farligt, hvis blodtrykket ikke er oppe på normalværdien (det er f.eks. tilfældet hvis en person har haft hjertestop). Terapeutisk er det derfor meget vigtigt at have et normalt eller let forhøjet blodtryk i denne vulnerable periode. Men desuden er der det problem, at blodforsyningen ikke er jævnt fordelt i hjernen, men ujævn, således at visse hjerne dele får en større blodforsyning end resten, hvilket er særdeles farligt for restitutionen. Hertil kommer, at mikroskopiske undersøgelser har vist, at visse nerveceller er langt mere sårbare for iltmangel end andre. Dette gælder især celler i den såkaldte »hippocampus«-region – et forhold man ikke tidligere har været klar over. I det hele taget er det påfaldende, hvor sparsomme oplysninger der fo-

religger om en så vigtig tilstand som følger efter hjerneanoksi.

Som led i udforskningen af disse problemer er der foretaget bestemmelser af forholdene i enkelte nerveceller under iltmangel, og det viser sig, at nervecellemembranen efter nogle få minutter bliver abnormt gennemtrængelig for ioner, hvilket hindrer nervecellen i at blive aktiveret. Dette kan skyldes, at iltmangelen forhindrer, at den cellulære calciumkoncentration holdes lav. Hvis calciumkoncentrationen øges, så stiger kaliumpermeabiliteten og cellen bliver aktivtetsmæssig »død«. Denne iagttagelse stemmer godt med det forhold, at elektroencefalogrammet efter få minutters anoksi bliver »fladt«, som tegn på ophævet neuronaktivitet (dette behøver i og for sig ikke at betyde, at hjernen ikke kan genoplives, men hvis det »flade« EEG har varet i mange timer, er der naturligvis ingen muligheder for genoplivning).

Under iltmangelen sker der i øvrigt voldsomme skift af væske fra rummet udenfor cellerne ind i disse, der svulmer kraftigt op, hvilket givetvis også er uheldigt for cellefunktionen. Samtidig løber der NaCl ind i det intracellulære rum, medens der tabes kalium. Således stiger kaliumkoncentrationen udenfor cellerne ca. 20-30 gange. Dette er fundet v.hj. af kaliumfølsomme mikroelektroder anbragt i hjernen, udenfor nervecellerne. Det er vist, at der ikke er en nær sammenhæng mellem stigningen i kaliumkoncentrationen og chancen for senere overlevelse.

Det skal endvidere nævnes, at den særlige tilstand, som hjernen kan komme i ved pludselig kraftig mekanisk påvirkning (»spreading depression«) indebærer en pludselig kortvarig forøgning af kaliumkoncentrationen udenfor nervecellerne, der normalt hurtigt reduceres igen. Under den forhøjede kaliumkoncentration må det antages, at hjernen er helt funktionsløs, og man kunne tænke sig, at den sjældne sygdom, der hedder »global transitorisk ischæmi« kunne indebære en gennem timer vedligeholdt forhøjet kaliumkoncentration i hjernen, hvilket kunne forklare den længevarende bevidstløshed og senere fuldstændige restitution. Vi fortsætter nu arbejdet på at forstå baggrunden for de dramatiske ionkoncentrationsændringer i hjernen under iltmangel. Laboratoriet har en række internationale kontakter i dette patofysiologiske arbejde og har stillet ekspertise til rådighed for besøgende, der har ønsket at lære anvendelse af ionfølsomme mikroelektroder.

I samarbejde med R. Wennberg (Univ. of Davis, USA) benyttes laboratoriets teknikker til karakterisering af blod-hjernebarrieretransport af bilirubin. Baggrunden for dette arbejde er den sygdom, der hedder »Kernicterus«, som rammer for tidligt fødte børn og kan føre til varige hjerneskader.

Som en anden udvikling af gruppens arbejde, der har betydning for opklaring af sygdomsmekanismer, skal nævnes, at migrænetilstanden kan hænge sam-

men med forbigående pludselige stigninger i hjernens kaliumkoncentration, »spreading depression«, der i efterfasen resulterer i en langvarig forhøjet gennemblødning, således som det forekommer ved større migræneanfald.

Udover de nævnte undersøgelser foregår der også eksperimenter omkring hjernens omsætning af nukleotider og nukleosider (purinstofskiftet). Det viser sig, at hjernen formentlig danner disse vigtige stoffer selv og ikke får dem tilført fra blodbanen. Den eneste »forløber«, der optages fra blodbanen er stoffet uridin. Disse undersøgelser kan foruden den grundforskningsmæssige betydning få konsekvenser for udviklingen af anticancerogene stoffer ved hjerne-svulster. Her er det bl.a. en forudsætning, at stofferne kan trænge over i hjernevæv.

C. Font (Valencia) har undersøgt blod-hjernepassagen af inositol, som indgår i forskellige stofskifteprocesser, og vist, at passagen er meget langsom, hvilket indikerer, at hjernen selv syntetiserer stoffet. I det hele taget tyder mere og mere på, at hjernen indeholder så at sige alle enzymsystemer for syntese af komplicerede stoffer ud fra enkle kemiske forbindelser, hvilket harmonerer med organets ejendommelige stilling som et organ, der så at sige er isoleret fra resten af organismen (kemisk set).

Arbejdsgruppen har afholdt et postgraduat kursus i Humoral Neurobiologi.

Arbejdsgruppe vedrørende stoftransport gennem epithelmembraner:

(Z. Arad, S. Arnason, N. Bindslev, H. Børentsen, O. Christensen, K. Holtug, P. Koch Jensen, B.G. Munck, J. Hedemark Poulsen, G. Rice, E. Skadhauge, Th. Zeuthen).

Gruppens arbejdsfelt er transportfysiologi i bred forstand rækkende fra enkelte celler, cellemembraner, membranfragmenter og enzymer over organer og deres sekreter til hele organismens osmo- og volumenregulation. Arbejdsgruppen har benyttet spytkirtel, tarm, galdeblære og nyre. Man tilsigter at belyse normalfysiologiske forhold, herunder virkningen af hormoner, men også sygelige forandringer, bl.a. ved sukkersyge og sekretorisk diarré, ligesom virkningen af visse farmaka er undersøgt. Nogle undersøgelser har et rent zoofysiologisk sigte, især vedr. fuglenes osmoregulation.

Ved undersøgelser over spytkirtlens funktion har rotten været anvendt som det mest velegnede forsøgsdyr. Undersøgelser over intestinal transport er udført på rotte- og kanintyndtarm, og især den almindelige tamhønsens bagtarme (colon og coprodeum), idet disse organers natriumtransport udviser en usædvanlig adaptation (se indberetningen for 1980). En række elektrofysiologiske undersøgelser har med stor fordel kunnet gennemføres på galde-

blæren fra en paddeart (Necturus). De nyrefysiologiske undersøgelser er udført på rotten.

Transporten af ioner over organernes vægge og kanaler styres af mekanismer i disses slimhinder (epitelcellelaget). I dette lag er de enkelte transportere celler adskilt af de laterale intercellulærrum, hvis barriere er de såkaldte »tight junctions«. Cellerne er ind mod organernes hulrum begrænset af en børstesøm, den luminal membrane, der har andre transportegenskaber end den basolaterale membran, der vender ind mod epitelcellernes blodsider. Ionabsorptionen beskrives ved en model, der er opstillet af H.H. Ussing. Natriumionen diffunderer over den luminal membrane ind i cellen, og føres derefter ved en energikrævende proces i udveksling med kaliumion over den basolaterale membran. Næringsstofferne glucose og aminosyrer føres ind i cellen koblet til natriumtransporten over den luminal membrane. En anden model forklarer sekretion, d.v.s. bevægelse ind i organernes hulrum, af chloridion under indflydelse af de ubikvitære intracellulære signalmolekyler cAMP og cGMP. Disse stoffers koncentration øges i tarmcellerne under indflydelse af hhv. cholera toxin og toxin fra E. coli. Det sidste er ansvarligt for diarré hos spædbørn og antagelig også for almindelig »turistdiarré«. Ophobningen af cAMP kan ikke blot komme i stand ved øget dannelseshastighed, men også ved hæmning af den phosphodiesterase, der fremmer stoffets nedbrydning. Fosfodiesterasen påvirkedes af flere farmaka, bl.a. teofyllin.

Arbejdsgruppen har tolket sine resultater under benyttelse af ovennævnte og af mere komplicerede cellulære og organfunktionsbeskrivende modeller. Disse underkastes i vidt omfang datamatbehandling.

De anvendte eksperimentelle teknikker omfatter unidirektionelle fluxmålinger med isotoper, elektrofysiologiske undersøgelser på isolerede epitelcellelag og intracellulære potentialmålinger med de ved instituttet udviklede ionfølsomme elektroder. Ved en ny teknik, frekvensfluktuationsanalyse, såkaldt »støj«-analyse, er det lykkedes at bestemme antallet af natriumkanaler i den isolerede hønse-coprodeums luminal membrane. En række biokemiske teknikker anvendes til isolering af cellemembraner og membranfragmenter, og en række enzymatiske metoder er tilpasset gruppens arbejdsproblemer. Endvidere er lysmikroskopisk og elektronmikroskopisk teknik anvendt til korrelation af struktur og funktion.

Elektrolyt- og vandtransporten er undersøgt ved hjælp af enzymatisk isolerede acini fra spytkirtler. Det er lykkedes at sandsynliggøre, at spytdannelsen sker ved en transcellulær, sekundært aktiv transport af chloridioner, hvorimod natriumioner »shunter« over tight junctions fra de laterale intercellulærrum. Chloridsekretionen kommer i gang ved en co-transport af chlorid og natrium over den basolaterale membran. Herved trækkes chlorid ind i cellen af na-

trium, som transporteres tilbage til interstitialrummet ved natrium-kalium-udvekslingspumpen, der også er lokaliseret til den basolaterale membran. Således synes det at være natrium(kalium)-pumpen, som også i dette epitel udgør det direkte bindeled mellem kemisk energi (ATP) og iontransport.

Undersøgelser over epitelcellernes natrium- og chloridtransport er under udvikling ved brug af isolering og identifikation af membranfragmenter og måling af transporten i vesikler. Formålet er at udvikle den bedste teknik til separation og identifikation af membranvesikler fra cellehomogenater i hønsens tynd- og tyktarm. Ved separation på sucrose-gradient og brug af forskellige enzymer som markører for fragmenter fra hhv. luminal cellemembran, basolateral membran og mitochondrier, samt endoplasmatisk reticulum og mitochondrie-indermembraner søges vesikler præpareret, som vil tillade undersøgelse af disse cellefragmenters særlige transportegenskaber. Den luminal cellemembran ønskes også karakteriseret v.hj. af stoffer (diuretica), der blokerer natriumkanalerne i denne membran. I samarbejde med professor A.W. Cuthbert, Dept. of Pharmacology, University of Cambridge, er det lykkedes ved studier over disse diureticas binding til den isolerede hønsecoprodeums luminal membran at bestemme antallet af bindingssteder. Dette har vist sig at stemme med det kanaltal, der blev målt ved støjanalysen.

Ussing-kammer er transporten af natrium og chloridion over hønsecolon også undersøgt som funktion af den elektrokemisk drivende kraft. Chloridfluxerne er passive, idet fluxhastigheden er proportional med den elektrokemiske potentialforskelle. Natriumtransporten fra serosa til mucosa (blod til lumen) er passiv, medens absorptionen kan beskrives ved mætningskinetik. Da natriumtransportmekanismen ved adaptation fra lavt til højt indtag af NaCl skifter fra en natriumkanalmedieret transport til en natriumtransport, der er koblet til glukose og aminosyrer, var det værdifuldt at beskrive kinetikken i de to situationer. Den væsentligste forandring er en stærk stigning af den tilsyneladende K_m -værdi fra lav til høj NaCl-adaptation.

Optagelsen af aminosyrer i tyndtarmen er undersøgt i kaninens ileum. Formålet har været at undersøge, om transporten af neutrale aminosyrer transporteres af to systemer, hvoraf et fungerer uafhængigt af natriumionen og et kun under tilstedeværelse af natriumioner, eller om disse aminosyrer benytter samme transportsystem som basiske aminosyrer. En oversigtsartikel over tarmens aminosyretransport er udgået fra laboratoriet.

Den udtalte følsomhed, som hønens kloakepitel udviser for kostens NaCl-indhold, gør dette organ til en fremragende model for den hormonale regulation af natriumabsorptionen i tyktarm og nyre. Vi har

tidligere fundet en beskeden virkning af aldosteron på dette organ. I den videre udredning har vi undersøgt variationerne i flere hormoners koncentration i plasma som funktion af kostens NaCl-indhold, og vi har undersøgt virkningen af inhibitorer på fuldt adapterede dyr, og virkningen af aldosteron og corticosteron (de to vigtigste binyrebarkhormoner hos fugle), samt af arginin-vasotocin (fugles antidiuretiske hormon). Endvidere måles prolactin og renin-plasma-aktivitet i samarbejde med hhv. dr. A. Chadwick, Leeds og prof. H. Nishimura, Memphis, Tennessee. Vore foreløbige undersøgelser viser, at aldosteronkoncentrationen, som venteligt, øges kraftigt ved lavt NaCl-indhold i kosten, men at der samtidig sker signifikante ændringer i koncentrationerne af corticosteron, arginin-vasotocin og prolactin. Interessant for virkningsmekanismen er endvidere, at aldosteron har langt kraftigere virkning givet samtidig med en akut øgning af NaCl-indtagelsen, hvor hormonet tillader epitelet at bevare sit lav-NaCl transportmønster. I denne situation kan den kompetitive inhibitor, spironolacton, som ikke har virkning på det fuldt NaCl-depleterede individs kloakepitel, fuldstændig supprimere aldosteronvirkningen. Disse fund tyder i forbindelse med morfologiske fund på, at adaptationen skyldes en primær forandring induceret af aldosteron, og derefter en sekundær adaptation. Undersøgelser over epitelcellernes hormonbinding planlægges. De morfologiske undersøgelser har vist, at de tidligere fundne »dark«-celler, hvis antal øges fra ca. 2% på høj NaCl-kost til 20% på lav saltkost antagelig repræsenterer særligt mitochondrierige celler. Mitochondrie – densitetsændringen synes at indtræde senere end omslaget af de fysiologiske transportparametre.

De laterale intercellulærrums osmolaritet er undersøgt under transepitelial vandtransport. Mekanismen bag koblingen af vand- og ion- (især NaCl) transporten ved absorption og sekretion over epitelier er et vigtigt fysiologisk problem, og ikke endeligt afklaret. Hovedspørgsmålet er i dag, hvilken fraktion af vandet der passerer cellen og hvilken mellem cellerne. Problemet er belyst ved undersøgelser under brug af ionfølsomme mikroelektroder i *Necturus* galdeblære. Undersøgelserne tyder på, at laterallummenes NaCl-koncentration ikke besidder den nødvendige hyperosmolaritet til at forklare den transepitelliale vandtransport ved simpel osmose gennem cellerne. Væskens i laterallummenes synes nemlig at være iso-osmolær med ydervæskerne.

Numeriske modeller (i samarbejde med H. Bærrentsen) til analyse af eksperimentelle data for iontransporten i »lække«-epitelier har vist, at transporten af Na^+ , Cl^- og K^+ kan beskrives ved simple permeabiliteter, en Na^+/K^+ -pumpe med koblingsforholdet 3/2, samt en Na/H^+ og en $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ exchangemekanisme på luminalmembranen. Disse

to neutrale exchangemekanismer kobles via det intracellulære $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$ -system og er således ukendelige fra en NaCl cotransport.

Patogenesen ved den svigtende nyrefunktion ved langvarig sukkersyge er undersøgt på eksperimentelt diabetiske rotter, hvor ensidig nyrefjernelse har øget de sygelige forandringer i den anden nyre. Denne eksperimentelle model belyser den sendiabetiske nyres funktion, især sammenhængen mellem faldet i filtrationspermeabilitet og de kompensatoriske mekanismer, der opretholder ultrafiltrationen.

Den normale nyres funktion er undersøgt på rotten, især udmalkningen af papillen, d.v.s. hvorledes den færdige urin presses ud af nyrekanalerne.

I samarbejde med flere udenlandske gæsteforskere er en række problemer vedr. fugles osmoregulation belyst. In vitro undersøgelser har vist at kloakepiteliernes natriumtransport påvirkes væsentligt af den transmurale elektriske potentialforskel. Tidligere in vivo undersøgelser var imidlertid udført ved perfusion af kloakkens to halvdele tilsammen, hvorfor potentialet var ens. Disse organers transportforhold blev derfor igen undersøgt in vivo, men separat for colon og coprodeum. Undersøgelserne viste, at colon (det øvre afsnit) spiller den væsentligste rolle for natriumabsorptionen hos tamhønen, medens coprodeum (det nedre afsnit) spiller en beskednere rolle ved finjusteringen af den endelige natriumudskillelse. Undersøgelser af colons vandabsorption under højt NaCl-indhold i kosten viste overraskende en meget ringe absorptionshastighed. Dette ledte til en undersøgelse af colons NaCl- og vand-absorption hos den saltbelastede and. Denne fugl har saltkirtel. Knut Schmidt-Nielsen har tidligere postuleret en reno-intestinal-saltkirtel recirkulation af NaCl. Denne mekanisme skulle under vandmangel og NaCl-belastning tillade fortsat udskillelse af den uopløselige urinsyre, der er slutproduktet af kvælstofstofskiftet, med NaCl og vand der tilbageresorberes i kloakken. Den påfølgende NaCl-udskillelse (næsten uden vand) gennem saltkirtlen skulle sikre bevarelse af »frit« vand. Hvis, som hos hønen, colons vandabsorption var beskeden, kunne den postulerede mekanisme ikke fungere. Vore undersøgelser på anden viste, at denne fugl – i modsætning til tamhønen – har en kraftig vandabsorption knyttet til en stor natriumabsorption i colon. Herved vil 25% eller mere af den ureteralt udskilte vandmængde genvindes. Dette giver Knut Schmidt-Nielsens hypotese eksperimentel støtte.

Urinen regurgiteres hos tamhønen ikke bare til kloakken men til toppen af blindtarmene, de to caeca. Disse organers salt- og vandabsorption blev undersøgt ved in vivo perfusion. Absorptionen var ringe i fravær af acetat og glukose, men ved tilstedeværelse af fysiologiske koncentrationer af disse stoffer var absorptionshastigheden så høj, at den oversteg

den mængde af urin, der transporteres til blindtarmene. En væsentlig rolle af dette organ i den normale osmoregulation er derfor påvist.

Ved en række undersøgelser på dehydrerede og saltbelastede høns blev plasmakoncentrationen af arginin-vasotocin korreleret til plasmaosmolaliteten. Det kunne vises, at stigningen i plasma arginin-vasotocin som funktion af plasmaosmolaliteten havde den dobbelte hældning på fugle, hvis ekstracellulærrum var depleteret ca. 10% (lavt saltindhold i kosten). Dette fund forklarer integrationen af osmo- og volumenregulationen. Vore undersøgelser har påvist, at organismen afspaser ekstracellulærvæskens osmolaritet via AVT-frigørelse, hvorved nyrens vandudskillelse reguleres. Ekstracellulærrummets volumen reguleres, idet f.eks. et salt- og vandindtag ikke blot medfører NaCl-retention, men også via den ovennævnte korrelation udløser vandretention.

E. Skadhauge har under et gæsteforskerstipendium ved Dept. of Animal Physiology, University of Nairobi, undersøgt aspekter af strudsens osmoregulation, og har udarbejdet en monografi over emnet: Osmoregulation in birds.

Levercellemembranens transportforhold:

(L. Østergaard Kristensen, M. Folke).

Levercellernes optagelse af aminosyren alanin fra blodet indtager en vigtig plads i leverens stofskifte. Vi har tidligere vist, at alaninoptagelsen i leverceller kræver en medtransport af natriumioner (Na^+) og udløser en forøgelse af den elektriske spændingsforskel over cellemembranen, fordi cellemembranen under den Na^+ -koblede alanintransport bliver mere gennemtrængelig for kaliumioner. Det sidstnævnte forhold er hensigtsmæssigt, eftersom den elektriske spændingsforskel udgør en energikilde (drivkraft) for alanintransporten. Vi søger nu at klarlægge, hvorledes den øgede gennemtrængelighed for kaliumioner kommer i stand. Det ser ud til, at calciumioner – efter at være frigjort fra intracellulære depoter – aktiverer (»åbner«) specielle kaliumkanaler i cellemembranen. Der er også holdepunkter for at de natriumioner, som kommer ind i cellen sammen med alanin, kan være ansvarlige for frigørelsen af calciumionerne, men vore undersøgelser heraf er endnu ikke tilendebragt.

I samarbejde med overlæge Leif Sestoft (Hvidovre Hospital) og reservelæge Paul Bartels (Bispebjerg Hospital) undersøges leverens evne til at fjerne mælkesyre fra blodet og omdanne mælkesyren til glukose. Ifølge en fremherskende teori kan forøgelse af blodets surhedsgrad virke direkte nedsættende på denne evne. Teorien har bidraget til forståelse af visse kliniske former for acidose (syreforgiftning), hvori en fremadskridende og livstruende ophobning

af mælkesyre i organismen indgår som et væsentligt led. Vi har nu for rotteleverens vedkommende uventet fundet, at mælkesyreoptagelsen er vidtgående uafhængig af blodets surhedsgrad. Derimod kan dårlig blodforsyning af leveren (naturlig nok) virke stærkt hæmmende på mælkesyreoptagelsen. Disse resultater har betydning for den behandlingsstrategi, der bør vælges ved de nævnte kliniske tilstande.

Nervecellers impulsudsendelse: (M. Colding-Jørgensen).

Undersøgelserne tager sigte på at klargøre de mekanismer, der styrer nervecellernes impulsudsendelse. Det har som nævnt i tidligere årsrapporter været muligt i nerveceller fra vinbjergsnegle at påvise en ionstrøm, der synes at være ansvarlig for impulsudsendelsen. I det forløbne år er det lykkedes at opstille en rimelig model for, hvordan denne mekanisme får nervecellen til at opføre sig, og en teoretisk gennemgang heraf er under udarbejdelse.

Resultaterne kan i princippet forklares ved, at hver nerveimpuls forårsager en hæmning af impulsudsendelsen, sådan at jo mere cellen aktiveres, jo mere hæmmes den. Det har længe været kendt, at påvirkes en nervecelle pludseligt med et langvarigt stimulus, vil den først reagere kraftigt, hvorefter hæmningen indtræder og bremser impulsudsendelsen. Dette fænomen kaldes adaptation. Det nye er nervecellens reaktion på gentagne kortvarige stimuli. Hvis stimulus ikke er for stort, vil hæmningen efter nogle stimulationer medføre, at stimulus ikke kan fremkalde en impuls, hvorfor der falder en eller flere impulser ud af mønstret. Men når der ikke mere kommer impulser, forsvinder hæmningen efterhånden igen, og stimulus kan atter fremkalde en impuls. På denne måde kan cellen veksle mellem impulsudsendelse og ikke impulsudsendelse i et regelmæssigt og til tider ret kompliceret mønster. Med visse simplifikationer kan mønstret beskrives matematisk, og der er derfor i første tilnærmelse ikke tale om et tilfældigt mønster, selvom man ved at se på aktive nervecellers impulsmønstre kunne få den opfattelse.

Af interesse er også, at modellen tillader en behandling af resultatet af flere nervecellers påvirkning. Det er netop på grund af hæmningen ikke muligt blot at addere effekten af de enkelte nerveceller til et samlet resultat. Som eksempel kan nævnes, at et stimulus selv langt over tærskelen for nervecellen aldrig vil kunne give en impuls, hvis det altid falder lige efter et andet, der er lige over tærskelen.

Transport af ioner over det røde blodlegemes cellevæg:

(J. Funder i samarbejde med J.O. Wieth, Institut for Biofysik).

Salicylationens virkning på den røde blodlegememem-

bran gennemtrængelighed for anioner. Tilstedeværelse af salicylationen i blodet hæmmer den transport af klorid og bikarbonat, der foregår gennem det røde blodlegemes cellevæg som et nødvendigt led i organismens udskillelse af CO₂ og regulationen af pH. Ved at undersøge kloridudvekslingen over blodlegememembranen søges denne virkning af salicylat klarlagt. Selvom salicylationen ikke bindes irreversibelt til cellevæggen skulle det være muligt at belyse på hvilket sted i det proteinstof, hvorigennem aniontransport finder sted, salicylationen udspiller sin virkning.

Natrium-lithium-udveksling ved essentiel hypertension. En del mandlige patienter med blodtryksforhøjelse af ukendt årsag (essential hypertension) har i deres røde blodlegemer en signifikant øget aktivitet i et transportsystem, der kan udveksle natrium og lithiumioner i forholdet 1:1. Det er blevet hævdet, at dette kunne tages som udtryk for en ændret transportfunktion i organismens andre celler, specielt i de glatte muskelceller, der bestemmer karterus og dermed blodtrykket. Da en 1:1 udveksling af natrium ikke fører til nogen nettotransport og derfor heller ikke kan have nogen fysiologisk betydning, må det være rimeligt at undersøge, om dette transportsystem kan udveksle natrium med andre ioner. Her har det vist sig, at hverken kalium eller calcium indgår som udvekslingspartner. Ud fra studier af transportsystemets pH-afhængighed kan dette system tilsyneladende udveksle natriumioner med brintoner. Såfremt dette transportsystem skal have nogen sammenhæng med udviklingen af hypertension, kunne en udveksling af natrium for brint indgå i pH-regulationen i de celler der styrer muskelspændingen i de karafsnit der er bestemmende for organismens blodtryk.

Redaktionsvirksomhed:

N. Bindslev har været medredaktør af »Water Transport in Epithelia«. Munksgaard 1981.

T. Zeuthen har redigeret bogen »The application of ion-selective microelectrodes« (Elsevier/North-Holland, 1981).

Kollegiale organer:

J. Hedemark Poulsen har været medlem af fakultetsrådet og institutbestyrer.

Christian Grøne har været medlem af bestyrelsen af Weimanns Legat samt sekretær i Videnskabernes Selskab. Han er medlem af Council i den Internationale fysiologunion (IUPS) og formand for den Internationale Kommission for Mirkocirculation under IUPS samt formand for Nationalkomiteen for Fysiologi i Danmark.

Publikationer:

- Abbott, N.J., Bundgaard, M. & Cserr, H.F., 1981: Finestructural evidence for a glial blood-brain barrier to protein in the cuttlefish, *Sepia officinalis*. *J. Physiol.* 316: 52-53P.
- Bundgaard, M., 1981: The frog mesenteric capillary as a model of mammalian continuous capillaries. *Adv. Physiol. Sci.* 7: 145-153.
- & Cserr, H.F.: Impermeability of hagfish cerebral capillaries to radiolabelled polyethylene glycols and to microperoxidase. *Brain Res.* 206: 71-81.
- & Cserr, H.F., 1981: A glial blood-brain barrier in elasmobranchs. *Brain Res.* 226: 61-73.
- & Frøkjær-Jensen, J., 1982: Functional aspects of the ultrastructure of terminal blood vessels. A quantitative study on consecutive segments of the frog mesenteric microvasculature. *Microvasc. Res.* 23, s. 1-30.
- & Møller, M., 1981: Horseradish peroxidase and microperoxidase. Their purity and binding to serum proteins. *J. Histochem. Cytochem.* 29: 331-336.
- Møller, M. & Poulsen, J.H.: Localization of sodium pump sites in cat pancreas. *J. Physiol.* 313: 405-414.
- & Zeuthen, T., 1981: The structure of Necturus gallbladder epithelium at low osmolarities. *J. Physiol.* 316: 60P.
- Christensen, T.G., Diemer, N.H., Laursen, H. & Gjedde, A., 1981: Starvation accelerates blood-brain glucose transfer. *Acta physiol. scand.* 112: 221-223.
- Crone, C., 1981: The Biological Sciences in Denmark. Afsnit i bog publiceret af Det kgl. Danske Videnskabernes Selskab. København. pp. 55-71.
- 1981: The blood-brain barrier revisited. *Adv. Physiol. Sci.* 7: 269-274.
- 1981: Ion-sensitive microelectrodes in studies of capillary permeability. In: »The Application of Ionselective Microelectrodes«. Ed. Th. Zeuthen. Elsevier/North-Holland Biomedical Press. pp. 77-84.
- 1981: Tight and leaky endothelia. In: »Water Transport across Epithelia«. Eds. H.H. Ussing, N. Bindsvlev, N.A. Lassen and O. Sten-Knudsen. Munksgaard. København. pp. 258-267.
- & Christensen, O., 1981: Determination of the electrical resistance of a capillary wall. *J. Gen. Physiol.* 77: 349-371.
- & Olesen, J.-P., 1981: The electrical resistance of brain capillary endothelium. *J. Physiol. (Lond.)* 316: 53-54P.
- Dartt, D.A., Møller, M. & Poulsen, J.H., 1981: Lacrimal gland electrolyte and water secretion in the rabbit: localization and role of $(\text{Na}^+ + \text{K}^+)$ -activated ATPase. *J. Physiol.* 321: 557-569.
- Dormer, R.L., Poulsen, J.H., Licko, V. & Williams, J.A., 1981: Calcium fluxes in isolated pancreatic acini: Effects of secretagogues. *Am. J. Physiol.* 240: G38-G49.
- Frøkjær-Jensen, J., 1981: Macromolecular transport across capillary endothelium. Vesicular transfer or diffusion? *Bibl. Anat.* 20: 281-284.
- 1981: A frog muscle preparation suitable for single capillary studies of K^+ -permeability with ion-sensitive micro-electrodes. *J. Physiol.* 316: 50P.
- Funder, J. & Wieth, J.O., 1981: Cation transport by the anion exchange mechanism in human erythrocytes. A review. In: »Biophysics of Membrane Transport«, School Proceedings Part II. Eds. Jannina Kuczera, Czesława Grygorczyk, Stanisław Przestalski, Wrocław. pp. 16.
- Gjedde, A., 1981: Regulation and adaptation of substrate transport to brain. *Adv. Physiol. Sci.* 7: 307-315.
- 1981: High- og low-affinity transport of D-glucose from blood to brain. *J. Neurochem.* 36: 1463-1471.
- 1981: More on the meaning of »blood-brain barrier«. *Clin. Chem.* 27: 1474, 1981.
- & Crone, C., 1981: Blood-brain glucose transfer: Repression in chronic hyperglycemia. *Science* 214: 456-457.
- Hansen, A.J. & Quistorff, B., 1981: Blood-brain glucose transfer in spreading depression. *J. Neurochem.* 37: 807-812.
- Hansen, A.J. & Siemkowicz, E., 1981: High plasma glucose concentrations accelerate glucose phosphorylation in rat brain before and after ischemia. *J. Cerebr. Blood Flow Metab.* 1, suppl. 1: S172-S173.
- & Siemkowicz, E., 1981: Brain uptake of 2-deoxyglucose and 3-O-methylglucose: A rapid index of regional glucose phosphorylation. *J. Cerebr. Blood Flow Metab.* 1, suppl. 1: S74-S75.
- Hansen, A.J., 1981: Extracellular ion concentrations in cerebral ischemia. In: »The Application of Ion-Selective Microelectrodes«. Ed. Th. Zeuthen. Elsevier/North-Holland Biomedical Press. pp. 239-254.
- & Zeuthen, T., 1981: Changes of brain extracellular ions during spreading depression and ischemia in rats. *Acta physiol. scand.* 113: 437-445.
- Holtug, K. & Skadhauge, E., 1982: Sodium and chloride transport across chicken colon. Dependence on Na^+ -concentration and electrical force. In: Symposium on »Electrolyte and Water Transport across Gastrointestinal Epithelia«. Eds. R.M. Case, A. Garner, L. Turnberg & J.A. Young. Raven Press, New York. pp. 177-80.
- Jensen, P.K., Christensen, O. & Steven, K., 1981: A mathematical model of fluid transport in the kidney. *Acta physiol. scand.* 112, 373-385.

- Sandahl Christiansen, J., Steven, K. & Parving, H.-H., 1981: Renal function in diabetic rats. *Acta Endocrin.* 97, suppl. 242: 25.
- Sandahl Christiansen, Steven, K. & Parving, H.-H., 1981: Renal function in streptozotocin diabetic rats. *Diabetologia* 21: 409-414.
- Machen, T.E. & Zeuthen, T., 1981: Electrophysiology of Cl^- transport in the gastric mucosa. In: »Hydrogen Ion Transport in Epithelia«. 28. Int. Congr. Physiol. Sciences. Frankfurt/Main. p. 94.
- Munck, B.G., 1981: Intestinal absorption of amino acids. In: »Physiology of the Gastrointestinal Tract«. Ed. L.R. Johnson, Raven Press, New York. pp. 1097-1122.
- Poulsen, J.H. & Kristensen, L.Ø., 1982: Is stimulation-induced uptake of sodium in rat parotid acinar cells mediated by a sodium-chloride co-transport system? In: »Electrolyte and Water Transport Across Gastrointestinal Epithelia«. Eds. R.M. Case, A. Garner, L. Turnberg & J.A. Young. Raven Press, New York. pp. 199-208.
- Laugesen, L.P. & Nielsen, J.O.D., 1982: Evidence supporting that baso-laterally located Na^+ - K^+ -ATPase and a co-transport system for sodium and chloride are key elements in secretion of primary saliva. In: »Electrolyte and Water Transport Across Gastrointestinal Epithelia«. Eds. R.M. Case, A. Garner, L. Turnberg & J.A. Young. Raven Press, New York. pp. 157-159.
- Rice, G.E., Munck, B.G. & Skadhauge, E., 1981: Water and electrolyte absorption in duck colon: Effects of high and low NaCl diets. Abstracts 9th Int. Symp. Comp. Endocrin. Hongkong. p. 152.
- Sestoft, L., Bartels, P.D. & Folke, M., 1982: Pathophysiology of metabolic acidosis: Effect of low pH on the hepatic uptake of lactate, pyruvate, and alanine. *Clin. Physiol.* 2: 51-58.
- Siemkowicz, E. & Hansen, A.J., 1981: Brain extracellular ion composition and EEG activity following ten minutes' ischemia in normo- and hyperglycemic rats. *Stroke* 12: 236-240.
- Skadhauge, E., 1980: Quantitative interaction of kidney and cloaca in bird osmoregulation. *Acta 17th Int. Congr. Ornithol.* pp. 268-274.
- 1981: »Osmoregulation in Birds«. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg. 203 s.
- & Christensen, I., 1981: On the ability of the gall bladder to transport water nearly isotonicly. In: »Water Transport Across Epithelia«. Eds. H.H. Ussing, N. Bindslev, N.A. Lassen and O. Sten-Knudsen. Munksgaard, København. pp. 394-454.
- & Rice, G.E., 1982: *In vivo* transport of NaCl and water in lower intestine of the domestic fowl. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 6: 101-02.
- Thomas, D.H. & Skadhauge, E., 1982: Regulation of electrolyte and water transport in the lower intestine of birds. In: *Electrolyte and Water Transport Across Gastrointestinal Epithelia*. Eds. R.M. Case, A. Garner, L. Turnberg & J.A. Young. Raven Press, New York. pp. 295-303.
- Van De Werve, G., Sestoft, L., Folke, M. & Kristensen, L.Ø., 1981: Glycogen metabolism in starved-refed streptozotocindabetic rats. *Diabetologia* 21: 338.
- Zeuthen, T., 1981: On the effects of amphotericin B and ouabain on the electrical potentials of Necturus gallbladder. Letter to J. Membr. Biol. 60: 167-169.
- 1981: Isotonic transport and intracellular osmolality in the Necturus gallbladder epithelium. In: »Water Transport Across Epithelia«. Eds. H.H. Ussing, N. Bindslev, N.A. Lassen, O. Sten-Knudsen. Munksgaard, København. pp. 314-331.
- 1981: Ion transport in leaky epithelia studied with ion-selective microelectrodes. In: »The Application of Ion-Selective Microelectrodes«. Ed. T. Zeuthen. Elsevier/North-Holland Biomedical Press. pp. 27-46.
- & Wright, E.M., 1981: Epithelial K^+ -transport. Tracer and electrophysiological studies in choroid plexus. *J. Membr. Biol.* 60: 105-128.

Gæster og rejser:

- Greg Rice, Ph.D. (Australien), Cecilio Font (Spanien), Z. Arad (Israel), R. Wennberg (U. of Davis, USA), Helen Cserr (Brown Univ., Providence, USA), Joan Abbot (King's College, London).
- Sighvatur Arnason (Reykjavik Universitet) opholder sig ved instituttet i 2 år for at gennemføre et licentiatstudium.
- E. Siemkowicz og Christel Kjeldsen (Hvidovre Hosp.) har arbejdet som gæsteforskere over længere perioder.
- Desuden har instituttet haft studenter tilknyttet i længere tid: Klaus Holtug og S.-P. Olesen.
- E. Skadhauge har opholdt sig 1 måned ved Univ. of Nairobi, Kenya.
- A. Gjedde har opholdt sig i USA i 1½ måned.
- J. Frøkjær-Jensen har arbejdet ved Dept. of Physiology, U. of Davis, USA, i 1 måned.
- M. Bundgaard har opholdt sig i 1½ måned ved The Marine Biological Laboratory, Plymouth, England.

Gæsteforelæsninger:

- Christian Crone har givet Special Invited Lecture ved University of London (King's College) samt gæsteforelæsning ved Max-Planck Institut für Systemphysiologie, Dortmund, og ved Symposium arr. af Fondazione Baldacci i Lucca, Italien.
- Erik Skadhauge har forelæst ved Département de Physiologie Animale, Montpellier, ved Département

- ment de physiologie Comparée, Univ. de Nice, Frankrig, samt givet indledningsforedrag ved 9. Int. Endocrinologkongres i Hong Kong.
- H.E. Brøndsted har forelæst ved Alb. Einstein Coll. of Medicine, New York, og ved Dept. of Physiology, Univ. of Utah, Salt Lake City, USA.
- J. Hedemark Poulsen har forelæst ved Univ. of Manchester, England.
- M. Colding-Jørgensen har undervist ved postgraduate kursus i elektromyografi i Pavia, Italien.
- A. Gjedde har været inviteret discusser ved 8. Int. Neurokemikongres i Nottingham, England.
- C. Crone, T. Zeuthen og B.G. Munck deltog med bidrag i det internationale symposium i anledning af H.H. Ussings afsked som professor.

J. Hedemark Poulsen

2: Medicinsk-fysiologisk Institut B

Stab:

1 professor, 6 lektorer, 5 stipendiater, 1 gæsteforsker, 1 ingeniør, 18 TAP-medarbejdere.

Forskningsvirksomhed:

Hormonal regulation under muskelarbejde:

(H. Galbo, E.A. Richter, B. Sonne, K. Mikines, M. Kjær).

I forsøg med rotter og mennesker undersøges, hvilke faktorer, der er ansvarlige for de ændringer, der indtræder med hensyn til hormonsekretion dels under akut muskelarbejde og dels som følge af fysisk træning. Det undersøges endvidere, hvilke »stofskifte-ændringer« de omtalte ændringer i hormonsekretion foranlediger. I det forløbne år har vore vigtigste resultater været:

a) Vi har undersøgt trænedes og utrænede raske forsøgspersoners reaktion på insulin-induceret hypoglykæmi. Når trænedes personer undersøgte 3 dage efter sidste træningsperiode var de mod forventning ikke mere følsomme for insulin end utrænede og havde under og efter insulinbelastning samme glukose-turnover bedømt med isotopteknik. Imidlertid havde de trænedes højere adrenalin og lavere glukagonsekretion under hypoglykæmi tydende på en ændret hormonal regulation af leverens glukoseproduktion efter træning.

b) I forsøg med en isoleret, perfunderet rottebagkropspræparation har vi vist, at muskelglykogenolysen ved vedvarende elektrisk stimulation er af få minutters varighed med mindre adrenalin er til stede i perfusionsmediet i en koncentration, der er uden ef-

fekt i hvilende muskel. Det blev konstateret at adrenalins fremmende virkning på glykogenolysen under arbejde kan tilskrives dels en β -adrenerg medieret forlængelse af den tid, i hvilken phosphorylase er aktiveret under nervøs stimulation, og dels en α -adrenerg effekt, der muligvis skyldes øget energiom-sætningshastighed.

c) Vi har indarbejdet de mangfoldige og vanskelige tekniske procedurer, der er forbundet med anvendelsen af dobbelt-isotopteknik til karakterisering af kulhydratmetabolismen hos løbende rotter.

d) Vi har med henblik på vurdering af leverens autonome nerveforsyning udviklet og evalueret en teknik til selektiv destruktion af disse nerver.

Isolering og karakterisering af det insulinbindende alfa-et serumglobulin:

(Flemming Gjedde).

1. Som nævnt i Årbogen for 1980 var det af flere grunde ønskeligt at anvende menneskeserum til fremstilling af det insulinbindende alfa-et globulin. Den immunologiske adsorptionsteknik, hvorved globulinet isoleredes ved binding til immobiliserede antistoffer mod insulin, viste sig mindre tilfredsstillende, idet udbyttet var lavt, og proteinet i stort omfang blev denatureret ved elueringen.

I løbet af 1981 blev der derfor udarbejdet en alternativ isoleringsmetode, hvor humant serum, tilsat ¹²⁵jod-mærket insulin for at mærke globulinet ved binding til dette, blev underkastet en række præparative fraktioneringer. Efter fremstilling af 40 til 80 kD fraktionen ved gelfiltrering på Sephacryl bliver denne filtreret gennem Blue Sepharose og Con A søjler, hvorved albumin og de fleste glykoproteiner fjernes, og fraktioneres ved ionbytning på DEAE Sephacel, hvorefter der sker en rensning med en faktor tusinde. I den rensede fraktion findes dog betydelige mængder af mindst tre andre proteiner, der søges fjernet ved immunosorption og kromatofokusering. Skønt den ny metode således er væsentlig mere omstændelig og tidskrævende end den oprindelige, er udbyttet større og denatureringsgraden mindre. Det hæmmer dog arbejdet, at proteinet er labilt med tendens til irreversibel selvassociering i renses tilstand. Yderligere er det et svagt antigen, hvorfor der medgår betydelige mængder renses globulin til fremstilling af specifikke antistoffer.

2. Når radioaktivt insulin tilsættes serum *in vitro*, bindes insulin til tre serumproteiner, mest til alfa-2 makroglobulin, lidt til gamma makroglobulin og en del til det ovenfor nævnte alfa-et globulin.

I modsætning hertil fandt jeg i de tidligere *in vivo* forsøg, hvor jeg indsprøjtede jodmærket insulin på forsøgsdyr udelukkende binding af radioaktivt insulin til alfa-et globulinet, uden spor af binding til makroglobulinerne.

I et par prelimære forsøg har jeg imidlertid i den senere tid fundet en ikke ubetydelig indbygning af radioaktivitet i makroglobulinfraktionen, hvis der samtidig bliver indsprøjet somatotropin (væksthormon) til forsøgsdyret.

Diabetisk autonom neuropati:
(Jannik Hilsted).

Ud fra egne tidligere arbejder er formuleret hypotesen, at følsomheden overfor cirkulerende adrenalin med hensyn til lipolyse, glycogenolyse samt puls- og blodtryksændringer er øget hos insulinkrævende diabetikere med autonom neuropati, sammenlignet med diabetikere uden neuropati. Denne hypotese efterprøves ved undersøgelse af metaboliske, hormonale og kardiovaskulære forhold under adrenalininfusion hos insulinkrævende diabetikere med og uden autonom neuropati.

Optagelse af alkohol (ethanol) fra indåndet luft under hvile og arbejde:
(P. Kruhøffer).

Undersøgelser med kemiske analyser og massespektrometri af indåandede alkohol (= ethanol)dampes behandling i luftveje + lunger er afsluttet. De har vist:

1) at der under langvarig indånding af alkoholholdig luft optages ca. 55% af det indåandede i organismen, når ethanol ikke findes i blodet,

2) at dette forhold ikke ændres påviseligt af ændringer i åndingsvolumenets størrelse og af ethanol-koncentrationer i blodet på indtil ca. 50 gange koncentrationen i indåndingsluften,

3) at der ved ånding i en atmosfære indeholdende ethanolampe foregår en betydelig »pendling« af ethanol mellem omgivelserne og luftvejenes vægge, således at en betydelig del af det indåandede ethanol deponeres i overfladiske lag af luftvejene, hvorfra det atter afgives til stort set ethanolfri alveoleluft, når denne expires gennem luftvejene. Denne udtalte deponering gør det sandsynligt, at optagelsen (absorptionen) af indåndet ethanol for en stor del sker via blodet i luftvejenes småkar; klarlæggelse heraf kræver specielle – og vanskelige – forsøg. Fundene har praktisk betydning ved vurdering af, i hvilken grad indånding af ethanolholdig luft i diverse arbejdsituationer kan tænkes at være ansvarlig for senere påviste blodalkoholkoncentrationer.

Neuropeptider i de hunlige og hanlige genitalia:
(Bent Ottesen).

I de senere år er en lang række neuropeptider blevet påvist i de hunlige og hanlige genitalia. Peptiderne er lokaliseret til nervefibre, der blandt andet forsyner

blodkar, glatte muskelceller samt slimproducerende celler. Undersøgelser tyder på, at flere af peptiderne kan spille en fysiologisk rolle i regulationen af blodgennemstrømningen, den glatte muskelcelleaktivitet samt slimsekretionen i genitalia. Disse fund kan give os en bedre forståelse af mange fysiologiske processer som vé-mekanismen, æg-transport, spermatozo-transport, slimsekretion og andet. På længere sigt vil dette måske hjælpe til at forklare sygdomme indenfor områderne gynækologi, obstetrik og sexologi.

Nyrens rolle i regulationen af den extracellulære væskefases volumen:

(S. Nybo Rasmussen og O.I. Nissen).

Det eksperimentelle arbejde har fortsat været centreret om at belyse udløsningsmekanismen for det fald i forholdet mellem filtrationsfraktionen (FF) i det dybe og FF i det overfladiske venøse drainageområde i kattenyren, som ses ved intravenøs tilførsel af saltvand (Ringervæske).

Med henblik på at klarlægge, hvorvidt saltvandsvirkningen udløses direkte via ændringer i fysiske faktorer i det til nyren strømmende blod, såsom nedsat viskositet og/eller kolloidosmotisk tryk, eller indirekte, det vil sige ved nervøs eller humoral påvirkning af nyren, har vi udført forsøg med indgift af:

1) Saltvand med konstant hastighed, men alternerende mellem infusion via en halvsvene og nyrearterien.

2) Forskellige »humorale« faktorer, såsom noradrenalin, angiotensin II og acetylcholin.

Endvidere har vi

3) undersøgt hvorvidt forøgelse af vævstrykkene i nyren fremkaldt ved øgning af trykket i de fraførende urinveje fremkalder ændringer i FF og i de to drainageområder svarende til effekten af saltvandsinfusion. Disse forsøg har tillige relevans for forståelsen af det nyresvigt, som optræder hos patienter med urinaløbshindring.

Ad 1): Forsøgene med saltvandsinfusion, 1-2 ml/min viser, at vi har at gøre med en direkte effekt af saltvand på nyren, idet ovennævnte respons (fald i FF-dyb ved uændret FF-superfic., det vil sige udtalt fald i FF-dyb/FF-superfic.) er betydeligt større ved indgift via nyrearterien end ved den systemiske indgift via halsvenen.

Ad 2): Indgift af nævnte humorale faktorer via nyrearterien påvirker FF-dyb og FF-superfic. i samme retning og omfang, for eksempel stiger begge ligeligt ved infusion af noradrenalin. Ingen af de hidtil undersøgte stoffer kan således være involveret i udløsningen af responset på saltvand.

Ad 3): Øgning af trykket i nyrebækkenet til værdier mellem 20 og 50 mmHg påvirker FF i de to drainageområder ligeligt og imiterer således ikke virkningen af saltvandsinfusion. Disse undersøgelser

tyder ikke på, at urinafløbshindring i særlig grad nedsætter funktionen i de pelvisnære dele af nyren.

Undersøgelser over blodgennemstrømning, kapillærpermeabilitet og diffusion:

(P. Sejrsen).

1. I samarbejde med William Paaske og Ole Henriksen er udført undersøgelser over kapillærpermeabilitet i skeletmuskulatur på katte for ^{131}I -albumin. Tilsvarende forsøg er udført med venetryksforhøjelse. Undersøgelse af samme art er tillige udført på underarmen på mennesker på Klinisk-Fysiologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital, her med deltagelse af de før nævnte plus Niels A. Lassen.

2. I samarbejde med Susanne Keiding og Ole Henriksen er udført undersøgelser over kapillærpermeabilitet for ^{51}Cr -EDTA og ^{14}C -inulin på underarmen på mennesker. Undersøgelserne er udført på Klinisk-Fysiologisk Afdeling på Bispebjerg Hospital.

3. Undersøgelser over nogle indikatorstoffers fri diffusion i vand (agargel) er blevet udført. Stoffernes renhed er ligeledes bestemt ved disse undersøgelser. Der er desuden udført bestemmelser af diffusionskoefficienter for indikatorerne i væskerummet mellem cellerne i muskelvæv.

4) I samarbejde med Poul Jaszczak er udført en række målinger med henblik på at kalibrere varmeafgivelsen fra en transcutan- O_2 -elektrode til hud- og fedtgennemblødningen i målefeltet ved forskellige elektrodetemperaturer med henblik på at kunne måle gennemblødningen ud fra varmeafgivelsen.

Insulinfølsom sukkertransport over fedtcellemembranen. Måling af hjertets minutvolumen:

(J. Vinten).

1. Karakterisering af hexosetransport i fedtceller.

2. Sammenligning af 3-O-methylglucosetransport og glucosetransport i humane erythrocyter (i samarbejde med J. Brahm, Institut for Biofysik).

3. Udvikling af en non-invasiv metode til bestemmelse af hjertets minutvolumen hos mennesket (i samarbejde med L. Kielland Brandt og L. Nørgaard Petersen).

Reproduktionsfysiologiske undersøgelser:

(G. Wagner).

Anatomiske studier af kar i penis er udført i samarbejde med Edmund Willis og F. Bro-Rasmussen, Medicinsk-anatomisk Institut A, og Morten Nielsen, Patologisk-anatomisk Institut. Nogle nye shuntkar er fundet og en ny teori for erektionsmekanismen opstillet.

Sammen med Richard Green, New York færdig-

skrevet og publiceret bog om impotens. Konsulent på dansk produceret film »Din Nabos Søn«.

I forbindelse med nykendt sygdom, Toxic Shock Syndrome indledt målinger af ilt-, kultveiltespænding, pH, redox potential og blodgennemstrømning af væggen i vagina under menstruation hos normale unge kvinder. Hensigten er at skabe forståelse for biokemiske og fysiologiske ændringer i skedens forhold uden og med anvendelse af menstruationstamponer.

Institutmedarbejdere der fungerer som redaktør for videnskabelige tidsskrifter:

H. Galbo: Co-editor: International Journal of Sports Medicine

P. Kruhøffer: Indtil efteråret 1981 dansk redaktør for Acta Physiologica Scandinavica.

E.A. Richter: Co-editor: Clinical Endocrinology and Metabolism.

G. Wagner: Co-editor: European Journal of Obstetrics, Gynecology & Reproductive Biology. Co-editor: Archives of Sexual Behaviour. Co-editor: Neurourology. Co-editor: British Journal of Sexual Medicine. Co-editor: Journal of Sexual and Marital Therapy.

Publikationer:

Bolton, T.B., Lang, R.J. & Ottesen, B. 1981. Effects of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) on the electrical activity of rabbit and guinea-pig myometrium. J. Physiol., 312: 53P.

– Lang, R.J. & Ottesen, B. 1981. Mechanism of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) on myometrial smooth muscle of rabbit and guinea-pig. J. Physiol., 318: 41-56.

Carter, A.M., Jensen, N.E., Fahrenkrug, J. & Ottesen, B. 1981. Increased blood flow evoked by vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in the non-pregnant goat. J. Physiol., 310: 471-480.

Galbo, H. 1981. Catecholamines and muscular exercise. Assessment of sympathoadrenal activity. In: Poortman, J. and Niset, G. (Eds.): Biochemistry of exercise IV-B Univ. Park Press, Baltimore 5-19.

– 1981. Endocrinology and metabolism in exercise. Int. J. Sports Med., 2: 203-211.

– Christensen, N.J., Mikines, K., Sonne, B., Hilsted, J., Hagen, C. & Fahrenkrug, J. 1981. The effect of fasting on the hormonal response to graded exercise. J. Clin. Endocrinol., Metab. 52: 1106-1112.

– Hedeskov, C.J., Capito, K., & Vinten, J. 1981. The effect of physical training on insulin secretion of rat pancreatic islets. Acta Physiol. Scand., 111: 75-79.

- Galbo, H., Hilsted, J., Parving, H.H., Christensen, N.J. & Benn, J. 1981. Haemodynamics during exercise in juvenile diabetics with and without autonomic neuropathy. *Diabetologia*, 21: 273.
- Garetto, L.P., Richter, E.A. & Ruderman, N.B. 1981. Increased insulin sensitivity of skeletal muscle following exercise. *Diabetes*, 30: 63A (Suppl. 1).
- Helm, G., Ottesen, B., Fahrenkrug, J., Larsen, J.J., Sundler, F. & Stolberg, B. 1981. Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in the human female genital tract. Occurrence and effect on smooth muscle. *Biol. Reprod.*, 25: 227-234.
- Hilsted, J., Galbo, H., Tronier, B., Christensen, N.J. & Schwartz, T.W. 1981. Hormonal and metabolic responses to exercise in insulin-dependent diabetics with and without autonomic neuropathy and in normal subjects. *Int. J. Sports Med.*, 2: 216-219.
- Madsbad, S., Krarup, T., Sestoft, L., Christensen, N.J., Tronier, B. & Galbo, H. 1981. Hormonal, metabolic and cardiovascular responses to hypoglycemia in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes*, 30: 626-633.
- Parving, H.H., Christensen, N.J., Benn, J. & Galbo, H. 1981. Hemodynamics in diabetic orthostatic hypotension. *J. Clin. Invest.*, 68: 1427-1434.
- Parving, H.H., Galbo, H., Christensen, N.J. & Benn, J. 1981. Haemodynamics in diabetic orthostatic hypotension. *Diabetologia*, 21: 283.
- Johannsen, A., Hagen, C. & Galbo, H. 1981. PRL, GH, TSH, T₃ and T₄ responses to exercise after fat and carbohydrate enriched diet. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 52: 56-61.
- Larsen, J.J., Boeck, V. & Ottesen, B. 1981. Effects of vasoactive intestinal polypeptide on cerebral blood flow in the goat. *Acta Physiol. Scand.*, 111: 471-474.
- Lunde, I., Rasmussen, O., Wagner, G. & Lindholm, J. 1981. Sexual and pituitary - testicular function in torture victims. *Arch. Sex. Behav.*, 10: 25-32.
- Metz, P. & Wagner, G. 1981. Penile circumference and erection. *Urology*, 18: 268-270.
- Ottesen, B., Andersen, A.N., Gerstenberg, I., Ulrichsen, H. & Fahrenkrug, J. 1981. Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) stimulated prolactin release in women. *Lancet*, 26: 696.
- & Fahrenkrug, J. 1981. Effects of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) upon myometrial blood flow in non-pregnant rabbit. *Acta Physiol. Scand.*, 112: 195-201.
- Larsen, J.J., Fahrenkrug, J. & Sundler, F. 1981. Distribution and motor effects of VIP in the female genital tract. *Am. J. Physiol.*, 240: E32-E36.
- Richter, E.A., 1981. The influence of the sympathoadrenal system on muscle metabolism during exercise. *Clin. Physiol.*, 1: Suppl. 1. 54-59.
- Belur, E., Gavras, E., Goodman, M.H. & Ruderman, N.B. 1981. Muscle glycogenolysis during exercise: Dual control by epinephrine and contractions. *Clin. Res.*, 29: 419A.
- Galbo, H. & Christensen, N.J. 1981. Control of the exercise-induced muscular glycogenolysis by adrenal medullary hormones in rats. *J. Appl. Physiol.*, 50: 21-26.
- Galbo, H., Henriksson, J. & Svedenhag, J. 1981. Significance of adrenal medullary hormones for the training-induced decrease of basal plasma insulin concentration in the rat. *International Series on Sports Sciences*, 11A, *Biochemistry of Exercise IV-B*, J. Poortsmann and Niset, G. (Eds.) University Press, Baltimore, p. 124.
- Galbo, H., Holst, J.J. & Sonne, B. 1981. Significance of glucagon for insulin secretion and hepatic glycogenolysis during exercise in rats. *Horm. Metab. Res.*, 13: 323-326.
- Garetto, L.P. & Ruderman, N.B. 1981. Restoration of muscle glycogen following exercise: Role of increased insulin sensitivity. *Clin. Res.*, 27: 628A.
- Garetto, L.P. & Ruderman, N.B. 1981. Increased insulin sensitivity of skeletal muscle following exercise. *Diabetologia*, 21: 230.
- Sonne, B., Christensen, N.J. & Galbo, H. 1981. The role of epinephrine for muscular glycogenolysis and pancreatic hormonal secretion in running rats. *Am. J. Physiol.*, 240: E526-E532.
- Ruderman, N.B. & Schneider, S.H. 1981. Diabetes and exercise. *Am. J. Med.*, 70: 201-209.
- Ruderman, N.B. & Schneider, S.H. 1981. Diabetes and exercise. In: *Diabetes Mellitus*, J.S. Skyler & Cahill, G.F. (Eds.) York Medical Books (USA) p. 119-127.
- Sejrsen, P., Henriksen, O. & Paaske, W.P. 1981. Effect of orthostatic blood pressure changes upon capillary filtration-absorption rate in the human calf. *Acta Physiol. Scand.*, 111: 287-291.
- Henriksen, O., Paaske, W.P. & Nielsen, S.L. 1981. Duration of increase in vascular volume during venous stasis. *Acta Physiol. Scand.*, 111: 293-298.
- Sonne, B., Galbo, H. & Christensen, N.J. 1981. Sympathoadrenal and metabolic responses to graded exercise in rats. *Int. J. Sports Med.*, 2: 212-215.
- Wagner, G. & Green, R. 1981. *Impotence. Physiological, Psychological, Surgical Diagnoses and Treatment*. Plenum Press, New York, 200 pp.
- Willis, E., Ottesen, B., Wagner, G., Sundler, F. & Fahrenkrug, J. 1981. Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) as a possible neurotransmitter involved in penile erection. *Acta Physiol. Scand.*, 113: 454-457.

Gæsteforskere:

Ole I. Nissen, dr. med.

Roy Levin, Ph.D.

M. Bhavadasan, DANIDA-stipendiat

Cyril Fox, M.D.

Gæsteforelæsninger:

E.A. Richter: McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada U.S. Army Research Institute for Environmental Medicine, Natick, Massachusetts, U.S.A.

G. Wagner: Mayo Clinic, U.S.A. Academy of Sciences, Washington, U.S.A.

*Afdelingen Medicinsk-fysiologisk Institut B, Rådmandsgade:**Forskningsvirksomhed:**Jernbalancen:*

Hård træning medfører et særligt stort jernbehov specielt hos distanceløbere. Det ekstra jerntab finder ikke i nævneværdig grad sted gennem urin og fæces. Langvarige aktiviteter med særlig store svedtab viser, at sveden er den dominerende tabsvej. Jernkoncentrationen i sved er ikke stor, men et stort svedtab kan fordoble den daglige jernflux fra organismen.

Studier af jernbalancen hos unge, voksende idrætsudøvere fortsættes.

Permeabilitetsændringer af cellemembraner under muskelaktivitet:

Cellemembraner omkring tværstribede muskelceller, samt omkring erythrocytterne – og ved konkurrence-løb tillige myokardiet – får øget permeabilitet for proteiner under muskelaktivitet. Med stigende relativ arbejdsintensitet stiger frigørelsen af myoglobin, enzymer og hæmoglobin til blodplasma. Træning kan mindske frigørelsen til et minimum.

Distanceløb og distanceroning provokerer samme permeabilitetsændring. Et arbejde er i trykken og to relaterede er under udarbejdelse.

Skoleidræt:

Arbejdet med fysiologiske variable relateret til skoleidræt og med skoleidrætsskader fra 1976 er videreført af fem læger. To publikationer – samt mange mindre artikler – er trykt i 1981. To afhandlinger er under publikation først i 1982. Publikationer om emnerne opvarmning og accelerations- (G) påvirkninger i idrætstimerne er under udarbejdelse.

Lægegruppen har fremsat den hypotese, at de fle-

ste trampolinspring-ulykker er G-inducerede. Denne hypotese kan sandsynliggøres. Ethiske og tillige måletekniske krav umuliggør formentlig at endeligt bevis.

I de 86 skoler med 55000 skolebørn (hvis hospitalsbenyttelse var fulgt over 3 år) androg summen af trampolintimer ca. 5% af skoleidrætstimerne (lige som svømmetimerne).

Mens svømmetimerne næsten ikke medførte skader – og ingen mén (seksvelae) – så var trampolintimerne ansvarlige for 3/4 af alle skader med seksvelae.

Svømmefærdighed kan have overlevelseseffekt. Dette kan tale for mere svømmeundervisning efter indført trampolinstop, idet børnene herved synes at opnå et »cost-benefit ratio« der går mod nul.

Undervisningsministeriet har i cirkulære af 12.5. 1981 – på baggrund af lægegruppens materiale – henstillet, at man indtil videre ophører med brug af stor trampolin og minitrampolin (trampet) i skolerne. Sundhedsstyrelsen finder ligeledes – med baggrund i det store antal alvorlige skader efter brug af trampolin og trampet samt i vanskeligheden ved at forebygge disse ulykker – at anvendelse af disse redskaber i folkeskolen, gymnasiet, sociale institutioner for børn m.v. ikke bør finde sted (skrivelse af 26.11.1981). Lignende foranstaltninger med trampolinstop er indført i andre lande.

Risikofaktorer vedr. arteriosclerose:

Fysisk inaktivitet synes at være fællesnævneren for ophobning af risikofaktorer for arteriosclerose (adipositas, hypertensio arterialis, høje koncentrationer i serum af kolesterol, triglycerid, urat og glukose).

Ved årlig undersøgelse af en gruppe ægtepar har det vist sig, at den sædvanlige aldersforværring af ovenstående variable kan brydes i en årrække, samt at kvinder synes at reagere hyppigere end deres mænd på rådgivning vedr. afslappet motion og sunde kostvaner.

Syre-base-variable:

Arbejdet med interlaboratoriel sammenligning blev publiceret i Clin.Chem.Acta i 1981.

En forbedret dialyseteknik – vurderet med bl.a. syrebasevariable som kriterium – er publiceret i Nephron.

Sikkerhedsforhold ved dykning:

Det internationale arbejde i »Medical group, European Diving Technology Committee, Mines Safety and Health« er i 1981 bragt til en foreløbig afslutning med en række »guidance notes for safe diving«, der tilsyneladende benyttes såvel i som uden for EF.

Arbejdsfysiologi:

Den chelaterbare del af kropsbly blev målt hos 32 arbejdere og 7 kontorister efter en infusionstest med CaNa_2EDTA . Arbejderne havde været udsat for respirabelt bly i et bly- og zink-opberedningsanlæg for 1-3 år. Der var god korrelation ($r=0,87$) mellem blodbly og chelaterbar urinsbly-udskillelse, beskrevet med ligningen: $y = 0,07 \cdot 10^{0,46x}$. Bedømt ved denne ligning kan det forudsiges, at den generelt accepterede grænseværdi for chelaterbar urinsbly-udskillelse ($0,42 \mu\text{mol} \cdot \text{mmol CaNa}_2\text{EDTA}^{-1} \cdot 24 \text{ timer}^{-1}$) svarer til en blodbly-koncentration (B-Pb) på $1,7 \mu\text{mol/l}$, hvilket er lavere end den alment accepterede grænseværdi (for tiden $2,9 \mu\text{mol/l}$) for erhvervsudsatte mænd. Vi fandt en bedre korrelation mellem den chelaterbare bly-udskillelse og urinens ALA-udskillelse ($r = 0,45$; $p < 0,001$) end mellem B-Pb og urinens ALA-udskillelse ($r = 0,26$; $p < 0,05$).

Publikationer:

Bjældager, P.A.L., Christiansen, E., Jensen, H. Ærenlund & Paulev, P.-E., 1981: Improved Effect of Hemodialysis on Acidemic Patients from an Acetate Concentration of 38 mmol/l, *Nephron*, Vol. 27, 142-145.

Jensen, H. Ærenlund, Larsen, E., Lauritsen, O.S., Paulev, P.-E., Tjur, T. & Uldall, A. 1981: Interlaboratory comparison of acid-base variables in human blood and in quality control materials, *Clin.Chim.Acta*, 116: 289-300.

Brangstrup Hansen, J.P., Døssing, M. & Paulev, P.-E., 1981: Chelatable Lead Body Burden (by Calcium-Disodium EDTA) and Blood Lead Concentration in Man, *J. Occupational Med.*, Vol. 23 No. 1, 39-43.

Hammer, A., Schwartzbach, A.-L. & Paulev, P.-E. 1981: Trampoline Training Injuries – One Hundred and Ninety-Five Cases, *Brit.J. Sports Med.*, 15 No. 3: 151-158.

Hunding, A., Jordal, R. & Paulev, P.-E., 1981: Runner's Anemia and Iron Deficiency, *Acta Med.-Scand.*, 209: 315-318.

Paulev, P.-E., 1981: »Kan læger og forældre forebygge idrætsskader« *Mdskr.prakt.lægeg.* Januar: 20-30.

Commission of the European Communities. Industrial Health and Safety. »Guidance notes for safe diving. Compiled by the European Diving Technology Committee. [Vol. I: General Recommendations (May 1978). Vol. II: Directory of Information Sources for Diving Operations in Western Europe (Feb. 1979). Vol. III: The relevance of Task Training to Diving Operations (August 1980)]. Technical and Human Aspects of Diving and Diving Safety (Febr. 1981). Medical Matters

(Section G, October 1981)« – Mines Safety and Health Commission. 'Scientific and Technical Information Management'. Batiment Jean Monnet-Kirchberg. Luxembourg.

Poul-Erik Paulev

3: Medicinsk-fysiologisk Institut C*Stab:*

1 professor, 1 afdelingsleder, 4 lektorer, 1 adjunkt, 2 kandidatstipendiater, 2 stipendiater, 1 elektroingeniør, 1 elektronikmekaniker, 1 mekaniker, 1 sekretær, 7 4/10 laborantstillinger ialt.

Forskningsvirksomhed:

Institutets hovedforskningsområde er regulationsfunktioner, udøvet af signalstoffer af polypeptidnatur, især sådanne hormoner, som frigøres fra hjernens hypothalamusdel eller fra mavetarmkanalen.

Problemerne drejer sig om, hvorledes stoffernes frigørelse sker, herunder processer på nervecellegems- og dendritniveau og på intracellulært niveau ved selve frigørelsesstedet (stimulus-sekretionskobling). For visse hormoner eller analoge heraf undersøges yderligere deres omsætning og virkninger under forskellige forhold.

Desuden arbejdes der med problemer omkring regulation af fedtvævgennemblødning, især i relation til dykkermedicin.

En bredere baggrund for de enkelte grene af forskningsvirksomheden er beskrevet i tidligere udgaver af årbogen (se f.eks. 1977-udgaven, side 110-112). Her skal derfor kun gives en summarisk beskrivelse af årets aktiviteter.

1. Mekanismen ved stimuleret frigørelse af signalmolekyler fra celler:

Arbejdet drejer sig om at klarlægge frigørelsesmekanismen for vasopressin (det antidiuretiske hormon), som anvendes som model. Man koncentrerer sig om samspillet mellem calciumioner, et nyopdaget calciumbindende regulatorprotein (calmodulin) og proteinkinaser samt enkelte andre faktorer. Årets arbejde har været koncentreret om følgende projekter:

a. Subcellulær fordeling af Calmodulin i neurohypofysen:

Der er arbejdet intenst på at klarlægge, om Calmodulin findes i sekretkorn og i så fald i forskellige dele af sekretkorn (ydre overflade, indside, opløst i sekretkornsindholdet). I forbindelse med dette projekt

er vi begyndt at undersøge calmodulin-bindende proteiner, deres lokalisation, karakteristika og funktion.

b. Calcium-optagelse i højtrensede sekretkorn fra neurohypofysen:

Vi har påvist, at der over sekretkorns membran kan ske en indtrængning af calcium-ioner, der sandsynligvis er en udveksling for natrium-ioner. Dette er en ny mekanisme, der kan være væsentlig for regulationen af calcium-koncentrationen i nerveenderne og hermed for frigørelsesmekanismen af hormoner.

c. Karakterisering af nye neuropeptider fra neurohypofysære nerender:

Vi har i samarbejde med professor Jens Rehfeld, Rigshospitalet og hans medarbejdere påvist, at højtrensede sekretkorn fra neurohypofysen hos rotter og køer indeholder gastrinlignende- og cholecystokininlignende peptider. Dette har betydning i relation til en meget intens international diskussion om sameksistens af forskellige transmittersubstanter i sekretkorn. Disse problemer undersøges videre.

I projekterne 1-3 har deltaget følgende videnskabelige medarbejdere: M. Gratzl, S.F. Olsen, J. Slaninova, T. Særmærk, N.A. Thorn og M. Treiman.

d. Tømte sekretkorns intracellulære skæbne:

Vi har påvist, at en extracellulær markør (peberodsperoxydase) optages (ved stimulation af isoleret neurohypofysevæv) til subcellulære partikler, der ligner de vacuoler, der kan påvises ved elektronmikroskopi i stimuleret væv. Herved er sat et spørgsmålstegn ved en amerikansk hypotese om denne proces' natur. (M. Gratzl, J.T. Russell, N.A. Thorn).

e. cAMP og Calcium-Calmodulin afhængig endogen fosforylering i membraner fra chromaffine sekretkorn:

I dette projekt, med deltagelse af professor Weber, Biokemisk Institut, Hamburgs Universitet, er to af de fosfor lerede komponenter karakteriseret som vigtige regulatormolekyler. (M. Gratzl, M. Treiman).

2. Perifere effekter af oxytocin og vasopressin:

Undersøgelse af frigørelsen af plaminogen aktivator og faktor VIII på ubedøvede hunde injiceret med analoger af vasopressin. Undersøgelser over vasopressin-analogers effekt på frigørelsen af hormoner fra isolerede celler fra hypofysens forlap.

Undersøgelse af bindingen af oxytocin til receptorer i plasmamembraner isoleret fra rottens myometrium.

Undersøgelser over effekten af en oxytocin-antagonist hos kvinder med primær dysmenorrhoe.

(H. Vilhardt).

3. Sekretionsmekanismen for hypothalamushormoner:

Arbejdet centrerer sig om at belyse hypothalamushormonernes frigørelsesmekanisme og subcellulære forekomst:

1) Den hidtil anvendte sekretionsmodel (isolerede nerveender (synaptosomer) fra rotte-hypothalami) er i årets løb søgt forbedret ved at præparere synaptosomerne ved ultracentrifugering under isosmotiske omstændigheder på Percoll gradienter.

2) Fortsatte undersøgelser af K^+ - og Na^+ -indholdet i hypothalamiske synaptosomer har vist, at de intracellulære ion-koncentrationer ændres (specielt falder K^+ -koncentrationen) under metabolisk hæmning med 2,4-dinitrophenol eller iodeddikesyre/natrium cyanid samt ved påvirkning med ouabain eller vinblastin.

3) Ved intracerebroventrikulær infusion af prostaglandin- E_2 (PGE_2) har vi vist, at prostaglandinfølsomheden af de neurosekretoriske elementer i hypothalamus-hypofyse området varierer gennem østrus cyklus hos rotter. I samarbejde med dr. scient. Anne Grete Byskov, Finsenlaboratoriet, har vi undersøgt effekten af PGE_2 på follikel og corpus luteum strukturer samt på follikel cellernes proliferationssevne.

4) Vi har desuden i årets løb indarbejdet en radioimmunologisk metode til måling af vasopressin (AVP) i plasma. I samarbejde med P. Bie har vi bestemt omsætningshastigheden for AVP hos levende, ubedøvede hunde samt undersøgt sammenhængen mellem plasmakoncentrationen af AVP og dennes cardiovascularer effekter. Sammen med F. Bonde-Petersen, Gymnastikteoretisk Institut har vi undersøgt AVP sekretionen hos mennesker under simuleret vægtløshed.

(J. Warberg, L. Wogensen).

4. Hormonal styring af nyrenes udskillelse af vand og salt:

Hos pattedyr er udskillelsen af vand og salte normalt bestemt hovedsageligt af koncentrationerne af visse hormoner i blodet. Vasopressin er af betydning for vandudskillelsen, medens aldosteron/corticosteron influerer på udskillelsen af salte. Såvel vasopressin som hormonet angiotensin II, som styrer aldosteron/corticosteron produktionen, kan påvirke kredsløbet bl.a. ved en direkte virkning på hjerte og/eller blodkar.

a. Den eksperimentelle del af en detaljeret undersøgelse af vasopressins og angiotensin II's virkning på træuede, vågne hundes kredsløb (arterielle blodtryk, centralt veneblodtryk, puls) er blevet afsluttet.

Det er vist, at vasopressins virkning på det centrale venetryk er langt mere udtalt end virkningen af angiotensin II, og at koncentrationen af vasopressin i plasma er uafhængig af tilstedeværelsen af angiotensin II. Dette sidste er bl.a. blevet undersøgt ved medikamentel blokade af dannelsen af angiotensin II. Resultaterne er blevet forelagt ved flere møder.

(Y. Lund, J. Warberg, P. Bie)

b. Undersøgelser over syntetisk arginin-vasopressins virkning på udskillelsen af vand og salte er blevet fortsat på ubedøvede hunde. Blandt undersøgelsesresultaterne kan specielt nævnes, at virkningen på vandudskillelsen synes maksimal ved indgift af doser, som (netop) ikke er i stand til at fremkalde hjerte-kredsløbsændringer.

(P. Bie).

c. Der er foretaget indledende eksperimenter med henblik på undersøgelse af andre peptidhormoners virkning på nyrefunktionen under vanddiurese (dynorphin, substans P), og på belysning af virkningen af en moderat vandbelastning på de hormonale systemer, som styrer udskillelsen af natrium- og kaliumioner. Vandbelastning udløser et stærkt fald i udskillelseshastigheden for natrium-ion hos de ubedøvede dyr, men mekanismen er endnu ikke klarlagt.

(A. Ranje, M. Munksdorf, P. Bie).

5. De gastro-pankreato-intestinale peptid(hormoner) fysiologi:

Vi har i 1981 koncentreret os om følgende: Stylingen af ventriklens motoriske og sekretoriske funktion. Gennem forsøg på bedøvede grise samt isolerede præparationer af svine antrum og ventrikel har vi undersøgt frisætningen af gastrin samt dennes sammenhæng med frisætningen af somatostatin under stimulation af såvel den sympatiske som den parasympatiske innervation. Ydermere er udviklet reagenser til en analysemetode for det nye neuropeptid GRP (mammalian bombesin), som også antages at deltage i ventriklens sekretionskontrol.

Stylingen af pankreas endokrine og eksokrine sekretion. Også her undersøger vi frisætningen af hormonale peptider og neuropeptider fra isolerede præparater af svinepankreas. Opklaring af strukturen af tarmpeptidet »basic GLI«, et tarmglucagon beslægtet med glicentin, som formentlig secerneret og har betydelig biologisk aktivitet.

Karakterisering af og forekomst af ekstrapankreatisk glucagon hos mennesket.

Relationen mellem den perifere venøse koncentration af somatostatin og ventriklens sekretionstilstand hos normale samt patienter med abnorm sekretion; karakterisering af forekomsten af somatostatin og gastrin i ventrikelslimhinden fra sådanne patienter.

(F. Baldissera, S. Knuhtsen, L. Hilsted, M. Olesen, U. Knigge, J.J. Holst).

6. Heterogeniteten af gastric inhibitory polypeptide (GIP):

Tarmhormonet GIP stimulerer insulinsyntese og frisætning. Ophæves GIP-virkningen bliver rotter diabetiske. Da kliniske studier tyder på nedsatte GIP-koncentrationer hos juvenile, insulinkrævende diabetikere, kan GIP have betydning for den svigtende betacellefunktion. GIP måles ved en radioimmunanalyse. Ved gelfiltrering kan påvises op til 4 immunreaktive komponenter i plasma afhængig af, hvilket antistof man måler med.

Projektet omfatter undersøgelser af denne heterogenitet ved kromatografisk udskillelse af plasma og ekstrakter fra tarm fra mennesker og grise. Målet er en karakterisering af forholdene hos diabetikere.

(T. Krarup, J.J. Holst).

7. Fedtvævgennemblødningens funktioner og regulation:

Der er tidligere i perfusioner af isolerede fedtklumper under stimuleret lipolyse vist, at mobiliseringen af uesterificerede fedtsyrer bl.a. er afhængig af fedtvævgennemblødningen. Disse fund er fulgt op af en undersøgelse på intakte hunde. Formålet var at belyse fedtvævgennemblødningens forhold i relation til afgiften af glycerol og fedtsyrer under langvarigt muskelarbejde. Fedtvævgennemblødningen steg i hundens subcutis som tidligere beskrevet for det humane subcutis, og mobiliseringen af fede syrer var afhængig af stigningen i gennemblødning svarende til resultaterne i isolerede fedtklumper. Som et interessant bifund kan nævnes, at det subcutane fedtvævs reesterificering af fraspaltede fedtsyrer stiger under muskelarbejde.

(J. Bülow).

I en anden forsøgsserie undersøgtes med mikrosfærteknik fedtvævgennemblødningen i samtlige større fedtdepoter i hunde før og under langvarigt muskelarbejde. Det fandtes, at den tidligere, i det subcutane fedt, beskrevne gennemblødningsstigning under muskelarbejde er et generelt fænomen for samtlige fedtdepoter.

(J. Bülow).

I samarbejde med E. Tøndevold har J. Bülow undersøgt knoglegennemblødningen under længerevarende muskelarbejde, og sammen med C. Bünger har J. Bülow undersøgt regulation af gennemblødningen i hundeknæled med eksperimentel arthritis.

Den øgede fedtvævgennemblødning under muskelarbejde er vist at udløses humoralt, idet den ikke ændres ved denervation af det undersøgte fedtvæv. Dette er vist ved samtlige målinger af henholdsvis ^{127}Xe og ^{133}Xe udvaskningen fra symmetriske fedtdepoter på hunde under hvile og løb, dels før, dels efter denervation af det ene fedtdepot.

(J. Bülow, J. Madsen).

En serie fedtvævsperfusioner er indledt med det

formål at undersøge betydningen af arterieblodets fedtsyrekonzentration for lipolyse, reesterificering og fedtsyremobilisering.

(J. Bülow, J. Madsen).

Endelig er det i en serie rotteforsøg vist, at en forøgelse af plasmaglukosekoncentrationen ved i.v. infusion af insulinantistof ikke nedsætter fedtvævs-gennemblødningen i modsætning til en tilsvarende øgning af glukosekoncentrationen ved infusion af glucose.

Sammen med tidligere meddelte resultater støtter disse forsøg hypotesen, at glucoseeffekten på fedtvævs-gennemblødningen udløses via en øget insulinsekretions hæmning af lipolysen.

(A. Malchow-Møller, J. Madsen).

Dykkermedicin:

Der er udarbejdet en opgørelse over dykkerulykker i Danmark i 15-året 1966-1980. Årsagsforholdene er undersøgt med henblik på fremtidig forebyggelse. – Der er ydet dykkermedicinsk konsulenttjeneste til Direktoratet for Statens Skibstilsyn.

(J. Madsen).

Redaktion af videnskabelige tidsskrifter m.m.:

N.A. Thorn er dansk redaktør af *Acta Physiologica Scandinavica*, *Acta Endocrinologica* og medlem af redaktionskomiteen af andre faglige tidsskrifter.

N.A. Thorn har været fakultetssopponent ved en D.Phil. thesis ved Oxford University.

Gæster:

Manfred Gratzl, Professor, dr. (Homburg), Jirina Slaninova, Ph.D. (Prag), Furio Baldissera, læge (Milano).

Publikationer:

Bie, P., Wade, C.E., Keil, L.C. & Ramsay, D.J., 1981: Effect of osmotic stimuli on the concentration of vasopressin in jugular and peripheral venous plasma. IN: *Advances in physiological sciences*. Vol. 11. Kidney and body fluids. Ed.: L. Takacs, Budapest: Akademiai Kiado, 563-567.

Bock, E., Divac, J., Norrild, B., Thorn, N.A., Torp-Pedersen, C. & Treiman, M., 1981: Synaptic membrane proteins in mammalian brain. *Scand. J. Immunol. suppl.* 9.

Bülow, J., 1981: Human adipose tissue blood flow during prolonged exercise III. Effect of β -adrenergic blockade, nicotinic acid and glucose infusion. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 41, 415-424.

– & Madsen, J., 1981: Influence of blood flow on

fatty acid mobilization from lipolytically active adipose tissue. *Pflügers Arch.* 390, 169-174.

– 1981: Subcutaneous adipose tissue blood flow and triacylglycerol mobilization during prolonged exercise in dogs. *Pflügers Arch.*

– & Tøndevold, E., 1981: Blood flow in different adipose tissue depots during prolonged exercise in dogs. *Pflügers Arch.*

Conigrave, A.D., Treiman, M., Særmærk, T. & Thorn, N.A., 1981: Stimulation by calmodulin of Ca^{2+} uptake and $(\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+})$ ATPase Activity in Membrane Fractions from Ox Neurohypophyses. *Cell Calcium* 2, 125-136.

Cort, N., Einersson, S., Schams, D. & Vilhardt, H., 1981: Blood levels of oxytocin-equivalents after single injections of deamino-1-monocarbva-[2-O-methyltyrosine] – oxytocin in lactating sows. *Am.J. Vet. Res.* 42, 1804-1808.

Dartt, D.A., Møller, M. & Hedemark Poulsen, J., 1981: Lacrimal gland electrolyte and water secretion in the rabbit: localization and role of $(\text{Na}^{+} + \text{K}^{+})$ -activated ATPase. *J. Physiol.* 321, 557-569.

– Torp-Pedersen, C. & Thorn, N.A., 1981: Effects of Ca^{2+} and calmodulin on cyclic nucleotide metabolism in neurosecretosomes from ox neurohypophyses. *Brain Res.* 204, 121-128.

Holst, J.J., Grønholt, R., Schaffalitzky de Muckadell, O.B. & Fahrenkrug, J., 1981: Nervous control of pancreatic endocrine secretion in pigs, I: The insulin and glucagon responses to electrical stimulation of the vagus nerves. *Acta Physiol. Scand.* 111:1-7.

– Grønholt, R., Schaffalitzky de Muckadell, O.B. & Fahrenkrug, J., 1981: Nervous control of pancreatic endocrine secretion in pigs, II: The effect of pharmacological blocking agents on the response to vagal stimulation. *Acta Physiol. Scand.* 111:9-14.

– Schaffalitzky de Muckadell, O.B., Fahrenkrug, J., Lindkær Jensen, S. & Schwartz, T., 1981: Nervous control of pancreatic endocrine secretion in pigs, III: The effect of acetylcholine on the pancreatic secretion of insulin and glucagon. *Acta Physiol. Scand.* 111:15-22.

– Lauritsen, K.B., Lindkær Jensen, S., Schaffalitzky de Muckadell, O.B. & Vagn Nielsen, O., 1981: Secretin release from the isolated, vascularly perfused pig duodenum. *J. Physiol. (Lond.)* 318: 327-337.

– Thieden, H., Dich, J., Moody, A.J. & Sundby, F., 1981: Effect of highly purified porcine gut glucagon-like immunoreactivity (GLI-I or Glucagonin) on glucose release from isolated rat hepatocytes. *Biochim. Biophys. Acta* 675:163-170.

– Fahrenkrug, J., Lindkær Jensen, S. & Vagn Nielsen, O., 1981: Peptidergic innervation of the pancreas. IN: *»Gut Hormones«* (Bloom, S.R. &

- Polak, J., eds.) Churchill Livingstone, Edinburgh, 2nd ed., pp. 495-498.
- 1981: Pattern of glucagon release. IN: »Gut Hormones« (Bloom, S.R. & Polak, J., eds.) Churchill Livingstone, Edinburgh, 2nd ed., pp. 325-331.
 - Sottimano, C., Olesen, M., Jensen, S.L. & Nielsen, O.V., 1981: Nervous control of gastro-pancreatic somatostatin secretion in pigs. *Peptides* 2, suppl 2.
 - Grønholt, R., Schaffalitzky de Muckadell, O.B. & Fahrenkrug, J., 1981: Nervous control of pancreatic endocrine secretion in pigs, IV. The effect of somatostatin on the insulin and glucagon responses to electrical vagal stimulation and to intraarterial acetylcholine. *Acta Physiol. Scand.* 113: 273-278.
 - Grønholt, R., Schaffalitzky de Muckadell, O.B. & Fahrenkrug, J., 1981: Nervous control of pancreatic endocrine secretion in pigs, V: Influence of the sympathetic nervous system on the pancreatic secretion of insulin and glucagon, and on the insulin and glucagon response to vagal stimulation. *Acta Physiol. Scand.* 113: 279-283.
 - Jarhult, J., Ericsson, M., Holst, J.J., Ingemansson, S., 1981: Insulin and glucagon responses to exercise in patients with insulinomas. Lack of suppression of insulin secretion by exercise in patients with insulinoma. *Clin. Endocrinol.* 15:391-394.
 - Farnebo, L.-O., Hamberger, B., Holst, J.J. & Schwartz, T.W., 1981: On the relation between catecholamines, glucagon and pancreatic polypeptide during hypoglycemia in man. *Acta Endocrinol.* 98:402-406.
 - Jensen, S.L., Rehfeld, J.F., Holst, J.J., Fahrenkrug, J., Nielsen, O.V. & Schaffalitzky de Muckadell, O.B., 1981: Secretory effects of CCK-8, -33, and -39 on the isolated perfused porcine pancreas. *Acta Physiol. Scand.* 111: 225-231.
 - Lauritsen, K.B., Holst, J.J. & Moody, A.J. 1981: GIP antiserum depression of insulin release and glucose tolerance in rats. *Scand. J. Gastroenterol.* 16: 417-420.
 - Lindeberg, G., Vilhardt, H., Melin, P., Larsson, L.E. & Pliska V., 1981: Activation of adenylate cyclase in pig kidney membranes by O-alkylated analogues of lysine vasopressin. *J. Receptor Res.* 1, 389-402.
 - Lindkær Jensen, S., Holst, J.J., Moody, A.J., Vagn Nielsen, O. & Lauritsen, K.B., 1981: Secretory effects of GIP on isolated perfused porcine pancreas. *Acta Physiol. Scand.* 111:233-238.
 - Linde, S., Hansen, B., Sonne, O., Holst, J.J. & Gliemann, J., 1981: Tyrosine A14 ¹²⁵I-monoiodoinsulin. Preparation, biological properties, and long-term stability. *Diabetes* 30:1-8.
 - Loud, F.B., Christiansen, J., Holst, J.J., Petersen, B. & Kirkegaard, P., 1981: Effect of endogenous pancreatic glucagon on gastric acid secretion on duodenal ulcer patients before and after parietal cell vagotomy. *Gut.* 22:359-362.
 - Melin, P., Vilhardt, H., Lindeberg, G., Larsson, L.E. & Åkerlund, M., 1981: Inhibitory effect of some O-alkylated analogues of oxytocin and vasopressin on human and rat myometrial activity. *J. Endocrinol.* 88, 173-180.
 - Moody, A.J., Holst, J.J., Thimm, L. & Lindkær Jensen, S., 1981: Evidence for the porcine pancreas containing and secreting a peptide related to glucocent (porcine gut GLI-1). *Nature* 289:514-516.
 - Newgard, C.B. & Holst, J.J., 1981: Heterogeneity of somatostatin like immunoreactivity (SLI) in porcine, canine and human pancreas. *Acta Endocrinol.* 98:564-572.
 - Nissen, O.I., 1981: The effect of intraocular pressure and glaucomatous damage on intraocular pressure pulse amplitudes. *Acta Ophthalmologica* 59, 225-230.
 - Richter, E.A., Galbo, H., Holst, J.J. & Sonne, B., 1981: Significance of glucagon for insulin secretion and hepatic glycogenolysis during exercise in rats. *Horm. Metab. Res.* 13:323-326.
 - Schiødt, S.N., Scherfig, E. & Nissen, O.I., 1981: A pressure pulse amplitude lowering effect of retinal xenon photocoagulation in normotensive diabetic eyes. *Acta Ophthalmologica* 59, 170-178.
 - Torp-Pedersen, C., 1981: Calcium og nucleotider i neurohypofysesekretion (disputats). FADL's Forlag, København, Aarhus og Odense.
 - Vilhardt, H. & Nielsson, J.M., 1981: Further studies on the use of DDAVP in bleeding disorders, IN: Sutor, A.H. (ed) DDAVP in Bleeding Disorders, pp. 32-35, Schattauer Verlag, Stuttgart & New York.
 - Warberg, J., 1981: Potentiation of prostaglandin E - induced release of LH by the prostaglandin analogue, 7-oxa-13-prostynoic acid. *Acta Endocrinologica* 97, 297-304.
 - 1981: Internal K⁺ and Na⁺ concentrations and the volume of hypothalamic synaptosomes. *Brain Res.* 220, 309-323.

Niels A. Thorn

4: Det neurofysiologiske Institut

Stab:

2 professorer, 6 lektorer, 1 adjunkt, 1 kandidatstipendiat, 3 teknikumingeniører, 1 ingeniørassistent, 2 elektronik- og 1 finmekaniker, 7 kontorassistenter og laboranter, heraf 4 deltidsbeskæftigede.

Forskningsvirksomhed:

Ved instituttet drives forskning indenfor flere neurobiologiske områder. En gruppe undersøger den neonatale udvikling og innervation af muskelfibre og foretager en ultrastrukturel og histokemisk analyse af normale og patologiske muskelfibre hos mennesker. En anden arbejdsgruppe undersøger enkelte nervecellers biofysiske egenskaber og deres synaptiske forbindelser med elektrofysiologiske metoder på tynde skiver af hjernevæv. Disse *in vitro* præparater muliggør langvarige registreringsperioder samtidig med at extracellulærvæskens sammensætning kan kontrolleres.

Flere delprojekter belyser hvorledes information fra sansorganer i muskler, led og hud samarbejder med hjernens styremekanismer ved udformningen af vore bevægelser. De motoriske kontrolmekanismer undersøges dels ved en elektrofysiologisk analyse af f.eks. konvergensmønstret mellem forskellige descendende baner og segmentelle afferenter på rygmargens indskudsneuroner, dels ved elektromyografisk analyse af forskellige bevægelser hos aber og mennesker.

Kortikale sensoriske funktioner undersøges dels ved måling af abers formskelneevne og evne til at genkende ansigter før og efter læsioner i infratemporal cortex, dels ved elektrisk registrering fra synskortex på aber som stimuleres med lys i forskellige farver.

De kortikale og subkortikale dele af hjernen som er af speciel betydning for en integreret adfærd er også gjort til genstand for eksperimentelle studier. Her kortlægges de neuronale forbindelser med anatomisk teknik baseret på axonal transport. Det har vist sig at komparative studier mellem forskellige dyrearter har bidraget til en bedre funktionel forståelse af disse områder.

I det følgende gives en oversigt over aktuelle forskningsprojekter ved instituttet.

A. Muskel og nerve-morfologi:

Afdelingen for histokemi og elektronmikroskopi har fortsat undersøgt muskel- og nervebiopsier for forskellige hospitalsafdelinger for at stille laboratoriets tekniske muligheder og ekspertise til rådighed ved diagnosticering af neuromuskulære sygdomme, som ikke kunne diagnosticeres ved hjælp af rutinemetoder. Forskningsinteressen på dette område har været centreret om muskelsygdomme med abnorme mitokondrier. Vi har nu samlet et stort materiale og kan afgrænse en hidtil ukendt form, som ikke er arvelig og som fortrinsvis angriber øjenmuskulaturen hos ældre kvinder (i samarbejde med Ole Sjö, Øjenafdelingen, Rigshospitalet).

Vi har startet en undersøgelse af den nyfødte rot-

tes muskulatur. Disse muskler er umodne og svarer i nogen henseende til muskulaturen hos unge menneskefødre. Hvis nogle fibre af en muskel denerveres ved fødslen, kan disse fibre i modsætning til muskelfibre hos voksne dyr ikke reinnerveres. Overskærer man senere nerven til en muskel, som delvis er blevet denerveret ved fødslen, regenererer denne nerve, men reinnerverer kun de muskelfibre, som er blevet skånet ved den første denervering. Dette forhold er muligvis grunden til at reinnervation er ubetydelig hos patienter med Werdnig-Hoffmann's sygdom, en arvelig nervelidelse, som kort efter fødslen fører til døden.

Ved hjælp af freeze-fracture teknikken påviste vi sammen med H. Jahnsen elektriske kontakter (gap junctions) mellem nervecellerne i en hjerneregion (hippocampus). Disse gap junctions kan have betydning for opståen af epileptiske krampeanfald.

Et andet laboratorium har senere gjort en lignende iagttagelse ved hjælp af elektriske registreringer fra nervecellerne. (Z. Kamieniecka, H. Schmalbruch).

B. Nervecellers biofysiske egenskaber og synaptisk transmission:

1. Synaptisk transmission i hippocampus:

Som omtalt i sidste års rapport har vi udviklet en speciel forstærkertype som går det muligt at fastlåse spændingen over cellemembraner og derved måle transmitterinducerede strømme. Det nye ved metoden er, at låsning af spændingen og måling af strømmen foregår igennem samme elektrode. Derved er den praktiske mulighed for anvendelsen af metoden udstrakt til små celler i hjernen.

Den udviklede forstærker (»clamp« eller »sampling« amplifier) har i det forløbne år været anvendt til forsøg på måling af enkelte ionkanalers konduktans og deres gennemsnitlige åbningstid (»lifetime«). Påvirkning af nervecellemembranen med en transmitter ændrer det gennemsnitlige antal åbne ionkanaler, og dette kan registreres som en ændring i den strøm som passerer mellem en mikroelektrode i cellens indre og en indifferent ydre elektrode. To typer af strømændringer er af interesse. Under påvirkning af transmitteren ændres de hurtige variationer i strømmen der registreres som støj. Af støjens effekt-spektrum (power density function) kan man regne sig til, dels ionkanalernes gennemsnitlige åbningstid, dels deres konduktans. Analysen udføres på en datamaskine og har krævet udvikling af specielle programmer. Resultatet af måling på hippocampusceller med transmitteren GABA tyder på at metoden er brugbar (gennemsnitlig kanallevetid ca. 70 msek, kanalkonduktans ca. 30 picosiemens). Fremgangsmåden kaldes »fluktuationsanalyse«. En anden lig-

nende metode som har været undersøgt er »relaxationsanalyse«. Når transmitteren påvirker cellemembranen i synapserne sker der et skift til en ny ligevægtstilstand karakteriseret ved et andet gennemsnitligt antal åbne ionkanaler. Tilstanden er desuden afhængig af spændingen over membranen. Indstilling af membranstrømmen på et nyt niveau ved spændingsskift foregår efter en eksponentialfunktion og dens tidskonstant er et udtryk for ionkanalernes gennemsnitlige åbningstid. Resultatet af denne analyse stemmer med fluktuationsanalysen. Et specielt program til analysen på datamaskine er udviklet.

Konklusionen er, at disse metoder er lovende og bør udvikles yderligere. Forholdene er imidlertid ret komplicerede da der samtidigt forekommer ændringer i flere populationer af ionkanaler.

Vi har endvidere testet forskellige stoffer som har været foreslået som »endogene ligander« for benzodiazepinerne. I analogi med fundet af naturligt forekommende opiumslignende stoffer har det været foreslået at der også findes naturligt forekommende stoffer med samme (eller modsat) virkning som psykosedative stoffer af benzodiazepingruppen (stoffer som Stesolid^R, Mogadon^R o.l.). Vi har til tester brugt GABA virkninger på hippocampale pyramideceller, en specifik test, da det somatiske svar er hyperpolariserende og det dendritiske depolariserende. Ingen af de afprøvede stoffer (inosin og nogle β -carboliner) har vist egenskaber som støtter hypotesen at de er endogene benzodiazepin ligander. (A. Djørup, H. Jahnsen, A. Mosfeldt Laursen).

2. Extracellulære ionkoncentrationers påvirkning af enkelte nervecellers aktivitet:

Dette års hovedprojekt har været en undersøgelse af extracellulær K^+ akkumulation fremkaldt af en enkelt nervecelles aktivitet. Det er påvist at (K^+) i extracellulærrummet omkring en Purkinjecelle øges betydeligt under impulsaktivitet og at K^+ stigningen afhænger af hvilken type aktionspotentialer cellen generer. Hurtige Na^+ afhængige, somatiske aktionspotentialer forøger (K^+)_o med op til 1 mM, mens de langsommere Ca^{++} afhængige aktionspotentialer i dendritterne forøger (K^+)_o med op til 4 mM. Arbejdet er den første systematiske analyse af de faktorer, der betinger K^+ akkumulation omkring enkeltnerveceller i centralnervesystemet hos vertebrater. Undersøgelsens vigtigste konklusion er at (K^+) under et fysiologisk aktivitetsniveau øges i en sådan grad at nervecellernes funktion påvirkes og således kan tænkes at indgå som et vigtigt led i centralnervesystemets funktion på linie med synaptisk transmission.

Der er desuden udviklet et in vitro præparat af hjernestammen og foretaget en elektrofysiologisk un-

dersøgelse af gliaceller og motorneuroner i n. Oculomotorius.

Endelig er der indledt et projekt med henblik på at bevare større områder af hjernen fra koldblodede hvirveldyr i live in vitro. (J. Hounsgaard).

C. Motoriske kontrolmekanismer:

1. Det motoriske systems neuronale organisation i »udgangstrinet« i medulla spinalis:

I den senere tid har vi frem for alt studeret den funktionelle betydning af rekurrent inhibition af α -motorneuron, som formidles via motorneuronernes axonkollateraler og inhibitoriske interneuroner (Renshaw celler). Denne opbygning medfører en negativ feedback som formindsker forholdet mellem aktiviteten i f. ex. det descenderende banesystem og muskelkontraktionens styrke ved at mindske forstærkningen i selve »udgangstrinet«. Den negative tilbagekobling kan styres ved facilitering eller hæmning af Renshawcellerne. Man skulle dermed groft kunne sammenligne effekten af disse variable negative tilbagekoblinger med gearkassen i en bil. Vi studerer for tiden kontrolsystemet i Renshawcellerne både hos forsøgsdyr og under frivillige bevægelser hos mennesket (H. Hultborn, R. Mackel, E. Pierrot-Deseilligny).

2. Polysynaptisk excitation af motorneuroner fra muskeltene-nes grove Ia afferenter:

I ca. 40 år har man ment at Ia afferenternes væsentligste effekt på motorneuronerne bestod i deres direkte monosynaptiske forbindelser, som bl.a. formidler de velkendte »senereflekser«. For ca. 5 år siden opdagede vi en polysynaptisk rygmarvsreflex fra muskeltene, som leder til en langvarig kontraktion af en muskel, der strækkes. Denne reflexbane er specielt aktiv hos akut decerebrerede dyr og sandsynligvis også hos dyr med kroniske spinale skader. Vi mener, at det er meget sandsynligt, at en stor del af de toniske strækreflekser ved spasticitet formidles via denne reflexbane. For tiden studerer vi denne refleks normalfunktion og dens styring fra hjernestammens centre. (Clarissa Crone, H. Hultborn, L. Mazieres).

3. Sen-forandringer af rygmarvsreflekser efter spinale skader:

Beskadigelser af de såkaldte »øvre motorneuroner« i storhjernens og hjernestammens eller deres baner ned gennem rygmarven fører ikke kun til nedsat eller manglende evne til at udføre voluntære bevægelser (parese eller paralys), men også til udvikling af spasticitet og øget muskeltonus. I mange tilfælde med begrænset parese kan en stor del af den motoriske

funktionsnedsættelse faktisk skyldes spasticiteten. I det aktuelle projekt undersøger vi på forsøgsdyr hvorledes reflekser fra muskel og hudafferenter forandres efter kroniske rygmarslæsioner. Projektet belyser den neuronale plasticitet efter læsioner, og især deres betydning for spasticitetens genese og patofysiologi (H. Hultborn, J. Malmsten).

4. Motorisk kontrol studeret ved elektromyografisk analyse af bevægelser:

Vi har tidligere undersøgt muskelaktiviteten ved landing fra spring både hos aber og mennesker, og fundet at den var meget præcist styret af et forud fastlagt program. Vi er i gang med at undersøge hvilke områder i centralnervesystemet, der har betydning for styringen af programmet. For at undersøge om den nøjagtige styring skyldes øvelse eller anlæg, har vi målt muskelaktiviteten under spring hos gymnaster af varierende dygtighed. Jo bedre resultater gymnasterne havde opnået ved konkurrencer jo nøjagtigere var tidslæsningen af muskelaktiviteten. Længden af den tidligere træning ser ud til at have betydning. (Helene Gottlieb, Poul Dyhre-Poulsen, Arne Mosfeldt Laursen).

På heste er aktivitetsmønstret i forben undersøgt under skridt, trav og galop. Samtidig er hestens bevægelser registreret på film med høj hastighed og kræfterne mellem hoven og underlaget er registreret med en kraftplatform. Det har vist sig der er udtalt cokontraktion af bøjede og strækmuskler og aktivitetsmønstret tyder på at mange af musklerne fungerer mest som stødabsorbere og stabilisatorer. Frem og tilbagebevægelsen af forbenet skyldes særlig aktiviteten i skulderleddet (Ellen Korsgaard og Poul Dyhre-Poulsen).

Styringen af følgebevægelser undersøges hos aber, der er trænet til at holde et konstant tryk mod et håndtag, der sidder på en stang, der kan bevæges op og ned af en motor. I modsætning til springforsøgene, hvor opgaven er den samme fra gang til gang, og derfor kan indlæres, skal aben her hele tiden styre sine bevægelser efter trykket mod hånden for at kompensere håndtagets bevægelse. Foreløbige undersøgelser tyder på at bagstrengene har betydning for kontrollen af følgebevægelserne (Poul Dyhre-Poulsen).

D. Kortikale sensoriske funktioner:

1. Undersøgelse af synsbarkens funktion ved opfattelse af farver:

Menneskets evne til at skelne farver belyses ved at undersøge farvesyn hos aber, hvis syn fysiologisk og psykofysisk meget ligner menneskets. På bedøvede dyr undersøges svar fra celler i synsbarken på lyssti-

muli af varierende farve, intensitet, form og bevægelse ved den passende placering i synsfeltet. I den primære synsbark (Brodmann's area 17) er cellerne ordnet så de danner et kort af synsfeltet og man mener at nærliggende celler svarer enten på farve eller sorthvid kontrast og påvirkes på samme måde af form og bevægelse. Den sekundære synsbark (Brodmann's area 18-19) mener Dr. Zeki i London kan opdeles i flere områder, hvor celler svarer fortrinsvis på specifikke funktioner af synsopfattelsen, medens organiseringen af synsfeltet er diffust. Kun i et område (Zekis area IV) er farvefølsomme celler dominerende. Denne opdeling af sekundær synsbark bliver modsagt af andre forskergrupper. Vi har tidligere fundet nogle farvefølsomme celler i area IV, der svarer til Zekis beskrivelse og fortsætter undersøgelsen med en ændret teknik, der ventes bedre egnet til undersøgelse af dette område.

Der er beskrevet patienter med hjerneskade i synsbarkområdet der pludselig har mistet evnen til at opfatte farver. Påvisningen af et område i synsbarken der er specifik for farveopfattelsen kunne forklare dette fænomen. (V.O. Andersen, C. Guld, M. Lennox, Ole Sjø).

2. Sansefunktionen i hjernebarken:

Undersøgelser på aber af den visuelle funktion knyttet til infratemporal korteks (area 21) er afsluttet, og et manuskript indsendt med henblik på publikation. Konklusionen af undersøgelsen er, at dette afsnit af associationskorteks har en direkte betydning for formskelneevnen som ikke tidligere har været påvist. Dette er foreneligt med den tidligere påviste betydning for opmærksomhed og hukommelse i visuelle opgaver.

Området umiddelbart over area 21, dvs. bunden af sulcus temporalis superior, indeholder celler som tilsyneladende reagerer specifikt på forevisning af ansigter for den vågne abe (Rolls, personlig meddelelse). For at undersøge om skelneevnen for ansigter er knyttet til regionen har jeg trænet aber til at skelne mellem billeder af andre abers ansigter. Undersøgelsen foregår i samme apparat som det der blev brugt til diskriminationsforsøg med cirkler og ellipser. I fuldt trænet tilstand vælger en abe i 48 prøver dagligt een abes ansigt blandt 7 andre abers ansigter. Ansigterne er projiceret på bagsiden af de perspexplader aben bruger som svarpaneler. Fra prøve til prøve bliver aben præsenteret for nye billeder af aberne. I den endelige kontrol bringes et helt nyt sæt af billeder og der er således sikkerhed for at aben virkelig skelner ansigterne og ikke blot billederne.

Det har vist sig at aber relativt let mestrer denne opgave. En bilateral læsion i det beskrevne område påvirkede ikke diskriminationen.

For at lokalisere det eller de områder der er aktive

under genkendelse af ansigter vil der blive gjort forsøg med injektion af 2-deoxyglucose. Det har klinisk betydning at fastslå om genkendelse af ansigter er knyttet til et afgrænset område i cortex. Meddelelser der kunne tyde på det forekommer i den neurologiske litteratur, men de er af anekdotisk natur, uden histologisk kontrol. En eventuel isoleret mangel på skelneevne for ansigter hos en patient kan mistolkes som generel demens. (A. Mosfeldt Laursen).

E. Det prefrontale systems opbygning og funktion:

I forsøg på at forstå organisationen af prosencephalon undersøger vi cortex-striatum-thalamus relationerne med anatomiske, biokemiske, farmakologiske og adfærdsmæssige teknikker. Det system, som består af prefrontal cortex og de dertil knyttede subcortical strukturer, undersøges detaljeret bl.a. med henblik på artssammenligninger. Nogle af de nyere resultater kan fremhæves:

1. Aktivering af små corticale områder ved hjælp af lokale injektioner af penicillin forårsager coaktivering af begrænsede områder af neostriatum og thalamus (dette kan påvises ved hjælp af 2-deoxyglucose). Disse fund støtter den antagelse, at prosencephalon er opbygget af systemer, som består af et corticall område og de tilknyttede dele af basal ganglierne og thalamus.

2. Hos et primitivt australsk dyr (tachyglossus aculeatus) som er nært beslægtet med reptiler, er forholdet mellem hjerne og legemsvægt som hos mennesker exceptionelt højt, hjernebarkens gyri er stærkt asymmetriske, og en stor del udgøres af prefrontal cortex.

3. En del af duehjernen har vist sig at ligne pattedyrs prefrontale cortex histokemisk, biokemisk og adfærdsmæssigt. Dette tyder på, at fugles og pattedyrs hjerner er langt mere ens, end de tidligere komparative neuroanatomer antog.

4. Hos rotter, som er trænet til at foretage spatiale valg uden ydre retningsangivelser, er fundet ændrede mængder synaptiske proteiner i prefrontal cortex. I andre hjerneområder og for andre proteiner var mængderne de samme som hos kontroldyr.

Resultaterne synes at vise, at det prefrontale system i hvert fald findes hos højere hvirveldyr, og de lokale synapser undergår forandringer ved »brug«. (I. Divac og J. Mogensen).

Gæster og rejser:

I 1981 har L. Mazieres (Paris), J. Malmsten (Göteborg) og G. Williams (U.S.A.) været knyttet til instituttet som gæsteforskere i længere perioder. I. Iversen, der har fået tildelt et kandidatstipendium ved det humanistiske fakultet, har udført sin eksperimentelle virksomhed ved instituttet.

J. Hounsgaard har i hele året været gæsteforsker ved Department of Physiology and Biophysics, New York University. I. Divac har i perioden september 1981 – januar 1982 haft et visiting fellowship ved University of Melbourne.

Redaktion af videnskabelige tidsskrifter:

I. Divac er consulting editor for *Acta Neurobiologiae Experimentalis* og *The behavioral and Brain Sciences* og udfører desuden referee-arbejde for *Neuroscience* og *Behavioral Brain Research*. H. Hultborn er co-editor for *Experimental Brain Research*. J. Hounsgaard er referee for *Neuroscience*.

Publikationer:

- Baldissera, F., Hultborn, H. and Illert, M., 1981: Integration in spinal neuronal systems: In: *Handbook of Physiology*, volume II: Motor control, pp. Ed. V.B. Brooks. The Williams & Wilkins Company, Baltimore.
- Bock, E., Divac, I., Norrild, B., Thorn, N.A., Torp-Pedersen, C. and Treiman, M., 1981: Synaptic membrane proteins in mammalian brain. *Scand. J. Immunol.*, Suppl. 9. pp. 97-114.
- Crone, C.I., Hultborn, H., and Mazieres, L., 1981: Brain stem control of a spinal circuit mediating longlasting excitation from muscle spindle Ia afferents. *Acta physiol. scand.*, vol. 10 A.
- Divac, I., 1981: Cortical projections of the magnocellular nuclei of the basal forebrain: A reinvestigation. *Neuroscience*, 6, 983-984.
- 1981: Invited review of J.M. Fuster's »The prefrontal cortex«, Raven Press 1980. *The Quarterly Review of Biology*, 56 (4).
- Bræstrup, C. and Nielsen, M. 1981: Spiroperidol, naloxone, diazepam and QNB binding in the monkey cerebral cortex. *Brain Research Bulletin* 1981, 7, 469-477.
- Djorup, A., Jahnsen, H., and Laursen, A.M., 1981: The dendritic response to GABA in CA1 of the hippocampal slice. *Brain Res.*, 219, 196-201.
- Evinger, C., and Hounsgaard, J., 1981: An in vitro preparation of the mammalian oculomotor nucleus. *Soc. Neuroscience*, p. 624.
- Fonnum, F., Storm-Mathiesen, J., and Divac, I., 1981: Biochemical evidence for glutamate as neurotransmitter in corticostriatal and corticothalamic fibres in rat brain. *Neuroscience*, 6, 863-873.
- Hounsgaard, J., and Nicholson, C., 1981: Dendritic and somatic action potentials in single Purkinje cells change (K^+) and (Ca^{2+}). *Soc. Neuroscience*, p. 225.
- Hultborn, H., 1981: Properties of spinal circuits mediating a longlasting excitation from muscle

- spindle Ia afferents. Proc. of 4th Int.Symp. on Motor Control, Varna, p. 49-50.
- Katz, R., and Mackel, R., 1981: Recurrent inhibition of »fast« and »slow« triceps surae motoneurons. Proc. of 4th Int. Symp. on Motor Control, Varna, p. 50-51.
 - och Malmsten, J., 1981: Synspunkter på den spinala patofysiologin vid spasticitet. I. Spasticitet og rigiditet. GABA. Ed. P. Dietrichson og R. Nyberg-Hansen. CIBA-GEIGY (ISBN82-90399-00-6) pp. 131-160.
 - Jahnsen, H., and Laursen, A.M., 1981: The effects of a benzodiazepine on the hyperpolarizing and depolarizing response of hippocampal cells to GABA. Brain Res. 207, p. 214-217.
 - Korsgaard, E., and Dyhre-Poulsen, P., 1981: Functional aspects of the forelimb muscular activity in the mowing horse. Proc. XX BEVA Annual Congress, Cambridge, 1981.
 - Krarup, C., 1981: Enhancement and diminution of mechanical tension evoked by staircase and by tetanus in rat muscle. J. Physiol., 311, 355-372.
 - 1981: Temperature dependence of enhancement and diminution of tension evoked by staircase and by tetanus in rat muscle. J. Physiol., 311, 373-387.
 - 1981: The effect of dantrolene on the enhancement and diminution of tension evoked by staircase and by tetanus in rat muscle. J. Physiol., 311, 389-400.
 - Lambert, J.D.C., Flatman, J.A., and Jahnsen, H., 1981: Extracellular recordings of aminoacid induced potential changes in hippocampal slices. J. Neurosci. Meth., 3, pp. 311-315.
 - Schmalbruch, H., 1981: Wie die Katze den Vogel fängt. Funktionelle Unterschiede zwischen schnellen und langsamen Muskelfasern. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 106, 1040-1042.
 - and Jahnsen, H., 1981: Gap junctions on CA3 pyramidal cells of guinea pig hippocampus shown by freeze-fracture. Brain Research, 217, 175-178.
 - Öberg, R.G.E., and Divac, I., 1981: Levels of motor planning. Cognition and the control of movement. Trends in Neurosciences, 4, 122-124.

Hans Hultborn

5: Institut for Biofysik

Stab:

1 professor, 2 afdelingsledere (lektorer), 3 lektorer, 1 civilingeniør (elektronik), 1 forskningsrådsstipendiat, 1 seniorstipendiat, 8 stillinger som teknisk-administrative medarbejdere (besat med ialt 10 medarbejdere, heraf 5 i deltidstilling).

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsindsats er rettet mod at redegøre for de fysiske og kemiske betingelser ved nogle elementære livsprocesser som kontraktilitet, excitabilitet og stoftransport gennem biologiske membraner, hovedsageligt gennem undersøgelser af egenskaberne hos de isolerede celler. Undersøgelserne falder i følgende grupper:

I. Tværstribet skeletmuskulaturens mekaniske egenskaber:

Muskelkontraktionen, dvs. muskelens evne til at forkorte sig og til at udvikle en kraft, er knyttet til to typer trådformede proteinstrukturer i muskelcellerne: (1) De myosinholdige A-filamenter og (2) de actinholdige I-filamenter, der løber parallelt med hinanden. I skeletmuskel (tværstribet muskulatur) er disse filamenter arrangeret regelmæssigt i kontraktile enheder, *sarcomerer*, der gentages i hele muskelfibrens længde. A-filamenterne befinder sig i sarcomerets midte og interdigiterer med to sæt I-filamenter, der er fæstet i Z-skiverne, som er tværgående strukturer, der udgør sarcomerets afgrænsning mod de tilstødende sarcomerer. Når muskelfiberen forlænges eller forkortes, glider I- og A-filamenterne ud eller ind mellem hinanden uden selv at ændre længde. Fra A-filamenterne udgår der små sidegrene (myosinhoveder). Det er almindeligt antaget, at disse tværbroer under kontraktionsprocessen gennemgår cykliske til- og frahæftninger på I-filamenterne og derunder søger at trække de to filamentsystemer længere ind mellem hinanden. Denne proces er blandt andet betinget af en frigørelse af calciumioner i muskelens indre og en derpå følgende binding til I-filamenterne. Da de to filamentsystemer udviser forskelligt brydningsindeks, fremkommer den tværstribning, der kan iagttages under mikroskop. Af samme årsag virker muskelen som et optisk bøjningsgitter. Dette forhold udnyttes i en laser-diffraktionsteknik, udviklet ved instituttet. (Haugen & Sten-Knudsen, 1976, jfr. Årbogen 1975-76). Ved hjælp af denne teknik kan sarcomerlængden (2-3,7 μ m) bestemmes, og sarcomerlængdeændringer ned til 0,2 Å kan måles.

Det primære sigte med de igangværende undersøgelser er at belyse overgangen fra hvile til aktivitet i de omtalte filamentsystemer.

(a) Undersøgelser over latens-relaxationen og 'short-range' elasticiteten i isolerede muskelfibre fra frøer: (P. Haugen & O. Sten-Knudsen).

Disse undersøgelser (se tidligere årbøger) er nu afsluttede og publicerede i form af to afhandlinger i Acta Physiologica Scandinavica (se nedenfor).

(b) *Undersøgelser over latens-relaxationen og stivhedsændringer i isolerede muskelfibre fra frøer:*

(P. Haugen).

Også disse undersøgelser (se tidligere årbøger) er nu afsluttede. Resultaterne er sammenskrevet til to afhandlinger, der er under trykning i *Acta Physiologica Scandinavica*.

(c) *Stivhedsundersøgelser i latensperioden efter en tetanus:*

(P. Haugen).

Resultaterne fra de hidtidige undersøgelser (se årbogen for 1980) er sammenskrevet til en afhandling, der er under trykning i *Acta Physiologica Scandinavica*. Det er hensigten, at ovennævnte fem afhandlinger samt en tidligere publiceret afhandling (Haugen & Sten-Knudsen 1976) skal indgå i et disputatsarbejde fra P. Haugen. En sammenfattende redegørelse for dette arbejde er under udarbejdelse.

(d) *Måling af active state under enkeltkontraktion i isolerede frømuskelfibre:*

(P. Haugen og O. Sten-Knudsen).

Kraftudviklingen under kontraktionen i en muskelfiber afhænger af hastigheden af den relative forskydning mellem I- og A-filamenterne. Kontraktionen, som ikke er ledsaget af nogen forskydning mellem filamenterne, er af særlig interesse, fordi den kraft, som udvikles under denne situation, vil være et udtryk for den maksimale translatoriske kraftudvikling i tværbroerne. Denne kraft svarer til intensiteten af active state, som defineredes af A.V. Hill (1949) som den kraft, den kontraktile komponent netop kan bære uden at ændre længde, idet sarcomererne kan identificeres med den kontraktile komponent og senerne med den serie-elastiske komponent i Hill's to-komponent model. Under isometriske betingelser, dvs. når muskelfiberens sener fastholdes under kontraktionen, vil kraftudviklingen i den kontraktile komponent føre til en forlængelse af den serie-elastiske komponent og derved til en tilsvarende forkortning af den kontraktile komponent. For at intensiteten af active state skulle kunne måles direkte, ville det derfor være nødvendigt at strække muskelfiberen ved senen netop så meget, at forlængelsen af den serie-elastiske komponent blev optaget. Dette har hidtil ikke været muligt, og de hidtil opnåede active state kurver har været genstand for megen diskussion og kritik, bl.a. fordi målemetoderne indebar en ukontrolleret ændring af den kontraktile komponents længde.

Med de igangværende undersøgelser har vi udviklet en teknik til fastholdelse af den kontraktile komponents (sarcomerets) længde under hele kontraktionsforløbet, således at active state kurver kan må-

les direkte. Metoden udnytter den egenskab ved skelletmuskulatur, at den virker som et optisk fasegitter med en gitterkonstant, der er lig med sarcomerlængden, og at muskelfiberen derfor, når den belyses med koherent monokromatisk lys, frembringer et diffraktionsspektrum, hvorfra gitterkonstanten, dvs. sarcomerlængden kan bestemmes. I forsøgsopstillingen sker dette i det foto-elektriske system, som tidligere er udviklet af Haugen og Sten-Knudsen, 1976. Dette foto-elektriske signal anvendes til at styre en elektromekanisk længdetransducer, hvortil muskelfiberens ene sene er fæstet, således at en forkortning af sarcomererne medfører et tilsvarende træk i muskelfiberens sene, som modvirker forkortningen af sarcomererne. Ved optimal indstilling af dette tilbagekoblingssystem kan sarcomerlængden holdes konstant inden for 0,1%.

Foreløbige resultater fra undersøgelser med anvendelse af denne metodik (fremlagt ved et møde i Nordisk Forening for Fysiologi, se nedenfor) viser, at der er en markant forskel på forløbet af active state's intensitet målt med vor teknik og tidligere active state-kurver. Vore undersøgelser viser således, at active state ikke, som tidligere antaget, vokser næsten momentant op til fuld intensitet, men at denne kraftudvikling tager en væsentlig tid. Forskellen mellem vore resultater og de tidligere skyldes formentlig anvendelsen af en forbedret og mere velegnet metodik til måling af active state.

II. Hjertemuskulaturens elektriske egenskaber:

(a) *Ephaptisk impulstransmission mellem hjertemuskler:*

(M. Suenson).

De i årsberetningen for 1980 omtalte undersøgelser af impulstransmission mellem to papillærmuskler eller trabekler fra pattedyrmyokardiet, der i en *in vitro* opstilling er anbragt i nær kontakt med hinanden, er blevet videreført. Ved ephaptisk impulstransmission forstås impulsoverførsel fra én excitabel celle til en anden uafhængigt af tilstedeværelse af specialiserede kontaktsteder mellem cellerne. I forsøgene, hvor den ene muskel stimuleres kunstigt, griber excitationen over på den anden muskel enten svarende til tidspunktet for den hurtige depolarisering i den primært stimulerede muskel eller svarende til repolariseringen af membranpotentialiet i denne. I sidstnævnte tilfælde indtræffer impulstransmissionen, når den mekaniske aktivitet i den primært exciterede muskel resulterer i en kortvarig kontakt mellem de to muskler. Den ephaptiske impulstransmission er betinget af en lokal forøgelse af den ekstracellulære elektriske modstand, medens en samtidigt indtræffende lokal kalium ion koncentrationsstigning er ikke en nødvendig forudsætning for impulstransmissionen.

En stigning i den ekstracellulære kaliumkoncentration må dog antages at medvirke til det forhold, at den ephaptiske impulstransmission under visse omstændigheder kan udvise frekvensafhængige blok bl.a. af Wenckebachs type.

(b) *Impulsudbredningshastigheden i cellernes længderetning i myokardiet hos pattedyr:*

(M. Suenson).

Teoretiske undersøgelser udført i andre laboratorier har resulteret i den formodning, at hastigheden af impulsudbredningen i myokardiecellernes længderetning skulle variere således, at udbredningshastigheden af impulsen er nedsat i områderne svarende til de elektriske synapser (gap junctions), dvs. de områder, hvor myokardiets celler sammenkøbes til et funktionelt syncytium.

Denne hypotese er søgt efterprøvet eksperimentelt ved at måle udbredningshastigheden over afstande på mellem 10 og 25 μm , altså mindre end ca. en fjerdedel af en celles længde. Udbredelseshastigheden er i første omgang registreret med ekstracellulære mikroelektroder med en spidsdiameter på mellem 2 og 5 μm anbragt enten på samme celle eller på hver side af en cellegrænse (kitliste). De anvendte præparater, 50-100 μm tykke trabekler fra ventrikulær myokardiet fra fritter, muliggør *in vitro* lokalisering af kitlisterne ved betragtning med Nomarski-optik i op til 500 ganges forstørrelse.

Målingerne har ikke kunnet bekræfte formodningen om en varierende impulsudbredningshastighed, muligvis på grund af en utilstrækkelig lokaliseret måling af den ekstracellulære potentialvariation. Undersøgelserne vil blive fortsat under patofysiologiske omstændigheder, hvor den elektriske modstand mellem cellerne vides at være forøget.

III. *Kemisk impulstransmission:*

Overførsel af en nerveimpuls (aktionspotential) fra én nerve til en anden eller til et organ formidles almindeligvis via en frigørelse af et stof (transmitter-substans), der er oplagret i præformerede blærer (vesikler) i nerveenderne. En af disse substanser er acetylcholin, for hvilket der først i de seneste år er udviklet rimeligt følsomme kemiske bestemmelsesmetoder.

(a) *Kvantitativ bestemmelse af acetylcholin:*

(J. Jensen-Holm).

Der er udviklet en indirekte bestemmelse af acetylcholin via udfældning af acetylcholinpolyjodid og efterfølgende bestemmelse af jod/jodid med en af følgende fremgangsmåder:

1) Blåfarvning af stivelse (jod) og måling af farveintensiteten.

2) Katalyse af redoxsystemet ceri/arseno (jod eller jodid). Ceriammoniumsulfat, der er gult, har absorptionsmaksimum ved 320 nm, medens reduktionsproduktet ikke udviser nogen absorption. Ved processen iltes jodid til jod. Tilkøbet systemet er iltningen af arsensyring til arsensyre, der opnås ved, at jod reduceres til jodid. Det er således vist, at jod/jodid fungerer som en homogen katalysator. Reaktionshastigheden (simpel eksponentiel ved det valgte pH og ved afpassede koncentrationer) er proportional med koncentrationen af jod/jodid, hvorved opnås et mål for mængden af acetylcholin.

Metoden er velegnet til bestemmelse af uorganisk jod/jodid, og følsomheden kan presses ned til 40 fmol jodid. Acetylcholinpolyjodid indeholder ca. 10-12 atomer jod per molecule acetylcholin. Bestemmelsen af acetylcholin har derfor en teoretisk følsomhed ned til 4 fmol. I praksis er dette endnu ikke opnåeligt, da precipitatet er langsomt opløseligt i vand. For at imødegå denne ulempe synes anvendelse af tilmættede glasmikroelektroder som reaktionskammer mest lovende.

3) Anvendelse af radioaktivt jodid.

4) Polyjodidudfældningen kan udnyttes elektronmikroskopisk til finlokalisering af acetylcholin.

Acetylcholin danner et udfældningsprodukt med tetracyanodiammonochromat anion (reineckat), der synes at være væsentlig tungere opløselig i vand end polyjodidet. Udnyttelsen af en kombination af de to udfældningsprocedurer synes lovende.

Det samme gælder kombinationen med fosfomolybdænsyre.

(b) *Inaktivering af fosfogigminer:*

(J. Jensen-Holm).

I relation til problemet om hvorledes man bedst og mest effektivt kemisk kan uskadeliggøre stoffer med bladan-lignende egenskaber (såsom parathion og paraoxon), er det påvist, at hydrolysehastigheden forøges eksponentielt med stigende pH. Det er endvidere vist, at hastigheden øges stærkt ved samtidig tilstedeværelse af hydrogenperoksid (brintoverilte). Ved hydrolysen dannes p-nitrofenol, der har en langt lavere giftighed end f.eks. paraoxon samt diætylfosforsyreester, der er ugiftig.

Bladanstoffernes væsentligste giftighed beror på deres evne til irreversibelt at hæmme organismens cholinesteraser. De hæmmede enzyms aktivitet kan genskabes ved indgift af såkaldte reaktiveratorer. Et af de kraftigst virkende stoffer er obidoximdiklorid. Det er eksperimentelt sandsynliggjort, at obidoxim ud over den reaktiverende egenskab selv er i stand til kemisk at inaktivere frit paraoxon.

De foreløbige resultater er publiceret i »Ugeskrift for Læger« (1981, 143: 3206-3211).

(c) *Vandig hydrolyse af suksameton:*
(J. Jensen-Holm).

Selv om hydrolysehastighedens afhængighed af pH, temperatur og ionstyrke i princippet var afsluttet, fandtes dog anledning til undersøgelse af visse faser af hydrolysen, bl.a. på grund af forbedret metodik.

Det er herved vist, at hydrogenperoxid, i lighed med dette stofs virkning på fosfostigminer (se ovenfor), stærkt forøger hydrolysehastigheden af suksameton samt af det primære hydrolyseprodukt succinylmonocholin, der normalt ellers spaltes meget langsomt. En tilsvarende effekt er opnået med hydroksylamin. Et arbejde med at finde frem til et stof, der kan anvendes *in vivo* til inaktivering af uomdannet suksameton er igangværende. Dette har klinisk interesse i de tilfælde, hvor suksameton kun langsomt hydrolyseres og derfor medfører forlænget respirationslammelse.

Med den forbedrede teknik er det lykkedes at kortlægge den enzymatisk betingede hydrolyse af suksameton og af succinylmonocholin ved stuetemperatur som funktion af substratkoncentrationen. Som ventet, er det vist, at kun uspecifik cholinesterase har en sådan aktivitet, medens den specifikke cholinesterase ikke er i stand til at katalysere suksametonhydrolysen.

IV. *Undersøgelser af erythrocytmembranens gennemtrængelighed for opløste stoffer:*

Formålet med vore undersøgelser af transportprocesser i cellemembraner fra røde blodlegemer (erythrocyter) er at karakterisere en række kemisk specifikke transportprocesser, der formidler udveksling af vandopløselige molekyler og opløste salte (ioner) mellem cellen og dens omgivelser.

Cellemembraner opbygges i hovedtræk af protein- og lipidmolekyler. Transporten af vandopløselige molekyler og ioner gennem membranen formidles af specifikke transportsystemer, der består af specielle membranproteiner, som strækker sig gennem hele membranen og derfor er i kontakt både med cellens indre og ydre overflader. Proteinmolekylerne er indlejret i membranens lipidfase, der består af et to molekuler tykt lipidlag. Fedtopløselige molekyler transporteres gennem lipidene ved simpel diffusion, og det er derfor muligt at få oplysninger om lipidfasens egenskaber ved undersøgelser af lipidopløselige molekylers membranpermeabilitet.

De tre eksperimentelle undersøgelsesserier, som omtales i årbogen 1980, er i det forløbne år blevet videreført til foreløbig afslutning. Projekterne, som omtales i afsnit a) b) og c), er i 1981 publicerede som

kongresmeddelelser og er nu gået i tryk som tidsskriftartikler, der vil udkomme i 1982.

(a) *Kemisk modifikation af erythrocytmembranens anion-transportprotein:*

(P.J. Bjerrum, C.L. Borders (gæsteforsker) og J.O. Wieth).

Det transportsystem, der udveksler klorid og bikarbonat gennem erythrocytmembranen, udgøres af et højmolekylært membranprotein, der strækker sig fra membranens ind- til dens udside. Udvekslingen af anioner over blodlegememembranen indgår som et vigtigt led i blodets transport af kuldioxid. I blodlegemet omdannes CO₂ til bikarbonat. Da blodlegemerne passerer udvekslingskarrene i væv og lunger, hvor CO₂-optagelse og udskillelse finder sted, på mindre end et sekund, må udvekslingen af bikarbonat for klorid forløbe tilsvarende hurtigt.

Det har vist sig, at aniontransportsystemet består af et membranprotein, der udgør ca. 30% af cellemembranens proteiner. Bl.a. på grund af dets rigelige forekomst er aniontransportsystemet særligt velegnet til undersøgelser af relationen mellem transportfunktion og proteinstruktur, et forskningsområde, der først er blevet tilgængeligt i de allerseneeste år.

I forrige årsrapport beskrev vi, at det var lykkedes at udarbejde en metode til modifikation af argininsidekæder i transportproteinet. Vi har siden vist, at transporten af negativt ladede ioner er afhængig af én eneste ud af ialt 44 argininsidekæder i transportproteinet. Med proteinkemiske metoder har vi afgrænset det område i proteinmolekylets primærstruktur, hvor den pågældende gruppe er lokaliseret. Undersøgelserne viser, at anioner ved deres passage gennem membranen kommer i kontakt med peptidsegmenter, der er lokaliseret langt fra hinanden i molekylets primærstruktur. Det lange proteinmolekyle må antages at være foldet i membranen på en måde, der etablerer den nære kontakt mellem forskellige afsnit af den lange peptidkæde. Specifik mærkning af funktionelt væsentlige aminosyrer vil blive et værdifuldt værktøj ved kortlægningen af peptidsegmenternes indbyrdes relationer – og vil dermed kunne bidrage til opklaringen af sammenhænge mellem molekyllstruktur og transportfunktion.

Aniontransporten gennem erythrocytmembranen foregår ved en specialiseret transportproces, en udvekslingsdiffusion, hvor transportsystemet veksler mellem to konfigurationer, der skiftevis tillader passage af en anion ind i – eller ud af – cellen. Ved undersøgelser af transportfunktionen ved lave ekstracellulære pH værdier har vi fundet holddepunkter for, at en negativt ladet karboxylgruppe spiller en væsentlig rolle for udvekslingsmekanismens normale funktion. Som arbejdshypotese antager vi, at de sta-

bile (ikke transporterende) konfigurationer af transportproteinet er afhængig af dannelsen af en eller flere intramolekylære saltbroer mellem positivt ladede argininsidekæder og de omtalte karboxylgrupper. Stabiliteten ophæves, når en transporterbar negativt ladet ion bringes ind i denne region. Med henblik på at undersøge om karboxylgrupper spiller den foreslåede rolle, har C.L. Borders syntetiseret en række kemiske reagenser (carbodiimider), som formentlig vil være egnede til at modificere karboxylgrupper i transportproteinet.

De her beskrevne undersøgelser har været inspireret af tilsvarende undersøgelser af vandopløselige proteinstoffer, specielt enzymer. Talrige enzymer, der katalyserer omdannelsen af et negativt ladet substrat, har en enkelt funktionel essentiel argininsidekæde strategisk placeret i det katalytiske center, hvor substratet bindes. Blodlegemembranens anion-transportsystem synes at følge det almene biologiske princip, at positivt ladede argininer grupper spiller en særlig rolle for genkendelse og binding af anioner.

(b) *Reversibel hæmning af aniontransportsystemet:*
(P.J. Bjerrum og J.O. Wieth).

En lang række negativt ladede ioner, specielt organiske phenylderivater, er effektive reversible hæmmere af aniontransporten. Vi har tidligere foreslået (M. Dalmark 1975, 1976), at hæmningen opstår, når de organiske anioner bindes til såkaldte »modifier sites«. Man kan i dag forestille sig, at en sådan binding modificerer (nedsætter) hastigheden af de hurtige konformationsændringer i transportproteinet, som synes at være en forudsætning for transportprocessens normale forløb. Denne hypotese indebærer, at transporthastigheden skulle øges, såfremt bindingsstederne, de såkaldte »modifier sites«, inaktiveres. Vi har nu vist, at dette formentlig er tilfældet. »Modifier sites« skal tilsyneladende være positivt ladede for at kunne binde de hæmmende anioner. De positive ladninger kan neutraliseres ved at titrere cellemembranens ekstracellulære miljø med hydroxylioner i pH-området 10.5-11.5. I tilstedeværelse af hæmmende anioner er stimulationen af aniontransporten i dette pH-område fuldt forenelig med den omtalte hypoteses forudsigelser. I det videre arbejde vil vi søge at identificere de involverede, titrerbare grupper, der ud fra deres titreringsegenskaber kan antages at tilhøre sidekæder i aminosyrerne lysin eller arginin.

(c) *Natrium-lithium udveksling ved essentiel hypertension:*
(J. Funder og J.O. Wieth).

En klinisk undersøgelse, der omtales i forrige årsrapport, har vist, at der er en signifikant øget aktivitet af et transportsystem, der kan udveksle lithium

og natriumioner gennem blodlegemembraner hos visse voksne, mandlige patienter, der lider af blodtryksforhøjelse af ukendt årsag, en udbredt sygdom, der benævnes essentiel hypertension. Fra anden side er det blevet foreslået, at den ændrede transportfunktion afspejler en generel membrandefekt i organismens celler, der spiller en kausal rolle for udvikling af øget kardonus hos patienter med forhøjet blodtryk, og dermed for selve sygdommens opståen.

I samarbejde med J. Funder (Med. Fysiol. Inst. A) er dette transportsystems egenskaber undersøgt, bl.a. for at fastslå, hvilken fysiologisk transportfunktion systemet udfører. Resultaterne viser, at der ikke er tale om et transportsystem, der kan udveksle natrium for calcium over cellemembraner, således som det har været foreslået. Derimod tyder inhibitionsstudier stærkt på, at natrium konkurrerer med hydrogioner (brintioner) om binding til transportsystemet. Det er derfor muligt, at dette transportsystem bidrager til regulationen af cellens pH. Det er endnu uvist, om et ændret intracellulært pH kan medføre en svigtende regulation af tonus i de glatte muskelceller, som medvirker ved regulationen af blodtrykket.

(d) *Transport af vand og nonelektrolytter gennem blodlegemembranen:*
(J. Brahm, J. Vinten og J.O. Wieth).

Med en videreudvikling af »continuous flow«-metoden er det muligt at undersøge transportprocesser over blodlegemembranen, som målt med radioaktive isotoper løber til ende på få tusindele af et sekund. Vandtransporten er blevet undersøgt dels under fysiologiske forsøgsomstændigheder, dels under ekstreme variationer af pH og tonicitet og har vist sig at være upåvirkelig af disse faktorer. Ved kemisk modifikation af membranens integrale proteiner kan vandtransporten reduceres til den, man finder i bimolekylære fedtmembraner, hvilket tyder på, at modifikationen lukker en parallel transportvej for vand, der muligvis er lokaliseret til overgangszonen mellem de integrale proteiner og de omkransende lipider. Resultaterne er antaget til publikation.

Undersøgelser af de mindste alifatiske alkoholer transport over erythrocytmembranen er beskrevet i årbogen 1978. Fortsatte inhibitionsstudier er nu afsluttet, og resultaterne er under udarbejdelse til artikelform.

Det lille urinstofmolekyles transport over den humane erythrocytmembran er blevet karakteriseret yderligere. Transporten udviser mætningskinetik, kan hæmmes både kompetitivt med stofanaloge kemiske forbindelser og nonkompetitivt ved kemisk modifikation af membranens og har en lav temperaturafhængighed. Resultaterne tyder på, at transporten involverer specifikke vekselvirkninger mellem

det transporterede stof og membrankomponenter; en transportmåde, der betegnes som faciliteret diffusion. Resultaterne er under sammenskrivning i artikelform.

I samarbejde med J. Vinten, Med. Fysiol. Inst. B, påbegyndtes en sammenlignende undersøgelse af transport af glukose og det nærtbeslægtede stof 3-0-methylglukose, som ikke forbruges i energiomsætningen og derfor hyppigt anvendes ved undersøgelser af monosakkaridtransport over cellemembraner. De foreløbige undersøgelser viser, at glukosetransportsystemet i integrale membranproteiner i humane røde blodlegemer transporterer 3-0-methylglukose med noget større intensitet end glukose. Transporten af de to monosakkarider udviser imidlertid samme kvalitative egenskaber, og vi har derfor foreløbigt konkluderet, at 3-0-methylglukose kan anvendes som erstatning for glukose ved kvalitative undersøgelser af cellemembraners glukosetransportsystemer.

Der er desuden indledt undersøgelser af glukosetransportens kinetik i røde blodlegemer og i ghosts ved 38° C, som hidtil kun har været sparsomt belyst på grund af glukosemolekylets hurtige passage af blodlegememembranen ved legemstemperatur

V. Undersøgelser af kloridtransport gennem skeletmuskelfiberens membran:

Kloridtransport gennem skeletmuskelfiberens membran formidles af mindst to mekanismer, hver med sin fysiologiske betydning: (i) en nettotransport af Cl^- -ioner, som bærer en elektrisk strøm, og som er væsentlig for tilstrækkelig hurtig afvikling af det elektriske signal (aktionspotential) på cellens overflade, der udløser kontraktion; (ii) en »udvekslingsdiffusion«, som ikke kan bære elektrisk strøm, men som ved $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -udveksling medvirker ved regulationen af surhedsgraden i cellens indre. Ifølge tidligere undersøgelser (jfr. Årbogen 1980) synes mekanismerne bag begge transportformer at have fælles komponenter bestående af kemiske grupper, hvortil klorid bindes midlertidigt for at kunne passere membranen.

I det forløbne år er aniontransporten blevet yderligere belyst gennem følgende undersøgelser med den radioaktive isotop ^{36}Cl :

(a) Udvidede undersøgelser af ^{36}Cl -transporthastighedens afhængighed af ydermediets surhedsgrad ($5.5 \leq \text{pH} \leq 11.6$): (J. Skydsgaard).

Formålet var at belyse en tidligere observation af, at ved pH-værdier over 8-9 kunne kloridtransporten ikke karakteriseres ved hjælp af de samme affiniteter for H^+ og Cl^- , som synes at gælde for transportsystemet ved pH-værdier mellem 5.5 og 8. Det blev

vist, at ^{36}Cl -transporthastigheden afhænger af pH på en måde, som tyder på tilstedeværelsen af mindst to brintion-titrerbare grupper i transportsystemet (tilsyneladende pK-værdier på ca. 7.2 og over 10). pK-værdien på 7.2 gør kloridpermeabiliteten meget følsom for pH-svingninger i normalområdet og er formentlig udtryk for en gruppe, som udøver en fysiologisk regulation (nedregulering af Cl^- -permeabiliteten synes ifølge undersøgelser fra andre laboratorier at være væsentlig for frømusklers intracellulære pH-stabilitet under acidose, og tendens til acidose kan meget vel være et problem under disse dyrs overvintring). pK-værdien på over 10, der viser sig ved en reversibel blokering af kloridtransporten ved høje pH-værdier, tyder på tilstedeværelse af en gruppe i transportsystemet, som er protoneret under normale forhold.

(b) Modifikation af transportsystemet med phenylglyoxal: (J. Skydsgaard).

Ved 20° C medførte phenylglyoxal, i lighed med forholdene i røde blodlegemer (jfr. afsnit IV, b), en reversibel hæmning af kloridtransporten ved normal pH og en irreversibel blokering af 80–90% af transporten efter kortvarig påvirkning ved højt pH. Dette fund tyder på, at den gruppe i transportsystemet, som titreres ved ekstracellulære pH-værdier på over 10, kan være en lysin- eller arginin-sidekæde. Da reaktionen med phenylglyoxal er meget hurtig, er der formentlig tale om modifikation af en guanidin-gruppe fra arginin ligesom i røde blodlegemer.

(c) Fortsatte undersøgelser af kloridtransportens hæmning med stilben-disulfonsyrederivatet SITS:

(J. Skydsgaard).

Det blev tidligere fundet, at SITS hæmmer kloridtransporten reversibelt og kompetitivt. Videre undersøgelser viste, at SITS-hæmningen af ^{36}Cl -transporthastigheden afhænger både af brintionkoncentrationen og af det elektriske felt over membranen på en måde, som kan forventes ved en reversibel elektrostatiske binding af den divalente anion SITS til transportsystemet i konkurrence med kloridioner.

Publikationer:

- Bjerrum, P.J., Wieth, J.O. and Borders, C.L. Jr., 1981: An Arginyl Residue is Essential for Anion Transport in Red Blood Cells. Abstracts from The Scandinavian Physiological Society Meeting in Århus, 27-28 Nov. 1981, Cl, p. 4A.
- Borders, C.L. Jr., Wieth, J.O. and Bjerrum, P.J., 1981: Arginyl Residues at Anion Recognition Sites in Membrane Anion Transport. *Ohio J. Sci.*, 81, 115.

- Wieth, J.O. and Bjerrum, P.J., 1981: Arginyl Residues in Membrane Anion Transport. *Fed. Proc.*, **40**, 1161.
- Funder, J. and Wieth, J.O., 1981: Cation Transport by the Anion Exchange Mechanism in Human Erythrocytes - A Review. In: *School Proceedings. Sixth School of Biophysics on Membrane Transport*. Vol. 2, p. Publ. Co. Agricultural Univ. Wrocław, 89-105.
- Haugen, P. and Sten-Knudsen, O., 1981: The Dependence of the Short-Range Elasticity on Sarcomere Length in Resting Isolated Frog Muscle Fibres. *Acta Physiol. Scand.*, **112**, 113-120.
- & Sten-Knudsen, O., 1981: The Effect of a Small Stretch on the Latency Relaxation and the Short-Range Elastic Stiffness in Isolated Frog Muscle Fibres. *Acta Physiol. Scand.*, **112**, 121-128.
- & Sten-Knudsen, O., 1981: The Intensity of the Active State Measured during a Single Contraction of an Isolated Muscle Fibre of the Frog. Abstracts from The Scandinavian Physiological Society Meeting in Århus, 27-28 Nov. 1981, C17, p. 12A.
- Jensen, P.K. & Sten-Knudsen, O. (Eds.) 1981: Licentiatstudium og doktorgrad ved det lægevidenskabelige fakultet, Københavns Universitet. 28 sider. Fakultetsrådets Postgraduate Udvalg.
- Jensen-Holm, J., 1981: Arsenindtagelse som årsag til portal hypertension. *Ugeskr. Læg.*, **143**, 1344-1345.
- 1981: Inaktivering af polyalkylfosfater - fosfostigminer - ved alkalisk hydrolyse og hydrogenperoxyd som katalysator. *Ugeskr. Læg.*, **143**, 3206-3211.
- Sten-Knudsen, O. and Ussing, H.H., 1981: The flux ratio equation under nonstationary conditions. *J. Membrane Biol.*, **63**, 233-242.
- Suenson, M. and Cleemann, L., 1981: Reduction of the Sucrose-Ringer Interdiffusion in the Sucrose Gap Technique by Controlled Compression of the Extracellular Space. *Biophys. J.*, **33**, 285a (Abstract).
- 1981: Ephaptic Impulse Transmission between Ventricular Myocardial Cells in vitro. Abstracts from The Scandinavian Physiological Meeting in Århus, 27-28 Nov. 1981, C14, p. 10A.
- Ussing, H.H., Bindslev, N., Lassen, N.A. and Sten-Knudsen, O. (Eds.), 1981: Water Transport across Epithelia. Alfred Benzon Symp. No. 15, 498 sider. Munksgaard. Copenhagen.
- Wieth, J.O., 1981: Exchange Diffusion of Ions in Artificial and Biological Membranes. In: *School Proceedings. Sixth School of Biophysics on Membrane Transport*, Vol. 2, p. 59-88. Publ. Co. Agricultural Univ. Wrocław.

Redaktion af videnskabelige tidsskrifter:

J.O. Wieth er medlem af redaktionskomitèen for *The Journal of General Physiology*, samt for *European Journal of Clinical Investigation*.

Gæster:

Professor, Dr. C.L. Borders, Department of Chemistry, College of Wooster, Wooster, Ohio, U.S.A., har med støtte fra Statens Naturvidenskabelige Forskningsråd arbejdet sammen med J.O. Wieth i august 1981 (Kemisk modifikation af erythrocytmembranens aniontransportprotein).

Jens Jensen-Holm

Kemi og Biokemi

1: Biokemisk Institut A

Stab:

1 professor, 12 lektorer, 5 stipendiater, 2 specialestuderende, 2 stillinger som kontorfunktionær, 14 stillinger som laborant, 1½ fondslønnet laborant, 1 laborantelev, 1 værkfører, 2 faguddannede, 1 ikke-faguddannet betjent samt 1 mekaniklærling.

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsvirksomhed falder indenfor områderne: 1) Astroglia-cellers betydning for transport og omsætning af aminosyrer med neurotransmitterfunktion (A), 2) regulation af leverens stofskifte (B-G), 3) stimulus-sekretionskoblingen i isolerede Langerhansske øers β -celler (H), 4) nucleotid phosphodiesterase (I), 5) histamin i plasma (J) samt 6) studier af nyreenzymer renin (K).

Redaktionsvirksomhed:

Arne Schousboe er medlem af 'Editorial Advisory Board' på tidsskriftet 'Developmental Neurosciences' samt co-editor af tidsskriftet 'Experimental Brain Research'.

Carl Jørgen Hedeskov er medlem af 'Panel of Editorial Advisers' på tidsskriftet 'Biochemical Journal'.

Rejser:

Bent Formby har i 1981 været på studieophold hos professor G.M. Grodsky, University of California Medical Center, San Francisco, USA. Stig E. Damgaard har siden 1/12 1981 været på studieophold hos professor H.A. Lardy, Institute for Enzyme Research, University of Wisconsin, Madison, USA.

A. Undersøgelser af neuroners og astroglia-cellers betydning for transport, binding og omsætning af aminosyrer med neurotransmitterfunktion:

Hjernens cellulært heterogene opbygning nødvendiggør eksperimentel anvendelse af isolerede celle(typer) til opnåelse af en forståelse af organets samlede integrerede funktion. Vi er interesseret i interaktionen mellem neuroner og glia-celler (specielt astrocytter) i en række biokemisk-fysiologiske processer i hjernen. Eksperimentelt anvendes derfor primærkulturer af astroglia-celler, der synes at være en brugbar model for astrocytter *in vivo*, samt primærkulturer af neuroner fra forhjernens cortex eller fra cerebellum (granulaceller), idet disse kulturer har vist sig at

kunne bruges som eksperimentelle modeller for neuroner, som benytter henholdsvis γ -aminobutyrat (GABA) og glutamat som neurotransmittere.

I. Undersøgelse af substratspecificitet for GABA-transport i astrocytter og neuroner:

(A. Schousboe i samarbejde med P. Krogsgaard-Larsen og O.M. Larsson, Kemisk og Biokemisk Afdeling, Farmaceutisk Højskole, samt L. Hertz og J.D. Wood, Departments of Pharmacology and Biochemistry, University of Saskatchewan, Canada og G.A.R. Johnston, Department of Pharmacology, University of Sidney, Australia).

Det er blevet vist, at både neuroner og astrocytter deltager i transporten og dermed interaktiveringen af GABA, som er en vigtig inhibitorisk transmitter. Vi har i de sidste par år arbejdet på at karakterisere substratkravet for transportmekanismerne for GABA i astrocytter og neuroner. Ved at anvende radioaktivt mærkede stoffer, som strukturelt ligner GABA-molekylet (GABA-analoger), er der fundet afgørende forskelle mellem disse to transportmekanismer i disses krav til hvilken kemisk konfiguration GABA-molekylet befinder sig i, når det bindes til transportproteinerne. Det drejer sig blandt andet om stofferne *cis*-1,3-aminocyclohexancarboxylsyre, RS-nipicotinsyre og *cis*-4-hydroxynipicotinsyre. På basis af de herved opnåede resultater er det muligt, at man vil kunne udvikle metoder til selektiv mærkning af henholdsvis neuronale og gliale GABA-transport 'sites'. Disse metoder vil være baseret på autoradiografi på elektronmikroskop-niveau af vævspræparationer, som har været inkuberet med en af de pågældende tritium-mærkede GABA-analoger.

Nogle af de stoffer, som er selektive hæmmere af det gliale transportsystem, har sandsynligvis farmakologisk interesse, idet det er blevet vist, at disse stoffer efter intramuskulær injektion ikke blot fører til en forhøjelse af GABA-koncentrationen i nerveenderne *in vivo*, men også for DBA-mus virker beskyttende mod lydinducerede kramper.

II. Fremstilling af monoklone antistoffer mod GABA-bindende overflademembran proteiner samt karakterisering af GABA-binding til dyrkede granulaceller:

(E. Meier og A. Schousboe).

Neurotransmitteren GABA, som findes i 40-50% af hjernens synapser, har påkaldt sig særlig interesse i forbindelse med epileptiske sygdomme, skizofreni og extrapyrimidale sygdomme som Huntingtons chorea og Parkinsonisme.

Undersøgelser af GABA-neurotransmittersystemet antyder, at der findes forskellige typer GABA-bindende proteiner knyttet til GABA-receptorer og GABA-transportmekanismer. De hidtil anvendte

metoder har ikke muliggjort en detaljeret karakterisering af de forskellige GABA-bindende proteiner, da dette vil kræve en oprensning af disse proteiner, hvilket ikke har været muligt.

Ved at producere monoklone antistoffer mod disse proteiner ville man være i stand til at skelne mellem disse GABA-bindende proteiner og karakterisere dem individuelt, samt studere disse proteins betydning for hjernens funktion og udvikling af sygelige tilstande i dette organ.

I det forløbne år har vi fået etableret de nødvendige teknikker i forbindelse med produktion af monoklone antistoffer og fundet frem til forskellige kilder beriget med GABA-bindende overflade membran proteiner til brug ved immunisering.

En af disse kilder er cerebellare interneuroner (granulaceller) dyrket 8 dage i vævskultur. Membraner fra disse kulturer viste sig kun at besidde én type GABA-receptor (den højaffinitive) i modsætning til membraner isoleret fra total hjerne, som både besidder høj- og lavaffinitive GABA-receptorer. GABA-receptoren på de dyrkede celler ligner farmakologisk GABA-receptorer fra total hjerne, og de er beriget adskillige gange i forhold til antallet af høj-affinitive GABA-receptorer i cerebellum.

Ved tilsætning af GABA til dyrkningsmediet for granulacellerne viste membraner fra disse kulturer sig at have den høj-affinitive såvel som den lavaffinitive GABA-receptor. Dette synes at svare til *in vivo* situationen, idet cerebellum ligesom forhjernen besidder en høj- og lavaffinitiv GABA-receptor. Dette tyder derfor på, at tilstedeværelsen af GABA extracellulært er essentiel for udviklingen af lavaffinitive GABA-receptorer, som formodes især at være vigtige *in vivo* ved GABA's regulering af aktiveringen/deaktiveringen af GABA-receptor systemet.

III. Undersøgelse af glutamattransport i astrocytter og neuroner samt glutamat/glutaminstofskiftet i astrocytter:

(A. Schousboe i samarbejde med O.M. Larsson og J. Drejer, Biokemisk Afdeling, Farmaceutisk Højskole, E. Kvamme og G. Svenneby, Neurokemisk Laboratorium, Oslo Universitet samt L. Hertz, Department of Pharmacology, University of Saskatchewan, Canada).

Glutamat/glutaminstofskiftet er overordentligt betydningsfuldt i hjernen, idet glutamat foruden at deltage i det intermediære stofskifte antages at være en excitatorisk neurotransmitter. Man forestiller sig, at glutamat, som frigøres fra neuroner under transmissionsprocessen, fortrinsvis optages i gliaceller, hvor det efter at være belvet omdannet til glutamin ved hjælp af enzymet glutaminsyntetase igen frigøres og transporteres tilbage til neuronerne (den såkaldte glutamat-glutaminacyclus). Forsøg udført her på dyr-

kede astrocytter har bekræftet, at disse celler besidder en meget effektiv transportmekanisme for glutamat. Endvidere har det vist sig, at dyrkede granulaceller (en cerebellar neurontype, som *in vivo* anvender glutamat som transmitter) har stor kapacitet for glutamatoptagelse, samt at denne glutamat kan frigøres af høje extracellulære koncentrationer af kalium såfremt calcium er til stede samtidig. Denne calcium-afhængige stimulus-koblede glutamatfrigørelse fra de dyrkede granulaceller viser, at disse neuroner er fysiologisk funktionsdygtige i vævskultur, og der er god grund til at formode, at denne vævskultur vil være en velegnet experimentel model for 'glutamat-terge' neuroner.

I forbindelse med transportundersøgelserne studeres glutamat/glutaminomsætningen ved hjælp af ^{14}C -glutamat. Det har vist sig, at denne omsætning i astrocytterne ikke er kompartmenteret, det vil sige, man får ikke højere specifik radioaktivitet af glutamin end af dennes forstadium, glutamat. Denne kompartmentering, som man ser i hjernen, kræver muligvis en interaktion mellem neuroner og astrocytter. Dette vil eventuelt kunne undersøges nøjere i kulturer, som består af både neuroner og astrocytter. Ved inkubation af astrocytter med henholdsvis L- og U- ^{14}C -mærket glutamat er det blevet vist, at omsætningen af glutamat i disse celler foregår dels til glutamin og dels oxidativt (til CO_2) med sammenlignelige hastigheder. Desuden har det været muligt at vise, at den oxidative omsætning foregår *via* glutamatdehydrogenasereaktionen og ikke, som tidligere antaget, *via* en transamineringsproces katalyseret af glutamat-oxaloacetat-transaminase. Disse resultater viser tilsammen, at den postulerede glutamat-glutamin cyclus (se ovenfor) ikke kan fungere på en sådan måde, at neuronernes tab af glutamat (og GABA) kan erstattes kvantitativt med glutamin fra astrocytterne. Der må eksistere andre mekanismer, som f.eks. kunne være en CO_2 -fixering.

B. Undersøgelser af isotopeffekter ved forskellige enzymsystemers omsætning af alkohol, anvendelse af sådanne målinger til bestemmelse af alkohols omsætningsveje i organismen og studier over acetaldehyd- og acetalstofskifte:

(S.E. Damgaard, H.L. Iversen og F. Lundquist).

Undersøgelserne af den kinetiske isotopeffekt ved oxidation af ethanol med lever alkoholdehydrogenase er nu afsluttet og publiceret (S.E. Damgaard). Det fænomen, der studeres, kan kort beskrives som en hæmning af oxidationen af ethanol til acetaldehyd, når den kulstof-hydrogenbinding der brydes erstattes med en kulstof-deuterium eller en kulstof-tritium binding. Det viser sig, at størrelsen af den observerede hæmning afhænger af, hvilket enzym der katalyserer oxidationsprocessen. Virkningen af en

sådan substitution i ethanolmolekylet er ganske betydelig, f.eks. forløber oxidationen med alkoholdehydrogenase tre gange så langsomt, hvis det pågældende hydrogenatom erstattes med deuterium.

Den tilsvarende undersøgelse over det mikrosomale alkoholoxiderende (hydroxylerende) cytochrom P-450 holdige enzymesystem er gennemført og indsendt til publikation (Damgaard). Det er således nu vist, at de tre enzymesystemer i leveren, der katalyserer omsætningen af alkohol, hver for sig udviser en under fysiologiske forhold konstant isotopeffekt, og at disse effekter er meget forskellige, nemlig 3, 2 og 1. Målinger af den resulterende isotopeffekt er udført på rotte- og griseleverceller, og den almindelige antagelse at alkoholdehydrogenase forårsager langt den største del af ethanolomsætningen er blevet bekræftet. En række tekniske problemer i forbindelse med anvendelsen af metoden på forsøgsdyr og mennesker er under udforskning (Lundquist og Iversen).

Acetaldehyd er det første omdannelsesprodukt af alkohol i organismen, men den koncentration af stof, der findes i blodet under alkoholomsætning er meget lav (mindre end 1 mikromol pr. liter). En metode til pålidelig måling af sådanne lave acetaldehydkoncentrationer er under udarbejdelse (H. Iversen). Hidtil anvendte metoder til acetaldehyd bestemmelse har vist sig at give alt for høje resultater på grund af spontan dannelse af acetaldehyd udfra ethanol. Det er lykkedes at forhindre denne proces ved tilsætning af stoffer (f.eks. thiourinstof), der reagerer med visse frie radikaler, der kan opstå f.eks. fra ascorbinsyre, og som oxiderer ethanol til acetaldehyd (Iversen). Da acetaldehyd dannes i leveren under alkoholomsætning er en forsøgsrække sat i gang for at måle stoffet i levervenblod fra mennesker, for på denne måde at bestemme i hvor stort omfang acetaldehyd omsættes i andre organer. Dette projekt udføres i samarbejde med afdelinger for klinisk fysiologi og klinisk kemi på Hvidovre og Bispebjerg hospitaler. Også acetat er et produkt af alkoholomsætningen. Måling af dette stof har vist sig vigtig til belysning af omsætningshastigheden for alkohol og tillige som et led i de tidligere nævnte isotopeffektbestemmelser (Lundquist).

C. Vekselvirkning mellem cytoplasmatiske dehydrogenaser: (I.C. Vind og N. Grunnet).

Det er ofte beskrevet, at der eksisterer en vekselvirkning mellem ethanol og andre hepatotoksiske stoffer. Denne vekselvirkning kan skyldes påvirkninger af det mikrosomale elektrontransporterende system i levercellernes cytoplasma, idet dette er ansvarlig for omsætningen af mange farmaka. I den hensigt at belyse den mekanisme, som er ansvarlig for ethanolens

virkning på det mikrosomale system, har vi fulgt omsætningen af ethanol i leverceller med og uden tilsætning af andre substrater, der kan omsættes af levercellens cytoplasmatiske dehydrogenaser.

Vi har fulgt omsætningen af $[2\text{-}^3\text{H}]\text{Xylitol}$ eller $(1\text{R})[1\text{-}^3\text{H}]\text{-ethanol}$ i isolerede hepatocytter fra fastede, fodrede, trejodthyroninbehandlede eller ethanolinducerede rotter. Omsætningen af de tritiummærkede hydrogenatomer følges ved isolering af forskellige stofskifteprodukter (vand, glukose og laktat) ved hjælp af ionbytterchromatografi med efterfølgende bestemmelse af radioaktiviteten i de forskellige produkter. Koncentrationen af de forskellige stofskifteprodukter bestemmes enzymatisk.

På grundlag af det relative indhold af tritium i vand, glukose og laktat, samt laktats specifikke radioaktivitet efter omsætningen af mærkede substrater har vi opstillet en model for omsætningen af reduktionsækvivalenter i leverceller.

Resultaterne viser:

1. Omsætningshastigheden af cytoplasmatisk NADH katalyseret af forskellige dehydrogenaser er ikke stor nok til at equilibrere 4A og 4B hydrogenet i NADH.
2. Den laktat dehydrogenase katalyserede oxidation af NADH (1-6 $\mu\text{mol/min g wet wt.}$) er kun få procent af den maksimale aktivitet af enzymet (200 $\mu\text{mol/min g wet wt.}$).
3. Xylitoldehydrogenase og ethanoldehydrogenase er i ligevægt med den samme cytoplasmatiske NAD(H) pool.
4. Endvidere har vi opnået resultater, der kunne tyde på, at der foregår en overførsel af reduktionsækvivalenter fra NADH til O_2 via det mikrosomale elektrontransporterende system og at denne overførsel aktiveres af et højt NADH/NAD⁺ forhold, når der samtidig er substrat for hydroxyleringsreaktionen såsom ethanol.

Hvor stor en del af ethanol, der omsættes via det mikrosomale farmaka metaboliserende system undersøges for tiden ved parallel forsøg med sammenligning af omsætningen $[2\text{-}^3\text{H}]\text{xylitol}$ og $(1\text{R})[1\text{-}^3\text{H}]\text{ethanol}$ i leverceller fra samme rotte. Da xylitol kun kan omsættes via den NAD⁺-afhængige xylitol-dehydrogenase, mens ethanol både kan omsættes via den NAD⁺-afhængige alkohol-dehydrogenase og det mikrosomale farmaka metaboliserende system, vil dette give os oplysninger om hvor stor en del af ethanol, der omsættes af de forskellige veje.

Det er endvidere vor hensigt at underbygge modellen ved bestemmelse af den specifikke radioaktivitet af frit cytoplasmatisk NADH efter omsætning af tritieret ethanol eller xylitol, samt undersøge virkningen af forskellige NADH/NAD⁺ forhold på aktiviteten af en isoleret mikrosomal fraktion fra leverceller (fra enten ubehand-

lede, trijodthyroninbehandlede eller ethanolinducerede rotter).

D. Ethanol's virkning på fedtsyreoxidationen i isolerede leverceller:

(N. Grunnet i samarbejde med J. Kondrup, Medicinsk afdeling A, Rigshospitalet).

I leveren vil en nedsat oxidation af fedtsyrer (alt andet lige) føre til en øget esterifikation af disse og dermed til en øget ophobning af triacylglycerol ('fedt') i leveren, da sekretionen af triacylglycerol fra leveren har en relativt begrænset kapacitet. Det er en udbredt opfattelse, at den ethanol-inducerede fedtlever i hvert fald delvist er resultat af, at ethanol hæmmer oxidationen af fedtsyrer i leveren. Der angives imidlertid i original litteraturen meget forskellige virkninger af ethanol på oxidationen af fedtsyrer (fra næsten fuldstændig hæmning til ingen virkning). Forsøg med perfunderet lever her på instituttet (J. Kondrup) har vist en hæmning af oxidationen af ^{14}C -mærket palmitat på ca. 35% under ethanolomsætning. Samtidig viste disse forsøg, at fedtsyreomsætningen ikke uden videre kan måles ved at følge omdannelsen af ^{14}C -mærkede fedtsyrer til produkter (ketonstoffer, CO_2 , triacylglycerol m.v.), idet der foregår en kvantitativt betydende recirkulation af radioaktivitet i levercellen. Det fandtes derfor nødvendigt at studere oxidationen af ^{14}C -mærkede fedtsyrer detaljeret for at kunne undersøge ethanol's virkning på fedtsyreoxidationen. Disse undersøgelser ville muligvis også kunne opklare de store diskrepanser der er i litteraturen med hensyn til ethanol's virkning på fedtsyreoxidationen og -esterificeringen.

Der er i det forløbne år udarbejdet metoder til bestemmelse af produktionen af ketonstoffer og CO_2 fra henholdsvis exogene (^{14}C -mærkede) fedtsyrer og fra endogene substrater, og det er vist, at sidstnævnte hovedsageligt består af endogene fedtsyrer (fra triacylglycerol). I isolerede hepatocytter fra fødte rotter hæmmer ethanol CO_2 dannelsen ca. 70%, mens hæmningen af β -oxidationen kun er ca. 10%. Ethanol hæmmer oxidationen af forestrede, endogene fedtsyrer ca. 30%. Det er endvidere vist, at noradrenalin øger oxidationen af fedtsyrer til CO_2 ca. 50%, og at denne øgning modvirkes af ethanol. Der er ikke i hepatocytter fundet nogen signifikant aktivitet af en noradrenalin følsom triacylglycerol lipase, som den kendes fra f.eks. fedtvæv.

De opnåede resultater med isolerede hepatocytter adskiller sig kvantitativt fra resultater med perfunderet lever, og der arbejdes i øjeblikket på at opklare, hvori denne forskel mellem de to præparationer består; herved kan der opnås mere viden om regulationen af levercellers fedtsyreforbrænding og om hvorledes ethanolomsætning medfører fedtophobning i leveren.

E. Undersøgelser af leverens to- og tredimensionale metaboliske struktur:

I. (B. Quistorff i samarbejde med H. Poulsen (Patologisk afdeling, Hvidovre hospital) og B. Chance (University of Pennsylvania, U.S.A.)).

Det er med histokemiske metoder sandsynliggjort, at forskellige populationer af hepatocytter indenfor den enkelte leveracinus i varierende grad varetager forskellige biokemiske funktioner, e.g. glycolyse, gluconeogenese, alkoholomsætning og triglyceridsyntese. Med det formål at undersøge disse problemer nærmere er der udviklet en mekanisk/optisk scanning teknik, som muliggør 3-dimensional udlæsning af den regionale mitochondrielle redox tilstand i leveren *in vivo* med en rummelig opløsning på 3×10^{-4} mg væv, i.e. scanning af et gram levervæv vil involvere måling i 8×10^6 enkeltpunkter. Scanningen foregår ved flydende kvælstofs temperatur på biopsier opnået ved *In Situ* freeze-clamping. Ved frysningsen anvendes specielt udformede blokke, der sikrer at leverens acinære struktur bevares i den frosne tilstand.

De med denne metode hidtil fundne resultater kan summere som følger: a) På basis af 10-20 serie-scan per lever er der opbygget en 3-dimensional redoxmodel af et antal sammenhængende leveracini. Modelerne viser, at der er en nøje sammenhæng mellem redoxmønstret og leverens lobulære morfologi. b) Den observerede redoxgradient langs sinusoiderne har den forventede retning med et relativt oxideret periportalt område og tiltagende reduktionsgrad ind imod centralvenen. Gradienten er ikke jævn, men derimod stærkt S-formet. c) Alkohol øger stejlheden af gradienten samtidig med, at det globale redoxniveau sænkes til ca. 50% af kontrolværdien. d) Et frekvens-fordelings-histogram af de målte redoxværdier bliver tydeligt bimodalt, når leveren udsættes for alkohol i modsætning til kontrolleverens klokkeformede fordeling. e) Ammoniak giver en oxydation af det globale redoxniveau på ca. 75%, men stadig med en klokkeformet fordeling af redoxværdierne. f) Tilførsel ammoniak og alkohol samtidig, opnår man en endnu mere udtalt bimodal fordeling af redoxværdierne end ved tilførsel af alkohol alene. Samtidig bliver redoxgradienten langs sinusoidet stejlere.

Disse observationer fortolkes som udtryk for, at der i leveren eksisterer mindst to populationer af hepatocytter, der reagerer kvantitativt og muligvis kvalitativt forskelligt overfor både alkohol og ammoniak. Dog må man formode, at der er tale om en dynamisk tilstand, hvor den enkelte celleds funktion vil kunne skifte afhængig af cellens position langs den aktuelle substrat/metabolit gradient over leveren.

II. (B. Quistorff, B. Bro og F. Matschinsky (University of Pennsylvania)).

Mens det foregående projekt drejede sig om registrering af metabolisk zonering i den intakte lever, undersøges i dette projekt om metabolisk zonering kan fremkaldes i en large-scale model af et enkelt lever sinusoid.

Hepatocytter isoleres fra rottelever med collagenase teknik og cellesuspensionen pakkes på en polyacrylamidsøjle, som derefter kan perfunderes med passende substrater og hormoner. Modellen tillader udtagning af celle- og/eller perfusat prøver fra forskellige afsnit af søjlen under perfusionen med henblik på metabolit analyse samt histologisk undersøgelse. Med passende valgte substrat- og cellekoncentrationer samt perfusions flow, er det muligt at simulere både normale og patologiske *in vivo* forhold.

De foreløbige resultater viser, at modellen fungerer med samme metaboliske kapacitet som en perfunderet lever hvad angår iltoptagelse, gluconeogenese, glycogensyntese og alkohol oxidation. Desuden observeres en zonering af glucogenese og gluconeogenese efter 1-2 timers perfusion som opretholdes stort set uforandret i mere end 4 timer. Foreløbige elektronmikroskopiske undersøgelser tyder på, at hepatocytterne bevarer normal morfologi i søjlen.

Der arbejdes med at adoptere modellen til $^{31}\text{-P}$ -NMR måling, med henblik på kontinuerligt at følge gradienten over søjlen af adeninnucleotider samt forskellige fosforylerede intermediære som funktion af bl.a. oxygen gradienten.

F. Isolerede hepatocytter fra alkoholinduceret fedtlever hos rotter: To populationer adskilt efter fedtindhold:

(N. Grunnet, J. Dich, H.I.D. Thieden, B. Bro i samarbejde med J. Kondrup, Medicinsk afdeling A, Rigshospitalet).

Efter ugers alkoholindtagelse ses en fedtophobning i leveren hos rotter (og mennesker). Denne fedtophobning er uensartet, idet leverceller i visse områder er fyldt med fedt, men cellerne i andre områder lysmikroskopisk ser normale ud. Formålet med de igangværende undersøgelser er at belyse om de celler, der er særligt fedtfulde, fungerer anderledes end de celler, hvor der ikke ses fedtophobning.

Den tidligere udarbejdede teknik til adskillelse af cellesuspensioner fra alkoholinducerede fedtlevere i 2 fraktioner – en let fraktion, bestående af de særligt fedtfulde celler og en tungere fraktion, bestående af ikke-fedtfulde celler – er i det forløbne år anvendt ved tidsstudier over dannelsen af den alkoholinducerede fedtlever. Der er endvidere foretaget undersøgelser over reversibiliteten af den alkoholinducerede fedtlever, når rotter efter 4 ugers alkoholindtagelse udsættes for en diæt uden alkohol.

Resultaterne viser at de særligt fedtfulde celler først optræder efter ca. 8 dages alkoholindtagelse og at fedtleveren forsvinder allerede 2 dage efter at alkohol er fjernet fra diæten. Omsætningen af radioaktivt mærkede fedtsyrer til oxidationsprodukter og triglycerider ændres ikke i løbet af de 4 uger, rotterne indtager alkohol. Efter 8 eller flere dages alkoholindtagelse hæmmer alkohol ikke oxidationen af radioaktivt mærkede fedtsyrer i de tungere, ikke-fedtfulde celler, hvorimod alkohol hæmmer denne oxidation i de særligt fedtfulde celler. En årsag til fedtophobning i disse celler kunne derfor være en mindre oxidation af fedtsyrer og dermed en større deponering af disse som triglycerid.

En bestemmelse af enzymaktiviteter i de 2 cellepopulationer tyder på, at alkoholindtagelsens virkning ikke er begrænset til bestemte typer af leverceller.

Parallelt med disse undersøgelser udføres morfologiske og ultrastrukturelle undersøgelser af de to cellepopulationer (se nedenfor G).

G. Den ethanol-inducerede fedtlever. Etablering af en *in vitro* model:

(John Dich, Birgit Bro, Niels Grunnet, Flemming Jensen i samarbejde med J. Kondrup, Medicinsk afd. A, Rigshospitalet).

Efter langvarig alkoholindtagelse udvikles hos såvel mennesker som dyr, fedtlever. Den alkohol-inducerede fedtlever er formentlig, i hvert fald hos mennesker, et forstadium til den alkoholiske hepatitis og cirrhose.

Undersøgelser over ethanols påvirkning af fedtstofskiftet *in vitro* har ikke sikkert kunne belyse hvilken ændring i fedtmetabolismen, der er ansvarlig for den nævnte ophobning af lipid i cytoplasmaet. Årsagen til dette er formentlig, at det ikke har været muligt at udtrække forsøgene over tilstrækkelig lang tid.

Man har derfor gennem det sidste år indarbejdet dyrkning af leverceller her på instituttet. De dyrkede hepatocytter har bevaret deres ultrastruktur, specielt synes mitochondrierne og lysosomerne velbevarede, ligesom cellekulturene er i stand til at udvikle galdekapillærer. Bedømt ud fra præliminære forsøg vedrørende proteinsyntesen og proteindegradationen er cellernes præstationsevne bedre end hos frisk isolerede leverceller. Omsætningen af ethanol blev fundet større hos kulturer end hos frisk isolerede leverceller. Tilsætning af ethanol og fedtsyre (oleat) til de nævnte primærkulturer medfører en stigende ophobning af triglycerid i cellerne over 6 døgn. Det er endvidere vist, at akkumulationen af triglycerid øges af insulin og glucocorticoid.

Elektronmikroskopiske undersøgelser viser, at lipidophobningen har karakter af fedtdråber, som *in vivo*.

H. Undersøgelser over stimulus-sekretionskoblingen i isolerede Langerhansske øers β -celler:

(Kirsten Capito, Svend Erik Hansen, Carl Jørgen Hedeskov, stud. scient. Jannik Landt, Peter Thams).

1. Insulinsekretionens afhængighed af redoxforholdene NADH/NAD og NADPH/NADP:

Det er i vidtgående grad sandsynliggjort, at glucose skal metaboliseres i de Langerhansske øers β -celler for at fremkalde insulinfrisætning fra disse. Spørgsmålet er nu: hvilke ændringer i β -cellens biokemiske forhold – fremkaldt af den øgede glucoseomsætning – er ansvarlige for de biofysiske ændringer i plasmamembranen (nedsat K^+ -conductans og depolarisering med påfølgende åbning af de verapamil-følsomme Ca^{++} -kanaler), der i sidste instans direkte medfører øget influx af Ca^{++} i cellen og starter insulinfrisætningen. I den sidste halve snes år har der været gjort mange forsøg på at identificere en såkaldt 'trigger' metabolit, der direkte udløste insulinsekretionen. En række stoffer har kunnet udelukkes fra at indtage denne rolle. Det gælder således glucose-6-phosphat, 6-phosphogluconat, fructose-1,6-diphosphat, citrat, 2-phosphoglycerat, phosphoenolpyruvat, pyruvat, cyklisk AMP og cyklisk GMP. I øjeblikket foreligger der visse undersøgelser, der tyder på, at en øgning af det intracellulære redoxforhold NADH/NAD kan udløse ændringer i membranpermeabiliteten for K^+ . En anden mulighed er, at membranpermeabiliteten ændres ved ændringer i cellernes fosfatpotentiale: $ATP/ADP \times P_i$ eller i hvert tilfælde af en ændring af dette i eller i umiddelbar nærhed af cellemembranen. Endnu en tredje mulighed er, at membranpermeabiliteten ændres via en ændring i brintionkoncentrationen fremkaldt af den øgede glucoseomsætning.

Ved at måle β -cellernes fosfatpotentiale: $ATP/ADP \times P_i$, total NAD, total NADH, total NADP, total NADPH, malat: pyruvat ratio (som udtryk for forholdet mellem frit NADPH og NADP), lactat: pyruvat ratio (som udtryk for forholdet mellem frit NADH og NAD), rubidium efflux (som udtryk for K^+ -permeabilitet) og endelig insulinsekretionshastigheden dels i tilstedeværelsen af initiatorer alene (glucose, glyceraldehyd, inosin), dels i tilstedeværelsen af potentiatorer alene (fructose, pyruvat, N-acetylglucosamin) og endelig i tilstedeværelse af forskellige kombinationer af initiatorer og potentiatorer og ved at korrelere de nævnte parametre til hinanden, håber vi at kunne indkredse de biokemiske ændringer i cellerne, der umiddelbart har betydning for de ændringer i cellemembranens permeabilitet, der udløser frisætningen af insulin.

Som en delundersøgelse har vi i perifunderede muse-øer undersøgt virkningen af 20mM glucose, 20

mM fructose og (20 mM fructose + 3 mM glucose) på henholdsvis insulinsekretionen og på øernes totale koncentrationer af oxiderede og reducerede nicotinamid-adenin-dinucleotider. 20 mM fructose alene stimulerede ikke insulinsekretionen, hvorimod (20 mM fructose + 3 mM glucose) stimulerede insulinsekretionen i et tidsmønster, der svarede til det, man ser efter stimulation med 20 mM glucose alene. Efter 40 minutters perfusion med 20 mM glucose sås en stigning i total-koncentrationen af NADH på 40%, mens NADPH/NAD forholdet steg 27%. Efter 40 minutters perfusion med 20 mM fructose var NADH/NAD forholdet faldet 60%, men allerede efter 2 minutter var NADPH/NAD forholdet faldet 35%. Perfusion med (20 mM fructose + 3 mM glucose) havde ingen effekt på total-koncentrationerne af NADH og NAD, men havde allerede efter 2,5 minutter reduceret NADPH/NADP forholdet 60%. Man må således konkludere, at insulinsekretionshastigheden ikke synes at være styret af total-koncentrationerne af NAD eller NADH, og ej heller af NADPH/NADP forholdet i øerne.

Vore observationer udelukker imidlertid ikke, at total-koncentrationerne af nicotinamid-adenin-dinucleotider i specifikke compartments af cellerne (cytoplasma, mitochondrier, etc.) har en regulerende effekt på insulinsekretionen.

Det kan heller ikke udelukkes, ja, er vel snarere mere sandsynligt, at det er koncentrationerne af de *frie* nicotinamid-adenin-dinucleotider, der spiller en rolle for insulinsekretionshastigheden. Forudsat at der findes tilstrækkeligt høje aktiviteter af lactat dehydrogenase og malic enzyme i øerne, kan forholdet mellem *frie* koncentrationer af NADH og NAD estimeres ud fra forholdet mellem de intracellulære koncentrationer af lactat og pyruvat, ligesom forholdet mellem de *frie* koncentrationer af NADPH og NADP kan estimeres ud fra forholdet mellem malat og pyruvat. Vi har indtil nu udviklet tilstrækkeligt følsomme metoder til at måle intracellulære koncentrationer af pyruvat og malat og arbejder på at øge følsomheden af vort lactat assay, således at totalmængder af lactat på 5-50 picomol kan måles. Dette gøres ved at anvende lactat dehydrogenase, der er immobiliseret i micropartikler af polyacrylamid. Før måling af NADH (dannet fra lactat) med luciferease bortcentrifugeres de uspenderede micropartikler og hermed størstedelen af blindværdien, som netop hidrører fra lactat dehydrogenase og er begrænsende for den følsomhed, man kan opnå.

2. Undersøgelser af calmodulins betydning for insulinsekretionen:

Calmodulin er et universielt forekommende protein, der er vist at mediere effekten af calcium på en række enzymer, bl.a. adenylat cyclase, fosfodiesterase, pro-

tein kinase og Ca-ATPase. Da koncentrationen af cytosolært calcium i β -cellerne regnes for at være af afgørende betydning for insulinsekretionshastigheden, og da det er sandsynliggjort, at der i β -cellerne er en kraftig interaktion mellem calcium og cyklisk AMP, har vi iværksat en række undersøgelser over calmodulins betydning for insulinsekretionen. Som et udgangspunkt for vore undersøgelser har vi kunnet vise, at Langerhansske øer fra mus og rotter indeholder calmodulin i omtrent samme koncentration, som det tidligere er fundet i andre væv. Endvidere er det fundet, at trifluoperazin, som hæmmer calmodulin funktioner, hæmmer den glucose-inducerede insulinsekretion. Aktiviteten af enzymet adenylat cyclase er undersøgt i EGTA-vaskede membranfraktioner fra henholdsvis mus og rotter. I lighed med andres undersøgelser er det fundet, at Ca-calmodulin stimulerer adenylat cyclase aktiviteten i rotteøer. Da det tidligere er vist, at en række stoffers (glucose, glyceraldehyd, ionophoren A23187, m.fl.) evne til at øge cyklisk AMP niveauet i Langerhansske øer er afhængig af tilstedeværelsen af extracellulært calcium, kunne dette fund tyde på, at disse stoffer stimulerer adenylat cyclase aktiviteten ved øgning af den cytosolære koncentration af calcium, som ved binding til calmodulin stimulerer adenylat cyclasen. Vore undersøgelser viser imidlertid også, at Ca-calmodulin ikke stimulerer adenylat cyclase aktiviteten i museøer. Dette fund, som er blevet underbygget i en række forsøg under forskellige omstændigheder, sætter spørgsmålstegn ved calmodulins rolle i den calcium-afhængige stigning i cyklisk AMP, som udløses af en række stoffer i Langerhansske øer.

Aktiviteten af cyklisk AMP fosfodiesterase aktiviteten er ligeledes undersøgt i både rotte- og museøer. Fosfodiesterase aktiviteten i Langerhansske øer skyldes mindst to forskellige populationer af fosfodiesterase. Den ene, som er membranbundet, udviser en høj affinitet for cyklisk AMP, medens den anden, som forefindes i cytosolen, hydrolyserer cyklisk AMP med en lavere affinitet. Vore forsøg viser, at Ca-calmodulin stimulerer den cytosolære fosfodiesterase aktivitet i både muse- og rotteøer, hvorimod den membranbundne aktivitet ikke påvirkes. Sammenfattende synes vore undersøgelser over adenylat cyclase og fosfodiesterase således at vise, at en stigning i den intracellulære koncentration af Ca-calmodulin i museøer kan føre til et fald i den cytosolære koncentration af cyklisk AMP ved stimulation af fosfodiesterase aktiviteten.

Det har været muligt at vise, at enzymet adenylat cyclase stimuleres af en dialyserbar og varmestabil faktor i supernatanten. Denne faktor forsøges nu identificeret, ligesom denne faktors betydning for *in vivo* regulationen af enzymet søges klarlagt. Hidtidige undersøgelser har vist, at denne faktors stimule-

rende evne ikke skyldes GTP, calmodulin eller glucagon.

Vore hidtidige undersøgelser over protein kinase har centreret sig om undersøgelser af, hvorvidt Ca-calmodulin ved stimulation af protein kinase aktiviteten kan stimulere adenylat cyclase aktiviteten. Disse forsøg taler for, at Ca-calmodulin stimulationen af adenylat cyclase aktiviteten i rotteøer ikke skyldes proteinfosforylering, idet enzymet også stimuleres af Ca-calmodulin i nærværelse af ATP derivatet, AMPP (NH)P, som omsættes af adenylat cyclase, men som ikke optræder som substrat for protein kinase. Endvidere synes Ca-calmodulin medieret proteinfosforylering, som kan påvises i Langerhansske øer, ikke at påvirke adenylat cyclase aktiviteten i rotteøer.

I forlængelse af disse forsøg har vi påbegyndt undersøgelser over den calcium-afhængige proteinfosforylerings betydning for insulinsekretionen, idet fosforyleringsmønstret i intakte øer efter inkubation med radioaktivt fosfat og påfølgende stimulation med forskellige insulin sekretagoger søges klarlagt. Ved sammenligning af fosforyleringsmønstret for disse stoffer med fosforyleringsmønstret for glucagon og andre stoffer, som kun stimulerer cyklisk AMP akkumuleringen i øerne, og ved undersøgelse af trifluoperazins virkning på de forskellige fosforyleringsmønstre håber vi, at få et indtryk af proteinfosforyleringens betydning for insulinsekretionen.

3. Undersøgelser over virkningen af IAP på Langerhansske øer:

Tilsættes IAP (= islet activating protein) oprenset fra pertussis vaccine til en vævskultur af isolerede Langerhanske øer fås en øget insulinsekretion i kulturen. Dette er korreleret med et øget indhold af cyklisk AMP i de Langerhansske øer, hvilket skyldes en øget aktivitet af enzymet adenylat cyclase. Mechanismen bag denne enzymaktivering er blevet undersøgt ved anvendelse af en oprenset membranfraktion af Langerhansske øer fra mus. Disse forsøg antyder, at IAP (ligesom cholera toxin) stimulerer adenylat cyclase ved en ADP-ribosylering af G-proteinet og en heraf følgende hæmning af det enzym, der hydrolyserer GTP. (Undersøgelserne er udført i samarbejde med cand. scient. Jens Høiriis, Hagedorn Forskningslaboratorium).

4. Også undersøgelser over regulationen af insulinbiosyntesen er fortsat. Vi har tidligere vist, at phosphodiesterasehæmmeren coffein ingen effekt havde på insulinsyntesen, hverken ved 2, 5, 8 eller 20 mM glucose, og har derfor konkluderet, at cAMP ikke spillede nogen større rolle for insulinbiosyntesen. Imidlertid har vore og andres forsøg vist, at coffein, foruden sin kendte virkning som hæmmer af phos-

phodiesteraseenzymerne og sin virkning på Ca^{++} -fordelingen i cellerne, også har en hidtil ukendt virkning på hexose-transporten og glucose stofskiftet i øerne, en virkning, som muligvis i vore tidligere forsøg kan have sløret en positivt modulerende effekt af cyklisk AMP på insulinbiosyntesen. Vi har derfor re-evalueret cyklisk AMP's rolle i insulin-biosyntesen, idet vi har forsøgt at ændre koncentrationen af cyklisk AMP i cellerne uden anvendelse af koffein eller andre phosphodiesterasehæmmere. Eksempelvis kan man nedsætte koncentrationen af cyklisk AMP ved hjælp af imidazol, der stimulerer phosphodiesterasen eller man kan øge koncentrationen ved tilsætning af dibutylryl c-AMP til mediet eller ved direkte stimulation af adenylatcyclasen med choleratoxin. Under visse forsøgsomstændigheder har vi kunnet vise, at en stærkt forøget koncentration af cAMP i β -cellerne præferentielt for totalproteinsyntesen stimulerer insulin-biosyntesen, ligesom denne præferentielt kan hæmmes af imidazol, der nedsætter koncentrationen af cAMP. Ligeledes har vi vist, at høje koncentrationer af cyklisk GMP præferentielt hæmmer insulin-biosyntesen. Alle de nævnte virkninger af cyklisk AMP og cyklisk GMP ses dog kun ved en koncentration af glucose på 4 mM (omtrent svarende til det fastende blodsukker), men ikke ved højere koncentrationer af glucose. Det ser således ud til, at cyklisk AMP og cyklisk GMP ved lave glucosekoncentrationer kan have en henholdsvis positivt og negativt modulerende effekt på glucose-stimuleret insulin-biosyntese (tærskelværdien for glucose-stimulation er ca. 2 mM).

Da visse tarmhormoner (f.eks. glucagon og GIP (begge formentlig ved en stimulation af adenylatcyclasen)) og CCK-4 har en potenserende virkning på glucose-induceret insulinsekretion har vi også undersøgt virkningen af en række tarmhormoner på glucose-induceret insulin-biosyntese. De undersøgte hormoner er glucagon, VIP (vasoaktivt intestinally polypeptid), somatostatin, GIP (gastric inhibitory peptide) og følgende fragment af cholecystokinin: CCK-4, CCK-8 og CCK-17. Vi har ikke fundet nogen konsistent virkning af nogen af disse hormoner på den glucose-stimulerende insulin-biosyntese i isolerede øer.

Der er imidlertid grund til at nære mistanke om, at en del overflade-receptorer på de Langerhansske øer beskadiges under den collagenasebehandling, der indgår i præparationen af øerne. Dette kunne bevirke en nedsat følsomhed overfor de anvendte hormoner, etc. Forsøgene fortsættes derfor nu med øer, der efter præparationen er dyrket 24-28 timer i et normalt sufficient vævsdykningsmedium. På nuværende tidspunkt er det dog ikke muligt at afgøre, hvorvidt hormonfølsomheden ændres ved denne dyrkning. Denne forsøgsrække er endnu ikke afsluttet, men agtes fortsat i det kommende år.

1. Oprensning og karakterisering af 5'-nucleotid phosphodiesterase fra svinetyndtarm:

(H. Flodgaard, Christian Torp-Pedersen, Ove Norén og Hans Sjøstrøm).

Fra børstesømmen i svinetarm har vi isoleret og oprenset en 5'-nucleotid phosphodiesterase. Enzymet er oprenset ved hjælp af affinitetschromatografi, og det er immunologisk rent. Enzymet er en dimér, men der hersker endnu usikkerhed om, hvorvidt de to subunits, som kan adskilles ved SDS elektroforese efter reduktiv behandling, i virkeligheden er covalent bundet når enzymet er nysyntetiseret i børstesømmen. For at nærmere os det problem er vi i gang med at isolere enzymet fra grise, der nogle dage i forvejen har fået ligeret ductus pancreaticus. Man kan ved denne teknik isolere børstesømenzymer, der ikke har været udsat for proteolytisk aktivitet fra pancreasenzymmer.

Vi har vist, at enzymet er en exonuclease der spalter både 3'-5' og 2'-5' oligonucleotider efterladende de tilsvarende 5' mononucleotider. Enzymet falder derfor godt ind i familien af diverse peptidspaltende enzymer i børstesømmen, der også alle er exoenzymer. 5'-exonucleasen kræver en fri 3' OH gruppe i en ribose eller 2 deoxyribose, der via en 5' phosphatester, via et antal phosphorsyre-anhydridbindinger, enten er forestret til en aromatisk struktur, eller er glycosidbundet til en purin eller pyrimidinbase. Enzymet spalter også alle kendte dinucleotider, og det spalter ligeledes alle kendte di- og triphosphater til 5' mononucleotider og henholdsvis orthophosphat og pyrophosphat.

2. Studier over de mekanismer hvorved beskadiget DNA reparerer i eukariote celler:

I samarbejde med Hans Klenow og Wilhelm Bohr foretager Hans Flodgaard nucleotidanalyser ved hjælp af højtryks væske chromatografi teknik. Det er kendt, at når beskadiget DNA skal repareres, kræver denne proces, at et eller flere histonproteiner modificeres ved covalent tilhæftning af poly(ADP-ribose). Denne polymer dannes ud fra NAD^+ , idet nicotinamid fraspaltes. Man ser således, at under kraftig reparation, som følge af f.eks. dimethylsulfatbehandling af celler, sker der et dramatisk fald i cellernes NAD^+ indhold som udtryk for en særdeles kraftig syntese af poly-(ADP-ribose), der som anført har NAD som precursor. Det er derfor ejendommeligt, at vi i lymfocytter finder et meget lavt NAD^+ pool, idet det i andre celletyper har vist sig at være uforøget med enven til at reparere beskadiget DNA, når NAD er så lavt, at der ikke kan dannes Poly-(ADP-ribose) i tilstrækkeligt omfang til at reparationsprocessen kan forløbe. Alligevel kan lymfocytter reparere beskadiget DNA. Dette må formentlig være

ved en mekanisme, der ikke kræver poly-(ADP-ribose). Denne mekanisme er vi igang med at studere.

3. Identifikation af sjældne nucleotider dannet af den interferon aktiverede 2', 5' oligonucleotid syntetase:

I samarbejde med Just Justesen og Hans Klenow foretager Hans Flodgaard identifikationsarbejde på en række nye nucleotider, der kan dannes af ovennævnte syntetase.

Til dette identifikationsarbejde anvendes kemiske og enzymatiske procedurer, og de derved dannede produkter separeres ved hjælp af højtrykssvæske kromatografi-teknik.

Det er således lykkedes os at identificere den 2' adenylerede NAD⁺ og den to gange 2' adenylerede diadenosintetraphosphat. Sidstnævnte nucleotid findes i sin ikke adenylerede form at være coenzym for DNA replicationen. Der er således tale om helt nye og ukendte nucleotider, hvis eksistens i cellen, samt biologiske funktion skal opklares.

I. Undersøgelser over histamin i plasma:

(Svend Erik Hansen i samarbejde med Peter Albeck, Statens Seruminstitut og Allan Bundgaard, Respirationsfysiologisk Laboratorium, Medicinsk Afdeling B, Rigshospitalet).

Histamin spiller en meget stor rolle i forbindelse med asthma og andre allergisk betingede sygdomme. Der knytter sig derfor en betydelig interesse til muligheden for kvantitativ bestemmelse af dette stof.

De metoder, man hidtil har anvendt, er imidlertid ikke følsomme nok til at være velegnede ved målingerne af koncentrationerne i plasma (derimod nok i fuldblod og væv). Specielt ved bestemmelse i plasma hos astmatikere er følsomhedskravet stort, idet der i anfaldsfrie perioder må forventes at kunne forekomme endnu lavere værdier end hos normale og ofte kun forhøjede værdier i tilslutning til selve anfaldene.

På denne baggrund besluttedes det at udvikle en dobbelt isotopderivatmetode analogt med en tidligere, her på instituttet udviklet, metode til bestemmelse af andre biogene aminer.

Metoden beror på, at histamin ekstraheres og opkoncentreres fra plasma med organiske opløsningsmidler under pH-skift. Det overføres til et ringe volumen saltsyre, der inddampes, og det inddampede materiale dansyleres med ³H-mærket dansylchlorid.

Som intern standard anvendes ¹⁴C-mærket histamin. Dansylhistamin isoleres ved tyndtlagskromatografi på polyamid-coatede plader, og ³H/¹⁴C-forholdet bestemmes ved væskescintillationstælling af de afskrabede pletter. Herudfra beregnes koncentrationen på basis af en standard-kurve.

Metoden synes foreløbig at indfri de stillede for-

ventninger med hensyn til følsomhed. Der arbejdes for øjeblikket med indkøring af den.

K. Undersøgelser over nyreenzymet renin, med henblik på en karakterisering af de enkelte molekyllformer, hvori renin forekommer i en rottenyre præparation:

(Inger Rubin, i samarbejde med Edgar Lauritzen, Statens Seruminstitut).

I. Undersøgelser over hvorledes de molekyllformer, hvori renin kan isoleres, bliver dannet eller muligvis findes præformeret i en nyrepræparation, er blevet fortsat, med henblik på at afgøre om eet eller flere enzymer katalyserer denne omdannelse. Dette har vi undersøgt ved i homogeniseringsmediet at tilsætte enzyhmæmmere, der hæmmer serin-proteaser, metallo-proteaser, sulfhydrylproteaser samt aspartat-proteaser. Ved skiftevis at udelade de enkelte grupper af enzyhmæmmere, har vi kunnet vise, at det ikke drejer sig om begrænset proteolyse, og dermed om en trinvis omdannelse, fra en højere molekyllvægtsform til en lavere molekyllvægtsform.

De enkelte molekyllvægtsformer dannes eller findes præformeret i rottenyrer, efter et mønster, der ikke for øjeblikket kan betinges som begrænset proteolyse, men måske kunne tolkes således, at eet eller flere reninbindende protein(er) er ansvarlig(e) for denne heterogenitet.

II. Undersøgelser over den af renin katalyserede syntese af angiotensin I immunreaktive proteiner:

(Edgar Lauritzen, Statens Seruminstitut, og Inger Rubin).

Ved SDS-polyacrylamid gelelektroforese har vi fundet, at der i en renin præparation, efter G-100 Sephadex kromatografi, altid forekommer et angiotensin I-lignende stof, med en molekyllvægt på 20-10 kDalton. Ved en enzymatisk reaktion, med plasma fra nefrektomeret rotter som substrat, har vi vist, at der bliver dannet et højmolekylært angiotensin I, der efter separation ved hjælp af elektroforese, kan isoleres og identificeres.

Ved tilsætning af specifikke aspartat-protease hæmmere, og helt specifikke renin-hæmmere ned-sættes henholdsvis udebliver dannelsen af højmolekylært angiotensin I. 'Big angiotensin' er blevet påvist i det test-system vi anvender, generelt, til vore analyser, et radioimmunoassay, der som antistof har et angiotensin I-antistof. 'Big angiotensin' er blevet testet med to forskellige angiotensin I-antistoffer. Begge antistoffer reagerer med 'big angiotensin I', 100%, som om det var angiotensin I.

Publikationer:

Bro, B., Dich, J., Grunnet, N. & Tonnesen, I. (1981) Ethanol and cultured rat hepatocytes. XII An-

- nual Nordic Meeting on Biological Alcohol Research, Stockholm.
- Grunnet, N., Kondrup, J., Dich, J. & Thieden, H.I.D. (1981) Ultrastructural and biochemical characterization of two populations of rat hepatocytes isolated from ethanol-induced fatty liver. 23rd International Conference on the Biochemistry of Lipids, Nyborg.
 - S.E. Damgaard: Primary Deuterium and Tritium Isotope Effects upon V/K in the Liver Alcohol Dehydrogenase Reaction with Ethanol. *Biochemistry* 20, 5662-5669, 1981.
 - A. Deigaard, H. Iversen, S. Keiding, F. Lundquist, S. Rubinstein og K. Winkler: The concentration of acetate in blood as indicator of the rate of alcohol metabolism. *Acta Pharmacol.* 49, suppl. IV, 1981, no. 33.
 - Drejer, J., Larsson, O.M. & Schousboe, A., 1982: Characterization of glutamate uptake into and release from astrocytes and neurons cultured from different brain regions. *Exp. Brain Res.* In press.
 - Galbo, H., Hedekov, C.J., Capito, K. & Vinten, J., 1981: The effect of physical training on insulin secretion af rat pancreatic islets. *Acta physiol. Scand.* 111, 75-79.
 - A. Gjedde, A. Hansen and B. Quistorff (1981) Blood-brain glucose transfer in spreading depression. *J. Neurochem.* 37 (4), pp. 807-812.
 - Grunnet, N. & Kondrup, J. (1981) Effect of ethanol, noradrenalin and cAMP on fatty acid oxidation and lipolysis in isolated rat hepatocytes. 23rd International Conference on the Biochemistry of Lipids, Nyborg. Grunnet, N. & Kondrup, J. (1981) Effect of ethanol on the β -oxidation pathway in hepatocytes from fed rats and in two populations of hepatocytes from ethanol-induced fatty liver. XII Annual Nordic Meeting om Biological Alcohol Research, Stockholm.
 - Hansen, S.E. & Hedekov, C.J., 1981: Effects of cations on insulin biosynthesis in mouse pancreatic islets. *Acta biol. med. Germ.* 40, 9-13.
 - Hertz, L., Juurlink, B.H.J., Fosmark, H. & Schousboe, A., 1982: Astrocytes in primary cultures. In: *Neuroscience Approached Through Cell Culture.* (S.E. Pfeiffer, ed.). Vol. 1. CRC Press, Boca Raton, F.L. In press.
 - Juurlink, B.H.J., Schousboe, A., Jørgensen, O.S. & Hertz, L., 1981: Induction by hydrocortisone of glutamine synthetase in mouse astrocytes in primary cultures. *J. Neurochem.* 36, 136-142.
 - Krogsgaard-Larsen, P., Labouta, J., Meldrum, B., Croucher, M. & Schousboe, A., 1981: GABA uptake inhibitors as experimental tools and potential drugs in epilepsy. (P.L. Morselli, E.M. Reynolds, K.G. Lloyd, W. Löscher and B.S. Meldrum, eds.). Raven Press, New York. 23-33.
 - Larsson, O.M. & Schousboe, A., 1981: Comparison between (RS)-nipecotic acid and GABA transport in cultured astrocytes: coupling with two sodium ions. *Neurochem. Res.* 6, 257-266.
 - Thorbek, P., Krogsgaard-Larsen, P. & Schousboe, A., 1981: Effect of homo- β -proline and other heterocyclic GABA analogues on GABA uptake in neurons and astroglial cells and on GABA receptor binding. *J. Neurochem.* 37, 1509-1516.
 - Potter, R.L., Yu, A.C., Schousboe, A. & Hertz, L., 1982: Metabolic fate of [U- 14 C]-labeled glutamate in primary cultures of mouse astrocytes as a function of development. *Dev. Neurosci.* 5, in press.
 - B. Quistorff, B. Bro and L. Immerdal (1981:) Zonation of glucose metabolism in large-scale model of the mammalian liver sinusoid. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 49, suppl. IV, 14.
 - and B. Chance: 3-dimensional recording of metabolic structure of rat liver: Evidence for a dynamic spatial ordering of liver metabolism (1981). In 'Alcohol and alcohol metabolism' pp. 68-84. (Ed.: J. Wadstein) Ferrosan Symposium, Malmö 1980.
 - Rasmussen, S., Sensenbrenner, M., Devilliers, G., Schousboe, A. & Bock, E.: Isolation of intermediate filaments from rat astrocytes in culture. *Neurosci. Lett.* 25, 119-124.
 - Inger Rubin, E. Lauritzen and M. Lauritzen: Detection of angiotensin I immunoreactive substance with high molecular weight as an impurity in a renin preparation in 'Heterogeneity of Renin and Renin substrate. Editor: M.P. Sambhi. Elsevier/North-Holland (1981) 67-72.
 - M. Lauritzen and E. Lauritzen: Conversion of big renin to small renin by limited proteolysis, in 'Heterogeneity of Renin and Renin Substrate'. Editor: M.P. Sambhi. Elsevier/North-Holland (1981) 103-112.
 - Schousboe, A., 1981: Glial marker enzymes. In: *Nervous System Specific Proteins.* (E. Bock, ed.), *Scand. J. Immunol. Suppl.* 9. Blackwell Scientific Publications, London. 339-356.
 - 1981: Los cultivos primarios de celulas astrogliales como una herramienta de la neurobiologia. *Bol. Soc. Mex. Cien. Fis.* 4 (2), 10-21.
 - 1981: Transport and metabolism of glutamate and GABA in neurons and glial cells. *Int. Rev. Neurobiol.* 22, 1-45.
 - 1982: Metabolism and function of neurotransmitters. In: *Neuroscience Approached Through Cell Culture.* (S.E. Pfeiffer, ed.). Vol. 1. CRC Press, Boca Raton, F.L. In press.
 - & Hertz, L., 1981: Role of astroglial cells in glutamate homeostasis. In: *Glutamate as a Neurotransmitter.* (G. Di Chiara & G.L. Gessa, eds.). *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 27, 103-114. Raven Press, New York.
 - Larsson, O.M., Hertz, L. & Krogsgaard-Larsen, P., 1981: Heterocyclic GABA analogues as selecti-

- ve inhibitors of astroglial GABA uptake. In: Amino Acid Neurotransmitters. (F.V. De Feudis & P. Mandel, eds.). Adv. Biochem. Pharmacol. 29, 135-141, Raven Press, New York.
- Larsson, O.M., Hertz, L. & Krogsgaard-Larsen, P., 1981: Heterocyclic GABA analogues as new selective inhibitors of astroglial GABA transport. *Drug Dev. Res.* 1, 115-127.
 - Larsson, O.M., Meier, E. Hertz, L. & Krogsgaard-Larsen, P., 1982: Tissue culture studies of GABA-neurotransmission. In: GABA in Neural and Non-Neural Tissues (Y. Okada, ed.). Excerpta Medica, Amsterdam. In press.
- Thams, P. Capito, K. & Hedeskov, C.J., 1981: Differential effects of Ca^{++} -calmodulin on adenylate cyclase activity in *mouse* and *rat* pancreatic islets. *Diabetologia* 21, 336.
- Vind, C. & Grunnet, N. 1981: Transfer of tritium from [2- 3H]xylitol or (1R)[1- 3H]ethanol to lactate (and glucose) in hepatocytes. *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 49. Abst. 15.
- & Grunnet, N. 1981: Pathways of reducing equivalents in hepatocytes from starved, ethanol-induced and hyperthyroid rats during ethanol and xylitol metabolism. *Arch. Biochem. Biophys.* 211, 697-708.
 - & Grunnet, N. (1981) Transfer of tritium from [2- 3H] xylitol or (1R)[1- 3H]ethanol to lactate (and glucose) in hepatocytes. XII Annual Nordic Meeting on Biological Alcohol Research, Stockholm.
 - & Grunnet, N. 1981: Vekselvirkning mellem cytoplasmatiske dehydrogenaser. *Biokemisk forenings* 12. årsmøde. Vingsted 81. Abst. 41.
- Wu, J.-Y., Su, Y.Y.T., Lam, D.M.K., Schousboe, A. & Chude, O., 1981: Assay methods, purification and characterization of L-glutamate decarboxylase and GABA transaminase. In: *Research Methods in Neurochemistry*. (N. Marks & R. Rodnight, eds.). Vol. 5, 129-177, Plenum Press, New York.

Svend Erik Hansen

2: Biokemisk Institut B

Stab:

1 professor, 6 lektorer, 3 stipendiater, 2 specialestuderende, 1 kontorfunktionær, 7 laboranter (heraf 1 på orlov), 1 laborantelev samt 1 faguddannet betjent.

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsvirksomhed falder inden for følgende områder: Karakterisering af butylesterase

og sur phosphatase fra humane celler. Karakterisering af processer som reparerer beskadiget DNA samt bestemmelse, ved HPLC chromatografi, af nucleotider, som indgår i disse og andre processer. Molekylære mekanismer, som medvirker ved ekspresion og replikation af ribosom-RNA gener. Ved hjælp af fotoreaktive psoralener laves struktur-funktions-undersøgelse af transfer-RNA og kromatin. Biologiske funktion af lavmolekylære RNA komponenter og undersøgelser, over hvordan genernes funktion reguleres og hvilken placering generne har på kromosomerne.

Humane hydrolaser:

En butyrylsterase fra humane røde blodlegemer er præpareret til renhed. Enzymet, som er en serinesterase, indeholder desuden essentielle sulfhydrylgrupper. Enzymet indeholder mere end 60 sylfhydrylgrupper pr. mol, og det er påvist, at kun ganske få af disse er essentielle for den katalytiske funktion. Det aktive enzym synes ikke at indeholde disulfidbroer. Dette er undersøgt ved reaktion med ^{14}C -N-ethylmaleimid efter reduktion samt ved aminosyre-analyser efter hydrolyse under reducerende og ikke-reducerende forhold. Aminosyrebestemmelser viser, at enzymet indeholder en relativ stor mængde af asparagin- og glutaminsyre, hvilket er i overensstemmelse med enzymets lave isoelektriske punkt (pH 4.0). Beregningsmetoder til molekulvægtsbestemmelse udfra aminosyreanalyser er under udvikling.

Enzymet inaktiveres irreversibelt ved en meget hurtig reaktion med ækvimolære mængder af diisopropylfluorophosphat (DFP). Det inaktiverede enzym lader sig ikke reaktivere. Mekanismer ved inaktivering undersøgtes ved anvendelse af ^{14}C -DFP.

Der er fremstillet specifikt antistof mod butyrylsterasen, og forekomsten af enzymet i andre humane væv er undersøgt ved immunoelektroforetiske metoder. Enzymet er påvist i lever-, lunge-, hjerne- og testikelvæv samt i hvide blodlegemer. Desuden forekommer enzymet i små mængder i væv fra tyndtarmen, bugspytkirtlen, milten og binyrerne. Enzymet synes derimod ikke at forekomme i fedtvæv, tværstribet muskulatur eller hjertemusculatur. Kvantitative bestemmelser af enzymet i forskellige væv ved immunoelektroforetiske metoder er under udarbejdelse. (Nina Højring og Bente Nyeland).

Polymorfe sure phosphataser i humane røde blodlegemer omfatter flere genetiske betingede varianter. Samtlige varianter udviser to forskellige former, som må formodes at være opstået epigenetisk. Det er undersøgelsens formål at opklare den molekulære baggrund for disse formers opståen. Undersøgelserne har vist, at enzymerne ikke er polymere, hvilket udelukker en subunitsstruktur som årsag til polymorfien.

Enzymerne indeholder ca. 165 aminosyrerester, svarende til en molekylvægt på ca. 18.000. Enzymerne indeholder 5 frie SH-grupper. Hastigheden af disse grupperes reaktion med SH-reagenser og virkningen af substrat på disse hastigheder undersøges.

Programmet til beregning af molekylvægt på grundlag af aminosyreanalyser er under udvikling. (Ole Svensmark).

Struktur-funktionsundersøgelser af transfer RNA ved hjælp af psoralen photobinding:

Vi har for nylig fundet at psoralener photoreagerer særdeles specifikt med transfer-RNA og har især studeret reaktionen mellem 8-methoxy-psoralen (som anvendes i lys-kemoterapien og psoriasis) og phenylalanin specifikt transfer-RNA fra gær. Vi har nu også inddraget andre psoralen derivater samt andre transfer-RNA typer i undersøgelserne for om muligt at anvende reaktionen til at studere relationerne mellem transfer-RNA struktur og funktion under proteinsyntesen. (Peter E. Nielsen og Vagn Leick).

Struktur studier af chromatin med henblik på karakteriseringen af aktivt chromatin:

Ved brug af photoaktive forbindelser med stor affinitet til DNA er der blevet udført photoaffinitetsmærknings studier på isoleret chromatin og også på chromatin i cellekerner. Denne metode er istand til at detektere conformations-forskelle i chromatinet og har klart antydnet en strukturforskell mellem underklasser af chromatin, og disse analyseres nærmere. (Peter E. Nielsen).

Undersøgelse af reparation af genetiske skader:

I fortsættelse af forrige års arbejde om processer der deltager i reparationen af beskadigelser af DNA er metoder til måling af ændring af størrelsen af enkelt-strengt DNA blevet indarbejdet. Med disse og andre tidligere etablerede metoder er virkningen af forskellige stoffer på reparationsprocesserne blevet undersøgt i humane lymphocytter og i museleukæmiceller (L1210). Der er dels anvendt stoffer som hæmmer syntesen af poly-adenosindiphosphatbose, dels et stof (aphidicolin), som specifikt hæmmer DNA polymerase alpha, men ikke andre kendte DNA polymeraser. Resultaterne viser at DNA reparation i de to celletyper påvirkes forskelligt af de anvendte inhibitorer, hvilket muligvis kan tilskrives forskellige reparationsmekanismer. (Vilhelm Bohr og Hans Klenow).

Nucleotidanalyser:

Ved anvendelse af højtryksvæskechromatograf

(HPLC) på en stærk anionbyttersøjle er der foretaget en række nukleotidanalyser. Teknikken i den udførte form tillader en hurtig analyse med god adskillelse og kvantitering af de enkelte komponenter. Der er foretaget analyse af indholdet af syreopløselige nukleotider i museleukæmiceller (L1210), i humane lymphocytter samt i humane blodplader. For de to celletyper er der fundet meget få kvalitative forskelle, idet der er meget udtalte kvantitative forskelle idet indholdet per celle for de fleste nukleotider er lavt i lymphocytter (ca. 20% i forhold til L1210 celler) og for NAD er indholdet kun ca. 10% af indholdet i L1210 celler. Disse forhold kan meget vel påvirke lymphocyternes aktivitet f.eks. i forbindelse med reparationen af skader på DNA. For blodplader er der i modsætning til de to celletyper påvist og isoleret et ekstra nukleotid som ved enzymatisk og chromatografisk analyse er blevet identificeret som vækstfaktoren diadenosintetraphosphat (Ap_4A). Dette stof er hidtil kun fundet i celler der deler sig hurtigt og da i mængder som i forhold til f.eks. ATP er ca. 10 gange mindre end dem der nu er vist at forekomme i blodplader. (Hans Klenow i samarbejde med Hans Flodgård, Biokemisk Institut A).

Ved HPLC-teknik er der foretaget isolation og identifikation af henholdsvis NAD og Ap_4A som er adenylerede i 2'-stilling i adenosindelen. Disse forbindelser, som ikke før har været kendt, dannes i enzymkatalyserede reaktioner hvor ATP og henholdsvis NAD og Ap_4A er substrater. Det pågældende enzym forefindes i reticulocytter og induceres i andre celler med interferon. De foretagne analyser er udført på produkterne af reaktioner katalyseret af enzymet fra reticulocytter. (Hans Klenow i samarbejde med Hans Flodgård, Biokemisk Institut A og Just Justesen, Institut for Molekylær Biologi, Århus Universitet).

Undersøgelser af de molekylære mekanismer som er involveret i ekspressionen og replikationen af de ribosomale RNA gener fra protozoen Tetrahymena:

Ribosom RNA (rRNA) er en integreret del af ribosomer, som er organeller, der formidler syntesen af proteiner i alle levende celler. Generne som koder for rRNA i *Tetrahymena*, er meget velegnede som modelsystem for eukaryote strukturgener, eftersom de foreligger som autonome, ekstrakromosomale genetiske elementer i cellekernen, hvorfra de kan reisoleres. De ekstrakromosomale rRNA gener opstår ved en selektiv kopiering (amplifikation) af et kromosomalt integreret rRNA gen på et givet tidspunkt under kernen-differentiationen, som sker under den kønnede formeringsfase. Amplifikationsprocessen resulterer endvidere i, at de ekstrakromosomale rRNA gen-elementer får den dobbelte størrelse af det integrerede

gen (dvs. at de hver indeholder to struktur-gener). På denne baggrund er følgende projekter i gang.

1. Bestemmelse af den primære DNA sekvens i de områder af rRNA genet hvor RNA transkriptionen initieres og termineres. De omtalte områder i rRNA genet er blevet lokaliseret ved hjælp af en række forskellige teknikker, hvorefter DNA fragmenter indeholdende disse områder er blevet klonet ved hjælp af DNA rekombinant teknikken og siden sekvensbestemt. For at få oplysninger om hvilke DNA sekvenser som primært er involveret i initiering af transkriptionen, forsøges nu etableret et *in vitro* transkriptions system, hvorved normale og *in vitro* mutageniserede DNA fragmenter indeholdende initieringsregionen bliver testet for korrekt transkriptionsinitiering. (Nanni Din og Jan Engberg).
2. Bestemmelse af den primære DNA sekvens af området for DNA replikationsstarten. Området for replikationsstarten af de ekstrakromosomale rRNA gener fra *Tetrahymena* er lokaliseret til DNA molekylets fysiske midtpunkt v.h.j.a. elektronmikroskopiske observationer af replikerende molekyler. Interessen for at sekvensbestemme området for replikationsstarten ligger dels i muligheden for sammenligning med kendte replikationsstart-sekvenser fra andre organismer, dels i muligheden for at få information om de mekanismer, som fører til dannelse af de ekstrakromosomale RNA gener. Sammenligning med sekvensen omkring integrationsregionerne for det kromosomalt integrerede gen vil give oplysninger om amplifikationsmekanismen (Jan Engberg).
3. Genetiske analyser af rRNA generne i forskellige *Tetrahymena* stammer som indeholder eller ikke indeholder en intervenierende sekvens i den kodende gen-region. Struktur karakterisering af de ekstrakromosomale rRNA genes molekyllære opbygning i forskellige *Tetrahymena* stammer (v.h.j.a. restriktionsenzymanalyser) har afsløret, dels at alle ekstrakromosomale rRNA gener i en given stamme er identiske, dels at nogle stammer indeholder en intervenierende sekvens i den kodende gen-region. Eftersom en del af disse stammer er indbyrdes konjugerbare, er der mulighed for at udføre genetiske analyser på molekylært niveau af rRNA genet arvegang (Henrik Nielsen og Jan Engberg).

Lavmolekylære RNA komponenter:

I celler fra hvirveldyr findes 10-15 lavmolekylære RNA komponenter (LMW RNA) med kædelængde på 80-300 nukleotider. Nogle af disse RNA komponenter indeholder modificerede og helt specielle nukleotider. En af komponenterne er formentlig med i splicing processen hvor precursor messenger RNA

omdannes til messenger RNA medens funktionen af de øvrige er ukendt. Vi har undersøgt forekomst og metabolisme af de fire LMW RNA komponenter som forekommer i størst mængde i cellen, hvilket er 0,2 til 0,7% af cellens RNA.

Der findes 2000 gener og pseudogener for hver af de fire LMW RNA komponenter og vi er nu ved at undersøge om generne sidder tæt sammen på det enkelte kromosom eller spredt ud over flere kromosomer. DNA isoleres fra Ehrlich ascites tumor celler og nedbrydes med specifikke restriktionsenzym. Ved hjælp af en hybridiseringsteknik, hvor radioaktivt mærkede RNA molekyler binder sig til de gener de er dannet fra, kan man finde og isolere disse gener. Ved at anvende forskellige restriktionsenzym og skille DNA stykkerne ved gel elektroforese er det muligt at fastslå om generne sidder ved siden af hinanden eller er spredt over kromosomet. Vi isolerer de pågældende gener og overfører ved hjælp af lambda phager generne til bakterien *E.coli*. Disse vokses op i stor mængde, hvorefter de ønskede gener kan isoleres og deres struktur og funktionsmetode undersøges. Ved hjælp af ^{125}I -mærket RNA har vi søgt ved *in situ* hybridisering at bestemme hvor på kromosomerne generne for de fire LMW RNA'er er lokaliseret. På grund af uspecifik binding af radioaktive urenheder har vi været nødt til at udvikle en anden mærkningsteknik med henblik på *in situ* hybridisering. Ved isoleringen af en af de fire LMW RNA komponenter er det fundet at den var tilblandet varierende mængder af en anden RNA komponent. Denne komponent er blevet isoleret og karakteriseret som en dimer af 5S RNA. Det er desuden vist at også dimere af 5,8S kan findes i RNA præparationer.

Effekten af de fire LMW RNA komponenter har været undersøgt i et proteinsyntetiserende system fra reticulocytter.

Disse komponenter har ingen eller kun ringe virkning på proteinsyntesen. Lignende forsøg skal nu gøres ved mikroinjektion af messenger-RNA og LMW RNA i oocytter fra frøen *Xenopus laevis*.

LMW RNA findes i partikler sammen med protein. Disse partikler er isoleret fra cellekerner og der er lavet antistoffer mod disse partikler ved at immunisere kaniner og isolere antiserum og immunglobuliner. Ved agar elektroforese i to dimensioner har vi fundet fire forskellige proteinfraktioner som fældes med antiserum og vi er nu i færd med at karakterisere den eller de RNA komponenter som findes heri.

5-azacytidin tilsat vævskulturceller giver lav methyleringsgrad af DNA og det er vist at methyleringen har betydning for reguleringen af visse gener. Vi udfører derfor forsøg med 5-azacytidin på L1210 celler for at undersøge om methyleringen af DNA regulerer syntesen af en eller flere af de fire LMW RNA komponenter. (Robert Leah, Per Hellung-Larsen og Sune Frederiksen).

Publikationer:

- Bohr, V. & Klenow, H., 1981: 3-Aminobenzamide Stimulates Unscheduled DNA Synthesis and Rejoining of Strand Breaks in Human Lymphocytes. – *Biochim. Biophys. Res. Commun.* 102, 1254-1261.
- Bro, B., Leick, V. & Bruns, P., 1981: Ribosomal RNA transcription during macronuclear development of *Tetrahymena thermophila*. – *Wilh. Roux Arch. of Dev. Biol.* 190, 87-91.
- Engber, J. & Din, N., 1981: Nucleotide sequences around the 5' and 3' end of the ribosomal RNA genes in *Tetrahymena*. – Abstract and the 7th EMBO Symposium on Ribosome Structure and Function, Heidelberg.
- Frederiksen, S., Flodgård, H. & Hellung-Larsen, P., 1981: Subcellular localization of low molecular weight RNA components in rat liver. – *Biochem. J.* 193, 743-748.
- Hellung-Larsen, P., Jensen, E.G. & Frederiksen, S., 1981: Effect of 5,6-Dichloro-1- β -D-ribofuranosylbenzimidazole on the Synthesis of Low Molecular Weight RNA Components. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 99, 1303-1310.
- Klenow, H. & Overgaard-Hansen, K., 1981: Differential Effect of N-Carboxymethylsilylation on the DNA Polymerase Activity, the 5'-3'-Exonuclease Activity and the 3'-5'-Exonuclease Activity of DNA Polymerase I of *Escherichia Coli*. – *Biochim. Biophys. Acta* 654, 187-193.
- Leick, V. & Nielsen, P.E., 1981: Photochemical effect of psoralens on TMV-RNA messenger activity in *in vitro* protein synthesis. – *Photobiochem. Photobiophys.* 2, 285-290.
- Nielsen, P.E., 1981: Conformational changes of yeast-tRNA^{Phe} upon interaction with intercalators probed by nuclease digestion. – *Biochim. Biophys. Acta* 655, 89-95.
- Svensmark, O., 1981: Compensation for long-term drift in single-beam spectrophotometers. – *Frese-nius Zeitschr. f. Anal. Chem.* 309, 189-192.

Rejser:

Per Hellung-Larsen har fra 1/1 til 31/7 1981 arbejdet hos prof. John Abelson, University of California, San Diego, U.S.A. og har i denne periode gæsteforelæst ved universiteter i Salt Lake City, Sct. Louis, Chicago, New Haven og New York.

Jan Engberg gæsteforelæst ved 7th EMBO Symposium on Ribosome Structure and Function, i Heidelberg.

Sune Frederiksen

3: Biokemisk Institut C*Stab:*

1 professor, 8 lektorer, 3 stipendiater, 5 gæsteforskere, 11 laboranter (heraf 6 på deltid), 2 kontorassistenter (fordelt på 1½ stillinger), 1 værkstedsfunktionær, 6 laborantelever og 2 fondslønnede laboranter.

Instituttet arbejder dels med projekter, der har til formål at belyse visse sygdommes biokemiske forandringer og dels med problemstillinger, der sigter mod at belyse den biokemiske baggrund til fysiologiske processer. Ved anvendelse af immunologiske teknikker forsøges det at udvikle nye metoder til brug i kliniken. En sådan forøget viden vil i fremtiden kunne skabe grundlag for diagnostik, prognose og terapi af humane sygdomme.

Til den første gruppe af problemer kan regnes undersøgelser af enzymforandringer i leukemiske celler, transportprotein abnormaliteter, betydningen af β_2 -glycoprotein I i dissemineret intravaskulær koagulation samt virkningen af et muligt farmaka på væksten af lungetumor celler.

De mere grundforskningsmæssige problemer grupperer sig omkring opbygning af tarmens fordøjende og adsorberende overflade, mekanismer ved dannelse af biologiske membraner, fysisk og kemisk karakterisering af serumproteinet β_2 -glycoprotein I samt neuropeptiders funktionelle virkningsmekanismer.

Forskningsvirksomhed:

Lipiders fordeling og funktion i microvilli membranen:
(Jens Carlsen og Kirsten Christiansen).

Undersøgelser over microvilli membranen fra svine-tarm, specielt med henblik på isolering af rene veksler og karakterisering af disse med hensyn til lipid-indhold og disses placering og funktion i membranen, er fortsat. Rene microvilli membran vesikler fremstillet ved immunoabsorbent chromatografi er blevet karakteriseret og en preparativ metode til at isolere microvilli membran vesikler, der ikke er forurenede med andre membran fragmenter fra cellen, er under udvikling.

Kendskabet til microvilli membranens lipid sammensætning og muligheden for at adskille et totalt lipid ekstrakt i lipid klasser og isolering af enkelte lipider er udnyttet i undersøgelser over microvilli membranproteinernes lipidafhængighed. Ved disse undersøgelser søges 'lipid beskyttede' proteiner sammensmeltet (fusioneret) med liposomer, fremstillet

ud fra enten total microvilli membran-lipid eller microvilli lipidblandinger af varierende sammensætning.

Der findes forskellige teorier om hvorledes hydrophobe membranproteiner syntetiseres af det vandopløselige proteinsyntese apparat uden at aggregere. Vores hypotese er at der samtidig med proteinsyntese in vitro foregår en phospholipid syntese på det endoplasmatiske reticulum, og at nysyntetiserede lipider lejr sig omkring membranproteinet (lipidprotein miceller), hvorved den hydrophobe del (ankeret) beskyttes og aggregering forhindres. Lipid komplekset fusionere derefter med membranen.

Det er lykkedes at opløse (solubilisere) microvilli membranen ved at anvende henholdsvis lyso-phosphatidsyre eller lyso-phosphatidylcholine som detergent. Indledende forsøg med at fremstillet et enkelt rent protein fra dette solubilisat er påbegyndt for enzymet aminopeptidasens vedkommende. Ligeledes er forsøg med at sammensmelte (fusionere) aminopeptidase-lyso-phosphatidylcholin-miceller med liposomer, fremstillet fra total lipid fra microvilli eller liposomer, hvor enkelt lipider er udeladt, under udvikling. Hvis metoden lykkes vil denne blive forsøgt anvendt på en 'tidlig' syntetiseret form af aminopeptidasen, isoleret fra Golgi vesikler, eller fra det endoplasmatiske reticulum, og derefter indsat i den sidstnævnte membran. Metoden vil således kunne give oplysninger om aminopeptidasens lipidafhængighed, og vil kunne bidrage til at belyse spørgsmålet om hvorvidt membranproteiner vil kunne indsættes i en membran på den foreslåede metode.

Studier af mikrovillus membranproteiner fra tyndtarm:

(G. Cowell, E.M. Danielsen, S. Hedeager Sørensen, M.M. Hussain, O. Norén, H. Sjöström og H. Skovbjerg).

Mikrovillus membranen udgør fordøjelses- og absorptionsoverfladen i de epitelceller (enterocytter), der udgør tyndtarmens slimhinde. Denne membran indeholder dels enzymer (blandt andre aminopeptidase N, aminopeptidase A, dipeptidylpeptidase IV, γ -glutamyl transpeptidase, sukraseisomaltase, laktase-phlorizin hydrolase og maltase-glucoamylase) og dels proteiner uden kendt enzymatisk aktivitet, men med for eksempel transportfunktion for næringsstoffer ind i enterocytten.

I det forløbne år har arbejdet været koncentreret omkring mikrovillus membranenzymernes biosyntese, hvilket har indbefattet strukturelle studier til udbygning af forståelsen af det biosyntetiske forløb.

Desuden er studiet af de enkelte enzymeres fysiske relation til membranen samt membranens betydning for enzymerne funktion blevet fortsat. Forsøg på, ved hjælp af en radioaktiv fotomærkningsteknik

at identificere de(t) protein(er), der deltager i transporten af neutrale aminosyrer, er også blevet fortsat.

Biosyntese af mikrovillus membranproteiner. Ved at isolere forstadier til mikrovillus membranproteiner fra intracellulære membransystemer er det vist, at der ud fra et biosyntetisk synspunkt tilsyneladende eksisterer to grupper af mikrovillus membranenzymen. En gruppe syntetiseres som en lang peptidkæde, der af pancreas proteaser spaltes til to omtrent lige store peptidkæder (sukrase-isomaltase og maltase-glucoamylase). En anden gruppe syntetiseres sandsynligvis direkte på den form, der svarer til det modne enzyms kvaternære struktur (aminopeptidase N, aminopeptidase A og laktase-phlorizin hydrolase). Den sidstnævnte gruppe indeholder muligvis undergrupper, hvor translationsproduktet er en lang polypeptidkæde, som spaltes af intracellulære proteaser til to omtrent lige store subunits.

Aminopeptidase A og N, sukrase-isomaltase, maltase-glucoamylase og laktase-phlorizinhydrolase forefindes intracellulært på to forskellige former. En form, som har en lavere molekylvægt og hvis elektroforetiske mobilitet kan forøges ved behandling med endoglucosidase H samt en form, der har en større molekylvægt, der ændres af neuraminidase. I analogi med hvad der er kendt fra tilsvarende studier af virusproteiner, er de lavmolekulære former tidlige former og de højmolekulære former senere former af enzymerne, hvor forskellen mellem dem udgøres af forskellig grad af glycosylering.

Syntesestedet og kinetikken i biosyntesen af enzymerne er blevet studeret i organkultur på eksplanter af grisetyndtarm, hvor 35 S-methionin er blevet benyttet i kontinuerlige indmærkningsforsøg og i pulsmærkningsforsøg. Resultaterne er i overensstemmelse med at mikrovillus membranenzymen syntetiseres på membranbundne ribosomer og i membranbunden form transporteres ud til mikrovillus membranen.

Pulsmærkningsforsøgene har vist at den lavmolekulære form af enzymerne optræder først og efterfølges af de højmolekulære former.

Det beskrevne organkultursystem etableret for svinetyndtarm er påtænkt anvendt også i studier af de biosyntetiske processer i human tyndtarm ved normale og patologiske tilstande.

En metode til isolering af translationelt aktivt mRNA fra svinetyndtarm er også blevet udarbejdet. Det isolerede mRNA bruges til translation i et kanin reticulocyt lysat, hvor det koder for proteiner over et stort molekylvægts område (10 000-200 000). Fra translationsblandingen er aminopeptidase N blevet isoleret ved precipitation med et specifikt antistof og dets molekylvægt er blevet bestemt til 115 000, hvilket er mindre end det modne enzyms polypeptidkæ-

der (162 000). Forskellen i molekylvægte kan forklares ved forskel i kulhydratindhold.

Strukturelle studier:

Sukrase-isomaltase. Sekvensstudier på et forstadium til sukrase-isomaltase (pro-sukrase-isomaltase) er fortsat i et samarbejde med Prof. G. Semenza, Biochemische Institut, ETH, Zürich, Schweiz. Den N-terminale sekvens er fundet identisk med den N-terminale sekvens af isomaltase, hvilket viser, at isomaltase delen af enzymet syntetiseres først. Der er udtalt homologi i den N-terminale sekvens mellem prosukrase-isomaltase og isomaltase mellem forskellige species (gris, kanin, rotte).

I vores laboratorium er der fremstillet en pro-sukrase-isomaltase uden anker. Dette forhold peger på, at et anker, som på det modne sukrase-isomaltase kun er placeret N-terminalt på isomaltase-delen ikke findes mellem isomaltase og sukrase i proformen. Dette tyder på, at en genduplicering under phylogenese ikke har været fuldstændig. De fortsatte undersøgelser sigter på at klarlægge om der også er et anker placeret C-terminalt på pro-sukrase-isomaltase.

Maltase-glucoamylase. Oprensnings- og karakteriseringsarbejdet er udvidet til også at indbefatte papain friset maltase-glucoamylase med det sigte at klarlægge placeringen af ankerstrukturer i molekulet. Der er i samarbejde med H. Wacker, ETH, Zürich, Schweiz, foretaget forsøg på specifikt at mærke enzymets aktive sæde(r) med en reaktiv substratanalog for yderligere at kortlægge enzymets struktur. Arbejdet med at studere maltase-glucoamylase opbygning vil blive fortsat.

Lactase-phlorizin hydrolase. For at klarlægge lactase-phlorizin-hydrolases opbygning er en immunoabsorbent metode til isolering af enzymet fra grise-tarm blevet etableret, da strukturelle studier på det humane enzym vanskeliggøres af tilgangen på frisk human tyndtarm. Undersøgelserne har vist stor overensstemmelse med de tidligere publicerede data på det humane lactase-phlorizin hydrolase. Det er blevet vist at enzymet spalter cellulose samt kortere cello-dextriner. Denne aktivitet er beregnet til at kunne nedbryde ca. 10% af den indtagne mængde cellulose. I de strukturelle studier er fotoreaktive phlorizin derivater blevet benyttet for at kortlægge antallet af forskellige typer aktive sæder samt disses placering i molekulet. (I samarbejde med M. Husang, ETH, Zürich, Schweiz, og med D.F. Diedrich, University of Kentucky, Lexington, U.S.A.). Foreløbige resultater har vist at disse derivater reagerer med såvel lactase-sædet som med phlorizin hydrolase-sædet. I et samarbejde med H. Wacker, ETH, Zürich,

Schweitz, er en reaktiv substratanalog, conduritol B-epoxid, blevet brugt i studierne over antallet og placeringen af de aktive sæder. Denne label mærker udelukkende lactase-sædet uden at reagere med phlorizin-hydrolase sædet. Det fortsatte arbejde sigter på at kortlægge placeringen af lactase-sædet i enzymet.

Aminopeptidase N. Studier over forandringer i aminopeptidase N's kvartenære struktur under indvirkning af pancreasproteaser er blevet studeret med immunologisk teknik, hvor specifikke antistoffer, der reagerer med denaturerede subunits er blevet benyttet. De opnåede resultater viser, at aminopeptidase N er et symmetrisk molecule, bygget op af to identiske subunits, som hver af pancreasproteaser bliver spaltet til to mindre subunits.

Studier over mikrovillus enzymernes morfologi. Forsøg med at studere aminopeptidase N's morfologi og relation til membranen ved hjælp af indsætning af enzymet i kunstige lipid vesikler er blevet afsluttet. Enzymet er bygget op af to kugleformede strukturer med en størrelse på $13,5 \times 5,5$ nm. Disse er placeret med en afstand af 5 nm fra lipid membranen. Med det formål at undersøge om denne struktur er generel for de øvrige mikrovillus membranproteiner samt om forstadier til mikrovillus membran enzymerne har en anden morfologi og relation til membranen, er undersøgelserne blevet udvidet til at omfatte dipeptidyl peptidase IV, pro-sukrase-isomaltase, modent sukrase-isomaltase og maltase-glucoamylase. Disse studier udføres i samarbejde med Jørn Tranum-Jensen, Medicinsk-Anatomisk Institut C, Panum Institutet. Der gøres også forsøg med at visualisere ankerstrukturerne ved hjælp af frysefrakturering.

Identificering af den neutrale aminosyre carrier. Arbejdet med at identificere de(t) protein(er), som deltager i transporten af neutrale aminosyrer ind i enterocytterne har koncentreret sig om yderligere at verificere at azido-phenylalanin transporteres af det samme system, som transporterer de neutrale aminosyrer samt at forsøge at finde reaktionsbetingelser, som tillader irreversibel og specifik inaktivering af transporten af de neutrale aminosyrer. Sådanne betingelser har vi indtil nu ikke kunnet finde. Brugen af radioaktivt mærket azido-phenylalanin har imidlertid vist indmærkning i et begrænset antal peptider, hvor det har vist sig at det ene peptid er aktin. Arbejdet fortsætter med at undersøge om de to øvrige peptider har relation til transporten af neutrale aminosyrer. Dette arbejde søges gennemført ved behandling af mikrovillus membranen, således at proteiner fjernes uden at transporten inaktiveres. Sådanne membraner benyttes herefter i forsøg på at rejse antistoffer, der virker inhiberende på aminosyretransporten. En kombination af foto-mærkning og immu-

nologisk identificeringsarbejde kan muligvis føre til en identificering af carrien.

Funktionelle og strukturelle undersøgelser af phospholipid-syntetiserende membranvesikler fra E. Coli:

(Erland F. J. Demant, K. Christiansen og P.K. Jensen).

Undersøgelserne er praktisk taget afsluttet og resultaterne er publiceret i 2 artikler, hvortil kommer 1, der foreligger i manuskript og 1, der er under udarbejdelse. De 3 førstnævnte indgår i en licentiatafhandling til det matematisk-naturvidenskabelige fakultet (E.F.J. Demant der er under bedømmelse). Den 4. artikel vil behandle sammenhængen mellem respirationskædens funktion og forøgelsen af phospholipidindholdet i membranvesikler fra E. Coli. Resultaterne viser at oxidationshastigheden gennem respirationskæden er nedsat i membranvesikler, hvis phospholipidindhold er forøget, men faldet er ikke synkront med phospholipidsyntesen. Resultaterne kan således ikke direkte tages til indtægt for en af andre fremsat hypotese om, at respirationskædens funktion nedsættes, fordi kædens enkelte komponenter fjerner sig fra hinanden ved diffusion i den større membranoverflade, der fremkommer som følge af phospholipidsyntesen.

Undersøgelse af anti-tumorstoffet adriamycins virkning på cardiolipinholdige cellemembraners struktur og funktion:

(Erland J.F. Demant og P.K. Jensen).

Adriamycin, der er isoleret fra skimmelsvampen *Streptomyces peucetius*, er gennem de sidste 10 år med held blevet anvendt i kræftbehandling, men stoffets specielle toksiske virkning på hjertet begrænser den fulde udnyttelse af dets muligheder i cancer kemoterapi. Der er i litteraturen gode holdepunkter for at antage, at den hjerte-toksiske effekt kan skyldes adriamycins specielle affinitet til cardiolipin, et phospholipid, der indgår i opbygningen af visse cellemembraner, først og fremmest mitochondrie-membraner, som hjertet er særlig rigt på.

Projektets formål er at belyse de konsekvenser, som en binding af adriamycin til cardiolipin-holdige membraner kunne have for disse membraners ultrastruktur og funktion. Undersøgelserne, der er i sin indledende fase, udføres såvel med hjertemitochondrie-membraner som med bakterie-membraner, dels fordi sidstnævntes cardiolipinindhold kan modificeres specifikt med eksisterende metoder, dels fordi en eventuel adriamycin virkning på bakterie membraner kunne være et led i virkningsmekanismen for stoffets baktericide effekt.

Udvikling af specifik immunologisk metode til måling af metallothionein i væv og vævsvæsker:

(Nina Horn, Ove Norén og Hans Sjöström).

Menkes sygdom er en medfødt fejl i kobberstofskiftet, der medfører kobberophobning i adskillige væv, især i tarm-, nyre- og placentavæv, hvor der foregår en transcellulær transport af metallet. Projektets formål er at udarbejde en specifik immunologisk metode til at kvantitere proteinet metallothionein i væv og vævsvæsker med henblik på at belyse dette proteins betydning for kobberdefekten ved Menkes sygdom – specielt den nedsatte transport af metallet i tarm og placenta og den dermed forbundne kobberophobning.

Det er lykkedes at producere antistoffer mod humant metallothionein stillet til rådighed af Dr. Kagi i Zurich, og en karakterisering af antigen-antistof systemet er blevet påbegyndt ved hjælp af immun-elektroforetiske teknikker. Med disse teknikker er det lykkedes at påvise koncentrationer ned til 0,1-0,5 µg protein. Det er målet at øge følsomheden 100-1000 gange, og indkøring af en sådan følsom metode ved hjælp af enzyme-linked immunoassay (ELISA) er derfor påbegyndt. Ved alle hidtil udførte undersøgelser har det undersøgte protein opført sig som forventet for metallothionein, men det er endnu ikke lykkedes entydigt at påvise, at antistofferne er rejt mod metallothionein, og fortsatte bestræbelser herpå er i gang.

Undersøgelser med de rejste antistoffer understøtter, at den patologiske kobberophobning ved Menkes sygdom skyldes metallothionein, idet det kobberbindende protein fra placentavæv co-kromatograferer med de fraktioner, der præcipiteres med antistofferne. Det har endvidere været muligt at påvise proteinet i dyrkede hudfibroblaster. Imidlertid er totalindholdet af metallothionein i fibroblaster fra Menkes patienter ikke signifikant forskellig fra indholdet i celler fra kontrolpersoner. Metallothionein spiller en vigtig rolle i metaboliseringen af mange spormetaller, specielt zink, hvilket har fysiologisk betydning. I modsætning til kobber er der ikke påvist forstyrrelser i omsætningen af zink i dyrkede fibroblaster ved Menkes sygdom, og da det normale væv indhold af zink er en faktor 5-10 gange højere end kobber, vil det zink-inducerede metallothionein let kunne maskere det kobber-inducerede. Ud fra uorganisk kemiske overvejelser vil en sådan forskel i metalindholdet medføre en ændring i proteinets isoelektriske punkt, og de almindelige elektroforetiske undersøgelser har givet holdepunkt for en mobilitets-forskel mellem protein fra patienter og kontrol personer. Dette giver mulighed for kvantitering af metallothionein-fraktioner med forskelligt metalindhold ved hjælp af isoelektrisk fokusering, og en karakteri-

sering af proteinet ved hjælp af denne teknik er der for indledt.

Undersøgelser af kinetikken for cyanidhæmningen af oxidationshastigheden i isolerede hjertemitochondrier og E. Coli membranvesikler:
(P.K. Jensen).

I forbindelse med de tidligere anførte forsøg (Demant, Christiansen og Jensen) er en af andre iagttaget sammenhæng mellem hastighedskonstanten for cyanidhæmningens indtræden i bakterie membranvesikler, der oxiderer ravsyre, blevet bekræftet og underbygget ved undersøgelser af nikotinamid adenin dinucleotid (NADH) oxidation såvel i normale membranvesikler som i vesikler med et forøget phospholipidindhold. Foreløbige resultater tyder på at et lignende forhold gør sig gældende for respirationskæden i mitochondrier både fra gær og hjerte.

Neurosekretede peptidhormoners kemi og fysiologi:
(Lars Josefsson).

Opdagelsen, at peptidhormoner syntetiseres i det centrale nervesystem, er af relativ ny dato. Kortlægning, oprensning og karakterisering af dem begyndte først i 60-erne, men forskningsområdet har siden fået en eksplosiv udvikling. Neuropeptidhormoner forekommer i hele dyreriget. Hos invertebraterne, som vore undersøgelser koncentrerer sig omkring, fungerer de som primære reguleringsstoffer af vækst, stofskifteprocesser, pigmenttransport etc., medens de hos vertebraterne i mange tilfælde fungerer som centrale reguleringsstoffer, der styrer frigørelsen af perifert syntetiserede hormoner.

Efter oprensning karakteriseredes de første neuropeptidhormoner hos invertebraterne og deres fysiologiske effekter i en lang række forskellige forsøgsdyr er blevet undersøgt. Disse undersøgelser foretages stadig og udføres såvel med de naturlige hormoner som med syntetisk fremstillede hormoner. De har bl.a. ført til opdagelsen af at visse neuropeptider evolutionært har forandret sig meget lidt strukturelt, medens deres receptorer, der er lokaliseret i de forskellige effector celler, har udviklet meget forskellige genkendelsesstrukturer. Derved kan det samme hormon, som eksempelvis regulerer pigmenttransport hos krebsdyr, regulere stofskifteprocesser hos insekter. Invertebraternes peptidhormoner viser stor lighed med vertebraternes i deres cellulære virkningsmekanisme, men invertebratsystemet udgør et langt enklere biologisk system end vertebratsystemet. Derfor kan man ved vore undersøgelser forvente at få informationer om centrale problemer, som f.eks. hvorledes peptidhormoner bindes til receptorer og om hvorledes receptorerne strukturelt er opbygget; sådanne problemer kan vanskeligt løses i vertebrat-

systemet. Vore undersøgelser har successivt ført til et øget internationalt samarbejde og mange af vore undersøgelser udføres nu sammen med udenlandske forskergrupper.

Karakterisering af en ATP aktiveret IMP-nucleotidase i Ehrlich ascites tumor celler:
(K. Overgaard-Hansen).

Tilsætning af 3'-deoxyadenosin til Ehrlich tumor celler giver anledning til en akkumulering af 3'-dATP i cellerne. Under disse forhold observeres en nedbrydning af cellernes ATP via følgende reaktioner $ATP \rightarrow AMP \rightarrow IMP \rightarrow Inosin$. En detaljeret undersøgelse af virkningen af 3'-dATP på ovennævnte reaktionsfølge har vist, at særlig reaktionen $IMP \rightarrow Inosin$ stimuleres betydeligt (10x) af 3'-dATP. ATP er vist at have en lignende effekt. Formålet med de igangværende forsøg er at karakterisere enzymet, der katalyserer reaktionen $IMP \rightarrow Inosin$ og undersøge dets betydning for reguleringen af purin-nucleotidomsætningen.

Undersøgelse af 3'-deoxyadenosin-N-oxids virkning på væksten af planocellulære lungetumor celler:
(K. Overgaard-Hansen og K. Ramløv Svendsen).

Den antimetaboliske effekt af 3'-deoxyadenosin-N-oxid er primært betinget af en hæmning af RNA syntesen. 3'-Deoxyadenosin-N-oxid reduceres i cellen til 3'-deoxyadenosin, som phosphoryleres til 3'-dATP, der derefter kan indbygges i RNA, hvorved RNA-kædens yderligere forlængelse forhindres.

De fleste væv indeholder imidlertid betydelige mængder af adenosin deaminase, som kan deaminere 3'-deoxyadenosin inden det bliver phosphoryleret, hvilket gør stoffet mindre egnet som et potentielt cancer terapeutikum.

I den foreliggende undersøgelse er det vist at humane planocellulære lungetumorer indeholder betydelig mindre adenosin deaminase, hvilket muliggør at denne tumorform kan hæmmes selektivt af 3'-deoxyadenosin-N-oxid.

Igangværende forsøg søger at belyse effekten af 3'-deoxyadenosin-N-oxid på væksten, dels af humane planocellulære lungetumor celler i kultur, dels af human planocellulært lungetumurvæv inplanteret på nøgne mus.

Karakterisering og funktion af serumproteinet β_2 -glycoprotein I:
(I. Schousboe).

β_2 -Glycoprotein I er et serumprotein, hvis funktion ikke er kendt. Karakterisering af proteinet her i laboratoriet (se Årbogen 1977, 1978, 1979 og 1980) har vist, at det er et sialo microheterogent protein, som

kan bindes til negativt ladede komponenter. β_2 -glycoprotein I bindes specifikt til blodplader i en mængde af equimolær med indholdet af negativt ladede phospholipider i disses ydermembraner.

Evnen til at kunne bindes til negativt ladede komponenter har vist sig anvendelig ved kvantitering af β_2 -glycoprotein I. Inkorporering af deoxycholat i agarosen, der bruges i elektroimmunoassay, har gjort denne teknik anvendelig til kvantitativ bestemmelse af proteinet. Årsagen hertil er at β_2 -glycoprotein I bindes til deoxycholate. Den netto negative ladning af proteinet, som *in situ* er af samme størrelsesorden som den for Ig-G, forøges derved betydeligt. Elektroimmunoassay af proteiner er at foretrække frem for den langvarige radial immun diffusions-teknik.

Den ovenfor nævnte binding af β_2 -glycoprotein I er tillige blevet vist (Årbogen 1980) at være korreleret med aktivering af adenylat cyclase aktivitetet i blodpladerne. På basis heraf kan en mulig fysiologisk funktion af β_2 -glycoprotein I være, at proteinet regulerer nogle af blodpladernes mange funktioner. I samarbejde med cand.med. Mogens Sandbjerg Hansen, Hvidovre Hospital, er β_2 -glycoprotein I koncentrationen blevet målt i plasma fra patienter med initierede blodkoagulations defekter. Disse målinger antyder at samtlige patienter med dissemineret intravaskular koagulation, uanset årsagen hertil, har en ekstrem lav β_2 -glycoprotein I koncentration i blodet. Denne observation undersøges nærmere og samarbejdet er blevet udvidet med med.dr. Ulla Hedner, Malmø Allmena Sjukhuset.

I fortsættelse af tidligere års arbejde på at karakterisere proteinet, har det vist sig at asialo- β_2 -glycoprotein I til forskel fra β_2 -glycoprotein I kun indeholder to elektrophoretisk forskellige molekulformer. Disse to molekulformer vil blive karakteriseret fysisk og kemisk, og de opnåede resultater sammenlignet med tilsvarende undersøgelser på α_1 -acid glycoprotein, som elektrophoretisk har vist næsten samme antal molekulformer som β_2 -glycoprotein I.

En anden del af karakteriseringen koncentrerer sig fortsat om at undersøge hvilken virkning modificering af de basiske aminosyrer har på β_2 -glycoprotein I's kendte egenskaber. Det har vist sig, at modificering af histidngrupperne i proteinet medfører, at β_2 -glycoprotein I's evne til at inducere mitochondrier til at agglutinere ophører. Modificeringen bevirker også, at bindingen til blodpladerne ophører, medens bindingen til mitochondrier er upåvirket. Foreløbige forsøg tyder på, at modificeringen af de øvrige basiske aminosyrer i molekylet ikke påvirker hverken agglutinerings eller binding af det modificerede protein til membraner.

Hvad angår binding af β_2 -glycoprotein I til andre end ovennævnte membraner er nogle tidligere meget preliminære undersøgelser for nylig blevet genopta-

get. De preliminære undersøgelser viste, at β_2 -glycoprotein I også inducerer E. Coli membran vesicler til at agglutinere. De genoptagne undersøgelser har vist, at β_2 -glycoprotein I bindes til E. Coli, og denne binding synes at være af samme type som den, hvorved β_2 -glycoprotein I bindes til mitochondrier. Videre undersøgelser vil vise, om denne binding er specifik for E. Coli eller om den er generel for gram negative bakterier.

Udvikling af specific immunologisk metode til måling af intestinallyt calciumbindende protein:

(Michael Staun, Hans Sjöström og Ove Norén).

Bestræbelserne på at etablere en immunologisk målemetode for humant intestinallyt calciumbindende protein er ført videre med den hensigt at studere dette proteins betydning for calciumabsorptionen hos normale og ved patofysiologiske tilstande med forstyrrelser i calciumabsorptionen.

Da adgangen til frisk human tarm er yderst begrænset og da det vides, at calciumbindende protein fra nyrevæv og tyndtarm krydsreagerer immunologisk, har arbejdet i det forløbne år været koncentreret om isolering af calciumbindende protein fra human nyre (kasserede donor nyre).

Ved homogenisering, centrifugering og gelfiltrering samt 'chromatofocusing' er det humane renale calciumbindende protein blevet væsentligt oprenset. Polyacrylamid gel elektroforese viser efter de nævnte oprensningstrin 2 proteinbånd. Med det oprensede præparat er der rejst antistoffer i kaniner. I krydset immunoelektroforese er flere komponenter visualiserede og det er hensigten ved tilsætning af Ca^{++} og EDTA at studere proteinkomponenternes mobilitet for at klarlægge hvilken(t) der besidder de specifikke calciumbindende egenskaber.

Oprensning af thymidin kinase og deoxycytidin kinase fra stimulerede lymfocytter:

(Gerda Tyrsted).

Den humane lymfocyt er under normale forhold en hvilende celle, men ved tilsætning af phytohemagglutinin stimuleres cellerne til at gå ind i S-fasen af celleyklus. Under transformeringen stiger aktiviteten af de to salvage enzymer, deoxycytidin kinase og thymidin kinase, som fosforylerer de respektive deoxyribonukleosider til henholdsvis dCMP og dTMP.

Disse intermediære metaboliter spiller en væsentlig rolle for dannelsen af dCTP og dTTP, som er de umiddelbare forstadier for DNA syntesen. Ydermere er det velkendt at deoxycytidin kinasen spiller en væsentlig rolle for fosforyleringen af 1- β -D arabinofuranosylcytosin, der anvendes i kemoterapien til behandling af akut leukæmi.

Hensigten med dette arbejde var at finde en egnet metode, der i få trin gjorde det muligt at isolere begge kinaser fra samme celleportion med henblik på en senere undersøgelse af enzymerne i leukæmiske celler. Som følge heraf har vi i det forløbne år fokuseret på affinitetskromatografi. I princippet er metoden baseret på en reduktion af p-nitrophenylthymidin 3'-phosphat til p-aminophenylthymidin 3'-phosphat. Den ikke reducerede nitroforbindelse skilles fra aminosforbindelsen ved ionbytningskromatografi. I tilstedeværelse af 1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl) carbodiimid kobles aminosforbindelsen til CH-Sepharose, hvorefter de frie carboxylgrupper på gel matrix blokeres. De bedste kromatografiske resultater blev opnået, hvis der blev bundet omkring 2.3 μmol thymidin derivat per ml våd gel. For at få en delvis oprensning af rækstraktet før affinitetskromatografi, blev forskellige præcipitationsmetoder og kromatografiske metoder (gelfiltrering, ionbytningskromatografi) undersøgt. Det viste sig at streptomycin sulfat og ammonium sulfat fraktionering var bedst egnede til en delvis oprensning af de nævnte kinaser, idet udbyttet var 90-100% og oprensningen 3-4 gange. En yderligere oprensning blev derefter foretaget ved hjælp af affinitetskromatografi. Elueringsprofilen viste at den cytoplasmatiske deoxycytidin kinase kunne adskilles fra den cytoplasmatiske thymidin kinase, hvorimod den mitochondrielle deoxycytidin kinase ikke kan adskilles fra den mitochondrielle thymidin kinase. Begge de cytoplasmatiske kinaser er meget ustabile. Thymidin kinasen kan delvis stabiliseres med ATP og serumalbumin, derimod har ATP, serumalbumin eller deoxycytidin ingen eller ringe effekt på stabiliteten af deoxycytidin kinasen. Ligeledes øges udbyttet heller ikke af dette enzym ved anvendelse af proteolytiske enzymhæmmere. Foreløbige undersøgelser har vist at udbyttet af deoxycytidinkinase kan høves fra ca. 2% til 15% i tilstedeværelse af polyvinylpyrrolidon. Denne forbindelse giver imidlertid en farvereaktion med de mest anvendte metoder til proteinbestemmelse, hvorfor forskellige andre metoder undersøges. Udbyttet af den cytoplasmatiske thymidin kinase er 60-80% med en total oprensning på 6-800 gange og ca. det dobbelte i topfraktionerne.

Publikationer:

- Christiansen, K. and Carlsen, J. (1981): Microvillus membrane vesicles from pig small intestine. Purity and lipid composition. *Biochim. Biophys. Acta* 647, 188-195.
- Dallmann, S.H., Herman, W.S., Carlsen, J. and Josefsson, L. (1981): Adipokinetic activity of shrimp and locust peptide hormones in butterflies. *Gen. Comp. Endocrinol.* 13, 256-258.
- Danielsen, E.M., Sjöström, H. and Norén, O. (1981): Biosynthesis of intestinal microvillar proteins. Putative precursor forms of microvillus aminopeptidase and sucrase-isomaltase isolated from Ca^{2+} -precipitated enterocyte membranes. *FEBS Letters* 127, 129-132.
- Skovbjerg, H., Norén, O. and Sjöström, H. (1981): Biosynthesis of intestinal microvillar proteins. Nature of precursor forms of microvillar enzymes from Ca^{2+} -precipitated enterocyte membranes. *FEBS Lett.* 132, 197-200.
- Demant, E.J.F. (1981): Incorporation of large quantities of phospholipid by net *de novo* synthesis in cytoplasmic membrane vesicles of *Escherichia coli*. *Biochim. Biophys. Acta* 664, 229-239.
- Hussain, M.M., Tranum-Jensen, J., Norén, O., Sjöström, H. and Christiansen, K. (1981): Reconstitution of purified amphiphilic pig intestinal microvillus aminopeptidase. Mode of membrane insertion and morphology. *Biochem. J.* 199, 179-187.
- Klenow, H. and Overgaard-Hansen, K. (1981): Differential effect of N-carboxymethylisatoylation on the DNA polymerase activity, the 5'→3'-exonuclease activity and the 3'→5'-exonuclease activity of DNA polymerase I of *Escherichia coli*. *Biochim. Biophys. Acta.* 654, 187-193.
- Pines, M., Tietz, A., Weintraub, H., Applebaum, S.W. and Josefsson, L. (1981): Hormonal activation of protein kinase and lipid mobilization in the locust fat body *in vitro*. *Gen. Comp. Endocrinol.* 43: 427-431.
- Skovbjerg, H. (1981): Immuno-electrophoretic studies on human small intestinal brush-border proteins. Relation between enzyme activity and immunoreactive enzyme along the villus-crypt axis. *Biochem. J.* 193, 887-890.
- (1981): Immuno-electrophoretic studies on human small intestinal brush border proteins – the longitudinal distribution of peptidases and disaccharidases. *Clin.Chim.Acta* 112, 205-212.
- and Krasilnikoff, P.A. (1981): Immuno-electrophoretic studies on intestinal biopsies from sucrose intolerant patients. *Pediatr. Res.* 15, 1203-
- and Krasilnikoff, P.A. (1981): Immuno-electrophoretic studies on human small intestinal brush border proteins. The residual isomaltase in sucrose intolerant patients. *Pediatr. Res.* 15, 214-218.
- Sjöström, H. and Norén, O. (1981) Purification and characterization of amphiphilic lactase-phlorizin hydrolase from human small intestine. *Eur. J. Biochem.* 114, 653-651.
- Sjöström, H., Norén, O., Krasilnikoff, P.A. and Gudmand-Høyer, E. (1981): Intestinal peptidases and sucrase in coeliac disease. *Clin.Chim.Acta* 109, 53-58.

Afhandlinger:

Skovbjerg, H. (1981) Humane intestinale børstesømenzymer. Disputats antaget.

Hedeager Sørensen, S. (1981) Maltase-glucoamylase. Et enzym i tyndtarmens børstesømmembran. Specieafhandling ved det naturvidenskabelige fakultet.

Demant, E.J.F. (1981) Synthesis and structural organization of phospholipids in the cytoplasmic membrane of *Escherichia coli*. Licentiatafhandling.

Gæster:

Nina Horn, cand.pharm., seniorstipendiat ved Kemisk Institut AD, Danmarks Farmaceutiske Højskole.

Michael Staun, cand.med., læge, Gentofte Amts Sygehus

Karsten Ramløv Svendsen, cand.med.

Mahmood Hussain, stipendiat fra det danske undervisningsministerium

Gillian Cowell, Nato-stipendiat

Inger Schousboe

4: Medicinsk-kemisk Institut*Stab:*

1 professor, 13 lektorer, 3 ekstramurale lektorer, 11 undervisningsassistenter og 12 teknisk-videnskabelige medarbejdere.

Forskningsvirksomhed:

Som et »rent kemisk« institut under det lægevidenskabelige fakultet er det instituttets opgave at studere kemiske forbindelser, strukturer og reaktioner i systemer, der er enklere end biologiske systemer, og dermed bedre egnede til studiet af de elementære fænomener, som ligger til grund for og forklarer hovedparten af »livsprocesserne«. Efterhånden som de biologiske fænomener analyseres stadig mere detaljeret får de mere og mere karakter af kemiske fænomener – biologien er på dette niveau *molekylær*, og det har efterhånden vist sig så mange gange, at det ser ud som en regel, at det kun er ved at søge helt ned til molekylernes opbygning og elektronstrukturer, at man kan redegøre tilfredsstillende for de iagttagne biologiske fænomener. Det gælder for eksempel om fænomener som stofskifte, reproduktion, arvelighed, vævsforligelighed, immunitet, organudvikling, muskelkontraktion og sansning, samt informationstrans-

port fra celle til celle og fra organ til organ ved hjælp af hormoner eller nerveimpulser.

Også i det omgivende miljø – såvel det naturlige som det af mennesket påvirkede – er det i høj grad kemiske faktorer, der er af betydning for livets oprettholdelse og udvikling og for individernes trivsel.

Ovennævnte emner kræver for at kunne behandles helt ned til det kemiske grundlag bidrag fra alle kemiens hovedområder.

Instituttets nuværende medarbejderstab har dog kun specialiseret sig i enkelte emner indenfor fysisk, organisk, teoretisk og miljøkemi. Indenfor den fysiske kemi arbejdes der eksperimentelt og teoretisk med faseomdannelseskinetik – specielt vækst og opløsning af elektrolytkrystaller –, med beregninger over grænselags molekylære struktur, med infrarød-spektroskopisk bestemmelse af molekylstruktur, og med kemisk cybernetik.

Indenfor den organiske kemi arbejdes der dels med syntese af forskellige organiske molekyler, og dels med at undersøge disses struktur og kemiske egenskaber.

Studierne indenfor teoretisk kemi beskæftiger sig med de finere detaljer i struktur og energifænomener under kollision mellem to reagerende molekyler.

Endelig er der udført en miljøkemisk undersøgelse med registrering af kemiske stoffer og produkter, der anvendes på grafiske arbejdspladser.

*1. Fysisk kemi:**a) Faseomdannelseskinetik:*

(J. og M.R. Christoffersen, A.E. Nielsen, J. Toft).

Mange vigtige processer i naturen, i industrien og i biologiske systemer består i faseomdannelser. Vi har specialiseret os i omdannelser, hvor de to faser har forskellige kemiske sammensætninger – udfældnings- og opløsningsprocesser (i modsætning til smeltning og krystallisation fra smelte, hvor faserne har samme sammensætning). Eksempler på udfældninger er: dannelsen af tåge, regn, sne og hagl i atmosfæren, udskillelsen af kalk og siliciumforbindelser fra vand i naturen, udskillelsen af fedtstofdråber i en vandig opløsning, dannelsen af krystaller bestående af calciumfosfat i knogler og tænder, calciumfosfat, calciumoxalat m.m. i nyresten og galdesten, størkning og hærkning af cement. Desuden benyttes udfældninger ved fremstillingen af en lang række produkter i den kemiske industri, og i et stort antal kemiske processer i laboratoriet i forbindelse med fremstilling, rensning, identifikation og analyse af stoffer. I næsten alle tilfælde har også de modsatte af de her nævnte processer, nemlig opløsningsprocesser, stor betydning.

Visse fundamentale fænomener er fælles for alle

udfældninger, nemlig 1) kimdannelsen (dvs. dannelse af den første submikroskopiske del af den nye fase med dennes karakteristiske struktur), 2) transporten – helt eller delvis ved diffusion – af materialet gennem den omgivende fase hen til den voksende partikel (dråbe eller krystal) og 3) tillejringen af materialet til partiklerne, så disse vokser videre med samme struktur.

Vi undersøger for tiden udfældning og opløsning af calciumfosfat og calciumcarbonat, samt en del andre stoffer. Det har vist sig, at ved at undersøge et større antal forskellige stoffers fældnings- og opløsningskinetik fås erfaringer, der støtter hinanden således, at opklaringen af det ene stofs kimdannelses- eller vækstmekanisme er til hjælp ved opklaringen af de øvrige fældningsmekanismer. Det er i reglen umuligt at måle den enkelte partikels vækst- eller opløsningshastighed; i reglen må man måle ændringer i tiden af egenskaberne i en opslemning af millioner af partikler. Undertiden kan man fremstille monodisperse opslemninger (dvs. alle partiklerne er lige store), men for det meste må man arbejde med heterodisperse systemer. Det komplicerer beregningen, at partiklerne er forskellige, og at koncentrationerne ændres under forsøgene. Vi har udarbejdet metoder, hvorved det er muligt ud fra forløbet af en serie forsøg med heterodisperse opslemninger at drage slutninger om partiklernes vækst- eller opløsningshastigheder som funktion af koncentrationen af det opløste stof og af partikelstørrelsen. Metoden udarbejdedes ved forsøg med calciumsulfatkrystaller, og er nu anvendt ved undersøgelse af opløsningskinetikken for calciumhydroxylapatit (HAP), der udgør en væsentlig bestanddel af knogle- og tandmaterialet. Vi fremstiller særligt rene HAP-krystaller for at kunne studere opløsnings- og vækstkinetikkens afhængighed af tilstedeværelse i opløsningen af små mængder af carbonat, difosfat og af små organiske molekyler, der indeholder phosphat, oxalat-, ammonium- eller hydroxylgrupper.

Elektrolytters opløsnings- og udfældningskinetik er næsten kun undersøgt i opløsninger, hvor ionerne findes i ækvivalente koncentrationer; men ved at undersøge virkningen af uafhængig variation af de individuelle ionkoncentrationer får man et langt mere detaljeret billede af processerne. Vi arbejder med at trænge ind i dette nye forskningsområde, såvel teoretisk som eksperimentelt.

b) Grænselags molekulære struktur:
(S. Toxværd).

Strukturen i grænsen mellem to faser – for eksempel væske-gas, væske-fast stof, eller væske-cellevej – er helt anderledes end strukturen i det homogene indre af en fase. Mange kemiske reaktioner foregår netop

på grænsen mellem to faser, for eksempel på overfladen af en katalysator eller et enzym – eller ved en cellevæg. Derfor er studiet af grænselagers struktur og egenskaber af stor betydning for forståelsen og udnyttelsen af disse.

Ved hjælp af store datamater er det muligt at beregne molekylernes bevægelser. Derved bliver det muligt at bestemme den molekulære struktur i grænselag samt disses termodynamiske og kinetiske egenskaber (bl.a. diffusion). I indeværende år har denne metode været benyttet til at undersøge strukturen og termodynamikken af en væske i kontakt med en overflade med og uden krystalstruktur. Herved bestemtes krystalstrukturens indflydelse på væsken. Analysen viste, at selve partikelstrukturen ikke var særlig følsom overfor krystalstrukturen i overfladen i modsætning til termodynamiske grænselagsfunktioner (overfladespænding, etc.). Desuden er der i indeværende år foretaget en analyse af fasediagrammet for et todimensionalt stof.

c) Infrarødspektroskopiske målinger på isotopsubstituerede forbindelser:

(F.A. Andersen).

Bestemmelse af de frekvenser, ved hvilke en kemisk forbindelse absorberer infrarød stråling, giver oplysninger om atomernes (mekaniske) svingningsfrekvenser, som igen gør det muligt at bestemme de kræfter, der virker mellem atomerne i det pågældende molekyle.

Udmåling af den såkaldte finstruktur i de infrarøde absorptionsbånd (skyldes molekylernes rotation) for simple organiske molekyler, giver oplysninger om bl.a. molekylernes inerti-momenter (afhænger af bindingslængder og vinkler mellem bindingerne).

For selv de simpleste organiske molekyler, f.eks. methan, kan opbygningen (konfigurationen) og de molekulære data som f.eks. inerti-momenter og svingningsfrekvenser endnu ikke beregnes tilstrækkelig nøjagtigt ved hjælp af kvantemekanikken, men de kan bestemmes eksperimentelt med stor nøjagtighed ved hjælp af spektroskopiske metoder. De nævnte størrelser er af betydning for molekylets øvrige fysiske egenskaber og for dets evne til at reagere kemisk, og kendskabet til dem har betydning for kontrollen af kvantemekaniske beregninger. Ved også at foretage målinger på molekyler, hvor ét eller flere atomer er ombyttet med andre isotoper, f.eks. hydrogenatomer med deuteriumatomer (tunge hydrogenatomer) og ^{14}N -atomer med ^{15}N -atomer, får vi supplerende oplysninger. De målinger, der udføres ved substitutet, fører endvidere til mere nøjagtige data end de hidtil foreliggende.

For tiden undersøges formaldehydoxim samt polymere og koordinationsforbindelser heraf.

d) Kemisk kybernetik:

(A. Hunding).

Levende systemer kan ofte uden indgreb udefra selv styre særdeles komplicerede funktioner som celledeling og celledifferentiering, dvs. de er karakteristiske ved (blandt andet) at være selvkontrollerende. Dette ytrer sig, som om der i celler eller organismer er en slags fastlagt program, der styrer et væld af cellens eller organismens funktioner, således at de bliver koordinerede, såvel tidsmæssigt som rumligt. Omend dette program nedarves via DNA-molekyler, er den øjeblikkelige styring ofte betinget af samspil mellem helt andre stoffer. Dette samspil kan ofte antage overraskende former, idet ét og samme system kan være stabilt i mere end én stationær tilstand, og det kan udvise udæmpede koncentrationssvingninger (blandt andet påvist for glycolysen). Der er tillige teoretisk mulighed for, at et i begyndelsen homogent system kan være ustabilt og bryde op under dannelse af stabile regulerbare koncentrationmønstre i rummet. Der forskes i sådanne kemisk-kybernetiske modelsystemer, idet disses egenskaber blandt andet undersøges ved hjælp af store datamater, der kan kodes til at simulere modelsystemets opførsel i tid og rum (løsning af firedimensionale ikke-lineære koblede partielle differentialligninger). De resultater, der herved er nået internationalt i de seneste år, har i høj grad kastet lys over reelle biosystemers opførsel, specielt cirkadiske rytmer, mitoseregulation og celledifferentiering. Det lykkedes i 1981 på instituttet at gennemføre modelberegninger der førte til spontan tredimensional mønsterdannelse i et kugleformigt område. Det er muligt at denne model svarer til indledende stadier til mitosen og cytokinesen.

2. Organisk kemi:

(P. Jakobsen, S. Treppendahl, J. Wiczorkowski).

a) Forbindelser af typen amider, amidiner, hydrazidiner og triazener, danner grundstammen i mange forbindelser, der benyttes i medicinen og til bekæmpelse af skadedyr. Vi har især arbejdet med acyl-, sulfonyl- og phosphorylderivater af nævnte stoftyper. Vore undersøgelser går ud på at fremstille nye forbindelser i disse stofgrupper, undersøge reaktiviteten overfor andre stofgrupper og fastlægge strukturen ved hjælp af spektroskopiske metoder. De fundne resultater kan danne grundlag for struktur-aktivitetsundersøgelser af farmaka og bekæmpelsesmidler, samt tjene som modeller for undersøgelser af metaboliske processer. Nogle af de fremstillede stoffer har potentiel antitumor effekt eller potentiel agrokemisk virkning.

b) Podophyllin indholdsstoffer har stigende interesse ved undersøgelser af mitosehæmmere, og anvendes i medicinen blandt andet som vortemiddel.

Vi har arbejdet med renfremstilling af de aktive komponenter fra podophyllin og bestemmer deres struktur ved hjælp af spektroskopiske metoder. Dette kan danne grundlag for undersøgelser af sammenhængen mellem struktur og aktivitet for disse stof typer.

c) Histokemisk anvendte farvestoffer giver erfaringsmæssigt ofte ureproducerbare farveresultater på grund af urenheder i de kommercielt tilgængelige farvestoffer. Sammen med en gruppe på Hvidovre Hospital arbejder vi med renfremstilling, strukturbevis, udvikling af oprensningsprocedurer, samt opstilling af renhedskriterier for pyronin og methylgrønt farvestoffer. Der er et stort behov på histokemiske laboratorier for rene referencestoffer og renhedskriterier for disse stoffer, for at man kan opnå reproducerbare resultater.

3. Teoretisk kemi:

(G.D. Billing, L.L. Poulsen).

En væsentlig årsag til stoffers fysiske og kemiske egenskaber er de kræfter, hvormed atomer og molekyler påvirker hinanden. Disse kræfter bestemmer, hvorledes atomer og molekyler udveksler energi og reagerer, når de kolliderer. Beskrivelsen af disse kræfter er i hastig udvikling af to grunde. Ny eksperimentel teknik, såsom lasere og (beam)apparater, der producerer stråler af molekyler, tillader målinger af resultatet af kollisioner mellem molekyler i nøje specificerede tilstande, hvilket har ført til resultater af hidtil uset detalje og nøjagtighed. Samtidig har elektronisk databehandling muliggjort udvikling af detaljerede og præcise beregninger af kollisionsforløbet. Samspillet mellem teori og eksperiment har ført til ny viden om de fundamentale kræfter og om selve forløbet af kollisionerne. Konkrete eksempler er konstruktion af lasere og ny viden om reaktionerne i atmosfæren.

Instituttets personale arbejder på visse områder sammen med andre forskere, hvoraf nogle er ansat ved Københavns Universitet og andre i udlandet. Arbejdet omfatter både udførelsen af beregninger på konkrete systemer, som det fremgår af publikationslisten, og den videre udvikling af beregningsmetoderne.

Publikationer:

- Billing, Gert Due, 1981: Semiclassical calculation of energy transfer in polyatomic molecules. V. Differential cross sections for excitation of CO₂ and N₂O colliding with Li⁺ at E = 4.72 eV. – Chem. Phys. 60 199-213.
- 1981: Semiclassical calculation of energy transfer in polyatomic molecules. VI. On the theory for li-

- near triatomic molecules. – Chem. Phys. 61 415-430.
- Cacciatore, M. and Billing, Gert Due, 1981: Semi-classical calculation of VV and VT rate coefficients in CO. – Chem. Phys. 58 395-407.
- Boserup, Bodil og Seedorff, Lisbet, 1981: Bidrag til Niels Modeweg-Hansen (Redaktør): Arbejds miljø i grafiske virksomheder. – Arbejds miljøfondet, København.
- Christoffersen, Jørgen, 1981: Dissolution of Calcium Hydroxyapatite. – Calcif. Tissue Int. 33 557-560.
- and Christoffersen, Margaret R., 1981: Kinetics of dissolution of calcium hydroxyapatite. IV. The effect of some biologically important inhibitors. – J. Crystal Growth 53 42-54.
- Hunding, Axel, 1981: Possible prepatterns governing mitosis: The mechanism of spindle-free chromosome movement in *Aulacantha Scolymantha*. – J. Theor. Biol. 89 353-385.
- and Billing, Gert Due, 1981: Spontaneous pattern formation in spherical nonlinear reaction-diffusion systems: Selection rules favor the bipolar »mitosis« pattern. – J. Chem. Phys. 75 486-488.
- Jordal, R. and Paulev, P. E., 1981: Runner's anemia and iron deficiency. – Acta Med. Scand. 209 315-318.
- 1981: The prepattern theory of mitosis: Spatial dissipative structures in the 3-dimensional sphere. – Nonlinear Phenomena in Chemical Dynamics, Ed. C. Vidal and A. Pacault. Springer, Berlin, 264.
- Jakobsen, Palle and Treppendahl, Svend, 1981: On the structure of *N*-sulphonylformamidines. – Tetrahedron 37 829-831.
- Nielsen, Arne Erik, 1981: Theory of electrolyte crystal growth. The parabolic rate law. – Pure and Appl. Chem. 53 2025-2039.
- Nyeland, Carl and Billing, Gert Due, 1981: Classical path sudden approximations for atom-rigid rotor collisions. – Chem. Phys. 60 359-367.
- Seedorff, Lisbet; Boserup, Bodil og Gundestrup, Maryanne, 1981: Stoffer og materialer i grafiske virksomheder. – Arbejds miljøfondet og Det grafiske Branchesikkerhedsråd, København.
- Toxværd, Søren, 1981: The structure and thermodynamics of a solid-fluid interface. – J. Chem. Phys. 74 1998-2005.
- 1981: Computer simulation of melting in a two-dimensional Lennard-Jones system. – Phys. Rev. A24 2735-2742.
- Treppendahl, Svend and Jakobsen, Palle, 1981: The reaction of salicylamide with triethyl orthoformate. – Acta Chem. Scand. B35 465-466.

Gæster:

Georges Jolicard, Université Besancon, Frankrig

(april-juni), Nilsen Dizdar, Technical Research Council of Turkey, Tyrkiet (oktober-december), Luis F. Rull, University of Sevilla, Spanien (oktober-december)

Arne E. Nielsen

5: Psykokemisk Institut

Stab:

1 professor, 4 lektorer, 2 deltids-sekretærer, 3 fondslønnede deltids-laboranter.

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsvirksomhed drejer sig især om undersøgelser af de biologiske og behandlingsmæssige aspekter ved psykiske lidelser, og i overensstemmelse hermed er instituttet placeret på Rigshospitalets psykiatriske afdeling. Desuden arbejder vi med basale neurobiologiske problemstillinger for at få et bedre grundlag for forståelse af den humane hjernes funktion.

Da et stort antal manio-depressive patienter vedvarende er i lithium-behandling, har denne ions farmakologi i en årrække været genstand for undersøgelser på instituttet. Senest er administrationsmådens betydning blevet undersøgt, og resultaterne tyder på, at nyrerelaterede bivirkninger er mindre udtalte hos patienter, der får lithium i én daglig dosis, sammenlignet med dem, der får to eller tre daglige doser.

Undersøgelser af neurotransmittere og deres metabolitter i cerebrospinalvæske fra manio-depressive patienter har i snart mange år fundet sted på forskellige institutioner verden over. Af metodologiske grunde er adrenalin ikke blevet undersøgt i særlig stort omfang, men sådanne analyser er nu blevet udført, og de hidtidige resultater viser, at adrenalinmængden i spinalvæsken er nedsat hos depressive patienter.

Ved siden af neurotransmitterstofskiftet undersøges også receptorer og transportmekanismer for en række neurotransmittere og psykofarmaka. Således er det vist, at et specifikt højaffinitetsbindingssted for imipramin på hjernecellemembraner og trombocyter sandsynligvis er identisk med en transportmekanisme for serotonin. Dette bindingssted er af særlig interesse i relation til affektive lidelser, og der er derfor udført undersøgelser, hvor bindingen af imipramin til trombocyter hos kontrolpersoner og depressive patienter er blevet sammenlignet. Endvidere er imipramins, lithiums, ECT's og reserpins virk-

ning på antallet af bindingssteder på rottehjerne-membraner blevet undersøgt.

Også undersøgelser af leucin- og tryptophantransport i erythrocytter fra manio-depressive patienter og raske kontrolpersoner er blevet fortsat i 1981.

Inden for de basale neurobiologiske problemstillinger har vi koncentreret os om fortsatte undersøgelser af det neuronale adhæsionsprotein D2, især med hensyn til dets funktion og lokalisation. Vi har også etableret bestemmelse af D2-protein i human amnionvæske som en praktisk anvendelig metode til påvisning af neuralrørsdefekte fostre tidligt i svangerskabet.

A. Lithiumbehandling og nyrerne:

(Per Plenge, Erling T. Møllerup, Ole J. Rafaelsen).

Som et led i en undersøgelse af lithiums virkning på nyrefunktion og nyremorfologi blev der på 50 patienter, som havde været i lithiumbehandling fra 1 til 15 år, foretaget både nyrebiopsi og nyrefunktionsprøver.

Materialet fra denne undersøgelse er blevet gennemgået med henblik på lithiumdoseringsformens betydning, idet patientgruppen både indeholdt patienter, der fik lithium én gang i døgnet, og patienter, der fik lithium fordelt på to eller tre mindre doser i løbet af dagen.

Det viste sig, at flere nyredata fra patienter, der fik lithium døgndosis fordelt på to eller tre mindre doser morgen (middag) og aften, afveg signifikant fra de patienter, der fik døgndosis på én gang ved sengetid. Patienterne, der fik lithium i flere små doser, havde dobbelt så stor diurese samt betydelig flere forandringer i nyrerne end de patienter, der fik lithium én gang i døgnet.

For at underbygge dette resultat sammenlignedes vore patienter, der fik lithium én gang i døgnet, med en gruppe patienter fra den anden lithiumklinik, hvor lithium gives to gange i døgnet. Denne undersøgelse viste, at vore patienter havde signifikant lavere diurese end patienterne fra den anden lithiumklinik. Undersøgelsen viste desuden, at forskellen skyldtes en dårligere vandabsorption i nyrernes distale tubuli og samlerør hos de patienter, der fik lithium to gange i døgnet.

De her fundne resultater er i overensstemmelse med et dyreeksperimentelt arbejde, hvor det viste sig, at rotter, der fik lithium i foderet, fik flere nyreskader og større diurese end rotter, der blev injiceret intraperitonealt med lithium én gang i døgnet. Lithiumdosis var den samme i begge grupper.

Disse resultater tyder på, at påvirkningen af nyrerne under langtidslithiumbehandling kan reduceres ved at give lithium på en sådan måde, at man regelmæssigt opnår en periode med lav lithiumkoncentration i blodet. Dette kan formodentlig forklares

ved, at regenerative processer kun kan finde sted, når lithiumkoncentrationen når ned under en vis kritisk minimumsværdi.

B. Markører for psykiatiske sygdomme:

(Ole J. Rafaelsen, Niels Juel Christensen, Annette Gjerris).

Sygdomsbegrebet er generelt dårligt defineret, men bør til enhver tid stile mod at forøge vor evne til at forebygge og behandle menneskelig lidelse.

Blandt de mange muligheder for aktivt at gribe ind over for psykisk sygdom er antidepressive behandlinger betydningsfulde både teoretisk og praktisk.

De antidepressive lægemidler var fra begyndelsen kendt for ganske bestemte virkninger på neurotransmittere. Den kliniske virkning afhang imidlertid ikke af disse lægemidlers virkningsmåde på forsøgsdyr, og gennem 1970'erne fremkom en række antidepressiva, der både hos dyr og mennesker virkede anderledes.

Det var helt karakteristisk, at forskningsmodeller og forskningsplaner udgik fra *amin*-hypoteser: at depressioner skyldtes mangel på aminer i afgørende dele af hjernen, og at antidepressiva kunne genskabe ligevægt – biokemisk og stemningsmæssigt.

De nyeste antidepressiva har i det praktisk-kliniske arbejde skabt mulighed for en antidepressiv behandling med færre uønskede virkninger, specielt færre bivirkninger i form af mundtørhed, der kan medføre tandproblemer på kortere og længere sigt.

Det har været karakteristisk for aminforskningen, at kun nedbrydelsesprodukterne har kunnet undersøges. Ved en række danske indsatser har man inden for de allerseneste år kunnet bestemme de egentlige neurotransmittere. I et samarbejde med Niels Juel Christensen, Medicinsk afdeling, Københavns Amts Sygehus, Herlev, kunne det vises, at depressive patienter – uafhængigt af årsagen til deres depression – havde en 50% formindskelse af adrenalinindholdet i rygmarsvæsken, og at denne formindskelse blev normaliseret i takt med normalisering af stemningslejet.

C. Binding af antidepressive farmaka til nervecellemembraner og trombocyter:

(Erling T. Møllerup, Per Plenge, Raben Rosenberg).

Imipramin så vel som andre tricykliske antidepressiva kan bindes til adskillige neurotransmitterreceptorer, f.eks. receptorer for serotonin, histamin, acetylcholin og noradrenalin. Affiniteten mellem imipramin og disse receptorer varierer meget, idet dissociationskonstanterne går fra ca. 20 nM til ca. 40.000 nM. Bindingen af imipramin til disse receptorer kan være af betydning både for den antidepressive effekt

og for bivirkningerne ved behandlingen, f.eks. for de velkendte hurtigt optrædende anticholinerge virkninger.

Imidlertid bindes imipramin også til specifikke, mætbare, højaffinitets bindingssteder i hjerne og thrombocyter. Imipramins affinitet for disse bindingssteder er større end for neurotransmitterreceptorerne, idet dissociationskonstanterne ligger i området fra 0.5 nM til 5 nM. Funktionen og den farmakologiske betydning af disse højaffinitets bindingssteder er ikke fuldt opklaret, men stigende evidens tyder på, at de er tæt knyttet til eller identiske med den mekanisme, der transporterer serotonin ind i nerveceller og thrombocyter.

Tidlige dyreeksperimentelle undersøgelser tydede på, at imipraminbehandling reducerede antallet af specifikke bindingssteder for imipramin uden at ændre affiniteten. Nye undersøgelser viser imidlertid, at når imipraminbehandling standses 48 timer, før undersøgelsen foretages, er såvel antallet af bindingssteder som affiniteten uændret sammenlignet med ubehandlede dyr. Med kortere tidsintervaller mellem behandlingsophør og undersøgelse findes uændret antal bindingssteder, men nedsat affinitet, hvilket lettest forklares ved, at det stærkt lipofile imipramin forbliver i hjernen og i membranpræparationerne i lang tid. Forsøg med indgift af radioaktivt imipramin bekræftede, at imipramin forblev i hjernen 72 timer efter sidste indgift, samt at de vaskede membranpræparationer indeholdt imipramin op til 36 timer efter sidste indgift.

Behandling med lithium har vist sig at reducere antallet af specifikke bindingssteder for imipramin uden at ændre affiniteten.

Undersøgelse af humane thrombocyter har vist, at antallet af højaffinitets bindingssteder for imipramin var øget hos deprimerede patienter sammenlignet med normale kontrolpersoner og psykiatriske patienter uden affektiv sygdom.

I samarbejde med dr. P. Riederer, Ludwig Boltzmann-Institut für klinische Neurobiologie i Wien, foretages bestemmelse af imipraminbinding i humant hjerneautopsimateriale.

D. Biologiske markører i blodceller fra manio-depressive patienter:

(Raben Rosenberg, Ole J. Rafaelsen).

På grund af vanskelighed ved i klinisk sammenhæng at studere biologiske processer i centralnervesystemet har man i de senere år inden for biologisk psykiatri søgt at belyse, om man kan få information om essentielle fysiologiske og biokemiske forhold i centralnervesystemet ved et studium af perifere blodceller, d.v.s. erythrocytter, thrombocyter og leukocyter.

Undersøgelser af transportforhold for aminosyrer

i den humane erythrocytmembran har peget på, at der mindst er 5 forskellige transportsystemer til stede i membranen. Disse systemer er søgt karakteriseret m.h.t. substratspecificitet, kinetik og ion-afhængighed. Ved sammenligning af aminosyretransport i membraner fra forskellige celletyper er der fundet holdepunkter for at benytte erythrocyten som model ved studiet af et ubekendt forekommende transportsystem for store neutrale aminosyrer, d.v.s. leucin, fenylalanin, valin og methionin. Et interessant fund har været påvisning af et for erythrocyten specifikt system for transport af tryptophan. På denne baggrund påbegyndte vi for to år siden et klinisk projekt af leucin- og tryptophantransport i erythrocytter fra manio-depressive patienter og raske kontrolpersoner. Omkring 100 patienter er indgået i projektet. Der er ikke påvist forskel m.h.t. transportparametre for patienter sammenlignet med kontrolpersoner, men materialet er ved at blive analyseret efter underopdeling af patienter.

I thrombocyter har vi som andetsteds anført undersøgt binding af ^3H -imipramin til membranen. I samarbejde med Arne Geisler og Rene Klysner, Farmakologisk Institut, København, har vi påbegyndt et projekt omkring aktivitet af beta-adrenerge receptorer med tilhørende adenylat cyclase aktivitet i thrombocyter fra manio-depressive patienter og raske kontrolpersoner.

Som en udvidelse af sidstnævnte projekt har vi desuden inddraget leukocyter fra manio-depressive patienter med henblik på et studium af beta-adrenerge receptor aktivitet.

De anførte undersøgelser forventes afsluttet ultimo 1982.

E. Undersøgelse af D2-proteinet, dets rolle i adhæsion mellem nerveceller og dets brug som neuronal markør: (Ole Steen Jørgensen).

I samarbejde med forskere fra andre institutter er D2-proteinet blevet nærmere undersøgt i det forløbne år. Allerede i 1976 fandt vi, at D2-proteinet kunne være involveret i adhæsion mellem neuroner i forbindelse med dannelsen af synapser. Siden er det lykkedes os at vise, at monospecifikke antistoffer mod D2-proteinet og deres monovalente F_{ab} -derivater hæmmer dannelsen af neuritbundter fra dyrkede sympatiske rotteganglier. Endvidere ændres koncentrationen af D2-protein i rottehjernen under dennes udvikling, således at koncentrationen er høj under neuronernes vandring og senere under dannelsen af synapser.

I samarbejde med P. Honegger, Lausanne, undersøgte vi om antistoffet mod D2-protein også hæmmer dannelsen af aggregater af hjerneceller i kultur. Ved undersøgelse af en række enzymatiske og immunolo-

giske markører viste det sig, at selv store mængder antistof ikke påvirkede allerede dannede aggregater væsentligt. Heraf kan sluttes, at den D2-protein afhængige adhæsion ikke er alene om at sikre synapsedannelsen. Derimod hæmmede antistoffet helt klart adhæsionen mellem neuritter, der blev induceret til at vokse ud fra aggregaterne.

Elektronmikroskopiske undersøgelser udført i samarbejde med M. Møller, Medicinsk Anatomisk Institut B, Københavns Universitet, har vist, at D2-proteinet i den voksne hjerne normalt findes på den presynaptiske membran, men af og til også på den postsynaptiske. D2-proteinet findes endvidere på membranen omkring retinas foto-receptorceller, på binyremarvceller og på andre celler af neuronal oprindelse. Derimod findes det ikke på gliaceller, muskelceller, leverceller og lignende. D2-proteinet har derfor hidtil været regnet for neuronspecifikt. Men vi har nu fundet, at et immunologisk beslægtet antigen findes på en del af overfladen af spermatider, forstadierne til spermatozoerne i testis. Også her ser D2-protein ud til at være involveret i adhæsion, nemlig i forbindelse med, at en del af spermatidet bindes til Sertoli celler under frigørelse af spermatozoet.

Sammenfattende har vi i 1981 forstærket argumenterne for, at D2-proteinet kan have en rolle i adhæsion mellem neuroner, specielt ved udsendelse af nerveudløbere. Dette åbner for fremtidig forskning omkring muligheden af at stimulere funktionsregenerering efter skader i nervesystemet ved hjælp af fiberbundet D2-protein.

D2-proteinet kan endvidere benyttes som en markør for neuronal differentiering i cellekulturer. I samarbejde med W. Dimpfel, Giessen, og C. Richter-Landsberg, Kiel, har vi vist, at D2-protein koncentrationen øges, når dyrkede neuroblastoma og pheochromocytoma tumorceller induceres til at danne neuritter.

Bestemmelse af D2-protein og D3-protein koncentrationerne i autopsiprøver fra human hjerne kan benyttes til vurdering af synapseomsætning og synapsetætheden ved neurologiske og psykiatriske sygdomme. I samarbejde med P. Riederer, Wien, har vi vist, at selv om Parkinson's syge forårsager et kraftigt fald i dopaminerge synapser i putamen, giver dette sig ikke udslag i nedsat synapsekoncentration i dette hjerneområde; sandsynligvis fordi andre typer af synapser dannes i øget mængde.

O.S. Jørgensen og B. Nørgaard-Pedersen, Sønderborg, har tidligere vist, at D2-proteinet frigøres fra fosterhjerter til amnionvæske, hvis fostret har en neuralrørsdefekt. Bestemmelse af D2-protein i amnionvæsken ved raket-på-linie immunoelektroforese har vi nu etableret som klinisk antenatal diagnostisk metode til støtte for alpha-feto-proteinbestemmelse og ultralydscanning. Det er blevet vist på et stort materiale, at D2-protein bestemmelse kun giver me-

get få falsk-positive eller falsk-negative svar, og gestationsalderen behøver ikke at være nøjagtigt kendt. Herved er det lykkedes at bringe den oprindelig grundforskningsbetonede karakterisering af D2-protein frem til praktisk klinisk anvendelighed.

Publikationer:

- Bech, P., Allerup, P., Gram, L.F., Reisby, N., Rosenbergs, R., Jacobsen, O. & A. Nagy, 1981: The Hamilton Depression Scale. Evaluation of objectivity using logistic models. – *Acta psychiat. scand.* 63, 290-299.
- Elsass, P., Møllerup, E.T., Rafaelsen, O.J. & A. Theilgaard, 1981: Effect of lithium on reaction time. – A study of diurnal variation. *Psychopharmacology* 72, 279-282.
- Gjerris, A., Bech, P., Broen-Christensen, C., Geisler, A., Klysner, R. & O.J. Rafaelsen, 1981: Haloperidol plasma levels in relation to antimanic effect. – In: *Clinical Pharmacology in Psychiatry*. Eds.: E. Usdin, S.G. Dahl, L.F. Gram, O. Lingjærde. – MacMillan Publ. Ltd., London and Basingstoke, pp. 227-232.
- Fahrenkrug, J., Bøjholm, S. & Rafaelsen, O.J.: Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in cerebrospinal fluid in psychiatric disorders. *Developments In Psychiatry*, vol. 5, *Biological Psychiatry* 1981, edited by C. Perris, G. Struwe & B. Jansson pp. 359-362.
- Jensen, E., Christensen, N.J. & Rafaelsen, O.J.: Adrenaline and noradrenaline in psychiatry disorders. *Developments In Psychiatry*, vol. 5., *Biological Psychiatry* 1981, edited by C. Perris, G. Struwe & B. Jansson pp. 565-568.
- Rafaelsen, O.J. & N.J. Christensen, 1981: Adrenaline in endogenous depression. – In: *Adrenergic mechanisms in human pathology*. Eds. N.J. Christensen, O. Henriksen, N.A. Lassen. – *Clin. Physiol.* 1 (suppl. 1), pp. 98-101.
- Juurink, B.H.J., Schousboe, A., Jørgensen, O.S. & L. Hertz, 1981: Induction by hydrocortisone of glutamine synthetase in mouse primary astrocyte cultures. – *J. Neurochem.* 36, 136-142.
- Jørgensen, O.S., 1981: Neuronal membrane D2-protein during rat brain ontogeny. – *J. Neurochem.* 37, 939-946.
- & M. Møller, 1981: Immunocytochemical localization of the D2-protein in rat retina. – *Brain Res.* 221, 15-26.
- & B. Nørgaard-Pedersen, 1981: The synaptic membrane D2-protein in amniotic fluid from pregnancies with fetal neural tube defects. – *Prenatal Diagnosis* 1, 3-6.
- Lauritsen, B.J., Møllerup, E.T., Plenge, P., Rasmussen, S., Vestergaard P. & M. Schou, 1981: Serum

- lithium concentrations around the clock with different treatment regimens and the diurnal variation of the renal lithium clearance. – *Acta psychiat. scand.* 64, 314-319.
- Møllerup, E.T., Dam, H., Plenge, P. & O.J. Rafaelsen, 1981: Lithium effects on citrate metabolism in humans and rats. – *Psychopharmacology* 73, 75-76.
- & Plenge, P.: Lithium effects on carbohydrate metabolism. *Developments In Psychiatry*, vol. 5, *Biological Psychiatry* 1981, edited by C. Perris, G. Struwe & B. Jansson.
- & O.J. Rafaelsen, 1981: Depression and cerebrospinal fluid citrate. – *Acta psychiat. scand.* 63, 57-60.
- & O.J. Rafaelsen, 1981: Electrolyte metabolism and manic-melancholic disorder. – In: *Handbook of biological psychiatry*. IV. Eds.: H. van Praag, M.H. Lader, O.J. Rafaelsen, E.J. Sachar. – Marcel Dekker, New York, pp. 207-224.
- & O.J. Rafaelsen, 1981: Lithium effects on electrolyte metabolism. – In: *Electrolytes and neuropsychiatric disorders*. Ed.: P.E. Alexander. – Spectrum Publishers, New York, pp. 143-159.
- Plenge, P., Møllerup, E.T. & T. Nørgaard, 1981: Functional and structural rat kidney changes caused by peroral or parenteral lithium treatment. – *Acta psychiat. scand.* 63, 303-313.
- Rafaelsen, O.J., 1981: Perturbations biologiques humaines dans les troubles de l'humeur. – *L'Encéphale VII*, 413-419.
- Bech, P. & Clemmesen, L.: ABO-Antigens in affective disorders: A topic for a WHO-multicenter study? *Developments In Psychiatry*, vol. 5., *Biological Psychiatry* 1981, edited by C. Perris, G. Struwe & B. Jansson.
- Clemmesen, L., Lund, H., Mikkelsen, P.L. & T.G. Bolwig, 1981: Comparison of peripheral anticholinergic effects of antidepressants: dry mouth. – *Acta psychiat. scand.* 63, suppl. 290, 364-369.
- Rosenberg, R., 1981: A kinetic analysis of L-tryptophan transport in human red blood cells. *Biochim. et Biophys. Acta* 649, 262-268.
- 1981: L-leucine transport in human red blood cells: A detailed kinetic analysis. *J. Membrane Biol.* 62, 79-93.
- , Møllerup, E.T. & Plenge, P.: ³H-Imipramine high-affinity binding in sites in brain and platelets. *Developments In Psychiatry*, vol. 5., *Biological Psychiatry* 1981, edited by C. Perris, G. Struwe & B. Jansson.
- Schou, M., Møllerup, E.T. & O.J. Rafaelsen, 1981: Mode of action of lithium. – In: *Handbook of biological psychiatry*. IV. – Eds.: H. van Praag, M.H. Lader, O.J. Rafaelsen & E.J. Sachar. – Marcel Dekker, New York, pp. 805-824.

Rejser:

Professor Ole J. Rafaelsen: WHO training course in psychopharmacology, Bangkok, oktober 1981.

Ole J. Rafaelsen

Patologi

1. Neuropatologisk Institut

Stab:

1 direktør, 2 lektorer, 2 videnskabelige medarbejdere (1 fondslønnet fra december, 1 langtidsledig). 8 histolaboranter (herunder 4 aflønnet af Rigshospitalet, 1 fondslønnet) 1½ sekretær (herunder 1 aflønnet af Rigshospitalet).

Forskningsvirksomhed:

Instituttet arbejder både med eksperimentel og klinisk neuropatologisk forskning.

Følgende projekter er udført eller under gennemførelse:

- a) Ultrastrukturel undersøgelse af gliaceller og hjernekar ved portosystemisk og hyperammoniamisk encefalopati: De stereologiske undersøgelser af gliacellerne og endotelcellernes ultrastruktur samt blod-hjernebarriere permeabiliteten for hørseradish peroxidase ved portosystemisk og hyperammoniamisk encefalopati er sammenfattet i H. Laursens disputatsarbejde. Tilsvarende undersøgelser af forandringer ved levercoma hos rotter er påbegyndt.
- b) Ultrastrukturelle immunhistokemiske undersøgelser af lokaliseringen af serumproteiner ved hjerneødem efter cerebral iskæmi: I samarbejde med Neuropathological Laboratory, NINCDS, Bethesda, Maryland, USA, søger vi nærmere at klarlægge den ultrastrukturelle lokalisering af serumproteiner optaget i hjernen ved postiskæmiisk ødem, bl.a. ved hjælp af immunhistokemiske undersøgelser på elektronmikroskopisk niveau (PAP-teknik).
- c) Kvantitative ultrastrukturelle (stereologiske) undersøgelser af regioner med selektivt neurontab efter cerebral iskæmi: Stereologisk kvantitering af ultrastrukturelle forandringer i hippocampus CA-1 neuronerne fortsættes. Vore undersøgelser har vist, at de tidligste forandringer sker i disse neurons dendritfelter, idet der er tale om ændringer af synapsernes vesikelparametre, ligesom der forekommer membranbrud. Sidstnævnte skal undersøges nærmere med traceren hørseradish peroxidase samt ved hjælp af frysefraktureringsteknik.
- d) Kvantitative morfologiske undersøgelser ved cerebral iskæmi hos rotter behandlet med forskellige metabolisme- og transmitter regulerende farmaka: Instituttet anvender 2 rottemodeller til undersøgelse af morfologiske og metaboliske forandringer ved cerebral iskæmi. Den ene er særlig anvendt

delig ved kortvarige forsøg (se punkt c), medens den anden er hensigtsmæssig ved forsøg med længerevarende overlevelse efter iskæmi. På sidstnævnte model undersøges effekten af forskellige energi- og transmitter metabolisme regulerende farmaka på neuronudfaldet (i samarbejde med Martin Balslev Jørgensen).

- e) Undersøgelse af hjernespateltryks (fokal iskæmi) indflydelse på den regionale cerebrale blodgennemstrømning og morfologi: I samarbejde med J. Rosenørn, Hvidovre Hospitals Neurokirurgiske afdeling har vi fundet udtalt nedsættelse af rottehjernens regionale blodgennemstrømning (målt autoradiografisk med jodantipyrin) allerede ved et lokalt spateltryk på 30 mm Hg. Opretholdes dette tryk i mere end 20 minutter udvikles et kortikalt infarkt. Størrelsen af dette søges mindsket i forsøg, hvor hjernespatlernes udformning er ændret, og hvor dyrene er forbehandlet med metaboliske depressorer.
- f) Undersøgelse af det regionale neurontab og glukosetransport hos rotter med kainsyre-induceret beskadigelse af det limbiske system: Udfald af nerveceller i hippocampus ved kainsyreinducerede »limbiske krampes« hos rotter er fundet at være afhængig af forsøgsdyrenes plasmaglukosekoncentration. Tabet af neuroner i hippocampus er størst ved hyperglykæmi; betydningen af ændringer i blod-hjernebarrierens glukosetransport for tabet undersøges med autoradiografisk teknik.
- g) Sammenlignende kvantitative morfologiske undersøgelser af hjernekapillærernes overflade og tæthed og den regionale blodgennemstrømning bestemt autoradiografisk med jodantipyrin: Der er fundet en lineær sammenhæng mellem forskellige hjerneregioners kapillærtæthed (bestemt ved datamatsyret billedanalyse) og den regionale gennemblødning (målt med 14-C jodantipyrin). Undersøgelserne fortsætter med regionale bestemmelser af permeabilitet – overflade (PS) produktet for kapillærer og dets korrelation til den interkapillære afstand (i samarbejde med H.J.G. Gundersen, Århus).
- h) Autoradiografisk undersøgelse af rottehjernens regionale glukoseomsætning og blodgennemstrømning efter cerebral iskæmi: I samarbejde med A. Gjedde og E. Siemkowicz fortsættes kvantitative autoradiografiske studier over hjernens regionale glukoseforbrug og blodgennemstrømning efter cerebral iskæmi.
- i) Autoradiografisk undersøgelse af rottehjernens regionale blodgennemstrømning ved »spreading depression«: I samarbejde med Martin Lauritzen, A. Gjedde og Anker Jon Hansen er gennemført undersøgelser af den regionale cerebrale blodgennemstrømning efter »spreading depression« hos rotter. Gennemblødningen er fundet nedsat i

- op til 1 time efter denne, og undersøgelserne fortsætter nu med at klarlægge, om hjernekarrenes reaktivitet ved somatosensorisk stimulation er intakt i denne hyperperfusions-periode.
- j) Bestemmelse af $V_{\max}$ og K_m for glukose og deoxyglukose i rottehjernen, bestemt ved autoradiografisk dobbeltisotopteknik: I samarbejde med A. Gjedde foretages bestemmelser af $V_{\max}$ og K_m for glukose og deoxyglukose i rottehjernen, bestemt ved den på instituttet udarbejdede autoradiografiske dobbelt-isotopteknik.
- k) Ultrastrukturel undersøgelse af hypofysesvulster med henblik på elektronmikroskopiske forandrings betydning for behandling og prognose: I samarbejde med Susanne Holck, Rigshospitalets afdeling for patologi, fortsættes undersøgelserne over hypofysesvulsters ultrastruktur. Disse undersøgelser suppleres nu med bestemmelser af granulashormonindhold.
- l) Kvantitative undersøgelser over intrakranielle svulsters morfologi ved hjælp af elektronisk billedanalyse: Vi har fortsat vore kvantitative undersøgelser over intrakranielle tumorers morfologi ved hjælp af instituttets elektroniske billedanalysator.
- m) Undersøgelse af blod-hjernebarrierens permeabilitet ved eksperimentelt fremkaldt encefalomyelit: I samarbejde med magister Halina Offner, Neurokemisk Institut, har vi påbegyndt en række undersøgelser over eksperimentelt fremkaldt allergisk encefalomyelit med henblik på en nærmere undersøgelse af blod-hjernebarrierens forhold, især i de tidligste stadier af sygdommen, hvor der kan være massive kliniske symptomer, uden at det hidtil er lykkedes at påvise cellulære forandringer.
- and without nerve cell loss. *Acta neurol. scandinav.* 63: 139.
- & E. Siemkowicz, 1981: Regional neurone damage after cerebral ischaemia in the normo- and hypoglycaemic rat. – *Neuropath. appl. Neurobiol.* 7: 217-227.
- & Siemkowicz, 1981: Neurone damage after cerebral ischemia in the rat depends on the pre- and especially postischemic blood glucose level. – *Ric. Scient. Educ. Perm. suppl.* 20, 44.
- & E. Siemkowicz, 1981: Loss of Hippocampal CA-1 neurones after cerebral ischemia in rats with different glucose levels. – *Polish-Scandinavian Neuropathological session (abstract)*.
- Ekström, Dag K. J. von Lubitz, 1981: Subsurface tubular system in the outer sensory cells of the rat cochlea. – *Cell Tissue res.* 220, 787-795.
- & N.H. Diemer, 1981: Ultrastructural morphometry of hippocampal CA-1 in rats with cerebral ischemia. – *Polish-Scandinavian Neuropathological session (abstract)*.
- & N.H. Diemer, 1981: Stereological analysis of the ultrastructure of the distal hippocampal stratum radiatum in the rat. – *Stereol. Iugosl.* 3, suppl. 1, 511-517.
- & N.H. Diemer, 1981: Ultrastructure of the hippocampal CA-1 region in rats after cerebral ischemia. – *Neuropath. appl. neurobiol.* 7, 555.
- Jensen, O.A., Prause, J.U., Laursen, H., 1981: Shrinkage in paratary steps for SEM. – *Albrecht v. Graefes Arch. Klin. Ophthalmol.* 215: 233-42.
- Klatzo, I., F. Orzi, H. Laursen, F. Schuier, C. Nitsch, R. Suzuki, K. Fujiwara, F. Wilmes, E. Chui & P. Ting, 1981: Interrelationship between the regional cerebral blood flow (rCBF) and brain edema. – *J. neuropath. exp. neurol.* 40: 341.
- H. Laursen, F. Orzi, F. Schuier, R. Suzuki, K. Fujiwara, C. Nitsch, E. Chui, F. Wilmes & I. Fenton, 1981: Behaviour of the blood-brain barrier (BBB) in cerebrovascular (CV) disorders. – *Ric. Scient. Educ. Perm. suppl.* 20, 1.
- F. Schuier, F. Orzi, F. Wilmes, E. Chui, R. Suzuki, K. Fujiwara, C. Nitsch, H. Laursen, I. Fenton & G. Goping, 1981: Correlations between the regional cerebral blood flow (rCBF), tissue water content, and vascular permeability following middle cerebral artery (MCA) occlusion. – *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 1, suppl. 1: 176-177.
- Lauritzen, M., N.H. Diemer, M. Balslev Jørgensen, A. Gjedde & A.J. Hansen, 1981: Local cerebral blood flow following spreading depression – possible relation to migraine? – *Symposium on migraine and cerebral ischemia*.
- Laursen, H. & E. Westergaard, 1981: The permeability of the blood brain barrier and cell membra-

Publikationer:

- Christensen, T.G., N.H. Diemer, H. Laursen & A. Gjedde, 1981: Starvation accelerates blood-brain glucose transfer. – *Acta Physiol. Scand.* 112: 221-223.
- Diemer, N.H., 1981: Determination of brain capillary parameters by means of computerized image analysis. – *Stereol. Iugosl.* 3, suppl. 1, 539-543.
- 1981: Quantitative morphological and autoradiographical studies of neurotoxicological changes. – 22nd Congress of the European Society of Toxicology, Dublin 17-19 August (abstract) p. 23.
- & J. Rosenørn, 1981: Determination of local cerebral blood flow and glucose metabolism or transfer by means of a double autoradiographic method. – *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 1: 72-73.
- & E. Siemkowicz, 1981: Postischemic changes in the rat brain glucose utilization in regions with

- nes to horseradish peroxidase in hyperammonaemia. – *Acta Neuropathol. (Berl.)* 54: 293-299.
- , R. Suzuki, T. Kuroiwa, P. Ting, C. Nitsch & I. Klatzo, 1981: Opening of the bloodbrain barrier (BBB) to proteins after middle cerebral artery (MCA) occlusion. – *J. neuropath. exp. neurol.* 40: 341.
- Pedersen, H., F. Gjerris & L. Klinken, 1981: Computed tomography of benign supratentorial astrocytomas of infancy and childhood. – *Neuroradiology* 21: 37-91.
- Rosenørn, J. & N.H. Diemer, 1981: Relation between the pressure of brain spatulas and rCBF in rat brains. – *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 1: suppl. 1, 449-450.

Inviterede foredragsholdere:

Lektor N.H. Diemer har gæsteforelåst ved symposiet Paidoneuropathologie i Magdeburg, Gesellschaft für Neuropathologie, DDR; Symposium on Neurotoxicology, 22nd congress of the european society of toxicology, Dublin; Workshop on automated cytology, ved EF-arbejdsgruppen for cytometri, Stuttgart.

Udenlandske gæster:

Professor i neuropatologi M.J. Mossakowski, Warszawa i oktober måned.

Rejser:

Lektor H. Laursen har indtil 1.12.1981 opholdt sig på Neuropathological Laboratory NINCDS, Bethesda, Maryland som visiting scientist.

Nils Henrik Diemer

2: Øjenpatologisk Institut

Stab:

1 professor, 1 lektor, 4 T.A.P.

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsaktiviteter er som tidligere i høj grad baseret på værdien af diagnostik og behandling for intraokulære svulster, specielt maligne melanomer (pigmenterede kræftsvulster i øjet). Desuden fortsætter instituttets histopatologiske undersøgelser af øjenmisdannelser og andre øjensygdomme. Som basis for instituttets forskning tjener den landsdækkende både kliniske og histopatologiske service for alle danske øjenafdelinger og øjenlæger.

Forskningsprojekter vedrørende malignt intraokulært melanom:

Efter pålæg fra Dansk Oftalmologisk Selskab, januar 1980 har Øjenpatologisk institut koordineret diagnostikken af alle danske tilfælde. Der er udarbejdet et diagnostisk program, som alle øjenafdelinger i Danmark nu følger. I det omfang det ønskes kan patienterne blive undersøgt på vor oftalmologiske tumorstation. Instituttets register for intraokulære histopatologisk undersøgte maligne melanomer har været komplet siden 1942, og siden 1980 registreres alle tilfælde på EDB (O.A. Jensen & J.U. Prause).

Foreløbig har vi ikke fundet anledning til at ændre vor ret konservative holdning med hensyn til behandling af intraokulære svulster, men vi tilråder den såkaldte »no-touch-teknik« både for øjenundersøgelse og eventuel fjernelse af øjet i svulst-suspekter tilfælde.

Et arbejde af S. Ry Andersen over medullo-epitheliomer i øjet afsluttedes i 1981 og vil blive publiceret som et kapitel i: Pathobiology of ocular disease. A dynamic approach. (eds. A. Garner & G.K. Klintworth).

World Health Organization publicerede i 1981: Histological Typing of Tumours of the Eye and its Adnexa, som nr. 24. i serien »International Classification of Tumours«. Øjenpatologisk institut var et af de collaborating centers for dette arbejde.

S. Ry Andersen, O. Litricin og L.H. Sobin arbejder på en latinsk oversættelse af alle diagnoserne til ovennævnte klassifikation forsynet med internationale kodenumre fra The International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) og fra The Systematized Nomenclature of Medicine (SNOMED).

Kliniske, biokemiske og elektronmikroskopiske undersøgelser af en række øjensygdomme fortsætter, dels studier af steroidreceptorer ved maligne melanomer i øjets æreinde (O.A. Jensen), dels undersøgelser over nethindens inderste membran (membrana limitans interna) ved forskellige øjensygdomme (O.A. Jensen & J.U. Prause), dels studier af collagenase og serum-antiproteaser i tårefilmen og ved hornhindesår (J.U. Prause), dels indholdet af serum-antiproteaser, proteaser og lysozym og immunoglobuliner i tårevæsken hos patienter med bindevævssygdomme, specielt Sjögren's syndrom (J.U. Prause, K. Frost-Larsen, R. Manthorpe & Isager, H.) Tilsvarende undersøgelser af tårer udføres hos patienter med rheumatoid arthritis (J.U. Prause & JCA-gruppen). J.U. Prause og E. Gregersen undersøger korttidspreservation af hornhinder i en hornhindebank. J.U. Prause og K. Marner studerer bindehindens celler hos patienter med Sjögren's syndrom.

S. Ry Andersen studerer histopatologiske foran-

dringer i biopsier fra temporalarterierne ved arteritter.

S. Ry Andersen studerer 500-år-gamle grønlandske mumieøjne i samarbejde med J. Hart Hansen og J.U. Prause.

P. Vangsted studerer patologiske forandringer i museøjne efter kraftig ultraviolet bestråling.

Isa Jacobsen undersøger Bowman's membran i normale hornhinder og ved patologiske tilstande.

VIth Congress of the European Society of Ophthalmology, 1981.

Zimmerman, L.E. (ed.) in collaboration with Sobin, L.H., Andersen, S. Ry, Ashton, N., Contreras, F., Dhermy, P., Greer, H., Litricin, O. & Ziangirova, G.G. (participants) and Goder, G., Ikui, H., Mullaney, J., Nauman, G., Perera, R. & Tarkkanen, A. (reviewers): Histological typing of tumours of the eye and its adnexa, International Histological Classification of Tumours, No. 24. World Health Organization, 1980 (publ. in 1981).

S. Ry Andersen, O.A. Jensen

Publikationer:

Andersen, S. Ry: De anatomia et pathologia oculi. Medicinsk Forum, 34: 35-43, 1981.

Burnett, J.M., Smith, L.E., Prause, J.U. & Kenyon, K.R.: Acute inflammatory cells and collagenase in tears of human melting corneas, in ARVO Abstract, p. 173, 1981.

Holmskov, A., Hågerstrand, I., Friedrich, U. & Andersen, S. Ry: Triploidi hos et levendefødt barn. Ugeskrift f. læger, 143: 486-488, 1981.

Isager, H., Frost-Larsen, K., Manthorpe, R. & Prause, J.U.: Sjögren's syndrome. Ugeskrift f. læger, 143: 3296-3301, 1981.

Jensen, O.A., Pedersen, C., Vestermark, S. & Warburg, M.: Hurler/Sheie phenotype in children from a consanguineous marriage. Case report with electronmicroscopy of the conjunctiva and ERG. Metabol. & Pediat. Ophthalmol. 4: 133-134, 1980.

– Prause, J.U. & Laursen, H.: Shrinkage in preparatory steps for SEM. Albrecht v. Graefes Arch. Klin.Ophthalmol. 215: 233-242, 1981.

Krogh, E.: Om entoptiske og andre fænomener. Medicinsk Forum, 34: 134-140, 1981.

Manthorpe, R., Frost-Larsen, K., Isager, H. & Prause, J.U.: Lack of lacrimal gland improvement by NA-872 in Sjögren's syndrome. Acta Ophthalmol. 59: 428-429, 1981.

– , Frost-Larsen, K., Isager, H. & Prause, J.U.: Sjögren's syndrome. A review with emphasis on immunological features. Allergy 36: 139-153, 1981.

– , Frost-Larsen, K., Høj, L., Isager, H. & Prause, J.U.: Bromhexine treatment of Sjögren's syndrome: Effect on lacrimal and salivary secretion, and on proteins in tear fluid and saliva. Scand. J. Rheumatol. 10: 177-180, 1981.

Nielsen, N.V., Prause, J.U. & Eriksen, J.S.: Lysozyme, alfa-I-antitrypsin and serum albumin in tear fluid of timolol treated glaucoma patients with and without symptoms of dry eyes. Acta Ophthalmol. 59: 503-509, 1981.

Prause, J.U.: Healing and repair in corneal tissues. The role of the polymorphonuclear leucocyte. Session V, Healing and Repair in Corneal Tissues,

3: Patologisk-anatomisk Institut

Stab:

2 professorer, 8 lektorer, 1 klinisk assistent, 2 kandidatstipendiater, 8 kliniske lektorer, 2 fondslønnede forskningsstipendiater, 1 scholarstipendiat, 20 TAP i hel- og deltidstillinger, 7 fondslønnede laboranter, 1 fotografelev og 2 laborantelever.

Forskningsvirksomhed:

Institutets forskningsaktivitet omfatter hovedsageligt kræftforskning, immunologisk forskning, undersøgelser af nyrtesygdomme samt ultrastrukturelle undersøgelser.

Kræftforskningen omfatter dels eksperimentelle undersøgelser og dels kliniske undersøgelser. Den eksperimentelle kræftforskning, der er den mest omfattende, kan deles op i tre områder.

For det første undersøges proteinnedbrydende enzyms betydning for kræftcellers evne til at vokse ind i og nedbryde omliggende væv. Disse undersøgelser, der foretages i samarbejde med en række inden- og udenlandske forskere, omfatter biokemisk karakterisering af enzymerne, lokaliseringsundersøgelser og undersøgelser af deres syntese i kræftceller.

For det andet undersøges effekten af stråle-, hormon- og kemoterapeutisk behandling på humane kræftsvulster, der er transplanteret til nøgne mus, på hvilke kræftsvulster kan gro som følge af disse mus' inkompetente immunapparat. Endvidere undersøges mekanismerne for kræftsvulsters resistens imod visse kemoterapeutika. Der gennemføres desuden kliniske studier af stråleinduceret cancer.

For det tredje foretages morfologiske og immunhistokemiske undersøgelser af blommesæktumorer fra mennesker og dyr med henblik på belysning af hæmatopoiese og dannelse af basalmembranmateriale. Resultaterne af disse undersøgelser kan anvendes direkte i tumordiagnostikken og som vejledning ved behandlingen af blommesæktumorer. Disse undersø-

geler foretages i samarbejde med inden- og udenlandske forskere. Undersøgelser har vist, at rottens blommesækceller på bestemte tidspunkter af embryogenesen kan danne tumorer svarende til dem, der ses at udgå fra germinale celler. Fortsatte undersøgelser går ud på at afklare, om disse tumorer udgår direkte fra endodermale blommesækceller, tilbageblivende germinale celler i blommesækken eller, som beskrevet hos mennesker, ved en embryologisk differentiering af primitive multipotente embryonale carcinomceller.

Den kliniske kræftforskning omfatter hovedsageligt studier af brystkræft. Med henblik på bedre at kunne vurdere prognosen for kræftgruppen sarkomer i brystet foretages en klassifikation af et større antal tilfælde. Endvidere foretages en malignitetsgradering af kræftgruppen carcinomer i brystet baseret på en 20 års observationstid.

Den immunologiske forskning koncentrerer sig om den arvelige styring af immunologiske reaktioner. Forsøgene, der udføres på vævskulturer, søger at klarlægge om de pågældende gener manifesterer sig under makrofagers bearbejdelse af fremmede proteiner (antigener). Endvidere undersøges makrofagers enzymatiske nedbrydning af forskellige antigener. Undersøgelserne udføres i samarbejde med inden- og udenlandske forskere.

Den nefropatologiske forskning omfatter eksperimentelle undersøgelser af forskellige typer af specielle immunologiske nyrelidelsers årsag, udvikling og behandling. Årsagsforholdet og udvikling af ernæringsbetinget nekrotiserende glomerulonefritis undersøges på grise. Behandlingseffekten af visse medikamina på en speciel form for glomerulonefritis (halvmåne-nefritis) undersøges på får. Undersøgelserne foretages med henblik på at forbedre behandlingen af den tilsvarende sygdom hos mennesker. Endvidere undersøges forskellige typer af komplikationer ved røntgenundersøgelser af organer (spec. nyrer) ved hjælp af kontraststoffer indsprøjet i arterien, idet bl.a. fremmedlegemer, som kan findes i kontrastmidlet, kan give anledning til obstruktion i karsystemet. Desuden undersøges hypertone og isotone kontraststoffers påvirkning af nyrefunktionen. I vurderingen af, hvorvidt et bestemt celleafsnit i nyren, macula densa, har en specifik funktion i styringen af saltudskillelsen, foretages eksperimentelt kvalitative og kvantitative enzymundersøgelser på nyrevæv fra forsøgsdyr med ændret saltbalance. Endelig foretages undersøgelser af udviklingen og morfologien af en toksisk nyresygdom hos grise forårsaget af skimmel-svampegiften ochratoxin A. Disse undersøgelser har komparativ betydning, idet det har vist sig, at ochratoxin A også forekommer i den humane fødekæde.

Ultrastrukturelle undersøgelser foretages i samarbejde med eksperimentelt arbejdende patologer og klinikere. Undersøgelserne omfatter dels ultrastrukturen af

cilibærende celler fra luftvejene hos patienter med nedsat cilibfunktion, dels undersøges urinvejsepithellets optagelse af jodholdige røntgenkontrastmidler ved hjælp af røntgenanalyse på elektronmikroskopisk niveau og dels den immun-histokemiske lokalisering af murin plasminogen aktivator under anvendelse af cryoultramikroteknik. Endvidere foretages elektronmikroskopiske undersøgelser af de abnorme celler i carcinoma in situ testis hos mennesker.

Biokemiske mekanismer bag vævsdestruktion og invasiv vækst ved kræft:

(Jan Grøndahl Hansen, Lars S. Nielsen, Lars Skriver, Ross Stephens, Keld Danø).

Tumorbiologisk Laboratoriums arbejde har især centreret sig om en afklaring af de mekanismer, der på biokemisk niveau ligger bag kræftcellers evne til at vokse ind i andet væv og ødelægge det blandt andet med henblik på at nå frem til at kunne modvirke denne invasivitet. Herunder specielt undersøgelser af extracellulære proteolytiske enzymer der både normalfysiologisk og ved cancer synes at spille en central rolle for vævsødelæggelse. Arbejdet er foregået i samarbejde med E. Reich, Rockefeller Universitetet, New York; L. Wilson og E. Dowdle, University of Cape Town; H. Birkedal-Hansen, University of Alabama; J. Zeuthen og K. Kaltoft, Institut for Human Genetik, Århus Universitet; L.-I. Larsson, Institut for Medicinsk Biokemi, Århus Universitet, og E. Dabelsteen, Københavns Tandlægehøjskole.

Et nyopdaget inaktivt forstadium til et protein-nedbrydende enzym fra murine kræftceller, en pro-plasminogenaktivator, er blevet oprenset og karakteriseret, ligesom dets omdannelse til aktivt enzym er blevet undersøgt. Dette har givet en øget forståelse af mekanismerne bag den extracellulære proteinnedbrydning og åbnet nye muligheder for at hæmme den.

Produktion og karakterisering af kanin-antistoffer mod den murine plasminogenaktivator er blevet fortsat, og metoder er blevet udviklet til at anvende antistofferne til at lokalisere enzymet i vævssnit både på lys- og elektronmikroskopisk niveau, således at dets forekomst i kræftvæv og i den normale organisme kan kortlægges. Antistofferne hæmmer enzymets aktivitet, og der er igangsat undersøgelser af, om antistofferne kan anvendes til at hæmme vævsnedbrydning og indvækst ved kræftsvulster hos mus. Endvidere er der ved hjælp af antistofferne blevet udformet en ny og lettere oprensningsprocedure for enzymet. Undersøgelser af enzymets lokalisering i kræftceller med anvendelse af cellefraktionering er blevet fortsat.

Med henblik på at overføre de dyreeksperimentelle resultater til klinisk anvendelse er der imod det

tilsvarende humane enzym blevet udviklet monoklonale antistoffer, som har vist sig velegnede til oprensning såvel af enzymet som et nyopdaget proenzym. De monoklonale antistoffer har endvidere vist sig velegnede til immunhistokemisk påvisning af enzymet både i dyrkede humane kræftceller og i humane kræftsvulster. Ved selve udviklingen af monoklonale antistoffer introduceredes en ny teknik, idet der som screenings-procedure blev anvendt hæmning af et enzym-assay. Dette muliggjorde udvikling af monoklonale antistoffer af prædefineret specificitet uden anvendelse af en ren enzympræparation. Der er påbegyndt udvikling af monoklonale antistoffer imod andre extracellulære enzymer fra humane kræftceller med anvendelse af samme princip. Af speciel interesse er collagenedbrydende enzymer. En ny specifik og simpel målemetode for denne type af enzymer er udarbejdet, blandt andet med henblik på anvendelse ved udvikling af monoklonale antistoffer imod disse enzymer.

Enzymkinetiske undersøgelser af plasminogen aktiveringsreaktionen og dens hæmning med polyklonale såvel som monoklonale antistoffer er blevet påbegyndt.

Eksperimentelle undersøgelser af udvikling af resistens imod cancer kemoterapeutika:

(Ellen Friche Nielsen og Keld Danø).

Udvikling af resistens hos kræftceller mod de medicinske stoffer, der anvendes i kræftbehandlingen, er et centralt klinisk problem. Vi har fortsat undersøgelser af eksperimentel resistensudvikling mod nogle af de mest anvendte cancer kemoterapeutika (anthracycliner og vinca alkaloider). Tidligere fandt vi, at resistens og krydsresistens mod disse midler var relateret til, at stofferne aktivt blev pumpet ud af resistente celler. I samarbejde med A. Di Marco, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milano, og Torben Skovsgaard og Nils I. Nissen, Finseninstitutets Medicinske afdeling, søges der fundet nye derivater, der ikke pumpes ud af cellerne, og hvorimod der derfor ikke vil optræde resistens med denne mekanisme.

Strålepatologisk laboratorium:

(M. Spang-Thomsen, J. Visfeldt Sv.Aa. Engelholm og Nils Brünner).

I dette laboratorium foretages eksperimentelle undersøgelser af effekten af stråle-, kemo- og hormontterapi på heterotransplanterede humane maligne tumorer. Endvidere udføres klinisk-patologiske studier i samarbejde med afdelinger på Rigshospitalet.

Humane maligne tumorer transplanteres til thymus-aplastiske og dermed immuno-inkompetente »nude«-mus. I samarbejde med cand.act. A. Nielsen,

Arvebiologisk Institut karakteriseres tumorenes makroskopiske vækst matematisk på basis af Gompertz funktionen. Denne vækstbeskrivelse har vist sig velegnet til hurtig kontrol af tumorens vækst-stabilitet under serietransplantation i modelsystemet og som reference i terapiforsøg. Endvidere simplificeres beregning af terapi-induceret væksthæmning (growth delay), der er et mål for behandlingseffekt.

Tumorenes cellekinetik studeres med flow-cytophotometrisk DNA analyse (FCM), som udføres i samarbejde med videnskabelig assistent Lars L. Vindeløv, Medicinsk afdelings laboratorium, Finseninstitutet. Denne metode, som udføres på finnålsaspirerede vævsprøver, giver meget hurtigt statistisk signifikante oplysninger om tumorcellernes DNA-indhold (DNA-indeks) og om cellernes procentuelle fordeling på celcyklus faserne. For behandlede tumorer giver sekventielle flow-cytophotometriske analyser endvidere værdifulde oplysninger om terapi-inducerede ændringer i tumorenes cellekinetik.

Det statistiske arbejde som er forbundet med den flowcytophotometriske metode forstås af cand. stat. I.J. Christensen, Finsenlaboratoriet.

Som led i karakteriseringen af småcellede anaplastiske lungcancer, som stilles til rådighed af overlæge, dr. med. H.H. Hansen, Radiumstationen, Finseninstitutet, udføres elektronmikroskopiske studier med henblik på at påvise neurosekretoriske granula, som er karakteristiske for denne tumortype. Disse undersøgelser foretages i instituttets elektronmikroskopiske afdeling i samarbejde med lektor, dr. med. M.H. Nielsen. Lungetumorerne karakteriseres endvidere histologisk af cand. med. F.R. Hirsch, Patologisk afdeling, Finseninstitutet.

De heterotransplanterede tumorer underkastes regelmæssigt kromosomanalyse for at sikre, at tumorerne i modelsystemet har bevaret deres humane kromosomkonstitution. Undersøgelserne har vist, at selv de ældste af tumorerne, som har gennemlevet mere end 100 generationer på nude mus, har bevaret deres humane genom, samt at hybridisering eller speciesskift aldrig er konstateret. Kromosomanalyse anvendes endvidere som et væsentligt led i karakteriseringen af tumorerne. Analyserne udføres af cand.pharm. G. Jensen, Kromosomlaboratoriet, Frederiksberg Hospital.

Humane brystcancer er etableret på nude mus med henblik på hormonterapeutiske studier. Disse tumorens steroidhormon receptorer (østrogen og progesteron) undersøges i samarbejde med cand.scient. K. Olsen, Radiofysisk afdeling, KAS Herlev.

Foruden at studere tumorerne *in vivo* på nude mus er en række af tumorerne etableret som vævskulturer *in vitro*. I de stråleterapeutiske undersøgelser anvendes *in vitro* teknikken i kvantitativ bestemmelse af det stråle-inducerede celledrab (clonogenic assay). Til denne metode er udviklet en teknik med hvilken soli-

de tumorer kan disaggregeres til monocellulære suspensioner. Teknikken giver et konstant, højt og repræsentativt celleudbytte, hvilket er en væsentlig forudsætning for pålideligheden af resultaterne af den efterfølgende *in vitro* dyrkning.

I de kemoterapeutiske studier anvendes *in vitro* teknikken til udvikling af en korttids sensitivitetstest baseret på FCM.

De stråleterapeutiske studier (M. Spang-Thomsen) er udført på et malignt melanom, på et coloncarcinom, samt på et småcellet anaplastisk lungecarcinom. De dosimetriske målinger og beregninger er foretaget af civilingeniør A. Nybo, Radiofysisk afdeling, Finseninstitutet.

Resultaterne har vist, at anvendelse af vækstkurver og FCM er komplementær i beskrivelsen af den terapeutiske effekt. Gompertz vækstkurverne giver en præcis beskrivelse af den præ- og postirradiatoriske vækst og er derfor velegnede til beregning af bestrålingseffekt på growth delay og på vækstraten under genvækst. FCM kræver ingen tumorgenvækst og giver en hurtig beskrivelse af bestrålingens effekt på det cellulære niveau.

FCM giver endvidere oplysninger om eventuel stråle-induceret cellulær synkronisering samt om den cellulære redistributions tid (den tid, der går før de stråle-inducerede cellekinetiske forandringer er klinget af). Begge disse parametre kan anvendes i planlægningen af rationel stråleterapi for den individuelle patienttumor.

De kemoterapeutiske studier (Sv.Aa. Engelholm) udføres fortrinsvis på småcellede anaplastiske lungecarcinomer. En række tumorer er etableret *in vivo* og effekten af forskellige kemoterapeutika beskrives på basis af vækstkurver og FCM. Disse behandlingsresultater anvendes som referencer i udviklingsarbejdet med den omtalte *in vivo* sensitivitets test. De hidtidige resultater indicerer, at metoden kan udvikles til en klinisk anvendelig kemosensitivitets test.

Hormonterapi eksperimenter (Nils Brünner) udføres på mammacarcinomer. For at kunne dosere den planlagte hormonterapi nøjagtigt transplanteres tumorerne til kastrerede hanmus, som derefter hormonsubstitueres med de ønskede doser. Serumhormon koncentrationen under behandling kontrolleres ved radio-immun assay, der foretages i samarbejde med cand. scient. B. Sventrup, Seruminstitutet. En væsentlig del af forsøgsdyrene til disse undersøgelser stilles til rådighed af overlæge, dr. med. J. Rygaard, Patologisk Institut, Kommunehospitalet.

Undersøgelserne har vist, at østrogenbehandling i følsomme tumorer inducerer specifikke cellekinetiske ændringer, som kan demonstreres med FCM allerede få dage efter behandlingens start. Disse resultater indicerer, at FCM kan være et værdifuldt supplement til receptor analyse som metode til udvælgelse af brystkræftpatienter til hormonterapi.

Blommesæktumorer hos mennesker og dyr.
(R. Albrechtsen og U. Wewer).

Basalmembrankomponenten laminin.

Epithelceller er bl.a. karakteriseret ved at hvile på en basalmembran (BM), som fastholder cellernes integritet, og som adskiller dem fra det underliggende stroma. Der er idag almindelig enighed om, at BM dannes af disse celler og ikke som tidligere antaget af stromacellerne. På grund af BM's ringe opløselighed og relativ sparsomme forekomst i normalt væv har man ikke endeligt kunnet fastlægge BM's sammensætning og de enkelte komponenters indbyrdes forhold. Vi har nyligt fra en af os induceret rotteblommesæktumor, som danner store mængder basalmembranmateriale, isoleret og beskrevet forekomst og syntese af basalmembrankomponenten laminin.

Det er generelt accepteret, at basalmembraner repræsenterer en barriere mod spredning af tumorceller. Basalmembranernes biokemiske sammensætning og deres betydning i neoplastisk væv har således pådraget sig en betydelig interesse i de senere år, ikke mindst efter det er vist af flere, bl.a. af os, at basalmembrankomponenter også kan produceres af tumorceller. Med vort renfremstillede anti-rotte laminin har vi ved undersøgelse af humant væv kunnet påvise krydsreaktion med humant laminin og vise dets tilstedeværelse i normale basalmembraner foruden i mammakarcinomceller. Et karakteristisk fund var, at højere differentierede carcinomer flere steder reetablerede basalmembranlignede strukturer (laminin positive), mens disse blev mere og mere disorganiserede ved tiltagende anaplasie. I samme arbejde kunne laminin påvises i enkelte tumorceller i axillymfeknuder med vor immunhistokemiske teknik. For tiden undersøges metodens anvendelighed med henblik på tidlig påvisning af metastaserende tumorceller hos patienter med bl.a. mammakarcinomer. Vore resultater peger på, i lighed med Terranova's (personal communication), at laminin-positive tumorceller hører til de subcloner, som har evne til metastasering.

Eksperimentelle undersøgelser til belysning af den metastatiske proces foretages for tiden i samarbejde med lektor, dr.med. Keld Danø, med særlig vurdering af om plasminaktivatorer, frigjort fra metastaserende tumorceller af Lewis type i mus, indvirker på laminin i karrenes basalmembraner.

I samarbejde med læge Jens Pagel, Finsens Laboratoriet, undersøges for tiden syntese og forekomst af laminin i ovariekarcinomer *in vivo* og *in vitro*. Forekomst i basalmembrankomponenter i benigne og maligne spytkirteltumorer hos mennesker undersøges for tiden i samarbejde med overlæge, dr.med. P. Bretlau, Øre-næse-halsafdelingen, Gentofte Amtssygehus.

Medarbejder læge Ulla Wewer har gennem det sidste år arbejdet på isolering og karakterisering af humant laminin på La Jolla Cancer Research Foundation, USA, under vejledning af scientific director Erkki Ruoslahti. En række monoclonale hybridoma antistoffer reagerende med normale humane basal-membraner er udviklet og undersøges for tiden med hensyn til deres specificitet.

Teratocarcinogenese:

Vi har ved *in vivo* og *in vitro* studier fundet holdpunkt for, at rottens blommesækceller på bestemte tidspunkter af embryogenesen har evne til dannelse af samme type tumorer, som kan ses udgående fra germinale celler. Således har vi indenfor det sidste år eksperimentelt induceret blommesækcarcinomer, choriocarcinomer og teratomer. Undersøgelser fortsætter med henblik på at belyse, hvorvidt disse tumorer enten udgår direkte fra endodermale blommesækceller, tilbageblivende germinale celler i blommesækken eller, som beskrevet hos mennesker, ved en embryologisk differentiering af primitive multipotente embryonale karcinomceller.

I samarbejde med dr.med. N.E. Skakkebæk (Reproduktionsbiologisk laboratorium, YA, Rigshospitalet) og lektor, dr.med. Morten Nielsen, her), har vi ved ultrastrukturelle undersøgelser kunnet vise, at de abnorme celler i carcinoma *in situ* testis hos mennesker indeholder organeltypen (densecored vesicles og »nuage«), som er karakteristiske for de germinale celler hos gnave. Videre undersøgelser pågår af human extragonadale germinale celletumorer med henblik på at afklare om disse indeholder lignende organeller og dermed er udgået fra displacerede germinale celler.

Mammasarkomer:

(T. Schiødt).

Som led i en større klinisk-patoanatomisk undersøgelse mikroskoperes uden forhåndskendskab til de kliniske forhold ca. 100 tilfælde af mammasarkom (en ondartet bindevævstumor). væsentligst fra cancerregistret. Klassifikation volder problemer og søges klarere belyst med henblik på prognosen.

Retroperitoneal fibrose (bindevævsdannelse bagtil i bughulen med indvirkning på nyrefunktionen):

Der foretages en klinisk-patologisk-immunologisk undersøgelse af ca. 25 tilfælde fra Rigshospitalet. Medarbejder: N. Tinggaard Pedersen.

Medullære mammakarcinomer:

(Susanne Holck og Torben Schiødt).

Formålet med undersøgelsen er at definere de morfologiske kriterier for det medullære mammakarcinom samt at afgrænse de mange atypiske former. Via DBCG-protokollen (Danish Breast Cancer Group) bliver de som medullært karcinom rubricerede tilfælde indkaldt til reklassifikation. Variationen inden for denne gruppe bestemmes, tumorens anaplasigraderes og lymfocyt/plasmacelle-infiltrationens betydning for diagnosen og især for patientens prognose vurderes.

Immunologi:

(O. Werdelin).

Evnen til at udføre et immunsvær på almindeligt forekommende antigener er arveligt styret. De pågældende gener benævnes immunresponsgener, og er antagelig identiske med generne, der koder for individets vævstype. Mekanismen bag den arvelige styring af immunrespons søges klarlagt. Arbejdshypotesen er, at immunresponsgenerne styrer immunsværet ved at styre makrofagens bearbejdelse af fremmede antigener. I løbet af det sidste år har forsøgene fastslået, at kemisk nært beslægtede antigener konkurrerer indbyrdes om at blive bearbejdet af populationer af makrofager i vævskultur, og at dette kun gælder antigener til hvilke immunsværet er kontrolleret af det samme gen. Forsøgene tyder på, at længden af den konkurrerende kæde af aminosyrer i et antigen omfatter mere end 4 men mindre end 12 aminosyrer. Endvidere har forsøgene givet evidens for, at eet eller flere trin i makrofagens bearbejdelse af fremmede antigener er irreversible, eller i hvert fald ikke hurtigt reversible.

Sammen med cand. scient. Lars Ryder og cand. scient. Ib Søndergaard, Rigshospitalet er indledt undersøgelser af makrofagens enzymatiske nedbrydning af antigener i vævskultur.

Nefrologi:

Induktion af immunologisk nyresygdom:

(P. Faarup, T. Nørgaard og F. Elling).

I fortsættelse af tidligere undersøgelser foretages en vurdering af effekten af behandling med immun-suppressive farmaka ved immunologisk nyresygdom (ekstrakapillær glomerulonefritis) hos får.

Undersøgelserne omfatter lys- og elektronmikroskopiske, immunologiske og funktionelle undersøgelser på forskellige stadier af behandlingen. Et sådant modellforsøg har betydning for en tilsvarende behandling af patienter med denne sygdom, hvor vi tidligere har fundet en effekt på forløbet af sygdom-

men. Undersøgelserne udføres i samarbejde med professor, dr.med.vet. O. Aalund og lektor, lic.med. vet. Chr. Friis, Landbohøjskolen.

Eksperimentelle undersøgelser over reversible forandringer ved nyreinfarkter:

(P. Faarup og A. Pilapil).

Ved arterielle angiografier er det tidligere eksperimentelt vist, at der under proceduren afgives et stort antal fremmedlegemer under angiografiproceduren. I undersøgelser på rotter har man undersøgt graden af reversibilitet i de vævsskader, der fremkommer i nyren, når denne procedure giver anledning til obstruktion af arterier. Undersøgelserne er en eksperimentel parallel til de komplikationer, som kan fremkomme hos patienter efter angiografi. Undersøgelserne foretages i samarbejde med dr.med. Ole Winding, Hygiejnisk Institut samt dr. J. Grønvald og overlæge, dr.med. V. Hegedüs, røntgenafdelingen, Amtssygehuset i Glostrup.

Eksperimentelle undersøgelser over nyrens lymfedrænage:

(P. Faarup).

Undersøgelserne omfatter en vurdering af lymfekarrene forløb i nyrebarken hos rotter. Dette forløb er i høj grad ukendt, da man tidligere har manglet egnet teknik til fremstilling af disse kar. Med en ny teknik er det lykkedes systematisk at fremstille disse kar i vævet, hvorved forløbet af karrene kan vurderes. Betydningen af en forståelse af nyrens lymfedrænage ligger bl.a. i, at et blodtryksforhøjende stof (renin), som dannes i nyren, delvis afgives til lymfen, og herigennem har indvirkning på nyrefunktionen.

Enzymhistokemiske og morfologiske undersøgelser af nefronet under ændringer i saltbalancen:

(T. Nørgaard).

Macula densa området i nyrens distale tubulus adskiller sig morfologisk og enzymhistokemisk fra andre dele af nefronet. Under ændringer i organismens saltbalance ser man ændringer i såvel macula densas morfologi som i disse cellers indhold af visse enzymer (glucose-6-fosfat dehydrogenase og 6-fosfat-gluconat-dehydrogenase) og parallelt hermed ændringer i nyrens reninindhold. For at undersøge om macula densa skulle have en specifik funktion i styringen af organismens salt- og vandbalance foretages morfometriske undersøgelser af macula densas ultrastruktur under salt-load og salt-depletion.

Mykotoksiner:

(F. Elling).

Mykotoksiner produceres af skimmelsvampe. Skimmelsvampe kan vokse på korn- og madprodukter.

Mykotoksinerne ochratoxin A og citrinin er nefrotoksiske, og ved fodring med toksinholdigt korn til disse, udvikles nyreskader. Samtidigt føres toksiner over i den humane fødekæde, idet toksiner er meget varmeresistente. I samarbejde med dr. agro. Arne Madsen og cand.agro. H.P. Mortensen, Statens Husdyrsbrugsforsøg, samt cand.pharm. B. Hald, Landbohøjskolen, foretages en række undersøgelser med henblik på at belyse mulige afgiftningsmetoder af ochratoxin A-holdig byg. I samarbejde med dr. E. Lillehøj, New Orleans, USA, er der gennemført synergisme studier af mykotoksinerne ochratoxin A og citrinin.

Nutritionelt induceret glomerulonefritis:

(F. Elling).

Tidligere undersøgelser har vist, at grise fodres med et affaldsprodukt fra biologisk produktion af proteolytiske enzymer, udvikler immunologisk betinget nyresygdom, glomerulonefritis. I samarbejde med NO-VO undersøges årsagsforhold og sygdommens udvikling. Sygdommen har komparativ interesse idet tilsvarende sygdomme, oftest med ukendt ætiologi, ses hos mennesker.

Ultrastrukturelle undersøgelser:

(M.H. Nielsen).

Elektronmikroskopisk undersøgelse af ciliebærende celler fra luftvejene hos patienter med ciliær dysfunktion herunder »Kartagens syndrom« foretages i samarbejde med læge, cand.med. Mogens Pedersen, Børneafdelingen, Rigshospitalet, og lektor, dr.med. Niels Mygind, Øreafdelingen, Rigshospitalet.

Patienterne, som indgår i denne undersøgelse, har alle haft kronisk luftvejslidelse siden barndommen karakteriseret ved bl.a. ophobning af sekret, kronisk expectoration, øvre luftvejsinfektioner og »sekretorisk mellemørbetændelse«. Lysmikroskopiske undersøgelser af levende ciliebærende celler fra disse patienter afslører i alle tilfælde en abnorm ciliemotilitet. De elektronmikroskopiske fund viser, at cilierne er abnormt opbyggede, og at de forskellige typer af ultrastrukturelle forandringer kan sættes i forbindelse med hver sin form for abnorm ciliemotilitet.

Elektronmikroskopisk undersøgelse af urinvejsepithelets optagelse af jodholdige røntgenkontrastmidler i forbindelse med intravenøs urografi:

(M.H. Nielsen, foretages i samarbejde med Simon Fischer, Frederiksberg Hospital og O. Werdelin, U.P.A.I.).

Da cytologiske undersøgelser har afsløret, at der i en del tilfælde optræder abnorme malignt udseende cel-

ler flere uger efter i urinen hos patienter, der har fået foretaget intravenøs urografi, har vi ved hjælp af røntgenanalyse i elektronmikroskopet undersøgt, hvordan jodholdige kontraststoffer fordeler sig i blæreslimhinden. Formålet er at afsløre om kontraststoffer ophobes i urothelet eller i særlige dele af dette. Undersøgelserne viser, at jodholdige kontraststoffer kun er tilstede i urothelet i selve udskillelisesperioden, og at det i den forholdsvis korte tid fordeler sig jævnt over alle urothelets lag.

Redaktionsvirksomhed:

Professor, dr.med. J. Visfeldt er managing editor ved Acta Path. Microbiol. Scandinavica.

Publikationer:

- Albrechtsen, R., Nielsen, M., Wewer, U., Engvall, E. & Ruoslahti, E., 1981: Basement membrane changes in breast cancer detected by immunohistochemical staining for laminin. *Cancer Res.* 41, 5076-5081.
- Birkedal-Hansen, H. & Danø, K., 1981: A sensitive collagenase assay using (^3H) collagen labeled by reaction with pyridoxal phosphate and (^3H) borohydride. *Analytical Biochemistry* 115, 18-26.
- Brünner, N. & Spang-Thomsen, M., 1981: Investigations on hormone dependency of human mammary carcinomas transplanted into nude mice. *Acta obstet. gynecol. scand. Suppl.* 101: 37-38.
- Cohr, K.-H., Danø, K., Ebbesen, P., Forchhammer, J., Møller Jensen, O., Knudsen, J., Poulsen, E., Visfeldt, J. & Svane, O., 1981: Kræft og kemiske stoffer – en redegørelse om vurderingen af kemiske stoffers muligt kræftfremkaldende virkning. Direktoratet for arbejdstilsynet, København. 1-103.
- Christensen, S., Kristensen, A.R., & Faarup, P., 1981: Effect of lithium and neuroleptics and combination of the two on renal function and structure in rats. *Acta pharmacol. and toxicol.* 49, 161-167.
- Danø, K. & Forchhammer, J., 1981: Karcinogenese og medicamina. *Ugeskr. f. Læger.* 143, 2246-2247. (Ledende artikel).
- Di Marco, A., Skovsgaard, T., Casazza, A.M., Pratesi, G., Nissen, N.I. & Danø, K., 1981: Cross resistance and cellular uptake of 4'-O'-methyl-doxorubicin in experimental tumors with acquired resistance to doxorubicin. *Cancer Chemother. and Pharmacol.* 7, 15-20.
- Elling, F. 1981: Ochratoxin A-induced porcine nephropathy: Structural changes and pathogenesis. *Disputats DSR, Forlag.*
- 1981: Elektronmikroskopets anvendelse i patologi. *Materialnyt nr. 1:* 81, 30-34.
- 1981: Ochratoxin-induced nephropathy: Early changes and pathogenesis. *J. Appl. Toxicol.* 1-4.
- Hegedüs, V., Winding, O., Faarup, P. & Grønvall, J., 1981: Manufacturing derived impurities in angiography. *Front. Eur. Radiol.* 1, 1-11.
- Larsen, J., Bock, J. & Visfeldt, J., 1981: Uterine cellular stromal infiltrations. A diagnostic problem. *Acta obstet. gynecol. scand.* 60, 305-307.
- Madsen, A., Mortensen, H.P., Jacobsen, E.E., Skov-Larsen, Chr. Hald, B., & Elling, F., 1981: Afgiftning af ochratoxinholdig byg til slagtesvin. *Medd. Statens Husdyrbrugsforsøg Nr.* 362.
- Mortensen, H.P., Hald, B., Elling, F. & Lillehøj, E.B., 1981: Krystallinsk ochratoxin A og citrinin til sund byg sammenlignet med naturligt kontamineret byg. *Medd. Statens Husdyrbrugsforsøg Nr.* 375.
- Milman, N., Christensen, T.E. & Visfeldt, J., 1981: Diagnostic efficiency of various laboratory tests in the assessment of bone marrow iron stores in patient with chronic uraemia. *Scand. J. Hematol.* 26, 257-264.
- Nielsen, M., Andersen, J.A., Henriksen, F.W., Kristensen, P.B., Lorentzen, M., Ravn V., Schiødt, T., Thorborg, J.V. & Ørnvold, K., 1981: Metastases to the breast from extramammary carcinomas. *Acta path. microbiol. scand. Sect. A* 89: 251-256.
- Pedersen, M., Nielsen, M.H., & Mygind, N., 1981: Kartageners syndrome. Preliminary Reports on cilia structure, function and upper airway symptoms, *Chest* 80:858, 1981.
- Plenge, P., Møllerup, E.T. & Nørgaard, T., 1981: Functional and structural rat kidney changes caused by peroral or parenteral lithium treatment. *Acta psychiat. scand.* 63, 303-313.
- Skakkebæk, N.E., Berthelsen, J.G., Grigor, K.M. & Visfeldt, J. (eds.), 1981: Early detection of testicular cancer. *Scriptor. København.*
- Berthelsen, J.G. & Visfeldt, J., 1981: Clinical aspects of testicular carcinoma in situ. In: Early detection of testicular cancer. N.E. Skakkebæk, J.G. Berthelsen, K.N. Grigor and J. Visfeldt (eds.), *scriptor, København*, pp. 153-162.
- Spang-Thomsen, M., Visfeldt, J. & Nielsen, A., 1981: Effect of single-dose x irradiation on the growth curves of a human malignant melanoma transplanted into nude mice. *Radiat. Res.* 85, 184-195.
- Brünner, N., Schiødt, T., Thorpe, S.M., & Nielsen, A., 1981: Effect of estrone therapy on the growth receptor level, and histology of a human mammary carcinoma transplanted in nude mice. In: Thymus-aplastic nude mice and rats in clinical oncology. G.B.A. Bastert et al. (eds.) *Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York*, pp. 213-217.
- Svendsen, U.G., Koch, C., Werdelin, O & Christensen, P., 1981: Studies on the thymus-dependent

immunity in the rat mutant »nude«. Acta path. microbiol. scand. Sect. C. 89, 293-295.

Wewer, U., Albrechtsen, R. & Ruoslahti, E., 1981: Laminin, a non-collagenous component of epithelial basement membranes synthesized by a rat yolk sac tumor. Cancer Res. 41, 1518-1524.

Werdelin, O., 1981: Fact and speculation on the function of immune response genes in antigen presentation. Scand. J. Immunol.

Gæster:

Dr. Ross W. Stephens, Royal North Shaw Hospital, Sidney, Australien, har været gæst ved instituttet siden 20. januar 1981., Dr. Kenjiro Kimura, 2. dept. Int. Med. University Hospital, Tokyo, har været gæst ved instituttet siden 1. august 1981.

Rejser:

Læge Ulla Wewer har i 1981 været tilknyttet La Jolla Cancer Research Foundation, Californien, USA, under vejledning af scientific director Erkki Ruoslahti.

Videnskabelige medarbejdere med orlov fra instituttet:

Lektor Tove Nørgaard har orlov i tiden 1.05.81-30.04.82 med henblik på uddannelse til speciallæge i patologisk anatomi og cytologi.

Professor, dr. med. Torben Schiødt har orlov fra 1.11.81-31.10.82, idet han i denne periode er ansat som overlæge ved patologisk afdeling ved Jizan General Hospital i Saudi Arabien.

Lektor, dr. med. Reidar Albrechtsen har orlov i tiden 1.09.81-31.01.82 grundet studieophold på La Jolla Cancer Research Foundation, Californien, USA.

Folmer Elling

Farmakologi

Farmakologisk Institut

Stab:

3 professorer (hvoraf 1 har orlov), 12 lektorer, 1 fondslønnet videnskabelig assistent, 1 frivillig, videnskabelig assistent, 15 teknisk/administrativt personale og 3 fondslønnede laboranter.

Introduktion:

Farmakologisk Instituts forskning omfatter undersøgelser indenfor farmakologiens hovedområder: *basalfarmakologi, toksikologi og klinisk farmakologi*.

I den basale farmakologiske forskning undersøges medikamenters farmakodynamik, d.v.s. virkningerne på organismen og/eller deres farmakokinetik, d.v.s. deres »skæbne« i organismen, f.eks. omdannelse, udskillelse o.l. Undersøgelser af farmakodynamiske effekter har til formål at belyse farmakas virkningsmekanisme(r) – for de terapeutiske effekter som for bivirkningerne. Kendskab til farmakas virkningsmekanismer er grundlaget for udvikling af nye farmaka, ligesom sådanne forsøg kan øge indsigten i fysiologiske eller patofysiologiske processer.

Således undersøges de subcellulære mekanismer, der regulerer frigørelsen af histamin, serotonin og andre mediatorer fra mastceller, basofile leukocytter og trombocytter. Indsigt i disse processers regulation og farmakologiske påvirkelighed fremmer forståelsen, diagnostik og behandling af allergiske sygdomme og immunologiske lidelser. Disse undersøgelser fortsættes i en bredere undersøgelse af de mediatorer, receptorer, intracellulære processer og immunoglobulinklasser, som indgår i patogenesen, hvorved der åbnes nye muligheder for diagnostik og behandling af disse sygdomme.

I flere undersøgelser belyses hjerteaktive farmakas effekter på myokardiet. Hertil anvendes flere forsøgsmodeller varierende fra myokardieceller og papillærmuskel over isolerede, perfunderede rottehjerter og intakte dyr til undersøgelser på raske forsøgspersoner og patienter med inkomenseret hjertelidelse. Et centralt mål er at belyse relationer mellem disse farmakas binding til specifikke receptorer og deres kardiale effekter, især effekten på myokardiets kontraktilitet og gennemblødning. Endvidere at studere digitalisglykosidernes påvirkning af den cellulære kationstransport i myokardiet og betydningen heraf for arytmi-genese.

Lithium har en selektiv psykotrop effekt, idet det

kan anvendes ved behandling og forebyggelse af manio-depressive tilstande. Lithiums virkningsmekanisme og de manio-depressive tilstandes biologiske grundlag er stadig uafklarede. Visse iagttagelser tyder på, at lithium ændrer nervecellemembranens funktioner.

Hormonal og medikamentel regulation af det nervecellemembranbundne enzym adenylat cyklase, som er knyttet til neurohormonreceptorer, har betydning for nerveimpulstransmissionen. Cerebral adenylat cyklase påvirkes ikke kun af lithium, men også af antidepressiva. Disse farmakas stemningsregulerende effekter kan have relation til ændringer i receptor-adenylat cyklase funktionen. Ved manio-depressive tilstande foreligger muligvis en receptordysfunktion. For at belyse denne hypotese undersøges betareceptorer og cyklisk AMP syntesen i blodplader og leukocytter fra maniodepressive patienter.

Undersøgelser over et lægemiddels bivirkninger kan bidrage til en forståelse af dets virkningsmekanisme. Lithiumbehandling medfører ofte øget urinvolumen p.g.a. hæmning af nyrernes følsomhed for antidiuretisk hormon. Lithium fremkalder også strukturelle nyreforandringer, hvis funktionelle betydning er ukendt. Et projekt søger med fysiologiske, enzymhistokemiske og elektronmikroskopiske metoder at afklare sammenhængen mellem lithiums funktionelle og strukturelle nyrepåvirkninger for derigennem at øge forståelsen for lithiumionens og det antidiuretiske hormons cellulære virkningsmekanismer.

Af farmakokinetiske projekter kan nævnes en undersøgelse af lægemidlers binding til plasmaproteiner og betydningen heraf for udskillelsen. Endvidere undersøges dextropropoxyfens kinetik ved længerevarende dosering til normale forsøgspersoner. Endelig har man startet en undersøgelse af morfins og fentanyl's kinetik efter epidural administration til grise.

Stigende industriel anvendelse af kemikalier nødvendiggør øget viden om disses giftighed. Derfor undersøges organiske opløsningsmidlers akutte/kroniske effekt på centralnervesystemet hos rotter, idet der anvendes synaptosomer fra de behandlede rotters hjerner. Hensigten med undersøgelsen er at udvikle en testmetode til bedømmelse af organiske opløsningsmidlers påvirkning af centralnervesystemet. Endvidere undersøges borsyres kinetik på normale forsøgspersoner med henblik på vurdering af stoffets sikkerhed ved forekomst i kosten.

Den klinisk-farmakologiske forskning omfatter en undersøgelse af cimetidins dosisregulering hos nefrektomerede patienter. Endvidere studeres 5-amino-salicylsyres kliniske farmakologi med henblik på udvikling af et præparat til behandling af colitis ulcerosa. Endelig undersøges pyridostigmin's kinetik hos patienter med myastenia gravis.

Forskningsvirksomhed:

A. Basale mekanismer ved allergisk-inflammatoriske lidelser, diagnostik og behandling:

Mekanismen ved frigørelsen af allergiske mediatorer undersøges med specielt henblik på IgE antistofproduktion, IgE bundet til cellens overflade, membranreceptorer (IgE, alfa, beta, kolinerge og histaminerger) og subcellulære mekanismer (bl.a. cykliske nukleotider, kalcium, fosfolipider og prostaglandiner) ved allergisk-inflammatoriske lidelser (Norn, Stahl Skov i samarbejde med Geisler og Klysner).

Med henblik på forbedret diagnostik og behandling undersøges allergiske type I og III reaktioner ved bl.a. astma og andre atopiske lidelser, rheumatoid arthritis og colitis ulcerosa. Endvidere undersøges muligheden for bakterielt betingede reaktioner hos patienter med intrinsic astma – såvel allergiske (type I og III) som ikke-allergiske reaktioner. Fødemiddel- og lægemiddelinolerante patienter undersøges med henblik på mere præcis diagnostik for type I og III allergi (Norn og Stahl Skov). De klinisk-farmakologiske undersøgelser foretages i samarbejde med H. Permin, G. Bendixen, V. Andersen, P. Prahl, B. Wecke, Chr. Koch, N.E. Møller og H.-J. Malling, Rigshospitalet, H. Løwenstein, Proteinlaboratoriet samt J. Elmgren og V. Binder, KAS Herlev.

Glukokortikoider hæmmer nogler af de reaktioner, som indgår i den inflammatoriske proces, men deres virkningsmekanisme er kun delvis afklaret. Hensigten med nærværende projekt er at undersøge, i hvilken udstrækning glukokortikoider hæmmer histaminfrigørelsen fra isolerede rottemastceller samt at klarlægge mekanismerne for denne hæmning (Nina Grosman og Steen Michael Jensen).

Humane mastceller forsøges isoleret, idet mastceller patofysiologisk har betydning ved bl.a. allergiske reaktioner af type I. Man ved i dag en del om mekanismerne for rottemastcellers reaktion, mens den humane mastcelle er relativt dårligt karakteriseret. Da der er betydelige species-variationer for såvel cellulære funktioner som disses påvirkelighed af hormoner og lægemidler, vil det med henblik på humane forhold være vigtigt at undersøge humant materiale (Nina Grosman, Chr. Hjort-Sørensen (KAS Gentofte) og Steen Michael Jensen).

B. Toksikologiske undersøgelser:

Borsyre er et potentielt toksisk stof, som forekommer i den almindelige kost og dermed i organismen. Med henblik på at vurdere stoffets sikkerhed såvel ved forekomst i kosten som ved anden udsættelse, f.eks. gennem kosmetik, undersøges enkeltdosis-kinetik for stoffet hos normale voksne forsøgspersoner. Man øn-

sker herigennem at bestemme absorptionsfraktionen, den totale clearance og halveringstid i organismen samt vurdere, om der må forventes retention i større grad ved gentagen indgift hos mennesket (Jens Schou og Jens Aas Jansen).

Organiske opløsningsmidlers neurotoksiske effekt, belyst ved effekten på rattesynaptosomer (udpræparerede nerveender fra centralnervesystemet).

Som følge af det stigende forbrug af kemikalier og den voksende erkendelse af disse kemikaliers giftighed, sigter projektet

1) mod at finde en parameter, hvormed man på rimelig kort tid kan afgøre, om et stof har en mulig neurotoksisk effekt.

2) mod at finde biokemiske forandringer, som kan medføre de neurologiske forandringer, som er observeret efter erhvervsmæssig anvendelse af organiske opløsningsmidler.

Den anvendte model, synaptosomer fra rottehjerter, må anses for at være hensigtsmæssig, fordi synaptosomer i stor udstrækning fungerer fysiologisk gennem rimelig lang tid (8 timer) efter udpræpareringen. Man kan derfor udsætte forsøgsdyr for påvirkninger, som måske giver sig udslag i ændret synaptosomal funktion. Her tænkes på energistofskifte, opretholdelse af membranfunktion (stimulations-evne), normalt proteinstofskifte etc.

Projektet koncentrerer sig om undersøgelser over akutte virkninger af organiske opløsningsmidler tilført ved inhalation. I denne forbindelse undersøges organiske opløsningsmidlers neurotoksiske virkning ved kronisk alkoholindtagelse (Edelfors og Ravn-Jensen).

C. Smertestillende lægemidlers farmakologi:

Baseret på tidligere studier over dextropropoxyfens enkeltdosis-kinetik er der udarbejdet en matematisk trekompartimentmodel for stoffets skæbne i organismen (Jens Schou med Lars F. Gram, Odense Universitet). Dette samarbejde fortsættes nu med en undersøgelse på normale voksne forsøgspersoner med det formål at afgøre, om denne model også kan anvendes til terapifastlæggelse ved daglig behandling gennem længere tid. Samtidig undersøges, i hvilken grad det uønskede omdannelsesprodukt norpropoxyfen ophobes i organismen samt i hvilken grad dette eventuelt måtte give anledning til kardiovaskulære effekter (Jens Schou med Lars F. Gram, Niels-Erik Larsen, Kim Brøsen, Mogens Møller og Per Thayssen, Odense Universitet, Odense Amt og Bys Sygehus og KAS Gentofte).

Ved indsprøjtning af morfin og stoffer med lignende virkning epiduralt, d.v.s. i vævet umiddelbart udenfor rygmærshinden, kan der fremkaldes effektiv, langvarig smertelindring. Det er formålet at studere morfins og fentanyl's skæbne i organismen ved

denne administrationsmåde. Efter indgift til forsøgsdyr analyseres stoffernes koncentrationsforløb i væsken omkring rygmærven og i blodet (C. Broen Christensen og Jens Aas Jansen i samarbejde med Hans Andersen og Bent Chræmmer Jørgensen, KAS Herlev).

Endvidere fortsættes arbejdet med udvikling af en radioreceptormetode til bestemmelse af morfin og morfinlignende stoffer i blod og cerebrospinalvæske (C. Broen Christensen).

D. Lithiums og antidepressive lægemidlers virkningsmekanismer:

Indsigt i lithiums og antidepressive midlers farmakologiske effekter vil bidrage til at klarlægge deres virkningsmekanismer, men muligvis også til at belyse sindslidelsers patogenese, f.eks. ved at klarlægge lithiums terapeutiske virkningsmekanisme ved manio-depressiv psykose.

Lithiums og antidepressivas virkning på beta-adrenerge receptorer og adenylat cyklase undersøges. Dette system har en central biologisk funktion, idet det regulerer cyklisk AMP dannelsen og derved medierer cellulære effekter af beta-adrenerg stimulation.

Øget forståelse af psykofarmakas indflydelse på adenylat cyklase systemet – især efter kronisk indgift – kan belyse disse farmakas effekt på postsynaptiske receptorfunktioner, idet adenylat cyklase aktiviteten er et vigtigt led i de processer, der initieres i nerve-membranen ved nerveimpulstransmission (Geisler og Klysner).

Det er vist, at lithium hæmmer noradrenalinstimuleret adenylat cyklase i det limbiske system og i hjernebarken hos rotter i koncentrationer, som opnås hos lithiumbehandlede patienter. Kronisk behandling af rotter med imipramin reducerer også den noradrenalinstimulerede cyklisk AMP dannelse. Igangværende undersøgelser såvel på rottehjerne som humane trombocytter og leukocytter har til formål at belyse de mekanismer, hvorved lithium og antidepressiva modificerer receptor-adenylat cyklase systemet, bl.a. calcium/calmodulins regulatoriske betydning for adenylat cyklase og fosfodiesterase aktiviteten (i samarbejde med stud.scient. P. Andersen).

Der foretages sammenlignende undersøgelser in vitro af psykofarmakas indflydelse på adenylat cyklase aktiviteten i human hjerne og rottehjerne.

Ud fra den hypotese, at der ved depression forekommer en adrenerg receptorhypersensibilitet, som normaliseres af antidepressiv behandling, undersøges den adrenerge og den histaminerge adenylat cyklase aktivitet i trombocytter og leukocytter fra ubehandlede og behandlede manio-depressive patienter (Geisler, Klysner i samarbejde med Rafaelsen, Ro-

senberg og Clemmensen, Rigshospitalets psykiatriske afdeling).

E. Lithiums virkninger på nyrenes struktur og funktion:

Lithium (Li) anvendes ved profylakse og behandling af maniodepressiv psykose. I Danmark er ca. 1% af befolkningen i lithiumbehandling, som ofte strækker sig over adskillige år, evt. resten af livet. Langtidspåvirkninger af organsystemer er derfor af stor interesse og af væsentlig betydning for den fortsatte anvendelse af Li. Projektet skal ses i lyset af de senere års diskussion af lithiums nefrotoksiske egenskaber, som har skabt usikkerhed omkring behandlingen. Da der med den nuværende viden ikke er indikation for rutinemæssig biopsiering af patienter, kan øget viden på dette område kun erhverves gennem dyreforsøg.

Projektet er centreret om mekanismerne bag de funktionelle og strukturelle nyreforandringer, som fremkaldes hos rotter under lithiumbehandling og som ligner de forandringer, som ses hos patienter.

Ved behandling af voksne rotter med lave (»terapeutiske«) Li-doser fremkaldes polyuri som følge af nedsat koncentreringsevne. Tilstanden kan karakteriseres som reversibel nefrogen diabetes insipidus og skyldes hæmning af virkningen af det antidiuretiske hormon (ADH). ADH's virkning på vandreabsorptionen medieres af et intracellulært enzym, cyklisk AMP, som dannes ved stimulation af receptorer i samlerørens cellemembran. Det er vist, at Li's hæmning af ADH-respons skyldes blokade af virkningen af cyklisk AMP, snarere end nedsat cyklisk AMP dannelse. Tillige ses karakteristiske lysmikroskopiske forandringer i distale tubuli og samlerør, men disse forandringer er ikke direkte korreleret til ADH-hæmningen, idet de indtræder senere og vedvarer efter ophør af lithiumbehandling, hvor funktionen normaliseres. I øjeblikket undersøges tidlige enzymhistokemiske og elektronmikroskopiske forandringer, som synes bedre korreleret med de funktionelle forandringer.

Lithium-polyuri hos rotter kan behandles med ti-azid-diuretika og ved intravenøs administration af en syntetisk ADH-analog (DDAVP), mens stoffer med virkning ved central diabetes insipidus (vasopressin, klorpropamid og karbamazepin) er uden antidiuretisk effekt.

Ved behandling af voksne rotter med højere (»toksiske«) Li-doser ses foruden polyuri en akut nedsættelse af den glomerulære filtrationshastighed (GFR), som i forbindelse med nedsat Li-udskillelse medfører dødeligt forløbende Li-forgiftning. Dette billede svarer til den akutte lithiumforgiftning hos patienter.

Ved behandling af hunrotter før og under graviditet ses ingen påvirkning af fertilitet, fødselsvægt eller kuldstørrelse, og såfremt Li-behandlingen ophører

ved fødslen, ses ingen funktionelle eller strukturelle nyreforandringer hos 8 uger gamle rotteunger.

Ved behandling af rotteunger med »terapeutiske« lithiumdoser fra fødslen udvikles alvorlige funktionelle og strukturelle nyreforandringer, som viser sig at være irreversible. Foruden nedsat koncentreringsevne ses nedsættelse af GFR og uræmi. Morfologisk ses kortikal cystedannelse og interstitiel fibrose, som minder om de alvorligste nyreforandringer observeret ved biopsi og autopsi af Li-patienter. De op til 3 mm store cyster er voldsomt dilaterede distale tubuli. Det antages, at Li's primære angrebspunkt er i samlerørene, og at cystedannelse, fibrose og nedsat GFR er sekundære forandringer. Igangværende studier søger at belyse den nærmere mekanisme bag Li's påvirkning af den udviklende nyre. Endvidere benyttes modellen til kvantitative studier over forholdet mellem funktionsnedsættelse og morfologi hos Li-uræmiske rotter. (S. Christensen i samarbejde med Poul Faarup og Tove Nørgaard, Københavns Universitets Patologiske Institut og Peter Ottosen, N.O. Jacobsen og Steen Olsen, Århus Kommunehospital Patologiske Institut).

F. Lægemidlers plasmaproteinbinding:

Undersøgelser over kinetikken ved binding af lægemidler til plasma proteiner hovedsageligt med henblik på at opklare, om hastigheden, hvormed proteinbundet lægemiddel frigøres, er begrænsende for lægemidlets udskilleleshastighed (Jansen).

G. Digitalisglykosiders farmakologi:

1) Virkning og receptortechnik:

Digitalisglykosiderne antages at have mindst to myokardielle virkningsmekanismer – én, der fremmer calciumtransporten ind i cellen – en anden, der via en påvirkning af Na-K-ATP-asen reducerer calciumtransporten ud af cellen.

For at belyse disse mekanismer foretages receptorkinetiske undersøgelser på isolerede myokardieceller, idet bindingsforholdene for digitalisglykosider og disses interaktioner med nærtstående steroider studeres med henblik på en receptorkinetisk adskillelse af de enkelte virkningsmekanismer (Steiness, Waldorff og Meldgård). Tilsvarende undersøgelser foretages på isoleret perfunderet hjertemodel (Theilade og Steiness).

Virkningen af digitalisglykosider og interaktionen med beslægtede steroider undersøges på isoleret papillærmuskel. Der er allerede påvist partielle digitalisantagonister blandt de undersøgte farmaka. Sammenholdt med ovennævnte cellulære studier vil det blive muligt at afgøre, hvilke receptorer, der er af betydning for digitalisglykosidernes virkninger

(Waldorff og Steiness i samarbejde med stud.med. M. Bak).

2) Renal elimination af digoxin:

Hos mennesket udskilles digoxin renalt, dels ved glomerulær filtration dels ved tubulær sekretion. Den tubulære sekretion er lokaliseret i nefronets distale tubulus og hæmmes af spironolakton, hvorfor det antages, at der findes et sekretionssystem for steroider.

Hos forsøgsdyr elimineres digoxin også ved glomerulær filtration og tubulær sekretion, men der er desuden også en betydelig tubulær reabsorption. Nøjere studier af det tubulære steroid-transportsystem er derfor vanskeligt at foretage på forsøgsdyr. Mere detaljerede studier over dette renale steroid-transportsystem foretages på isolerede nefronceller.

Kardiofarmakologi: I relation til ovennævnte basal-farmakologiske studier af digitalisglykosidernes dynamik og kinetik udføres undersøgelser over calciumblokkeres indflydelse på glykosidernes kinetik i den humane organisme på raske forsøgspersoner og på patienter med inkomenseret hjertelidelse. Farmakokinetiske parametre korreleres til samtidige ændringer i hjertets kontraktilitet, bedømt ved ændringer i systoliske tidsintervaller og echokardiografiske bestemmelser af venstre ventrikels funktion. (Waldorff, Steiness i samarbejde med J. Buch og P.B. Hansen, Rigshospitalet).

H. Betablokkere og hypertension:

Beta-receptorblokerende farmaka anvendes i betydeligt omfang til behandling af patienter med forhøjet blodtryk. Præliminære undersøgelser har vist, at hypertensionspatienter under denne behandling udvikler negativ kaliumbalance uden samtidige ændringer i plasma-kaliumkoncentrationen. Betablokkernes påvirkning af organismens kaliumhomøostase studeres dels på mennesker og dels på mindre forsøgsdyr. Et eventuelt renalt angrebepunkt for betablokkernes påvirkning af kaliumudskillelsen studeres i isolerede nefronceller (Steiness).

I. Klinisk farmakologi:

Cimetidin hos dialysepatienter. Fortsatte undersøgelser over dosisregulering hos denne udsatte patientgruppe. Nedsat nyrefunktion prædisponerer til gastroduodenale ulcera og blødning. Længerevarende behandling med cimetidin hos patienter med nedsat nyrefunktion må derfor kunne forventes. Adskillige nyretransplantationscentre benytter nu rutinemæssigt cimetidin profylaktisk mod G-I blødninger ved nyretransplantation. Indenfor den seneste tid er der meddelt om bivirkninger fra CNS, der er dosisafhængige. På baggrund af egne tidligere arbejder ku-

ne der opstilles et doseringsforslag i relation til nyrefunktionen. Stoffets bioavailability hos dialysepatienter er ikke kendt, og det ved enkelt-dosis undersøgelsen beregnede doseringsskema er måske ikke korrekt ved længerevarende behandling. Projektet tager sigte på at løse disse problemer. Desuden undersøges prolaktinstigningen samt om cimetidin interfererer med syrebase regulationen hos dialysepatienterne (P.A.L. Bjældager, Bispebjerg Hospital, J. Jensen, FAC Hillerød, Lars P. Nielsen, Hvidovre Hospital, N.-E. Larsen, KAS Glostrup, E. Hvidberg, Rigshospitalet).

5-amino-salicylsyre. Denne metabolit af salazosulfapyridin synes at være den aktive komponent ved behandlingen af colitis ulcerosa og mb. Crohn. En større serie af arbejder, der omfatter både lokalbehandling, biofarmaceutiske og toksikologiske studier, kinetiske arbejder og kontrollerede kliniske undersøgelser er iværksat for nærmere at studere 5-ASA's farmakologiske og klinisk farmakologiske forhold (Sten Nørby Rasmussen, afd. P, Rigshospitalet, Vibeke Binder, afd. B, KAS Herlev, cand.pharm. Søren Halskov, cand.pharm. Helga Flachs og E. Hvidberg, Rigshospitalet).

Pyridostigmins humane kinetik er meget beskeden undersøgt. Brugen af stoffet ved myasthenia gravis sker overvejende på empirisk grundlag, men det synes, som en terapeutisk styring ved hjælp af plasmakonzentrationsbestemmelser kunne forbedre behandlingen i en række tilfælde. Et projekt, der omfatter en række delprojekter er derfor påbegyndt for at fastlægge pyridostigmins kinetiske forhold, herunder den individuelle variation hos myastenipatienter efter peroral, intramuskulær og intravenøs applikation, samt at sammenligne disse forhold med den kliniske effekt og bivirkninger. Der er udarbejdet en GC-MS metode, hvis følsomhed og specificitet synes langt bedre end tidligere metoder og en række patienter (både nydiagnosticerede og tidligere behandlede) er indgået i undersøgelsen, som foregår på Rigshospitalet. Deltagere i projektet er Per Soelberg Sørensen og Olaf B. Paulson, neuromed. afd., Mogens Laue Friis og Eigill Hvidberg, klinisk-farmakologisk afd. og cand.pharm. Helga Flachs, klinisk-kemisk afd. CL, Rigshospitalet.

J. Medico-tekniske undersøgelser:

Undersøgelse af læsioner af trachea fremkaldt af den nyudviklede NL nasotracheal og tracheostomitube. Undersøgelsen foretages på langtidsintuberede patienter på intensiv afdeling, KAS Gentofte i samarbejde med overlæge Niels Valentin og overlæge Jørgen Brøckner-Nielsen. Undersøgelsen foretages med et fleksibelt fiberbronkoskop.

Udvikling af apparatur til fugtning af indåndingsluften til intuberede og ikke-intuberede patienter.

Udviklingsarbejdet omfatter dels en bakteriologisk sikker vanddampfugter med automatisk temperaturregulation og dels et engangstermometer til måling af den fugtige lufts temperatur nær patienten.

Undersøgelse af varme-fugtighedsveksleres effektivitet med hensyn til fugtning af indåndingsluften hos intuberede patienter. Undersøgelsen foretages med massespektograf i samarbejde med Dr. Lis Dragsted, KAS Herlev og Dr. Erik Christian Jansen, KAS Gentofte.

Undersøgelse af polyglykolsyres (Dexon) virkning på væv ved implantation på kaniner. Forsøgene foretages i samarbejde med overlæge, dr.med. Cai Friemodt-Møller, KAS Gentofte.

Redaktionsvirksomhed:

Professor, dr.med. Jens Schou er hovedredaktør for *Acta pharmacologica et toxicologica*.

Professor, dr.med. Eigill Hvidberg er i redaktionskomitéen for *European Journal of Clinical Pharmacology* og *Acta pharmacologica et toxicologica*.

Anden virksomhed:

Professor, dr.med. Jens Schou er formand for Dansk Selskab for Farmakologi og Toksikologi.

Professor, dr.med. Eigill Hvidberg er formand for SLF's styringsgruppe vedr. lægemiddelforskning.

Lektor, dr.med. Eva Steiness er chairman for en arbejdsgruppe nedsat af Europæisk Cardiologisk Selskab med emnet: »Therapy in Cardiology«.

Publikationer:

Buch, J., H. Egeblad, P.B. Hansen, H. Kjærgaard, S. Waldorff & E. Steiness, 1980: Correlation between changes in systolic time intervals and left ventricular end diastolic diameter after preload reduction – non-invasive monitoring of pharmacological intervention. – *Brit. Heart J.* 44: 668-671.

Christensen, J.H., F. Andreassen & J. Aas Jansen, 1981: Pharmacokinetics of thiopental in caesarian section. – *Acta anaesth. scand.* 25: 174-179.

– F. Andreassen & J. Aas Jansen, 1981: The influence of age and sex on the pharmacokinetics of thiopentone. – *Brit. J. Anaesth.* 53: 1189-1194.

Christensen, S., 1981: Antihypertensivas farmakologi. Angrebspunkter, virkningsmekanismer, bivirkninger og kontraindikationer. – *Ugeskr. Læg.* 143: 397-403.

– A.R. Kristensen & P. Faarup, 1981: Effects of lithium and neuroleptics and combinations of the two on renal function and structure in rats. – *Acta pharmacol. et toxicol.* 49: 161-167.

Edelfors, S., 1981: The effect of chronic lithium

- treatment on the sialic acid content in rat brain synaptosomes. – *Acta pharmacol. et toxicol.* 48: 61-64.
- Gjeris, A., P. Bech, C. Broen Christensen, A. Geisler, R. Klysner & O.J. Rafaelsen, 1981: Haloperidol plasma levels in relation to antimanic effect. I: Pharmacology in Psychiatry (E. Usdin, S.G. Dahl, L.F. Gram & O. Lingjærde, eds.). Macmillan Ltd., p. 227-232.
- Grosman, N., 1981: Histamine release from isolated rat mast cells: Effect of morphine and related drugs and their interaction with compound 48/80. – *Agents and Actions* 11: 196-203.
- Guldager, H., J. Weng, E. Steiness & H. Henriksen, 1981: Inhalationsanæstesi med ultralydførstøvet lidokain til fiberbronkoskopi. – *Ugeskr. Læg.* 143: 546-547.
- Hansen, K.W., A. Geisler, R. Klysner & T.A. Zahirsyah, 1981: Influence of lithium on cyclic AMP accumulation in human platelets. – *Adv. Cyclic Nucl. Res.* 14: 710.
- R.Klysner & A. Geisler, 1981: Beta₁- and beta₂-adrenergic receptors in relation to cAMP accumulation in human platelets. – *Acta pharmacol. et toxicol.* 49, Suppl. III, 50.
- Hansen, P.B., H. Kjærgaard, H. Egeblad, J. Buch, E. Steiness & S. Waldorff, 1981: Digoksin-kinidin interaktion. – *Ugeskr. Læg.* 143: 105-106.
- Hvidberg, E., 1981: Hvad skal vi dog gøre ved de mange nye antireumatika? – *Ugeskr. Læg.* 143: 1040-1043.
- & P. Juul, 1981: Fase 4 undersøgelser – skidt, kanel eller dobbeltmoral. – *Ugeskr. Læg.* 143: 1044-1045.
- 1981: Controlled clinical trials of antiepileptic drugs: Evaluation problems. I: Advances in Epileptology. XIIth Epilepsy International Symposium (M. Dam, L. Gram & J. Kilfin Penry, eds.). Raven Press, New York, p. 101-104.
- Jansen, J. Aas, 1981: Influence of plasma protein binding kinetics on hepatic clearance assessed from a »tube« model and a »well-stirred« model. – *J. Pharmacokin. Biopharm.* 9: 15-26.
- Juhl, F., H. Permin, S. Norn, P. Stahl Skov & B. Enk, 1981: Basophil histamine release by nuclear components in chronic bronchitis and bronchial asthma of intrinsic type. – *Eur. J. Respir. Dis.* 62: 204-211.
- Klysner, R. & A. Geisler, 1981: Effect of REM-sleep deprivation on beta-adrenergic receptor in rat. – *Acta pharmacol. et toxicol.* 49, Suppl. III, 26.
- K.W. Hansen, R. Rosenberg & A. Geisler, 1981: The human platelet as a model for studying the effects of psychotropic drugs on hormone-stimulated cAMP formation. – *Acta pharmacol. et toxicol.* 49, Suppl. III, 27.
- Kromann, N., J. Christiansen, H. Flachs, M. Dam & E.F. Hvidberg, 1981: Differences in single dose phenytoin kinetics between Greenland Eskimos and Danes. – *Therap. Drug Monitoring* 3: 239-245.
- Lomholt, N., S. Borgeskov & B. Kirkby, 1981: A new tracheostomy tube. III. Bronchofiberoptic examination of the trachea after prolonged intubation with the NL tracheostomy tube. – *Acta anaesth. scand.* 25: 406-410.
- Malling, H.-J., P. Stahl Skov, H. Permin, S. Norn & B. Weeke, 1981: Cellular and humoral changes during immunotherapy. – *Allergologia et Immunologia* 8: 342.
- Meldgård, L., E. Steiness & S. Waldorff, 1981: Time course of ouabain uptake in isolated myocardial cells: Dependence on extracellular potassium and calcium concentration. – *Brit. J. Pharmacol.* 73: 334-345.
- Norn, S., P. Stahl Skov, A. Geisler & R. Klysner, 1981: The effect of histamine H₁ and H₂ agonists and antagonists on human platelet serotonin release and cAMP response. – *Adv. Cyclic Nucl. Res.* 14: 702.
- P. Stahl Skov, A. Geisler & R. Klysner, 1981: Die Bedeutung der zyklischen Nukleotiden für die Mastzell-Funktion und für allergische Reaktionen. – *Atemw.-Lungenkrkh.* 7: 33-37.
- P. Stahl Skov, H. Permin, A. Wiik & V. Andersen, 1981: Histamine release in rheumatoid arthritis and possible clinical effect of H₂ and H₁ antihistamines. – *Acta pharmacol. et toxicol.* 49, Suppl. I, 64.
- Permin, H., P. Stahl Skov, S. Norn, A. Geisler, R. Klysner, V. Andersen, A. Wiik, R. Manthorpe, H. Nielsen & J. Petersen, 1981: Possible role of histamine in rheumatoid arthritis. Treatment with cimetidine and mepyramine. – *Allergy* 36: 435-436.
- S. Norn, P. Stahl Skov, N. Højby & P.P. Schiøtz, 1981: Platelet ³H-serotonin release induced by *Pseudomonas aeruginosa* antigens in patients with cystic fibrosis: An in vitro model of immune complex disease. I: Current Problems and New Trends in Cystic Fibrosis (M. Schöni & R. Kraemer, eds.). Karger, Basel, p. 158.
- Schou, J., 1981: Hæmmes terapeutiske fremskridt af sikkerhedskravene til lægemidler? – *Ugeskr. Læg.* 143: 1670-1672.
- 1981: Lægemidler og trafik. – *Ugeskr. Læg.* 143: 1141-1145.
- Skov, P. Stahl, H. Permin, S. Norn, N. Højby & P. O. Schiøtz, 1981: Platelet serotonin release in patients with cystic fibrosis (CF). In vitro studies of immune complex-induced reaction. – *Acta pharmacol. et toxicol.* 49, Suppl. I, 69.
- Steiness, E., 1981: Diuretics, digitalis and arrhythmias. – *Acta med. scand. Suppl.* 647: 75-78.

Sørensen, P.S., O.B. Paulson, E. Steiness & E.C. Jansen, 1981: Essential tremor treated with propranolol: Lack of correlation between clinical effect and plasma propranolol levels. – *Ann. Neurology* 9: 53-57.

Thams, P. & A. Geisler, 1981: On the mechanism of inhibition of rat fat cell adenylate cyclase by lithium. – *Acta pharmacol. et toxicol.* 48: 397-403.

Waldorff, S., P.B. Hansen, H. Egeblad, J. Berning, J. Buch, H. Kjærgaard & E. Steiness, 1981: Amiloride-induced changes in digoxin pharmacodynamics and -kinetics. Abolishment of digoxin-induced inotropism during concomitant amiloride administration. – *Clin. Pharmacol. Ther.* 30: 172-176.

Chr. Broen Christensen

Almen Medicin, Hygiejne, Retsmedicin og Socialmedicin

1. Institut for Almen Medicin

Stab:

1 professor, 1 lektor, 1 ekstern lektor, 2 universitetsstipendiater, 5 forskningsstipendiater, 1 halvdagssekretær, 1 deltids-forskningssekretær, 45 kliniske lektorer.

Central Forskningsenhed for Almen Praxis (oprettet af Statens Lægevidenskabelige Forskningsråd) har til huse i instituttet. Dennes stab består af:

1 forskningsleder (alment praktiserende læge), 1 videnskabelig assistent (sociolog), 1 forskningsstipendiat og 2 halvdagssekretærer.

Videreuddannelsen i almen medicin ved Københavns Universitet: 1 kursuseder, 2 halvdagssekretærer.

Forskningsvirksomhed:

Almen praksis udgør et væsentligt led i sygdomsbehandlingen/-bekæmpelsen i befolkningen. Den praktiserende læge har en nøglestilling i det danske sundhedsvæsen både med hensyn til afsluttende behandling af hovedparten af lidelser og med hensyn til visitering til andre dele af sundhedsvæsenet. 60-70% af befolkningen har mindst én årlig kontakt til egen læge, og den praktiserende læge har vigtige funktioner i forhold til socialvæsenet og tildeling af sociale ydelser.

Forskningsområderne kommer derfor naturligt til at omhandle såvel befolkningsproblemer, spørgsmål omkring den primære sundhedstjeneste og problemer i forbindelse med det indbyrdes samspil mellem den primære sundhedstjeneste og andre sektorer.

Systematiseringen af forskningen er her udført på samme måde som i betænkningen »Forskning og søgsvirksomhed i den primære sundhedstjeneste«, afgivet af en arbejdsgruppe under Statens Lægevidenskabelige Forskningsråd, januar 1976. I denne betænkning er de enkelte forskningsområder beskrevet nærmere. En del projekter løber over flere år; hvis projektet derfor er grundigt beskrevet i årbog 1980, omtales kun projektets udvikling i det forløbne år.

1. Undersøgelser vedrørende befolkningens forhold:

1.1 Kortlægning af baggrundsbefolkningens helbredsproblemer (data indsamlet fra selve befolkningen):

Befolkningsundersøgelsen af 40-årige mænd og kvin-

der i Glostrup er en longitudinel epidemiologisk undersøgelse af en totalpopulation af 40-årige i Glostrupområdet. 1052 mænd og kvinder, svarende til 88% af totalpopulationen, er blevet helbredsundersøgt i ca. 7 timer. Dataindsamlingen fandt sted på Københavns Amts Sygehus i Glostrup fra 1.4. 1976-1.7. 1977. Datamaterialet består af 1) omfattende spørgeskemamateriale vedrørende symptomer, dagligdagsvaner, kontakter med sundhedsvæsenet, lægemiddelforbrug og psykosociale forhold, 2) lægeundersøgelse, 3) parapliniske tests (blodprøver, ekg., lungefunktion o.l.).

Formålet er:

1. At beskrive somatiske helbredsforhold, såvel selvrapporteret helbred, kliniske tests samt lægevurderet helbred.
2. At beskrive forbrug af sundhedsvæsen.
3. At beskrive forbrug af lægemidler.
4. At relatere de hyppigste symptomer og fund samt forbrug af sundhedsvæsen og af lægemidler til sociale forhold (køn, civilstand, social status og fag) og til levevaner (rygevaner, alkoholvaner og motion).

Befolkningsgruppen følges ved hjælp af følgende registre:

Hjerteregister, Dødsregister og Landspatientregister for hospitalsindlæggelser.

3 års efterundersøgelse ved udsendelse af spørgeskema er afsluttet. Ny helbredsundersøgelse efter 5 år foregår 1.4.1981-1.9.1982. Resultater fra tværsnitsundersøgelsen publiceres løbende. Undersøgelsen gennemføres i samarbejde mellem med.afd. C, Københavns Amts Sygehus i Glostrup og Institut for Almen Medicin og ledes af Hanne Hollnagel.

Befolkningens oplysninger og viden om urinvejsinfektioner og forekomsten af bakterieuri:

I en interviewundersøgelse omfattende 5000 repræsentativt udvalgte danskere undersøgtes befolkningens viden om urinvejsinfektioner. Alle blev spurgt om tidligere urinvejsinfektioner. 77% af de udvalgte medvirkede ved interviewundersøgelsen, og 2314 personer blev undersøgt for bakterieuri med Uricult[®].

16% af mændene og 44% af kvinderne svarede bekræftende på spørgsmålet om tidligere urinvejsinfektion. For mænd var et års periodeprævalens 2-3% op til 65 års alderen for derefter at stige til 9%. For kvinder fandtes et års periodeprævalensen 9-14%, let stigende med alderen. 94% af både mænd og kvinder, som gav oplysninger om tidligere urinvejsinfektion, angav, at de havde søgt læge i forbindelse hermed.

Undersøgelsen viste, at kendskabet til, at urinvejsinfektioner kan forekomme uden at give anledning til subjektive symptomer, er ringe udbredt i befolkningen. Mere end halvdelen af de adspurgte

anså urinvejsinfektioner for alvorlige lidelser. Kendskabet til urinvejsinfektioner kunne korreleres til visse socio-demografiske variable. Derimod var svarfordelingen uafhængig af, om der ved Uricult-undersøgelsen fandtes tegn på bakterieuri hos de adspurgte (Institut for klinisk mikrobiologi, bakteriologisk afdeling, Central Forskningsenhed for Almen Praksis og Institut for Almen Medicin (C. E. Ma-beck, P.A. Pedersen & R. Veilsgaard)).

Kvindens seksuelle adfærd, oplevelse, viden og holdning – en undersøgelse i en udvalgt aldersgruppe:

En undersøgelse af 70- og 22-årige kvinders seksuelle adfærd, oplevelse, viden og holdning. Formålet er at belyse: 1) den seksuelle adfærd, oplevelse, viden og holdning, 2) ovennævnte relation til sociale baggrund, 3) behovet for oplysning og rådgivning vedrørende seksuelle spørgsmål, 4) hyppigheden af sexuel dysfunktion og behov for behandling heraf, 5) hvilke ændringer der måtte være sket i sexuel adfærd i løbet af de sidste 30 år, samt 6) undersøge hvilke forskelle der måtte være i sexuel adfærd, oplevelse, viden og holdning mellem 22-, 40- og 70-årige kvinder. Probanderne udtrækkes af CPR-registret i et afgrænset geografisk område. Probanderne indbydes skriftligt, egen læge er så vidt muligt medunderskriver af indbydelsen. Tilbud om helbredsundersøgelse.

Institut for Almen Medicin vil formidle kontakt til praktiserende læger. Metoden er et struktureret interview, foretaget af en kvindelig læge efter prækodet skema. Optages på bånd. Informationer indlæses i datamaskine og bearbejdes. Projektet påbegyndt 1.3. 1980. I løbet af de første 6 måneder er der indhentet tilladelse til at få udskrift fra CPR-registret, opgørelser fra Danmarks Statistik, der er foretaget sampling i samarbejde med Sociologisk Institut. Sagen har været i Københavns Amtsråd og to gange i Registertilsynet, før den endelige tilladelse blev givet til, at udtrækket kunne køres gennem Sygesikringsregistret med henblik på oplysning om probandernes egen læge. Efter udsendt informationsbrev til 198 læger i udvalgte kommuner i Københavns Amt er dataindsamlingen (interviews) påbegyndt pr. 29.9.1980 og indtil udgangen af november måned 1981 er der foretaget ca. 230 interviews. Institut for Almen Medicin (Inge Lunde, Gunver Kramshøj Larsen, Eva Fog, Karin Garde og Jørgen Kelstrup).

1.2. Kortlægning af kontaktfolkningens helbredsproblemer (data indsamles via almen praksis):

Klage- og diagnosemønstre i almen praksis. Projektet er baseret på datamateriale, der er videreført fra *Undersøgelse i den primære sundhedstjeneste* og udført i samarbejde mellem Socialforskningsinstituttet og Institut

for Almen Medicin (se denne). Materialet omfatter ca. 500 praktiserende lægers én-dags registrering af henvendelsesklager og diagnoser i tre geografiske områder. Til klassificering er anvendt en international sygdomsklassifikation til brug i almen praksis (International Classification of Health Problems in Primary Care). Central Forskningsenhed for Almen Praksis og Institut for Almen Medicin (Birthe Frimodt-Møller, Dorte Gannik, Hanne Hollnagel og Poul A. Pedersen).

Arbejdsprocessen i almen praksis:

Der er i dag et stort behov for kendskab til almen praksis' arbejdsopgaver og den måde, hvorpå de løses i den eksisterende primære sundhedstjeneste. Undersøgelsens formål er derfor en analyse af arbejdsprocessen i almen praksis. Forskningsprojektet er delt op i fire sammenhængende delprojekter.

Delprojekt 1 – Forløbet af enkeltkontakter i almen praksis:

Beskrives på basis af foreliggende praksisundersøgelser af nyere data, nemlig undersøgelsen i den primære sundhedstjeneste (se denne) og fra undersøgelsen »Sygdomsmønstret i almen praksis«, foretaget af Århus Amts Lægekredsförening. Materialet omfatter henholdsvis 500 og 200 praktiserende lægers 1-dags registrering af henvendelsesklager og diagnoser i fire geografiske områder. Formålet er at belyse forløbet af enkeltkontakter ved at sammenholde givne klager med diagnose, ydelser og eventuelt henvisninger. Analyserne kan tegne et groft billede af arbejdsprocessen i almen praksis ved enkeltkontakter og belyse sygdomsmønstret i almen praksis, sådan som det tegner sig ved brug af de forhåndenværende sygdomsklassifikationer til brug i almen praksis: Knud Jacobsens symptomliste, Poul Krogh-Jensens Praksis Sygdoms Klassifikation og International Classification of Health Problems in Primary Care (ICHPPC 1. udgave). Data er ved at blive analyseret.

Delprojekt 2 – Undersøgelse fra Sygesikringsregisteret med beskrivelse af forløb af ydelser:

Data stammer fra Københavns Amts Sygesikrings Ydelsesregistreringer for 1977-1979. En stikprøve bestående af 1200 voksne sygesikrede, alle født den 13. august, med defineret varighed af bopæl i Københavns Amt i ovennævnte periode er identificeret, alle sygesikringsydelser vedrørende disse personer er udtrukket fra ydelsesregisteret. Formålet er at undersøge, om sygesikringens rutinemæssigt indsamlede registrering kan anvendes 1) til forskningsformål m.h.t. ydelsesmønstre i almen praksis, 2) som planlægningsgrundlag for delprojekt 3 og 3) som forebere-

delse til en evt. kontinuerlig registrering af henvendelsesårsager, diagnoser m.m. ud fra regningsblanketter til sygesikringen. Serier af de enkelte personers ydelser er under statistisk bearbejdelse m.h.p. ophobning af ydelser, tidsserieanalyser m.m. Publikation forventes i 1982.

Delprojekt 3 – Undersøgelse af kontaktførløb belyst epidemiologisk:

Beskriver enkeltpersoners sygdomsforløb og heraf afledte behandlingsmønstre og supplerer hermed den information, der savnes i delprojekt 1 og 2. Formålet med denne undersøgelse er at belyse det samlede udredningsforløb samt præmisser for lægens beslutninger. Endvidere vil der på grundlag af undersøgelsen kunne opstilles simple klassifikationer af helbredsproblemer set i almen praksis, som vil kunne bruges m.h.p. en løbende statistik over lægens diagnostik og behandling af helbredsproblemer. Pilotundersøgelsen med 30 tilfældigt udvalgte lægepraksis i Frederiksborg Amt er afsluttet, og rapport er publiceret. Hovedundersøgelsen forventes udført i efteråret 1982 og skal foregå i Københavns Amt.

Delprojekt 4 – Kontaktførløb belyst intensivt sociologisk:

Denne undersøgelse supplerer delprojekt 3, idet den inddrager patientens sygdomsforståelse og forventninger til lægen, samt lægens forventninger til kontakten. Undersøgelsen giver derfor mulighed for at sammenholde patientens og lægens sygdomsforståelse og adfærd og kan dermed udbygge og fortolke præmisserne for lægens beslutninger i udredningsforløbet. Endelig skal undersøgelsen belyse, om kontaktførløb kan identificeres meningsfuldt ved andre kriterier end diagnosen. Undersøgelsen udføres ved observation i enkelte af de praksis, som deltager i delprojekt 3 og forventes at finde sted i løbet af efteråret 1982.

Undersøgelsen udføres i samarbejde mellem Central Forskningsenhed for Almen Praksis, Institut for Almen Medicin, Københavns Universitet, og Institut for Almen Medicin, Århus Universitet. (Arbejdsgruppen består af Paul Backer, Birthe Frimodt-Møller, Dorte Gannik, Jørn Heldrup, Hanne Hollnagel og Poul A. Pedersen).

1.3. Beskrivelse af symptomologi, forløb, diagnose af visse udvalgte tilstande i almen praksis:

Astma og allergisk rhinit i almen praksis:

Fortsat bearbejdning af et meget stort materiale vedrørende alle kontakter på grund af de to ovennævnte sygdomme i 153 praksis dækkende 450.000 personer i ét år.

Der er fremstillet tabeller og histogrammer vedrø-

rende sæsonvariation med og uden symptomer samt relation til pollentallet. Debutalderen ved de to sygdomme kan beskrives ved anamnestisk debutalder, debutalder i en kohorte korrigeret for død af anden årsag samt ved debutalder i en kohorte uden hensyn til død af anden årsag. Endelig kan debutalder beskrives ved faktisk debut eller første kontakt til praksis i undersøgelsesperioden. Arbejder herom samt metodebeskrivelse er under udarbejdelse. Arbejde om faktorer af betydning for foretagelse af allergologisk undersøgelse er indleveret til Ugeskrift for Læger. Central Forskningsenhed og Institut for Almen Medicin (Poul A. Pedersen og Eva Weeke).

Betydningen af symptomet hæmaturi i almen praksis:

Et større antal patienter med hæmaturi ønskes fulgt i en prospektiv undersøgelse over mindst ét år med henblik på at vurdere den prognostiske betydning, specielt med henblik på cancer, samt at forsøge at opstille et rationelt undersøgelsesprogram ved hæmaturi i almen praksis.

Forsøgsprotokol er udarbejdet. Fondsmidler er stillet til rådighed og pilotundersøgelse under iværksættelse. Central Forskningsenhed (Valdemar Hvidt, Christian Pedersen, Poul A. Pedersen og Lars Bo Svendsen).

Reumatiske sygdomme i almen praksis:

Forekomsten af reumatiske lidelser og visse forhold vedrørende den praktiske varetagelse af deres behandling er undersøgt i en større prospektiv undersøgelse. Data er indsamlet og under analyse. Central Forskningsenhed (Flemming Frølund, Poul Halberg, Troels Mørk Hansen, Ib Lorenzen, Christian Pedersen og Poul A. Pedersen).

2. Metodologiske studier, herunder klassifikationer:

Metodestudium ved klassificering af henvendelsesklager og diagnoser i almen praksis:

I tilslutning til projektet om klage- og diagnosemønstre i almen praksis (se dette) foretages et metodestudie vedrørende pålideligheden ved kodning centralt, idet overvejelser om central eller decentral klassificering af klager/diagnoser har betydning for tilrettelæggelsen af fremtidige sygdomsmønstreundersøgelser i almen praksis. Central Forskningsenhed og Institut for Almen Medicin (Birthe Frimodt-Møller).

Diagnosekartotek i almen praksis:

Et fortløbende kartotek over diagnoser og visse andre data afprøves i almen praksis, bl.a. med henblik på anvendeligheden af mikrodatabaser. Central Forskningsenhed (Poul A. Pedersen).

3. Den primære sundhedstjenestes forhold (funktioner, organisation, økonomi m.v.):

En beskrivelse af almenlægens uddannelse og funktion samt af arbejdsformer mellem den primære sundhedstjenestes personalekategorier findes i projektet:

Undersøgelse i den primære sundhedstjeneste:

Undersøgelsens hovedformål: Beskrivelse af formelle arbejdsforhold, reelle arbejdsvilkår samt arbejdsfunktioner for hjemmesygeplejersker, sundhedsplejersker og alment praktiserende læger i tre geografiske områder (Københavns Kommune, Fyns og Storstrøms Amtskommuner). Endvidere belysning af samarbejdet internt mellem de nævnte sygeplejegrupper og praktiserende læger samt eksternt til den øvrige sundhedstjeneste og den sociale sektor. Publikation angående alment praktiserende læger publiceres i 1982. Undersøgelsen er gennemført i samarbejde med Socialforskningsinstituttet og Institut for Almen Medicin (Birthe Frimodt-Møller).

Den lægelige tavshedspligt:

Foråret 1980 gennemførtes en post enquete undersøgelse vedrørende den lægelige tavshedspligt. Undersøgelsen gennemførtes samtidigt i Danmark og i Frankrig med deltagelse af ca. 400 praktiserende læger i hvert af de to lande. Efteråret 1980 gennemførtes en tilsvarende undersøgelse med deltagelse af et repræsentativt udsnit af den danske befolkning. Formålet hermed er at undersøge lægfolks indstilling til og forventninger til lægens tavshedspligt. Materialet er nu under bearbejdelse. Undersøgelsen gennemførtes i samarbejde mellem Institut for Social Medicin, Ordre National des Medicines, Paris, og Institut for Almen Medicin (Carl Erik Mabeck og Erik Holst).

Etiske dimensioner i læge- patientforholdet:

Beskrivelse af læge- patientforholdets etiske dimensioner specielt om patientens integritet og selvbestemmelse, det informerede samtykke og etiske regler i forbindelse med undersøgelse og behandling, ansvarlighed og engagement, empatibegrebet og forudsætningen for opbyggelsen af tillidsforholdet mellem patient og læge. Institut for Almen Medicin (Axel Engberg Pallesen).

4. Samspejlet mellem befolkningen og den primære sundhedstjeneste:

4.1. Befolkningens sundhedsnormer og dens sundheds- og sygdomsadfærd:

Der er betydelige forskelle mellem de enkelte menneskers og forskellige gruppers tilbøjelighed til at søge læge og til at udføre selvbehandling. Til rettelæggelsen af sundhedstjenesten forudsætter et kendskab til de faktorer, der ligger bagved.

Formelle og informelle sociale ressourcers betydning for forløbet af sygdom – En undersøgelse af ryglidelser:

Undersøgelsen er delt i 4 hoveddele. 1) *En forundersøgelse* bestående af kvalitative interviews med 14 rygpatienter og disses 22 behandlere. 2) *En spørgeskemaundersøgelse* til repræsentativ beskrivelse af sygeligheden, herunder ryg sygdommens udbredelse og former hos 20-54 årige i Næstved. Endvidere en mindre tilsvarende spørgeskemaundersøgelse i 2 lokalområder i Næstved Kommune, henholdsvis et landsbyområde og et nyere boligkvarter i Næstved by med henblik på at belyse former og betydning af de informelle sociale ressourcer i forhold til sygdom (ryglidelser) i forskellige typer af bolignetværk. 3) *En forløbsundersøgelse* bestående af gentagne interviews (bånd, skemaer, telefoninterviews) med 60 personer udvalgt ved stratificeret sampling af personer indgående i spørgeskemaundersøgelsen samt oplysninger vedrørende disse personers kontakt med sundheds- og socialvæsen indhentet fra behandlere. Forløbsundersøgelsen strækker sig over et år. 4) *En sammenlignende klinisk undersøgelse* af ryggenes bygning og funktion hos to aldersmatchede grupper med og uden rygssymptomer.

Undersøgelsens hovedproblemstilling er udbredelsen og arten af sygdomsadfærd hos personer med ryglidelse og betydningen af sygdomsadfærden for forløbet af ryglidelsen. Endvidere forekomsten og betydningen af henholdsvis private ressourcer, netværksressourcer og offentlige ressourcer under sygdomsforløbet, særligt i forbindelse med ryglidelse. Der foreligger rapport fra forundersøgelsen, delresultater fra spørgeskemafasen er publiceret i Nordisk Medicin samt i kongrespapirer. Resultater fra spørgeskemafase, forløbsfase og klinisk undersøgelsesfase planlægges samlet publiceret i løbet af 1982. Central Forskningsenhed for Almen Praksis og Institut for Social Medicin (Dorte Gannik og Marianne Jespersen).

4.2. Forskning og forsøg med sundhedsfremmende og sygdomsforebyggende sigte:

Projekter omkring forebyggelse i særligt udsatte al-

dersgrupper prioriteres højt, fx småbørn, skolebørn, gravide og ældre.

4.2.1. Børn:

Profylakse i småbørnsalderen:

10 delprojekter om sundhedspleje, lægeundersøgelse af småbørn og samarbejdsrelationer. Sundhedsplejerskerne Lillian Faxholm, Jonna Lyster Petersen og Helga Teilman, sygeplejerske Jette Petersen, sociolog Bjørn E. Holstein og lægerne Per Hors, Niels Michelsen, Nils Nørskov Andersen, Inge Born Rasmussen og Hanne Risør. Gruppen udgør en planlægnings- og forskningsgruppe under det lægevidenskabelige forskningsråd.

Syv delprojekter til: 1) Beskrivelse af sundhedsplejerskernes arbejde og 2) hjemmebesøg samt 3) de alment praktiserende lægers børneundersøgelser og 4) service og tilbud omkring børneundersøgelser. 5) Beslutningsprocesserne omkring udvælgelse af børn til behovssundhedspleje. 6) intensive interviews af læger og forældre efter børneundersøgelser og 7) intensive interviews af sundhedsplejersker og forældre efter hjemmebesøg er publiceret. Yderligere tre delprojekter om 8) samarbejdsrelationer og faktorer, som er bestemmende for samarbejdet mellem praktiserende læger og sundhedsplejersker. 9) En beskrivelse af forskellige samarbejdsmodeller omkring småbørn og 10) en enqueteundersøgelse blandt forældre er under publikation (Gert Almind som medlem af planlægningsgruppen ved det lægevidenskabelige forskningsråd).

Motorisk udvikling og neurologiske fund hos børn af sindslidende forældre:

Efterundersøgelse af 360 børn fra Rigshospitalets materiale af 9006 børn født 1959-61 med særligt henblik på sammenhæng mellem børnenes motoriske udvikling, neurologiske afvigelser og forældrenes psykiatriske tilstand. Materialet består af tre grupper, hvor forældrene i de to grupper har en kendt psykiatrisk lidelse og i den 3. gruppe ingen kendt psykiatrisk lidelse. Grupperne er matchede med hensyn til væsentlige baggrundsvARIABLE. Alle børnene er detaljeret børneneurologisk/motorisk undersøgt af N.M., foruden at der er indhentet oplysninger om børnenes udvikling og nuværende somatiske/psykiske/pædagogiske funktion og familiens sociale situation. Institut for Almen Medicin (Niels Michelsen).

Københavnske skolebørns sundhedstilstand, pædagogiske funktion og familiære baggrund:

Undersøgelse af 1200 tilfældigt udvalgte børn fra 3. klasse i Københavns Kommune med henblik på de-

res sundhedstilstand, pædagogiske funktion og sociale og familiære baggrund, beskrevet ved oplysninger fra skolelæge, skolesundhedsplejerske, klasselærer, forældre og offentlige registre.

Ud over hovedprojektet danner materialet baggrund for nogle delprojekter, bl.a. projekter vedrørende overvægtige børns familiære og sociale baggrund. Institut for Almen Medicin (Niels Michelsen og E. Friis-Hasché).

4.2.2. Gravide:

En screeningsundersøgelse af Diabetes Mellitus opstået i svangerskabet:

Risikograviditeterne blandt de 2500 gravide kvinder i Københavns Kommune er blevet fulgt gennem hele svangerskabet med faste-blodsukker, oral glucosetoleranstests og hæmoglobin A_{1c} - bestemmelser. Datatindsamlingen for projektet er nu afsluttet og delartikler under udarbejdelse. Institut for Almen Medicin (Henrik Bindesbøl Mortensen).

Den vederlagsfri svangerskabshygijne:

Formålet er 1) at belyse faktorer af betydning for tidspunktet for 1) vederlagsfri svangerskabsundersøgelse hos egen læge, som markerer den gravides start inden for den organiserede svangerskabshygijne og 2) at belyse den specifikke effekt af en indgang i svangerskabshygijnen, idet andre faktorer af betydning for svangerskabets resultat i projektet designet søges adskilt. Det primære effektmål er barnets fødselsvægt. Materialet stammer dels fra eksisterende registerdata, et til formålet oprettet forskningsregister byggede på oplysninger fra indsendelsessedlen, som følger en blodprøve, der tages ved 1. vederlagsfri forebyggende undersøgelse hos egen læge og dels fra »Det medicinske Fødselsregister« i Danmarks Statistik, som indeholder oplysninger om svangerskabets forløb, fødslen, barnet og visse demografiske oplysninger fra CPR-registret. Institut for Almen Medicin og Blodtypeafdelingen, Statens Seruminstitut (Finn Børllum Kristensen).

4.2.3. Fødende:

Nutidens hjemmefødsler:

En undersøgelse af forekomst og forløb af hjemmefødsler i Storstrøms Amt. Undersøgelsens formål er bl.a. at registrere hvor mange gravide der ønsker at føde hjemme, når oplysning til befolkningen intensiveres, at undersøge, hvem der ønsker at føde hjemme og med hvilken motivation samt at beskrive og vurdere forløbet af et antal hjemmefødsler i amtet i perioden november 1980-april 1981, herunder betydningen af hjemmefødslen for tilknytningsprocesser

til familien. Undersøgelsen omfatter 12 hjemmefødsler. Familierne er interviewet ca. 3 uger før og ca. 2 uger efter fødslen ved hjælp af båndoptager. I data-materialet indgår tillige journaloplysninger. Undersøgelsen tilsigter at give grundlag for en fornyet debat om hjemmefødsel samt en nyvurdering af fødselsmiljøet på institutionerne. Rapport om undersøgelsens første fase udsendes i februar 1982. Undersøgelsens 2. fase omfatter interviews med familierne ca. 1 år efter fødslen. Her er dataindsamling i gang.

Undersøgelsen gennemføres af jordemødrene Jytte Møller og Susanne Houd samt psykolog Ulla Markussen, Social- og Sundhedsudvalget i Storstrøms Amt. Forskningskonsulenter: Helga Wolf og Dorte Gannik, Central Forskningsenhed for Almen Praksis

4.2.4. Midaldrende:

Interventionsundersøgelse i Glostrup – En model for forebyggelse af iskæmiske hjertesygdomme på lokalsygehus:

Formålet er dels at beskrive helbredsforhold i aldersgrupperne 30, 40, 50 og 60 år på samme måde som omtalt ved 40 års undersøgelsen i Glostrup, dels at undersøge, om der i det danske sundhedssystem kan foretages intervention over for kardiovaskulære risikofaktorer. Man har forsøgt at opstille en simpel screenings- og interventionsmodel tilpasset forholdene på et dansk lokalsygehus, idet følgende spørgsmål er søgt belyst: Hvordan vil befolkningen reagere på tilbud om helbredsundersøgelse med henblik på forebyggelse? – Vil en personlig, lægelig kontakt med lokalsygehus over en kortere periode kunne medføre en mindskning af de kardiovaskulære risikofaktorer i befolkningsgruppen?

Dataindsamling er afsluttet. Metodeartikel er publiceret. Data er ved at blive analyseret (Hanne Hollnagel som medlem af »Arbejdsgruppen ved befolkningsundersøgelsen i Glostrup«).

4.2.5. Ældre:

Gamle i København 78/79:

En epidemiologisk, socialmedicinsk interventionsundersøgelse, hvor 585 mænd og kvinder i aldersklasserne 75, 80 og 85 år er blevet interviewet af en socialrådgiver og en læge samt helbredsundersøgt af en læge i deres hjem ved et ca. 2 timer langt besøg. Deltagerne samt en lige så stor kontrolgruppe er udvalgt ved stratificeret random sampling. Data indsamlet fra november 1978 til december 1979 består af oplysning om: 1) *sociale forhold* (civilstand, tidligere erhverv, boligforhold, økonomi, kontakthold, hjælp via sygesikringskontorerne, ønsker med hensyn til eventuel fremtidig hjælp, 2) *funktionsstatus*, 3) *data* indhentet ved almindelig objektiv helbredsundersøgelse, incl. BT-måling, puls og peak-flow-

rate samt 4) *anamnestiske oplysninger* om eventuelle sygdomme tidligere indlæggelse, medicinforbrug og kostvaner. De deltagere, der fandtes at have behov for hjælp via sygesikringskontorerne eller brug for lægehjælp via egen læge fik formidlet kontakten til de pågældende instanser via interviewernes konklusion, fremsendt efter besøget. Effekten af denne intervention skal vurderes efter 3 år (november 1981) ved at sammenligne deltagergruppen med kontrolgruppen på bl.a. følgende områder. 1) Antal plejehjemsanbringelser, 2) antal hospitalsindlæggelser og -dage og 3) antal dødsfald.

Data fra base-line undersøgelsen er indlæst på magnetbånd og bliver for øjeblikket bearbejdet. Metodeartikel samt artikel om boligforhold er under publicering. Undersøgelsen er udgået fra Med.afd. C., Bispebjerg Hospital, og behandling af data og arbejdet med publicering foregår på Institut for Almen Medicin (Kirsten Hjort Sørensen, Jan Sivertsen, Marianne Schroll og Steffen Gjorup).

Funktionsskemaundersøgelse på to langtidsmedicinske afdelinger:

Der er udarbejdet et aktivitetsskema på baggrund af et udvidet funktionsskema, der er anvendt i undersøgelsen »Gamle i København«.

Det nye skema er anvendt på 50 konsekutivt indlagte patienter på henholdsvis langtidsmedicinsk afd. XC., Bispebjerg Hospital, og på langtidsmedicinsk afd. C, K.A.S. Glostrup. Det er hensigten at sammenligne det nye med det for øjeblikket anvendte skema med hensyn til informationsmængde kontra anvendelighed i den daglige rutine. Desuden at sammenligne funktionsstatus hos patient-klientellet på de to afdelinger og endelig at vurdere ændringen i funktionsniveau i løbet af indlæggelsen. Data er under bearbejdning. Med.afd. C., K.A.S. Glostrup, Med.afd. XC., Bispebjerg Hospital og Institut for Almen Medicin. (Kirsten Hjort Sørensen, Ulla Jørgensen, Elsebeth Tjalve, Marianne Kirkhoff og Dorte Froberg).

Socialmedicinsk opsøgende forskningsprojekt blandt ældre i Rødovre Kommune:

Formålet med dette projekt er en prospektiv kontrolleret undersøgelse af, om et opsøgende arbejde efterfulgt af opfølgende hjælpeforanstaltninger hos ældre over 75 år i Rødovre Kommune har forebyggende virkning på antallet af plejehjemsanbringelser, hospitalsindlæggelser og kontakter med primær lægetjeneste. Det er hensigten at belyse sociale, psykiske og medicinske forhold, der har betydning for de ældres forbliven i deres eget hjem, og som det i undersøgelsen bliver muligt at sætte ind overfor. Desuden ønsker man at tilvejebringe et traditionelt grundlag

for at vurdere behovet for socialmedicinske foranstaltninger i såvel behandling som i forebyggende arbejde med ældre og belyse det nuværende sociale apparats funktion og behov for ændringer og udbygning.

En randomiseret gruppe på 600 blandt beboere i Rødovre Kommune og over 73 år indgår i undersøgelsen. De udvalgte deles ligeligt i en interventions- og kontrolgruppe. Interventionsgruppen opses hver 3. måned i egen bolig af een af de tre projektdeltagere. Ud fra et spørgeskema interviewes de ældre. Konstatere behov for sociale og/eller medicinske hjælpeforanstaltninger søges disse afhjulpnet med hjælp fra Rødovre Kommunes Social- og sundhedsforvaltning og praktiserende læger. Projektets varighed er planlagt til 3 år, og den praktiske udførelse er påbegyndt oktober 1980. Kontrolgruppen opses ikke, men understøttes fuldstændig som andre beboere i kommunen. For alle, der indgår i projektet, registreres løbende med hjælp fra Rødovre Kommune, Københavns Amts Sygehusvæsen, praktiserende læger i kommunen og vagtlægetjenesten. Antal plejehjensanbringelser, antal kontakter med praktiserende læge (årsag til henvendelsen og hvad der iværksættes), kontakter med vagtlægetjenesten samt hospitalsindlæggelser. Undersøgelsen har nu kørt 1 år og 3 måneder (december 1981) og forløber fuldstændig planmæssigt med hensyn til opfølgende besøg hos de ældre og dataindsamling fra praktiserende læger, vagtlæger, hospitalsvæsen og social- og sundhedsforvaltningen. Ved projektets afslutning opgøres interventionens betydning ved sammenligning af forholdene hos interventions- og kontrolgruppen. Medicinsk afd. C., K.A.S. Herlev, Central Forskningsenhed for Almen Praksis og Institut for Almen Medicin. (Carsten Hendriksen, hjemmesygeplejerske Elinor Lund, hjemmesygeplejerske Edith Strømgaard, Axel Engberg Pallesen og Frode Gam).

Forsknings- og forsøgsvirksomhed i primær sundhedstjeneste vedrørende forløbet af sygdom blandt ældre:

Projektets formål er 1) at belyse, hvordan ældre klarer sygdom og udskrivning fra sygehus, herunder det sociale netværks og det formelle sundhedssystems betydning, 2) at iværksætte forsøg med forbedret service for ældre, som udskrives fra sygehus, eller som bliver syge i deres eget hjem og 3) at evaluere disse forsøg videnskabeligt.

Materiale og metode:

Samtlige 70 årige i en udvalgt kommune, som udskrives fra sygehus til hjem, eller som bliver syge derhjemme igennem to perioder á 8 måneder, i alt forventelig 600 personer.

Interviewes med jævne mellemrum af hjemmesy-

geplejersken, indtil de er raske eller i stabil situation. Desuden indhentes oplysninger fra social- og sundhedsvæsenet med henblik på kortlægning af samarbejdet mellem forskellige organer. Påbegyndt 1981, forventes afsluttet 1984. Financieres af Sygekassernes Helsefond og MOMS-fonden. Udføres i samarbejde mellem Institut for Almen Medicin (Gert Almind), Institut for Social Medicin (Bjørn Holstein), København, Centralsygehuset, Holbæk (Kenneth Ginger-Mortensen) og Holbæk Kommune (Hjemmesygeplejerske Birgit Skovgaard Larsen).

4.4. Studier over behandlingseffekt:

Behandling af nykturi med diuretikum:

Klinisk kontrolleret undersøgelse af virkningen af indgift af diuretikum (Burinex med kaliumklorid) fire timer før sovetid. Central Forskningsenhed for Almen Praksis (Poul A. Pedersen).

Dydrogesteron i behandling af præmenstruelle symptomer:

En kontrolleret undersøgelse af Dydrogesteron i behandling af præmenstruelle symptomer under planlægning. Central Forskningsenhed for Almen Praksis. (V. Hoffmann, Poul A. Pedersen og John Philip).

5. Samspillet mellem den primære sundhedstjeneste og andre sektorer:

Hospitalsindlæggelser på grund af allergiske sygdomme:

Landspatientregistrets oplysninger om indlæggelser på grund af allergiske sygdomme i 1978 bearbejdes med henblik på publikation. Hudsygdomme undtages. Central Forskningsenhed for Almen Praksis (Poul A. Pedersen og Eva Weeke).

Samarbejdet mellem alment praktiserende læger, hjemmesygeplejersker og sundhedsplejersker:

Som en del af *Undersøgelse i den primære sundhedstjeneste* (se denne) beskrives samarbejdet mellem alment praktiserende læger og hjemmesygeplejersker respektive sundhedsplejersker samt med andre faggrupper i socialforvaltningen. Socialforskningsinstituttet og Institut for Almen Medicin. (Birthe Frimodt-Møller, Mogens Nord-Larsen og Mette Kjølner).

Udskrivelse af patienter fra hospital:

Der udskrives årligt ca. 1.000.000 mennesker fra hospital her i landet. En stor del heraf er ældre mennesker. En del af de udskrevne patienter henvises til hjemmepleje – andre ikke. Med henblik på i fremtiden at sikre større grad af koordinering og dermed

kontinuitet i pleje og behandling imellem den sekundære og primære sundhedstjeneste ønskes tilrettelagt en eksplorativ undersøgelse vedrørende udskrivelsesprocessen for patienter over 70 år i Københavns Kommune. Målet er at påpege uheldige omstændigheder ved udskrivelsesprocessen både i primær og sekundær sundhedstjeneste. I en senere undersøgelse ønskes etableret et eksperiment, der måler effekten af de fundne og etablerede forbedringer. Social- og sundhedsforvaltningen i København og Institut for Almen Medicin (Ledende hjemmesygeplejerske Lene Holländer).

6. Fagligt udviklingsarbejde og forskningsorganisatoriske funktioner:

Opprioriteringen af forskning i den primære sundhedstjeneste har betydet, at Institutets medarbejdere har en del forskningsadministrative funktioner og offentlige udvalgsfunktioner.

Således er *Paul Backer* medlem af Statens Lægevidenskabelige Forskningsråd, formand for dette råds styringsgruppe vedrørende forsknings- og forsøgsvirksomhed i den primære sundhedstjeneste (PRIMST-gruppen), hovedredaktør af et planlagt specialtidsskrift for primær sundhedstjeneste (Scandinavian Journal of Primary Health Care) samt redaktør for Ugeskrift for Lægers uddannelsesstof.

Poul A. Pedersen er medlem af PRIMST-gruppen, af forskningsudvalget i Dansk Selskab for Almen Medicin, af Det lægelige Råd til rådgivning af Sundhedsstyrelsen i spørgsmål vedrørende udnyttelsen af Landspatientregistret, af udvalg under Sundhedsstyrelsen vedrørende tilrettelæggelse af den fremtidige allergologiske service samt næstformand i European General Practice Research Workshop.

Carl Erik Mabeck var næstformand i Statens Lægevidenskabelige Forskningsråd og formand for PRIMST-gruppen indtil oktober 1981. Er desuden medlem af Nordisk Samarbejdsgruppe for helso- og sjukvårdsforskning, af Nordisk planeringsgruppe for helso- og sjukvårdsforskning, af Specialized working group for health service research (EEC) og medlem af bestyrelsen i fonden til lægevidenskabens fremme.

Hanne Hollnagel er sekretær i PRIMST-gruppen og medlem af Lægeforeningens Hygiejnekomite.

Axel Engberg Pallesen er redaktør af Månedsskrift for Praktisk Lægegerning, redaktør af Nordisk Gerontologisk Tidsskrift samt medlem af Lægeforeningens Gerontologiudvalg.

Gert Almind er medlem af det af regeringen nedsatte Forebyggelsesråd, af Socio-gerontologisk Forskningsenhed samt medlem af planlægnings- og forskningsgruppe for profylakse i småbørnsalderen under Det Lægevidenskabelige Forskningsråd.

Publikationer:

- Agner, E., Eriksen, M., Hollnagel, H., Larsen J. Hannover, Mørck, H.I. & Schroll M. 1981. Prevalence of Raised Yersinia Enterocolitica Antibody Titre in Unselected, Adult Populations in Denmark during 12 Years. *Acta Med Scand* 209: 509-512.
- Almind, G., Kastrup, Marianne & Lier, Lene 1981: Tidlig erkendelse af psykisk fejludvikling hos småbørn i almen praksis. *Månedsskr. prakt.Lægeg.* 59: 231-242.
- Gert, Holstein, Bjørn Evald, Pedersen, Jette 1981: Hvad nytter den forebyggende indsats egentlig? *Sygeplejersken* 16-19.
- Backer, Paul, Frølund, Flemming, Østergaard, Bent & Kragh, Per Laage 1981: Forskning i almen praksis. *Multipraksisundersøgelser*. *Ugeskr. Læg.* 143: 1304-1306.
- 1981: Vurdering af lægers arbejde. *Ugeskr. Læg.* 143: 2081-2085.
- 1981: Almenmedicinsk forskning i dag og forudsætningerne herfor. *Læg.* 143: 2265-2268.
- Frimodt-Møller, Birthe, Gannik, Dorte, Heldrup, Jørn, Hollnagel, Hanne & Pedersen, Poul A. 1981: Diagnostik og behandling i almen praksis belyst ved en epidemiologisk undersøgelse af kontaktførelse. Rapport fra pilotundersøgelsen i Frederiksborg Amt i foråret 1981. Stencil 30 sider.
- 1981: Family Practice in Scandinavia i bogen *Family Practice – an international perspective in developed countries*.
- Faxholm, Lillian, Lyster, Johnna, Teilmann, Helga, Pedersen, Jette, Almind, Gert, Hors, Per, Andersen, Nils Nørskov, Rasmussen, Inge Born, Risør, Hanne, Michelsen, Niels & Holstein Bjørn Evald 1981: Meget stor variation i sundhedsplejerskernes arbejdsbelastning. *Sygeplejersken* 3: 4-11.
- Lillian 1981: Bemærkelsesværdigt mange sundhedsplejersker besøger syge børn. *Sygeplejersken* 4: 10-13.
- Frølund, Flemming 1981: Misbrugsproblemer ved smertebehandling. *Sygeplejersken* 81: 10-13.
- Gannik, Dorte 1981: Sygdomsopfattelse hos mennesker med rygbesvær. Papir til XI. Nordiske Sociologkongres, Reykjavik, 14-19 juni. Stencil, 19 sider.
- Jespersen, Marianne, Krasnik, Allan, Launsø, Laila & Sælan, Henrik 1981: Sundhedspolitik og lokal samfundsmedicin – en kritisk analyse af den primære sundhedstjeneste på baggrund af erfaringer fra Næstvedprojekterne. *Socialmed. Tidsskr.* nr. 4-5: 283-301.
- 1981: Formål med henvendelse til praktiserende læge – hvad ønsker patienten at opnå. Nordisk konference om Besöksårsager i primærvidden, af-

- holdt af Nomesko, 24-25 september 1981, Kungälv. Stencil, 9 sider.
- 1981: Relevance of Alma-Ata Principles for Primary Health Care in Denmark. Symposium on Primary Health Care in Europe - from Theory to Action. Arr. by WHO Reg. Office for Europe, Kuopio, Finland. 30. november - 3. december 1981. Stencil, 7 sider.
 - Garde, Karin & Nielsen, Inge Lunde 1981: Kvindens libido og orgasme i relation til neurotisk lidelse. En epidemiologisk undersøgelse af 40-årige kvinder. Ugeskr. Læg. 143: 1425-1430.
 - Grandjean, Philippe, Olsen, Niels Berg, Hollnagel, Hanne 1981: Influence of Smoking and Alcohol Consumption on Blood Lead Levels. Int Arch Occup Environ Health 48: 391-397.
 - Hagerup, Leif, Eriksen, Marie, Schroll, Marianne, Hollnagel, Hanne, Agner, Erik Agner & Larsen, Svend 1981: The Glostrup Population Studies Collection of epidemiological tables. Scan. J. of Social Medicine, suppl. 20, 1-112.
 - Heldrup, Jørn 1981: Det videnskabelige grundlag for den primære lægetjeneste i Danmark - et diskussionsoplæg. Institut for Social Medicin, rapport 22. 38 sider. FADL's forlag.
 - Hollnagel, Hanne, Sælan, Henrik, Garde, Karin & civilingeniør Larsen, Svend 1981: Repræsentativtetsbegrebet ved epidemiologiske undersøgelser. Eksempler fra befolkningsundersøgelsen af 40-årige i Glostrup. Ugeskr. Læg. 143: 1781-1788.
 - 1981: En befolkningsundersøgelse af 40-årige mænd og kvinder i Glostrup-området. Helbred og forbrug af sundhedsvæsen og af lægemidler. Seminar om helbredsundersøgelser i forbindelse med epidemiologiske undersøgelser inden for socialmedicinen. Stencil, 13 sider.
 - 1981: Headache among 40-year old in the suburb, Glostrup. Indlæg ved 29. International Congress of General Practice, Klagenfurt, Stencil 6 sider.
 - 1981: Befolkningens Helbredsproblemer og forbrug af sundhedsvæsenets ydelser og af lægemidler. En longitudinel epidemiologisk undersøgelse af 40-årige i Glostrup, Danmark. Indlæg ved Kongres for Almen Medicin i Bergen juni 1981. Stencil, 12 sider
 - Leth, A. & Ibsen, H. 1981: Forekomst af hypertension, tidligere blodtryksmåling og kontakter med sundhedsvæsenet i en befolkningsgruppe af 40-årige i Glostrup. I »hypertensions Epidemiologi i Danmark«.
 - Kelstrup, Jørgen 1981: Klinisk evaluering. Ugeskr. Læg. 143: 2104-2106.
 - 1981: Ufrivillig efteruddannelse i USA og Canada. Ugeskr. Læg. 143: 2100-2102.
 - Kjær, Claes 1981: Efteruddannelse i USA. Ugeskr. Læg. 143: 2099-2100.
 - 1981: Den selvdirigerede læreproces. Ugeskr. Læg. 143: 2102-2104.
 - Kjoller, Mette, Nord-Larsen, Mogens & Frimodt-Møller, Birthe 1981: Undersøgelse i den primære sundhedstjeneste IV. Samarbejde i kerne teamet. Socialforskningsinstituttet, pub. 106, København 1981. 191 sider.
 - Kosteljanetz, Michael, Jensen, Troels S. Nørgård, Birgit, Nielsen Inge Lunde, Jensen, Per B & Johnsen, Svend G. 1981: Sexual and Hypotalamic dysfunction in the Postconcussional Syndrome. Acta Neurol. Scand. 63: 169-180.
 - Mabeck, Carl Erik 1981: Brug af antibakterielle lægemidler I. Forbrug fordelt på diagnosegrupper. Ugeskr. Læg. 143: 863-867.
 - 1981: Brug af antibakterielle lægemidler i almen praksis II. Behandling af patienter med luftvejsinfektioner og otitis media. Ugeskr. Læg. 143: 867-871.
 - 1981: Brug af antibakterielle lægemidler i almen praksis III. Behandling af patienter med urinvejsinfektion. Ugeskr. Læg. 143: 871-873.
 - 1981: Organisation og finansiering af forskning i den primære sundhedstjeneste. Ugeskr. Læg. 143: 2268-2269.
 - Møllmann, Knud-Mogens & Pedersen, Poul A. 1981: Økonomi ved forsøg på tidlig diagnostik af cancer ventriculi. Ugeskr. Læg. 143: 839-843.
 - Nielsen, Inge Lunde, Rasmussen, Ole Vedel, Lindholm, Jørgen & Gorm, Wagner 1981: Sexual and pituitary testicular function in Torture Victims. Archives of Sexual Behaviour 10: 25-32.
 - Olsen, N.B., Hollnagel, Hanne & P. Grandjean 1981: Indicators of lead exposure in an adult Danish suburban population 4: 168-176.
 - Pedersen, Christian, Pedersen Poul A. & Kamper-Jørgensen, Finn 1981: Nogle præmenstruelle symptomer. Ugeskr. Læg. 143: 1105-1108.
 - Pedersen, Poul A. 1981: Ryglidelser (lederartikel). Ugeskr. Læg. 143: 226-227.
 - 1981: Prognostic Indicators in Low Back Pain. J. Roy. Coll. Gen. Pract., 31, 209-216.
 - & Weeke, Eva Rung 1981: Asthma in Danish General Practice. Allergy, 36: 175-181.
 - 1981: Allergic rhinitis in Danish General Practice. Allergy 36: 375-379.
 - Poul A., Pedersen Christian & Kamper-Jørgensen, Finn 1981: Korttidseffekten af en TV-udsendelse om præmenstruelle symptomer vurderet gennem almen praksis. Ugeskr. Læg. 143: 1109-1111.
 - 1981: Hovedtræk af praksisforskningens udvikling. Ugeskr. Læg. 143: 2260-2265.
 - Wæhrens, Jens & Gerlach, Jes 1981: Bromocriptine and imipramine in endogenous depression. A double-blind controlled Trial in Out-patients. J. of Affective Disorders 3: 193-202.

Gæster og rejser:

Stud.med. Astrid Schultze, Vesttyskland og stud.-med. Robert L. Minor jr. USA har i en måned hver studeret det danske sundhedsvæsen og specielt almen praksis.

Instituttet har desuden været besøgt i kortere tidsrum af forskellige udenlandske almen medicinske universitetsfolk.

Paul Backer har gæsteforelæst ved den 2. Nordiske kongres for almen medicin i Bergen om: Kvalitetsvurdering af almen praktiserende læger samt ved konferencen om: Sygdomsforebyggelse og sundhedsfremme, om: Hvordan kan sygdomsforebyggelse praktiseres og hvordan bringes det ind i lægeuddannelsen.

Poul A. Pedersen har været indbudt forelæser ved 29. International Congress of General Practice, Klagenfurt 1981 med emne: »Priorities in General Practice Research« og »Asthma in General Practice«. Har desuden gæsteforelæst i Dansk Selskab for allergologi og immunologi om »Epidemiologiske undersøgelser over allergiske sygdomme i Danmark« og i Dansk selskab for Farmaci om »Selvmedicinering«. Endvidere forelagt indlæg ved 2. Nordiske kongres for almen medicin og ved møde arrangeret af NO-MESCO.

Dorte Gannik har gæsteforelæst om: Formål med henvendelse til praktiserende læge – hvad ønsker patienten at opnå, ved Nordisk konference om »Besøksårsaker i primärvården« afholdt af NOMESCO, 24-25 september 1981, Kungälv. Endvidere om: »Relevance of Alma-Ata Principles for Primary Health Care in Denmark«, ved symposium on Primary Health Care in Europe – from Theory to action, arrangeret by WHO Reg. Office for Europe, Kuopio, Finland. 30 november – 3 december 1981.

Hanne Hollnagel har været indbudt forelæser ved 29. International Congress of General Practice, Klagenfurt 1981, med emnerne »Headache among 40-year olds in Glostrup, Denmark« og »The Glostrup Population Studies«, og ved symposium om screeningsundersøgelser med emnet: »Blodtryksscreening«.

Hanne Hollnagel og Dorte Gannik har været med til at arrangere 1-dags seminar på Institut for almen medicin om valg af forskningsmetoder i almen medicin og social medicin med deltagelse af 40 praktiserende læger, socialmedicinere og sociologer med tilknytning til de almen medicinske og social medicinske institutter i Danmark. Rapport er under udarbejdelse.

Inge Lunde Nielsen har holdt følgende gæsteforelæsninger:

Medicinsk arbejde mod tortur og de medicinske følgetilstande, som forekommer hos mennesker, der har gennemgået tortur (Inge Lunde Nielsen & Inge

K. Genefke) Norsk Psykiatrisk Forening, Oslo 13.03.81. Sexual and Pituitary testicular function in torture Victims sequels to inflicted pain (Nielsen, Inge Lunde, Rasmussen, O.V., Lindholm, J. & Wagner, G). The Scandinavian Neurosurgical Society the 33rd Annual Meeting, Århus, Denmark, 17. – 20.06.81. Ved Congrès Français de Criminologie 14.-17.10.81, Lille, Frankrig. 'Les Agressions sexuelles et la Torture', Ved Geneves Universitet »Medicinsk arbejde mod tortur – følger af tortur (Inge Kemp Genefke & Inge Lunde Nielsen). Endvidere gæsteundervisning vedr. torturofre i Geneve 06.-08.11.81 for en schweizisk lægegruppe.

Gert Almind har i juli 1981 været på studierejse til University of California, San Fransisco, vedrørende efteruddannelse af praktiserende læger og vedrørende ældre-forsorg. Oktober 1981 studierejse til University of Michigan, Ann Arbor vedrørende ældre-forsorg, Demens og Self-care.

Paul Backer

2: Hygiejnisk Institut

Stab:

1 professor, 4 lektorer (1 lektorstilling ledig siden 28/2-79), 1 adjunkt, 1 kandidatstipendiat, 3 heltidslaboranter – heraf 1 fondslønnet – 3 deltidslaboranter, 1 elektronikmekaniker, 1 faglært – og 1 ufaglært laboratoriebetjent, 1 deltids rengøringsassistent, 1 heltids – og 3 deltids kontorfunktionærer – heraf 1 deltids fondslønnet – (2 deltids kontorfunktionærer ledige hhv. siden 31/10-79 og 28/2-81). Udover den faste stab: 1 limnolog.

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsaktiviteter omfatter eksperimentelle målrettede og epidemiologiske studier inden for arbejds- og omgivelsesmiljøet samt vedrørende hypertension og hygiejnen ved angiografi. Hovedsigtet med forskningsaktiviteterne er at studere faktorer, der kan være skadelige for menneskets helbred, beskrive omfanget af disse og fremkomme med forslag til indsatser for at forebygge opkomsten eller udbredelsen af sygdomme eller skader.

Forskningsaktiviteter fremgår af projektbeskrivelserne nedenfor.

Igangværende forskningsaktiviteter:

Operationel og bekæmpelsesstrategisk forskning vedrørende samfundsmedicinske forhold (tobaksproblemet, trafikmedicinske problemer, arbejdsme-

dicin og -hygiejne, og forhold vedrørende den internationale sundhed (U-landsmedicinske problemer)). (Tage Egsmose).

Varetagelse af kommunikation af forskningsresultater (bl.a. kommentarer, debatindlæg, kronikker, interviews, foredrag m.v.) af væsentlig betydning for befolkningens sundhedstilstand til massemedier, fagblade og tidsskrifter samt opfølgning af, i hvilken udstrækning sådan oplysning appliceres og accepteres af brugerne. (Tage Egsmose).

Algestudier, specielt vedrørende blågrønaler. (Ejner Fjerdingstad).

En metodeudvikling finder sted for studier af kombinationseffekter af forskellige respirable metalpartikler på lungemakrofager, in vitro. Metaboliske og toksikologiske effekter måles ved mikrokalorimetri, enzymeffekter ved spektrofotometri, samt cellernes vitalitet og morfologiske forandringer ved lys-samt scanningelektronmikroskopi kombineret med energy-dispersive X-ray analyse. (Bo Holma og Sv. Thorén).

Studier af gener i arbejdsmiljøet på Københavns Universitets Amager Afd. (Bo Holma).

Undersøgelse af kloakarbejderes arbejdsforhold: Ved litteratursøgning indsamles og bedømmes dels årsager til kræftforekomst blandt københavnske kloakarbejdere, dels informationer af arbejds-hygiejnisk relevans. Undervisning som forebyggende foranstaltning i beskyttelsen af arbejdere mod belastninger i kloakmiljøet. Arbejdshygiejnisk vurdering af københavnske kloakarbejderes arbejdsforhold. Med baggrund i sammenhæng mellem sygefraværdsdata og miljøbelastninger søges forebyggende foranstaltninger indført. (Jørgen Mørkholt Andersen).

Det omgivende miljøes indflydelse på mennesker med normalt blodtryk forårsager kortvarige blodtryksforhøjelser (hypertensive peaks) indtil nogle gange dagligt. I dyreforsøg er det af undertegnede blevet dokumenteret, at sådanne hypertensive peaks er ætiologiske ved udviklingen af kronisk forhøjet blodtryk, idet de er ansvarlige for udviklingen af en autoimmunitet af delayed type imod antigener i arterielle og/eller arteriolære karvægge (se universitetsårbogen 1980). (Finn Olsen).

Det er tidligere af undertegnede blevet demonstreret, at der hos mennesker med manifest forhøjet blodtryk samt hos mennesker i begyndelsesfasen af forhøjet blodtryk (borderline hypertension) kan påvises en autoimmunitet af delayed type mod arterielle karvægge. Med den endelige dokumentation i den dyreeksperimentelle model for at denne autoimmunitet bevirker udvikling af kronisk forhøjet blodtryk, er der i 1981 udviklet en forfinet in vitro metode til undersøgelse af autoimmuniteten hos mennesker. I et samarbejde med Rigshospitalet foretages med denne metode udvidede undersøgelser af autoimmu-

niteten hos mennesker med henblik på at føre yderligere bevis for, at essentiel arteriel hypertension er en autoimmun sygdom af delayed type. Ætiologien til det forhøjede blodtryk hos mennesker er således de i indledningen omtalte faktorer i det omgivende miljø, som fremkalder hypertensive peaks i den menneskelige organisme. (Finn Olsen).

Experimentelle undersøgelser over forskellige partikulære stoffers emboliseringsevne, specielt med henblik på embolisering af nyrevæv ved inoperable tumorer. Der er foretaget undersøgelser dels med partikler af Karbonyl-jern med en gennemsnitlig diameter på 10 µm, dels med forsøgsdyrs egne erythrocytter, hvor der ved behandling med glutaraldehyd er opnået en stivhed af erythrocytten, således at den ikke kan deformeres så meget, som er nødvendigt for passage af de mindste kapillærer. Ved embolisering af kaninnyrer efter selektiv kateterisering er der opnået gode resultater. (Ole Winding).

Endvidere er der foretaget experimentelle undersøgelser over prostacyclins (PGI₂) betydning ved opheling af endothelskader (f.eks. på aortavægge) efter kateterisering; disse undersøgelser er endnu ikke afsluttet (Ole Winding).

Kræftdødelighed blandt skorstensfejere – en undersøgelse af dødelighed og cancerincidens i forskellige kohorter af skorstensfejere, sammenlignet med gennemsnitsbefolkningen, samt med matchede kohorter af postbude. (Eva Støttrup Hansen).

Cancer blandt skorstensfejere – et Case-referentstudie af risikofaktorer for udvikling af malign lidelse i blod- og lymfedannende væv, samt i bugspytkirtlen. Udføres med Cancerregistret som kilde. (Eva Støttrup Hansen).

Publikationer:

- Egsmose, T. 1981: Åbent brev til danske læger om tobaksproblemet. Ugeskr. for Læger, vol. 143, pg. 2996-2998.
- og Otto, I. 1981: Ryg mindre farligt. Helse, 2.
 - 1981: Stop Tobaksreklamen. Dansk Industri, 4.
 - 1981: Dyster udsigt for moder jord år 2000. (Rapport om betydningen af ny politik verden over). Kronik Børsen 7/5-81.
 - 1981: Tobakssituationen i Danmark. Tobakken og Vi (Norge), 4, pg. 34-37.
 - 1981: Mæslinger ved at være udryddet i USA – store gevinster ved vaccine. Kronik Aktuelt, 26/3-81.
- Mørkholt Andersen, J., Nielsen, E., Pedersen, O. 1981: Debat og aktivitetsplan. Kommunearbejderen, 2, pg. 7.
- Nielsen, E., Pedersen, O. 1981: Kloakarbejderes sygefravær – et brugbart redskab til kontrol af forebyggende arbejde – 1. del. Kommunearbejderen, 12, pg. 8.

Olsen, F. 1981: Induction af chronic arterial hypertension in rats by repeated transient hypertensive rises in blood pressure. *Acta pathologica et microbiologica scandinavica*, Section C, 89, pg. 105-109.

Støttrup Hansen, E. 1981: The seventh international advanced course on epidemiologic methods. *Ugeskr. f. læger*, 143/6, pg. 369.

Winding, O. 1981: Foreign-body contamination at angiography. *FADL. Disputats forsvaret for den medicinske doktorgrad aug. 1981.*

– 1981: Particle release from angiographic utensils. *Eur. J. Radiology*, I, pg. 114-116.

– 1981: Cerebral microembolization following carotid injection of dextran microspheres in rabbits. *Neuroradiology*, 21, pg. 123-126.

Rejser:

Ved en studietur vedrørende arbejdsmiljø til Sovjetunionen besøgte Jørgen Mørkholdt Andersen den 2.-11. oktober 1981 institutioner i Leningrad og Moskva (bl.a. Arbejderbeskyttelsesinstituttet, Leningrad, sovjetisk LO, Miljøafdelingen, og Moskvitz-fabrikkerne, Moskva).

Kandidatstipendiat Eva Støttrup Hansen: International Symposium on Prevention of Occupational Cancer, 21-24 April 1981, Helsinki, Finland. Foreløbige resultater af kohortestudiet af skorstensfejerers dødelighed fremlagt.

Afsluttende Skandinaviske Seminar om Polycykliske, Aromatiske Hydrocarboner, 4-6 Maj 1981, Helsinki, Finland.

Studierejse til Örebro og Stockholm (Sverige) 15-18 December 1981, for udveksling af resultater mellem den danske og den svenske skorstensfejerundersøgelse, samt planlægning af det videre samarbejde.

Ved the International Epidemiological Association's 9. internationale scientific meeting i Edinburgh, 22-29 August 1981, forestod Tage Egmsøe udarbejdelsen og fremlæggelsen af en resolution vedrørende markedsføring af tobaksprodukter og sundhedsoplysning. Resolutionen blev vedtaget ved associationens generalforsamling.

Gæsteforelæsninger:

Tage Egmsøe indbudt som den danske repræsentant til en gæsteforelæsning ved det Norske Landslaget mot Tobaksskaderne's årsmøde i Oslo, 21. september 1981. Emne: Tobakssituationen i Danmark.

Bo Holma indbudt som gæsteforelæser ved Nordiska Hälsovårdshögskolan i Göteborg.

Eva Støttrup Hansen indbudt som gæsteforelæser ved Århus Universitets postgraduate kursus i teoretisk og eksperimentel onkologi, efterårssemestret 1981. Emne: Ikke-eksperimentel cancerforskning.

Bo Holma

3: Retsmedicinsk Institut

Stab:

1 professor, 15 lektorer, 4 adjunkter, 57 stillinger som teknisk administrativt personale.

Institutets retslig-sociale funktioner:

Blodtypeundersøgelser	7451
Effektundersøgelser	438
Antropologiske undersøgelser (antal personer)	376
Alkoholbestemmelser	28283
Retskemiske undersøgelser	4582
Narkoeffektundersøgelser	919
Til institutets morgue indbragte lig	2505
Obduktioner	1010
Histologiske undersøgelser	9319
Personundersøgelser	248

Forskningsvirksomhed:

Retsantropologisk afdeling:

Afdelingsleder Hans Gürtler har i 1981 arbejdet på en samlet fremstilling af principper og metoder ved anvendelsen af genetiske informationer i faderskabs-sager og har i samarbejde med universitetets arvebiologiske institut ved lektor Erik Niebuhr konsolideret anvendelsen af kromosomundersøgelser i faderskabssager ved udformning af et simplificeret system til klassifikation af kromosomvarianter og gennemprøvning af dette system i 401 faderskabssager.

Lektor Hanna E. Hansen har igangsat familieundersøgelser til belysning af HLA-DR-faktors arvgang under anvendelse af testsera tilvejebragt ved samtidig undersøgelse af sera fra 1652 gravide kvinder og har gennemført vævstypebestemmelse af yderligere tre af otte grønlandske mumier fra omkring år 1460, fundet ved Quilakitsoq samt deltaget i 3eme Cours Européen d'Histocompatibilité de Conseil de l'Europe, afholdt ved Hospital Saint Louis, Paris.

Retskemisk afdeling:

Det har vist sig fra praksis, at blodalkoholbestemmelsen i et lig i løbet af få dage kan ændre sig ret væsentligt, selv om liget har været opbevaret ved 4°C. Relationen mellem ændringen i blodalkoholkoncentrationen og blodets tørstofindhold undersøges.

Datamatstyret alkoholbestemmelse på blod-, urin og øjenvæske er under udvikling.

Der foretages langtidsholdbarhedsforsøg på blodprøver indsendt til alkoholbestemmelse.

En sammenlignende undersøgelse af blodalkoholkoncentrationen målt ved alkometer på udåndingsluften og ved gaskromatografisk analyse på blodet er under udførelse.

Automatiske metoder med databehandling til analyse af effekter for indhold af narkotika som heroin, morfin og kokain og deres følgestoffer er under udvikling. Metoderne skal anvendes i forbindelse med analyse af konfiskerede illegale narkotika.

Udvikling af isolerings- og analysemetoder egnet til undersøgelse af lægemidler og disses metabolitter i organer ved dødelige forgiftninger.

Bearbejdelse af afdelingens analyseresultater fra undersøgelse på organer stammende fra forgiftningstilfælde, der har medført døden.

I samarbejde med Rigshospitalets anæstesiafdeling er der foretaget en undersøgelse af respirationsdepression og morfinkoncentration i serum efter henholdsvis epidural og intramuskulær administration af morfin. Bestemmelsen af serummorfinkoncentrationerne er udført på retskemisk afdeling med en radioimmunologisk metode.

Udvikling af væskkromatografisk analysemetode til bestemmelse af kreatinin i fuldblod.

Fortsat udarbejdelse af analysemetoder egnet til bestemmelse af benzodiazepiner og deres metabolitter i blodprøver med henblik på at undersøge medicinpåvirkethed i trafikssager. Første del af projektet er afsluttet og bearbejdelse af spørgeskemaer udsendt til politiet for nærmere belysning af de enkelte sager er påbegyndt.

Pilotforsøg over forekomsten af kombineret påvirkning med alkohol og medicin hos personer indbragt for overtrædelse af færdselslovens § 53 og 54 (samarbejde med Århus politi og retsmedicinsk institut i Århus).

Undersøgelse af spektrofotometrisk analysemetodes egnethed til kulitleundersøgelse af blodprøver fra levende (trafikanter) og af blod- og leverprøver fra døde.

Retspatologisk afdeling:

Den forskningsmæssige aktivitet ved afdelingen finder sted sideløbende med en travl hverdag med en stor byrde af rutinearbejde, som langtfra altid kan tilrettelægges på forhånd. Forskningen baseres overvejende på det erfaringsmateriale, som tilvejebringes gennem de daglige arbejdsopgaver, ligesom forsøg med metodefornyelse og mere teoretiske retslige og administrative problemløsninger ofte kommer på tale.

Fra afdelingen udgives den danske lærebog i retsmedicin, hidtil af professor Gormsen. Den føres jævnlige á jour og er i 1981 udkommet i sin 5. udgave.

Af de grupper af dødsfald, som instituttet særligt

beskæftiger sig med videnskabeligt, kan nævnes de pludselige uventede spædbarnsdødsfald, som blandt andet følges epidemiologisk og på anden vis analyseres i et forsøg på belysning af den stadig dunkle ætiologi. Også narkomandødsfaldene undersøges intensivt, og udover en stort anlagt epidemiologisk undersøgelse af problemet i årene 1968 og til dato foretages detailundersøgelser blandt andet af de særlige lever-, milt- og lymfeknudeforandringer hos disse mennesker. Der løber yderligere undersøgelser over specielle problemer i forbindelse med de pludselige hjertedødsfald.

Dødsfald som følge af forbrændinger er blevet tiltagende hyppige, og en nærmere retsmedicinsk beskrivelse af disse tilfælde er i gang.

Der pågår en systematisk undersøgelse med henblik på at afsløre, om unge kvinder i fertil alder, der er i P-pillebehandling, får specielle forandringer i deres blodkar, specielt i hjertets kranspulsårer.

Fortykkelse af pandebenet forekommer forbavsende hyppigt i vort obduktionsmateriale, og det er ved at blive undersøgt, hvad betydningen heraf kan være.

I forbindelse med et røverisk overfald blev anvendt en gaspistol som våben til at true med. Forårsaget af en konkret forespørgsel er det blevet undersøgt, hvilken effekt affyringen af et sådant våben på ganske nært hold har. De ret chokerende resultater heraf er videregivet til politiet med henblik på skerpelse af våbenlovgivningen vedrørende disse pistoler.

Afdelingens speciale har nær tilknytning til den patologiske anatomi, og to af afdelingens læger arbejder med næsten rent patologisk-anatomiske opgaver af stort omfang, dels en undersøgelse af de ved Lithiumbehandling fremkaldte nyreskader (i samarbejde med instituttet for patologisk anatomi i Århus) og dels en cancertepidemiologisk opgørelse af ondartede svulstlidelser i den grønlandske befolkning (i samarbejde med instituttet for patologisk anatomi, KAS Gentofte).

Endelig er der foretaget nogle systematiske opgørelser over instituttets materiale af forgiftningdødsfald og kulilteforekomsten hos indebrændte.

En redegørelse for Retslægerådets historie er under udarbejdelse.

Retsserologisk afdeling:

Afdelingens videnskabelige aktiviteter har i året 1981 været en fortsættelse af tidligere års studier af nyere systemer indenfor blodvæskens æggehviteproteiner og de røde blodlegemers enzymer såvel hvad angår arvelighed som metoder til påvisning. Forskningens sigte har fortrinsvis været den retsmedicinske anvendelse i faderskabssager som ved sporundersøgelser i kriminalsager, hvorved specielt skal

nævnes undersøgelserne vedrørende Gc- og PGM-systemernes opdeling i undertyper, idet disse projekter har resulteret i væsentligt øget effektivitet af undersøgelserne i afdelingens aktuelle retslige sager.

Et forskningsprojekt vedrørende den immunologiske påvisning af sæd må ligeledes nævnes som af direkte betydning for det praktiske arbejde.

En flerårig grundforskning vedrørende enzymet sur fosfatases molekylære egenskaber og arvelighed er fortsat, og afdelingen har i samarbejde med forskere fra andre institutter, resp. fra landets sygehuse, fortsat undersøgelserne vedrørende forskellige sygdommes genetik og association til de arvelige markører, blod-, serum- og enzymtyper, der indgår i afdelingens repertoire.

Endelig pågår til stadighed analyser af afdelingens materialer til belysning af problemer som f.eks. blodtypehyppigheder i forskellige befolkningsgrupper, værdien af blodtypeundersøgelsen i faderskabs-sager m.m.

Redaktionsvirksomhed m.v.:

Professor, dr.med. Jørgen Voigt er chefredaktør af tidsskriftet »Forensic Science International«.

Afdelingsleder, dr.med. Klavs Henningsen er medlem af redaktionsudvalget for »Human Heredity«.

Afdelingsleder, dr. med. Klavs Henningsen har til Det grønlandske lovudvalg udarbejdet en rapport vedrørende analyse af blodtypeundersøgelser i fem års grønlandske faderskabssager.

Afdelingsleder, dr. med. Klavs Henningsen har ved Nordisk delkursus, klinisk blodtypeserologi, holdt et foredrag: »Om sikkerheden ved retsmedicinske blodtypebestemmelser«.

Lektor, cand.scient. Jørgen Dissing har ved Nordisk delkursus, klinisk blodtypeserologi, holdt et foredrag: »Genetisk betingede enzymvarianter. Enzympolymorfi.«

Adjunkt, cand.med. Karin Helweg-Larsen er medlem af redaktionsgruppen vedrørende publikation af rapport af første danske seminar om medicinsk kvindeforskning.

Adjunkt, cand.med. Karin Helweg-Larsen har i 1981 virket som arrangør af andet danske seminar om medicinsk kvindeforskning over emnet: »Kvinden set som patient«.

Lektor, lic.pharm. Mariann Thymann har ved Nordisk delkursus, klinisk blodtypeserologi, holdt et foredrag: »Polymorfe serumproteiner med hovedvægt på anvendelse af isoelektrisk fokusering«.

Lektor, lic.pharm. Mariann Thymann har ved Dansk Selskab for Klinisk Kemi's kursus: »Nyre klinisk/kemiske analysemetoder« holdt et foredrag: »Isoelektrisk fokusering«.

Afdelingsleder Hans Gürtler har ved 9th Int.

Congr. Soc. for Forensic Haemogenetics, Bern, 1981, været moderator for en workshop vedrørende Chromosome Banding.

Professor, dr.med. Jørgen Voigt har ved Århus universitet holdt en gæsteforelæsning for medicinske studenter over emnet: »Retslægerådet«.

Publikationer:

Christensen, Hanne, Steentoft, Anni and Worm, Karen, 1981: Application of a Benzodiazepine Radioreceptor method on Post Mortem Material in Forensic Chemistry. Proc. 9th Int. Meeting, Int. Ass. Forensic Sciences. Bergen, June 22-24, 1981.

Dissing, Jørgen, 1981: Human Red Cell Acid Phosphatase: Differences in Concentration of Isoenzyme-Protein as Cause of Phenotypic Differences in Enzyme Activity. Proc. 9th Int. Congr., Soc. for Forensic Haemogenetics, 1981. In press.

– 1981: Immunochemical Identification of Semen in Cases of Sexual Assault, Using Antibodies against Human Prostatic Acid Phosphatase. Proc. 9th Int. Congr., Soc. for Forensic Haemogenetics, 1981, In press.

Eriksen, Birthe, 1981: PGM Typing of Blood Stains, Semen Stains, and Hair Roots, Using Isoelectric Focusing in Agarose Gels. Proc. 9th Int. Congr. Soc. for Forensic Haemogenetics, 1981. In press.

Felby, Søren, 1981: Automated Analysis of Alcohol in Blood, Alcohol, Drugs and Traffic Safety 2:521-528, 1981.

– and Nielsen, Erik, 1981: Automatized Blood Alcohol Determination with on-Line Computerized Gas Chromatography. Blutalkohol, 18: 139-148, 1981.

– and Nielsen, Erik, 1981: Determination of the Confidence Belts for the Blood Alcohol Concentration on the Basis of a Breath Alcohol Concentration Measured in the Field by the Police. 60 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin, Kiel, 1981.

– and Nielsen, Erik, 1981: Den retskemiske blodalkoholbestemmelse ved Københavns Universitets Retsmedicinske Institut. Ugeskrift for Retsvæsen, 178-183, 1981.

Geertinger, Preben and Voigt, Jørgen, 1981: Über die Gefährlichkeit des absoluten Nachschusses am Gaspistolen. Archiv für Kriminologie 168: 171-175, 1981.

Gormsen, Harald, 1981: Lærebog i retsmedicin og medicinallovgivning. 9. udgave. FADL's forlag, 1981.

– Harald og Lund, Alf, 1981: Salicylsyreforgiftning som årsag til svær hæmorrhagisk diatese. Ugeskr. f. Læger 144, In press.

Gürtler, Hans and Niebuhr, Erik, 1981: The use of

- Chromosome Variants in Paternity Cases. Proc. 9th Int. Congr., Soc. for Forensic Haemogenetics, 1981, in press.
- Hansen, Hanna E. and Gürtler, Hans (1981): HLA-Typing in Dead Bodies. Proc. 9th Int. Congr. Soc. for Forensic Haemogenetics, 1981. In press.
- and Gundolf, Fritz, 1981: Frequency and Specificity of HLA-A,B,C,DR Antibodies in the Sera of Pregnant Women. The Practical Outcome of Tissue Typing Reagents through Screening. Proc. 9th Int. Congr. Soc. for Forensic Haemogenetics, 1981. In press.
- , Menné, Torkil and Olesen Larsen, Severin, 1981: HLA-Antigens in Nickel Sensitive Females Based on a Twin Material and a Patient Population. Tissue Antigens. In Press.
- , Olesen Larsen, Severin and Eriksen, Birthe, 1981: No Linkage Disequilibrium HLA-GLO Found in 1004 Normal, Unrelated Danes. Hum. Hered. 31: 15-18.
- Henningsen, Klavs, 1981: Evidential Value of Haemogenetic Investigations in Paternity Research. Proc. 9th Int. Congr. Soc. for Forensic Haemogenetics, 1981. In press.
- Højgaard Nielsen, Niels, 1981: Maligne øjentumorer i Grønland. Ugeskr. f. Læger. In press.
- Kringsholm, Birgitte, Voigt, Jørgen, Dalgaard, Jørgen, Simonsen, Jørn, 1981: Narkomandødsfald i Danmark 1978-79. Ugeskr. f. Læger 143: 1231.
- Birgitte, Voigt, Jørgen, Dalgaard, Jørgen, Simonsen, Jørn, 1981: Deaths among Narcotic Addicts in Denmark 1978-79. Forensic Science Int. 168: 171-175.
- Birgitte, 1981: Skulte narkomandødsfald 1968-79 i Danmark. Ugeskr. f. Læger. In press.
- Niebuhr, Erik and Gürtler, Hans, 1981: A Simplified System for Classification of Human Chromosome Variants after Staining with Quinacrine Mustard. Proc. 9th Int. Congr. Soc. for Forensic Haemogenetics, 1981. In press.
- Steenoft, Anni, Worm, Karen, Christensen, Hanne, 1981: The Frequency of Benzodiazepine in Blood Samples Received for Blood Alcohol Determination in the Danish Population for the Period June 1978-june 1979. Proc. 9th Int. Ass. Forensic Sciences, 9th Int. Meeting. 1981. In press.
- Thymann, Marian, 1981: Gc Subtypes Determined by Agarose Isoelectrofocusing. Distribution in Denmark and Application to Paternity Cases. Hum. Hered. 31: 214-221.
- 1981: The Occurrence of an Assumed Silent Haptoglobin Gene in a Danish Family. Proc. 9th Int. Congr. Soc. Forensic Haemogenetics 1981. In press.
- Marian, Hjalmarsson, Kerstin and Svensson, Margareta, 1981: Five New Gc Variants Examined together with Seven Uncommon Variants by Electrofocusing and Electrophoresis in Agarose Gel. Hum. Genet. In press.
- Vedtofte, Poul, Hansen, Hanna E. and Dabelsteen, Erik, 1981: Distribution of Blood Group Antigen H in Human Buccal Epithelium of Secretors and Non-Secretors. Scand. J. Dent. Res. 89: 188-195.
- Voigt, Jørgen and Agdal Niels, 1981: Lipomatous Infiltration of the Heart. Acta Path. In press.
- Worm, Karen, Christensen, Hanne and Steenoft, Anni, 1981: The Frequency of Diazepam and Desmethyldiazepam in Benzodiazepine Positive Blood Samples Received for Blood Alcohol Determination in the Danish Population During one Year. Proc. 9th Int. Meeting, Int. Ass. of Forensic Sciences. 1981. In press.

Hans Gürtler

4: Institut for Social Medicin

Stab:

1 professor, 3 lektorer, 3 kandidatstipendiater, 18 heltids- og 7 deltidss videnskabelige medarbejdere iøvrigt, 5 undervisningsassistenter, 1 edb-konsulent, 1 overassistent, 5 heltids- og 4 deltidss assistenter og 1 cfg-elev.

Forskningsvirksomhed:

Institut for social medicin har i 1981 stort set kunnet opretholde en forskningsaktivitet af uændret omfang i form af en lang række, fortrinsvis tværfaglige, projekter indenfor det socialmedicinske område. Størstedelen af forskningsaktiviteten har som hidtil måttet finansieres ved hjælp af udefra kommende bevilninger specielt fra forskningsråd, Sygekassernes helsefond, Arbejdsmiljøfondet, Momsfonden, Egmont H. Petersen fonden, Hjerteforeningen og Giftforeningen.

Størstedelen af den videnskabelige stab er således afhængig af konkrete projektbevillinger samtidig med, at denne kreds af projektmedarbejdere i vidt omfang udbygger og supplerer det faglige miljø omkring den meget begrænsede faste forskningsstab. Det er åbenbart, at vi i 1981 har oplevet en betydelig større konkurrence om de begrænsede forskningsressourcer, der er til rådighed, hvilket bl.a. har betydet at væsentlige forskningsområder i dag står uden økonomisk grundlag for en fortsat systematisk aktivitet, medens en lang række andre områder har været truet af den samme skæbne i det forløbne år.

Det traditionelle forskningssamarbejde med amerikanske, samfundsmedicinske forskningscentre har også været præget af den særdeles vanskelige økono-

miske situation for amerikanske universiteter og specielt Schools of Public Healths, som i vidt omfang har været afhængige af federales tilskud. En bevilling fra Kellogg Foundation på 400.000 US dollars har dog sikret et udbygger nært samarbejde med University of Michigan vedrørende den sociale gerontologi. I løbet af 1981 er tidligere mere orienterende kontakter med Harvard universitetets School of Public Health ført til konkrete samarbejdsaktiviteter på flere felter (epidemiologi, administrativ medicin og medicinsk etik).

Af hjemlige samarbejdsaktiviteter er der grund til at omtale, at det i løbet af 1981 ved hjælp af en bevilling fra Danida blev muligt at skabe mere fast grund under det tidligere aftalte samarbejde om ulandsmedicin mellem Centret for Udviklingsforskning og Institut for social medicin.

De enkelte forskningsområder:

1. Miljø og helbred:

1.1. Forskning vedrørende arbejdsmiljø:

Instituttet har fortsat givet projekter vedrørende arbejdslivets socialmedicinske aspekter en høj prioritet og har i 1981 huset ni arbejdsmiljøprojekter.

Vore projekter:

Bageri-, konditori- og mølleriarbejdernes arbejdsmiljø: Delprojekt 1. Litteraturundersøgelse afsluttedes april 1979 med udsendelse af en bibliografi. Delprojekt 2. Dødelighedsundersøgelse for bageri-, konditori- og mølleriarbejdere publiceres februar 1981. Delprojekt 3. Undersøgelse af afgang fra aktivt arbejde og Delprojekt 4. Spørgeskema undersøgelse blandt aktive bagere, møllere og biscuitarbejdere. Dataindsamling afsluttet. Hovedrapport ventes færdig medio 82.

Lokomotivpersonalets arbejdsmiljø ved DSB:

Undersøgelsen er gennemført som en spørgeskemaundersøgelse til samtlige ca. 1.800 medlemmer af Dansk lokomotivmands forening (DLF). Spørgsmålene er formuleret på grundlag af 1) en forundersøgelse, 2) en drøftelse i en af DLF nedsat arbejdsgruppe repræsenterende de forskellige tjenestetyper (strækningskørsel, rangering, S-tog), 3) observationer på arbejdspladsen, 4) resultater fra tidligere udførte undersøgelser. Undersøgelsen er afsluttet og publiceret i 1981. (Lisbeth Shore Paludan, Peter Laursen og Bo Netterstrøm).

Laboranternes arbejdsmiljø:

Ved hjælp af oplysninger fra landets laborantskoler

vedrørende laborantuddannede personer i perioden 1960-1980 gennemføres en registerundersøgelse. Det er undersøgelsens formål, at afklare hvorvidt laboranter – eller visse undergrupper af laboranter – hyppigere pådrager sig kræft end andre. Det er endvidere undersøgelsens formål at undersøge om aborter, medfødte misdannelser og andre reproduktionsforstyrrelser forekommer oftere blandt laboranter. Undersøgelsen påregnes afsluttet i løbet af 1982.

Det er planen, at registerundersøgelsen skal følges op af en spørgeskemaundersøgelse blandt en stikprøve af laboranter vedrørende arbejdsforhold og mere akutte skader som følge af arbejdsmiljøet (Jørgen Olsen).

Erhvervsfordelingen blandt forældre til børn med medfødte hjertemisdannelser i Danmark:

Ved et case-referentstudie bedømmes effekten af forældrenes erhverv og andre faktorer på risikoen for medfødte hjertemisdannelser hos børnene. Undersøgelsen gennemføres blandt børn født i Danmark i perioden 1975-1979. Tilfældene er diagnosticerede i perioden 1975-1980 ved hjertekateterisation, kirurgisk indgreb eller autopsi. Referencegruppen består af børn, som ikke har fået konstateret medfødt hjertemisdannelse i den nævnte periode. En spørgeskemaundersøgelse blandt forældrene blev gennemført i maj/juni måned 1981. 85% besvarede spørgeskemaet, som indeholdt spørgsmål om erhvervsforhold og andre faktorer af mulig årsagsmæssig betydning. (Mette Kringelbach).

Reproduktionsforhold hos mandlige opløsningsmiddel-eksponerede arbejdere:

På baggrund af rapporter om øget spontan abort, misdannelser og cancer hos børn af opløsningsmiddel-eksponerede mandlige arbejdere, undersøges reproduktionsforholdene hos malere. Kontrolgruppen er elektrikere. Undersøgelsen er en registerundersøgelse, som forventes afsluttet medio 1982. (Sigurd Mikkelsen og Henrik Haxholdt).

Erhvervsbetingede lungesygdomme i jern- og metalindustrien:

Sagsbehandlingen i arbejdsskadeforsikringen:

Undersøgelsen omfatter en analyse af samtlige sager anmeldt til Ulykkesforsikringen/sikringsstyrelsen med diagnosen silikose i perioden 1966-75 og 1978-79, ialt 248 sager. Desuden er medtaget samtlige anerkendte sager med diagnosen kronisk bronkitis i samme periode, ialt 10 sager. Formålet har været at belyse sikringsstyrelsens behandling af erhvervsbetingede lidelser.

Analysen viste en lang sagsbehandlingstid: Gennemsnitlig 6 måneder for de afviste silikosetilfælde

og 12 måneder for de anerkendte. For de anerkendte tilfælde med kronisk bronkitis var den gennemsnitlige sagsbehandlingstid 24 måneder. Sagsbehandlingstiden har været stigende i løbet af perioden (efter 1976 var den 13 måneder for anerkendte silikose-tilfælde).

Analysen af de tildelte invaliditetsydelser viste, at 40% ikke fik nogen erstatning ved den første afgørelse. Den gennemsnitlige invaliditetsydelse var 13%. Der kunne konstateres en manglende overensstemmelse mellem personens faktiske erhvervsevne og de tildelte invaliditetsydelser. Årsagen er enten, at den nedsatte erhvervsevne kan tilskrives andre lidelser eller, at ydelserne er sat for lavt. Det sidste er tilfældet for de fleste af de personer, der er døde af deres silikose. Kun 3 ud af 13 fik på dødstidspunktet den maximale erstatning. Analysen viste desuden, at anmeldelse af de undersøgte erhvervssygdomme sjældent fik konsekvenser for arbejdsforholdene i form af kontrol fra arbejdstilsynet. Sikringsstyrelsen udnytter heller ikke anmeldelserne til samlede statistikker, der kunne benyttes i forebyggende øjemed. (Margit Groth og Lilli Jensen).

Svejsning og lungesygdomme:

Et litteraturstudie til belysning af sammenhæng mellem svejsning og lungesygdomme, herunder en vurdering af risikofaktorer og forebyggende foranstaltninger.

Litteraturstudiet indeholder indledningsvis en beskrivelse af de mest almindelige svejseprocesser med særlig vægt på de faktorer der bestemmer indholdet af svejserøgen. Desuden gennemgås lungernes forsvarsmekanismer og konsekvenserne af indånding af forskelligt materiale, derefter er foretaget en kritisk gennemgang af 32 undersøgelser af svejsere og lungesygdomme fra 11 forskellige lande i perioden 1936-1981. Endelig indeholder projektet en omtale af specifikke helbredsproblemer ved specielle svejseprocesser og mulighederne for at sikre svejserne et sundere arbejdsmiljø.

Konklusion:

Ud fra den viden man har om svejserøgens indhold, er det relevant at mistænke svejsere for at have en overhyppighed af irritation af luftvejene, forkølelse, kronisk bronkitis, astma og lungekræft. Undersøgelser om sammenhæng imellem udsættelse for svejserøg og luftvejslidelser understøtter denne mistanke. Der er en fare for, at de eksisterende undersøgelser undervurderer problemernes omfang, idet man på den ene side undersøger folk der er raske nok til at være i arbejde og på den anden side interesserer sig minimalt for tidlige symptomer fra luftvejene. Desværre er størsteparten af de eksisterende undersøgel-

ser ikke i stand til at pege på præcise årsags sammenhænge, men ved at betragte udvalgte arbejdsprocesser og enkelte undersøgelser kan man finde frem til stoffer og processer, som medfører potentielle helbredsfarer såsom svejsning på shop-prime-re, svejsning med beskyttelsesgas og svejsning på rustfrit stål. (Lone Donbæk Jensen).

Kronisk bronkitis hos metalarbejdere udsat for svejserøg:

Projektets formål er at undersøge, hvorvidt svejsere har en overhyppighed af kronisk bronkitis. Desuden undersøges hyppigheden af en række andre symptomer blandt svejsere såsom forkølelser, halsbetændelse, svejseøjne, ryglidelser og nedsat hørelse.

Undersøgelsen udføres som en spørgeskemaundersøgelse. 3.500 svejsere modtager et spørgeskema. Svarene sammenlignes med spørgeskemasvar fra en kontrolgruppe på 1.000 elektrikere. Desuden vil en mindre gruppe på 300 personer blive udvalgt til en lungefunktionsundersøgelse på baggrund af spørgeskemasvarene. Herved muliggøres en sammenligning mellem de subjektive spørgeskemasvar og en objektiv måling af lungefunktionen. (Margit Groth og Ole Lyngenbo).

Arbejdsmiljø og helbred i slagteribranchen:

Projektets formål er at belyse sammenhængen mellem arbejdsmiljø og helbredsforhold blandt danske slagteriarbejdere. Blandt arbejdsmiljøfaktorerne lægges der specielt vægt på arbejdstempo, monotoni, maskinstyring, klima og støj. De helbredsforhold, der belyses, er først og fremmest symptomer i bevægeapparatet samt psykiske og psykosomatiske symptomer.

Undersøgelsen benytter sig af forskellige metoder herunder spørgeskemametoden, deltagerobservation, litteraturgennemgang og analyser af dokumentarmateriale. Den vigtigste del af undersøgelsen er spørgeskemaundersøgelsen, som baseres på besvarelser fra 33% af samtlige slagteriarbejdere. (Ca. 5.000 arbejdere, hvoraf ca. 2/3 er mænd). Spørgeskemaerne indeholder spørgsmål angående arbejdsforhold, familieforhold og helbredsforhold. Datamaterialet vil være indsamlet og oparbejdet sommeren 1982, og undersøgelsen vil være færdig juni 1983. (Tage Søndergård Kristensen).

Case-studier over skifteholdsarbejdets udvikling inden for sundhedsvæsenet i Danmark:

Ovennævnte undersøgelse er gennemført som et led i en europæisk undersøgelse af skifteholdsarbejde igangsat og koordineret af The European Foundation for the Improvement of Living and Working Conditions, Dublin, Irland. Gennem interviews med

personalegrupper og administration på udvalgte danske sygehuse belyses ændringer i arbejdstidstilrettelæggelsen, deres årsager og konsekvenser. Hertil kommer en beskrivelse af sundhedsvæsenets udvikling i Danmark. Undersøgelsen blev afsluttet juni 1981. Den viser bl.a., at der inden for sundhedsvæsenet består en indbyrdes sammenhæng mellem arbejdstidstilrettelæggelsen og arbejdets indhold/organisering, således at ændringer i arbejdstidstilrettelæggelsen medfører ændringer i arbejdets indhold/organisering og omvendt. (Finn Zenius og Bo Netterstrøm).

Arbejds miljø på den tidligere åndsvageforsørgs døgninstitutioner:

Undersøgelsen har til formål at kortlægge arbejdsmiljøet på et landsdækkende udvalg af døgninstitutioner for åndsvage. Ca. 125 institutioner med 320 afdelinger med 3.200 ansatte indgår i undersøgelsen. For hver afdeling har lederen udfyldt et skema angående klient- og personalenormeringer, fysiske rammer for afdelingen m.m. Svarprocent 91%.

De enkelte fastansatte medarbejdere har udfyldt et skema om helbreds- og arbejdsforhold, sociale forhold m.m. Svarprocent 77%. Undersøgelsen forventes afsluttet marts 1982. (Lars Iversen og Elisabeth Borch).

Epidemiologisk undersøgelse af gaffeltruckføreres helbredsproblemer, specielt vedrørende lænderyggen:

Projektet omfatter en spørgeskemaundersøgelse blandt 211 gaffeltruckførere samt en objektiv undersøgelse af lænderyggen. Truckførernes lænderygssymptomer sammenlignes med erhvervsaktive mænd herunder særskilt ufaglærte mænd i Glostrupområdet. Projektet blev startet ved befolkningsundersøgelserne i Glostrup under medicinsk afdeling C, Københavns amts sygehus i Glostrup, og fortsætter nu ved Institut for social medicin.

Dataindsamlingsfasen er gennemført, data behandles i samarbejde med Dansk Institut for Klinisk Epidemiologi. (Thora Brendstrup).

1.2. Forskning vedrørende levevilkår:

Den helbredsmæssige betydning af befolkningens og specielt børns levevilkår iøvrigt er også et naturligt forskningsfelt for socialmedicinen.

Vore projekter:

Livs betingelser for en højkonkunkturgeneration af københavnske arbejder- og mellemlagsbørn:

Efterundersøgelsen af Vagn Christensens disputatsmateriale er afsluttet. Efter materialets opdatering,

hvorved 99,5% kunne reidentificeres, er der indsamlet aktuelle oplysninger fra en række offentlige registre. Disse oplysninger omfatter somatisk hospitalsindlæggelse, psykiatrisk hospitalsindlæggelse, kriminalitet og arbejdsløshed, samt socio-økonomiske oplysninger.

Dataanalysen er foregået i et samarbejde imellem Københavns universitet, Danmarks Statistik og Statistisk Forskningsenhed. Det første problem, som nu er gennemanalyseret, vedrører opvækstforholdenes betydning for senere forekomst af somatiske hospitalsindlæggelser i voksenalderen. Undersøgelsen er publiceret i 1981. (Tavs Folmer Andersen).

Socialmedicinsk analyse af reduktionen af spædbørnsdødelighed i Danmark, Sverige og udvalgte vesteuropæiske lande siden 1850:

Reduktionen af spædbørnsdødeligheden i vesteuropæiske lande siden 1850 følger to forskellige typiske forløb: 1) En stabil spædbørnsdødelighed i den sidste halvdel af det 19. århundrede, som først begynder at falde omkring århundredeskiftet. (Danmark, Østrig, England, Frankrig) og 2) Et næsten konstant fald i spædbørnsdødeligheden fra midten af det 19. århundrede (Sverige, Italien, Holland). Både epidemiologiske, medicinske og sociologiske forklaringer må overvejes, eksisterende teorier kan ikke forklare de fundne forskelle. I projektet undersøges amningsvaner og anden mødreadfærd. (Hirobumi Ito).

2. Sundhedsvæsenets struktur, funktion og økonomi:

Instituttet har fortsat en række forskningsprojekter vedrørende sundhedsvæsenets struktur, funktion og økonomi blandt andet på ældreområdet.

Vore projekter:

2.1. Sundhedspolitik:

Den sundhedspolitiske udvikling i Danmark og Sverige 1850-1950:

Formålet med dette projekt har været at studere forskelle og ligheder i oprindelsen og udviklingen af sundheds- og velfærdssystemerne i de to skandinaviske lande. Projektet har dannet grundlag for en sociologisk magisterafhandling. (Hirobumi Ito).

2.2. Lokalsamfundsmedicin:

Næstvedprojekterne:

Igennem en årrække har en række af instituttets projekter indgået som delelementer i en større ramme kaldet Næstvedprojektet, fordi alle projekterne var knyttet geografisk til Næstved kommune.

Formelle og informelle sociale ressourcers betydning for forløbet af sygdom – en undersøgelse af ryglidelser:

Analysearbejdet og manuskriptudarbejdelse forventes fuldført i løbet af 1982.

Undersøgelsen er delt i 4 hoveddele. 1. En forundersøgelse bestående af kvalitative interviews med 14 rygpatienter og disses 22 behandlere. 2. En spørgeskemaundersøgelse til repræsentativ beskrivelse af sygelighedens, herunder rygsygdommenes, udbredelse og former hos 20-54 årige i Næstved. Endvidere en mindre tilsvarende spørgeskemaundersøgelse i 2 lokalområder i Næstved kommune, henholdsvis et landsbyområde og et nyere boligkvarter i Næstved by med henblik på at belyse former og betydning af de informelle sociale ressourcer i forhold til sygdom (ryglidelser) i forskellige typer af bolignetværk. 3. En forløbsundersøgelse bestående af gentagne interviews (bånd, skemaer, telefoninterviews) med en stratificeret stikprøve af personer indgående i spørgeskemaundersøgelsen samt oplysninger vedrørende disse personers kontakt med sundheds- og socialvæsen indhentet fra behandlerne. Forløbsundersøgelsen strækker sig over 1 år. 4. En sammenlignende klinisk undersøgelse af ryggens bygning og funktion hos to aldersmatchede grupper med og uden rygsymptomer.

Undersøgelsens hovedproblemstilling er udbredelsen og arten af sygdomsadfærd hos personer med ryglidelse og betydningen af sygdomsadfærden for forløbet af ryglidelsen. Endvidere forekomsten og betydningen af henholdsvis private ressourcer, netværksressourcer og offentlige ressourcer under sygdomsforløbet, særligt i forbindelse med risiko for udstødelse fra arbejdsmarkedet og ved revalidering i forbindelse med ryglidelse. Der foreligger rapport fra forundersøgelsen, enkelte resultater fra spørgeskemafasen er publiceret i Nordisk Medicin. Resultater fra spørgeskemafase, forløbsfase og klinisk undersøgelsesfase planlægges publiceret i løbet af 1982.

Undersøgelsen gennemføres i samarbejde med Dorte Gannik, Central forskningsenhed for almen praksis. (Marianne Jespersen og Dorte Gannik).

Udvikling af trivielt rygbesvær til invaliderende kronisk ryglidelse – en socialmedicinsk undersøgelse:

I 1981 igangsættes en opfølgende undersøgelse om rygsproblemer med henblik på at tilvejebringe perspektiv forløbsdata til belysning af: a) langtidsforløbet af rygbesvær, b) hvilke personer i gruppen med trivielt rygbesvær, der over et år udvikler kronisk invaliderende ryglidelse, c) socialmedicinske forholdes værdi som indikatorer for prognosen d) om ændringer i sociale forhold kan have modificerende eller ændrende indvirkning på prognosen.

Undersøgelsens population er identisk med det

ovenfor nævnte projekts. Der planlægges udsendt et 4-års opfølgningsspørgeskema, således at der etableres mulighed for beskrivelse af langtidsforløbet af rygbesvær samt mulighed for at vurdere udvalgte rygfaktorer og prognoseændrende begivenheders prognostiske værdi. (Marianne Jespersen).

Lægecenterprojektet er en forsøgsvirksomhed i den primære sundhedstjeneste med emnet forebyggelse af hjerte-karsygdom, hvor forskning kombineres med forebyggelse af hjertekarsygdom, hvor forskning kombineres med forebyggelse og behandling i samarbejde med lægecenteret i Sct. Jørgens Park. Efter en undersøgelse af befolkningens holdninger til hjertesygdom og forebyggelse har man – på basis af blodtryksregistrering af 9.780 personer (92,3% af de 16-60 årige tilknyttet lægecenteret) – gennemført en aktionsfase i en udvalgt risikopopulation med forhøjet blodtryk. Denne er foregået som individuel og familierådgivning og behandling udført af læger og hjemmesygeplejersker ud fra standardiserede målinger af øvrige risikofaktorer for udvikling af hjertekarsygdom.

Projektet er nu afsluttet og resultaterne af evalueringen er publiceret i to artikler i Ugeskrift for læger. (Allan Krasnik og Henrik Sælan).

Formidling af forskningsresultater vedrørende social- og sundhedsarbejde i Næstved:

På baggrund af erfaringer fra 3 forskningsprojekter udført i Næstved kommune: 1. Forsøgsvirksomhed i sundheds- og skolesystemet. 2. Sygdomsforløb, – bevidsthed og – adfærd i befolkningen. 3. Analyse af autoriseret og ikke-autoriseret sundhedsarbejde i Næstved kommune, planlægges formidlingsaktiviteter, der primært vil omfatte udarbejdelse af en pjece i samarbejde med en journalist og afholdelse af et seminar for professionelle sundhedsarbejdere i Næstved kommune. Formidlingen vil finde sted i 1982. (Laila Launsø, Henrik Sælan, Dorte Gannik, Marianne Jespersen og Allan Krasnik).

2.3. Ældreomsorg:

Forsknings- og forsøgsvirksomhed i primær sundhedstjeneste vedrørende forløbet af sygdom blandt ældre:

Projektets formål er dels at belyse, hvordan ældre klarer sygdom og udskrivning fra sygehus, herunder det sociale netværks og det formelle sundhedssystemets betydning, dels at iværksætte forsøg med forbedret service for ældre, som udskrives fra sygehus, eller som bliver syge i deres eget hjem. Disse forsøg evalueres videnskabeligt. Samtlige 70-årige og derover fra Holbæk kommune, som udskrives fra sygehus til hjem, og alle over 75 år, som bliver syge derhjemme, interviewes mindst to gange med 14 dages mellemrum af hjemmesygeplejerske. Desuden indhentes

oplysninger fra social- og sundhedsvæsen med henblik på kortlægning af samarbejdet mellem forskellige organer. Der iværksættes nødvendige hjælpeforanstaltninger overfor enkeltpersoner, og en lokalsamfundsintervention planlægges gennemført i 1982.

Gennemføres i samarbejde med læge Gert Almind, Institut for almen medicin, Gudrun Schoubye og Birgit Skovgaard Larsen fra Hjemmesygeplejeklinikken i Holbæk, samt læge Kenneth Ginger Mortensen, Centralsygehuset i Holbæk. (Bjørn Holstein).

Komparativ undersøgelse af forløbet af sygdom blandt ældre i Michigan og Danmark:

Formålet med undersøgelsen er at beskrive, hvorledes sygdom blandt hjemmeboende ældre forløber i to industrialiserede samfund med forskellige ældreomsorgssystemer. Det er blandt andet hensigten at beskrive den rolle, det uformelle sociale netværk og det formelle sundheds- og socialvæsen spiller for hjælpen til syge ældre i de to samfund.

Undersøgelsen, som er i planlægningsstadiet, gennemføres sammen med læge Gert Almind, Institut for almen medicin ved Københavns universitet og professor Tom Hickey, School of Public Health, University of Michigan, Ann Arbor. (Bjørn Holstein).

3. Forskning vedrørende sygdomsforebyggelse:

Projektet epidemiologisk metode i forebyggelse af sygdom, sammenkæder resultater og erfaringer fra lægecenterprojektet i Næstved og befolkningsundersøgelsen af 40-årige mænd og kvinder i Glostrupområdet. Formålet er at sammenfatte kundskaberne om fordelingen af en række sundhedsskadelige forhold fra de to undersøgelser og derefter at vurdere mulighederne for sygdomsforebyggende foranstaltninger på basis af disse. Projektet forventes afsluttet i løbet af 1982. (Henrik Sælan).

Sundhedskommunikation i Danmark:

Fra sygdomslære og sundhedsoplysning til sundhedspædagogik – en analyse af sundhedsfremme og sygdomsforebyggelse ved hjælp af information, oplysning og pædagogik i Danmark.

Formålet med projektet er i første omgang at tilvejebringe en oversigt over sundhedsoplysningens udvikling og nuværende stade i Danmark. På baggrund af denne oversigt søges dernæst udarbejdet en teoretisk forståelsesramme for sundhedsfremmende og sygdomsforebyggende kommunikationsprocesser. Endelig søge konstrueret praktisk anvendelige mo-

deller for iværksættelse af evaluerbare sundhedspædagogiske projekter. (Jens Mathiesen).

4. Forskning vedrørende sundheds- og sygdomsadfærd:

Instituttet har fortsat sin interesse for befolkningens adfærd i forbindelse med egen sygelighed og befolkningens helbredsrelaterede adfærd iøvrigt, herunder fertilitetsadfærden.

Vore projekter:

Sygdomsadfærd i den danske befolkning:

Statistiske analyser af de datasæt, der blev indsamlet i de to faser af projektet om selvbehandlingsadfærd, fortsætter. Arbejdet med disse data fra den første fase er videreført med særlige analyser af kvinderne og de ældre i stikprøven. Foranlediget af instituttets nyligt oprettede gerontologigruppe har der været en speciel interesse for ældre menneskers erfaringer med sygelighed og adfærd under sygdom. Analysen har koncentreret sig om selvbehandling af almindelige sygdomme, der rapporteres af svarpersoner på 60 år og derover.

I projektets anden fase blev der indsamlet detaljeret information om mængden af sygdomme for en 6 måneders periode. Disse data blev indsamlet ved interviews med 450 personer og er arrangeret i form af et datasæt, der kan analysere indflydelsen af stress, måder at reducere stress på, sociale netværk og holdninger til sygdom, medicinsk behandling og den enkeltes rolle i varetagelsen af helbredet på befolkningens faktiske adfærd under sygdom. En række artikler på basis af undersøgelsen er publiceret i årets løb. (Kay Dean).

Der henvises iøvrigt til det under lokalsamfundsmedicinen omtalte delprojekt vedrørende *formelle og informelle sociale ressourcers betydning for forløbet af sygdom*. (Marianne Jespersen og Dorte Gannik).

Kvindens fertilitetsadfærd:

Til uddybning af resultaterne fra undersøgelserne af årsager til og konsekvenser af valg af abortus provocatus (kvindens fertilitetsadfærd, projekt B) er der foretaget follow-up interviews med kvinder, der har fået foretaget abortindgreb og kvinder, der har fuldført en graviditet (Projekt D: *Ændringer i holdning og adfærd hos kvinder, der har født*, og Projekt E: *Svangerskabsforebyggelse og fertilitetsadfærd 2 år efter abortindgreb*).

I samarbejde med Herlev amtssygehus (Jørgen Falck Larsen og Henning Pedersen) pågår der interviewundersøgelse af gravide teen-agere om deres svangerskabsforebyggelse samt årsager og grunde til valg af fødsel eller abort (Projekt C: *Teen-age graviditeter, årsager og beslutninger*).

I den bearbejdelse af interview-data, der pågår i øjeblikket, bliver der lagt speciel vægt på en beskrivelse af de situationelle forhold, der påvirker valget og som er afgørende for præventionssvigt (Niels Rasmussen, Kirsten Emborg og Erik Holst).

Resultatet fra projekt D viste, at gruppen af de voksne abortsøgende kvinder ikke adskilte sig fra kvinder i almindelighed hvad angik motivation for og faktisk brug af svangerskabsforebyggelse. Efterundersøgelsen søger at kaste lys over hvad, det er for forhold, der betinger, at kvinder skifter mellem forskellige former for svangerskabsforebyggelse og bl.a. herved udsætter sig for en risiko for en uønsket graviditet, der evt. nødvendiggør et abortindgreb. Desuden bliver de abortsøgende kvinder interviewet om deres reaktion på abortindgrebet, og de fødende kvinder bliver interviewet om deres reaktion på barnefødsel og de oplevelser og problemer, de har i forbindelse med familieførelsen.

Ved en detaljeret beskrivelse af forløbet siden abort eller fødsel m.h.t. kvindernes arbejdssituation, økonomi, bolig, familieforhold, parrelation og børnepasning, søges det desuden afklaret, hvilke levevilkårselementer, hensyn og prioriteringer, der influerer på fertilitetsplanlægning, specielt for kvinder, der i perioden mellem to interviews har ændret fertilitetsplaner.

De senere års lave fødselstal svarer ikke til de idealer, der eksisterer i befolkningen om familiens størrelse. De fleste familier ønsker 2 eller 2-3 børn, men den prognose, man kan udarbejde på basis af de aktuelle fødselstal i de forskellige aldersgrupper viser, at dette ideal hos mange kvinder ikke kan nås, med mindre fertiliteten stiger kraftigt hos kvinder, der er over 30 år. Dette er imidlertid ikke sandsynligt. Det er således sigtet med denne analyse at belyse, hvilke forhold, der umuliggør eller som prioriteres højere end realiseringen af den ideelle familistørrelse. (Niels Rasmussen og Pia Graglia).

Sexualoplysning blandt unge:

Trods tilgængeligheden af et stort udbud af relativt sikre svangerskabsforebyggende metoder, og den generelt høje motivation i befolkningen for at bruge dem, bliver idag stadig mange unge uønsket gravide.

Sigtet med undersøgelsen er at undersøge mangler i viden og påpege de forhold, der eventuelt blokerer for en tilegnelse af viden og omsættelse af viden til holdning og adfærd.

Forundersøgelsen vil omfatte interviews med elever og lærer fra 8.-9. klasse på en skole, samt med skolelæger, skolesundhedsplejersker og personale på rådgivningsklinikker om unges problemer med svangerskabsforebyggelse.

I hovedundersøgelsen tænkes der at deltage alle klasser på 8.-9. klassetrin i en kommune i Køben-

havns amt, i en spørgeskemaundersøgelse, hvis formål bl.a. er at: Beskrive omfang, indhold og art af skoleelvers viden om fysiologiske forhold og svangerskabsforebyggende metoder. – Beskrive holdning og praksis m.h.t. brug af svangerskabsforebyggelse blandt unge. – At beskrive elevers vurdering af og ønsker m.h.t. oplysning om og undervisning i seksuelle forhold og antikonception. – At beskrive omfang, form og indhold af den undervisning og oplysning som eleverne har modtaget, samt elevernes vurdering heraf. – Undersøge hvorvidt elevernes bevidsthed (viden, holdning og evt. praksis) om reproduktion og svangerskabsforebyggelse hænger sammen med deres sygdoms- og sundhedsopfattelse i almindelighed. (Lisbeth Shore Paludan og Niels Rasmussen).

5. Medicinsk etik:

Der findes kun få empiriske undersøgelser, som belyser etiske holdninger blandt læger.

*Vore projekter: **

Etiske aspekter i medicinsk forskning:

Undersøgelsen baseres på et spørgeskema, som er tilsendt 200 forskere, og en follow-up fase med interviews af visse forskere og forsøgspersoner. Foreløbige resultater har været præsenteret i foredragsform. Endelige resultater forventes offentliggjort i 1982. (Patricia Sohl).

Etik i den primære sundhedstjeneste:

Formålet med projektet er at opnå en større indsigt i danske alment praktiserende lægers og deres patienters forståelse for – og forvaltning af – etiske problemer i diagnostik og behandling. Undersøgelsen gennemføres som et kombineret spørgeskema/interviewstudie i samarbejde med Skt. Jørgens Lægecenter i Næstved. (Patricia Sohl).

6. Forskning vedrørende U-lands medicin:

Instituttet har i 1981, i samarbejde med Centeret for udviklingsforskning, etableret en fælles forskningsenhed for u-landsmedicin ved Institut for social medicin. Forskningsenhedens hovedinteresse er udvikling af den primære sundhedstjeneste. (Alanagh Raikes).

7. Fagligt udviklingsarbejde og forskningsorganisatoriske funktioner:

Erik Holst har i beretningsåret været medlem af fakultetsrådet, af fakultetets forskningsudvalg og strukturudvalg, af Fagbevægelsens forskningsråd, af registrerrådet, af det centrale råd for lægers videreud-

dannelse, af Dansk Selskab for Social Medicins bestyrelse, af Cancerregisterets bestyrelse, af støttegruppen for det danske distriktssundhedsprojekt i Indien, af det faglige råd for Dansk Institut for Sundheds- og Sygeplejeforskning og af Socialministeriets arbejdsgruppe til undersøgelse af finansieringsforholdene i den sociale sektor og tilgrænsende områder. Erik Holst er fortsat regional editor for the International Journal of Social Science and Medicine.

Bjørn Holstein har været medlem af Statens lægevidenskabelige forskningsråds styringsgruppe vedrørende forsknings- og forsøgsvirksomhed i den primære sundhedstjeneste. Marianne Jespersen har fungeret som sekretær i Dansk Selskab for Social Medicin. Ketty Kjarbye Kristensen er nu medlem af nævnet vedrørende kursus i samfundsmedicin, er delkoordinator i social medicin ved postgraduat kursus i samfundsmedicin og er medlem af fagstudienævn II ved det lægevidenskabelige hovedområde.

Jens Mathiesen har været medlem af Nævnet vedrørende kursus i samfundsmedicin og af oplysningsudvalget under det af regeringen nedsatte Kontaktudvalg vedrørende Alkohol og Narkotikaspørgsmål, samt formand for Nordisk Socialmedicinsk Forening indtil den 6. Nordiske Kongres i Socialmedicin i juni 1981.

Patricia Sohl har været medlem af planlægningskomiteen ved det første nordiske seminar om medicinsk etik, som afholdtes i Århus marts 1981, af planlægningskomiteen for den 7. International Conference on Social Science and Medicine, som afholdtes i Holland juni 1981, af ekspertpanel ved Europarådets høring om genetisk manipulation i København maj 1981, og af international arbejdsgruppe om metoder til måling af livskvalitet, som afholdt seminar i Uppsala, april 1981.

Henrik Sælan har været medlem af forskningsudvalget under det af regeringen nedsatte Kontaktudvalg vedrørende Alkohol og Narkotikaspørgsmål.

Publikationer:

- Almind, G., L. Faxholm, B.E. Holstein, J. Lyster og J. Pedersen, 1981: Meget stor variation i sundhedsplejerskers arbejdsbelastning. – Sygeplejersken, nr. 3, s. 4-11.
- G., B.E. Holstein og J. Pedersen, 1981: Hvad nytter den forebyggende indsats egentlig? – Sygeplejersken, nr. 35, s. 16-19.
- Andersen, S. Ellehammer og B.E. Holstein, 1981: Blinde i folkeskolen. – Skolepsykologi, nr. 18, s. 83-103.
- S. Ellehammer og B.E. Holstein, 1981: Integration of Blind Children: The fulfilment of the Needs for Having, Loving and Being.
- Andersen, Tavs F., 1981: Opvækstvilkår og senere

hospitalsindlæggelse i voksenalderen. En efterundersøgelse II. – Ugeskr. læg. 143: 3579-3582.

- Tavs F., 1981: Børns opvækstvilkår i langsiget perspektiv – en social-medicinsk forløbsundersøgelse gennem tre årtier. – Institut for social medicin, Københavns universitet. Rapport nr. 23, 202 s.
- Bay, I. og B.E. Holstein, 1981: Slikvaner og forbrug hos forældre og Børn. – Tandlægebladet, nr. 85, s. 1-8.
- og B.E. Holstein, 1981: Forældres og børns holdning til slik. – Tandlægebladet, nr. 85, s. 29-34.
- og B.E. Holstein, 1981: Kan man påvirke børns slikforbrug? – Tandlægebladet, nr. 85, s. 211-219.
- og B.E. Holstein, 1981: Børn og tandbørstning. – Tandlægebladet, nr. 85, s. 691-695.
- Borch, E., 1981: Slagterlærlingens arbejdsulykker – snitulykker blandt lærlinge under mesterlæren og EFG-lærlinge. Ugeskr. læg. 143: 569-573.
- og L. Iversen, 1981: Arbejds miljøundersøgelse på den tidligere åndsvageforsorgs daginstitution. – Socialpædagogen, nr. 4, s. 117-118.
- og L. Iversen, 1981: Hvordan går det med arbejdsmiljøundersøgelsen indenfor den tidligere åndsvageforsorg? – Socialpædagogen, nr. 21, s. 469-470.
- Dean, K., 1981: Self-care Responses to Illness: A Selected Review. – Social Science and Medicine, 15A: 673-687.
- og E. Holst, 1981: Sygdomsadfærd: En undersøgelse af den danske befolknings reaktion på en række almindelige helbredsproblemer. Ugeskr. læg. 143: 3571-3579.
- Døssing, M. og J. Olsen, 1981: Formaldehydpåvirkninger af personalet i udvalgte daginstitutioner. Ugeskr. læg. 143: 2841-2844.
- Felix, A., 1981: Den distriktspsykiatriske service for unge i Storstrøms amt. – Institut for social medicin, Københavns universitet. Rapport nr. 20, 154 s.
- Gannik, D., M. Jespersen, A. Krasnik, L. Launsø og H. Sælan, 1981: Sundhedspolitik og lokalsamfundsmedicin: – Socialmedicinsk tidsskrift, 58: 283-301.
- Groth, M. Velsing, 1981: »Arbejdskonflikter«, Arbejdsmarkedet – hvad sker der? – Fremads forlag. København. 18 s.
- Heldrup, J., 1981: Det videnskabsteoretiske grundlag for den primære lægetjeneste i Danmark. – Et diskussionsoplæg. – Institut for social medicin, Københavns universitet. Rapport nr. 22, 38 s.
- Hollnagel, H., H. Sælan, K. Garde og S. Larsen, 1981: Repræsentativitetsbegrebet ved epidemiologiske undersøgelser. Ugeskr. læg. 143: 1781-1788.
- Holst, E., 1981: Health Care Strategies. Second Copenhagen International Hospital Conference, Copenhagen. – Stencil, Institut for social medicin, 9 s.

- 1981: Epidemiology as Basis for Planning. OECD International Symposium on the Education of Health Professions Policies for the 1980's. Stockholm. - Stencil, Institut for social medicin, 6 s.
- 1981: The Primary Health Care Trends in Denmark. The Japanese Society of Health and Medical Sociology. Tokyo. - Stencil, Institut for social medicin, København. 7 s.
- Holstein, B.E., 1981: Forskning om sundhedspædagogik - sammenfatning og vurdering. Forebyggelsesrådet. København. Hæfte, 58 s.
- 1981: Uddannelsessager i 1979/80. Rapport 5 vedr. Skadhaugplanen. Forskningsrapport nr. 15, Kriminalpolitisk forskningsgruppe, Justitsministeriet. København. Hæfte, 41 s.
- Ibsen, K. Kaas, 1981: Rygning blandt skolebørn. En landsdækkende undersøgelse af 9.000 skolebørns rygevaner. - Institut for social medicin. Københavns universitet. Rapport nr. 21, 100 s.
- Ito, Hirobumi, 1981: Health Policy Dynamics and the Development of Modern Democracy. - The Development of the Health Care System and Modernization in Denmark and Sweden 1850-1950. - Stencil Institut for social medicin, København. 222 s.
- 1981: Urbanization and Declining Patterns of Infant Mortality in Denmark, Sweden, and selected Western Countries 1850-1930. - Sociological Microjournal. Vol. 15. No. 2. 36 s.
- og E. Holst, 1981: Coordinating Health and Social Services in Denmark. - Stencil, Institut for social medicin, København. 27 s.
- 1981: Hokuo no Iryou no Genkyo (Current Trends of Health Care in Scandinavia), Byooiin (Hospital), Vol. 40: 800-805.
- Iversen, L og H. Klausen, 1981: Lukningen af Nordhavns-Værftet. Beskæftigelsesmæssige, - økonomiske og helbredsmæssige konsekvenser. Institut for social medicin, Københavns universitet. Publikation nr. 13. 222 s.
- og H. Klausen, 1981: The closing of Nordhavn Shipyard 1976. The Consequences for the Workers in Relation to Employment, Economy and Health. - Welsh National School of Medicine, Cardiff. 20 p.
- og H. Klausen, 1981: Lukning af Nordhavns-Værftet. - Pas på!, nr. 10, s. 44-45.
- Iversen, Lars (red.), 1981: Socialmedicin og arbejdsmiljø. FADL's Forlag. 163 s.
- Jespersen, M, 1981: Ryglidelser - udvikling og konsekvenser. 6. Nordiske Kongres i social medicin, Voss. - Stencil, Institut for social medicin, København. 9 s.
- Krasnik, A. og H. Sælan, 1981: Forsøgsvirksomhed i den primære sundhedstjeneste Ugeskr. læg. 143: 706-712.
- Kringelbach, M., 1981: Arbejdsmiljø og reproduktion - love og regler, s. 107-114 i Socialmedicin og arbejdsmiljø. (Lars Iversens red.).
- 1981: Kan rengøringsjobbet give fosterskader? - Huslige erhverv, nr. 4, s. 22-23.
- og E. Rehfeld, 1981: Arbejdsmiljø og fosterskader. - Spastikeren, nr. 1, s. 15-16.
- 1981: Organiske opløsningsmidler og næste generation, s. 25-28 i Mennesker på arbejde. Danmarks Radio. (Ulla Rønnovs red.).
- Kristensen, K. Kjørbye (red.), 1981: Klinisk social medicin. - FADL's forlag. 237 s.
- Kristensen, Tage Søndergård, 1981: Arbejdsmiljø og helbred i tobaksbranchen. - Arbejdsmiljøfondet. Pjece, 70 s.
- 1981: Arbejdsmiljø og helbred i supermarkeder og varehuse. - Arbejdsmiljøfondet. Pjece, 60 s.
- 1981: Arbejdsmiljø og helbred i tekstilbranchen. - Arbejdsmiljøfondet. Pjece, 72 s.
- 1981: Arbejdsmiljø og helbred i skotøjsbranchen. - Arbejdsmiljøfondet. Pjece, 69 s.
- 1981: Arbejdsmiljø og helbred i beklædningsbranchen. - Arbejdsmiljøfondet, Pjece, 64 s.
- 1981: Arbejdsmiljø og helbred for kvinder i elektronikbranchen. - Arbejdsmiljøfondet. Pjece, 64 s.
- 1981: Arbejdsmiljø og helbred for kvinder i sæbebranchen. - Arbejdsmiljøfondet. Pjece, 61 s.
- og D. Engelund, 1981: Slakteriarbejdernes liv og arbejde. - Institut for social medicin, Københavns universitet. Forundersøgelsesrapport nr. 1, 11 s.
- og D. Engelund, 1981: Slakteriarbejdernes arbejdsmiljø og helbred. - Institut for social medicin, Københavns universitet. Forundersøgelsesrapport nr. 2, 14 s.
- og D. Engelund, 1981: Helbredsproblemer ved kødindpakning. - Institut for social medicin, Københavns universitet. Forundersøgelsesrapport nr. 3, 18 s.
- og D. Engelund, 1981: Arbejdssulykker i slagteribranchen. - Institut for social medicin, Københavns universitet. Forundersøgelsesrapport nr. 4, 16 s.
- Kromann, H., E. Borch og E.A.M. Gale, 1981: Unnecessary Insulin Treatment for Diabetes. - British Medical Journal, Vol. 283, p. 1386.
- Launsø, L, 1981: Brugen af alternative behandlere. - Nordisk medicin, vol. 96: 177-180
- Mathiesen, J, 1981: Anvendes alkohol bevidst/ubevidst af individet til at modvirke/ophæve samfundets undertrykkelse af væsentlige sociale, psykiske og seksuelle behov? 5 s. i Barns socialisation och alkoholbruk, 142 s., NU B 1980: 20, Helsingfors.
- Mikkelsen, S., 1981: Præsenil demens hos malere. Et kohortestudium. Ugeskr. læg. 143: 3415-3422.
- Netterstrøm, B., L. Shore Paludan og P. Laursen, 1981: Lokomotivpersonalets arbejdsmiljø ved DSB. København. - Arbejdsmiljøfondet. Rapport, 329 s.

- L. Shore Paludan og P. Laursen, 1981: Arbejdsmiljøundersøgelse af lokomotivpersonalet ved DSB. – Arbejdsmiljøfondet. Pjece, 20 s.
 - og F. Zenius, 1981: Skifteholdsarbejde i L. Iversen (red.): Social medicin og arbejdsmiljø. Institut for socialmedicin, Københavns universitet. – FADL's forlag, s. 77-96.
 - Olsen, J.H., 1981: International Symposium on Prevention of Occupational Cancer. Ugeskr. læg. 142: 2330-2332.
 - P. Skov, L. Knudsen og O. Banke, 1981: Laboranters arbejdsmiljø. – Institut for social medicin, Københavns universitet. Forundersøgelsesrapport. Rapport nr. 19. 53 s.
 - Rasmussen, N.Kr., H.P. David og E. Holst, 1981: Post partum and post abortion psychoses. – Fa. Plan. Perspectives, 13:2,5 p.
 - og H.P. David, 1981: Fertility behavior in Denmark. Time Series Observations on Adolescent Experience. Paper til 5. CPR/NICHD Workshop on Adolescent Pregnancy and Childbearing, Bethesda. 5 p.
 - 1981: Abort eller fødsel – et valg? Paper til 6. Nordiske kongres i social medicin, Voss. Stencil, 6 s.
 - og E. Holst, 1981: Determination for sterilisation. Paper til 6. Nordiske kongres i social medicin, Voss. – Stencil, Institut for social medicin. København. 4 s.
 - Sælan, H. og A. Krasnik, 1981: Lægecenterprojektet i Næstved, vurdering af en forsøgsvirksomhed i lokalsamfundsmedinsk belysning. – Ugeskr. læg. 143: 2604-2610.
 - Tüchsen, Finn, 1981: Bibliografi over udvalgt arbejdsmiljølitteratur – Om bagerier, konditorier, møllerier og biscuitsfabrikker. Institut for social medicin, Københavns universitet. Fagbevægelsens forskningsråd, Arbejdsmiljøfondet, 184 s.
 - 1981: Arbejdsmiljøet i bagerier, konditorier, møllerier og biscuitsfabrikker. Dødeligheden 1970-75. Institut for social medicin, Københavns universitet. Fagbevægelsens forskningsråd og Arbejdsmiljøfondet, 57 s.
 - 1981: Bagere løser stress-problemer med efterløn eller ved at skifte job. N.N.F.-arbejderen nr. 3.
 - Zenius, F. og B. Netterstrøm, 1981: Case-studier over skifteholdsarbejdets udvikling inden for sundhedsvæsenet i Danmark. Et sammendrag. – Stencil, Institut for social medicin, København. 20 s.
- Gæster og rejser:*
- Følgende har deltaget i 6. Nordiske kongres i social medicin i Voss: Tavs F. Andersen Erik Holst, Bjørn Holstein, Lars Iversen, Marianne Jespersen, Jens Mathiesen, Lisbeth Shore Paludan, Niels K. Rasmussen og Patricia Sohl.
- Tavs F. Andersen, Kathryn Dean, Erik Holst, Patricia Sohl og Niels Rasmussen har gæsteforelæst ved Nordiska Hälsovårdhögskolan, Göteborg.
- Tavs F. Andersen påbegyndte i september et 12 måneders studieophold ved Department of Epidemiology, School of Public Health, Harvard University, Boston.
- Kathryn Dean, Erik Holst og Patricia Sohl har deltaget i 7. International Congress of Social Science and Medicine, Leuvenhorst, Holland.
- Kathryn Dean, Erik Holst, Bjørn Holstein og Patricia Sohl har gæsteforelæst ved University of Michigan, Ann Arbor.
- Kathryn Dean har besøgt Human Population Laboratory, Berkeley og deltaget i APHA årsmøde i Los Angeles, og har gæsteforelæst ved European Symposium on Old Age and Mental Health og i Finnish Medical Associations Seminar on Selfcare i Helsinki.
- Erik Holst har besøgt the J.F. Kennedy School of Public Policy Center for the Analysis of Health Practices, School of Public Health, Harvard University, Boston.
- Erik Holst og Hirobumi Ito har gæsteforelæst ved Juntendo University, Tokyo.
- Hirobumi Ito har gæsteforelæst for Japan Medical Sociology Association og National Federation of Health Insurance Societies, Tokyo.
- Lars Iversen har gæsteforelæst ved Department of Epidemiology and Community Medicine, Welsh National School of Medicine, Cardiff, Great Britain.
- Patricia Sohl har gæsteforelæst ved Kursus i Medicinsk Etik, Oslo Universitetet og har besøgt Kennedy Institute of Ethics, Georgetown University, Washington, D.C. og the Hasting Center, Institute of Society, Ethics and the Life Sciences, N.Y. og Dept. of Health Services Administration Program of Health Law and Medical Ethics, School of Public Health, Harvard University, Boston.
- Tapani Melkas, med.dr., lektor ved Institut for Folkhälsovetenskap, Helsinki Universitet, har været gæsteforsker ved instituttet i 6 uger med henblik på befolkningsundersøgelser af lidelser i bevægeapparatet.

Erik Holst

Eksperimentelle områder

1. Institut for Eksperimentel Immunologi

Stab:

1 professor, 3 lektorer, 1 forskningsstipendiat (6 mdr.), 1 dansk statsstipendiat (6 mdr.), 3 gæsteforskere, 4 specialestuderende, 2 laboratoriebetjente, 2 staldmedhjælpere, 3 rengøringsassistenter, 5/7 HK laborant, 3/5 HK laborant 4/7 hospitalslaborant, 1 hospitalslaborant. Institutet har i årets løb ved opstået vacance måttet afgive sin sekretær stilling, og har derefter fået hjælp på halvdagsbasis fra Institut for eksperimentel kirurgi ved kontorassistent Grete Bjørndal. Desuden har instituttet måttet afgive 2/7 HK laborant og 2/5 hospitalslaborant.

Forskning og undervisning:

Instituttet har i 1981 (i lighed med 1980) forestået undervisningen i immunologi for det naturvidenskabelige hovedområdes biologi- og biokemistuderende. Undervisningen har omfattet forelæsninger, studenterkollektiver og et 2-ugers praktisk øvelseskursus, der imidlertid måtte 3 dobles for at dække behovet. I øvelseskurset har også deltaget lærere fra Genetisk institut B under det naturvidenskabelige hovedområde.

Det overordnede tema for instituttets forskning har været immunsystemets fylogenes med særlig vægt på de to vigtige dele heraf, der betegnes MHC (major histocompatibility complex) og komplement-systemet. Begge disse systemer er relativt veludforskede hos mennesket og hos enkelte andre pattedyrarter, men kun højest ufuldstændigt i dyrerigets ældre former.

Vi har i forbindelse med udforskningen af hønse-nes MHC fortsat og udvidet vort engagement i en målrettet landbrugs-økonomisk forskning, der foregår som led i et statsstøttet nordisk samarbejde, hvori typning for MHC gener indgår som genetiske markører i selektionsarbejdet.

Lektor Hill har fortsat sin forskning ved Carlsbergfondets biologiske institut over cellemembranens egenskaber i det encellede dyr Tetrahymena. Han tilbragte tillige ca. 3 mdr. ved et hollandsk institut i Utrecht, hvor han fortsatte tidligere påbegyndte studier over lateral diffusion af membran-komponenter under cellecycelus af Tetrahymena.

Hønsens blod og vævstyper samlede i MHC:

(C. Berjonneau, C.-H. Brogren, M. Crone, C. Koch, L. B. Nielsen, M. Simonsen, K. Skjødt).

På det serologiske og immungenetiske plan har vi i løbet af 1981 udvidet aktiviteten betydeligt og er nu

bedre udstyret end noget andet laboratorium i Europa m.h.t. specifikke typereagenser for hønsenes MHC. Disse typereagenser er for størstepartens vedkommende udviklet her, nogle af dem i samarbejde med Basel Institute for Immunology og Institute for Molecular Genetics under Videnskabernes Akademi i Prag. En detaljeret rapport er under sammenskrivning om disse typereagensers fremstilling og afprøvning. De indgik også i arbejdet ved den første internationale »workshop« om hønsenes MHC, der afholdtes i Innsbruck i september 1981, og hvori deltog Claus Koch og Morten Simonsen fra dansk side.

Bestræbelserne på at opnå en genetisk kortlægning af de kendte MHC (B-kompleks) regioner (B-G, B-F og B-L) er fortsat i serologisk analyse af afkommet efter krydsninger mellem F_1 -hybrider med kendte MHC-haplotyper.

På basis af overkrydsningsfrekvensen mellem B-F og B-G kan det nu konkluderes, at afstanden mellem disse 2 genetiske regioner er i størrelsesorden 0.05 centimorgan. Derimod er der endnu ikke fundet nogen overkrydsning mellem B-F og B-L ved foreløbig analyse af mere end 1000 informative typninger.

Dette projekt skal videreføres i 1982 med serologisk typning af et stort materiale af F_2 -hybrider med det formål at opspore overkrydsninger mellem B-F og B-L samt at undersøge om de enkelte regioner (B-G, B-F og B-L) omfatter eet eller flere loci.

På det biokemiske plan viser alle hidtil fundne resultater, at hønsenes B-L antigener i høj grad ligner Ia antigenerne hos mus, der hidtil er de bedst karakteriserede inden for den kategori af MHC antigener, der generelt benævnes klasse II. Disse glykoproteiner i cellemembranen består af 2 non-covalent bundne polypeptid kæder (alfa og beta) med molekylvægte på henholdsvis 32.000 og 28.000 med en vis variation mellem de forskellige allele produkter. De forekommer, som hos musen, i celler af monocyt/makrofag linjen, i B-lymfocytterne samt i stimulerede og transformerede T-lymfocytter (T-blaster), men ikke i de små, cirkulerende T-lymfocytter i blodet. Desuden er B-L molekyler blevet påvist i hønseplasma med immunoelektroforetiske teknikker. De synes dog her ofte at optræde i komplekse former af højere molekylvægt, som det endnu ikke er lykkedes at isolere og karakterisere nærmere. Et vægtigt bidrag til B-L forskningen, som er publiceret i 1981 (Crone et al. i publikationslisten), viser for første gang med biokemiske metoder, at der må eksistere mere end eet genetisk locus for B-L. Genetisk adskillelse ved overkrydsning mellem disse loci er endnu ikke påvist.

B-G locus er det gen (eller gruppe af gener) indenfor hønsenes MHC, der udelukkende er udtrykt i erythrocytter og i disses knoglemarvsforstadier. Det er

såvidt vi foreløbig ved et MHC gen, der ikke er genfundet hos pattedyr. Det er dog i høj grad en mulighed, at der eksisterer et udviklingsmæssigt homologt blodtypegen hos pattedyr, der blot ikke længere er koblet til de øvrige MHC gener. En sammenlignende biokemisk undersøgelse af erythrocytmembranens proteiner hos høns og mennesker er indledt i samarbejde med dr. med. Ole Bjerrum, Proteinlaboratoriet.

Komplementsystemets fylognese:

(C. Koch, L. Kongerslev, P. Kaastrup, E. M. Nicolaisen, M. Simonsen).

Komplementsystemet hos fugle har haft vor interesse af 2 grunde.

For det første fordi visse komplementfaktorer (faktor B, C2 og C4), som alle er bestanddele af de i komplementkaskaden meget centrale enzymer, C3-converteraserne, hos pattedyr bestemmes af gener, som er beliggende i MHC-regionen. Nogle har af denne grund forestillet sig at MHC udgør et kompleks af gener, som har det til fælles, at de udtrykker funktioner, som i videste forstand indgår i organismens forsvarsberedskab mod indtrængen af patogene mikroorganismer.

For det andet har vore tidligere arbejder (Koch og medarbejdere i publikationslisten) vist, at den »klassiske«, antistofafhængige komplementaktivering hos fugle (eller rettere hos høns) funktionelt er meget tvivlsom hvad angår evnen til dannelse af en C3-konvertase, hvorimod den »alternative«, antistofafhængige mekanisme er velfungerende.

Begge de 2 nævnte fænomener – MHC-koblingen af visse komplementfaktorer og den tilsyneladende defekte eller manglende funktion af antistofbetiget komplementaktivering – har interessante fylogenetiske aspekter.

For det første: eksisterer der også i høns en genetisk polymorfi af komplementfaktorer (spec. af faktor B) og er denne polymorfi i givet fald betinget af MHC-koblede gener?

For det andet: hvis det entydigt kan fastslås, at fuglekomplement alene fungerer via den »alternative« mekanisme, så kunne dette tages som et udtryk for, at denne fra et fylogenetisk synspunkt er den ældste, snarere end den »klassiske«, antistofafhængige.

For nå til en klarhed over disse spørgsmål har vi koncentreret os om undersøgelser af faktor B hos høns.

Fra pattedyr vides det, at faktor B indgår et kompleks med C3b, hvorefter et mindre fragment, Ba, spaltes fra B, katalyseret af enzymet faktor D. Det nu opståede C3bBb har aktivitet som C3-konvertase, hvorefter resten af komplementkaskaden aktiveres (C5-C9).

Ved hjælp af et funktionelt assay (hæmolyse af pattedyr-erythrocytter) har vi foretaget en fysisk-kemisk oprensning af faktor B. Dette »rene« faktor B er dernæst blevet injiceret i kaniner, og vi har kunnet fremstille et monospecifikt kanin anti høns faktor B.

Dette antistof er nu anvendt til 2 ting:

Dels har vi ved hjælp af dette antistof og ved at anvende elektroforetiske immunpræcipitationsteknikker kunnet monitorere en oprensning af større mængder faktor B, som herefter har kunnet analyseres. Vi har herunder fundet, at høns faktor B har en molekylvægt på omkr. 100.000 Dalton (bestemt ved SDS-PAGE og ved gelfiltrering). Elektroforetisk er det et beta-globulin, som ved aktivering spaltes til 2 fragmenter: Ba med Mw omkr. 33.000 og alfa-mobilitet og Bb med Mw omkr. 67.000 og gamma-mobilitet. Alt sammen egenskaber, som viser en fuldstændig overensstemmelse med de tilsvarende egenskaber ved pattedyr faktor B.

Endelig er det monospecifikke antistof blevet anvendt til at analysere for genetisk polymorfi. Efter høj-volts-elektroforese i agarosegel (20 volt/cm i 2 timer) er der lavet en 2. dimension elektroforese op i antistofholdig gel. Herved har vi ved analyse af et stort antal høns fundet 3 fænotyper af faktor B: en »fast« med 2 bånd og en »slow« også med 2 bånd, men forskudt mod katoden, samt en fænotype med 3 bånd, som kan opfattes som en blanding af »fast« og »slow«.

Det har endvidere kunnet vises, at den genetiske polymorfi er udtrykt i Ba-fragmentet.

Der er nu igangsat en avl af relevante kombinationer af B-fænotyper, kombineret med relevante markører for serologisk erkendelige MHC-markører. Analyse af afkommet fra denne avl vil give os svaret, om faktor B polymorfien i fugle er koblet til MHC eller ej.

Det oprensede faktor B er desuden blevet anvendt til immunisering af mus med det formål at producere monoklonale antistoffer mod faktor B. Kobles sådanne antistoffer fast på en matrix (ex. CNBr-aktiveret Sepharose) vil man have et immunadsorbens, som specifikt vil kunne fjerne faktor B fra hønseserum. Det derved fremkomne faktor B-deficiente serum vil være et ideelt udgangsmateriale for undersøgelse af »klassisk« komplement aktivering hos fugle, idet faktor B er essentielt for den »alternative« aktivering.

Der er ved en enkelt cellefusion fremkommet 2 cellekloner, som begge producerer antistof, som reagerer med det oprensede faktor B-præparat. Vi har således efter alt at dømme allerede det ønskede monoklonale antistof.

Det er desuden vist, at den første komplementfaktor i den klassiske aktiveringsmekanisme, C1q, kan isoleres fra hønseserum ved præparativ isotachophores. Det isolerede protein udviser stor lighed med pattedyrs C1q både i fysisk-kemisk henseende og

funktionelt, idet humane komplement faktorer aktiveres af hønse C1q.

Desuden er undersøgelserne af komplementsystemets fylogenesi i 1981 blevet udvidet til også at omfatte blodet fra forskellige arter af karpfamilien. Resultaterne er dog endnu meget foreløbige.

Publikationer:

Bisati, S., Mikkelsen, L., Brogren, C.-H., 1981: Sequential lectin affinity chromatography of soluble chicken lymphocyte plasma membrane proteins and evaluation of specificity of rabbit antisera against the lectin binding glycoproteins. – T. C. Bøg-Hansen (ed.), *Lectins-Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry*, Vol. 1, 387-394. Walter de Gruyter, Berlin, New York.

Brogren, C.-H., Bisati, S., 1981: Lectin binding properties of chicken major histocompatibility complex coded lymphocyte plasma membrane glycoproteins. – T. C. Bøg-Hansen (ed.), *Lectins-Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry*, Vol. 1, 375-385. Walter de Gruyter, Berlin, New York.

Crone, M., Jensenius, J., Koch, C., 1981: Evidence for two populations of B-L (Ia-like) molecules encoded by the chicken MHC, *Immunogenetics*, 13, 381-392.

Crone, M., Jensenius, J. Chr., Koch, C., 1981: B-L antigens (Ia-like antigens) of the Chicken Major Histocompatibility Complex. – *Scand.J.Immunol.*, 14, 591-598.

von Gerstenberg, A. C., Løvborg, U., Koch, C., Bock, E., 1981: Monoclonal antibodies directed against a torpedo electric organ membrane antigen.

Hill, R. J., 1981: Restricted lateral diffusion of surface membrane components in *T. thermophila*. *FEBS letters*, 128 (2), 278-280.

Jensenius, J. C., Andersen, I., Hau, J., Crone, M., Koch, C., 1981: Eggs: Conveniently packaged antibodies. – *J. Immunol. Methods*, 46, 63-68.

Jensenius, J. Chr., Crone, M., Koch, C., 1981: The still elusive T cell receptor. *Scand.J.Immunol.*, 14, 693-704.

Koch, C., Josephsen, J., Nicolaisen, E. M., Simonsen, M., 1981: Complement mediated lysis in chickens. – *Developmental and Comparative Immunology*, 6, 1-9.

Nicolaisen, E. M. & Koch, C., 1981: Haemagglutination-enhancing factor protein in chicken serum. – *Scand. J. Immunol.*, 13, 11-17.

Pink, J. R. L., Koch, C., Ziegler, A., 1981: Immunonithological conversation. – C. M. Steinberg and I. Lefkovits (eds.), *The Immune System*, (Festschrift in Honor of Niels Kaj Jerne on the Occasion of his 70th Birthday), vol. 1, 69-75, Karger, Basel.

Simonsen, M., 1981: The major histocompatibility

complex in a bird's – eye view. – M. Zaleski (ed.) *Immunobiology of the Major Histocompatibility Complex*, 192-201. Karger, Basel, New York.

– 1981: Induction and avoidance of graft-versus-host reactions: a review. – *J. Roy. Soc.Med. (London)*, 74, 901-903.

– 1981: Friend or foe? The biological discrimination. – *Allergy*, december.

– 1981: Gunnar Teilum, 18. august 1902-24. maj 1980. Tale i Videnskabernes Selskabs møde den 9. april 1981. – *Oversigt over Det Kgl. Danske Videnskabernes Selskabs Virksomhed 1980-1981*, 110-119. Munksgaard, København.

Svendsen, U. G., Koch, C., Werdelin, O. & Christiansen, P., 1981: Studies on the thymus dependent immunity in the rat mutant »Nude«. – *Acta path. microbiol.scand.sect.C*, 89, 293-295.

Morten Simonsen

2. Institut for Experimentel Kirurgisk Forskning

Stab:

1 Direktør, 2 lektorer, 1 adjunkt, 14 TAP og 1 laborantelev.

Forskningsvirksomhed:

Undersøgelser til bestemmelse af mavesækkens funktion:

Der er ved instituttet udviklet en metode til vurdering af mavesækkens tømningsforhold på hunde. Metoden er evalueret i en række in vivo og in vitro undersøgelser, og resultater fra samme hund har vist god reproducerbarhed med en ubetydelig dag til dag variation. De observerede data har desuden givet information om mavesækkens motoriske aktivitet (peristaltik og duodenogastrisk reflux). Resultaterne har ført til en forbedret tolkning og forståelse af mave-tømmningsforhold hos normale personer og patienter med sygdomme i mave-tarm-kanalen. Metoden har desuden været anvendt til at undersøge enkelte tarmafsnits indflydelse på mave-tømmningen. Infusion af forskellige fødeemner i tarmen har vist, at tyndtarmen er af stor betydning for regulationen af mavesækkens tømning.

Der er hos patienter med kliniske symptomer på dumping efter ventrikkelkirurgi påvist en hurtig initial tømning fra mavesækken af hypertone glucoseopløsninger, ledsaget af hæmokoncenering og en øget absorptionshastighed af glucose. Under ophold på Middlesex Hospital i London er disse observationer gjort gennem en objektiv kortlæggelse af dumping-syndromet efter indtagelse af koncentreret sukkeropløsninger. I samarbejde med Hammersmith Ho-

spital i London er der samtidig påvist karakteristiske afvigelser fra fastekoncentrationerne af visse tarmhormoner (neurotensin, GIP, motilin, enteroglucagon og insulin). Med henblik på at studere mekanismerne bag dette kliniske syndrom er disse ledsagende objektive ændringer søgt fremstillet på hunde med denerveret mavesæk og gennemskåret mave-mund gennem indgift af hypertone glucoseopløsninger. Herigennem har det været muligt at sandsynliggøre de betingelser, der er nødvendige hos hunde for at frembringe de objektive ændringer, som er observeret hos mennesket. Det giver mulighed for en bedre forståelse af den patofysiologiske baggrund for dette syndroms opståen.

Cimetidin har en blokerende virkning på H_2 -receptorer og som følge heraf en nedsættende virkning på mavesækkens sekretproduktion. Cimetidin er derfor de senere år blevet anvendt til behandling af sår i mavesækken og på tolvfingertarmen. Den akutte virkning og langtidsvirkningen af dette stof på mavesækkens sekretion undersøges på hunde, specielt med henblik på optræden af duodenogastrisk reflux. Til beregningen heraf anvendes en formel, udviklet her på Institutet, baseret på natriumindholdet i ventrikelsekret. (O. Lawaetz, H. P. Olesen, Rinette Andreasen & E. Sjøntoft).

Glutaraldehyd-fiksering af lunge in situ:

Det er tidligere forsøgt at opnå en perfusabel lunge med diffusionskapacitet efter fiksering ved perfusion af en udtaget svinelunge med glutaraldehyd-holdigt perfusat. Resultatet var ikke særlig gunstigt, formentlig på grund af iskæmisk endothelskade. Det synes at være nødvendigt at perfusionsfikserer lungen in vivo og efter heparinisering for at undgå koagulation. Ved perfusionsfiksering in situ kan man skylle og fikserer efter heparinisering af forsøgsdyret, uden at der kommer hypoxiske endothel eller andre vævsskader, og man har fordelene af at kunne etablere normal cirkulation gennem lungen i dens normale form og position i thorax umiddelbart efter fikseringen. Endelig kan funktionen såvel ventilationsmæssigt, hæmodynamisk som diffusionsmæssigt afprøves, medens lungen stadig er in situ. Man får herved undersøgt de forandringer, som kun skyldes fikseringen. Det er hensigten at opnå en perfusabel, fikseret og dermed immunologisk inaktiv lunge, som kan benyttes som oxygenator ved behandling af akut respiratorisk insufficiens eller som oxygenator i hjertelungemaskiner. (Overlæge I. Rygg, Thoraxkirurgisk afd. RH & I. reservelæge S. Lippert, Kirurgisk afd. KAS Sct. Elisabeth, i samarbejde med Instituttets personale).

Protesemateriale:

Til rekonstruktion af hjerte-karsystemet er der i tidens løb benyttet forskellige materialer af såvel

syntetisk som animalsk oprindelse. Væv fra andre individer og væv af animalsk oprindelse udløser reaktioner, der senere kan føre til udstødning. Ved forskellige rensnings- og præparationsprocedurer er der på Rigshospitalets afdeling R fremstillet et materiale ud fra svinepericardium (hertesæk), som synes egnet som protesemateriale i hjerte-kar-systemet.

Under anvendelse af ovennævnte materiale er fremstillet een- og treflagede klapper samt karproteser. Disse er indsat i henholdsvis aorta (hovedpulsåren), arteria pulmonalis (lunsepulsåren) og arteria femoralis (pulsåren i låret) på hunde for at studere de operationstekniske problemer med indsættelsen. Sufficiensen af materialet samt de akutte og de senere fremkomne forandringer i og omkring dette er genstand for undersøgelse. Flowmåling in situ og histologiske undersøgelser indgår i studiet. De foreløbige resultater tyder på, at stoffet er anvendeligt til formålet. (Overlæge I. Rygg & I. reservelæge E. Hjelms, Thoraxkirurgisk afd. RH, i samarbejde med Instituttets personale).

Pacemaker:

Brug af pacemaker ved visse lidelser i hjertets ledningssystem har været en tilgængelig behandlingsform i mere end 20 år. Der er dog stadig problemer, som skal finde sin løsning, inden den ideelle puls-generator er til rådighed for patienterne.

Igangværende eksperimentelle undersøgelser udført på kaniner og hunde tager sigte på at studere forskellige isolationsmaterialers (plastiklegeringer) vævsforlidelighed og stabilitet i organismen, at belyse nyudviklede kuleelektroders egnethed til cardiac pacing og endelig at afprøve programmerbare atrio-ventriculære pulsgeneratorers (A-V sequentielle pulsgeneratorer) pålidelighed specielt ved høje og lave frekvenser. (I. reservelæge P. Bech-Jansen, Thoraxkirurgisk Afd. RH i samarbejde med civilingeniør Sv. E. Volfram Hansen, Siemens A/S og Instituttets personale).

Pancreas-ø-celletransplantation:

Bl.a. hos mennesker er pancreas-ø-celletransplantation tidligere forsøgt, uden at der er fundet en tilfredsstillende fremgangsmåde. Det gælder både med hensyn til det operationstekniske og det postoperative forløb.

Hos patienter, der totalt pancreatektomerer på grund af kronisk pancreatitis eller pancreascancer, vil det være nærliggende at bruge transplantation af pancreas-ø-væv. Procedureafprøvningen udført på grise går ud på at foretage total pancreatektomi, at isolere ø-væv fra det øvrige pancreasvæv på de frisk udtagne pancreas og at transplantere dette i form af en suspension til leverens portakar via vena lienalis. Anslag af ø-væv vurderes dels histologisk og dels ved bestemmelse af C-peptid i blodet.

De foreløbige forsøg har vist, at operations- og postoperative komplikationer lader sig kontrollere. Derimod volder isolationen af ø-vævstransplantatet problemer, som skal løses, inden transplantationsforsøgene kan forventes fuldført.

Insulindoseringspumpe:

Patienter med diabetes mellitus (sukkersyge) er henviset til livslang behandling med daglige insulininjektioner. I forsøg på at gøre denne behandling bedre og lettere for patienten er der udviklet doseringspumper, som kan indopereres i patienten. Doserings- og procedureafprøvninger udføres på totalpancreatectomerede grise. Selve pumpeaggregatet indopereres subcutant, og spidsen af det fråførende doseringskateter placeres i vena portae. De foreløbige erfaringer har vist, at justeringer af pumper er påkrævet, for at de kan bringes til at fungere tilfredsstillende i den diabetiske organisme. (I. reservelæge T. Bilde, Kirurgisk Afd. D RH, I. reservelæge Fl. Burcharth, Kirurgisk Afd. D KAS Herlev, Overlæge T. Deckert, Niels Steensens Hospital, I. reservelæge A. Hald, Anæstesiologisk Afd. BBH, I. reservelæge K. Kølendorf, Medicinsk Afd. E Frederiksberg Hospital, reservelæge Birgitte Marner og cand.scient. J. Højris Nielsen, Hagedorns Forskningslaboratorium, Niels Steensensvej, Gentofte i samarbejde med Instituttets personale).

Tubaanastomoser:

Et stigende antal kvinder ønsker sig steriliseret i kontraceptivt øjemed. Dette har selvsagt til følge, at et stigende antal steriliserede kvinder også ønsker refertiliseringsoperation. En reanastomosering af overskårne æggeledere (tubae uterinae) var tidligere et indgreb, der ikke blev levnet store chancer for succes. De senere års indførelse af den mikrokirurgiske teknik og anvendelse af nyudviklede suturmateriale giver disse indgreb bedre muligheder. De eksperimentelle kirurgiske undersøgelser foretages på hunkaniner, som reanastomoseres på begge tubae. Dyrenes fertilitetsprocent efter indgrebet fastlægges, ligesom passageforholdene i tubae og de histopatologiske ændringer undersøges. (I. reservelæge E. Schroeder, Gynækologisk Afd. RH i samarbejde med Instituttets personale).

Postoperative adhærencer i abdomen:

Adhærencer mellem indre organer efter større operative indgreb i abdomen er en hyppig og alvorlig postoperativ komplikation, hvis årsagsforhold kun er ufuldstændigt belyst. På denne baggrund er der ved Institut gennemført en række operative indgreb i abdomen på rotter med henblik på at kunne frembringe reproducerbare og standardiserede adhærencer til undersøgelse af årsagsforhold og forebyggelse. (Sv. Lindenberg, Kirurgisk Afd. D KAS Herlev, M. Lyk-

kegaard og Fl. Moesgaard, Kirurgisk Afd. C RH, P. Vangsted, Øjenafd. RH i samarbejde med Instituttets personale).

Tekniske spørgsmål vedrørende suturmateriale:

I fortsættelse af påviste ændringer i de syntetiske suturmaterialeers egenskaber genoptoges tidligere forsøgsmetodik med incubation af suturmateriale i kultur med hvide blodceller. Formålet var udvikling af en in vitro teknik til bedømmelse af et suturmateriale cellulære vævsreaktion. Forsøgene må indtil videre indstilles på grund af ændring i hospitalsansættelse for de to medarbejdere. (J. Eldrup, Kirurgisk Afd. Roskilde Amtssygehus, Jette Lund Olesen, Kirurgisk Afd. KAS Herlev i samarbejde med H. H. Wandall).

Eksperimentel sinus sigmoides trombose:

Man kender kun lidt til årsagsforholdene til endolymfatisk hydroks. Denne histologiske forandring findes altid hos mennesker, som lider af Menier's sygdom.

Man ved fra dyreforsøg, at destruktion af saccus endolymfaticus og aqueductus vestibularis kan fremkalde endolymfatisk hydroks, men denne procedure er desuden ødelæggende for en væsentlig del af det indre øres venøse drænage. Det er således et spørgsmål, om den påviste hydroks i virkeligheden skyldes venøs stase.

Undersøgelserne, som udføres på kaniner her ved Institut, går ud på eksperimentelt at kompromitere det venøse afløb fra det indre øre ved trombose af sinus sigmoides, hvortil en væsentlig del af det venøse afløb finder sted. (A. Bomholt, Øreafd. Roskilde Amtssygehus i samarbejde med Instituttets personale).

Anæstesi af grise:

Der har i de senere år været en øget interesse for at anvende grisen som forsøgsdyr i den eksperimentelle kirurgi. I konsekvens af denne udvikling har Institut fundet det påkrævet at undersøge denne dyrearts respons på længerevarende anæstesi med forskellige anæstetika (Barbiturat, Hypnodil^R og Halothane^R) ved fastlæggelse af en række hæmodynamiske parametre. (H. P. Olesen, E. Sjøtoft, H. H. Wandall og Ulla Sivertsen Weis-Fogh).

Spongostan som knoglesubstitut:

I en række tilfælde har spongostan været anvendt til at udfylde knoglecaviteter hos børn. Spongostanen synes – radiologisk vurderet – erstattet med knoglevæv i løbet af 3-4 måneder. For at få undersøgt, hvordan denne transformation foregår, er der indledt en række undersøgelser på kaniner, som har fået spongostan placeret dels subperiostealt, dels i et borehul i tibia. Helingsforløbet vurderes gennem radiologiske og histologiske undersøgelser. (J. Greiff og P.

Riegels Nielsen, Børnekirurgisk Afd. RH i samarbejde med Institutts personale).

Bruskregeneration:

Med udgangspunkt i det forhold, at primære bruskdefekter disponerer for artroseudvikling, forsøges bruskregeneration fremmet eksperimentelt i kaninknæ ved opfyldning af artificielle defekter med pericystceller/bruskceller fastholdt i opslæmning med artsegen fibrinklæber. Resultaterne vurderes ved radiologiske og histologiske undersøgelser. (I. reserve-læger O. Clasen og H. C. Thyregod, Kirurgisk Afd. A. KAS Glostrup i samarbejde med Institutts personale).

In vitro opbevaring af blodplader:

Som andre celler har blodplader et relativt højt K^+ indhold, der reguleres ved hjælp af en aktiv Na^+-K^+ pumpe og en passiv K^+ flux. Ved in vitro opbevaring ved $37^\circ C$ ændres K^+ indholdet med pH ændringer i plasma. Den maksimale koncentration findes ved pH 6,0-6,4. Dette skyldes nedsat permeabilitet for K^+ i plademembranen. Ændringer i temperatur og ionsammensætning i plasma har ligesledes betydning for K^+ permeabiliteten i plademembranen, og effekten undersøges ved forskellige pH værdier. Sammenholdt hermed undersøges ændringer i pladeaggregabilitet og formændring. Hovedsigtet med forsøgene er at finde de optimale betingelser for in vitro opbevaring af blodplader til transfusion. (Ulla Sivertsen Weis-Fogh).

Feed-back model for ventrikeltømning:

En simpel feed-back model for tømningshastighed af ventrikellindhold er opstillet. Den af modellen opnåede differentilligning fører til et logistisk funktionsudtryk for sammenhang mellem det i ventriklen værende måltid og tiden. Da feed-back modellen resulterer i en ikke lineær differentilligning, og tømningsskurvernes »signal/støjforhold« er mindre end 10, og kendskab til visse tømningsparametre ikke på beregningstidspunktet var opnåelige, er parameterestimations-problematikken kompliceret. Der er foretaget kurvefit på ca. 300 tømningsforløb optaget på normalpersoner. Det har indtil nu været muligt at opnå rimelige resultater for i feed-back modellen indgående parametre ved ca. 90% af tømningsforløbene.

På grundlag af modellen har det været muligt at klarlægge forhold vedrørende den initiale tømning og dennes indflydelse på det samlede ventrikeltømningsforløb ved såvel normale som anormale tømningsforløb. (E. Sjøntoft og O. Lawaetz).

En matematisk-fysisk model for samvariationen mellem corneas form, tykkelsesprofil og elastiske egenskaber:

I samarbejde med cand.med. Carsten Edmund, Gentofte er en matematisk-fysisk model opstillet,

som beskriver relationen mellem de målelige corneaparametre: form, tykkelse og elasticitetskoefficient.

Ideen bag modellen er, at man forestiller sig hornhinden som værende en del af en ellipsoide med vekslede vægtykkelse, tyndest ved apex og med gradvis tiltagende tykkelse mod periferien. Ellipsoidens matematiske formel kan bestemmes ud fra fotokeratometriske målinger, og vægtykkelsens variationer kan bestemmes ved pachymetriske målinger. Inde i ellipsoiden er der et tryk, som medfører en udspilning af corneavævet, hvorved dette opnår en indre energi i form af potentiel energi.

Hornhindens potentielle energi er en funktion af det indre tryk, formen, vægtykkelsen og vævets elastiske egenskaber.

Ved en antagelse om, at hornhindens form indstiller sig, således at den potentielle energi er minimal, har det været muligt at angive variationen af de elastiske egenskaber hen over hornhinden for en målt tykkelsesvariation og form.

Der er udviklet en computerberegningsmodel, som har muliggjort in vivo bestemmelse af Youngs modul for cornea. (E. Sjøntoft og Carsten Edmund, Gentofte).

Metode til løsning af foldningsproblemer for anvendelse i små computersystemer:

Det er velkendt, at gentagne målinger af en fast størrelse ofte resulterer i en fordeling af måleresultater, hvilket skyldes unøjagtighed af måleprocessen. Ofte er den resulterende fordeling den »normale« (eller »Gaussiske«) fordeling.

Når mange forskellige størrelser måles i samme eksperiment, kan de resulterende fordelinger overlappe, og det er ofte umuligt at finde placeringen af de oprindelige størrelser. Man kan matematisk beskrive problemet således, at det observerede signal er resultatet af det oprindelige signal foldet med en fordelingsfunktion.

Beregningsmetoder, som ud fra kendskab til fordelingsfunktionen og det observerede signal kan bestemme det oprindelige signal, kaldes udfoldningsmetoder. Som oftest er udfoldningsmetoder beregningsmæssigt meget omstændelige og kræver ret store computerfaciliteter. En simplere metode til udfoldning af en-dimensionale signaler udarbejdedes som del af et licentiatarbejde ved Fysisk Laboratorium II (KU). Metoden praktiske anvendelse var udfoldning af EEG signaler samt bestemmelse af multipel Compton spredningsfænomener ved Rigshospitalets Whole Body Counter.

Metoden er nu videreudviklet, således at blot kendskab til fordelingsfunktionens lavere ordens momenter er nødvendigt for at muliggøre udfoldning.

I forbindelse med denne udfoldningsmetode er der udviklet en simpel metode til differentiation af støjfyldte data. (E. Sjøntoft).

Aautotransplantation af pancreas på hund:

I studiet af pancreas' hormonelt styrede eksterne sekretion er det vigtigt, at pancreas er fuldt denerveret. Dette søges opnået ved autotransplantation af den distale del af pancreas, der hos ca. 50% af hunde har en veldefineret, selvstændig karforsyning.

De hidtil foretagne forsøg på transplantation tyder på, at indgrebet med held lader sig udføre under anvendelse af mikrokirurgisk teknik. (Overlæge F. W. Henriksen, FAS Helsingør Sygehus i samarbejde med Institutts personale).

Servicefunktion:

Som tidligere år er ydet bistand til Forsvarets Sanitetsskoles gennemførelse af operationsøvelser for indkaldte læger 2 gange i årets løb. (H. H. Wandall og H. P. Olesen).

H. H. Wandall var Vicepræsident og leder af symposium om kirurgisk forskning samt om ventrikelfunktionsbestemmelser og kliniske konsekvenser ved Nordisk Kirurgisk Forenings 40. Kongres juni i Reykjavik.

H. H. Wandall var dansk delegeret ved symposium om Wound Ballistics september i Göteborg.

H. H. Wandall deltog i gennemgang af sanitetstjeneste ved NATO-øvelse oktober i Rendsburg.

H. H. Wandall var underviser ved kirurgisk vide-reuddannelseskursus ved Oslo Universitet, Akershus Sygehus i oktober.

Publikationer:

Andreasen, Rinette & O. Lawaetz, 1981: Braking of the stomach emptying: »Receptors« in duodenum or not? – XV. Nordiske Gastroenterologmøde august i Odense.

Bech-Jansen, P., 1981: Carbon electrodes in cardiac pacing. – Annual Meeting of the European Society for Artificial Organs, Proceedings. August i København.

Greiff, J., 1981: Bone healing in rabbits after compression osteosynthesis, studied by 99m Tc-Sn-Polyphosphate scintimetry and autoradiography. – J. Nucl. Med. 22: 693-698.

Hendel, Lene, F. W. Henriksen, Ulla Sivertsen Weis-Fogh & H. Worning, 1981: Effect of Penta-gastrin, Secretin, and Cholecystokinin on Gastric Secretion of Pepsin in Man. – Scand. J. Gastroenterol. 16: 289-293.

Lawaetz, O., 1981: Evaluation of Gastric Emptying by a simple Isotope Technique. A Methodological Study in the Dog. – Scand. J. Gastroenterol. 16: 737-748.

– Y. Aritas, N. J. G. Brown, D. N. L. Ralphs & E. Sjøntoft, 1981: The distribution of a liquid meal within the stomach and the gastric emptying after

vagotomy and drainage operations. – Gut. (in press).

– H. P. Olesen & Rinette Andreasen, 1981: Tolerance to cimetidine. Acid secretion studies in Dogs. – AV-foredrag, Nordisk Kirurgisk Forenings 40. Kongres juni i Reykjavik.

– H. P. Olesen & Rinette Andreasen, 1981: Acute and prolonged effect of cimetidine on the occurrence of duodenogastric reflux in dogs. – Nordisk Kirurgisk Forenings 40. Kongres juni i Reykjavik.

– H. P. Olesen & Rinette Andreasen, 1981: The effect of truncal vagotomy and pylorotomy on gastric emptying in the dog. – XV. Nordiske Gastroenterologmøde august i Odense.

Lindenberg, Sv., Fl. Moesgaard, P. Vangsted & M. Lykkegaard Nielsen, 1981: Peritoneal Dialysis Reduces Postoperative Adhesion Formation. – Eur. Surg. Res. (in press).

Lorentzen, Marianne, J. Eldrup & H. H. Wandall, 1981: Syntetisk absorberbart suturmateriale. – Ugeskr. f. Læger. 143, nr. 51.

Marner, Birgitte, T. Bilde, Fl. Burcharth, A. Hald, J. Højriis Nielsen, H. P. Olesen & J. Benn Sørensen, 1981: Intraportal Autotransplantation of Dispersed Pancreatic Tissue in the Pig. – Hormone Metab. Res. (in press).

Sjøntoft, E., 1981: Finite difference solution for biopotentials in a multisphere volume conductor. – J. Appl. Phys. (in press).

– 1981: Convolution and deconvolution when only the lower order moments of the convolution function are known. – Huitième Colloque sur le Traitement du Signal et ses Applications. – GRETSI juni i Nice.

Wandall, H. H., 1981: Healing and repair in the severely injured patient. – Trauma to the Trunk. Ann. Chir. Gyn. Vol. 70.

– 1981: Sker der en udvikling i den kirurgiske teknik? – Ugeskr. f. læger. 143, nr. 51.

Weis-Fogh, Ulla Sivertsen, 1981: The effect of pH on the K⁺ movements across the human platelet membrane during in vitro incubation in plasma at 37°C. – Biochem. Biophys. Acta. 640: 377-384.

H. P. Olesen

3. Institut for Eksperimentel Medicin

Stab:

1 Afdelingsleder, 2 lektorer, 1 seniorstipendiat, 5 stillinger for teknisk-administrativt personale fordelt på 9 personer.

*Videnskabelig virksomhed:**Alment:*

Baggrunden for instituttets forskningsprojekter er mere detaljeret beskrevet i Universitetets årbog 1977. Hovedformålet er fortsat at bidrage til forståelsen af de mekanismer, som ligger til grund for nyrens andel i hypertensions-sygdommen (forhøjet blodtryk). Vi har i disse år lagt hovedvægten på undersøgelser over nyrens frigørelse af stoffer, der er karkontraherende (renin-angiotensin) og kardilaterende (prostaglandiner og kallikrein-kinin), og virkningen af disse stoffer i selve nyren med særlig henblik på nyrens regulering af salt- og vandudskillelsen (intrarenale reguleringsmekanismer). Nyrevævet væsentligste arbejde er jo aktivt at reabsorbere det glomerulære ultrafiltrats salte og vand tilbage fra nyregangene (tubuli) til blodbanen. Langt størstedelen af ultrafiltratet reabsorberes som isosmotisk væske over de proximale tubulusafsnits epithel. Et meget væsentligt projekt for den dybere indsigt i de processer, som ligger til grund bl.a. for nyrens regulering af salt- og vandudskillelsen er derfor undersøgelserne over den isosmotisk transepitheliale transportmekanisme, som vi foretager på isoleret kaningaldeblære.

Igangværende projekter:

1) *Intrarenale reguleringsmekanismer med særligt henblik på reguleringen af salt- og vandudskillelsen:*

(P. P. Leyssac og P. Christensen).

a) Vi har indenfor de sidste par år vist at de endogene prostaglandiner øger salt- og vandudskillelsen både på normalt hydrerede, bedøvede rotter og på bedøvede rotter belastet med en moderat mængde isotont saltvand. Det er påvist, at der findes en omvendt hyperbolsk sammenhæng mellem urinens dannelseshastighed (diuresen) og prostaglandinernes udskillelshastighed i urinen, som tyder på at prostaglandinsyntesen i nyremarven er led i en feedback mekanisme, der skal forhindre at nyrens urindannelse går i stå under særligt belastende situationer som f.eks. operation og anæsthesi. Disse resultater, opnåede på normale rotter, vil i det fortsatte arbejde tjene som referenceramme for tilsvarende forsøg på rotter med forskellige former for hypertension, hvor vi håber at kunne afsløre mulige ændringer i disse hormonsystemer og deres indbyrdes relationer og/eller lokale virkning.

For at kunne vurdere om den fundne relation mellem prostaglandinsyntesen og diuresen alene er et stressfænomen fremkaldt af anæsthesi og operation, eller også forekommer under mere fysiologiske forhold, har vi afsluttet en tilsvarende undersøgelse på ubedøvede rotter, der har vist samme relation som på de bedøvede dyr.

b) For at teste validiteten af den her i instituttet udviklede radioimmunoassay (RIA) af prostaglandinerne E_2 og $F_{2\alpha}$, har vi i samarbejde med cand.scient Klaus Bukhave (Hvidovre Hospital, Med.afd.) og Krister Gréen (Karolinska Institut, Klin.Kem.Lab., Stockholm) gennemført en sammenligning, i blind forsøg, af prostaglandinanalyser på rotteurin og tarmsekreter med vor RIA og med gaschromatografi-massespektrometri (GC-MS). Der fandtes på rotteurin en meget nøje overensstemmelse i resultaterne med de to analyser af PGE_2 (korrelationskoefficient 0.97; hældningskoefficient 0.95; og en gennemsnitlig afvigelse under 10%). Også på tarmsekreter var overensstemmelsen forbausende god omend der var en lidt større afvigelse mellem resultaterne. Vor PGE_2 -RIA giver således korrekte værdier. Fordelen ved denne metode er, at den – modsat GC-MS – er egnet til rutineanalyser og er langt mere følsom. Til GC-MS-prostaglandin analyse kræves der ca. 1.5 ml urin, hvorimod der kan udføres en tredobbelte RIA på kun 10 micro-l urin. En tilsvarende undersøgelse for $PGF_{2\alpha}$ er afsluttet i år.

2) *Virkningen af forskellige bedøvelsesmidler på nyrens funktion:*

(P. P. Leyssac i samarbejde med stud.med. Niels-Henrik H. Rathlou).

a) Den i årbogen for 1980 nærmere omtalte og begrundede undersøgelse er publiceret i år. Vi har her fundet frem til en anæsthesi-metode (Halothan-kvælstofforilte-ilt) som – modsat barbiturater – tåles lige godt af de undersøgte rottestammer, og som giver en mere optimal nyrefunktion sammenlignelig med funktionen på vågne rotter.

b) *Virkningen af Halothan-anæsthesi på prostaglandin- E_2 analysen:*

(P. Christensen i samarbejde med stud.med. Niels-Henrik H. Rathlou).

Under arbejdet omtalt under punkt 2.a) blev det fundet, at analysen af prostaglandin E_2 i rotteurin, i modsætning til prostaglandin- $F_{2\alpha}$ analysen, blev kompromitteret af halothan-anæsthesi, idet genfindingen (recovery) af tilsat isotop-mærket PGE_2 blev voldsomt reduceret. En nøjere eksperimentel og biokemisk analyse af dette, ikke tidligere beskrevne, fænomen har vist, at det formentlig må skyldes en specifik, reversibel binding af en Halothan-metabolit til PGE_2 i urinen. Denne binding kan fuldstændigt udkonkurreres af barbiturater (f.eks. amythal, enhexymal og inactin) således at genfindingen øges til det normale (ca. 70%); og normal genfinding opnås lige godt enten rotten forbehandles med barbiturat eller barbituratet tilsættes den færdige urin eller et hvilket som helst trin i analysen. En rapport herom er publiceret i år.

3) *En eksperimentel analyse af den fraktionelle lithium-excretions relation til den proximale tubulære saltvands-reabsorption:*

(P. P. Leyssac i samarbejde med dr. med. K. Thomsen, Statshospitalet i Risskov).

Baggrunden for undersøgelsen, som er publiceret i år, er omtalt nøjere i årbogen for 1979 og 1980. Resultaterne har vist, at lithium udelukkende reabsorberes proximalt, og at lithium-clearance metoden giver lige så korrekte og præcise resultater som mikropunkturmetoden, når denne udføres med intratubulær trykkontrol. Den konventionelle mikropunkturteknik giver derimod mindre pålidelige resultater under vore forsøgsbetingelser. Lithium-metoden har den fordel, at den kun kræver opsamling af urin og et par blodprøver. Den kan således anvendes til selektiv analyse af tubulus-funktionen (proximale og nedenforliggende tubulusafsnit) på ubedøvede forsøgsdyr og patienter, hvilket ikke tidligere har været muligt.

K. Thomsen har tidligere sandsynliggjort, at ved svær saltmangel kan lithium hos ubedøvede rotter tillige reabsorberes i et vist omfang i distale tubulusafsnit. Noget tilsvarende kan ikke udelukkes at forekomme hos visse patientgrupper. Lithium-clearance metoden vil i så fald overvurdere den proximale tubulusfunktion. Vi har derfor gennemført en forsøgs-serie på saltdepleterede rotter før med lithium-metoden og OT/TT-metoden at vurdere, dels i hvilken grad lithium kan reabsorberes distalt, dels om den distale lithiumsabsorption selektivt kan blokeres med et vanddrivende middel (diureticum) med distalt angrebepunkt. Hvis dette viser sig at være tilfældet, vil man også på patienter, ved at måle den fraktionelle lithium clearance før og efter indgift af diureticum, få et mål for den distale komponent og dermed et korrekt mål for den proximale tubulusfunktion også under disse forhold.

4) *En klinisk undersøgelse med lithium-metoden af nyre- og tubulus funktionen på normalpersoner og patienter med essentiel hypertension:*

(P. P. Leyssac i samarbejde med dr.med. Ulrik Gerner Svendsen, KAS Gentofte, Med.afd. C og stud. med. Niels-Henrik H. Rathlou).

a) Formålet med den gennemførte undersøgelse var at få tilvejebragt en patofysiologisk dybere indsigt i de forandringer i nyrefunktionen som er karakteristiske for patienter med essentiel hypertension, og som ligger til grund for det hos disse patienter karakteristiske excretionsmønster, der er betegnet som »exaggerated natriuresis« efter acut saltvandsbelastning. Ved undersøgelsen anvender vi den under pkt. 3 omtalte lithium-clearance metode før og efter saltvandsbelastning.

b) En tilsvarende dyrekksperimentel undersøgelse med lithium-metoden, OT/TT-metoden og mikropunktur er påbegyndt på gas-bedøvede rotter med spontan hypertension (SHR) og kontrolrotter (Wistar Kyoto stammen) (P. P. Leyssac).

5) *Tilsvarende undersøgelser med lithium-metoden af nyre- og tubulusfunktionen hos forskellige patientkategorier:*

Disse undersøgelser er påbegyndt i samarbejde med en række kliniske afdelinger, og en dyrekksperimentel undersøgelse med samme metode af den nyretoksiske effekt af cyclosporin som anvendes som immuno suppressiv behandling ved nyretransplantationer er indledt i samarbejde med nephrologisk afdeling, Odense Amts og Bys sygehus. (Prof. E. Kemp).

6) *Undersøgelser over betydningen af thymus-afhængige immunreaktioner for forløbet af eksperimentel hypertension hos rotter:*

(P. P. Leyssac i samarbejde med dr.med. U. Gerner Svendsen, KAS Gentofte, dr.med. S. Strandgård, K. H., dr.med. O. Brændstrup, Frb. Hospital og stud. med. P. Christensen).

Projektet er en videreførelse af dr. Gerner Svendsen's her i instituttet gennemførte disputatsarbejde, som gav experimentelle gode holdepunkter for, at en thymus-afhængig immunreaktion er involveret i den hypertensive karsygdoms udvikling og desuden synes at spille en endnu uafklaret rolle for vedligeholdelsen i den kroniske fase af det forhøjede blodtryk hos mus. Vi gennemfører nu en serie forsøg med henholdsvis hårede normale rotter og en mutant stamme »nøgne rotter«, der medfødt mangler thymus (brisen). Resultaterne af forsøg med såkaldt Loomis-hypertension bekræfter de tidligere på nøgne og hårede mus gjorte iagttagelser, at de nøgne (thymusdefekte) rotter, modsat de hårede normale kontrol dyr, ikke kan opretholde forhøjet blodtryk i den kroniske fase. Desuden synes resultaterne at vise, at plasma renin koncentrationen, som ved denne form for hypertension falder hurtigt på normale rotter og forbliver på meget lave værdier, ligger højere og har en tendens til at stige imod normalværdier hos nøgne rotter. Det ser således ud til, at vi med den nøgne rotte kan få en velegnet model til videre forsøg på at afsløre den eller de faktorer i nyren, som spiller en rolle for den immunbetingede hypertensionssygdoms udvikling og forløb.

7) *In vivo-undersøgelser over renin-systemet og det tubuloglomerulære feedback response:*

(P. P. Leyssac og L. Baumbach).

a) Det er kendt at en stigning i tubulusvæskens strømningshastighed udløser et fald i føde trykket i

nyren (det glomerulære filtrationstryk) som udtryk for en lokalt virkende negativ feedback-mekanisme i det enkelte nefron. Der er også i litteraturen indirekte holdepunkter for, at reninsystemet er involveret i denne reguleringsmekanisme via det distale tubulus-afsnit (macula densa). Da der her i instituttet tidligere af S. Lykkegård og K. Poulsen er udviklet en ultramicro-radioimmunoassay, som kan måle renin i få nanoliter (10^{-9} l) plasma og tubulusvæske, har vi påbegyndt en micropunkturundersøgelse for direkte at måle, om der faktisk sker ændringer i det enkelte nefrons reninfrigørelse når strømningshastigheden i den nedre del af dette nefrons tubulusafsnit ændres artificielt ved micropfusion og udløser feedback response. Forsøget kræver, at der samtidig med micropfusionen opsamles blod eller tubulusvæske fra samme nefron uden at denne opsamling påvirker systemet. Opsamlingen af f.eks. tubulusvæske må derfor ske under kontinuerlig kontrol af trykket i det pågældende nefronafsnit, som ikke må ændres.

b) Under forberedelserne til disse forsøg gjorde vi den nye, og muligvis betydningsfulde iagttagelse, at en isoton saltvandsinfusion (2.5 ml. over 2.5 min til en rotte), som forårsager en beskednen men sikker stigning i strømningshastigheden gennem distale tubuli og et klart fald i reninsekretionen, udløser et initialt *oscillerende*, gradvis aftagende intratubulært trykresponse. Dette oscillerende response har kun kunnet iagttages på Amytal- eller Halothan bedøvede Spr. Dawley-rotter, hvis nyrefunktionsparametre er meget nær lig med de, der kan måles på ubedøvede rotter. Fænomenet ses ikke på rotter bedøvede med det hyppigst anvendte thiobarbiturat Inactin, formentlig fordi dette stof (ligesom Amytal givet til Wistar rotter) hæmmer den proximale tubulusfunktion. Foreløbige resultater tyder på, at det oscillatoriske trykresponse forsvinder efter moderat extracellulær volumenexpansion med isotont saltvand sv.t. 5% af legemsvægt. Tilsvarende er oscillationer ikke set i forsøg på spontant hypertensive rotter (SHR). Oscillationer synes også at kunne udløses af angiotensin, som desuden nedsætter frekvensen. Dette oscillatoriske response kan udløses i det enkelte nefron ved micropfusion af Henles slynge, som kun ændrer strømningshastigheden med 5 nanoliter pr. min. d.v.s. indenfor det fysiologiske variationsområde. I den kommende tid vil udforskningen af dette fænomen blive intensiveret.

8) Undersøgelser over reninfrigørelsen fra det juxtaglomerulære apparat *in vitro*:

(L. Baumbach i samarbejde med stud.med. O. Skøtt).

Med en elektromagnetisk teknik kan rotteglomeruli (hårkarnøgler) isoleres og reninfrigørelsen fra de vedhængende renindannende celler studeres. Denne

teknik giver den reneest opnåelige præparation af reninholdige celler uden brug af cellenedbrydende enzymer. Fordelen med denne præparation er fraværet af ydre påvirkninger (nervøse, signalmolekyler i blodet) som vides at påvirke reninfrigørelsen *in vivo*, og der skulle således være mulighed for at kunne studere frigørelsesmekanismen(erne) uden disse faktors indblanding.

Ved at overskylle sådanne isolerede glomeruli med saltvandsmedier af forskellig sammensætning og derefter måle den pr. tidsenhed frigjorte reninmængde har vi tidligere vist, at reninfrigørelsen *in vitro* på en række punkter adskiller sig fra den klassiske hormon/enzym-frigørelsesproces (exocytose). Reninfrigørelsen fra isolerede glomeruli synes snarere at være en passiv proces, koblet til cellernes aktive volumenregulering.

Ved hjælp af en nyetableret radiokemisk enzymanalyse har vi kunnet godtgøre, at reninfrigørelsen fra isolerede glomeruli er specifik i den forstand, at den klart adskiller sig fra frigørelsen af enzymet adenylyl kinase (myokinase), som findes såvel frit i cellevæsken som bundet til intracellulære organeller. Disse resultater taler derfor imod at renin findes frit i cellevæsken og at reninfrigørelsen er et resultat af cellenedbrydning. Forsøg med forskellige buffersubstanter, pH-ændringer, cyklisk AMP og calcium tyder yderligere på at renin findes oplagret intracellulært i et område med nær forbindelse med cellemembranen. Det må derfor antages, at den studerede frigørelsesproces afspejler en fysiologisk betydningsfuld reguleringsmekanisme for renin *in vivo* (macula densa receptoren).

Undersøgelser over reninfrigørelsen fra enkelte mikrodisekerede glomeruli, hvor et langt stykke af det tilhørende blodkar er bevaret, har godtgjort, at den i litteraturen beskrevne reninfrigørende β -receptor kun findes (er bevaret) i den glomerulusjerne del af det tilhørende blodkar. Forsøg på at adskille reninfrigørelsen fra samtidige ændringer i musklernes sammentrækningsgrad for derved at afgøre om β -receptoren virker direkte på de reninholdige celler eller indirekte via karrets muskeltonus er hidtil mislykkedes. Sammenholdt med de kendte virkninger af de anvendte stoffer tyder de opnåede resultater på, at den tilgrundliggende intracellulære proces for muskeltonusregulering og reninfrigørelse er den samme, formentlig en calcium – cyklisk nucleotid interaktion.

9) Undersøgelser over isosmotisk transepithelial salt- og vandtransport:

(O. Frederiksen).

Isolerede præparater af galdeblærer (især fra kanner) anvendes til disse undersøgelser. Galdeblærens epithel, der består af et enkelt lag af celler, hører

ligesom epitelet i tyndtarm og nyrens proximale tubuli til de såkaldte lavmodstandsepithelier. Disse epithelier udviser isosmotisk transport af vand og salt (hovedsagelig NaCl) fra lumensiden til blodsiden. Epitelet indeholder i princippet to transportveje: en paracellulær (mellem cellerne), der betinger den lave modstand, og en transcellulær (gennem cellerne). De her beskrevne undersøgelser tager sigte på at belyse transportvejenes relative betydning, samt en nærmere karakterisering af mekanismen for den transcellulære transport. Undersøgelserne er foretaget i delvis samarbejde med stud.med. E. Eldrup og med K. Møllgård (Anatomisk institut A) og J. Rostgaard (Anatomisk institut B).

a) Den paracellulære passagevejs mulige betydning. Eksperimentelt fremkaldte ændringer i den epitheliale modstand eller den paracellulære passagevejs ultrastruktur fører ikke til ændringer i galdeblæreepithelets nettotransport af salt og vand. Yderligere finder vi, at de ændringer i salt- og vandtransporten, der kan tilskrives passage gennem denne passagevej efter applicering af fysisk-kemiske gradienter over epitelet (hydrostatiske eller elektriske) er insignifikante i forhold til nettotransporthastigheden. Resultaterne viser, at passagevejen mellem cellerne er uden kvantitativ betydning som funktionel transportvej for den isosmotiske salt- og vandtransport; denne må foregå gennem cellerne.

b) Sukrose bevægelser over galdeblæreepitelet. Sukrosebevægelser menes at foregå passivt mellem epithelcellerne. Vi har fundet at bevægelsen af stoffet fra lumen til blodsiden er upåvirkelig af epitelets spontane transporthastighed og af tryk fra lumensiden. Dette underbygger, at den paracellulære passagevej er uden betydning for transport af vand. Bevægelsen af sukrose fra blodsiden til lumensiden var i vekslede grad højere end i modsat retning. Denne forskel i bevægeshastighed har vist sig at kunne elimineres ved at hæmme den spontane væsketransport eller ved at applicere et ringe hydrostatisk tryk på lumensiden, hvilket ikke har effekt på bevægelsen af natriumioner i samme retning. Resultaterne tyder på, at der under in vitro inkubationsbetingelser opstår et ganske ringe tryk i bindevævet på blodsiden. Nettobevægelse af sukrose fremkaldes sandsynligvis af et sådant ringe vævstryk, og synes at foregå med væskebevægelse gennem nogle få lækager i epitelet. Under visse betingelser kunne dette vævstryk fremkalde en mindre hæmning af nettotransporten af salt og vand, ikke ved filtration gennem intakte slutlister (tight junctions) mellem cellerne, men ved en direkte påvirkning af transporten gennem cellerne (jfr. pkt. c).

c) Trykinducerede ændringer i salt- og vandtrans-

port. En undersøgelse af virkningen af udefra applicerede små hydrostatiske tryk (4,5 cm vand) fra blodsiden på salt- og vandtransporten er afsluttet med en nærmere undersøgelse af sådanne tryks effekt på den epitheliale ultrastruktur i galdeblærer fra kaniner. Resultaterne viser, at epitelets (spec. tight junctions) integritet bevares. De samlede resultater sandsynliggør, at den transcellulære isosmotiske transport ikke, som almindeligvis antaget, foregår ved en aktiv iontransport over epithelcellernes basale cellemembran med passiv (osmotisk) efterfølgende af vand ind i lateralrummene mellem cellerne, men snarere ved en mekanisk transportmekanisme gennem cellerne, hvor koblingen mellem salt- og vandtransporten sker lumenalt. Vore tidligere resultater har ført til samme konklusion.

d) Struktur-funktion relationer. En sammenligning af epithelgeometrien in vivo og efter in vitro inkubering har vist markante lateralrum in vitro, mens disse rum ikke ses efter fiksering in vivo. Resultaterne understøtter (jfr. pkt. b), at der in vitro kan opstå små hydrostatiske tryk i serosavævet. De er yderligere ikke forenelige med den hypotese at vandtransporten foregår ved passiv, osmotisk kobling i lateralrummene til en aktiv iontransport, idet epithelgeometrien er afgørende for en sådan transportmodel. Resultaterne støtter således konklusionen under pkt. c, og er i overensstemmelse med konklusionen af vore tidligere resultater vedr. epithelgeometriens manglende betydning for netto transporten.

Vi fortsætter en nærmere undersøgelse af transportfunktionen i relation til strukturen af et cytoplasmatisk rørsystem (tubulo-cisternalt endoplasmatiske reticulum), der strækker sig igennem epithelcellerne og danner kontakt med cellemembranerne både lumenalt og mod blodsiden. Undersøgelse af rørsystemet og dets cellemembrankontakt under bl.a. trykpåvirkning fra blodsiden (jfr. pkt. c) foregår. Den mulighed foreligger, at rørsystemet udgør transportvejen for den isosmotiske salt- og vandtransport.

Redaktionel virksomhed og lignende:

P. P. Leyssac er medredaktør af tidsskriftet *Renal Physiology* og medlem af The National Health and Medical Research Council Panel of Independent Assessors. Commonwealth of Australia.

Publikationer:

Baumbach, I. & Skøtt, O. 1981: Renin release from isolated rat glomeruli: Seasonal variations and effects of D-600 on the response to calcium deprivation. *J. Physiol* (London) 310. 285-292.

Baumbach, L. & Skøtt, O. 1981: Isolated glomeruli

- in vitro* – on approach to macula densa mediated renin release. *Kidney Int. suppl.* 00-00.
- Christensen, P. & Holstein-Rathlou, N.-H. 1981: Interaction PGs of the E-Type with a urinary component from halothane anesthetized rats. *Prostaglandins* 22: 893-902.
- Holstein-Rathlou, N.-H., Christensen, P. & Leyssac, P. P., 1981: Effects of halothane nitrous oxide inhalation anesthesia and Inactin on overall renal and tubular function in Sprague-Dawley and Wistar rats. *Acta Physiol Scand.* 114: 193-201.
- Leyssac, P. P. & Christensen, P. 1981: A study of the effect of stimulated endogenous prostaglandin synthesis on urine flow, osmolar excretion rate, and renin release in hydropenic and saline loaded, anesthetized rats. *Acta Physiol Scand.* 113: 23-31.
- & Christensen, P. 1981: On the relationship between urinary PGE₂ og PGF_{2α} excretion rates and urine flow, osmolar rate and urinary osmolality in anesthetized rats. *Acta Physiol Scand.* 113: 427-435.
- Rostgard, J. & Frederiksen, O. 1981: Fluid transport and dimensions of epithelial cells and intercellular spaces in frog gallbladder. *Cell Tissue Res.* 215: 223-247.
- Svendsen, U. G., Koch, C., Werdelin, O. & Christensen, P. 1981: Studies on the thymus-dependent immunity in the rat mutant »nude«. *Acta path microbiol. scand. Sect. C* 89: 293-295.
- Thomsen, K., Holstein-Rathlou, N.-H. & Leyssac, P. P. 1981: Comparison of three measures of proximal tubular reabsorption: lithium clearance occlusion time, and micropuncture. *Am. J. Physiol.* 241: F348-F355.

P. P. Leyssac

4. Institut for Eksperimental Hormonforskning

Stab:

3 lektorer, 1 stipendiat (Landsforeningen til Kræftens Bekæmpelse), 6 TAP.

Forskningsvirksomhed:

Undersøgelser af glucocorticoid-receptorer:
(Peter A. Andreassen).

Det første trin ved glucocorticoiders udøvelse af deres virkning er hormonets binding til et cellulært protein, receptoren. Denne binding sætter receptorproteinet i stand til at aktiveres til en form med affinitet til cellekernen. Akkumuleringen af receptorproteinet i cellekernen medfører, ved en endnu ukendt mekanisme, de ændringer i cellens RNA-syn-

tese, der fører til de senere specifikke hormoneffekter.

Det i årets løb udførte arbejde har bestået i en videreførelse af tidligere års karakterisering af receptoren ved hjælp af vandig tofasefordeling. To delprojekter er udført.

a. Undersøgelser af aktiveringen af native og delvis proteolyserede receptorer *in vitro*. Det er vist, at den native receptorer undergår en ændring i netto-ladning mod mindre negative værdier under aktivering, og at denne ændring er knyttet til en del af receptoren, der kan fraspaltes ved begrænset proteolyse med chymotrypsin. Da tidligere arbejde med abnorme, nonfunktionelle receptorer (se sidste årsberetning) har vist at denne receptordel er nødvendig for normal intracellulær receptorfunktion, har dette resultat betydning for forståelsen af, hvorledes receptoren gennem aktiveringen bliver i stand til at udføre denne funktion.

Nøjagtige kinetiske studier har vist, at aktiveringen ikke som hidtil antaget kan beskrives som en simpel første ordens reaktion, men at mindst to forskellige receptoromdannelser bestemmer aktiveringsforløbet. Arten af disse to omdannelser er endnu ukendt.

b. Hæmning af aktiveringen med Li⁺.

En hidtil ukendt hæmning af aktiveringen *in vitro* med lave koncentrationer af Li⁺ er blevet påvist. Na⁺ og Mg²⁺ modvirker effekten af Li⁺. Dette fund antyder, at glucocorticoid-receptoren er et metalloprotein, men hvilken metalion, der er bundet til receptoren *in vivo*, og hvad den fysiologiske rolle af denne metalion måtte være, er endnu uvist.

RNA syntese i rotte thymocyter under påvirkning af cortisol og proteinsyntese hæmmere:
(Mogens Engelhardt).

Hæmning af steroidhormonernes effekter med stoffer, der hæmmer cellers RNA og protein syntese, sker mest effektivt når stofferne gives til celler sammen med eller meget tidligt efter tilsætning af steroid. Det er derfor almindeligt antaget, at steroidernes primære effekt består i en ændring af cellernes protein syntese gennem en meget hurtig induktion af ribonucleinsyre (messenger RNA), som medvirker ved syntesen af proteiner. Spørgsmålet har dog ikke tidligere været genstand for kvantitativ analyse.

Mogens Engelhardt (M.E.) afsluttede i 1980 den experimentelle del af sine undersøgelser over messenger RNA syntesen i thymusceller under tidlig cortisolpåvirkning. Det omfattende forsøgsmateriale har nu gennemgået en statistisk analyse, hvorved undersøgelsens resultat har kunnet underbygges ved en meget nøjagtig angivelse af den anvendte dobbeltisotoptekniks følsomhed. Undersøgelsen har ikke kunnet påvise en tidlig induktion af messenger RNA,

men den anvendte metodes store følsomhed begrænser dog størrelsen af en mulig cortisoleffekt til kun at omfatte ganske få messenger RNA molekyler pr. celle. Der er udarbejdet et manuskript over arbejdet, som nu søges publiceret.

Da det således ikke kan afgøres hvorvidt cortisol virkelig har en tidlig effekt af så beskeden størrelse, hviler antagelsen om at en sådan induktion må finde sted, fremdeles på resultater opnået ved anvendelse af stoffer, der hæmmer RNA og protein syntese. Der kan rejses nogen tvivl om fortolkningen af sådanne resultater, idet M.E. har fundet, at to stoffer, der hæmmer protein syntesen med forskellig virkningsmekanisme (cycloheximid og puromycin) tillige inducerer omfattende ændringer i cellernes RNA syntese i løbet af kun 45 min. Disse ændringer falder i to grupper, omfattende 1) RNA typer, som påvirkes på samme måde af de to stoffer og 2) RNA typer, som påvirkes forskelligt af de to stoffer. Dette giver grundlag for at antage, at der i cellerne produceres proteiner, som umiddelbart efter deres dannelse virker regulerende på syntesen af gruppe 1 RNA, mens RNA i gruppe 2 reguleres af komponenter, som medvirker ved protein syntesen, og som påvirkes forskelligt af de to stoffer. Denne hypotese søges underbygget ved at undersøge virkningen af andre proteinsyntesehæmmere med virkningsmekanismer analoge til de her benyttede.

Inden for gruppe 2 RNA har det vist sig, at cycloheximid inducerer en generelt stimuleret syntese af polyadenyleret messenger RNA, mens puromycin ikke har nogen effekt på denne RNA type. Eftersom funktionen af messenger RNA polyadenylering ikke kendes, er dette måske en vigtig iagttagelse. En forståelse af denne cycloheximideffekt kan dog kun opnås ved analyse af nucleært RNA, og ikke af cytoplasmisk RNA, som hidtil er blevet undersøgt. Til dette formål arbejdes på udvikling af en forenklet og meget skånsom metode til ekstraktion af nucleært RNA, under anvendelse af heparin. Det er muligt at man med en sådan metode også ville kunne få oplysninger om cortisolens virkning på nucleært RNA, hvor den hidtil anvendte dobbeltisotopteknik må antages at have endnu større følsomhed end ved analyse af cytoplasmisk RNA.

Blodets kolesterolaktivitet: (Eigil Bojesen).

Forrige årsbretning omtalte resultater af to delprojekter, der belyste teorien om at blodlegememembranens kolesterol og lipoproteinpartiklers kolesterol er i ligevægt takket være en meget lav kolesterolkoncentration i den adskillende vandfase, der er i ligevægt med kolesterol i begge disse to elementer. Iagttagelser af en rumlig adskillelse af cellemembranen og partiklernes overflader danner basis for en

artikel, som er antaget til publikation (Acta Physiol. Scand.) medens en artikel, der omhandler udvekslingshastighederne for forskellige steroler endnu ikke er accepteret.

Teorien har i det forløbne år fået kraftig støtte gennem en lang serie udvekslingsforsøg udført ved store forskelle i forholdet mellem celler og partikler ved forskellige temperaturer. Teorien implicerer at en sådan variation vil afsløre en forskel i kolesterolens specifikke dissociationshastighedskontanter for de to elementer. De foreløbige resultater viser at dette slår til. Det viste sig således at kolesterol afgives ca. 14 gange så hurtigt fra partiklerne som fra cellemembranen medens forholdet for desmosterol, der indeholder en dobbeltbinding mere end kolesterol, er ca. 5.5. Temperaturstudierne afslørede at den kraft hvormed kolesterol er bundet i cellemembranen (aktiveringsenergien) er ca. 4 Kcal større end den kraft hvormed kolesterol er bundet til lipoproteinernes overflade. Endvidere fandtes at desmosterol og kolesterol er bundet med samme styrke i partikeloverfladen, men desmosterol mindre stærkt end kolesterol i cellemembranen. Forskellen gør smukt regnskab for det noget lavere desmosterol/cholesterol forhold i cellemembranen. Epicholesterol, der ikke sådan som kolesterol danner brintbinding med cellemembranens phosphorlipider fandtes at bindes med en hertil svarende ringere kraft.

Den teknisk simple udvekslingsteknik synes således i passende udformning at give en uventet dyb indsigt i sterolers binding i cellemembran og lipoproteinpartikler. Desuden giver resultaterne en dynamisk indsigt i begrebet »den hydrophobe effekt«. Det blev dannet alene på basis af thermodynamiske data vedrørende »opløselighed« af hydrocarboner i ligevægt med vand, hvad der har medført den opfattelse at vandet spiller en alt dominerende rolle for stabiliteten af lipidmembraner. Den opfattelse bliver det formentligt nu svært at opretholde.

Det eksperimentelle materiale, der danner grundlag for disse foreløbige resultater bør udvides noget i betragtning af deres betydning. Desuden skal det undersøges om tilsvarende målinger kan gennemføres for isolerede lipoproteinpartikler i stedet for blandingen i serum. Det er endvidere naturligvis vort håb at fysiologiske og abnorme variationer i sterolers binding i cellemembran og partikeloverflade vil ses ved sådanne variationer i kolesterolomsætningen som formodes at have patogenetisk betydning.

Den indre nyremårvs syntese af fedtstoffer: (Inge Norby Bojesen).

Undersøgelser af rottenyremårvs fedtstofomsætning er i det forløbne år yderligere uddybet. Sådanne undersøgelser er fysiologisk vigtige af 2 grunde.

1) En bedre forståelse af fedtstofomsætningen vil

hjelpe til bestemmelse af de processer, der regulerer det lokale arachidonsyre niveau og dermed den lokale prostaglandin produktion. En forståelse af prostaglandin syntese-kontrollen i det papillære system vil sandsynligvis have generel betydning, idet reguleringen er vigtig og endnu ikke forstået. Generelt er prostaglandin syntesen in vivo beskeden i forhold til den syntese man kan iagttage in vitro, hvilket indebærer en nøje kontrol af denne syntese i intakte celler. Spørgsmålet er om reguleringen foregår over en forstadie regulering eller over en enzym regulering. Mange er af den opfattelse af det første step i produktionen af prostaglandiner alene er en aktivering af en fosforlipase med frigørelse af arachidonsyre til følge.

Differential effekten af urinstofkoncentrationen på omsætningen af nyremarens to vigtigste fedtstofklasser (triglycerider og fosforlipider) har været undersøgt in vitro. I området af extracellulær osmolalitet fra 340 til ca. 1100 mosM falder inkorporeringen af glucose i fosforlipidernes glyceroldel med en faktor 3, hvorimod inkorporeringen i triglyceridernes glycerol er næsten konstant. I modsætning hertil er inkorporeringshastigheden i fosforlipid glycerol upåvirket ved højere osmolalitet medens hastigheden i triglycerol glycerol hastigt går mod nul. Tilsætning af forstadier (fede syrer svarende til rotteplasma, nitrogen baser og inositol) har ingen indflydelse på den totale glycerolipid dannelse i hele osmolalitätsområdet, idet glucose inkorporeringen i triglycerider falder når den øges i fosforlipider. Disse resultater indikerer at marens triglycerider kan betragtes som et »affaldsprodukt«, som dannes når fosforlipid dannelsen ikke stemmer nøje til dannelsen af deres fælles forstadier. Sammen med den tidligere fundne reciproke relation mellem glycerolipid dannelsen og prostaglandin produktionen tyder vore resultater på at reguleringen af arachidonsyre niveauet via en ændret fedtstofomsætning er vigtig.

2) Fedtstofomsætningen vil præge marens cellemembraner og derigennem bestemme permeabilitetsforholdene og effektiviteten af det papillære modstrømsudvekslings system. For at undersøge om fedtstofsyntesens afhængighed af urinstofkoncentrationen har virkning in vivo på fedtsyresammensætningen af papillens fosforlipider er denne undersøgt i papiller isoleret fra vanddiuretiske såvel som fra tørstede dyr. I disse to situationer vides den papillære osmolalitet at være henholdsvis 570 og 1800 mosM, en ændring der hovedsageligt skyldes en variation i urinstofkoncentrationen. Der er imidlertid intet der tyder på en generel effekt af urinstofkoncentrationen på fedtstyresammensætningen af de papillære membran fosforlipider, men måske er den iagttagne konstant netop væsentlig for funktionen af de papillære strukturer.

Disse undersøgelser er fremlagt ved 1) det interna-

tionale Symposium on Arachidonic acid Metabolites and the Kidney i Rom (»The relationship between prostaglandin and glycerolipid synthesis in rat papillae in vitro). 2) Den 23ende internationale Conference on the Biochemistry of Lipids i Nyborg Strand (»The glycerolipid biosynthesis in rat renal papillae from glucose and free fatty acids«) og ved 3) det 6te internationale Symposium Biochemistry of Kidney Function i Strasbourg (»The physiological role of renomedullary lipogenesis«).

Gæsteforelæsning:

Inge N. Bojesen, The physiological role of renomedullary lipogenesis. 6te internationale Symposium Biochemistry of Kidney Function, Bischofsberg 7-10 Dec. 1981.

Publikationer:

- Andreasen, P. A., 1981: A specific adenine nucleotide effect on the rat liver glucocorticoid receptor, demonstrated by aqueous two-phase partitioning. – *Biochim. Biophys. Acta* 676: 205-212.
- & Gehring, U. 1981: Activation and partial proteolysis of variant glucocorticoid receptors, studied by two-phase partitioning. – *Eur. J. Biochem.* 120: 443-449.
- Junker, K., 1981: Binding of dexamethasone and inhibition of transport of 3-O-methylglucose in rat thymocytes. – *Biochim. Biophys. Acta* 673: 517-526.

Eigil Bojesen

5. Proteinlaboratoriet

Stab:

Afdelingsleder (stillingen vakant fra 1. oktober 1979), 3 lektorer, 1 seniorstipendiat, 7 fondslønnede forskere, 1 emeritus (tidligere afdelingsleder), 2 laboratoriefuldmægtige (1 fondslønnet), 20 TAP'er (16 fuldtids, 4 deltids, 9 fondslønnede), 3 EFG-elever, 3 rengøringsassistenter (deltid).

Instituttets forskningsaktivitet:

Proteinlaboratoriets arbejdsområde består i proteinkemiske undersøgelser af medicinsk-biologisk art, proteinkemisk metodeudvikling og proteinstandardisering. På laboratoriet, der har en lang tradition for proteinkemisk analyse og metodeudvikling, specielt hvad angår anvendelse af antistoffer, fortsættes arbejdet med isolering og karakterisering af protei-

ner. Dette sker med henblik på at øge mulighederne for at forstå de biologiske funktioner på et molekylært plan, idet en sådan viden vil være af betydning for forståelsen af sygdomsmekanismer og -bekæmpelse. Undersøgelserne kan deles op i følgende emnekredse: Membranproteiner, proteiner, der er specifikke for nervesystemet, serumproteiner, allergene proteiner og cellekerneproteiner.

Under arbejdet med isolering og karakterisering af proteinerne anvendes og videreudvikles de nyeste proteinkemiske teknikker både til analyse og til fraktionering. Ved intensiv kursusvirksomhed sørges for, at indvundne erfaringer videregives. Til detaljeret immunkemisk analyse fremstilles monoklonale antistoffer. Sådanne antistoffer bliver anvendt til undersøgelser af antigen-antistofreaktionen. Af antistofbaserede analysemetoder, der indgår i instituttets daglige arbejde, kan nævnes immunpræcipitationsmetoder, RIA og ELISA. Af andre analytiske principper kan nævnes elektroforese, hvor der arbejdes med en detaljeret teoretisk beskrivelse, og affinitets-elektroforese, der undersøges som analytisk forudsigelsesmetode for en præparativ fraktioneringsprocedure. Højt oprensede »konventionelle«, såvel som monoklonale, antistoffer undersøges med henblik på specifik fraktionering af proteiner (immunsorption). For tiden arbejdes der systematisk med følgende andre fraktioneringsteknikker: proteinfældning, metalchelatkromatografi, Protein-A kromatografi, ionbytning, HPLC (high pressure liquid chromatography) og præparativ elektroforese.

Proteinlaboratoriet har fortsat arbejdet med fremstillingen af proteinstandarder for International Federation of Clinical Chemists (IFCC) og for International Union of Immunological Societies/World Health Organisation (IUIS/WHO). Det drejer sig dels om fremstilling af forskellige grundstandarder for serumproteiner til brug for arbejdet i hospitalslaboratorier verden over, og dels om fremstilling af allergenekstraktstandarder med kendt sammensætning, aktivitet og holdbarhed, samt definition af de kvalitetskontrolkrav, der anbefales af den internationale standardiseringskomité.

Membranproteiner fra blodceller:

(O. J. Bjerrum, P. J. Bjerrum, T. Plesner, L. Lorand, Inger Hagen, N. Hegegaard og J. Langer).

Ved at benytte membranproteiner fra trombocyter (blodplader), røde og hvide blodlegemer som model-systemer er en række immunkemiske teknikker blevet udviklet til karakterisering af sådanne proteiner. Specielt arbejdes der for tiden med protein-protein vekselvirkning og receptor-ligand binding i membraner. Membranernes ordnede struktur er direkte afhængig af disse bindinger, der med fordel kan studeres med immunelektroforetiske teknikker.

Således studeres i humane erythrocyter komplekser af spectrin, ankyrin, bånd 3 og bånd 4.1. Komplekserne kan irreversibelt stabiliseres med covalente peptidbindinger induceret af membran-enzymet transglutaminase, der aktiveres af calcium. Denne proces nedsætter membranens fleksibilitet. Tilstedeværelsen af dette kompleks i gamle erythrocyter og ved seglcelleanæmi undersøges. Den molekylære opbygning af overflade enzymet acetylcholinesterase søges klarlagt. På grund af krydsreaktion kan antistof mod dette enzym også benyttes til måling af hjerne-acetylcholinesterase i fostervandsprøver, hvor enzymet er forøget ved rygmarvsdefekter.

I trombocyter studeres de molekylære reaktioner der leder til disses aktivering, aggregation og sekretion under thrombedannelse (blodpropper). I første omgang arbejdes der med calcium afhængig membranglycoprotein kompleksdannelse af både covalent (med peptidbinding) og non-covalent type. Kompleksdannelsen sker under aktiveringsprocessen og har betydning for aggregationen. For at klarlægge glycoproteinernes reaktion er de under oprensning.

Overfladeantigener på hvide blodlegemer kortlægges og karakteriseres og søges relateret til blodsygdomme. Til brug i immunfluorescens søges fremstillet specifikke antistoffer. Specielt antigenet HLA-DA har interesse, da dette har betydning for klassificering af visse former for leukæmi og lymfomer og dermed også for den rette behandling, idet de responderer forskelligt på kemoterapi.

Undersøgelse af den molekylære virkningsmekanisme af human komplements lyse af cellemembraner:

(O. J. Bjerrum, O. Noren, S. Bhakdi, S. Blirup-Jensen, H. Sørensen, J. Tranum-Jensen).

De proteiner, der lænker det lyserende komplement-kompleks til cellemembraners fedtlag, er bl.a. ved specifik mærkning med radioaktivt iod blevet identificeret i naturlige membraner som kunstige lipid-membraner (liposomer). Komplementfaktorerne C3 og C4's binding til receptorer på erythrocytmembraner studeres også. Der er fundet to forskellige bindingstyper. I et klinisk studium undersøges forekomsten af autoantistoffer mod neoantigener på disse komplementkomplekser.

Hjerneproteinundersøgelser:

(E. Bock, C. von Gerstenberg, V. A. Berezin, B. Grynne, H. Weinrauder-Semkow, S. Rasmussen, M. Albeck, M. Albrechtsen).

Med henblik på påvisning, karakterisering og oprensning af nervesystemets specifikke proteiner (jfr.

Årbog 1975-1980) arbejdes der på følgende projekter:

Studier af glial fibrillary acidic protein. Glial fibrillary acidic protein er en subunit af de intermediære filamenter i astroglia-celler. Stærkt forhøjede værdier er påvist i humane gliomer. En proteinfaktor i fosterhjerneekstrakter inducerer en akkumulation af glial fibrillary acidic protein i astroglia-celler. Vi har derfor undersøgt effekten af fosterhjerneekstrakter på astroglia-celler under carcinogenese og har fundet, at disse celler bliver mindre følsomme for denne differentiationsinducer under malign transformation i cellekultur. I forbindelse med arbejdet med glial fibrillary acidic protein er det lykkedes at fremstille monoklonale museantistoffer mod proteinet, og endvidere er der udviklet en metode til isolering af intermediære filamenter fra rotteastrocytter. For øjeblikket undersøges glial fibrillary acidic protein ved hjælp af immunhistokemiske metoder i embryonale væv.

Oprensning og karakterisering af neuronmembranglykoproteiner. Til studiet af neuronmembranglykoproteiner anvendes dels membranmateriale fra det elektriske organ fra den elektriske røkke *Torpedo marmorata*, membranmateriale fra kyllingefosterhjerne samt primærkulturer af kyllingefosterhjerne udtaget på forskellige stadier af udviklingen. Endelig anvendes hjernemateriale fra rotter og mennesker. En lang række monoklonale antistoffer mod synaptiske membranproteiner er blevet produceret. Endvidere har vi oprenset et ikke tidligere beskrevet føtalt membranglykoprotein fra human fosterhjerne, og det er lykkedes at isolere D2-celleadhæsiionsmolekylet fra såvel humane fosterhjerne som voksne hjerner. Et følsomt enzymimmunoassay til måling af D2-celleadhæsiionsmolekylet er etableret, og målinger kan nu foretages på human spinalvæske, amnionvæske og serum. Endvidere undersøges dette molekyles lokalisering i embryonale væv ved hjælp af immunocyto-kemiske teknikker.

Endotoxin-induceret akutfase-respons:

(T. C. Bøg-Hansen, Hee Bok Ohu og Jean Pigott).

Tidligere undersøgelser over bakterielle lipopolysaccharider (LPS = endotoxin) som en sygdomsfremkalder viste et karakteristisk, non-immunologisk akutfase-respons og en receptorfunktion af lipoprotein. Disse forhold er søgt nærmere belyst ved undersøgelser af biosyntesen af akutfase-proteinerne hos mus. I leveren er intracellulært nysyntetiseret akutfase-protein blevet karakteriseret og identificeret. Præformer afviger karakteristisk fra cirkulerende protein.

Allergene proteiner undersøges med henblik på en forbedret diagnostik og terapi af allergiske sygdomme:

(H. Løwenstein, P. Lind, P. Ibsen, K. Danielsen, Lise Nyholm og H.-H. Ipsen).

Dette projekt består i at identificere, oprense og karakterisere de proteiner i allergenekstrakter (dyrehår, pollen, husstøv, fødemidler o.l.), som kan udløse allergiske reaktioner hos overfølsomme patienter.

Endvidere foretages modifikationer af oprensede allergener med henblik på evt. anvendelse til specifik hyposensibilisering af allergiske patienter. For at undersøge modificerede allergeners immunogene og allergene effekt inden afprøvning på mennesker, er en dyremodel til specifik hyposensibilisering opstillet og taget i anvendelse.

De igangværende undersøgelser omfatter:

Partiel identitet mellem allergener fra husstøvmiderne *Dermatophagoides pteronyssinus* og *Dermatophagoides farinae*. Oprensning af allergene komponenter fra disse mider.

Allergisk respons hos rotter på præparationer af modificeret *Dermatophagoides pteronyssinus*.

Græspollen-allergiske patienters respons på behandling med græspollen fra en enkelt græsart og fra en blanding af fem græsarter.

Allergisk respons hos rotter på præparationer af birkepollenekstrakt og modificeret birkepollenekstrakt.

Træpollen-allergiske patienters kliniske respons på behandling med ekstrakter udvalgt på grundlag af patienters overfølsomhedsreaktioner overfor pollenekstrakters enkeltkomponenter.

Karakterisering og oprensning af birkepollen allergener, af gråbynkepollen allergener, samt af allergener fra mikrosvampene *Alternaria* og *Cladosporium*.

In vitro metoder til detektion af allergi udløst af lavmolekylære stoffer i arbejdsmiljøet.

Karakterisering af non-histon proteiner fra cellekerner:

(C. Schäfer Nielsen).

Non-histoner er samlebetegnelse for en heterogen sammensat population af proteiner i cellekerner. En del af disse proteiner indgår som strukturelle komponenter i metafasekromosomer, mens andre er identificeret som enzymer af betydning for nukleinsyreomsætningen. Det er sandsynligt, at visse non-histon proteiner er engagerede i regulering af cellernes genetiske aktivitet og dermed spiller en central rolle i cellefunktionerne. Der er udarbejdet nye metoder til hurtig isolering og subfraktionering af nonhistoner i præparativ skala. Metoderne er baseret på adskillelse af nukleinsyrer og protein ved hydrofob-kromatografi i saltholdige opløsninger og må antages at bevare en stor del af proteinerne i funktionelt intakt form. Der arbejdes endvidere på udvikling af præpa-

rative og analytiske elektroforeseteknikker, der er egnede til separation af non-histon gruppens enkeltkomponenter med henblik på muliggørelsen af studier af non-histoner i normale og patologisk omdannede væv. Som led i sådanne undersøgelser foretages der analyser af kerneproteineres ADP-ribosylering, en proces ved hvilken en række kerneproteiner in vivo fungerer som acceptorer for ADP-ribose-grupper. Disse grupper kobles kovalent til proteinerne via en enzymatisk proces ved hvilken NAD under fraspaltning af nicotinamid kondenseres til en polymer (poly-ADP-ribose), der kobles til proteinerne. Processen kan også foregå in vitro, og det er med cellekerner som udgangsmateriale lykkedes at foretage isolering af polymeren i milligramskala. Der er via immunisering af kaniner opnået et antistof imod polymeren, og der arbejdes med udvikling af et radioimmunoassay, der er egnet til kvantitering af poly-ADP-ribose i prøver fra væv og cellekulturer.

Metodologiske undersøgelser, standardisering m.m.:

Serumferritins heterogenicitet og kvantitering:

(Mette M. Andersen, A. Lihme og T. C. Bøg-Hansen).

I krydset radioimmunoelktroforese med lektin (concanavalin A og/eller wheat germ agglutinin) indstøbt i 1. dimensionsgelen er de præcipitatorfologiske forskelle mellem ferritin fra diverse organer og serum beskrevet. En raket radioimmunoelktroforetisk metode med ConA indstøbt i mellemgel er etableret, hvorved det er muligt at kvantitere den ConA-bindende og den ikke-bindende ferritinfraktion i serum. Normalområdets øvre grænse indgår som reference i hver analyse. Et større materiale af sera fra cancerpatienter undersøges med denne metode.

Proteinfractionering:

(S. Blirup-Jensen og P. Larsen).

Fortsatte undersøgelser/udvikling omkring basale og nyere proteinseparationsprincipper:

Metalchelatkromatografi. Proteiners evne til at danne komplekser med visse metalioner er udnyttet som fraktioneringsprincip. Absorptions- og elueringsbetingelserne er systematisk undersøgt og forbedret betydeligt i forhold til tidligere undersøgelser.

Protein-A kromatografi. Protein-A er et protein, der er lokaliseret til visse bakteriers membran. Protein-A har en specifik affinitet til immunglobuliner og er i stand til at adsorbere disse. Affiniteten af forskellige dyrearters immunglobuliner til Protein-A er undersøgt.

Proteinfældning og proteindenaturering. Proteiners udfældning med forskellige uorganiske anioner og kationer undersøges. Fældningsbetingelserne (pH, temperatur og tid) på ammoniumsulfatfældningen af serumprotein undersøges. Ligeledes studeres den selektive udfældning af proteiner med visse kationer.

Ionbytning. Det undersøges, om proteinernes forskellige bindingskapacitet til en ionbytter kan udnyttes fraktioneringsmæssigt.

Affinitetselktroforese:

(T. C. Bøg-Hansen, F. Hinnerfeldt, A. Lihme, J. Albrechtsen, Jean Pigott, Mette M. Andersen, J. Breborowicz, J. Hau og Irena Lorenc-Kubis).

Elektroforese af vekselvirkende makromolekyler analogt med affinitetskromatografi undersøges som analytisk princip. Specielt arbejdes med karakterisering af glycoproteiner med lektiner, kulhydrat-bindende proteiner. Med de udviklede metoder kan mikroheterogen-former af glycoproteiner erkendes og kvantiseres. Dette er blevet udnyttet til undersøgelser af serum glycoproteiner under betingelser med ændrede syntese forhold, specielt ved cystisk fibrose og graviditet. Speciel interesse knytter sig til funktionen af orosomucoid (α_1 -surt glycoprotein). (Til brug ved disse analyser er brugt lektiner, hvis fremstilling er prøvet (med J. Maffei)).

Protein-binding af toksiske lektiner:

(T. C. Bøg-Hansen og H. Franz).

Med henblik på en øget forståelse af den cytotoxiske effekt over for maligne celler såvel som normale celler er mistelten-lektinets binding til cirkulerende glycoproteiner fastlagt. Samspillet mellem glycoproteiner og specifik aiming af toxiner undersøges.

AFP (α -Fetoprotein), heterogenicitet og kvantitering:

(T. C. Bøg-Hansen, J. Hau og J. Breborowicz).

AFP's øgning under graviditet og visse cancerformer er relateret til et karakteristisk mønster af mikroheterogenitetsformer, der varierer i kulhydrat og binding til lektiner. Screeningsmetoder er udviklet til hurtig analyse af mikroheterogenitetsformer. Disse såvel som andre graviditetsrelaterede ændringer i andre proteiner undersøges sideløbende for både mus og mennesker.

Renfremstilling af antigener og antistoffer ved hjælp af immunadsorptionsteknik:

(K.-J. Pluzek).

Ved immunadsorptionsteknik kobles enten antigen eller antistof til en fast fase, efter en kemisk aktive-

ring af denne. Senere bindes det modsvarende antistof eller antigen og dissocieres igen (oprenset) ved hjælp af forskellige dissociationsmidler.

Materialet af den faste fase og aktiveringsmetoden påvirker bindingen og dissociationen af antistof og antigen (udbytte, kvalitet). Indflydelsen af disse parametre undersøges med henblik på at optimere metoderne. Ved at benytte denne form for affinitetskromatografi udnyttes proteinernes biologiske egenskaber. F.eks. er det muligt at fremstille særligt rene antistoffer, som er specielt egnede til histologisk påvisning af proteiner og til oprensning af proteiner ved immunadsorptionssteknikken.

ELISA (Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-Assay):

(K.-J. Pluzek).

ELISA udnytter en enzymatisk aktivitet til at forstærke antigen-antistof reaktionerne. ELISA sammenlignes ofte med RIA (Radio-Immuno-Assay), som den på visse områder har erstattet på grund af lige så stor følsomhed og mindre farlighed (ingen brug af isotoper). Begge metoder benyttes til kvalitative og kvantitative bestemmelser af biologisk materiale. Forskellige faktors indflydelse på optimeringen undersøges. Holdbarheden af præfremstillede materialer/reagenser til teknikken undersøges med henblik på at reducere analysetiden, hvilket kan have stor betydning for en hurtig diagnose.

Karakterisering af antistoffer:

(K.-J. Pluzek).

Antistoffers kvalitet undersøges ved hjælp af en række immunkemiske metoder. Specielt undersøges sammenhængen mellem koncentrationen (titeren) bestemt ved de forskellige metoder. Desuden undersøges hvorledes antistoffets evne til at binde sig med antigen (aviditeten) kommer til udtryk ved brug af de forskellige immunkemiske metoder.

Renfremstilling af rotteserumproteiner:

(K.-J. Pluzek).

Rotter benyttes til forskellige biologiske/toxikologiske forsøg, hvorfor kendskab til rotteserumproteiner er vigtigt. Ved hjælp af forskellige fraktioneringsteknikker renfremstilles en række rotteserumproteiner, som benyttes til bl.a. immunisering med henblik på at få dannet monospecifikke antistoffer. Rotteserumproteinerne søges karakteriseret ved bl.a. krydsreagerende anti-human serumproteiner.

Steady state elektroforese:

(P. Just Svendsen og G. S. Nielsen).

En udvidet elektroforeseteori er blevet udviklet og på

basis heraf er der udarbejdet et computerprogram (FORTRAN IV), som dækker alle steady state elektroforesesystemer, rækkende fra isoelektrisk fokusering og isotachophorese til grænsetilfældet zoneelektrophorese. Der kan simuleres eksperimenter, hvori indgår et ubegrænset antal ioner. Hver ion kan have et ubegrænset antal ladninger. I tilfælde af amphotere stoffer kan disse have enhver kombination af positive og negative ladninger. Amphotere og non-amphotere stoffer kan blandes i ethvert forhold. Der tages hensyn til opløsningsmidlet vand, d.v.s. brintionens og hydroxylionens indflydelse medregnes. Diffusionens betydning for en grænses udbredelse er under udvikling for at kunne indbygges i nuværende computerprogram.

Apparaturudvikling:

(P. Larsen og S. Blirup-Jensen).

Der er udviklet apparatur til elektronisk styring af proteinkoncentreringer og søjlekromatografi.

Standardisering:

(S. Blirup-Jensen, P. J. Svendsen og P. Larsen).

Proteinlaboratoriet deltager i en »Working Group« under International Federation of Clinical Chemists' proteinstandardiseringskomité. Formålet er fremstilling og karakterisering af plasmaproteinreferencer for humant transferrin, orosomucoid og præalbumin. Fraktioneringsprocedurer, der sikrer højt udbytte og stor renhed, samt metoder for nøjagtig tørvægt og fysisk-kemisk karakterisering er fastlagt. Ligeledes er en metode til kalibrering af sekundære standarder (serum pools, standard sera) overfor de primære referencer udarbejdet. Metoden til fremstilling af et brugsfærdigt standardserum er nu udarbejdet.

International allergenstandardisering:

(H. Løwenstein).

Under IUIS/WHO er igangsat et internationalt samarbejde til allergenstandardisering. Det har til formål at udvikle og fremstille 15 allergenekstraktstandarder, at anbefale metoder, der er velegnede til kontrol af allergenekstrakter, samt at angive internationale arbitrære enheder for allergenekstrakter. Arbejdet sker som et samarbejde mellem nationale kontrolmyndigheder, allergenekstraktproducenter, kliniske allergologer og allergenekstraktspecialister. Proteinlaboratoriet er det internationale koordineringscenter for disse standardiseringsbestræbelser.

Lektinstandardisering:

Lektor T. C. Bøg-Hansen er sekretær for International Working Party for *Standardization of Lectins for Diagnosis*.

Serviceaktiviteter:

(P. Larsen, S. Blirup-Jensen og N. Harboe).

Der er løbende udført rekvirerede undersøgelser på serum/urin fra patienter med visse knoglemarvssygdomme (M-komponent diagnostik). Derudover bistår hospitalerne med evaluering/fortolkning af komplicerede analyseresultater.

Redaktørvirksomhed:

Lektor O. J. Bjerrum er redaktør af *Journal of Biochemical and Biophysical Methods*. Lektor Elisabeth Bock er redaktør af *Journal of Neurochemistry*.

Bogudgivelser:

Bock, E. (ed.), 1981: *Nervous-system-specific proteins*. Scand. J. Immunol., Suppl. 9, Blackwell Scientific Publications, Oxford. 356 pages.

Bøg-Hansen, T. C. (ed.), 1981: *Lectins - Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry*, Vol. 1, Walter de Gruyter, Berlin-New York. 414 pages.

Postgraduat kursusvirksomhed:

Kursus i Proteinfraktionering- og Immunpræcipitationsmetoder for ledende og instruerende hospitalslaboranter (12 deltagere, arrangeret af S. Blirup-Jensen og K. Pluzek) blev afholdt i samarbejde med Hospitalslaborantskolen, 17.-20. februar.

Under fakultetets udvalg for forskning og forskeruddannelse blev Kursus i Immunpræcipitationsteknikker afholdt 13.-16. oktober (16 deltagere, arrangeret af Elisabeth Bock og T. C. Bøg-Hansen) og Kursus i Affinitetskromatografi og Elektroforese blev afholdt 23.-27. november (16 deltagere, arrangeret af K. Pluzek og T. C. Bøg-Hansen).

Det fjerde internationale lektinmøde i København blev afholdt 8.-12. juni (100 deltagere, arrangeret af T. C. Bøg-Hansen).

Endvidere afholdt Proteinlaboratoriet Kursus i Hybridomteknik, Monoklonale Antistoffer, 8.-11. december. Kurset var arrangeret af Elisabeth Bock, C. Koch, S. Jepsen og B. Aasted under fakultetets udvalg for forskning og forskeruddannelse samt Dansk Selskab for Patologi og Dansk Selskab for Allergologi og Immunologi. Dette kursus havde 16 deltagere i de praktiske øvelser og 70 deltagere i forelæsningerne.

Inviterede foredragsholdere:

Lektor O. J. Bjerrum har gæsteforelæst ved University of Seattle, ved University of New York, ved Rockefeller Institute, New York og ved Dansk Selskab for Patologi.

Lektor T. C. Bøg-Hansen har gæsteforelæst ved Det polske Biokemiske Selskabs Årsmøde, Wrocław.

Dr.med., mag.scient. H. Løwenstein har gæsteforelæst ved Pasteur Institutet, Paris, ved Royal Society of Medicine, London, ved Charles Blackley Symposium («The Charles Blackley Lecture»), University of Nottingham, ved Paul-Ehrlich-Institut Seminar on Regulatory Control and Standardization of Allergenic Extracts, Frankfurt am Main, samt ved Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology Symposium, Madrid; H. Løwenstein har arrangeret og ledet møder om allergenstandardisering ved World Health Organization, Geneve, og ved Paul-Ehrlich-Institut i Frankfurt am Main.

Publikationer:

Bjerrum, O. J., 1981: Analysis of membrane antigens by means of quantitative detergent-immuno-electrophoresis. In *Membrane Proteins. A Laboratory Manual*. (Azzi, A., Brodbeck, V. and Zahler, P., eds.) pp. 13-42, Springer-Verlag, Berlin.

– Bøg-Hansen, T. C., Plesner, T. and Wilken, M., 1981: An autoradiographical approach to the study of binding of lectins and their corresponding antibodies to glycoproteins in crossed immuno-electrophoresis. – In: (T. C. Bøg-Hansen, ed.) *Lectins - Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry*, Vol. 1 – Walter de Gruyter & Co., Berlin-New York, pp. 259-268.

– Hawkins, M., Svanson, P., Griffin, M. and Lorand, L., 1981: An immunochemical approach for the analysis of membrane protein alteration in Ca^{2+} -loaded human erythrocytes. *J. Supramol. Struct. and Cell. Biochem.* 16, pp. 283-301.

– Ramlau, J., Bock, E. and Bøg-Hansen, T. C., 1980: – In: (S. J. Jacobs and P. Cuatrecasas, eds.) *Techniques for Membrane Receptors. Methods for Purification and Characterization*, Chapman and Hall, London, pp. 115-156.

Bock, E. (ed.), 1981: *Nervous-system-specific proteins*. Scand. J. Immunol., Suppl. 9, Blackwell Scientific Publications, Oxford. 356 pages.

– Divac, I., Norrild, B., Thorn, N. A., Torp-Pedersen, C. and Treiman, M., 1981: Synaptic membrane proteins in mammalian brain. *Scand. J. Immunol.* 14, suppl. 9, pp. 97-114.

Bøg-Hansen, T. C. (ed.): *Lectins - Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry*, Vol. 1 – Walter de Gruyter, Berlin-New York, 414 pages.

– T. C., Jensen, P., Hinnerfeldt, F. and Takeo, K.,

- 1981: Parameters of electrophoretic determination of dissociation constants between glycoproteins and lectins. – In: (T. C. Bøg-Hansen, ed.) *Lectins – Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry*, Vol. 1 – Walter de Gruyter & Co., Berlin-New York, pp. 241-258.
- Chakrabarty, S., Løwenstein, H., Ekramoddouh, A. K. M., Kisil, F. T. and Schon, A. H., 1981: Detection of cross-reactive allergens in Kentucky Blue Grass Pollen and six other grasses by crossed-radioimmuno-electrophoresis. *Int. Archs Allergy appl. Immun.* 66, pp. 142-157.
- Haugen, Å., Lærum, O. D. and Bock E., 1981: Responsiveness of fetal rat brain cells to glia maturation factor during neoplastic transformation in cell culture. *Acta path. microbiol. scand. Sect. A*, 89, pp. 393-402.
- Helle, K. B., Bjerrum, O. J. and Bock, E., 1981: Immunochemical characterization of dopamine β -hydroxylase. *Scand. J. Immunol.* 14, suppl. 9, pp. 136-163.
- Ibsen, P., Lundberg, L., Lind, P., Løwenstein, H. and Weeke, B., 1981: Specific desensitization in Inbred Guinea Pigs. *Int. Archs Allergy appl. Immun.* 66, (Suppl. 1), pp. 64-66.
- Lind, P., 1981: Die Anwendung von quantitativen Immunoelktrophoresen bei der Allergenstandardisierung. *Schriftenreihe der Allergopharma*, 13, pp. 71-84.
- Lorenc-Kubis, I. and Bøg-Hansen, T. C., 1981: Activation of acid phosphatase from *Poa pratensis* by binding to lectins. – In: (T. C. Bøg-Hansen, ed.) *Lectins – Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry*, Vol. 1 – Walter de Gruyter, Berlin-New York, pp. 157-167.
- Morawiecka, B., Wieczorek, E., Wisniowska, J., Wierzba, E., Ferens, M. and Bøg-Hansen, T. C., 1981: Effects of lectins on enzymatic properties, plant acid phosphatases and ribonucleases. – In: (T. C. Bøg-Hansen, ed.) *Lectins – Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry*, Vol. 1 – Walter de Gruyter & Co., Berlin-New York, pp. 169-178.
- Lundh, S., 1980: Concentrated Protein Solutions in the Analytical Ultracentrifuge. *J. Polymer Sciences: Polymer Physics Edition*, 18, John Wiley & Sons, Inc., pp. 1963-1978.
- Løwenstein, H., 1981: Allergene von Katze, Hund, Rind und Pferd. *Allergologie*, 4, pp. 265-269.
- 1981: Technique for definition and identification of allergenic molecules. Possible use for predicting optimal diagnostic and therapeutic extracts. In: *Clinical Immunology and Allergology*, C. Steffen and H. Ludwig (eds.) Elsevier North-Holland Biomedical Press, pp. 265-274.
- King, T. P., Goodfriend, L., Hussain, R., Roebber, M. and Marsh, D. G., 1981: Antigens of *Ambrosia elatior* (short ragweed) pollen. II. Immunological identification of known antigens by quantitative immunoelectrophoresis. *J. Immunol.* 127, pp. 637-642.
- and Marsh, D. G., 1981: Antigens of *Ambrosia elatior* (short ragweed) pollen. I. Crossed immunoelectrophoretic analysis. *J. Immunology*, 126, pp. 943-948.
- Nielsen, C. S. and Svendsen, P. J., 1981: A unifying model for the ionic composition of steady-state electrophoresis systems. *Analyt. Biochem.* 114, pp. 244-262.
- Ory, R. L., Bøg-Hansen, T. C. and Mod, R. R., 1981: Properties of hemagglutinins in rice and other cereals. – In: (R. L. Ory, ed.) *Antinutrients and Natural Toxicants in Foods*. Food and Nutrition Press, Inc., Westport, Conn., USA, pp. 159-168.
- Plesner, T., Wilken, M., Bjerrum, O. J. and Mørk-Hansen, M., 1981: Identification of human B-lymphocyte histocompatibility antigen HLA-DR in crossed immunoelectrophoresis of Triton X-100 solubilized lymphocyte material. In *Lectins – Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry* (Bøg-Hansen, T. C., ed.), Vol. 1, pp. 363-371.
- Pluzek, K.-J., 1981: Applications of Agarose in Biomedical Techniques in Relation to Physical and Chemical Properties. – In: (T. Levring, ed.) *Proceedings Xth International Seaweed Symposium*. Walter de Gruyter & Co., Berlin-New York, pp. 711-718.
- Prahl, P., Skov, P., Løwenstein, H., Hjorter, A. Minuva, U., Nexø, E., Norn, S., Stahl Skov, P., Weeke, B. and Østerballe, O., 1981: A double-antibody assay for grass pollen-specific IgG in human serum. *Allergy*, 36, pp. 479-487.
- Rasmussen, S., Sensenbrenner, M., Devilliers, G., Schousboe, A. and Bock, E., 1981: Isolation of intermediate filaments from rat astrocytes in culture. *Neuroscience Letters*, 25, pp. 119-124.
- Sensenbrenner, M., Pettmann, B., Bock, E., Devilliers, G., Labourdette, G. and Delaunoy, J. P., 1980: Effects of brain extracts on glial cells in primary culture. *Ontogenesis of the brain*, 3 (eds.: S. Trojan and F. Stastny, Univerzita Karlova, Praha) pp. 175-182.
- Wells, C., Cooper, E. H., Glass, R. M. and Bøg-Hansen, T. C., 1981: The detection of hormone-associated variations in α_1 -acid glycoprotein using concanavalin A crossed immuno-affino electrophoresis. – In: (T. C. Bøg-Hansen, ed.) *Lectins – Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry*, Vol. 1 – Walter de Gruyter & Co., Berlin-New York, pp. 339-346.
- Wells, C., Bøg-Hansen, T. C., Cooper, E. H. and Glass, R. M., 1981: The use of concanavalin A crossed immuno-affino-electrophoresis to determine hormone-associated variations in α_1 -acid

glycoprotein. Clin. Chem. Acta 109, pp. 59-67.
 Østerballe, O., Löwenstein, H., Prahl, P., Skov, P. and Weeke, B., 1981: Immunotherapy in hay fever with two major allergens 19, 25 and partially purified extract of timothy grass pollen. Allergy 36, pp. 183-199.

Gæster og rejser:

Prof. H. Frantz, Staatliches Institut für Immunpräparate u. Nährmedien, Berlin, DDR (1 måned).
 Dr. Manfred Weitz, Medizinisch-Chemisches Institut, Universität Bern, Schweiz (1 måned).
 Statsstipendiat Dr. Vladimir A. Berezin, Dnepropetrovsk, USSR (6 måneder).
 Nordisk Forskerrådsstipendiat Birthe Grynne, Far-

makologisk Institut, Universitetet, Oslo, Norge (5 måneder).

DANIDA-stipendiat Dr. Ana Cristina von Gerstenberg, Buenos Aires, Argentina (12 måneder).

DANIDA-stipendiat Dr. Hee Bok Ohu, Seoul, Korea (8 måneder).

Statsstipendiat Dr. Halina R. Weinrauder-Semkow, Medical Research Centre, Polish Academy of Science, Warszawa (3 måneder).

Dr. Jean Pigott, University of London, U.K. (2 måneder).

Dr. Irena Lorenc-Kubis, Dept. Biochemistry, Wrocław University, Polen (3 måneder).

Cand.scient. J. Maffey (9 måneder).

Fra 1/1 til 1/7 1981 har lektor O. J. Bjerrum haft ophold ved Dept. Biochemistry and Molecular Biology, Northwestern University, Evanston, USA.

Ole J. Bjerrum

Øvrige lægevidenskabelige områder

1. Institut for Human Arvebiologi og Eugenik (Arvebiologisk Institut)

Stab:

1 professor, 11 lektorer, 1 lægelig assistent, 29 TAP'er (heraf 14 på deltid), 1 laborantelev, 1 kontorelev.

Instituttets opgaver:

Humangenetikken omfatter læren om de biologiske variationer hos mennesket. Den medicinske genetik beskæftiger sig dels med årsagen til og virkningen af ændringer i arveanlæg og kromosomer, som kan medføre sygdom, og dels med forebyggelse af genetisk betingede sygdomme.

En af forudsætningerne for forståelse og forebyggelse af de arvelige sygdomme er kendskab til den normale genetiske variation. Instituttets forskningsprojekter drejer sig derfor såvel om normale egenskaber som om sygdomme hos mennesket. Fælles for flere af disse projekter er bestræbelsen på at karakterisere den sygelige proces på celleniveau og muliggøre diagnose på celler hentet f.eks. fra fostervand (prænatal diagnose). Instituttets forskning har derfor såvel et teoretisk som et praktisk sigte.

En sådan kombination af teoretisk og anvendt forskning er af fundamental betydning for den undervisning, der gives ved instituttet. Den humane, og herunder den medicinske genetik, repræsenterer en nøgle til mange andre medicinske fag, og er samtidig i stigende grad et almindeligt orienteringsfag med relevans for bl.a. de forskellige socialt prægede adfærdsfag. Da genetikken er et fag i voldsom ekspansion, kan den nødvendige stadige ajourføring af undervisningens indhold kun sikres ved den intime forbindelse med instituttets opgaver i teoretisk og anvendt forskning.

Forskningen har endvidere betydning for instituttets andre udadrettede funktioner, den genetiske rådgivning og kromosomundersøgelserne. Gennem disse servicefunktioner opnås værdifulde kontakter med praktiserende læger og hospitalsafdelinger samt med patienter. Dette er væsentligt for undervisningen og medvirker til at integrere den teoretiske og den mere klinisk relaterede genetik.

Som det videre fremgår af det følgende, har instituttet endnu en væsentlig udadrettet funktion, nemlig rådgivning til myndighederne. Her kan især peges på bistand til Sundhedsstyrelsen og Miljøstyrelsen angående kvantitativ bedømmelse af farerne ved mutagene påvirkninger fra kemikalier og ioniserende stråling, samt overvejelser angående sikkerhedskrav ved »genetic engineering«.

Endelig huser instituttet en statistisk afdeling.

Forskning:

Arvematerialets finstruktur:

De elektronmikroskopiske undersøgelser af kromosomparringen i kønscelledelingen (meiosen), specielt af det synaptonemale kompleks, fortsætter. Zygoten, pachyten og diploten stadier er sammenlignet ved hjælp af overfladespredninger og seriesnit (Annelise Wandall).

Det er langt fra afklaret, hvilke sammenhænge der er mellem organisationen af kromosomernes DNA og protein og de båndmønstre, der kan iagttages på kromosomerne. En af forudsætningerne for at båndmønstrene forekommer er, at kromosomerne udsættes for proteintab. Det undersøges, hvorvidt det er muligt at påvise en sammenhæng mellem proteintab af kendt sammensætning og det resterende kromosommateriales evne til at fremtræde med båndmønstre (Bodil Lomholt).

Kromosomanalyser anvendt i forskellig sammenhæng:

Kromosomvarianter:

Et klassificeringssystem – baseret på analyse af senepsgasfarvede kromosomvarianter fra ca. 2.000 personer – er færdigudviklet. Systemet er gennemprøvet ved blindtest, mor-barn konstellationer samt overfor HLA-systemet. Anvendt i faderskabssager giver denne undersøgelsesteknik en teoretisk og reproducerbar udelukkelse af ikke-fædre på godt 70%. Den praktiske anvendelse af systemet er nu i det væsentlige henlagt til Retsmedicinsk Institut, men samarbejdet fortsætter m.h.p. indførelse af andre kromosomfarvemethoder (Hans Gürtler, Hanne E. Hansen, Erik Niebuhr).

Søster-kromatid udvekslinger: (SCE).

Undersøgelserne for forekomsten af mutagene og carcinogene stoffer med SCE-teknikken er fortsat med særligt henblik på etablering af et repræsentativt kontrolmateriale (H. C. Wulf, Bent Husum, Erik Niebuhr).

Kromosomsygdomme:

Undersøgelsen af personer med cri du chat syndromet er midlertidigt afsluttet med en redegørelse over lidelsens epidemiologiske, cytogenetiske og kliniske forhold. Den detaljerede klinisk-cytogenetiske udredning af personer med usædvanlige og/eller familiære kromosomfejl fortsætter m.h.p. profylakse og fremme af de diagnostiske muligheder (Erik Niebuhr).

Analyse af finger- og fodaftryksmønstre hos cri du chat patienter med henblik på diagnose:

Personer med kromosomabnormiteter udviser ofte usædvanlige mønstre på håndflader og fodsåler (dermatoglyfiske mønstre). Med brug af hyppighederne for sådanne mønstre og de tilsvarende fra en kontrolgruppe kan mønstrene analyseres m.h.p. en diagnostisk og en differentialdiagnostisk udnyttelse. Ved en sådan diskriminantanalyse opstilles den diskriminantfunktion (en vejet lineær kombination af mønstrene), som bedst adskiller de to grupper.

For cri du chat syndromets vedkommende viser denne analyseteknik, at omkring 6 af de 21 mulige dermatoglyfismønstre på fodsålerne er informative, og at fejklassificeringen er ca. 10 procent (Kirsten Fenger, Erik Niebuhr).

Kromosomkortlægning:

En central humangenetisk forskningsopgave er kortlægningen af menneskets arvestof. Herved forstås, at man lokaliserer genetiske systemer til bestemte kromosomer og bestemmer systemernes afstande inden for kromosomerne. Opdagelsen af talrige nye genetiske systemer har givet nye muligheder for kortlægningen ved de klassiske metoder, d.v.s. ved familie- og slægtsundersøgelser, hvor det størst mulige antal systemer tages i betragtning inden for de samme familier. Der er indsamlet blodprøver etc. fra ca. 1.000 familier, og dette materiale er lagret i flydende nitrogen. Ved på denne måde at have en »familiebank« i huset, kan vi komme tilbage til materialet, når der er opdaget et nyt genetisk system, som da hurtigt kan undersøges i hele materialet og sættes i relation til alle de systemer, som tidligere er undersøgt i de samme familier. I det forløbne år er kromosom nr. 9 og 19 blevet kortlagt m.h.t. 2 komplekser, nemlig ABO-AK-ORM og C3-LE-DM-SE-LU-komplekset. Undersøgelsen af HLA-systemet indenfor familiematerialet er udvidet bl.a. ved anvendelse af anti-HLA DR sera, således at resultaterne nu omfatter ca. 360 familier som er informative i Bf- og/eller GLO-systemerne (Hans Eiberg, Jan Mohr, Lillian Staub Nielsen).

Genetisk kortlægning af den arvelige sygdom Cystenyrrer:

Det umiddelbare formål med projektet er, gennem koblingsundersøgelser i udvalgte familier, at søge kortlagt hvor genet for den autosomalt dominant nedarvede sygdom Cystenyrrer har sit locus. Projektet har som overordnet formål at søge den genetiske rådgivning af cystenyrefamilier bedret gennem etablering af prænataldiagnostiske muligheder evt. ved udnyttelse af koblingsundersøgelser (Søren Nørby, Hans Eiberg, Erik Niebuhr).

Schizofreni – Koblingsanalyse:

I en række svenske familier, undersøgt af Dr. J. A. Böök, forekommer den arvelige sygdom schizofreni. Fra familiemedlemmerne er tidligere taget blodprøver, hvorfra der er lavet enzym-, serum- og blodtypebestemmelser. Med udgangspunkt i forskellige – teoretisk mulige – arvegeange for schizofreni analyseres resultaterne med henblik på vurdering af, om sygdomsgenet er placeret i nærheden af ét eller flere af de steder, hvor enzym-, serum- og blodtypegenerne er placerede (Hans Eiberg, Kirsten Fenger, Jan Mohr).

Analyse af arvegang for paraoxonaseaktivitet:

Aktiviteten af enzymet paraoxonase er målt på blodprøver fra en række familier bestående af forældre og børn. På basis heraf undersøges det, om arvegangen er bestemt ved et enkelt eller ved flere loci. Der er tilsyneladende tale om første mulighed, og antallet af alleler på dette locus vurderes (Hans Eiberg, Jan Mohr, Arne Nielsen).

Fabry's sygdom:

Den systematiske undersøgelse af familier med Fabry's sygdom er fortsat, hvorved flere, ikke tidligere erkendte tilfælde, er blevet dignosticerede. De opnåede resultater viser, at hyppigheden af denne sygdom, som er vanskelig at diagnosticere klinisk, er større end hidtil antaget. Der er foretaget in vitro forsøg med henblik på at undersøge cellers optagelse af enzymet α -galactosidase. Ved at tilsætte enzymet og Concanavalin A til det medium, hvori fibroblaster dyrkes, sker der en optagelse af enzymet i cellerne, hvilket tyder på, at optagelsen sker ved endocytose via receptorer på celleoverfladen. Der er udført forsøg med henblik på at opnå en øget optagelse, herunder undersøgelser over de forskellige isoenzymers evne til at bindes til celleoverfladen og optages i cellerne. Sideløbende hermed er der foretaget undersøgelser over de oprensede og isolerede isoenzymer med henblik på en karakterisering af disse (Lis Hasholt og Sven Asger Sørensen).

Chorea Huntington:

Udredningen af slægter, hvor denne sygdom forekommer er fortsat og er nær afslutningen. Herefter foretages undersøgelser af familier, hvor der kun er enkeltstående tilfælde (Helge Madsen).

Den udadrettede genetiske virksomhed:

Den klinisk orienterede genetiske rådgivning:

Genetisk rådgivning ydes til enkeltpersoner og fami-

lier, der henvises til instituttet fra alment praktiserende læger og speciallæger samt hospitalsafdelinger. Endvidere foretager instituttet opsøgende genetisk rådgivning; denne gives til personer, som kan have et arveligt sygdomsanlæg p.g.a. slægtsskab med en patient med en arvelig sygdom. Antallet af behandlede sager har i 1981 været ca. 10 pct. større end i de foregående år, hvilket utvivlsomt er udtryk for en øget interesse og forståelse for forebyggelse af arvelige sygdomme. Vedrørende kromosomsygdomme er der i det væsentlige tale om rekvireret rådgivning, der ydes som kromosomundersøgelser for bl.a. praktiserende læger og hospitalsafdelinger.

Den sagkyndige bistand til anden offentlig instans:

Den rådgivende virksomhed vedrørende strålebiologiske problemer i forbindelse med anvendelse af ioniserende stråling er i 1981 fortsat i nogenlunde samme omfang som tidligere. Udover løbende konsulent-virksomhed (J. Schultz-Larsen) overfor Sundhedsstyrelsen og som medlemsskab af det af miljøstyrelsen nedsatte sagkyndige rådgivende organ for beredskabsledelsen skal specielt nævnes følgende:

1. Undersøgelser over den integrerede indåndingsdosis ved ophold indendørs i forhold til udendørs under hensyntagen til filtervirkning af bygningskonstruktioner og luftskifte. (I samarbejde med Teknologisk Institut, Helsefysisk afdeling, Risø og Statens Institut for Strålehygiejne; J. Schultz-Larsen).

2. Udarbejdelsen af en samlet vurdering af ioniserende strålers biologiske virkninger, specielt til brug for miljøstyrelsen ved udarbejdelse af en sikkerhedsredegørelse for drift af kernekraftværker med vand-kølede reaktorer (J. Schultz-Larsen).

Desforuden har J. Schultz-Larsen, som i tidligere år, været medlem af det af forskningsrådene nedsatte registreringsudvalg vedrørende »Genetic engineering«. Udvalget har til opgave at registrere forsknings- og andre aktiviteter inden for området, at fastsætte krav til sådanne aktiviteter med henblik på at forhindre utilsigtede virkninger for de beskæftigede, for befolkningen og for biosfæren, og at kontrollere at givne krav overholdes.

Statistiske metoder i klinisk og biologisk forskning:

Samarbejdet med M. Spang-Thomsen og J. Visfeldt og nu yderligere udvidet med N. Brünner vedrørende undersøgelse af vækst af tumorer transplanteret på nøgne mus og behandlet på forskellig måde er fortsat (Arne Nielsen).

Samarbejdet med H. Winther Nielsen, medicinsk-anatomisk institut C om vinblastins og vincristins

cytotoxiske virkning er fortsat (Arne Nielsen).

Metodestudierne inden for medicinsk diagnose og prognose fortsætter, bl.a. med brug af data for 1.000 patienter med nyopdaget gulsot på Hvidovre hospital (COMIK-projektet, koord. ovl. Erik Juhl). Diverse statistiske modeller til adskillelse af medicinske og kirurgiske årsager til gulsot på grundlag af simple (billige) symptomer afprøves på dette datamateriale, som muligvis er det næststørste af sin art i verden. Samtidig er vi i gang med at videreudvikle og præcisere grundlaget for de metoder til sammenligning af systemer til datamat-støttet diagnostik, som vi har foreslået i artikelserien i *Methods of Information in Medicine*. Den er skrevet ud fra den overbevisning, at datamat-støttet medicinsk diagnostik og prognostik ikke kommer videre uden forbedrede metoder – ikke så meget til statistisk skelnen mellem grupper af sygdomstilfælde men snarere – til kvalitetsbedømmelse af statistiske diagnoseregler. Samtidig er vi i færd med at underkaste begrebet prognose en nøjere analyse, idet det lige sagte som anført også gælder prognostik; her kræves dog, at man gør sig klart hvad der ligger i ordet prognose og skelner mellem forskellige kategorier af prognostiske udtalelser. Analysen af prognostisk tankegang involverer naturligvis en mængde hensyn af beslutningsteoretisk, psykologisk og læge-rolle-mæssig art, som alle må tages i betragtning, hvis man vil udarbejde kriterier for god prognostik. Dette arbejde foregår væsentligst sammen med JDF Habbema (Rotterdam), som den vigtigste af vore internationale kontakter (J. Hilden, Carsten Thomsen).

De indhøstede data om ammevaner og spædbarnsdød i København, samt om den mulige forbindelse mellem svangerskabsforebyggende midler og forbedret amning, er under offentliggørelse (J. Hilden, F. og K. Biering-Sørensen, T. Jørgensen).

Kvalitetskontrol af personers egne oplysninger om rygbesvær: i en af F. Biering-Sørensen foretaget befolkningsundersøgelse til kortlægning af ryggene er der stillet adskillige krydspørgsmål, der tillader bedømmelse af, hvor ofte de udsurgte modsiger sig selv, enten under udfyldelsen af et og samme skema eller ved efterundersøgelse 6-12 måneder senere (J. Hilden).

Et af ovl. J. Bock, Rigshospitalet, ledet projekt vedrørende tilrådeligheden af mindre omfattende kirurgiske indgreb mod carcinoma in situ vulvae fortsætter. En detaljeret redegørelse for de menneskelige gevinster, som den benyttede forsøgsplan indebærer, sammenlignet med gængse kontrollerede kliniske forsøgsplaner i de kirurgiske specialer, er under offentliggørelse (J. Hilden).

En internordisk arbejdsgruppe om emnet Statistisk Forsøgsplanlægning i Overvågningen af Risiko-graviditeter er dannet. Der stiles efter afholdelse af et symposium om emnet i 1983 (J. Hilden).

Redaktionsvirksomhed:

- Jan Mohr har redigeret »Clinical Genetics, An International Journal of Genetics in Medicine«, Munksgaards Forlag.
- J. Hilden er tilknyttet redaktionen af »Medical Decision Making«.

Publikationer:

- Andersen, O., C. Lundsteen & E. Niebuhr, 1981: A complex four-break rearrangement between chromosomes 4 and 13 resulting in a recombinant chromosome 4. – *Cytogenet. Cell Genet.* 30, 3-10.
- Böök, J. A., H. Eiberg, K. Fenger, J. Mohr & A. Rignell, 1981: PHC Syndrome – Study of Linkage with 23 Marker Systems. Preprinted in: Anders Rignell: *Genetics and Symptomatology of the PHC (Böök) Syndrome in a large Pedigree*, Institute of the Medical Genetics, Uppsala, pp. 49-52, (Heading: Linkage Analysis) + Tables 11 and 12, pp. 74-76.
- Eiberg, H. & J. Mohr, 1981: Genetics of Paraoxonase. *Ann. Hum. Genet.* 45, 323-330.
- 1981: Lod scores between PLG, PON, Gc, C3 and MNS. HGM 6, Oslo (abstract).
 - 1981: Linkage relations between PGP, E2 and HPA. HGM 6, Oslo (abstract).
 - & L. Staub Nielsen, 1981: Genetics and linkage relations of plasminogen. *Dubrovnik Symposium Clin. Genet.* 19, 500 (abstract).
 - 1981: Linkage relationships between the locus for transferrin and 45 markers. HGM 6, Oslo (abstract).
 - & N. Simonsen, 1981: Linkage relationship between the locus for C3 and 50 polymorphic systems: Assignment of C3 to the DM-SE-LU linkage group: confirmation of C3-LES linkage: support of LES-DM synten. 6, ICHG, Jerusalem (abstract).
- Gürtler, H., H. E. Hansen & E. Niebuhr, 1980: The efficiency of HLA types and chromosome variants in Danish cases of disputed paternity. *Proceedings from the 8. International Congress of the Society for Forensic Haematogenetics*, 1979, 309-314.
- Habbema, J. D. F. & J. Hilden, 1981: The Measurement of Performance in Probabilistic Diagnosis. IV. Utility Considerations in Therapeutics and Prognostics. *Meth. Inf. Med.* 20: 80-96.
- & B. Bjerregaard, 1981: The Measurement of Performance in Probabilistic Diagnosis. V. General Recommendations. *Ibid.*: 97-100.
- Hilden, Jørgen, Arne Nielsen & Kirsten Fenger, 1981: Statistikkens forfald og lægevidenskabens. *Ugeskr. Læg.* 143, p. 1974.
- Husum, B., H. C. Wulf & E. Niebuhr, 1981: Sister chromatid exchanges in lymphocytes after anaesthesia with halothane or enflurane. – *Acta anaesth. scand.* 25: 97-98.
- 1981: Sister chromatid exchanges in peripheral lymphocytes after preoperative mammography. *Radiation Research* 87: 684-688.
 - 1981: Sister-chromatid exchanges in lymphocytes in women with cancer of the breast. *Mutation Research*, 85: 357-362.
- Mohr, J., H. Eiberg & L. Staub Nielsen, 1981: Linkage relations of the ABH-secreter system; hint of assignment to chromosome 4. HGM 6, Oslo (abstract).
- Niebuhr, E. & M. B. Russell, 1980: Det arvebiologiske grundlag for genetisk rådgivning. I Arvestofets opbygning, funktion, duplikation og videreførelse til næste generationer. *Bulletin NFH*, 7: 23-35.
- 1981: Det arvebiologiske grundlag for genetisk rådgivning. III: Den abnorme karyotype. *Bulletin NFH*, 8: 4-19.
- Russell M. B. & E. Niebuhr, 1981: Det arvebiologiske grundlag for genetisk rådgivning. II: Den normale karyotype. *Bulletin NFH*, 8: 13-24.
- Spang-Thomsen, M., J. Visfeldt & A. Nielsen, 1981: Effect of Single-dose X-Irradiation on the Growth Curves of a Human Malignant Melanoma Transplanted into Nude Mice. *Radiat. Res.* 85: 184-195.
- N. Brünnner, T. Schiødt, S. M. Thorpe & A. Nielsen, 1981: Effect of Estrone Therapy on the Growth, Receptor Level, and Histology of a Human Mammary Carcinoma Transplanted in Nude Mice. In: (G. B. A. Bastert et al., eds.) *Thymusaplastic Nude Mice and Rats in Clinical Oncology*. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York.
- Tabor, A., L. K. Jensen, C. Lundsteen & E. Niebuhr, 1981: A 5;7;12 double reciprocal translocation in a normal mother and a 5;7 translocation with a recombinant chromosome 5 in her normal child. *J. Med. Genet.* 18: 307-309.
- Wulf, H. C. & E. Niebuhr, 1980: Affinity of ³H-8-MOP to human chromosomes and cells. *Acta Dermatoven.* 60: 526-528.

Gæster:

Christina Massa (Barcelona) til 1. juli 1981.

Kirsten Fenger

2. Institut for Medicinsk Mikrobiologi*Stab:*

1 professor, 13 A/L til forskning og undervisning, 3 A/L til klinisk bakteriologisk afdeling, 1 akademisk

TAP, og 57,6 TAP-stillinger, hvoraf 20,2 udelukkende er beskæftiget med bakteriologisk servicearbejde for Rigshospitalet. Til ovenstående skal lægges 4 vakante lægestillinger, som vi ikke har fået tilladelse til at genbesætte.

Indledning:

Medicinsk mikrobiologi omfatter læren om de sygdomsfremkaldende mikroorganismer, organismens naturlige og erhvervede forsvar mod disse mikrobers angreb, og som selve infektionsprocesserne. Faget har 3 hoveddiscipliner: *Bakteriologi*, *virologi* og *immunologi*, og herunder er der en række mindre specialer om mykologi (= læren om patogene svampe), parasitologi (= læren om patogene orme og andre parasitter, som f.eks. malariaparasitten), infektionskemi incl. molekylærbiologi (= læren om de molekylære processer i såvel mikroorganismene som værtsorganismen), og endelig som en del af immunologien: Blodtypeserologi, transplantationsimmunologi og tumorimmunologi. Hver af disciplinerne er så omfattende, at de i størrelse kan sammenlignes med fag, der i Danmark forlængst har fået selvstændige institutter; også de mindre specialer inden for det mikrobiologiske fagområde kan fuldtud sidestilles med andre selvstændige fag. Som følge af sit store omfang er mikrobiologien – især i de senere år – blevet af fundamental betydning ikke alene for bekæmpelsen af infektionssygdomme, men også for behandlingen af en lang række andre alvorlige sygdomme. Såvel danske som udenlandske undersøgelser har vist, at ca. 25% af de patienter, der søger de praktiserende læger, lider af sygdomme, der helt eller delvist har en mikrobiologisk årsag, og infektionernes betydning for hospitalspatienterne er velkendt.

Forskningen inden for disciplinen Blodtypeserologi og transplantationsimmunologi foregår på Rigshospitalet. På Institut for Medicinsk Mikrobiologi er forskningsaktiviteterne først og fremmest koncentreret om fagets tre hoveddiscipliner. Inden for disse discipliner – og også inden for de mindre specialer – vil hovedvægten variere fra at være rettet mod rent kliniske opgaver til basale, rent teoretiske problemer, men oftest vil forskningen være en naturlig blanding af både klinisk og teoretisk forskning. Dette sidste betragter instituttet som en meget væsentlig baggrund for undervisningen.

Foruden at arbejde som et forsknings- og undervisningsinstitut har instituttet også til opgave at fungere som et klinisk mikrobiologisk serviceinstitut for Rigshospitalet med et arbejdsområde, der svarer til det, der pålægges de regionalafdelinger af Statens Seruminstitut, der er placeret på andre af landets større hospitaler. Den nære kontakt, der herved skabes til hospitalsafdelinger og deres patienter, er af væsentlig betydning for den integrering af klinisk og

teoretisk forskning, der, som omtalt ovenfor, er til stor gavn for instituttets undervisningsfunktion.

Den bakteriologiske sektion:

Denne består ved Institut for medicinsk mikrobiologi af en forsknings- og undervisningsmæssig enhed med 1 videnskabelig medarbejder samt en klinisk bakteriologisk enhed med 3 videnskabelige medarbejdere, hvis virksomhed falder i 3 funktioner: Undervisning, forskning samt serviceforpligtelser med arbejde for fremmede rekvirenter. Beretningen afgives samlet for begge enheder, da samarbejdet er så integreret, at en adskillelse ikke er mulig. Til sektionen har været knyttet 2 læger og 2 medicinske studenter på frivillig basis. Herudover har en hygiejnesygeplejerske tilknyttet Rigshospitalet også fast tilknytning til den bakteriologiske enhed. Det tekniske administrative personale tilknyttet sektionen andrager 23 laboranter, 2 laborantelever, 5 kontorfunktionærer og 2 kontorelever.

Serviceforpligtelser:

Afdelingen fungerer som klinisk mikrobiologisk serviceafdeling for Rigshospitalet og Finseninstituttet samt enkelte andre rekvirenter.

Afdelingen har i 1981 undersøgt 63.998 prøver fordelt som følger efter undersøgelseskategori:

Urinprøver	23.926
Podninger	23.363
Ekspektorater	1.905
Bloddyrkninger	8.689
Sekret og eksudat	37
Fæces	98
Parasitologiske undersøgelser	331
Sektioner	623
Koncentrationsbestemmelse af antibiotika	4.050
Spinalvædske	973
Dialysevandskontrol og sterilitetskontrol	1
Diverse	2

Herudover er der udenfor beregning undersøgt ca. 6000 prøver i forbindelse med videnskabeligt samarbejde med forskellige hospitalsafdelinger og praktiserende læger. Prøvetallet i forhold til sidste år viste et fald på 1,47%. Faldet er væsentligst forårsaget af afdelingens ønske om besparelser på de kliniske afdelinger i retning af at fremsende færre, men mere relevante prøver. Det skal anføres, at de prøvekategorier, der erfaringsmæssigt er mere kostbare og mere tidskrævende, er tiltaget væsentligt og stiller stadig større krav til afdelingens personale.

Afdelingen har fortsat en stadig stigende kontakt med de kliniske afdelinger m.h.p. diagnostik og terapi. Deltagelse i kliniske konferencer, patienttilsyn og

telefonkonsultationer er væsentlige opgaver for afdelingen, men de er også tidskrævende og trækker kraftigt på afdelingens lægestab.

I det forløbne år er tilset mere end 400 patienter indlagt på Rigshospitalet og enkelte andre hospitaler.

Afdelingens læger har ved deltagelse i hygiejneudvalg, medicinudvalg samt i mange undervisningssituationer medvirket til at rationalisere og dermed opnå besparelser i forbrug af antibiotika og desinfektionsmidler.

Arbejdet med opsporing og afbrydelse af smitekilder med det formål at bekæmpe ophobede tilfælde af hospitalsinfektioner er blevet en stor opgave, der løses i nært samarbejde med hygiejnesygeplejersken.

Forskning:

Afdelingen har som de tidligere år væsentligt koncentreret sin forskningsindsats omkring udviklingsarbejde inden for klinisk mikrobiologisk undersøgelsesteknik, og har benyttet den nære kontakt til de kliniske afdelinger til også at drive klinisk mikrobiologisk forskning inden for epidemiologiske og klinisk farmakologiske områder. Også forskning i almen praksis har været en af de opgaver, som afdelingen har prioriteret højt.

Mag.scient. Vibeke Thamdrup Rosdahl har foretaget undersøgelser over korrelationen mellem penicillinaseproduktion og antibiotikaresistens, fagtype og resistens over for Cadmium, Arsen og Kviksølv hos *Staphylococcus aureus*. Arbejdet med kortlægning af forekomsten af forskellige penicillinase-plasmider er fortsat, idet der er foretaget isolation og overførsel af plasmider. I samarbejde med overlæge Kirsten Rosendahl, overlæge Jørgen Bang og afdelingsforstander Michael Weis Bentzon er der foretaget og afsluttet undersøgelser over gentamycinresistente *Staph. aureus*' følsomhed over for andre aminoglycosider. Sammen med Kirsten Rosendahl er der påbegyndt undersøgelser over fagtype 95 og dens ustabile penicillinase-plasmider, ligesom arbejdet med gentamycin-plasmider er blevet fortsat.

Læge Tage Justesen har fortsat udviklingsarbejdet med henblik på transport, isolation og identifikation af anaerobe bakterier i samarbejde med læge Steen Hoffmann, og to arbejder herom er indsendt til publikation. Arbejdet over profylaktisk anvendelse af metronidazol ved abdominal hysterektomi er antaget til publikation. I samarbejde med medicinsk afdeling P på Rigshospitalet er en undersøgelse over den normale bakterieforekomst i tolvfingertarmen hos 100 frivillige forsøgspersoner netop afsluttet. I samarbejde med kliniske afdelinger på Københavns amts sygehus i Gentofte og Bispebjerg Hospital undersøges bakterieforekomsten i de øvre tarmafsnit ved normale og patologiske tilstande i sidstnævnte

tilfælde i samarbejde med »The Copenhagen pancreatitis study group«.

Desuden undersøges bakteriefloraen fra en række patienter med acne vulgaris før og efter lokalbehandling med antibiotika i samarbejde med hudafdelingen på Rigshospitalet. En taksonomisk undersøgelse af en ikke tidligere beskrevet corynebakterie isoleret fra patientprøver foregår i samarbejde med stud.med. Hans Ersgaard.

Chlamydia trachomatis er årsag til en kønssygdom, hvor symptomer og epidemiologi ganske ligner gonorré, men som er endnu hyppigere end gonorré og skal behandles med andre antibiotika. Trods et stort behov for at få diagnosticeret disse infektioner, har det ikke hidtil været muligt at få udført dyrkning af *Chlamydia* i Danmark, medens det foregår rutinemæssigt mange steder i udlandet. Afdelingen har derfor skønnet det væsentligt at investere i sådanne diagnostiske metoder. Læge Jens Scheibel forestår dyrkning af *Chlamydia* i vævskultur samt undersøgelse af *Chlamydia*-antistoffer med immunfluorescens-teknik og er i gang med epidemiologiske undersøgelser af *Chlamydia*s forekomst og med kontrollerede undersøgelser af forskellige behandlingsmetoder.

Læge Steen Hoffmann har i 1981 været tilknyttet afdelingen i forbindelse med følgende projekter: 1) Streptokoktonsillitis i almen praksis. En multipraksisundersøgelse med særligt henblik på den kliniske og bakteriologiske diagnose af streptokoktonsillitis i almen praksis, samt en vurdering af den kliniske effekt af Primcillinbehandling i 3 og 6 dage. Undersøgelsen foretages i samarbejde med René Vejlsgaard og praktiserende læge, dr.med. Carl Erik Mabeck, Institut for almen medicin, Københavns Universitet. 2) Cefotaxim kontra 3-stofsbehandling (ampicillin-meticillin-netilmicin) ved septikæmi hos patienter med lymfomer eller maligne blodsygdomme, indlagt på medicinsk afdeling, Finseninstitutet. Undersøgelsen foretages i samarbejde med Tage Justesen, og fra medicinsk afdeling på Finseninstitutet læge Mads Hansen, læge Henrik Friis og overlæge, dr.med. Mogens Mørk Hansen.

Læge Jette Kristiansen har fortsat sine undersøgelser over psykofarmakas virkning på bakterier.

Læge Henrik Friis har foruden ovennævnte undersøgelse om Cefotaxim kontra 3-stofsbehandling i afdelingens regi beskæftiget sig med undersøgelser over forekomsten af gærsvampe ved urinvejsinfektioner, samt problematikken bag den febrile granulocytopen patient.

Arbejdet inden for antibiotikaområdet har væsentligst været varetaget af læge René Vejlsgaard, der i samarbejde med en række kliniske afdelinger, har vurderet forskellige nye danske antibiotikas mulige behandlingsmæssige effekt.

Som tidligere nævnt har afdelingen prioriteret

samarbejdet med praktiserende læger meget højt, og foruden den igangværende multipraksisundersøgelse over streptokoktonsillitis i almen praksis har læge René Vejlsgaard i samarbejde med dr.med. Carl Erik Mabech endeligt afsluttet en undersøgelse over forekomsten af urinvejsinfektioner i almen praksis. I efteråret 1979 foretog samme en undersøgelse over antibiotikaforbruget i Danmark, ligesom de i samarbejde med Socialforskningsinstituttets »omnibus-undersøgelse« vurderede forekomsten af og opfattelsen af urinvejsinfektioner hos 5000 danskere. Disse data er for tiden under behandling.

Afdelingens ansatte har i øvrigt ud over arbejdet med serviceforpligtelser over for Rigshospitalet og det forskningsmæssige i beretningsåret ydet en betydelig indsats med henblik på formidling af mikrobiologisk viden, især antibiotikas indikationsområde og rationelle anvendelse i klinikken. Dette er sket ved mange foredrag, i håndbøger og lærebøger samt ved et betydeligt engagement i lægers og sygeplejerskers videre- og efteruddannelse.

Rejser:

René Vejlsgaard har som konsulent for WHO opholdt sig en måned i Det fjerne Østen med henblik på planlægning af kurser i klinisk mikrobiologi. I juni 1981 deltog René Vejlsgaard, Tage Justesen og Vibeke Thamdrup Rosdahl som undervisere ved WHO/DANIDA kursus i Dar es Salaam, Tanzania, og i oktober 1981 afholdt samme kursus i Shanghai, Kina. Vibeke Thamdrup Rosdahl har derudover, som indbudt af WHO, deltaget som underviser på »Inter-regional training course on diarrhoeal diseases, laboratory aspects« i Dacca, Bangladesh, i marts 1981.

Virologi:

Klinisk virologisk afdeling:

Afdelingen har i indeværende år, som tidligere, koncentreret sin indsats om udvikling og indarbejdning af nye virologiske diagnostiske metoder. Dette arbejde har medført et nært samarbejde med kliniske afdelinger, først og fremmest børneafdelingerne på Københavns amts sygehuse i henholdsvis Gentofte og Glostrup.

Dr.med. Allan Hornsleth har således fortsat udviklingen af hurtigdiagnostiske metoder ved virusinfektioner i respirationsvejene. Epidemiologiske undersøgelser med anvendelse af en immunofluorescenteknik fortsætter, og udvikling af diagnostiske metoder ved hjælp af ELISA (»enzyme-linked immunosorbent assay«) finder fortsat sted, specielt hvad angår respiratorisk syncytial virus-infektioner

(en del af dette arbejde udføres i samarbejde med virusafdelingerne på Statens Seruminstitut).

Lic.med.vet. Per C. Grauballe har fortsat arbejdet med rotavirus-betingede gastroenteritter hos børn. Der er således foruden rutinemæssig diagnostik af disse infektioner ved hjælp af en her nyligt foretagen videreudvikling af ELISA metoden fortsat undersøgelser af det immunologiske respons dels hos børn med akutte infektioner, dels hos mødre og deres nyfødte børn. Et nærmere kendskab til disse parametre vil have betydning for vurderingen af fremtidige vacciner mod sygdommen. Arbejdet med klarlægning af det antigene slægtskab mellem rotavirus isoleret fra mennesker og forskellige dyrearter er fortsat i samarbejde med Statens Veterinære Serumlaboratorium.

Dr.med. Bent Faber Vestergaard har med anvendelse af ELISA metoden til påvisning og typebestemmelse af herpes simplex virus (HSV) direkte i patientmateriale og til kvantitering og typebestemmelse af HSV antistoffer i blodet hos inficerede mennesker fortsat sine forskellige projekter: 1) Prospektiv undersøgelse over sammenhængen mellem primær herpes genitalis og senere fremkomst af cancer cervicis uteri. 1. Serologisk identifikation af kvinder med primær herpes genitalis. Dette projekt, der er anbefalet af Udvalget vedrørende multipraksis undersøgelser og modtager støtte fra Det lægevidenskabelige forskningsråd og Landsforeningen til kræftens bekæmpelse, startede den 1. marts 1979 og er planlagt som en 3-års undersøgelse. Præliminære resultater blev fremlagt på den 17. internationale kongres »International Association of Biological Standardization«, Lyon, Frankrig i december 1981. 2) Herpes simplex virus og ulcus duodeni, en mulig ætiologisk sammenhæng. Dette projekt udføres i samarbejde med overlæge S. J. Rune, afd. F, Københavns amts sygehus, Glostrup. 3) Udredning af epidemiologien af HSV type 1 og type 2 infektioner i den danske befolkning. Denne undersøgelse udføres i samarbejde med Østerbro-undersøgelsens Børnестudie (dr. Kaas Ipsen) og Befolkningsundersøgelsen i Glostrup (dr. H. Vinterbeg og dr. F. Biering-Sørensen).

Herudover har laboratoriet et bredt internationalt samarbejde med forskergrupper i England, Skotland, Holland og USA omkring udredningen af HSV infektionens epidemiologi og patologi hos mennesker.

Cand.med. Jette Hesse har i samarbejde med læge Jørgen Petersen og overlæge Vagn Andersen, klinisk immunologisk laboratorium, Rigshospitalet, arbejdet med standardisering og kvantitering af transformerede Epstein-Barr virus (EBV) til brug for undersøgelser af lymfocytfunktionen hos patienter med rheumatoid arthritis. I samarbejde med læge Niels Tommerup, Kennedyinstituttet, etableres cellelinier – ved hjælp af EBV transformation – fra patienter

med arvelige sygdomme til brug for cytogenetiske studier. I samarbejde med læge Peter Skinhøj, hepatitislaboratoriet, Rigshospitalet, arbejdes på at genoptage en rutinemæssig bestemmelse af antistoffer mod EBV.

Biokemisk virologisk afdeling:

Dr.scient. Ib Rode Pedersen har fortsat sine undersøgelser over mæslingevirus infektioner. Projektets formål er at udforske persisterende mæslingevirus infektioner i celtekulturer og i organismen. I organismen vil den permanente infektion kunne føre til immunologisk betingede sygdomme på grund af virus-antigenerne i cellerne, eller fordi der dannes immun-komplekser. Disse sygdomme kan udvikle sig langsomt mange år efter den primære infektion og kan eventuelt få et fatalt forløb.

Mæslingevirus infektionen i vævskulturer undersøges ved hjælp af immunologiske og biokemiske metoder med henblik på at få klarlagt, hvordan den persisterende infektion etableres og reguleres. Desuden undersøges mæslingevirus infektionen hos forskellige patienter i samarbejde med overlæge C. Mordhorst, Statens Seruminstitut, og en eventuel sammenhæng mellem dissemineret sclerose og mæslinge virus undersøges i samarbejde med læge Ib Zeeberg, neurologisk afd. Kommunehospitalet og Rigshospitalet.

Dr.scient. Bodil Norrild har fortsat sine analyser af herpes simplex virus glykoproteiner og deres antigene egenskaber. Som følge af infektion af vævskulturer med herpes simplex virus produceres en række virusproteiner. Nogle af disse er glykoproteiner, som bl.a. findes indbygget i de inficerede cellers plasmamembran. Antigenernes tilstedeværelse på overfladen af inficerede celler er vist ved anvendelse af forskellige immuncytotoksiske reaktioner, og da individuelle virusproteiner kan deltage i den immunologiske destruktion af inficerede celler, har metoden fundet anvendelse til identifikation af de individuelle virale proteiner, der udtrykkes på overfladen af de inficerede celler efter infektion med forskellige virusstammer. Endvidere arbejdes med udvikling af nye metoder, som kan give yderligere oplysninger om proteins antigene sites. Samtidig fortsætter projektet »Undersøgelse af herpes simplex virus type 2's betydning for udvikling af cervix cancer«, der er opstillet som et nordisk samarbejde. Målsætningen er at belyse den eventuelle årsagssammenhæng mellem udvikling af cervix cancer og en tidligere infektion med herpes simplex virus type 2 ved undersøgelse af forskellige biologiske parametre.

Cand.scient. Bente Langvad Hansen har i samarbejde med læge C. Hagen, Hvidovre Hospital, og lektor G. N. Hansen undersøgt rottehjerner for tilstedeværelse af hypofysehormoner. I samarbejde

med førnævnte, samt overlæge P. Brodersen, Frederiksborg amts sygehus, læge M. Hansen og civilingeniør Lotte Hummer er der foretaget hormonomålinger i serum fra enkelte udvalgte patienter. Under immuncytokemiske undersøgelser af hypofyserne hos en række primitive fisk har det vist sig, at to af hypofyseforløpshormonerne (væksthormon og prolaktin) tilsyneladende også findes i hjernen. I de seneste år har man opdaget flere hormonlignende stoffer i hjernen, og hver ny tilføjelse til de i forvejen kendte vil kun være medvirkende til en bedre forståelse af, hvorledes hjernen er organiseret, og forhåbentlig også af hvorledes den arbejder. Med en sådan viden – som i dag allerede er et stykke på vej – vil man få bedre forståelse for, hvorledes forskellige sygdomstilstande i hjernen eventuelt kan opstå og måske tænkes behandlet (f.eks. med stoffer, som ligner de naturligt forekommende). Resultatet fra den primitive fisk er blevet gentaget på et højt udviklet pattedyr (rotte), og herfra er springet til menneske kun kort. Disse hormonagtige stoffer, som findes i nær tilknytning til nervesystemet, viser sig sandsynligvis at være biologisk fundamentale regulatorer, idet de også findes hos laverestående dyr som f.eks. insekter. I denne forbindelse er påbegyndt en undersøgelse af materiale fra mennesker, d.v.s. patienter med sygdomme, som kan formodes at have forbindelse med nævnte stoffer.

Infektionsimmunologi og immunopatologi:

Professor, dr.med. Mogens Volkert, dr.med. Klaus Bro-Jørgensen, Dr.med. Ole Marker og cand.med. Allan Randrup Thomsen har fortsat deres studier af T-lymfocyternes funktioner i den LCM virusinficerede organisme. Den murine LCM virusinfektion har længe tjent gruppen som en overordentlig værdifuld forsøgsmodel til belysning af infektionsimmunologiske problemer ved virusinfektion. Det kan således nævnes, at deres iagttagelser fra LCM virusinfektionen har bidraget 1) til forståelsen af kroniske immunotolerante virusinfektioner, 2) til indsigten i T-lymfocyternes helt afgørende betydning i patogenese og forsvar ved virusinfektioner, samt 3) til afklaringen af årsagerne til den generelle immunsuppression, der ledsager virusinfektioner. Formålet med det igangværende projekt er at videreføre studiet af T-lymfocyternes funktion i den LCM virusinficerede organisme – i lyset af de seneste års betydelige fremskridt i udforskningen af disse celler. T-lymfocyterne må i dag opfattes som bestående af flere forskellige subpopulationer med vidt forskellige delfunktioner: T-celleforstadier, cytotoxiske T-celler, lymfokinproducerende DTH-T-celler, hjælper-T-celler, suppressor-T-celler. Med vort kendskab til T-lymfocyternes helt afgørende rolle i det antivirale immunsvaret og i den virale immunsuppression finder

vi det særdeles relevant at søge at kortlægge disse forskellige T-celle-subpopulationers funktion i den LCM virusinficerede organisme.

Dr.med. Flemming Güttler har i samarbejde med dr.med. Klaus Bro-Jørgensen og cand.med. Allan Randrup Thomsen undersøgt den immunsupprimerende virkning af cancercellevækst i mus. Inokulation af celler fra spontant opståede, transplantable murine tumorer supprimerer næsten totalt stimuleringen af cytotoxiske lymfocytter rettet mod andre tumorceller, der inokuleres 10 dage senere. Det cellemedierede immunsvær mod infektion med LCM virus eller influenza virus halveres. Dette gælder ligeledes det cellemedierede immunrespons ved såvel in vivo som in vitro stimulering med alloantigener. Endvidere er den T-celle afhængige stimulering af antistofproduktion mod færeerythrocyter halveret, hvorimod den T-celle afhængige, forsinkede hypersensitivitetsreaktion (DTH-reaktionen) mod færeerythrocyter og mod LCM virus tilsyneladende er upåvirket. Cancercellevækst synes således at suppressere en række T-celle afhængige immunreaktioner, men ikke DTH-reaktionen.

Små inokula af syngene cancerceller i mus' trædepuder giver meget sjældent tumorvækst. Efter 1-2 måneders forløb ses let forstørrede regionale lymfeknuder. Disse lymfeknuder indeholder cytotoxiske celler, antagelig bl.a. af NK-typen («naturlige drabsceller»), idet lymfocytterne in vitro også lyserer andre ⁵¹Cr-mærkede cancerceller.

Allergi:

Cand.pharm. Lise Lundberg har videreført indavl af de gennem en årrække udviklede marsvinestammer (int. reg. IMM/S og IMM/R) med henholdsvis højt og lavt niveau af astmatisk respons ved inhalation af ovalbumin. De avlede marsvin har været anvendt i nedennævnte projekter.

»Udvikling af immunterapi med anvendelse af den astmafølsomme stamme IMM/S, 740 som dyremodel«. Forsøgene med at opstille en egnet dyremodel med anvendelse af ovalbumin som antigen er videreført (omtalt udførligere i »Årbogen for Københavns Universitet, 1980). Som forløber for kliniske afprøvninger på mennesker er denne dyremodel gennemprøvet med anvendelse af mere relevante humanpatogene allergener, og hyposensibiliseringsforsøg hermed samt med kemisk modificerede allergener foregår efter de retningslinier, der er angivet for mennesker. Samtidig fortsættes undersøgelserne af den eventuelle udvikling af granulomer i hud og lunger ved hyposensibiliseringen og de gentagne bronchial-provokationer med allergen. Forsøgene udføres i samarbejde med læge P. Ibsen, cand.scient. P. Lind og dr.scient. H. Løwenstein, Proteinlaboratoriet.

I samarbejde med læge Chr. Mogensén, Rigshospitalet, er foretaget kvantitative og morfologiske studier af mukøse elementer i trachealslimhinden. Der foreligger undersøgelser af normalt humant væv, men kendskabet til eventuelle ændringer i forbindelse med sygdomsprocesser er derimod ringe.

Projekterne »Immungenetiske undersøgelser på indavlede marsvin« og »Undersøgelser over det immunologiske grundlag for eksperimentel astma hos indavlede marsvin med særligt henblik på det cellulære immunapparats regulerende funktion« er fortsat efter de retningslinier, der er udførligere beskrevet i »Årbogen for Københavns Universitet, 1980) og med de samme medarbejdere.

Den til undersøgelserne nødvendige krydsavl mellem stammerne IMM/S og IMM/R, samt tilbagekrydsningsavl til parentalstammerne er etableret. De fremavlede hybriders astmatiske respons og immunrespons til dnp- PLL , ga og gt er målt og sammenlignet med resultater af lignende målinger foretaget på marsvin fra parentalstammerne.

Parasitologi:

Cand.med.vet. Osv. Peter Settnes har fortsat sin undersøgelse af forekomsten af *Pneumocystis carinii* i Danmark. Materiale fra katte og hunde er undersøgt i samarbejde med lektor E. Hasselager, Den kgl. Veterinær- og Landbohøjskole. Materiale fra større vildtlevende pattedyr, bl.a. ræve er undersøgt i samarbejde med dyrlæge B. Clausen, Statens Veterinære Serumlaboratorium. Undersøgelsen af humant materiale er fortsat i samarbejde med lektor J. Genner. Der arbejdes på at udvikle en serologisk påvisningsmetode.

I samarbejde med professor M. Simonsen, Institut for eksperimentel immunologi er foretaget undersøgelser af Ea-B systemets (histocompatibility) allers betydning for genetisk resistens mod Marek's sygdom. Undersøgelser af en relation mellem virus og virusinducerede membranantigener og Ea-B systemet i Marek's sygdom foregår i samarbejde med laboratorieleder H. Brogren.

Redaktionel virksomhed:

Dr.med. René Vejlsgaard er redaktør af Medicinsk årbog, samt medlem af redaktionskomiteen for Danish Medical Bulletin, Nordisk Medicin, og Lægeforeningens medicinfortegnelse.

Dr.med Flemming Güttler er medredaktør af Journal of Inherited Metabolic Disease.

Dr.med. Bent Faber Vestergaard er medlem af Editorial Board, Journal of Clinical Microbiology.

Hædersgaver:

Dr.med. Bent Faber Vestergaard har modtaget Essex prisen for sit arbejde med herpes simplex virus. Dr.scient. Bodil Norrild modtog en del af Poul Astrup Legatet 1981.

Publikationer:

- Brogren, C. H., Settnes, O. P., Bülow V. v., Berjon-neau, C. & Simonsen, M. 1981: A chicken T-lymphoma derived cell line expressing, Ia-like antigens. 14th International Leucocyte Culture Conf., Heidelberg.
- Ebbesen, P., Vestergaard, B. F., Ting, R., Haahr, S., Genner, J. & Svejgaard, A. 1981: In vitro susceptibilities of normal human skin fibroblasts to oncoviruses, and the decreased susceptibility to HSV of fibroblasts from untreated Hodgkin's patients. *Br. J. Cancer*, 43: 856-863.
- Ersgaard, H. & Vejlsgaard, R., 1981: The case against chloramphenicol. *Månedsskr. prakt. Lægegern.* 59: 659-65.
- Frimodt-Møller, C. & Vejlsgaard, R. 1981: Pivmecillinam plus pivampicillin in complicated urinary tract infection. Double-blind comparison of the combination pivmecillinam/pivampicillin and pivmecillinam alone in patients with urinary tract infection. *J. Int. Med. Res.* 9: 283-87.
- Geisler, C., Ernest, P. & Vejlsgaard, R. 1981: Candida pericarditis in a patient with leukemia. *Scand. J. Haematol.* 27: 75-78.
- Goldstein, K. & Rosdahl, V. T. 1981: High concentration of ampicillin and the eagle effect among Gram-negative rods. *Chemotherapy* 27: 323-327.
- Grauballa, P. C., Vestergaard, B. F., Meyling, A. & Genner, J. 1981: Optimized enzyme-linked immunosorbent assay for detection of human and bovine rotavirus in stools: Comparison with electron-microscopy, immuno-electro-osmophoresis, and fluorescent antibody techniques. *J. Med. Virol.* 7: 29-40.
- Vestergaard, B. F., Meyling, A. & Genner, J. 1981: Comparison of diagnostic procedures for bovine rotavirus. In P. W. de Leeuw & P. A. M. Guinée: *Laboratory Diagnosis in Neonatal Calf and Pig Diarrhoe*. Current Topics Vet. Med. Animal Sci. 13: 58. Martinus Nijhoff Publ. The Hague/Boston/London for C.E.C.
- Hjelt, K., Krasilnikoff, P. A. & Schiøtz, P. O. 1981. ELISA for rotavirus-specific secretory IgA in human sera. *Lancet* II: 588-589.
- Hansen, B. L., Vestergaard, B. F. & Hansen, G. N. 1981. Production of monospecific antibodies to varicella zoster virus antigen in rabbits tolerant to human IgG and immunized with antigen immunoprecipitated with human IgG from zoster reconvalescent sera. *J. Imm. Meth.* 43: 283-290.
- Hansen, G. N. & Hansen, B. L. 1981: Comparative immunocytochemical localization of prolactin and somatropin in the pituitaries of *Lepidosiren paradoxa*, *Rana temporaria*, and *Abystoma mexicanum*. *Cell Tiss. Res.* 217: 127-141.
- Hoffman, S., Ersgaard, H. & Vejlsgaard, R. 1981. *Salmonella* - urinvejsinfektion. *Ugeskr. Læg.* 143: 3053-54.
- Hornsleth, A., Grauballe, P. C., Friis, B., Genner, J. & Pedersen, I. R. 1981: Production of antiserum to respiratory syncytial virus polypeptides: Application in enzyme-linked immunosorbent assay. *J. Clin. Microbiol.* 14: 501-509.
- Brenøe, B., Friis, B., Knudsen, F. U. & Uldall, P. 1981: Detection of respiratory syncytial virus in nasopharyngeal secretion by inhibition of enzyme-linked immunosorbent assay. *J. clin. Microbiol.* 14: 510-515.
- Ibsen, P., Lundberg, L., Lind, P. Løwenstein, H. & Weeke, B. 1981: Specific desensitization in inbred guinea pigs. *Int. Archs. Allergy app. Imm.* 66, suppl. 1, 64-66.
- Jensen, P. V., Hansen, B. L., Hansen, G. N. & Thomsen, E. 1981. Vitellogenin and Vitellin from the blowfly *Calliphora vicina*: Occurrence, purification and antigenic characterization. *Insect Biochem.* vol. II, 129-135.
- Kristensen, J. & Scheibel, J. H. 1981: Sclerosing lymphangitis of the penis. Possible chlamydial aetiology. *Acta Dermatovenere (Stockholm)* 61: 455-456.
- & Scheibel, J. H. 1981: Akut epididymitis. *Ugeskr. Læg.* 143: 3050-3052.
- Kristiansen, J. E. H. 1981: Er klorpromazin og andre fenotiaziner tillige kemoterapeutika. *Ugeskr. Læg.* 143: 1900-1904.
- Lykkegaard Nielsen, M., Moesgaard, F. & Scheibel, J. H. 1981: Antibiotikaproylakse i kirurgisk gastroenterologi. II. Galdevejskirurgi. *Ugeskr. Læg.* 143: 1823-1826.
- Moesgaard, F. & Scheibel, J. H. 1981: Antibiotikaproylakse i kirurgisk gastroenterologi. III. Ventrikelkirurgi. *Ugeskr. Læg.* 143: 1826-1829.
- Moesgaard, F. & Scheibel, J. H. 1981. Antibiotikaproylakse i kirurgisk gastroenterologi. V: Colon- og rektumkirurgi. *Ugeskr. Læg.* 143: 3446-3451.
- Moesgaard, F., Gerstenberg, T. C., Justesen, T. & Scheibel, J. H. 1981: Wound sepsis after elective cholecystectomy. Restriction of prophylactic antibiotics to risk groups. *Scand. J. Gastroenterol.* 16: 937-940.
- Marker, O. 1981: T-cellemedieret immunitet ved den murine infektion med lymfocytær choriomeningitis virus. *Disputats. FADL København, Århus, Odense.*

- Mendis, Lalitha N., Best, J. M., Senarath, L., Chiphangwi, J., Vestergaard, B. F. & Banatvala, J. E. 1981: A geographical study of antibodies to membrane antigens of HSV-2-infected cells and HSV-2-specific antibodies in patients with cervical cancer. *Int. J. Cancer*. 28: 535-542.
- Meyhoff, H. H., Nordling, J., Gammelgaard, P. A. & Vejlsgaard, R. 1981: Does antibacterial ointment applied to urethral meatus in women prevent recurrent cystitis? *Scand. J. Urol. Nephrol.* 15: 81-83.
- Moesgaard, F., Lykkegaard Nielsen, M. & Scheibel, J. H. 1981: Antibiotikaprofylakse i kirurgisk gastroenterologi. IV. Appendektomi. *Ugeskr. Læg.* 143: 1830-1832.
- Norrild, B., Pedersen, B. & Roizman, B. 1981: Immunological reactivity of Herpes Simplex Virus 1 and 2 polypeptides electrophoretically separated and transferred to DBM paper. *Infection and Immunity* 31: 660-667.
- Pedersen, I. R. 1981: Structural components and replication of arenaviruses. Disputats. FADL København, Århus, Odense.
- & Mordhorst, C. H. 1981: Affinity of measles virus proteins to concanavalin A as evaluated by crossed immunoelectrophoresis. In Lectins, Biology and Biochemistry. T. C. Bøg-Hansen ed., W. de Gruyter, Berlin, p. 395-399.
- Pereira, L., Dondero, D., Norrild, B. & Roizman, B. 1981: Differential immunologic reactivity and processing of glycoproteins gA and gB of Herpes Simplex Viruses 1 and 2 made in Vero and HEp-2 cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78: 5202-5206.
- Rosendal, K., Bang, J. & Rosdahl, V. T. 1981: Occurrence of gentamicin-resistant *Staphylococcus aureus* in Denmark. I. J. Jelaszewicz (ed.) Staphylococci and Staphylococcal Infections. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York.
- Bang, J. & Rosdahl, V. T. 1981: Gentamicin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated in Denmark in 1979. *Acta path. microbiol. scand. Sect. B*. 89: 185-191.
- Scheibel, J. H. 1981: Chlamydiainfektioner - diagnose og behandling. In: Medicinsk Årbog. Ed.: René Vejlsgaard, pp. 63-71.
- Lykkegaard Nielsen, M. & Moesgaard, F. 1981. Bio-assay of clindamycin in bile. *Chemotherapy*, 27: 85-88.
- Lykkegaard Nielsen, M. & Moesgaard, F. 1981: Antibiotikaprofylakse i kirurgisk gastroenterologi I: Principper for forebyggelse af endogen sårinfektion. *Ugeskr. Læg.* 143: 1820-1823.
- Thorup Andersen, J., Walter, S. & Vejlsgaard, R. 1981: A clinical and bacteriological trial with demethylsulfoxide (DMSO) in the treatment of severe detrusor hyperreflexia. *Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl.* 60: 63-65.
- Tommerup, B., Mogensen, F., Schmidt, A. & Justesen, T. 1981: koledokoduodenostomi og sfinkteroplastik for benigne galdevejsobstruktioner. 1981. *Ugeskr. Læg.* 143: 1148-1151.
- Vejlsgaard, R. 1981: Gode råd i en sparetid (leder). *Ugeskr. Læg.* 143: 1849-1850.
- & Friis, H. 1981: Urinvejsinfektioner fremkaldt af gærsvampe. *Ugeskr. Læg.* 143: 3029-3032.
- Rejser:*
- Lic. med. vet. Per C. Grauballe har i en uge i juni undervist ved et DANIDA/WHO kursus i Tanzania.
- Dr. scient. Bodil Norrild har været gæsteforelæser ved University of Chicago, USA, i juni måned.
- Gæster:*
- A. Fagbami, D. V. M., Ph.D, Nigeria, har arbejdet 4 måneder på instituttet som DANIDA stipendiat.
- Dr. Chen Zhong, Peking, har fra foråret arbejdet på instituttet som DANIDA stipendiat.
- Mogens Volkert*
- ### 3. Den dermatologiske Samling
- Starb:*
- Ved Rigshospitalets dermatologiske afdeling H er ansat 1 professor, 2 eksterne lektorer og 4 kliniske lektorer.
- Forskningsvirksomhed:*
- Afdelingens ansatte har i nogen udstrækning holdt foredrag ved hospitaler og institutter i ind- og udland.
- Medarbejderne har videnskabeligt behandlet emner indenfor klinisk dermatologi og venerologi, mesenkymologi, dermato-patologi, biokemi, immunologi, endokrinologi, infektionsdermatologi og mykologi.
- Publikationer:*
- Asboe-Hansen, G., 1981: Reiter's syndrome. I Festskrift i anledning af professor, dr.odont. J. J. Pindborgs 60 års fødselsdag.
- 1981: Sklerodermi. I Sandoz' serie om reumatiske sygdomme, vol. 3, ed. P. Halberg & J. Friis, p. 27.
- Christiansen, J. V., Hino, H., Møller, R., Reyman, F. & Schmidt, H. 1981: Treatment of Darier's

- disease with systemic RO 10-9359 (Tigason^R) – a retinoic acid derivative. I *Retinoids*, ed. C. E. Orfanos. Springer Verlag, p. 423.
- Holm, P., Møller, R., Reymann, F. & Schmidt, H., 1981: Treatment of dyskeratosis follicularis Darier with the retinoic acid derivative RO 10-9359 (Tigason^R). *Dermatologica* 163: 164.
 - Heiberg, J. K. & Svejgaard, E., 1981: Toxic hepatitis during ketoconazole treatment. *Brit. med. J.* 283: 825.
 - Henriksen, O. & Kristensen, J. K., 1981: Reduced systolic blood pressure in fingers of patients with generalized scleroderma (acrosclerosis). *Acta derm.-venereol. (Stockh.)* 61: 531.
 - Higashida, T., Hino, H. & Kobayasi, T., 1981: Desmosomes in pemphigus vegetans. *Acta derm.-venereol. (Stockh.)* 61: 107.
 - Hino, H. & Asboe-Hansen, G., 1981: Haarinfection durch Pilze. *Euromed* 21: 15.
 - Kobayasi, T. & Asboe-Hansen, G., 1981: Size of desmosomes and hemidesmosomes in normal human epidermis. *Acta derm.-venereol. (Stockh.)* 61: 279.
 - Høyer, H. & Weismann, K., 1981: Systemische Zinktherapie in der Dermatologie. *Euromed* 21: 12.
 - & Weismann, K., 1981: Granuloma venereum – eine seltene importierte Geschlechtskrankheit. *Hautarzt* 32: 374.
 - Kassis, V., Weismann, K. & Kirkegaard, J., 1981: Akut høretab og svimmelhed ved sekundær syphilis. *Ugeskr. Læg.* 143: 2591.
 - Kobayasi, T. & Hentzer, B., 1981: Ultrastructure of human keratinocyte growth in vitro. *J. cutan. Path.* 8: 147.
 - Kristensen, J. K., 1981: Influence of orthostatic pressure changes on blood flow in fingers in generalized scleroderma. *Acta derm.-venereol. (Stockh.)* 61: 71.
 - 1981: Regional differences in microvascular responses in generalized scleroderma. *Acta derm.-venereol. (Stockh.)* 61: 257.
 - 1981: Evidence for sympathetic neuropathy in generalized scleroderma. *Clin. Physiol., Suppl.* 1, p. 84.
 - 1981: Blood flow in fingers in generalized scleroderma with Raynaud's phenomenon: Influence of arterial blood pressure reduction and proximal vasodilatation. *J. invest. Derm.* 77: 373.
 - & Scheibel, J., 1981: Sclerosing lymphangitis of the penis: A possible chlamydia aetiology. *Acta derm.-venereol. (Stockh.)* 61: 455.
 - Schiødt, M., Holmstrup, P., Dabelsteen, E. & Ullman, S., 1981: Deposits of immunoglobulins, complement, and fibrinogen in oral lupus erythematosus, lichen planus, and leukoplakia. *Oral Surg.* 51: 603.
 - Serup, J., 1981: Eksfoliativ erythrodermi efter Helsingør-piller og accidental provokation med eferdrin næsedråber. *Ugeskr. Læg.* 143: 1660.
 - & Weismann, K., 1981: Erythema multiforme ved mycoplasma pneumoniae infektion. *Ugeskr. Læg.* 143: 2589.
 - Stahl, D. & Veien, N. K., 1981: Circulating antibodies in rabbits against a Kveim material. *Arch. derm. Res.* 270: 77.
 - Ullman, S. & Halberg, P., 1981: Hudforandringer ved reumatiske sygdomme. I Sandoz' serie om reumatiske lidelser, vol. 4, ed. P. Halberg & J. Friis, p. 41.
 - Veien, N. K., Morling, N. & Svejgaard, E., 1981: In vitro nickel binding to mononuclear cells in peripheral blood. *Acta derm.-venereol. (Stockh.)* 61: 64.
 - Verdich, J., 1981: Granulomatous reaction in a red tattoo. *Acta derm.-venereol. (Stockh.)* 61: 176.
 - Weismann, K., 1981: Cimetidin og kokarder. *Ugeskr. Læg.* 143: 2170.
 - & Hagdrup, H. K., 1981: Hair changes due to zinc deficiency in a case of sucrose malabsorption. *Acta derm.-venereol. (Stockh.)* 61: 444.
 - Secher, L., Kobayasi, T. & Asboe-Hansen, G., 1981: Granulomatosis disciformis chronica et progressiva (Miescher-Leder). *Hautarzt* 32: 538.
- G. Asboe-Hansen

4. Medicinsk-historisk Museum

Stab:

2 lektorer, 1 assistent, 1 lithograf, 1 konservator, 1 vagtmester, 1 museumsbetjent, 4 rengøringsassistenter, 2 omvisere, 5 konsulenter.

Museet:

Museet forvalter de videnskabelige samlinger af medicinsk-historisk karakter ved Københavns Universitet, således at samlingerne er registreret i overensstemmelse med international sædvane og som forskningsmateriale står til rådighed for forskningen. Museets opgaver omfatter tillige opretholdelsen af en offentlig tilgængelig udstilling til belysning af lægevidenskabens udvikling. Hertil knytter sig foredrag, publikationer og vejledning af publikum og samarbejde med andre museer.

I beretningsperioden har museet medvirket med genstande og billeder i flere særudstillinger. Bredeudstillingen fra 1978/79 »Det farlige Liv« har således været vist i Skive, Haderslev, Kolding og Rønne,

og overalt har interessen hos publikum været stor. Denne vandrestilling har været fulgt op af en foredragsvirksomhed fra museet. Desuden har museet medvirket ved Københavns Bymuseums udstilling i anledning af Dansk Ligbrændingsforenings 100 års jubilæum. Endelig arrangerede museet i egne lokaler en særudstilling i anledning af FN's handicapår, hvor vi har vist forskellige slags ældre proteser, briller samt gamle og nye høreapparater.

Internt er museets røntgenafdeling fortsat under genopstilling. Samtidig foretages en gennemgribende nyregistrering, hvor museets konsulent har ydet en stor indsats ved indsamling af informationer om museets røntgenapparatur. Desuden har museet iværksat en indsamling af mikroskoper, som for tiden registreres og opstilles i en nyindrettet studiesamling i forbindelse med professor, dr.med. Harald Moe's undersøgelse af mikroskoper i Danmark. Endelig er museet igang med at indrette en egentlig studiesamling for anæstesiapparatur og i forbindelse hermed at nyregistrere bestanden med stor hjælp af professor, dr.med. Ole Secher.

Museets historiske arkiv og bibliotekets store særtryksamling er fortsat under registrering, og billedsamlingen nyordnes.

Museet har i beretningsperioden som gaver modtaget 166 genstande, 478 billeder og anskaffet 786 bøger. Museets offentligt tilgængelige udstillinger med faste åbningstider tirsd., torsd. og sønd. har haft 7.491 besøgende.

Forskning:

Anna-Elisabeth Brade: Den danske folkemedicins kilder og disses indbyrdes afhængighed, belyst ved analyse og sammenligning af trykte og utrykte optegnelser i danske samlinger, herunder lægers populærmedicinske skrifter.

Anna-Elisabeth Brade: Kvaksalverlovgivningen i Danmark med en analyse af retssagerne i det 19. årh.

Jørgen Koch: Det kgl. kirurgiske Akademi's instrumentsamling. En analyse med henblik på originalitet og ydre påvirkning.

Redaktionsvirksomhed:

Anna-Elisabeth Brade: virker som medredaktør af Dansk medicinhistorisk Årbog.

Publikationer:

Anna-Elisabeth Brade: The Danish Folk Medicine. A Research Project. XXVII Congreso Internacional de Historia de la Medicina. Actas. Barcelona 1981. Bd. 2, s. 458 ff.

Anna-Elisabeth Brade: Medicinsk-historisk Museum. 1800-tallet. Kulturhistorisk Magasin. 2. årg. 1981, s. 7 ff.

Jørgen Koch

5. Panum Instituttets Fællesafdeling

Til Panum Instituttet, Rådmandsgadekomplekset og Rockefellerkomplekset er knyttet en række virksomheder, der er fælles for følgende institutter:

Panum Instituttet:

Biokemisk Institut A, Biokemisk Institut B, Biokemisk Institut C, Medicinsk-fysiologisk Institut A, Medicinsk-fysiologisk Institut B, Medicinsk-fysiologisk Institut C, Institut for Biofysik, Medicinsk-anatomisk Institut A, Medicinsk-anatomisk Institut B, Medicinsk-anatomisk Institut C, Neurofysiologisk Institut.

Rådmandsgadekomplekset:

Medicinsk-kemisk Institut; Medicinsk-fysiologisk Institut B, Rådmandsgadeafdeling; Institut for human arvebiologi og eugenik, Rådmandsgadeafdeling; Proteinlaboratoriet.

Stab:

Der er til fællesafdelingen knyttet 1 inspektør, 1½ dyrlæge, 6 heltidsstillinger, fordelt på 8 personer, heraf 6 assistenter og 2 kontorassistenter, 1 rengøringsleder, 1 varmemester (Rockefellerkomplekset), 1 varmemesterassistent (Rockefellerkomplekset), 21 dyrepassere, 8 betjente, 66 deltidsrengøringsassistenter, 1 fotograf, 1 deltidsbibliotekar, 2 langtidsledige dyrepassere, 1 langtidsledig laborant og 1 elev.

Til drift og vedligeholdelse af Panum Instituttets bygninger findes en driftsafdeling, hørende under Universitetets tekniske forvaltning.

Fællesafdelingens arbejdsområder:

Administrationskontor, herunder lokalereservation og regnskabsafdeling. Fællesbibliotek til internt brug. Centralværksted. Dyrehus. EDB-faciliteter. Elektronikværksted. Fotografisk atelier. Omstillingsbord. Rengøring. Tjenestekørsel. Teknisk tegning. Trykkeri. Varemottagelse og intern transport.

Fællesafdelingens bestyrelse:

Lektor Jørgen Funder (formand), Medicinsk-fysiologisk Institut A; cand.med. E. Niebuhr, Arvebiologisk Institut (Rådmandsgade); lektor B. Quistorff, Biokemisk Institut A; lektor, dr.phil. Sune Frederiksen, Biokemisk Institut B; lektor O. Norén, Biokemisk Institut C; lektor, dr.med. C. Garbarsch, Medicinsk-anatomisk Institut A; lektor Morten Møller, Medicinsk-anatomisk Institut B; lektor Karin Nilausen, Medicinsk-anatomisk Institut C; ingeniør Flemming Neumann, Medicinsk-fysiologisk Institut B; professor, dr.med. N. A. Thorn, Medicinsk-fysio-

logisk Institut C; lektor, cand.mag. J. Christoffersen, Medicinsk-kemisk Institut; lektor Poul Dyhre Poulsen, Neurofysiologisk Institut; lektor T. C. Bøgh-Hansen, Proteinlaboratoriet; lektor, dr.med. Jens O. Wieth, Institut for Biofysik; rengøringsassistent Bodil Andersen, dyrepasser Connie Andersen, dyrepasser Ulla Dansberg, betjent Bjarne Eriksen, dyrepasser Holger Havmand, rengøringsassistent Birgit B. Jansen, varmemester E. V. Jensen, betjent René Junnov, assistent Benny Kolind, betjent Leif Nielsen, betjent H. W. Poulsen, dyrepasser Palle Thomsen, Fællesafdelingen; elektriker Jørgen Wix Nielsen, rørlægger Torben Olsen, Driftsafdelingen.

J. Funder

De kliniske sektioner:

I: Klinisk sektion III: Rigshospitalet

Anæsthesiafdelingen:

Publikationer:

- Astrup, J., Skovsted, P., Gjerris, F., Sørensen, H. Rahbek, 1981: Increase in extracellular potassium in the brain during circulatory arrest: Effects of hypothermia, lidocaine and thiopental. – *Anesthesiology* 55: 256-62.
- Bille-Brahe, N.E., Engell, H.C., Sørensen, M.B., 1981: Prophylactic digitalization preoperatively of patients with arteriosclerotic heart disease. – *Surg. Gyn. Obstet.* 152: 183-86.
- Eickhoff, J.H., Jacobsen, E., 1980: Correlation of transcutaneous oxygen tension to blood flow in heated skin. – *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 40: 761-65.
- Ishihara, S., Jacobsen, E., 1980: Effect of arterial and venous pressures on transcutaneous oxygen tension. – *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 40: 755-60.
- Henriksen, L., Hjelm, E., Rygg, I.H., Skovsted, P., Lindeburg, T., 1981: Cerebral blood flow measured in patients during open-heart surgery using intraarterially injected Xenon – 133: The effect of rewarming on cerebral blood flow. – *J. Cerebral Blood Flow Metabolism*. 1, Suppl. 1: 532-33.
- Lang-Jensen, T., Sørensen, M.B., Jacobsen, E., 1980: Clinical experience with transcutaneous aorto-velocity measurements. – *Proc. VIIth World Congress of Anaesthesiologists, Hamburg 1980*. – *Excerpta Medica, Amsterdam* 1981: 669-72.
- 1981: Ultralyds-Doppler. En ikke-invasiv metode til måling af blodstrømmens hastighed og systoliske tidsintervaller. – *Ugeskr. Læger* 143: 666-70.
- Lindeburg, T., Larsen, V., Kehlet, H., Jacobsen, E., 1981: Respiratory, analgesic and endocrine responses to an enkephalin analogue in normal man. – *Acta Anaesth. Scand.* 25: 254-57.
- Rem, J., Møller, I.W., Brandt, M.R., Kehlet, H., 1981: Influence of epidural analgesia on postoperative changes in various serum enzyme patterns and serum bilirubin. – *Acta Anaesth. Scand.* 25: 142-45.
- Feddersen, C., Brandt, M.R., Kehlet, H., 1981: Postoperative changes in coagulation and fibrinolysis independent of neurogenic stimuli and adrenal hormones. – *Br. J. Surg.* 68: 229-33.
- Rube, N., Secher, N.H., Løddberg, F., Secher, O., 1979: Specificity of curare and fatigue for the tonic component of the isometric leg muscle contraction mechanogram. – *Adapted physical activity*, Bruxelles, nov. 1979. – Editions de L'université de Bruxelles 1981: 237-51.
- Sørensen, C.H., Sørensen, M.B., Jacobsen, E., 1981: Pulmonary hemodynamics during direct diagnostic laryngoscopy. – *Acta Anaesth. Scand.* 25: 51-57.
- Vester-Andersen, T., Sørensen, M.B., Jacobsen, E., 1981: Postoperativ epidural analgesi med bupivakain og morfin til patienter med obstruktiv lungelidelse. – *Ugeskr. Læger* 143: 1905-08.

Blodbanken og blodtypeserologisk afdeling:

Publikationer:

- Christy, M., Nerup, J., Platz, P., Thomsen, M., Ryder, L.P., Svejgaard, A., 1981: A Review of HLA Antigens in Longstanding IDDM with and without severe Retinopathy. – *Hormone Metabol. Res. Suppl. Series* 11: 73-77.
- Dickmeiss, E., Søberg, B., Svejgaard, A., 1981: HLA Restriction of Dinitrophenyl-specific Cell-mediated Cytotoxicity in Vitro. – *Scand. J. Immunology* 13 No. 3.
- Freiesleben, E., 1981: Criteria for selection of blood donors. – *Europarådets Select Committee of Experts on Automation and Quality Control in Blood Transfusion Services, Brussels, Maj 1981*.
- Gluud, C., Jensen, T.U., Bahnsen, M., Dietrichson, O., Svejgaard, A., 1981: Autoantibodies, histocompatibility antigens and testosterone in males with alcoholic liver cirrhosis. – *Clin. Exp. Immunology* 44: 31-37.
- Jacobsen, B.K., Morling, N., Platz, P., Ryder, L.P., Thomsen, M., Svejgaard, A., 1981: HLA-DR phenotype and HLA-B, DR haplotype frequencies in 704 unrelated Danes. – *Tissue Antigens* 18 No. 4, Oct. 1981.
- Laursen, B., Faber, V., Brock, A., Gormsen, J., Sørensen, H., 1981: Disseminated Intravascular Coagulation, Antithrombin III, and Complement in Meningococcal Infections. – *Acta Med. Scand.* 209: 221-27.
- Madsen, M., Svejgaard, A., Graugaard, A., Jacobsen, B.K., Morling, N., Platz, P., Ryder, L.P., Thomsen, M., Kissmeyer-Nielsen, F., 1981: HLA-B, DR haplotype frequencies and gametic associations in 1,204 unrelated Danes. – *Tissue Antigens* 18 No. 4, Oct. 1981.
- Morling, N., Platz, P., Ryder, L.P., Svejgaard, A., Thomsen, M., 1981: Technical Aspects of the Primed Lymphocyte Typing (PLT) Technique. – *Tissue Antigens* 17, No. 2: 162-73.
- Jacobsen, B.K., Platz, P., Ryder, L.P., Svejgaard, A., Thomsen, M., 1981: Correlations between HLA-D/DR associated Primed Lymphocyte Typing (PLT) defined DP-antigens, HLA-D and

- HLA-DR antigens. – Tissue Antigens 17, No. 4: 422-32.
- Hellesen, C. Jakobsen, B.K., Platz, P., Ryder, L.P., Svejgaard, A. Thomsen, M., 1981: HLA-A,B,C,D, DR antigens and Primed Lymphocyte Typing (PLT) defined DP-antigens in juvenile chronic arthritis. – Tissue Antigens 17, No. 4: 434-39.
 - Jakobsen, B.K., Platz, P., Ryder, L.P., Svejgaard, A., Thomsen, M., 1981: Typing for Human Allo-antigens with the Primed Lymphocyte (PLT) Technique with Notes on the Interpretation of PLT Data. – Human Immun. 2: 333-40.
- Platz, P. Jakobsen, B.K., Morling, N., Ryder L.P., Svejgaard, A., Thomsen, M., Christy, M., Kromann, H., Benn, J., Nerup, J. Green, A. Hauge, M., 1981: HLA-D and -DR antigens in genetical analysis of insulin-dependent diabetes mellitus. – Diabetologica 21: 108-15.
- Ryder, L.P., Platz, P., Svejgaard, A., 1981: Histocompatibility antigens and susceptibility to disease – genetic considerations. – Current Trends in Histocompatibility, Eds. Reisfeld, R.A., and Ferrone, S., 2: 279-301.
- Svejgaard, A., Dausset, J., 1981: Genetics of HLA-disease association. – Ann. Rev. Genet. 15: 169-87.
- Smith, C.I., Svejgaard, A., 1981: Concanavalin-A-induced Suppressor Lymphocytes in Normal Individuals. – Scan. J. of Immunology 13, No. 5: 483-92.
- Strandberg Pedersen, N., Axelsen, N.H., Svejgaard, A., 1981: General paralysis of the Insane Associated with HLA-Aw32. – Acta Path. Microbiol. Scan. Sect. C. 89: 181-84.
- Svejgaard, A., Friis, J., Morling, N., Ryder, L.P., 1981: HLA in Rheumatology. – J. of Rheumatology 8: 541-46.
- Morling, N., Platz, P., Ryder, L.P. & Thomsen, M., 1981: HLA and disease association with special reference to mechanisms. – Transpl. Proc. 13: 913-17.
 - Morling, N., Platz, P., Ryder, L.P., Thomsen, M., 1981: Clinical implications of associations between HLA and disease. – Developments in Immunology 14: 121-28.
 - Ryder, L.P., 1981: HLA genotype and genetic models of insulin-dependent diabetes mellitus. – Ann. Hum. Genet. 45: 293-98.
- Thomsen, M., Astrup, L., Jakobsen B.K., Morling, N., Platz, P., Ryder, L.P., Svejgaard, A., Løkkegaard, H., Ladefoged, J., Hess Thaysen, J., 1981: HLA-DR typing in cadaver kidney donors and recipients in Copenhagen. – Scan. J. of Urology and Nephrology Suppl. 64: 79-87.
- Jørgensen, F., Brandsborg, M., Gimsing, P., Nielsen, J.L., Ryder, L.P. Svejgaard, A., 1981: Association of pernicious anemia and intrinsic factor antibody with HLA-D. – Tissue Antigens 17, No 1: 97-103.
- Valerius, N.H., Johansen, K. Stæhr, Nielsen, O.S., Platz, P., Rosenkvist, J. Sørensen, H., 1981: Effect of in Vitro X-Irradiation on Lymphocyte and Granulocyte Function. – Scan. J. of Haematology, 27, No. 1: 9-18.
- Johansen, K. Stæhr, Nielsen, O. Saxtrup, Platz, P., Rosenkvist, J., Sørensen, H., 1981: Effect of in-vitro X-irradiation of lymphocyte and Granulocyte Function. – Scand. J. Haematol. 27: 9-18.
- Børneafdeling G:*
- Publikationer:*
- Müller, J., Skakkebæk, N.E., Lundsteen, C., 1981: Aneuploidy as a marker for carcinoma-in-situ of the testis. – Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect. (A) 89: 68-68.
- Skakkebæk, N.E., 1981: Microspectrophometric DNA-measurements of carcinoma-in-situ germ cells in the testis. – Int. J. Androl. Suppl. 4: 211-21.
 - Rørth, M., 1981: Workshop on Early Detection of Testicular Cancer. – Ugeskr. Læger 143: 132.
- Børnepsykiatrisk afdeling OB:*
- Publikationer:*
- Tolstrup, K., 1981: Anorexia nervosa. Nyere psykiatriske erfaringer og synspunkter. – Medicinsk Årbog 1981: 159-67.
- Fysiurgisk Afdeling T:*
- Publikationer:*
- Bendix, T., 1981: Referat af 3. Skandinaviske Symposium i Fysiurgi og Rehabilitering. – Manuel Medicin 1: 3-5.
- Bierring-Sørensen, F., Bendix, T., Vinterberg, H., 1981: Rygbesvær – ikke arbejdsbetingede risikofaktorer og profylakse. – Tidsskr. f. Danske Fysioterapeuter 19: 5-10.
- Snorrason, E., 1981: Dansk medicinsk Selskab og dets forskningskomité. – Bibliotek for Læger 173: 92-107.
- 1981: Thomas Hodgkin. – Medicinsk Forum 34: 22.
 - 1981: Theodor J. Langgaard. – Medicinsk Forum 34: 31.
 - 1981: Oprettelsen og indvielsen af Nesstofa – et islandsk medicinsk-historisk museum. – Medicinsk Forum 34: 87-90.

- 1981: Vladimir Bechterew. - Medicinsk Forum 34: 107-08.
- 1981: Eugene Doyen. - Medicinsk Forum 34: 163.
- 1981: 68 bidrag til Dansk Biografisk Leksikon 3. udg., v. Sv. Cedergreen-Bech, bd. VI-VIII.

Føde- og gynækologisk afdeling YA:

Publikationer:

- Andersen, C.Y., Westergaard, L., Byskov, A.G., Grinsted, J., Lauritzen, J.G., 1981: Possible regulation of meiosis in the human ovary. - Proceedings of IIIth World Congress of Human Reproduction, Berlin 1981. Excerpta Medica Amsterdam-Oxford 1981.
- Andreasson, B., Bock, J.E., 1981: Igangsættelse af fødsler med prostaglandin E₂ vagitorier. - Ugeskrift for Læger 143: 2227-28.
- Berthelsen, J.G., Skakkebak, N.E., 1981: Distribution of carcinoma-in-situ in testes from infertile men. - Int. j. Androl., Suppl. 4: 26-34.
- Skakkebak, N.E., Perbøll, O., Nielsen, J., 1981: Electron microscopical demonstration of the extra Y chromosome in spermatocytes from human XYY males. - Proceedings of the Vth workshop on the development and function of the productive organs. Excerpta Medica, Amsterdam 1981.
- Skakkebak, N.E., 1981: Value of testicular biopsy in diagnosis carcinoma in situ testis. - Scand. j. Urol. Nephrol. 1981 (in press).
- 1981: Vital staining of spermatozoa performed by the patient. - Fertil Steril 35: 86-87.
- Bock, J.E., 1981: Behandling af cervikal intraepitelial neoplas. - Ugeskrift for Læger 143: 3310.
- 1981: Behandling af prækankroser på livmoderhalsen - konisation eller frynsning? (leder). - Ugeskrift for Læger 143: 2667-68.
- Christiansen, C., Brandt, N.J., Ebbesen, F., Særdemann, H., Trolle, D., 1981: Bone mineral content during pregnancy in epileptics on anticonvulsant drugs and in their newborns. - Acta Obstet. Gynecol. Scand. 60: 501-03.
- Gandruf, P., Berthelsen, J.G., Nielsen, O.S., 1981: Irrigation during vasectomy: a comparison between sterile water and the spermicide euflavine. - J. Urol. 1981: 126.
- Larsen, J., Bock, J.E., Visfeldt, J., 1981: Uterine cellular stromal infiltration. - A diagnostic problem. - Acta Obstet. Gynecol. Scand. 60: 305-07.
- Lauritzen, J.G., Therkelsen, A.J., 1981: In vitro fertilization and cultivation of human oocytes. - Acta Obstet. Gynecol. Scand., Suppl. 93: 64.
- Starup, J., 1981: Procurement of human oocytes for in vitro fertilization. - Acta Obstet. Gynecol. Scand., Suppl. 93: 64.
- 1981: Results of in vitro fertilization and culture of

- human ova. Proceedings of R. de Graaf - Symposium, Holland 1981. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford 1981.
- Lenz, S., Lauritzen, J.G., Kjellow, M., 1981: Collection of human oocytes for in vitro fertilization by ultrasonically guided follicular puncture. - Proceedings of R. de Graaf - Symposium, Holland 1981. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford 1981.
- Lykkesfeldt, G., Bock, J.E., 1981: Placenta-sulfatasedefekt. - Ugeskrift for Læger 143: 2288-90.
- Bock, J.E., Nielsen, K.R., Nielsen M.D., Lykkesfeldt, A.E., 1981: Placenta-sulfatasedefekt og ichthyosis. - Ugeskrift for Læger 143: 2291-93.
- Bock, J.E., Lykkesfeldt, A.E., 1981: Sex-specific difference in placental steroid sulphatase activity. - Lancet 1981: 2: 256.
- Philip, J., 1981: Antenatal detection of genetic fetal defects: Means and present experiences. - Eds. J. Cortés-Prieto, A. Campos da Paz & M. Neves-Castro: Research on Fertility and Sterility. The Proceedings of the Xth World Congress on Fertility and Sterility. MTP Press, Lancaster 1981: 407-16.
- 1981: Lægevidenskabelige disputater og deres publikation. (leder) - Ugeskrift for Læger 143: 3569.
- 1981: Lægelig vurdering af livskvalitet ved livets begyndelse. (leder). - Ugeskrift for Læger 143: 2317.
- Lægelig vurdering af livskvalitet ved livets begyndelse. Prænatal diagnostik. - Ugeskrift for Læger 143: 3322-25.
- Philip, K., Dupont, A., 1981: The need for clinical chromosome analysis and cost benefit for prenatal diagnosis. - Abstract to be published from the VI International World Congress in Jerusalem 1981.
- Skakkebak, N.E., Berthelsen, J.G., 1981: Carcinoma in situ testis and development of different types of germ cell tumours. - Stem cells in spermatogenesis, Eds. A.F. Holstein & C. Schirren, Grosser Verlag, Berlin 1981.
- Berthelsen, J.G., Carcinoma in situ of the testis and invasive growth of different types of germ cell tumours. A revised germ cell theory. - Int. J. Androl., Suppl. 4: 26-34.
- Berthelsen, J.G., Visfeldt, J., Clinical aspects of testicular carcinoma-in-situ. - Int. J. Androl., Suppl. 4: 153-62.
- Berthelsen, J.G., Grigor, K.M., Visfeldt, J., (Eds), 1981: Early detection of testicular cancer. Scriptor, Copenhagen 1981.
- Berthelsen, J.G., 1981: Spermatogenesis. - Scientific foundations of Urology, 2. ed. 1981. Eds. D.I. Williams & G.D. Chisholm, William Heinemann, London, (in press).
- Tabor, A., Bang, J., Philip, J., 1981: 45,X karyotype: May the diagnosis be suspected on ultrasonic

- examination in the second trimester of pregnancy?
– Prenatal Diagnosis, vol. I, 1981: 281-83.

Kirurgisk afdeling D, urologisk afsnit:

Publikationer:

- Astrup, J., Colstrup H., Frandsen, B., 1977: Complement C1-inactivator in the serum of the patients with malignant disease. – Acta Radiologica 16: 394-400.
– Colstrup, H., Gulholt, I., 1979: Subcutan mastektomi ved fibroadenomatosis mammae. – Ugeskrift for læger 141: 2306-2308.
Brun, B., Laursen, K., Sørensen, I.N., Lorentzen, J.E., Kristensen, J.K., 1981: CT in retroperitoneal fibrosis. – American Journal of Radiology 137: 535-538.
Damgaard, K., Lund Fl., 1981: Nephrotomography in Patients with Renal Carcinoma. – Proc. 1. Intern. Symposium of Renal Cancer (in press).
Djurhus, J.C., Mauritzen, K., Mortensen, S.O., Nerstrøm, B., 1981: Electrophysiological Investigation of Hydronephrosis in Children. – Journal of Urology 126: 795-762.
Holm, H.H., Kristensen, J.K., Rasmussen, S.N., Pedersen, J.F., Hancke, S., Jensen, Fl., Gammelgaard, J., Smith, E.H., 1981: Ultrasonographie Abdominale, echographie statique et dynamique. – Simcp, Villeurbanne, Frankrig.

Kirurgisk Afdeling RE:

Publikationer:

- Hjortrup, A., Kehlet, H., Lockwood, K., Hasner, E., 1981: Long term clinical effects of ovarina wedge resection in polycystic ovarian syndrome. – Acta Obstet. Gyn. Scand.
Hasner, E., 1981: Mammakarzinom. – Der Kassenarzt 35: 3580.
Møllerup, C., Hummer, L., 1981: IPTH 1-34 in peripheral human blood. The diagnostic value of immunoreactive N-terminal IPTH in peripheral blood in patients with proven hyperparathyroidism.
Rasmussen, U., Guldhammer, H.J., Jørgensen, J.V., Guldhammer, B., Møllerup, C., Kehlet, H., 1981: Metabolic Response to subtotal thyroidectomy in propranololtreated thyrotoxic patients. – Clinical Endocrinology 14: 445-50.
Rem, J., Møller, I.W., Brandt, M.R., Kehlet, H., 1981: Influence of Epidural Analgesia on Postoperative Changes in Various Serum Enzyme Patterns and Bilirubin. – Acta Anaesth. Scand. 25: 142-45.

- Feddersen, C., Brandt, M.R., Kehlet, H., 1981: Postoperative changes in coagulation and fibrinolysis independent of neurogenic stimulus and adrenal hormones. – Br. J. Surg. Vol. 68: 229-33.

Medicinsk afdeling A:

Publikationer:

- Bowall Jensen, P., Ranek, L., 1981: Arsenindtagelse som årsag til portal hypertension. – Ugeskr. Læg. 143: 823.
Bremmelgaard, A., 1981: Galdesyremetabolismen hos patienter med leverlidelser. – Disputats.
Christensen, E., Fauerholdt, L., Schlichting, P., Juhl, E., Poulsen, H., Tygstrup, N., 1981: Aspects of the Natural History of Gastrointestinal Bleeding in Cirrhosis and the Effect of Prednisone. – Gastroenterol. 81: 944.
Christensen, S.E., Elsass, P., Vilstrup, H., 1981: Number Connection Test and Continuous Reaction Times in non-Encephalopathic Patients: A Comparative Study. J. Applied Toxicol. – Accepted for print.
– Andersen, V.R., Vilstrup, H., 1981: A Case of Hepatoma in Pregnancy Associated with Earlier Oral Contraception. – Acta Obstet. Gynecol. Scand. 60: 519.
Crowe, J.P., Christensen, E., Butler, J., Wheeler, P., Doniach, D., Keenan, J., Williams R., 1981: Primary Biliary Cirrhosis: The Prevalence of Hypothyroidism and its Relationship to Thyroid Autoantibodies and Sicca Syndrome – Gastroenterol. 78: 1437.
Crowe, J., Christensen, E., Smith, M., Cochrane, M., Ranek, L., Watkinson, G., Doniach, D., Popper, H., Tygstrup, N., Williams, R., 1980: Azathioprine in Primary Biliary Cirrhosis: A Preliminary Report of an International Trial-Gastroenterol. 78: 1005.
Gluud, C., Bennett, P., Dietrichson, G., Johnsen, S.G., Ranek, L., Svendsen, L.B., Juhl, E., 1981: Short-Term Parenteral and Peroral Testosterone Administration in Men with Alcoholic Cirrhosis. – Scand. J. Gastroent. 16: 749.
Døssing, M., Arlien-Søborg, P., Pedersen, L.M., Ranek, L., 1981: Leverskade efter mangeårig erhvervsudsættelse for organiske opløsningsmidler – Ugeskr. Læg. 143: 2297.
Elsass, P., Christensen, S.-E., Ranek, L., Theilgaard A., Tygstrup, N., 1981: Continuous reaction time in patients with hepatic encephalopathy. – Scand. J. Gastroent. 16: 441.
Heiberg, J.K., Svejgaard E., 1981: Toxic Hepatitis During Ketoconazole Treatment. – Brit. Med. J. 283: 825.

- Henriksen, J., Parving, H.-H., Christiansen, L., Winkler, K., Lassen, N.A., 1981: Increased Transcascular Escape Rate of Albumin During Experimental Portal and Hepatic Venous Hypertension in the Pig. Relation to Findings in Patients with Cirrhosis of the Liver. – *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 41: 289.
- Holm-Bentzen, M., Almbjerg, F., Ranek L., 1981: Medikamentelle leverskader. – *Ugeskr. Læg.* 143: 1213.
- Jacobsen, N., 1981: Human Granulocytopenic Colony-forming Units in Diffusion Chambers (CFUD) and the Stem Cell Hierarchy. Disputats.
- Johansen, S., Keiding S., 1981: A Family of Models for the Elimination of Substrate in the Liver. – *J. theor. Biol.* 89: 549.
- Olsson, L., 1981: Malignant Tumors and Immunity: The impact of Tumor heterogeneity, the importance of Autoreactivity, and the Effect of Immune Adjuvants. – *Cancer Bio. Rev.* 3: 97-151.
- 1981: The Impact of Phenotypic Heterogeneity of Malignant Tumors on Tumor-Related Monoclonal Antibodies, Malignant Lymphomas. – *Ethiology, Immunology, Pathology, Treatment* (eds. Kaplan, Rosenberg), 1981.
- Kiger, N., Kronstrom, H., 1981: Sensitivity of Cloned High- and Low-Metastatic Murine Lewis Lung Tumor Cells to Lysis by Cytotoxic Autoreactive Cells. – *Cancer Res.* 41: 4706-09.
- Mathé, G., 1981: Antigenetic Heterogeneity of Leukemia. – *Blood Cells* 7: 281-86.
- Kiger, N., Halle-Pannenko, O., Claësson, M.H., Mathé, G., 1981: GvH-Like Disease in Neoplasia and Syngeneic Bone-Marrow Transplantation, Immunology of the Major Histocompatibility Complex. – VIIth Int. Convoc. Immunol., Niagara Falls, N.Y.: 297-302, (Karger, Basel 1981).
- Claësson, M.H., 1981: Autoreactive Cytotoxic Cells (CAuC) in mice, Immunology of Malignant Tumors. – (eds. Serrou, Rosenfeld 1981).
- Pedersen-Bjergaard, J., Phillip, P., Thing Mortensen, B., Ersbøll, J., Jensen, G., Panduro, J., Thomsen, M., 1981: Acute Nonlymphocytic Leukemia, Preleukemia, and Acute Myeloproliferative Syndrome Secondary to Treatment of Other Malignant Diseases. Clinical and Cytogenetic Characteristics and Results of In Vitro Culture of Bone Marrow and HLA Typing. *Blood*, 57: 712.
- Poulsen, H.E., Ranek, L., Andreasen, P.B., 1981: The hepatic glutathione content in liver diseases. – *Scand. J. clin. Lab. Invest* 41: 573.
- Petersen, P., Vilstrup, H., 1981: Quantitative Liver Function and Morphology after Paracetamol Administration to Rats. – *Eur. J. Clin. Invest.* 11: 161.
- Prytz, H., Skinhøj, P., 1981: Alkoholisk og ikke-alkoholisk cirrose. – *Ugeskr. Læg.* 143: 1175.
- Skinhøj, P., 1981: Morbidity, Mortality, and Incidence of Cirrhosis in Denmark 1976-1978. – *Scand. J. Gastroent.* 16: 839.
- Ring-Larsen, H., Palazzo, U., 1981: Renal Failure in Fulminant Hepatic Failure and Terminal Cirrhosis: A Comparison between Incidence, Types, and Prognosis. – *Gut* 22: 585.
- Schlichting, P., Fauerholdt, L., Christensen, E., Poulsen, H., Juhl, E., Tygstrup, N., & The Copenhagen Study Group for Liver Diseases, 1981: Clinical Relevance of Restrictive Morphological Criteria for the Diagnosis of Cirrhosis in Liver Biopsies – *Liver* 1: 56.
- Skinhøj, P., Prytz, H., 1981: Changing Mortality from Cirrhosis in Denmark 1965-1978. – *Scand. J. Gastroent.* 16: 833.
- Smith, C.I., Svejgaard, A., 1981: Concanavalin A Induced Suppressor Lymphocytes in Normal Individuals. – *Scand. J. Immun.* 13: 483.
- Sonne, J., Poulsen, H.E., Døssing, M., Larsen, N.E., Andreasen, P.B., 1981: Cimetidine Clearance and Bioavailability in Hepatic Cirrhosis. – *Clin. Pharmacol. & Therapeut.* 29: 191.
- Tygstrup, N., 1981: State of the Art. Dilemmas in the Design and Execution of Clinical Trials. – H.O. Conn (ed.) *International Workshop on (+) – Cyanidanol – 3 in Diseases of the Liver*. Royal Society of Medicine, 67.
- 1981: State of the Art. The Treatment of Chronic Hepatitis. – H.O. Conn (ed.) *International Workshop on (+) – Cyanidanol – 3 in Diseases of the liver*. Royal Society of Medicine. 117.
- 1981: Moderator's Summary (+) – Cyanidanol – 3 in Alcohol Induced Liver Disease. – H.O. Conn (ed.) *International Workshop on (+) – Cyanidanol – 3 in Diseases of the Liver*. Royal Society of Medicine, 247.
- Ranek, L., 1981: Fulminant Hepatic Failure. – *Clinics in Gastroent.* 10: 191.
- Iversen, J., 1981: Carbohydrate Metabolism in Relation to Liver Physiology and Disease. – *The Liver*, 1: 1.
- Gaub, J., Ranek, L., 1981: Determination of Liver Function and Liver Regeneration in Fulminant Hepatic Failure. – »Artificial Liver Support«, Springer Verlag, 39.
- Christensen, E., Juhl, E., Fauerholdt, L., Schlichting, P., Poulsen, H., & Copenhagen Study Group for Liver Disease: Clinical Classification of Chronic Active Liver Disease. – »Update on acute and chronic hepatitis«, p. 243, Rome 1981.
- Vilstrup, H., Nielsen P.E., 1981: Alkoholforbrugets fordeling i den danske befolkning i 1979. – *Ugeskr. Læg.* 143: 1047.
- Wantsin, G.L., 1981: Proliferation Characteristics of Human Leukaemic Blast Cells in Vivo Before and After Cytostatic Drugs. – Disputats.

*Medicinsk afdeling B:**Publikationer:*

- Berning, J., 1981: Can non-invasive cardiac examination replace catheterization in valvular heart disease? – *Acta Med. Scand. Suppl.* 651,1.
- Egeblad, H., Saunamäki, K., Wennevold, A., Efsen, F., 1981: E-point septal distance: A predictor of ejection fraction in congestive cardiomyopathy with asynergy. – *Acta Med. Scand. Suppl.* 615: 10.
- Egeblad, H., Berning, J., 1981: Pulmonary thromboembolism indicated by echocardiography. – *Dan. Med. Bull.* 28, 67-71.
- Georg, J., 1981: The treatment of status asthmaticus. – *Allergy* 36: 219-232.
- Jensen, G., Schnohr, P., Nyboe, J., Tybjærg Hansen, A., 1981: Forekomst af for højt blodtryk i Østerbroundersøgelsen. – Gyntelberg, F., Hilden, T., Ipsen, H.: Hypertensionens epidemiologi i Danmark. Dansk Hypertensionsselskab.
- Mortensen, S.A., Vilhelmsen, R., Sandøe, E., 1981: Prinzmetal's variant angina (PVA). Circadian variation in response to hyperventilation. – *Acta Med. Scand. Suppl.* 644: 38-41.
- Olesen, K.H., 1981: Exchangeable electrolytes in heart disease. *Acta Med. Scand.* 647: 47-60.
- Sandøe, E., Vilhelmsen, R., Efsen, F., 1981: Prinzmetal's variant angina (PVA). *Acta Med. Scand. Suppl.* 644: 30-34.
- Jacobsen, E., Fernandes, A., Ramsøe Jacobsen, J., Wennevold, A., 1981: Behandling af hjærtillstand på sjukhus. 1. udgave bearbetet för svenska förhållanden av Stefan Hofvendahl. – Helsingborg; Dumex 1981.
- Jacobsen, E., Fernandes, A., Ramsøe Jacobsen, J., Wennevold, A., 1981: Behandling af hjertestop på hospital. 4. reviderede udgave. – København, Dumex 1981.
- Sigurd, B., Sandøe, E., 1981: Calciumblokkere i arytmibehandlingen. – Calcium blokkere. Lederballe O., (ed.) København, Bayer Kemi 1981.
- Waldorff, S., Berning, J., Buch, J., Steiness, E., 1981: Negative inotropic effect of spironolactone in digitalized and non-digitalized patients with ischemic heart disease. – *Clin. Pharm. Ther.* 30.
- Øster, I., Schnohr, P., Jensen, G., Nyboe, J., Tybjærg Hansen, A., 1981: Electrocardiographic findings and their associate with mortality in the Copenhagen City Heart Study. – *Eur. Heart Journal* Voll. 2, 317-328.
- ing Small-Intestinal Resection. – *Scand. J. Gastroent.* 16: 167-176.
- Jarnum, S., Ladefoged K., 1981: Long-term parenteral nutrition. I. Clinical experience in 70 patients from 1967 to 1980. – *Scand. J. Gastroent.* 16: 903-911.
- Ladefoged, K., Efsen, F., Krogh Christoffersen, J., Jarnum, S., 1981: Long-term parenteral nutrition. II. Catheter-related complications. – *Scand. J. Gastroent.* 16: 913-919.
- Berthelsen, P., Brøckner-Nielsen, J., Jarnum, S., Larsen, V., 1981: Fructose, Xylitol and Glucose in Total Parenteral Nutrition. – *Intensive Care Med.* 8: 19-23.
- Madsen, S., Ølgaard, K., and Ladefoged, J., 1981: Suppressive Effect of 1, 25-Dihydroxyvitamin D₃ on Circulating Parathyroid Hormone in Acute Renal Failure. – *J. Clin. Endocrinol Metab.* 53: 823.
- Rossen, B., and Steiness, I., 1981: The Pathophysiology of Acute Renal Failure after Chlorprothixene Overdosage. – *Acta Med. Scand.* 209: 525-527.
- Thomsen, H., Madsen, J. Kyst, Thaysen, J. Hess, Damgaard-Petersen, K., 1981: Volume of Polycystic Kidneys During Reducing of Renal Function. – *Urol Radiol* 3, 85-89.
- Tvedegaard, E., Frederiksen, V., Ølgaard, K., Nielsen, M., Damkjær, Starup, J., 1981: Two cases of 17 alpha-hydroxylase deficiency – one combined with complete gonadal agenesis. – *Acta Endocrinologica* 98: 267-273.
- Ladefoged, J., Ladefoged, O., 1981: Pharmacokinetics of warfarin in rabbits during short-term and long-term uraemia. – *J. vet. Pharmacol. Therap.* 4, 141-146.
- Kamstrup, O., 1981: Radioactive Chromium-Ethylenediaminetetraacetic Acid for Determination of Glomerular Filtration Rate in Rabbits. – *Laboratory Animal Science*, 1981, 687-691.
- Kamstrup, O., Nielsen, M., Thomsen, H. Klem, 1981: Morphological changes in the aorta of chronically uraemic rabbits. – *Scand. J. of Urol and Nephrol.* (Accepted).
- Ladefoged, O., 1981: No effect of low-dose 1 alpha-hydroxy-cholecalciferol treatment on the renal function deterioration rate in long-term uraemic rabbits. – *Acta pharm. et toxicolog.* (Accepted).

*Medicinsk afdeling TA:**Publikationer:**Medicinsk afdeling P:**Publikationer:*

- Hylander, E., Ladefoged, K., Madsen, S., 1981: Calcium Balance and Bone Mineral Content follow-
- Andersen, V., 1981: Immundefekter. – *Leder, Ugeskrift for Læger*, 143, 2517.
- Bendixen, G., 1981: The Atopic State. – *Steffen, C.*

- & Ludwig, H. (eds.): *Clinical Immunology and Allergy*. Elsevier 1981, p. 323-330.
- 1981: Immunsygdomme. - *Medicinsk Kompendium*, 1, s. 1-27.
 - 1981: Clinical Aspects. - *Allergy*, 36, 1.
 - & Søborg, M., 1981: This Week's Citation Classic. - A leucocyte migration technique for in vitro detection of cellular (delayed type) hypersensitivity in man. *Current Contents*, 24, 16.
 - 1981: Cellular immunity deficiency. *Proceedings of the XVI International Congress of Internal Medicine ISIM. Excerpta Medica*, Amsterdam, 155-162.
- Bendtsen, K., Mahoney, R. & Rocklin, R.E., 1981: Production of Human Leukocyte Migration Inhibitory Factor (LIF) by Lymphocytes Stimulated with Phytohemagglutinin. I Effect of Various Metabolic Inhibitors. - *Clinical Immunology and Immunopathology*, 18, 212-220.
- Mahoney, R. & Rocklin, R.E., 1981: Production of Human Leukocyte Migration Inhibitory Factor (LIF) by Lymphocytes Stimulated with Phytohemagglutinin. II Effects of Cyclic Nucleotides. - *Clinical Immunology and Immunopathology*, 18, 221-229.
- Bundgaard, A., 1981: Incidence of Exercise-Induced Asthma in Adult Asthmatics. - *Allergy*, 36, 23-26.
- Ingemann-Hansen, T., Schmidt, A. & Halkjær-Kristensen, J., 1981: The Importance of Ventilation in Exercise-Induced Asthma. - *Allergy*, 36, 385-389.
 - Ingemann-Hansen, T., Schmidt, A. & Halkjær-Kristensen, J., 1981: Anstrengelsesudløst astma. *Ugeskrift for Læger*, 143, 2869-71.
- Djurup, R., 1981: Adrenoceptors: Molecular Nature and Role in Atopic Diseases. - *Allergy*, 36, 289-307.
- Høj, L., Østerballe, O., Bundgaard, A., Weeke, B. & Weiss, M., 1981: A Double-Blind Controlled Trial of Elemental Diet in Severe, Perennial Asthma. - *Allergy*, 36, 257-262.
- Ibsen, P., Lundberg, L., Lind, P., Løwenstein, H. & Weeke, B., 1981: Specific Desensitization in Inbred Guinea Pigs. - *Int. Archs Allergy appl. Immun.* 66, Suppl. 1, 64-66.
- Isager, H., Frost-Larsen, K., Manthorpe, R. & Prause, J.U., 1981: Sjögren's syndrom. - *Ugeskrift for Læger*, 143, 3296-3301.
- Koch, C., Andersen, V., Faber, V., Friis, B., Pedersen, F.K. & Platz, P., 1981: Primære immundefekter i Danmark. Rapport fra Dansk register for primære immundefekter. - *Ugeskrift for Læger*, 143, 2479-84.
- Manthorpe, R., Frost-Larsen, K., Isager, H. & Prause, J.U., 1981: Sjögren's syndrome. A review with Emphasis on Immunological Features. - *Allergy*, 36, 139-153.
- Frost-Larsen, K., Isager, H. & Prause, J.U., 1981: Lack of lacrimal gland improvement by NA-872 in Sjögren's syndrome. - *Acta Ophthalmologica*, 59, 428-429.
 - Morling, N., Platz, P., Ryder, L.P., Svejgaard, A. & Thomsen, M., 1981: HLA-D frequencies in Sjögren's syndrome. - *Scand. J. Rheumatology*, 10, 124-128.
 - Kofod, B., Wiik, A., Saxtrup, O. & Svehag, S.-E., 1981: Pseudothrombocytopenia. In vitro studies on the underlying mechanism. - *Scand. J. Haematol.* 26, 385-392.
 - Frost-Larsen, K., Høj, L., Isager, H. & Prause, J.U., 1981: Bromhexine treatment of Sjögren's syndrome: Effect on lacrimal and salivary secretion, and on proteins in tear fluid and saliva. - *Scand. J. Rheumatology*, 10, 177-180.
- Munch, E.P., Søndergaard, I. & Weeke, B., 1981: Theophylline Concentration in Serum and Saliva after Oral Microcrystalline and Sustained-Release Preparations in Asthmatics. - *Allergy*, 36, 89-98.
- Nielsen, H. & Wiik, A., 1981: Relation between antibody affinity and immune complex disease. - *Allergy*, editorial, 36, 525-526.
- Oxlund, H., Manthorpe, R. & Viidik, A., 1981: The biomechanical properties of connective tissue in rabbits as influenced by short-term glucocorticoid treatment. - *J. Biomechanics*, vol. 14, Nr. 3 129-133.
- Pedersen, P.A. & Weeke, E.R., 1981: Allergic rhinitis in Danish General Practice. - *Allergy*, 36, 375-379.
- Permin, H., Skov, P.S., Norn, S., Geisler, A., Klysnér, R., Andersen, V., Wiik, A., Manthorpe, R., Nielsen, H. & Petersen, J., 1981: Possible Role of Histamine in Rheumatoid Arthritis. Treatment with Cimetidine and Mepyramine. - *Allergy*, 36, 435-36.
- Petersen, J., Agger, R., Kieffer, M., Lilic, D., Rathlev, N. & Andersen, V., 1981: Immunoregulatory Mechanisms Evaluated by Quantitation of Immunoglobulin-Secreting Cells in Man. - *The Immune System. Festschrift in the Honor of Niels Kaj Jerne on the Occasion of his 70th Birthday*. Ed. Charles M. Steinberg and Ivan Lefkovits. Karger, Basel, 2, 84-90.
- Prahl, P., Skov, P., Minuva, U. & Weeke, B., 1981: Measurement of IgG Antibodies against Timothy Pollen Allergens. - *Allergy*, 36, 123-127.
- Skov, P., Minuva, U., Weeke, B. & Nexø, B., 1981: Estimation of Affinity and Quantity of Human Antigen-Specific Serum IgG (Blocking Antibodies). *Allergy*, 36, 555-560.
- Rasmussen, N., Thomsen, J. & Tos, M., 1981: Possible Cellular Immunity against Acoustic Neuroma. - *Acta Otolaryngol.* 92, 337-341.

- Rocklin, R.E. & Bendtzen, K., 1981: Lymphokines That Affect the Migration of Polymorphonuclear Leukocytes. – Hadden, J.W. & Stewart, W.E. (eds.). The Lymphokines. The Humana Press, N.J., USA, 33-53.
- Struckmann, J., Manthorpe, R. & Bendixen, G., 1981: Anti-ENA- Antibody in Serum Determined by ELISA-Technique. Description of Method and Recommended Procedure. – Allergy, 36, 397-403.
- Svehag, S.-E. & Nielsen, H., 1981: Circulating Immune Complexes: Composition, Interaction with Complement and Cellular Receptors, and Clearance. – Monographs in Allergy, 17, 112-129.
- Toft, B. & Manthorpe, R., 1981: Guldtsaltbehandling af patienter med psoriasis og perifer erosiv arthritis. – Ugeskrift for Læger, 143, 1400-1401.
- Weeke, B., 1981: Forskningen i dag og i fremtiden. – Astma-Allergi Bladet, 1, 20-24.
- Weeke, E. & Weeke, B., 1981: De Medicinske Allergiske Sygdomme. – Medicinsk Kompendium, 12, 97-164.
- Østerballe, O., Dirksen, A., Weeke, B. & Weeke, E., 1981: Hvilke allergenextraktter skal bruges til priktest ved allergi-diagnostik – en dansk multicenter undersøgelse. – Ugeskrift for Læger, 143, 3211-3218.
- Løwenstein, H., Prahl, P., Skov, P. and Weeke, B., 1981: Immunotherapy in Hay Fever with Two Major Allergens 19, 25 and Partially Purified Extract of Timothy Grass Pollen. – Allergy, 36, 183-199.
- sen, F.K., Platz, Per., 1981: Primære immundefekter i Danmark. – U.F.L. særtryk 1981.
- Møller-Larsen, A., Dickmeiss, E., Valerius, N.H., Faber, V., 1981: Chronic Mucocutaneous candidiasis; A possible defect of Cytotoxic effector cells (K-cells). – Proceeding of the Fifth European Symposium on Bone Marrow Transplantation, Courchevel.
- Krogsgaard K., Tage-Jensen, U., Wantzin P., Aldershvile J., Hardt F., 1981: Localisation of immunoglobulin on the liver Cell surface in primary biliary cirrhosis. – Journal of Clinical Pathology, 34: 1076-1079.
- Kryger, P., Matheisen, L., Aldershvile, J., Nielsen, J., Skinhøj P., 1981: Presence and Meaning of Anti-HBc IgM as Determined by ELISA in Patients with acute Type B Hepatitis and Healthy HBsAg Carriers. – American Association for the study of Liver Diseases. Hepatology, vol. 1. no. 3.p. 233.
- Laursen B., Faber V., Brock A., Gormsen J and Sørensen H., 1981: Disseminated Intravascular Coagulation, Antithrombin III, and Complement in Meningococcal Infections. – Acta Med. Scand. 209: 221-227.
- Manthorpe R., Frost-Larsen, K., Isager H., Prause J.U., 1981: Sjögrens Syndrome. – Allergy, 36, 139-153.
- Frost-Larsen K., Høj Lene., Isager H., Prause J.U., 1981: Bromhexine treatment of Sjögrens syndrome: effect on lacrimal and salivary secretion, and on proteins in tear fluid and saliva. – Scand. J. Rheumatology, 10: 177-180.
- Skinhøj, Aldershvile, Black, Kjersem, Kryger and Mathiesen, 1981: Viral Hepatitis in Southeast Asian Refugees. – Journal of Medical Virology, 7: 149-155.
- Ernest, Peter, 1981: Viral Hepatitis induces Aplastic Anemia, A non A- Non B Disease? – Excerpta Medica, Vol. 2
- Peter., Prytz, 1981: Changing Mortality from Cirrhosis in Denmark 1965-1978. – Scand.J. Gastroent. 16, 833-837.
- Scheutz, F., 1981: Hepatitis virus infektion- serologi og epidemiologi. – Tandlægebladet, 85: nr. 15.

Medicinsk-epidemisk afdeling:

Publikationer:

- Aldershvile J., Orholm M., Tage- Jensen U., Hardt F., Nielsen J.O., 1981: Hepatitis B virus Infection Among Household Contacts of Patients with acute HBsAg-positive Hepatitis. – Infection 9 nr. 4. side 164-166.
- Black, F., Bygbjerg, I., Effersøe, P., Gomme, G., Jepsen, S. and Jensen, A., 1981: Fansidar resistant falciparum malaria acquired in South East Asia. – Transactions of the Royal Society of Tropical and Hygiene, Vol, 75 no. 5.
- Bygbjerg, C.I., 1981: Augmentation of human lymphocyte proliferative respons in vitro by pyrimethamine. – Acta path. microbiol.scand.sect. C, 89: 111-113.
- Effersøe Poul, 1981: Infektionssygdomme. – Medicinsk Kompendium 14. udgave, 321-455.
- Faber Viggo, 1981: Immunologiske mangeltilstande Immundefekt Syndromer (IDS). – Medicinsk Kompendium, 14. udgave, 59-91.
- Koch, C., Andersen, V., Faber, V., Friis, B., Peder-

Neonatalafdeling GN:

Publikationer:

- Andersen, G.E., Hertel, J., 1981: Pulmonary fat accumulation in preterm infants. Letter to the editor. – Lancet I: 441.
- Hejl, M. Christensen, N.C., Bott, H., Lous, P. & Friis-Hansen, B., 1981: Hyperlipemia among 1407 Danish children whose fathers have died

- from ischemic heart disease before age 45. – *Acta Pædiatr. Scand.* 70: 843-49.
- Christensen, E. & Hertel, J., 1981: Amino acid analysis with fluorometric detection in the investigation of inborn errors of metabolism. In: *Amino Acid Analysis*, Ed.: J.M. Rattenbury, Ellis Horwood Ltd. p. 327.
- Ebbesen, F., 1981: Effect of exchange transfusion on serum reserve albumin for binding of bilirubin and index of serum bilirubin toxicity. – *Acta Pædiatr. Scand.* 70: 643-48.
- 1981: Bilirubin, reserve albumin for binding of bilirubin and pH in plasma during phototherapy (ordinary and double light) of term newborn infants. – *Acta Pædiatr. Scand.* 70: 223-28.
- 1981: The relationship between serum bilirubin and reserve albumin for binding of bilirubin during phototherapy on preterm infants. – *Acta Pædiatr. Scand.* 70: 405-7.
- Brodersen, R., 1981: Albumin administration combined with phototherapy in treatment of hyperbilirubinaemia in low-birth-weight infants. – *Acta Pædiatr. Scand.* 70: 649-53.
- 1981: Fototerapi og dermed forbundet behandling af neonatal hyperbilirubinæmi, – Disputats, indleveret august 1981.
- Friis-Hansen, B., 1981: Neonatal diagnostik. Lægelig vurdering af livskvalitet ved livets begyndelse. – *Ugeskrift for Læger* 143: 3325-27.
- L., Hans C., Lassen, N.A., & Wimberley, P.D., 1981: The pathogenesis of cerebral hypoxic lesions and intraventricular hemorrhage in the newborn preterm infant. – *Stern's Intensive Care In the Newborn III*.
- Wimberley, P.D., & Friis-Hansen, B., 1981: The use of TcPO₂ monitoring in neonatal intensive care. – *Danish Medical Bulletin* 28: 37.
- Neurokirurgisk afdeling:*
- Publikationer:*
- Astrup, K., Skovsted, P., Gjerris, F., Rahbek Sørensen, H., 1981: Increase in Extracellular Potassium in the Brain During Circulatory Arrest: Effects of Hypothermia, Lidocaine, and Thiopental. – *Anesthesiology*, 55: 256-262.
- Børgesen, S.E., Wstergaard, L., Gjerris, F., 1981: Isotop Cisternography and Conductance to Outflow of CSF in Normal Pressure Hydrocephalus. – *Acta Neurochirurgica* 57: 67-73.
- Lindholm, J., Riishede, J., Vestergaard, S., Pharm, B., Hummer, L., Faber, O., Hagen, C., 1981: No effect of bromocriptine in acromegaly. A controlled trial. – *New England Journal of Medicine*, 304: 1450-1454.
- Pedersen, H., Gjerris, F., Klinken, L., 1981, Computed Tomography of Benign Supratentorial Astrocytoma of Infancy and Childhood. – *Neuroradiology*, 21: 87-91.
- Neuromedicinsk afdeling:*
- Publikationer:*
- Barry, D.I., Paulson, O.B., Hertz, M.M. & Christensen, J.S., 1981: Insulin and the blood-brain barrier. – *Adv. Physiol. Sci.* 7: 291-298.
- Boysen, G., 1981: Hämodynamik Des Gehirnes während Karotisoperationen. – *Karotischirurgie herausgegeben von H. Karobath & M. Redtenbacher*, p. 55. Verlag Gerhard Witzstrock, Baden-Baden, Köln, New York.
- Mejselholm, B., Hemmingsen, R. & Engell, H.C., 1981: Verbesserte intellektuelle Leistung nach Karotisendarteriektomien bei Patienten mit transienten ischämischen Attacken und kleinen Schlaganfällen. – *Karotischirurgie herausgegeben von H. Karobath & M. Redtenbacher*, p. 184-185. Verlag Gerhard Witzstrock, Baden-Baden, Köln, New York.
- Celcis, P., Goldman, T., Henriksen, L. & Lassen, N.A., 1981: A method for calculating regional cerebral blood flow from emission computed tomography of inert gas concentrations; practical approach. – *Journal of Computer Assisted Tomography* 5: 641-645.
- Friberg, L., Skyhøj, T., Paulson, O.B. & Lassen, N.A., 1981: Cortical activation during vestibular stimulation and rCBF measurement. – *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1, suppl. 1: 473-474.
- Friis, M.L., Paulson, O.B., Hertz, M.M. & Bolwig, T.G., 1981: Blood-brain barrier permeability of L-dopa in man. – *Eur.J.Clin. Invest.* 11: 231-234.
- Henriksen, L. & Barry, D., 1981: The effect of Bretschneider's solution on cerebral blood flow in the rat. – *European Society for Artificial Organs. Proc. VIII*: 278-280.
- Hjelms, E., Rygg, I.H., Skovsted, P., Lindeburg, T., 1981: Cerebral blood flow in patients during hypothermic extracorporeal circulation. The effect of rewarming. – *European Society for Artificial Organs. Proc. VIII*: 315-318.
- Paulson, O.B. & Lassen, N.A., 1981: Visual cortex activation recorded by dynamic emission computed tomography of inhaled Xenon 133. – *Eur. J. Nucl. Med.* 6: 487-489.
- Paulson, O.B. & Lassen, N.A., 1981: Regional cerebral blood flow response to visual activation recorded by emission computerized tomography of inhaled Xenon-133. – *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 1: 23-24.
- Paulson, O.B. & Lassen, N.A., 1981: Regional ce-

- rebral blood flow in ischemic cerebrovascular disease recorded by emission computerized tomography of inhaled Xenon-133. – *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1, Suppl. 1: 469-470.
- Paulson, O.B. & Smith, R.J., 1981: Cerebral blood flow following normovolemic hemodilution in patients with high hematocrit. – *Ann. Neurol.* 9: 454-457.
- Hertz, M.M., Paulson, O.B., Barry, D.I., Christiansen, J.S. & Svendsen, P.A., 1981: Insulin increases glucose transfer across the blood-brain barrier in man. – *J. Clin. Invest.* 67: 597-604.
- Lassen, N.A., Henriksen, L. & Paulson, O.B., 1981: Regional cerebral blood flow by radioxenon – 133 inhalation and dynamic emission tomography. *Prog. Nucl. Med.* – 7: 110-117.
- Henriksen, L. & Paulson, O.B., 1981: Regional cerebral blood flow in stroke by Xenon – 133 inhalation and emission tomography. – *Stroke* 12: 284-288.
- Lauritzen, M., Alving, J. & Paulson, O.B., 1981: Orbital bruits and retinal artery pressure in internal carotid artery occlusion. – *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 83-1: 7-10.
- Trojaborg, W. & Olesen, J., 1981: EEG during attacks of common and classical migraine. – *Cephalalgia* 1: 63-66.
- Olesen, J., Krabbe, A.Æ. & Tfelt-Hansen, P., 1981: Methodological aspects of prophylactic drug trials in migraine. – *Cephalalgia* 1: 127-141.
- Larsen, B. & Lauritzen, M., 1981: Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. – *Ann. Neurol.* 9: 344-352.
- Tfelt-Hansen, P., Henriksen, L. and Larsen, B., 1981: The common attack may not be initiated by cerebral ischemia. – *Lancet* II: 438-440.
- Tfelt-Hansen, P., Henriksen, L. & Larsen, B., 1981: The common migraine attack may not be initiated by cerebral ischemia. – *J. Cerebral Blood Flow* 1, Suppl. 1: 514-515.
- Patlak, C.S. & Paulson, O.B., 1981: The role of unstirred layers for water exchange across the blood-brain barrier. – *Microvasc. Res.* 21: 117-127.
- Paulson, O.B., 1981: Regional cerebral blood flow measurement in man using Xenon-133: Two and three-dimensional methods. – Carney, A.L. & Anderson, E.M. (eds.): *Advances in Neurology*, vol. 30: Diagnosis and treatment of brain ischemia. Raven Press, New York, 1981.
- Henriksen, L., 1981: Cerebral blood flow studies in the clinical evaluation of drugs. – *Drugs and Methods in C.V.D. Proc. Int. Cerebrovasc. Dis. S.I.R. Scientific International Research*. Pergamon Press, Paris, 1981.
- Hertz, M.M., Barry, D.I., Sandahl-Christiansen, J. & Svendsen, P.A., 1981: Insulin and the blood-brain barrier glucose permeability in man. – *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1, Suppl. 1: 84-85.
- Sørensen, P.S., Paulson, O.B., Steiness, E. & Hansen, E.C., 1981: Essential tremor treated with propranolol: Lack of correlation between clinical effect and plasma propranolol levels. – *Ann. Neurol.* 9: 53-57.
- Tfelt-Hansen, P. & Krabbe, A.Æ., 1981: Ergotamine abuse. Do patients benefit from withdrawal? – *Cephalalgia* 1: 29-32.
- P., Lous, L. and Olesen, J., 1981: Prevalence and significance of muscle tenderness during common migraine attacks. – *Headache* 21: 49-54.
- P. & Nielsen, P.M., 1981: Mangelende effekt af nifedipin (Adalt[®]) på eksperimentel ergotisme. – *Ugeskr. Læg.* 143/48: 3226-3228.
- P. & Olesen, J., 1981: Arterial response to ergotamine tartrate in abusing and non-abusing migraine patients. – *Acta pharmacol. Toxicol.* 48: 69-72.

Pædiatrisk afdeling G:

Publikationer:

- Andersen, G.E., Christensen, N.C., Hjel, M., Bott, H., Lous, P., Friis-Hansen, B., 1981: Hyperlipemia among 1407 Danish children whose fathers have died from ischemic heart disease before age 45. – *Acta Paediatr. Scand.* 70: 843.
- Beck, B., Christensen, E., Brandt, N.J., Pedersen, M., 1981: Formiminoglutamic aciduria in a slightly retarded boy with chronic obstructive lung disease. – *J. Inher. Metab. Dis.* 4: 225.
- Bickel, H., Bachmann, C., Beckers, R., Brandt, N.J., Clayton, B.E., Corado, C., Feingold, H.J., Giardini, O., Hammersen, G., Schönberg, D., 1981: Neonatal massscreening for metabolic disorders. *Eur. J. Pediatr.* 137: 133.
- Brandt, N.J., Terenius, L., 1981: Hyper-endorphin syndrome in necrotizing encephalomyelopathy. (Letter). *New Engl. J. Med.* 304: 487.
- Gyldensted, C., Offner, H., Melchior, J.C., 1981: Multiple sclerosis with onset in a two-year old boy. *Neuropediatr.* 12: 75.
- Carlsen, N., Nielsen, O., Hertz, H., 1981: Neuroblastoma. *Acta Pæd. Scand.* 70: 61.
- Christensen, E., Jacobsen, B.B., Gregersen, N., Hjed, H., Pedersen, J.B., Brandt, N.J., Baekmark, U.B. 1981: Urinary excretion of succinylacetone and δ -aminolevulinic acid in patients with hereditary tyrosinemia. *Clin.Chim. Acta* 116: 331.
- Christiansen, C., Brandt, N.J., Ebbesen, F., Særdemann, H., Trolle, D., 1981: Bone mineral content during pregnancy in epileptics on anticonvulsant drugs and in the newborns. – *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 60: 501.

- Dyggve, H.V., Melchior, J.C., Clausen, J., 1981: The Dyggve-Melchior-Clausen syndrome. Follow-up and survey of present literature. – *Frontiers of Knowledge in Mental Retardation Vol II – Biomedical Aspects*, 1981, (Mittler P, ed.).
- Ebbesen, F., 1981: Bilirubin, reserve albumin for binding of bilirubin and pH in plasma during phototherapy (ordinary and double light) of term newborn infants. – *Acta Paediatr. Scand.* 70: 223.
- 1981: Effect of exchange transfusion on serum reserve albumin for binding of bilirubin and index of serum bilirubin toxicity. – *Acta Paediatr. Scand.* 70: 643.
- Brodersen, R., 1981: Albumin administration combined with phototherapy in treatment of hyperbilirubinaemia in low-birth-weight infants. – *Acta Paediatr. Scand.* 70: 649.
- Friis-Hansen, B., Lou, H.C., Lassen, N.A., Wimberley, P.D., 1981: The pathogenesis of cerebral hypoxic lesions and intraventricular hemorrhage in the newborn preterm infant. – *Intensive Care in the Newborn* (ed. Stern L, Sall B, Friis-Hansen B), III, Masson, New York 1981.
- 1981: Neonatal Diagnostik. Lægelig vurdering af livskvalitet ved livets begyndelse. – *Ugeskr. Læger* 143: 3325.
- Jacobsen, B.B., Brandt, N.J., 1981: Congenital hypothyroidism in Denmark. Incidence, types of thyroid disorders and age at onset of therapy in children born 1970-1975. – *Arch. Dis. Childh.* 56: 134.
- Hansted, L.C., Brandt, N.J., Haahr, J., Hummer, L., Munkner, T., Sørensen, S.S., 1981: Thyroxine-binding globulin deficiency in early childhood. Postnatal changes in serum concentrations of thyroid hormones and thyroid hormone-binding proteins. – *Acta Paediatr. Scand.* 70: 155.
- Lee, K., Melchior, J.C., 1981: Sodium valproate versus phenobarbital in the prophylactic treatment of febrile convulsions in childhood. – *Eur. J. Pediatr.* 137: 151.
- Diaz, M., Melchior, J.C., 1981: Temporal lobe epilepsy – Not a consequence of childhood febrile convulsions in Denmark. – *Acta Neurol. Scandinav.* 63: 231.
- Mednick, B., Michelsen, N.M., Zachau-Christiansen, B., Willumsen, A.L., 1981: A Danish birth cohort: a longitudinal prospective study of infants with transient neurological symptoms. I Prospective longitudinal research (eds. Mednick S A, Baert A E, Bachmann B P), pp. 84-92. – Oxford University Press, Oxford 1981.
- Melchior, J.C., 1981: Neuropathologie der Cerebralaparesen. Aktuelle Neuropädiatrie 2. – *Neuropediatri. suppl.* 1981.
- 1981: Politikens bog om barnet. Fra graviditet og fødsel til puberteten. – Politikens Forlag 1981.
- Müller, J., Skakkebæk, N.E., Lundsteen, C., 1981: Aneuploidy as a marker for carcinoma in situ testis. – *Acta path. microbiol. Scand. Sect A* 89: 67.
- Skakkebæk, N.E., 1981: Microspectrophotometric DNA measurements of carcinoma-in-situ germ cells in the testis. – *Int J. Androl. Suppl.* 4: 211.
- Petersen, S., Christensen, N.C., Jensen, K.M., Rysing, E., 1981: Serum indomethacin concentrations after intravenous administration to preterm infants with patent ductus arteriosus. *Acta Paediatr. Scand.* 70: 729.
- Rysing, E., 1981: Contrast Echocardiography: The descending thoracic aorta and the left atrial posterior wall in neonates. – *Acta Paediatr. Scand.* 70: 735.
- Schwartz, M., Brandt, N.J., 1981: Methylumbelliferyl-guanidino-benzoate reactive proteases: Normal values in three cystic fibrosis pregnancies. – *Lancet* 1981: II: 1226.
- Skakkebæk, N.E., Berthelsen, J.G., 1981: Carcinoma in Situ Testis and development of different types of germ cell tumours. – *Fortschritte der Andrologie* 1981 7: 89.
- Berthelsen, J.G., 1981: Carcinoma-in-situ of the testis and invasive growth of different types of germ cell tumours. A revised germ cell theory. – *Int. J. Androl.* 1981 Suppl. 4: 26.
- Berthelsen, J.G., Visfeldt, J., 1981: Clinical aspects of testicular carcinoma-in-situ. – *Int J Androl* 1981 Suppl 4: 153.
- Berthelsen, J.G., Grigor, K.M., Visfeldt, J., (eds.), 1981: Early detection of testicular cancer. – *Scriptor, København* 1981.
- Taudorf, K., Daugbjerg, P., Holsteen, V., Zachau-Christiansen, B., 1981: Myelomeningocelepatienters psykosociale problemer. – *Ugeskr. Læger* 143: 3199.
- Ulldall, P., Zachau-Christiansen, B., 1981: Betænkning om skolesundhedstjenesten. – *Ugeskr. Læger* 1981; 143: 3083.
- Wimberley, P.D., Friis-Hansen, B., 1981: The use of TcpO₂ monitoring in neonatal intensive care. – *Dan. Med. Bull.* 28: 37.
- Zachau-Christiansen, B., Mednick, B.R., 1981: Twelve-year follow-up status of low birthweight infants. – *Longitudinal Research* (eds. Schulsinger F, Mednick S A, Knop J). Boston, Nijhoff 1981: 162-175.
- B., Mednick, B., 1981: A Danish birth cohort. – *Prospective longitudinal research* (eds. Mednick S A, Baert A E, Bachmann B P) Oxford University Press 1981: 84-92.
- 1981: Follow-up of infants with perinatal hazards. – *Progress in Perinatal Neurology* (eds. Korobkin R, Guilleminault C). Baltimore, Williams & Wilkins 1981: 215-232.

*Radiologisk afdeling X:**Publikationer:*

- Brun, B., Laursen, K., Sørensen, I.N., Lorentzen, J.E., Kristensen, J.K., 1981: CT in retroperitoneal fibrosis. – *American Journal of Radiology* 137: 535-538.
- Eklöf, O., Galatius-Jensen, F., Pedersen, K.D., 1981: Malignant versus benign paravertebral widening in children. – *Pediatr. Radiol.* 11: 193-201.
- Ladefoged, K., Efsen, F., Christoffersen, J.K., Jar-num, S., 1981: Long-term parenteral nutrition. – *Scand. j. Gastroent.* 16: 913-919.
- Sandøe, E., Vilhelmsen, R., Efsen, F., 1981: Prinzmetal's variant angina. – *Acta Med. Scand.* 19XXI Suppl. 644: 34-37.
- Thomsen, H.S., Madsen, J.K., Thaysen, J.H., Damgaard-Petersen, K., 1981: Volume of polycystic kidneys during reduction of renal function. – *Urol. Radiol.* 3: 85-89.
- Thomsen, J., Reiter, S., Borum, P., Tos, M., Jensen, J., 1981: Tomography of the internal acoustic meatus. – *J. Laryng. Otol.* 95: 1191-1204.
- Walter, S., Olesen, K.P., 1981: Urininkontinens hos kvinder. – *Nordisk Medicin* 96: 304.

*Thoraxkirurgisk afdeling R:**Publikationer:*

- Aggestrup, S., 1981: Chest Pain and Invagination of Gastric Folds into the Oesophagus. A case report. – *Acta Med.Scand. Suppl.* 644: 66-68.
- Aggestrup, S., Carstensen, H.E., Sørensen, A., Sørensen, H.R., 1981: Computerized 12-hour simultaneous ECG, pressure- and pH-probe investigation of the oesophagus. Method and reference values in healthy individuals. – *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 41.
- Astrup, J., Sørensen, H.R., 1981: Inhibition of Cerebral Metabolism by Lidocaine. – *Eur. Neurol.* 20: 221-224.
- Skovsted, P., Gjerris, F., Sørensen, H., R., 1981: Increase in Extracellular Potassium in the Brain during Circulatory Arrest: Effects of Hypothermia, Lidocaine, and Thiopental. – *Anesthesiology* 55: 256-262.
- Sørensen, A., Møller, P., Sørensen, H.R., 1981: Inhibition of Cerebral Oxygen and Glucose Consumption in the Dog by Hypothermia, Pentobarbital, and Lidocaine. – *Anesthesiology* 55: 263-268.
- Sørensen, A., Møller, P., Sørensen, H.R., 1981: Oxygen and Glucose Consumption related to $\text{Na}^+\text{-K}^+$ transport in the canine brain. – *Stroke* 12: 726.

*Øjenafdeling E:**Publikationer:*

- Edmund, J., 1981: Ein einfaches System zur elektronenrechnerischen Einordnung von Vitrektomie-Journalen. – *Ber. Dtsch. Ophthalmol. Ges.* 78: 671-674.
- 1981: Kortfattet lærebog i øjensygdomme. – Forlaget for faglitteratur, 2. udgave.
- Gregersen, E., 1981: Rettidig fotokoagulation af diabetisk retinopati. – *Ugeskrift for læger*, 143: 999-1000.
- 1981: Keratoplasty in babies with sclerocornea. – *Development in ophthalmology*, VOL. 5, Karger, Basel.
- 1981: Kortfattet lærebog i øjensygdomme, Forlaget for faglitteratur, 2. udgave.
- Lund-Andersen, H., 1981: Microvascular permeability in diabetic patients. – *Bibl. Anat.* 20: 675-678.
- 1981: The blood-retinal barrier permeability in diabetic retinopathy. – *Acta ophthal.* 59: 689-694.
- Olsen, B. K., 1981: The blood-retinal barrier permeability in diabetic retinopathy. – *Acta ophthal.* 59: 689-694.

*Øreafdeling F:**Publikationer:*

- Buch, N.H., Tommerup, B., Prytz, S., 1981: Parafininjektion ved ensidig recurrensparase. – *Ugeskr. Læger* 143: 3382-84.
- Kristensen, H.K., Thomsen, K.A., 1981: Neoglottic reconstruction a.m. Staffieri after total laryngectomy. (Med P. Bretlau, O. Elbrønd, O. Greisen, K. Jørgensen, H. Sørensen). – *Nordiske oto-laryngolog-kongres, Åbo 1981.* – *Publiceres i Acta laryngologica.*
- Thomsen, K.A., Lærebog i øre-næse-mund- og hals-sygdomme. (med O. Jepsen). – 6. udg. 1981.

*Øre-næse-halsafdelingen:**Publikationer:*

- Munch, E., Gomez, G., Mygind, N., 1981: An open comparison of dosage frequencies of beclomethasone dipropionate in seasonal allergic rhinitis. – *Clin Allergy* 11: 303-9.
- Mygind, N., 1981: Allergie nasali. – *Padova: Liviana Editrice*, 1-439.
- Borum, P., 1981: Inhibition of hay-fever symptoms by intranasal fenoterol. – *Borelli S, Dünge-man H, eds. Fortschritte der Allergologie und*

- Dermatologic. Basel: IMP Verlagsgesellschaft, 313-7.
- Thomsen, J., 1981: Allergic disorders of the ear. - Lessof MH, ed, Immunological and clinical aspects of allergy. Lancaster: MTP Press, 357-63.
 - Meistrup-Larsen, K.-I., Thomsen, J., Thomsen, V.F., Jesefsson, K., Sørensen, H., 1981: Penicillin in acute otitis media. A double-blind, placebo-controlled trial. - Clin Otolaryngol 6:5-13.
 - 1981: Pathophysiology of allergic rhinitis. - Norman PS, ed, Allergic rhinitis. The state of the art. New Jersey: Communication Media for Education, 3-6.
 - Borum P., Pedersen M., 1981: The nose. - Clark TJH, ed, Clinical investigations of respiratory diseases. London: Chapman & Hall, 1981: 150-65.
- Pedersen, M., Nielsen, M.H., Mygind, N. Kartagener's syndrome. Preliminary report on cilia structure, function and upper airway symptoms. - Chest 1981: 80, 858-65.
- Sørensen, H., Pedersen C.B., Mygind, N., eds. 1981: Øvre Luftvejsinfektioner. København: Astra. 1981: 1-240.
- 2: Klinisk sektion IV: Københavns Kommunes Hvidovre Hospital**
- Anæstesiologisk afdeling:*
- Publikationer:*
- Ahnefeld, F.H., Ruben, H., 1981: Heimlich-Handgriff. - Notfall Medizin.
- Eriksen, H. O., Gabrielsen, J., Friberg, S., Clemmensen, I., 1981: Fibronektins patofysiologiske betydning hos den kritisk syge patient. - Ugeskr. Læger 143.
- Espersen, F., and Gabrielsen, J., 1981: Pneumonia due to staphylococcus aureus during mechanical ventilation. - J. Infect. Dis.
- and Gabrielsen, J., 1981: Staphylococcus aureus pneumonia as a complication during treatment of neurosurgical patients with mechanical ventilation. - Scand. J. Infect. Dis.
- Gabrielsen, J., 1981: Metodeændring i CPAP-behandling. - Ugeskr. Læger 143.
- Ruben, H., 1981: A new anaesthetic breathing system. - Brit. J. Anaesth.
- 1981: Universelt anæstesisystem med automatisk dumping. - Ugeskr. Læger 143.
 - Gabrielsen, J., 1981: Indstilling af overskudsventil og insuffleret minutvolumen i det halvlukkede anæstesisystem. - Ugeskr. Læger 143.
- Siemkowicz, E., 1981: Brain mannitol and succrose uptake after cerebral ischemia. Effect of hyperglycemia. - Acta physiol. scand.
- 1981: Hyperglycemia in the reperfusion hampers recovery from cerebral ischemia. Acta neurol. scand.
 - 1981: Brain extracellular ion composition and EEG activity following 10 minutes ischemia in normo- and hyperglycemic rats. - Stroke.
- Dermato-venerologisk afdeling:*
- Publikationer:*
- Christensen, J.D., Søndergaard, J., 1981: Klamydia-infektion. - Komiteen for Sundhedsoplysning »MER om Kønssygdomme«.
- 1981: Faktorer af betydning for glucocortikoiders lokale anvendelse. - Astra information Draco.
- Frentz, G., Wadskov, S., Kassis, V., 1981: Ethambutol induced lichenoid eruption. - Acta Dermatovener (Stockh.).
- Kassis, V., Mortensen, T., Søndergaard, J., 1981: Prostaglandin E₁ in suction-separated human epidermal tissue in primary irritant dermatitis. - Acta Dermatovener (Stockh.).
- Søndergaard, J., 1981: Inhibition of prostaglandin synthesis by topically applied Flurbiprofen in human primary irritant dermatitis. - Drug Development Res.
- Mortensen, T., Clemmensen, I., Søndergaard, J., 1980: Fibrinogen/Fibrin Abbauprodukte in Eksudaten bei Blasenbildungen. - Dermatosen Extracuta Dermatologica.
- Nyfors, A., 1980: Methotrexate Therapy of Psoriasis. Effect and Side Effects with Particular Reference to Hepatic Changes. A Survey. - Lægeforeningens Forlag. (Disputats).
- Perdrup, A., Jørgensen, B.B., Pedersen, N.S., 1981: The profile of neurosyphilis in Denmark. - Acta Dermatovener (Stockh.).
- Søndergaard, J., Kassis, V., Knudsen, L., Wadskov, S., Wanscher, B., Weismann, K., 1980: Cromones in Atopic Dermatitis. - Arch. Dermatol. Res.
- Kassis, V., Wadskov, S., 1980: Dermatologi og venerologi. - Postgraduat lærebog. Chr. Ejlers Forlag.
 - 1981: Dermato/venerologi, 2. udg. - Basisbog Munksgaard.
 - Kassis, V., 1980: Warning Signs in dermatology. Textbook for General Practitioners. - Schering Corporation U.S.A.

*Klinisk kemisk afdeling:**Publikationer:*

- Clemmensen, I., Thorsen, S., Müllertz, S., Petersen, L.C., 1981: Properties of three different molecular forms of the α_2 -plasmin inhibitor from human plasma. – *Eur. J. Biochem.* 120: 105-112.
- Thorsen, S., Suenson, E., Müllertz, S. & Kok, P., 1981: Transformation of plasminogen and the selective degradation of fibrin. – Davidson, J.F., Nilsson, I.M. & Åstedt, B. (eds): *Progress in Fibrinolysis*, Volume V, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne & New York 1981: 119-124.

*Den kirurgiske blok:**Publikationer:*

- Brocks, P., Dahl, C., Wolf, H., Transbøl, I., 1981: Do thiazides prevent recurrent idiopathic renal calcium stones? Preliminary results of a double blind controlled study. – *Lancet* II, 124-125.
- Ebbelhøj, J., Sørensen, B., & Thomsen, M.: 1981: Brandskader. – *Ugeskr. Læger* 143: 3246-3247.
- Hammer, A., 1981: Svære neurologiske skader som følge af trampolinspring. – *Ugeskr. Læger* 143: 2970-2974.
- Hemmingsen, L., Rasmussen, F., Skaarup, P. Wolf, H., 1981: Urinary protein profiles in patients with urothelial bladder tumours. – *Brit. J. Urol.* 53: 324-329.
- Jess, P., Bjerregaard, B., Brynitz, St., Holst-Christensen, J., Kalaja, E., Lund-Kristensen, J., 1981: Acute Appendicitis. Prospective Trial Concerning Accuracy and Complications. – *Am. J. Surg.* 141: 232-234.
- Malchow-Møller, A., Matzen, P., Bjerregaard, B., Hilden, J., Holst-Christensen, J., Stæhr Johansen, T., Altman, L., Thomsen, C., Juhl, E., 1981: Causes and Characteristics of 500 Consecutive Cases of Jaundice. – *Scand. J. Gastroent.* 16: 1-6.
- Nilsson, T., 1981: Mechanical properties of Prolene, Ethilon and surgical steel loops. – *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.* 15: 111-115.
- 1981: Closure of the abdominal wound with single-layer and double-layer technique. – *Acta Chir. Scand.* 147: 399-403.
- Steen, J., Muchardt, O. Sørensen, B., 1981: Depressed gastrin secretion in burns. – *Burns*, 8: 19-20.
- Sørensen, B., Thomsen, M., 1981: The cost of burn injuries in Denmark. – *Burns*, 7: 162-165.
- Petersen, E.K., Fisker, N.P., Steensen, J.P., 1981: Acute Excision or Exposure Treatment? – *Acta Chir. Plast.* 23, 2: 67-73. – *Rivista Italiana di Chirurgia Plastica*, 13: 11-16. (Proceedings of the In-

ternational Symposium on Burns, Padova, Sept. 80).

- 1981: Forsikringsmæssig vurdering af den plastikkirurgiske patient. Den plastikkirurgiske speciallægeklæring. – *Nordisk Forsikringstidsskrift.* 4: 265-269.
- Theodossi, A., Knill-Jones, R.P., Skene, A., Lindberg, G., Bjerregaard, B., Holst-Christensen, J., Williams, R. 1981: Inter-observer variation of symptoms and signs in jaundice. – *Liver*: 1: 21-32.
- Vilén, M., Wolf, H., Rasmussen, F., 1981: Immunological characterization of cell lines established from malignant and normal human urothelium. – *Eur. J. Cancer.* 17: 321-327.
- Wolf, H., Rasmussen, F., 1981: Follow-up investigations of bladder cancer patients by titration of natural and specific lymphocyte mediated cytotoxicity. Prognostic significance of specific reactivity. – *Cancer Immunol. Immunother.* 10: 171-180.
- Wolf, H., Langvad, E., Hydén, H., 1981: The clinical course in patients with renal carcinoma subjected to extracorporeal immunoabsorption. – *Brit. J. Urol.* 53: 89-94.

*Den medicinske blok, endokrinologisk afsnit:**Publikationer:*

- Christiansen, I., Drivsholm, A., Halberg, P., Juhl, E., Karle, H., Krag, E., Lorenzen, I., Quaade, Fl., Transbøl, I., 1981: 5½ års erfaringer med skiftetjeneste for reservelæger ved Hvidovre hospitals medicinske blok. – *Ugeskr. Læger* 143: 1952-55.
- Finne, U., Larsen, U., Andersen T., 1981: Lavkaloridiet med proteinpulver ett alternativt diætetisk behandlingsprincip ved uttalt adipositas. – *Kjøkkenskriveren (Norsk Foren. Ernær. Diætetikk)* 20: 12-16.
- Larsen, U., Andersen T., 1981: Uttalt adipøse behandlet med gastroplastikk. En ny pasientgruppe med behov for profesjonell kostvejledning. – *Kjøkkenskriveren (Norsk Foren. Ernær. Diætetikk)* 20: 8-10.
- Larsen, U., Hyldstrup, L., Andersen, T., 1981: Diætetisk behandling af den moderat adipøse patient – Hvilken rolle kan højtlødig, mineralberiget proteinpulver spille? – *Husholdningslæreren* 52: 524-529. – *Økonomaen* 59 (23/24): 22-25.
- Larsen, U., Finne, U., Andersen, T., 1981: Very-lowcalorie diet – et medicinsk alternativ i behandlingen af svær adipositas. – *Husholdningslæreren*, 52: 88-92. – *Økonomaen* 59(5): 7-10.
- Finne, U., Andersen, T., 1981: Gastroplastik-patienten – en ny udfordring til kliniske diætassistenter. – *Økonomaen* 59(5): 4-6.

- Malchow-Møller, A., Larsen, S., Hey, H., Stokholm, K.H., Juhl E., Quaade, F., 1981: Ephedrine as an anorectic: the story of the 'Elsinore pill'. – *Int. J. Obesity* 5: 183-87.
- Quaade, F., 1981: Surgical treatment of Obesity. Recent Advances in Obesity Research: III. – Proceedings of the 3rd International Congress of Obesity: 318-29.
- 1981: Jejunoileostomi som adipositasbehandling – på vej ud. En randomiseret klinisk undersøgelse sammenlignet med en litteraturgennemgang. *Ugeskr. Læger* 143: 599-603.
- Schlichting, P., Højlund-Carlson, F., Quaade, F., 1981: Comparison of self-reported height and weight in women and men. – *Int. J. Obesity* 5: 67-76.
- Stokholm, K.H., 1981: Decrease in serum free triiodothyronine after jejuno-ileal bypass for obesity. – *Int. J. Obesity* 5: 171-76.
- Stokholm, K.H., Højlund-Carlson, P.E., Brøchner-Mortensen, J., 1981: Glomerular filtration rate after jejunoileal bypass for obesity. – *Int J Obesity* 5: 77-80.
- Lauritsen, K.H., Larsen, S., 1981: Reduced glycosuria during guar gum supplementation in non-insulindependent diabetes. A double-blind, randomised cross-over study. – *Dan. Med. Bull.* 28: 41-42.
- Wollesen, F., Andersen, T., Karle, A., 1981: Klinisk afprøvning af bromokriptins størrelsesreducerende virkning på hypofyse tumorer. – *Ugeskr. Læger* 143: 3534-3538.

Den medicinske blok, hæmatologisk afsnit:

Publikationer:

- Jacobsen, N., Drivsholm, Aa., Strandberg, N., Brandt, M., 1981: Immunoglobulin synthesis by myeloma cells in continuous bone marrow culture. – *Exp. Hematology* 9 (Suppl.): 48.

Den medicinske blok, kardiologisk afsnit:

Publikationer:

- Aagesen, J., Glud, B. Sand, Nielsen, Poul Ebbe, Christiansen, I., 1981: Anvendelse af heparin i behandlingen af akut lungeemboli. – *Ugeskr. Læger* 143: 1952-55.
- Christiansen, I., Drivsholm, A., Halberg, P., Juhl, E., Karle, H., Krag E., Lorenzen, I., Quaade, F.L., Transbøl, I., 1981: 5½ års erfaringer ved skiftetjeneste for reservelæger ved Hvidovre Hospitals medicinske blok. – *Ugeskr. Læger* 143: 861-62.
- Christiansen, Ib, 1981: Hjertearytmibehandling med beta-receptorblokerende midler. – *Betare-*

ceptor blokerende midler. Klinisk anvendelse. (Ed.: E. Boye). I.C.I. – Pharma: 65-72.

- Larsen, S., Lauritsen, K.B., Christiansen, Ib, 1981: Oral Glucose Tolerance, Insulin and Gastric Inhibitory Polypeptide Secretion in Patients Recovered from Acute Myocardial Infarction. Artikel. *Diabetologia* 21: 235-36.
- Lauritzen, J.B., Højgård, L., Nielsen, P.E., Christiansen, I., 1981: Rygevaner blandt danske læger. Artikel. *Ugeskr. Læger* 143: 2392-95.
- Nielsen, B. Lyager, Christiansen, Ib, 1981: Anvendelse af beta-receptor-blokerende præparater hos patienter med myokardieinfarkt. – *Betareceptor blokerende midler. Klinisk anvendelse.* (Ed.: E. Boye). I.C.I. – Pharma: 65-72.

Den medicinske blok, reumatologisk afsnit:

Publikationer:

- Junker, P., Helin, G., Lorenzen, I., 1981: Effect of D-penicillamine on collagen, glycosaminoglycans, DNA and RNA of granulation tissue and connective tissue of skin, bone and aorta in rats. – *Acta Pharmacol. et Toxicol.* 48: 300-310.
- Helin G., Lorenzen, I., 1981: Effect of different doses of D-penicillamine and combined administration of D-penicillamine and methylprednisolone on collagen, glycosaminoglycans, DNA and RNA of granulation tissue, skin, bone and aorta in rats. *Acta Pharmacol. et Toxicol.* 49: 366-380.
- Højlund, B., Junker, P., Christoffersen, P., Lyon, H., Lorenzen I., 1981: The effect of D-penicillamine and methylprednisolone on the morphology of experimental granulation tissue in rats. *Acta Path. Microbiol. Scand., Section A.*
- Lorenzen, I., 1981: Pharmacological control of inflammatory connective tissue diseases. – *Progress. in Clin. and Biol. Res.* 54: 209-219.

Neuromedicinsk afdeling:

Publikationer:

- Fog, R., Pakkenberg, H., 1981: Neuroleptic-induced »tardive Tourette's syndrome« and neurotoxicity. – *Clinical Pharm. in Psychiatry*, ed. by Usdin, E., Dahl, S., Gram, L., Lingjærde, O., Macmillan, London: 385-87.
- Pakkenberg, H., 1981: Age-related changes in ³H-uridine uptake in the mouse. – *Journal of Gerontology* 36, No. 6: 680-681.
- Friis, M.L., Paulson, O., Hertz, M., Bolwig, T., 1981: Blood-brain barrier permeability of eldopa in man. – *Eur. Journal Clin. Invest.* 11: 231-234.
- Broeng-Nielsen, B., Sindrup, E., Lund, M., Fogh-Andersen, P., Hauge, M., 1981: Facial clefts

- among epileptic patients. – Arch. Neurology 38: 227-229.
- Larsen, N., Pakkenberg, H., Damsgaard, E., Heydorn, K., World, S., 1981: Distribution of arsenic, manganese, and selenium in the human brain in chronic renal insufficiency, Parkinson's disease, and amyotrophic lateral sclerosis. Journal of the Neurological Sciences 51: 437-446.
- Pakkenberg, H., 1981: Beta-blokade ved tremor. – Beta-receptor blokerende midler. Klinisk anvendelse. Udgivet af Ernst Boye. ICI-Pharma, København: 80-83.
- 1981: Behandling af neurologiske dyskinesier. – Månedsskrift for praktisk lægegerning: 31-38.
- Thornval, G., Nielsen, C.J., Trolle, V., 1981: Results of thermocoagulation of ganglion gasseri against trigeminal neuralgia. – The Scand. Neurosurg. Soc.: 10.
- Patologisk afdeling:*
- Publikationer:*
- Baptista, A., Bianchi, L., de Groote, J., Desmet, V.J., Gedigk, P., Korb, G., MacSween, R.N.M., Popper, H., Poulsen, H., Scheuer, P.J., Schmid, M., Thaler, H., Wepler, W., 1981: Alcoholic Liver Disease: Morphological Manifestations. – Lancet, March 28, 1981: 707-711.
- Christensen, E., Fauerholdt, L., Schlichting, P., Tygstrup, N., Poulsen, H., Juhl, E. & the Copenhagen Study Group for Liver Diseases, 1981: Aspects of the Natural History of Gastrointestinal Bleeding in Cirrhosis and the Effect of Prednisone. – Gastroenterology 5: 944-952.
- Christoffersen, P., Poulsen, H., 1981: Speciel patologisk Anatomi. – Munksgaard, København 1981.
- The Copenhagen Pancreatitis Study Group, 1981: An Interim Report from a Prospective Epidemiological Multicentre Study. – Scand. J. Gastroent. 16: 305-312.
- Gluud, C., Hardt, F., Aldershvile, J., Christoffersen, P., Lyon, H., Nielsen, J.O., 1981: Isolation of Mallory bodies and an attempt to demonstrate cell mediated immunity to Mallory body isolate in patients with alcoholic liver disease. – J. Clin. Pathol. 34: 1010-1016.
- Greiff, J., 1981: Bone Healing in Rabbits after Compression Osteosynthesis, Studied by Tc-99m (Sn) Polyphosphate Scintimetry and Autoradiography. J. Nucl. Med. 22: 693-698.
- 1981: The time course of ⁹⁹Tc^m-Sn-polyphosphate scintimetry of normally healing tibial fractures in man. – Injury 13: 69-75.
- Hansen, N.E., Clausen, P.P., Karle, H., Christoffersen, P., 1981: Tissue and Plasma Lysozyme in Hodgkin's Disease. – Scand. J. Haematol. 27: 186-192.
- Juhl, E., Schlichting, P., 1981: Die Problematik der Therapie bei chronisch-aktiver Hepatitis. – Dtsch. med. Wschr. 106: 184-185.
- Kryger, P., Schlichting, P., Dietrichson, O., Juhl, E. & Copenhagen Hepatitis Acuta Programme (CHAP), 1981: Sikkerheden ved den kliniske diagnose akut hepatitis. – Ugeskr. Læg. 143: 737-741.
- Lauritzen, K., Gluud, C., Henriksen, J., Christoffersen, P., 1981: Posthepatisk veneokklusion (Budd-Chiari's syndrom) – diagnosticering belyst ved sygehistorier. – Ugeskr. Læg. 143: 2439-2441.
- Schlichting, P., Høilund-Carlsen, P.F., Quaade, F., 1981: Comparison of self-reported height and weight with controlled height and weight in women and men. – International Journal of Obesity 5: 67-76.
- Fauerholdt, L., Christensen, H., Poulsen, H., Juhl, E., Tygstrup, N. and The Copenhagen Study Group for Liver Diseases, 1981: Clinical relevance of restrictive morphological criteria for the diagnosis of cirrhosis in liver biopsies. – LIVER 1: 56-61.
- Thomsen, F., Jensen, H.C., Thomsen, P., 1981: Leverpåvirkning efter nomifensin (Alival[®]). – Ugeskr. Læg. 143: 1331-1332.
- P. Reinicke, V., 1981: Ground glass inclusions in liver cells in an alcoholic treated with cyanamide (Dipsan). – LIVER 1: 67-73.
- Røntgenafdelingen:*
- Publikationer:*
- Al-kasseab, S., Olsen, T.S., Skriver, E.B., 1981: Blood-brain barrier integrity in patients with cerebral infarction investigated by computed tomography and serum-CSF-albumin. Acta Neurol. Scand. 64: 438-445.
- Andersen, S., Nielsen, S.F., Nielsen, L.P., Hansen, E.B., Pedersen, H.R., 1981: Metyl bromidforgiftning. – Ugeskr. Læg. 143: 2583-2585.
- Christensen, J., Kristensen, M., Hansen, E.B., 1981: Transistoriske ekstraperitoneale blærehernier (»blæreøren«). – Ugeskr. Læg. 143: 2897-2898.
- Karle, A. & Hansen, E.B., 1981: A »new line« in radiology. – British Journal of radiology 54: 691-693.
- Olsen, T.S., Larsen, B., Skriver, E.B., Herning, M., Enevoldsen, E., Lassen, N.A., 1981: Focal Cerebral Hyperemia in Acute Stroke. Incidence, Pathophysiology and Clinical Significance. – Stroke 12, 5: 598-607.
- Skriver, E.B., 1981: Patterns of regional cerebral

- blood flow in acute stroke. – *Scand. J. Rehab. Med.* 13: 57-63.
- Herning, M., Skriver, E., Larsen, B., Lassen, N.A., 1981: Postischemic hyperemia as evidence of spontaneous recanalization of an occluded artery in stroke. – Meyer, J.S. (ed): *International Congress Series, No. 532 Cerebral Vascular Disease 3*, Salzburg, September 24-27, 1980. – *Excerpta Medica*, ISBN Elsevier North-Holland O 444 90197 3.
 - Skriver, E., Herning, M., Larsen, B., Lassen, N.A., 1981: Focal cerebral hyperemia in cerebral arterial occlusion. Incidence and pathophysiology in a consecutive series. – Meyer, J.S. (ed): *International Congress Series no 532 Cerebral Vascular Disease 3*, Salzburg, September 24-27, 1980. *Excerpta Medica*, ISBN Elsevier North-Holland O 444 90197 3.
- Skriver, E.B., Olsen, T.S., 1981: Transient disappearance of cerebral infarcts on CT scan, the so-called fogging effect. – *Neuroradiology* 22: 61-65.
- Wollesen, F., Andersen, T. & Karle, A., 1981: Klinisk afprøvning af bromokriptins størrelsesproducerende virkning på hypofyse tumorer. – *Ugeskr. Læger* 143: 3534-3538.
- Øjenafdelingen:*
- Publikationer:*
- Boesen, Torben, 1981: Vitalfarvning af det ydre øje. – *Ugeskr. Læger* 143: 2343-2345.
- Glud, Benedicte Sand, Boesen, T., Norn, M.S., 1981: Fedtvehiklets virkning på cornea og conjunctiva. – *Ugeskr. Læger* 143: 2345-2347.
- Elmer, J., Fahmy Y.A., Nyholm, M., Nørskov, K., 1981: Contactlenses in the treatment of strabismic amblyopia. – *Acta Ophthalmologica* 59: 546-552.
- Norn, M.S., 1981: Peroperative protection of cornea and conjunctiva. – *Acta Ophthalmologica* 59: 587-595.
- 1981: The 25th. Nordic Ophthalmologist Congress *Acta Ophthalmologica* 59: 625-626. (Forfatteren er hovedredaktør for *Acta Ophthalmologica*).
 - 1981: Conjunctival cytology and corneal grafting *Acta Ophthalmologica* 59, 810-819.
 - Halberg, P., 1981: Øjenforandringer hos patienter med reumatiske sygdomme. *Artroser* 4, 34-38, Sandoz Kbh.
 - 1981: Vitalfärbung des äusseren Auges – *Contactologia* 3: 29-37.
 - 1981: L'acarien *Demodex folliculorum* kominis – son importance en ophtalmologie. – *Contactologia* 3: 98-102.
 - 1981: Den første øjenkonsulent på Grønland. *Medicinsk Forum* 34: 71-78.

- 1981: Akut infektiøs bakteriel conjunctivitis. *Månedsskr. prakt. Lægegern.* 59: 682-692.
- 1981: Øjets aldring. – *Månedsskr. prakt. Lægegern.* 59: 735-750.
- 1981: Medredaktør og medforfatter af *Oftalmologisk håndbog for optikere* – (Erhvervsskolernes forlag, Odense).
- 1981: *Øjensygdomme*. – Basisbog 2. udgave, Munksgaard, Kbh.
- 1981: Noter og strengtegninger. – *FADL Kbh.* 4. udgave.

3: Klinisk sektion V: Københavns Amts sygehus i Gentofte

Dermatologisk afdeling:

Publikationer:

- Avnstorp, C., Hamann, K., 1981: Neglelakeksem. – *Ugeskr. Læg.* 143: 2504.
- Clemmensen, O.J., Hjorth, N., Gram, H.J., 1981: »Mayonnaise – eczem« i en vuggestue. – *Ugeskr. Læg.* 142: 2725-2726.
- Hamann, K., 1981: Klinisk relevans af kutanprøver hos børn med atopisk dermatit. – *Ugeskr. Læg.* 143: 200-203.
- Skov, P.S., Avnstorp, C., 1981: Aethoxysklerol. En Histaminliberator? – *Ugeskr. Læg.* 143: 822-823.
- Hjorth, N., 1981: Contact Dermatitis in Children. – *Acta Dermato-Venereol. suppl.* 95, 36-39.
- 1981: Occupational dermatitis in the catering industry. – *Brit. J. of Derm.* 105, Suppl. 21: 37-40.
 - Jacobsen, M., Valeur, G., Helles, Aa., Bechgaard, E., 1981: Reformuleret Hydrokortison salve 1% og Hydrokortison creme 1%, DAK. – *Arch. for Pharmaci og Chemi* 88: 542-548.
 - Maibach, H., Fregert, S., Magnusson, B., Pirilä, V., Wilkinson, D., Maltén, K., Meneghini, C., Bandmann, H.J., LaChapelle, J.M., Calnan, C., Cronin, E., 1981: Quantification of The Excited Skin Syndrome. – *Contact Dermatitis* 8: 78.
 - Schmidt, H., Salde, L., 1981: A Double-Blind Trial of Budesonide Ointment and Betamethasone-17-Valerate Ointment in Psoriasis. – *J. Int. Med. Res.* 9: 236.
- Hofmann, H., Schulsinger, C., Hamann, K., 1981: Alstroemeria eksem. Et nyt erhvervseksem i Danmark. – *Kasuistik. Ugeskr. Læg.* 143: 754.
- Kroon, S., 1981: Contact dermatitis from oleyl polypeptide in Xeruminex^R ear drops. – *Contact Dermatitis* 7: 271-272.
- Menné, T., 1981: Nikkel Allergi. – *Arbejds miljø-fondet*.

- Menné, T., 1981: Nickel Allergy – Reliability of Patch Test. – *Dermatosen in Beruf und Umwelt* 29: 156-160.
- Andersen, K.E., Larsen, E., Solgaard, P., 1981: Pharmacokinetic comparison of seven 8-methoxypsolen brands. – *Acta Dermato-Venercol.* 61: 137-140.
- Roed-Petersen, Jytte, 1981: Behandling af ulcer cruris med varihesive (R)/ Stomahesive (R). – *Månedsskr. f. prakt. lægegerning*, august: 524-531.
- Worm, A.M., Taaning, E., Rossing, N., Parving, H.H., Clemmensen, O.J., 1981: Distribution and degradation of albumin in extensive skin disease. *Br.J. Dermatol.* 104: 389-396.
- Zaric, D., Worm, A.M., Stahl, D., Clemmensen, O.J., 1981: Capillary microscopy of the nailfold in psoriatic and rheumatoid arthritis, 10: 249-252.
- bral blood flow (rCBF) in man. – *Cephalalgia* 1: 7-10.
- Krabbe, A.Æ., Tfelt-Hansen, P., 1981: Methodological aspects of prophylactic drug trials in migraine. – *Cephalalgia* 1: 127-141.
- Tfelt-Hansen, P., Henriksen, L., Larsen, B., 1981: The common migraine attack may not be initiated by cerebral ischemia. – *Lancet* 2: 438-440.
- Larsen, B., Lauritzen, M., 1981: Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classical migraine. – *Ann. Neurol.* 9: 344-352.
- Tfelt-Hansen, P., Olesen, J., 1981: Arterial response to ergotamine tartrate in abusing and non-abusing migraine patients. – *Acta pharmacol. toxicol.* 48: 69-72.
- Lous, I., Olesen, J., 1981: Prevalence and significance of muscle tenderness during common migraine attacks. – *Headache* 21: 49-54.

Kirurgisk afdeling H:

Publikationer:

- Abrahamsson, L.-O., Olesen, P. Rosenkilde, Mathiesen, F.R., 1981: Uterocoele in Adults. A follow-up study of 28 adult patients treated with transurethral diathermy incision. – *Scand. J. Urol. Nephrol.* 15: 239-42.
- Bengtsson, J., Mathiesen, F.R., 1981: A mathematical model. – *VASA* 10: 32-35.

Medicinsk afdeling:

Publikationer:

- Christensen, B.E., Jønsson, V., Videbæk, A., 1981: Milten ud af mørket. – *Ugeskr. Læg.* 143: 1778-80.
- Clemmesen, L., Hansen, M. Mørk, Mogensen, L., Thiede, T., Videbæk, A., 1981: The Application of Simple Blood and Bone Marrow Variables in Prediction of Acute Leukaemia in Patients with Acquired Bi- or Pancytopenia. – *Scand. J. Haematol.* 27, 193-200.
- Jønsson, V., Christensen, B.E., Videbæk, A., 1981: Quantitation of Complement C3b and Ccd surface receptors on neoplastic IgM positive B lymphocytes. – *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 89: 269-74.

Neuromedicinsk afdeling:

Publikationer:

- Lauritzen, M., Trojaborg, W. Olesen, J., 1981: EEG during attacks of common and classical migraine. – *Cephalalgia* 1: 63-66.
- Olesen, J., 1981: Effect of serotonin on regional cere-

Øjenafdelingen:

Publikationer:

- Gregersen, E., Larsen, H.-W., 1981: Rettidig fotokagulation af diabetisk retinopati. – *Ugeskr. Læger* 143: 999.
- Frost-Larsen, K., Larsen, H.-W., Simonsen, S.E., 1981: The value of dark-adaption as a prognostic tool in diabetic retinopathy. – *Metabol. Pediatr. Ophthalmol.* 5: 39.
- K., Larsen, H.-W., Simonsen, S.E., 1981: Value of electroretinography and dark adaption as prognostic tools in diabetic retinopathy. – *Dev. Ophthalmol.* 2: 222.

Øreafdelingen:

Publikationer:

- Bonding, P., Tos, M., 1981: Middle ear pressure during pathological conditions of short duration of the nose and throat. – *Acta Otolaryng.* 92: 63.
- Bretlau, P., Dabelsteen, E., Holmstrup, P., 1981: A Method for studying cholesteatoma in vivo. With special attention to epithelial-mesenchymal interaction. – *Clin. Otolaryng.* 6: 81.
- Sørensen, Chr. Hjort, Jørgensen, M. Balslev, Dabelsteen, E., Holmstrup, P., 1981: Experimental studies of cholesteatoma. In vivo studies of epithelial – mesenchymal interaction and bone resorption in the immunodeficient »nude« mice. – *Acta Otolaryng.* 91: 575.
- Hansen, H.J., Causse, J., Causse, J.B., 1981: Otopongioses. Morphological and microchemical investigation after NaF-treatment – *J. Otolaryng. Head and Neck Surgery* 89: 646.

- Buschardt, K., Dabelsteen, E., Bretlau, P., 1981: Passive transfer of pemphigus anti-serum. Transplant of human oral mucosa to athymic nude mice binds pemphigus antibodies in vivo. – J. Invest. Dermatol. 76: 171.
- Holm-Jensen, S., Sørensen, Chr. Hjort, Tos, M., 1981: Repetitive tympanometric screenings in 4-year-old children. Seasonal influence on secretory otitis and tubal dysfunction. – ORL 43: 164.
- Holmstrup, K., Stoltze, K., Bretlau, P., Dabelsteen, E., 1981: Human buccal mucosa transplants in nude mice. – Scand. J. Dent. Res. 89: 89.
- Rasmussen, N., Thomsen, J., Tos, M., 1981: Possible cellular immunity against acoustic neuroma. – Acta 92: 337.
- Sørensen, Chr., Hjort, Holm-Jensen, S., Tos, M., 1981: The postwinter prevalence rate of middle ear effusion in 4-year-old children, judged by tympanometry. – Int. J. Ped. Otorhinolaryngol. 3: 119.
- Sørensen, C.H., Sørensen, M.B., Jacobsen, E., 1981: Pulmonary hemodynamics during rect diagnostic and therapeutic laryngoscopy. – Acta anaesth. Scand 25: 51.
- K. Terkildsen, Osterhammel, P., Thomsen J., 1981: The ABR and the MLR in patients with acoustic neuromas. – Scand. Audiol. Suppl. 13: 103.
- Thomsen, J., Bretlau, P., Tos, M., Johnsen, N.J., 1981: The placebo effect in surgery for Meniere's disease. A double blind, placebo controlled study of endolymphatic sac shunt operations. – Arch. Otolaryng. 107: 271.
- Bretlau, P., Tos, M., Johnsen, N.J., 1981: Meniere's disease. Endolymphatic sac decompression compared with sham (Placebo) Decompression. – Ann. New York Acad. Scien.
- Tos, M., 1981: Spontaneous improvement of secretory otitis. A longterm study. – Acta Otolaryng. 92: 493.
- Reiter, S., Borum, P., Tos, M., Jensen, J., 1981: Tomography of the internal acoustic meatus. A critical evaluation of the radiological appearance in normal and in patients with acoustic neuromas. – J. Laryng. Otol. 95.
- Nybo, J., Borum, P., Tos, M., Barfoed, C., 1981: Acoustic neuromas. Diagnostic efficiency of various combinations of tests in the diagnosis. – Arch. Otolaryngol. 107: 601.
- Borum, P., Tos, M., Zilstorff, K., 1981: Nervus intermedius in acoustic neuromas. A critical evaluation of intermedius nerve testing, with special reference to the nasolacrimal reflex. – Amer. J. Otol. 3, 1: 21.
- Tos, M., 1981: Experimental tubal obstruction. Changes of middle ear mucosa elucidated by quantitative histology. Acta Otolaryng. 92: 51.
- 1981: Behandling af akut suppurativ otitis media. – Pro. Medicinsk Årbog, Munksgård, København.
- Thomsen, J., Harmsen, Å., 1981: Translabryntær kirurgi af acusticus neurinomer i Danmark. Resultater af de første 100 operationer. Ugeskr. Læg. 143: 465.
- 1981: Chronische sekretorische Otitis im Kindesalter. Pathologie, Pathogenese Aetiologie, Epidemiologie und Behandlung. – HNO 29: 69.
- 1981: Relationship between secretory otitis in childhood and chronic otitis and its sequelae in adults. – J. Laryng. Otol. 95: 1011.
- Holm-Jensen, S., Sørensen C.H. 1981: Changes in prevalence of secretory otitis from summer to winter in four-year-old children – Am. Journal of Otolaryng 2: 324.
- 1981: Terapeutiske aspekter af akut suppurativ otitis media belyst ud fra mellemøreslimhindens histopatologi og tubafunktion. – Symposium »Sekretorisk otit«, Nyborg Strand, Astra.
- Thomsen, J., 1981: The price of preservation of hearing in acoustic neuroma surgery. – Ann. Otol. 90.

4: Klinisk sektion V: Københavns Amts sygehus i Glostrup

Medicinsk afdeling C:

Publikationer:

- Agner, E., Mørck, H.I., Brendstrup, T., Hollnagel, H., Schroll, M., Gyntelberg, F., 1981: Cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL) and cholesterol/HDL-ratio versus arterial blood pressure. – Acta Med.Scand. 646: 25-30.
- Gyntelberg, F., Mørck, H.I., Agner, E., Brendstrup, T., Hollnagel, H., Schroll, M., 1981: Blood pressure reduction by change in life style. The CVD intervention study in Glostrup. – Acta Med. Scand. 646: 15-19.
- Schroll, M., Grønnet, K., Hansen, P.F., 1981: Fasting serum cholesterol and triglyceride values in a ten-year prospective study of the 1914-population in Glostrup, 1964-74. Dan.Med.Bull. 28: 251-260.

Medicinsk-gastroenterologisk afdeling C:

Publikationer:

- Hendel, L., Henriksen, F.W., Siwertsen, U., Weiss, Fogh, Worning, H., 1981: Effect of Pentagastrin, Secretin and Cholecysto kinin on Gastric Secre-

- tion of Pepsin in Man. – *Scand. J. Gastroent.* 16: 289.
- Rune, S.J., Larsen, N.E., Stadil, F., Worning, H., 1981: Development of Resistance to Cimetidine in a Patient with Zollinger-Ellison-Syndrome. – *Gastroenterology* 80: 1265.
- Schaffalitzky de Muckadell, O.B., Fahrenkrug, J., Nielsen, J., Westphal, J., Worning, H., 1981: Metal-stimulated secretin release in Man: Effect of acid and bile. – *Scand. J. Gastroent.* 16: 981-88.
- Worning, H., 1981: Physiologic Control of the External Pancreatic Secretion in Man in: Topics in acute and chronic Pancreatitis. – Ed.: L.A. Scurro & A. Dagradi. Springer, Berlin: 23-35.
- Larsen, J.F., 1981: Toksisk Shock Syndrom. – *Ugeskr. Læger* 143: 332.
- 1981: Fordele og ulemper ved elektronisk overvågning under fødslen. – *Tidsskrift for Jordemødre* 7: 6.
- Ottesen, B., Andersen A.N., Gerstenberg, T., Ulrichsen, H., Mantorpe, T., Fahrenkrug, J., 1981. VIP stimulates prolactin release in women. – *Lancet* 2: 696.

Kirurgisk-gastroenterologisk afdeling D:

Publikationer:

5. Klinisk sektion V: Københavns Amts sygehus i Herlev

Anæstesiaafdelingen:

Publikationer:

- Dragsted, L., Horwitz, O., Janstrup, F., Johansen, S.H., Quist, J., 1981: Dødelighedsforhold hos patienter i en intensiv afdeling. – *Ugeskr. Læger* 143: 2567-70.

Gynækologisk-obstetrisk afdeling G:

Publikationer:

- Andersen, A.N., & Tabor, A., 1981: Amningens ovulationshæmmende virkning – Endokrinologiske og epidemiologiske undersøgelser. – *Ugeskr. Læger* 143: 930.
- Tabor, A., Hertz, J.B., and Schiøler, V., 1981: Abnormal prolactin levels and pituitary-gonadal axis in the puerperium. – *Obstetrics and Gynecology* 57: 725.
- 1981: Existence of a hyperprolactinaemic state which is not associated with suppressed ovulatory function. – *Acta Endocrinologica, Suppl.* 243, 97:95.
- Hagen, C., Djursing, H., Andersen, A.N., Carstensen, L., and Nyholm H.C., 1981: Plasma prolactin and gonadotrophin responses to TRH, metoclopramide and GnRH in insulin treated diabetic patients with amenorrhea. – *Neuroendocrinology Letters* 3: 295.
- Jaszczak, P., and Poulsen, J., 1981: Capillary blood temperature in transcutaneous Po₂ measurements. A theoretical Model confirmed experimentally. – *Acta Anesthesiologica Scandinavica*.

- Andersen, B., 1981: Skrivebords-statistik. – *Nordisk Medicin* 96: 12.
- Burcharth, F., Holst, J., Pedersen, 1981: Internal endoprosthesis as treatment of obstructive jaundice in pancreatitis. – *Fortschr. Röntgenstr.* 134, 3: 290-292.
- 1981: Perkutane transhepatiske Ofortaderkateterisering. – Georg Thieme Verlag, New York, 1981.
- Christensen, Uffe, Sonne-Holm, Stig, Sørensen, Thorkild I., 1981: Constant median body mass Index of danish young men, 1943-1977. – *Human Biology* 53 No. 3: 403-10.
- Engquist, A., Hicquet, J., Saurbrey, N., Blichert-Toft, M., 1981: Cortisol glucose, and hemodynamic responses to surgery after Naloxone administration. – *Acta anaesth. scand.* 25: 17-20.
- Faber, J., Sørensen, T.I.A., Lumholtz, I.B., Klein, H.C., Kirkegaard, D., Blichert-Toft, M., 1981: Serum levels of T₄, T₃, reverse T₃, 3,3-diiodothyronine and 3,5-diiodothyronine in obesity, before and after jejuno-ileal bypass. – *Clin. Endocrinol.* 14: 119-124.
- Hahn-Pedersen, J., Burcharth, F., Andersen, Bjørn, Andersen, J.R., 1982: Herniotomia inguinalis med silke eller dextron. – *Videnskab og praksis*, 4. januar 1982.
- Haubek, A., Pedersen, Holst J. Burcharth, F., Gammelgaard J., Hancke S., Willumsen L: Dynamic sonography in the evaluation of jaundice. – *Am. Ront. Ray. Soc.* 136: 1071-1074.
- Miskowiak, J., Burcharth, F., Jensen, L.I., 1981: Effect of lower oesophageal sphincter on cesophageal varices. – *Scand. J. Gastroent* 16: 957-960.
- Gjetting, Karen, Andersen, B., Munck, O., 1981: Scintigraphy localization of jejunal bleeding after failure of conventional methods. – *Br. J. Surg.* 68: No. 2.
- Miskowiak, Jerzy, 1981: Scintigrafi med ^{99m}technetium-albumin ved akut gastrointestinal blødning. – Poznan: Eget forlag, 69 sider.
- Møller, Peter, Miskowiak Jerzy, 1981: Obstruktion

- af rectum forårsaget af cancer prostatae. – Ugeskr. Læger 143: 1710-11.
- Pedersen, J., Holst, Haubek, A., Burcharth, F., Gammelgaard, J., Hancke, S., Willumsen, L., 1981: Icterusdiagnostik med dynamisk ultralydscanning. – Ugeskr. Læger 143 No. 15.
- Ruge-Andersen, Susanne, Burcharth, F., Miskowiak, J., Steen, J., 1981: Urea-treatment of liver metastases. Clin. Oncol. 7: 69-71.
- Siemssen, O., 1981: Effect of emeponium bromide on lower oesophageal sphincter. Br. Med. J. 282: 1928.
- Stage, J.G., Stadil, F., 1981: Conservative treatment of 20 Zollinger-Ellison patients – Georg Thieme Verlag Stuttgart. 1981.
- Sørensen T.I.A., Theilade, P., Skovsted Lis., 1981: Iodothyronines and thyrothrophin in serum after jejunoileostomy with 3.1 or 1.3 jejunoileal ratio. – Acta. Chir. Scand. 147: 205-207.
- Bruusgaard, A., Andersen, A. Nyboe Andersen, B., 1981: Serum levels and clearance of bile acids are unaffected by jejunoileal bypass with 3.1 or 1.3 jejunoileal ratio. – Scand. J. Gastroent. 16: 705:711.
- Wied, Uhle, Bishoff, N., Marner, B., 1981: Villøse adenomer i duodenum. Ugeskr. Læg. 143 No 24.
- Kirurgisk-urologisk afdeling H:*
- Publikationer:*
- Eldon, K.H., Lindahl, F., Dorph, S., Hald, T., 1981: Ectopia ureteris. – Ugeskr. Læger. 143: 2807-10.
- Gammelgaard, J., Holm, H.H., 1981: Transurethral scanning of the prostate. – Diagnostic Ultrasound in Urology and Nephrology. Igaku-Shoin, Tokyo-New York.
- Gammelgaard, P.A., Ultralydscanning ved cancer prostatae. Prostatacancer och des behandling. – AB Leo, Helsingborg, Sverige. Nordisk Symposium, Helsingborg.
- Grønval, S., Brünner, N., Jacobsen, G. Kragh, Holm, H.H., 1981: Ultrasound in the detection of testicular tumours. – Intern. J. Androl. Suppl. 4: 185-90.
- Hald, T., 1981: Fourth report on the standardisation of terminology of lower urinary tract infection. – Scand. j. Urol. Nephrol. Suppl.
- 1981: Inkontinens. – Ugeskr. Læger 143: 276-77.
- Nordling, J., 1981: Klassifikation, undersøgelsesmetoder og behandlingsmuligheder ved urininkontinens. – Nordisk Med. 96: 299-302.
- 1981: Long-term experience with Scott's artificial sphincter. – Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl. 60: 73-74.
- 1981: Mechanism of Continence. – Stuart Stanton (ed.): Gynecological Urology, chapt. 3.
- 1981: Urinkontinensproteser – 6 års erfaringer. – Ugeskr. Læger 143: 806-10. (Også som særtryk).
- Haubek, A., Pedersen, J. Holst, Burchart, F., Gammelgaard, J., Hancke, S., Willumsen, L., 1981: Dynamic sonography in the evaluation of jaundice. – AJR 136: 1071-74.
- Holm, H.H., 1981: Central canal transducer. – Diagnostic Ultrasound in Urology and Nephrology. Igaku-Shoin, Tokyo-New York.
- Gammelgaard, J., 1981: Transurethral scanning of the urinary bladder, instrumentation and technique. – Diagnostic Ultrasound in Urology and Nephrology. Igaku-Shoin, Tokyo-New York.
- 1981: Ultrasonic scanning of the kidneys, instrumentation and technique. Diagnostic Ultrasound in Urology and Nephrology. Igaku-Shoin, Tokyo – New York.
- 1981: Ultrasonically guided puncture. – A. Kurjak & A. Kratochwil (eds.): Recent advances in ultrasound diagnosis: Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton.
- Strøjer, I., Hansen, H., Stadil, F., 1981: Ultrasonically guided percutaneous interstitial implantation of I-125 seeds in cancer therapy. – Brit. J. Radiol. 54: 665-70.
- Gammelgaard, J., 1981: Ultrasonically guided precise needle placement in the prostate and the seminal vesicles. – J. Urol. 125: 385-87.
- Larsen, S., Hald, T., 1981: Histologiske kriterier for diagnosen af interstitiel cystitis. – Ugeskr. Læger 143: 2824-25.
- Legarth, J., Verder, H., Grønval, S., 1981: Prenatal diagnosis of multicystic kidney by ultrasound. – Acta Obstet. Gynecol. Scand. 60: 523-24.
- Nordling, J., Meyhoff, Hald, T., 1981: Neuromuscular dysfunction of the lower urinary tract with special reference to the influence of the sympathetic nervous system. – Scand. J. Urol. Nephrol. 15: 7-19.
- Pedersen, J. Holst, Haubek, A., Burcharth, F., Gammelgaard, J., Hancke, S., Willumsen, L., 1981: Icterusdiagnostik med dynamisk ultralydscanning. – Ugeskr. Læger 143: 921-23.
- Vilien, M., Holm, H.H., Gammelgaard, J., Hald, T., Monolayer culture of cells, originating from ultrasonically guided fine needle aspiration biopsies. – Oncology 38: 121-25.
- Klinisk kemisk afdeling:*
- Publikationer:*
- Crottogini, A.J., & Siggaard-Andersen, 1981: Plasma ionized calcium in the critically ill on total parenteral nutrition – Scand. J. clin. Lab. Invest. 41: 49-57.
- Siggaard-Andersen, O., Thode, J., Wandrup, J.,

- 1981: The concentration of free calcium ions in the blood plasma. – »Ionized calcium«, s. 163-190, in Siggaard-Andersen, Ole (ed): Blood pH, Carbon Dioxide, Oxygen, and Calcium-Ion. Private Press, Copenhagen, Denmark.
- Durst, R.R., Mass, Anton H.J., 1981: Physicochemical Quantities and Units with special emphasis on activities and activity coefficients (Provisional recommendation, Commission on Quantities and Units in Clinical Chemistry, IUPAC). – Pure & Applied Chemistry 53: 1605-1643.
- Medicinsk-endokrinologisk afdeling F:*
- Publikationer:*
- Andreasen, P.B., Simonsen, K., Brocks, K., Dimo, B., Bouchelouche, P., 1981: Hypoglycemia induced by azapropazone-tolbutamide interaction. – British J. of Clin. Pharm. 12: 581-583.
- Andreasen, P.B., Resourceforbrug og privatisering af sundhedsvæsenet. Sundhedspolitik, p. 149-154, 1981. Amtskommunernes og kommunernes Forskningsinstitut i København.
- Andreasen, P.B., 1981: Medicinsk teknologivurdering. – Sundhedspolitik, p. 155-171. Amtskommunernes og kommunernes Forskningsinstitut i København.
- Bach, B., Hansen, J.M., Kampmann, J.P., Rasmussen, S.N., Skovsted L., 1981: Disposition of Antipyrine and Phenytoin Correlated with Age and Liver Volume in Man. Clin. Pharmacokinetics 6: 389-396.
- Bech, K., Rasmussen, U.F., Madsen, S.N., 1981: Influence of thyroglobulin on basal and stimulated human thyroid adenylate cyclase activity. – J. Clin. Endocrin. & Metab. 53: 264.
- Børresen, T., Henriksen O.B., Christensen, N.J., 1981: Decreased norepinephrine concentration in normal tissue neighboring a malignant tumor. Clin. Physiology 1, Suppl. 1: 108-112.
- Christensen, C.K., Lund, B., Lund, B., Sørensen, O.H., Nielsen, H.B., Mosekilde, L., 1981: Reduced serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D and 24, 25 dihydroxyvitamin D in epileptic patients receiving chronic high dose anticonvulsant therapy. – Metab. Bone Dis. & relat. Res. 3: 17-22.
- Christensen, N.J., 1981: Biochemical methods of measuring adrenergic activity in man. – Clin. Phys. 1, Suppl. 1: 13-17.
- 1981: Catecholamines in essential hypertension and duodenal ulcer. – Clin. Phys. 1, Suppl. 1: 32-37.
- Døssing, M., Andreasen, P.B., 1981: Ethanol and antipyrine clearance. Clin.Pharm. Therapeut. 30: 101-104.
- Elmgreen, J., Hesse, B., Christensen, N.J., 1981: Lack of adrenergic influence of renin release after furosemide in normal man. – Eur. J. Clin. Pharmacol. 20: 339-342.
- Galbo, H., Christensen, N.J., Mikiess, K., Sonne, B., Hilsted, J., Hagen, C., Fahrenkrug, J., 1981: The effect of fasting on the hormonal response to graded exercise. – J. Clin. Endocrin. & Metab. 52: 1106-1112.
- Gjerris, A., Rafaelsen O.J., Christensen, N.J., 1981: Adrenaline in endogenous depression. Clin. Phys. 1, Suppl. 1: 98-101.
- Goltermann, N.R., Stengaard-Pedersen, K., Rehfeld, J.F., Christensen, N.J., 1981: Newly synthesized cholecystokinin in subcellular fractions of the rat brain. – J. Neurochem. 36: 959-965.
- Hansen, J.F., Jensen, J., Larsen, K.L., Kyst, J., Krølner, B.K., Christensen, N.J., 1981: Changes in sympathetic nervous activity in vasodilator therapy in congestive heart failure. – Clin. Phys. 1, Suppl. 1: 41-44.
- Henriksen, J.H., Christensen, N.J., Ring-Larsen, H., 1981: Noradrenaline and renaline concentrations in various vascular beds in patients with cirrhosis. Relation to hemodynamics. – Clin. Phys. 1: 293-304.
- Ring-Larsen, H., Christensen, N.J., 1981: Plasma noradrenaline in patients with liver cirrhosis in relation to ascites and treatment. Clin. Physiol. 1, Suppl. 1: 66-70.
- Hey, H., Skaarup, P., Sølling, K., Christensen, M.S., Lund, B., Sørensen, O.H., Lund, B., Transbøl, I., 1981: Tubular proteinuria following jejuno-ileal bypass surgery: Possible role of secondary hyperparathyroidism. Int. J. Obesity 5: 155.
- Lund, B., Sørensen, O.H., Lund, B., 1981: »Delayed fracture healing following jejuno-ileal bypass surgery for obesity«. Calcified Tissue Int. 34: 336.
- Hesse, B., Kanstrup, I.-L., Christensen, N.J., Ingemann-Hansen, T., Hansen, J.F., Halkjær-Kristensen, J., Petersen, F.B., 1981: Reduced norepinephrine response to dynamic exercise in human subjects during O₂ breathing. – J. Appl. Physiol. 51: 176-178.
- Hilsted, J., Madsbad, S., Krarup, T., Sestoft, L., Christensen, N.J., Tronier, B., Galbo, H., 1981: Hormonal, metabolic and cardiovascular responses to hypoglycemia in diabetic autonomic neuropathy. – Diabetes 30: 626-633.
- Parving, H.H., Christensen, N.J., Benn, J., Galbo, H., 1981: Hemodynamics in Diabetic Orthostatic hypotension. – J. Clin. Invest. 68: 1427-1434.
- Johansen, K., 1981: Endokrinologisk diagnostik. – Munksgaard.
- Decreased urinary glucose excretion and plasma cholesterol level in non-insulin dependent diabetic

- patients with guar. – *Diabetes & Metab.* (Paris) 1981, 7: 87-90.
- Principper og problemer i diabetesbehandling. – *Medicinsk Årbog* 1981: 131-136.
- Kampmann, J.P., Hansen, J.M., 1981: Glomerular filtration rate and creatinine clearance. – *Britis J. Clin.Pharm.* 12: 7-14.
- Hansen, J.M., 1981: Correlation between antithyroid effect and serum concentrations of propylthiouracil in patients with hyperthyroidism. – *British J. Clin.Pharm.* 12: 681-686.
- Hansen, J.M., 1981: Clinical Pharmacokinetics of Antithyroid Drugs. *Clinical Pharmacokinetics* 6: 401-428.
- Lund, B.J., Eskildsen, P.C., Lund, B., Norman, A.W., Sørensen, O.H., 1981: Calcium and Vitamin D metabolism in acromegaly. – *Acta Med. Scand.* 96: 444.
- Nielsen, I., Østerlind, A.W., Christiansen, L.V., Andersen, T., Hess, J., Kampmann, J.P., Hansen, J.M., 1981: Drug consumption and age in department of internal medicine. – *Danish Medical Bull.* 28: 71-74.
- Madsen, S.N., Christensen, S., Emgkjær, S., Hansen, Aa.P., Thode, J., 1981: Influence of Somatostatin on Plasma cyclic AMP Metabolic Substrate Responses to I.V. Adrenaline and Glucagon in Humans. – *Clin. Endocrin.* 15: 431-437.
- Nordling, J., Meyhoff, H.H. & Christensen, N.J., 1981: Influence of Sympathetic tonus and plasma noradrenaline on urethral pressure. – *Scand. J. Urol Nephrol.* 15: 1-6.
- Meyhoff, H.H., Hald, T., Gerstenberg, T., Walter, S., Christensen, N.J., 1981: Urethral denervation supersensitivity to noradrenaline after radical hysterectomy. – *Scand. J. Urol. Nephrol.* 15: 21-24.
- Richter, E.A., Galbo, H., Christensen, N.J., 1981: Control of exercise-induced muscular glycogenolysis by adrenal medullary hormones in rats. – *J. Appl. Physiol.* 50: 21-26.
- Sonne, B., Christensen, N.J., Galbo, H., 1981: Role of epinephrine for muscular glycogenolysis and pancreatic hormonal secretion in running rats. – *Amer. J. Physiol.* 1981, 240: E526-E532.
- Ring-Larsen, H., Henriksen, J.H., Hesse, B., Christensen, N.J., 1981: The role of increased sympathetic nervous activity for the reduced blood flow in patients with cirrhosis. – *Clin.Phys. Suppl.* 1: 1, 71-75.
- Sonne, J., Poulsen, H.E., Døssing, M., Larsen, N.E., Andreassen, P.B., 1981: Cimetidine clearance and bioavailability in hepatic cirrhosis. – *Clin. Pharm. Ther.* 29: 191-197.
- Thode, J., Madsen, S.N., 1981: Effect of Furosemid on parathyroid hormone stimulated Guinea renal adenylate cyclase and thyrotropin and fluoride stimulated human thyroid adenylate cyclase. – *Acta Pharm. et Tox.* 1981, dec., 97-101.

Medicinsk-gastroenterologisk afdeling C:

Publikationer:

- Agner, E., Mørck H.I. 1981: Arterial hypertension in 70-80 year old men and women. – *Acta Med. Scand.* 209/ Suppl. 646: 15-24.
- Mørck, H.I., Brendstrup, T., Hollnagel, H., Schroll, M., Gyntelberg, F., 1981: Cholesterol, high density lipoprotein-cholesterol (HDL) and cholesterol/HDL-ratio versus arterial blood pressure. – *Acta Med. Scand.* 209/Suppl. 646: 25-30.
- Larsen, J. Hannover, Tougaard, L., 1981: Controlled trial of tetracycline prophylaxis in individuals with persistently raised yersinia enterocolitica antibody titres. – *Lancet* 1981; 2: 1175.
- Mørck, H.I., 1981: Forekomst af højt blodtryk hos 70-80årige. – Gyntelberg, F., Hilden, T., Ibsen, H.: Hypertensions epidemiologi i Danmark. Dansk Hypertensions Selskab 1981: 29-33.
- 1981: Natural history of angina pectoris, possible previous myocardial infarction and intermittent claudication during the eighth decade. *Acta Med. Scand.* 210: 271-76.
- Eriksen, M., Hollnagel, H., Larsen J. Hannover, Mørck, H.I., Schroll, M., 1981: Prevalence of raised Yersinia enterocolitica antibody titre in unselected, adult populations in Denmark during 12 years. – *Acta Med.Scand.* 209: 509-12.
- Hein H.O., 1981: Sygdom og sundhed blandt 80-årige. – *Nord. Med.* 96: 112-13.
- Binder, V., Halskov, S., Hvidberg, E., Kristensen, E., Riis, P., Tougaard, L., Willumsen, L., 1981: A controlled study of 5-acet-aminosalicylic acid (5-Ac-ASA) as enema in ulcerative colitis. – XV Nordiske Gastroenterologmøde (abstractbog) 1981; nr. 118.
- Elsborg, L., Greibe, J., et al: Disodium cromoglycate in the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease. – *Gut* 1981; 22: 55-60.
- Bukhave, K., Rask-Madsen, J., 1981: Prostaglandin E₂ in jejunal fluids and its potential diagnostic value for selecting patients with indomethacin-sensitive diarrhea. – *Eur. J. Clin. Invest.* 11: 191-197.
- Davidsen, B., Remvig, L., Kristensen, E., 1981: En oversigt over celletyper inden for immunapparatet med suppressoregenskaber samt mulige virkningsmekanismer. – *Ugeskr. Læger* 143: 1577-1583.
- Elmgreen, J., Hesse, B., Christensen N.J., 1981: Lack of Adrenergic Influence on Renin Release After Furosemide in Normal Man. – *Eur. J. Clin. Pharmacol* 20: 339-342.

- Gyntelberg, F., Mørck, H.I., Agner, E., Brendstrup, T., Hollnagel, H., Schroll, M., 1981: Blood pressure reduction by change in life style. – *Acta Med. Scand.* 209/Suppl. 646: 10-14.
- Hovendal C.P., Bech, K., Bukhave, K., Rask-Madsen, J., 1981: Possible role of muscarinic receptors in regulation of prostaglandin release by gastric mucosa. – van Moerky, YMF, van Moer, EMS, Pelckmans, PAR (eds.): *Stomach Disease. Cure and Status.* Antwerpen: Excerpta Medica, 1981: 367-371.
- Jensen, K.K., Tougaard, L., 1981: A simple X-ray method for monitoring a progress of osteoporosis. – *Lancet* 1981; 2: 19-20.
- Kollemorten, I., Strandberg, C., Thomsen, B.M. et al. 1981: Ethical aspects of clinical decision-making. *J. Med. Ethics.* 7: 67-69.
- Kristensen, E., 1981: Immunologiske undersøgelser af patienter med malignt hudmelanom. Disputats. København: FADL's forlag.
- Mørck, H.I., Agner, E., Brendstrup, T., Hollnagel, H., Schroll, M., Gyntelberg, F., 1981: Hypertens-prævention og -prævalens. – Gyntelberg, F., Hilden, T., Ibsen, H., *Hypertensions epidemiologi i Danmark.* Dansk Hypertensions Selskab 1981: 34-40.
- Agner, E., Schroll, M., Gyntelberg, F., 1981: Hypertensionsprævalens og forebyggelse af iskæmisk hjertesygdom på arbejdspladsen. – Gyntelberg, F., Hilden, T., Ibsen, H.: *Hypertensions epidemiologi i Danmark.* Dansk Hypertensions Selskab 1981: 65-70.
- Agner, E., Nielsen, P.E., Gyntelberg, F., 1981: Samfundsbaseret indsats mod cigaretrykning i 10 europæiske lande gennem de sidste 10 år. – *Ugeskr. Læg.* 143: 3155-57.
- Schnohr, P., Jensen, G., Agner, E., Schroll, M., Gyntelberg, F., 1981: Forekomst af hypertension hos danske tandlæger. – Gyntelberg, F., Hilden, T., Ibsen, H.: *Hypertensions epidemiologi i Danmark.* Dansk Hypertensions Selskab 1981: 71-73.
- Rasmussen S.N., Riis, P., 1981: Rectal wall thickness measured by ultrasound in chronic inflammatory diseases of the colon. XV Nordiske Gastroenterologmøde (abstractbog) 1981; nr. 114.
- Rask-Madsen, J., Bukhave, K., Hovendal, C.P., Bech, K., 1981: Release of Prostaglandin E₂ into gastric juice during stimulation of muscarinic and gastrin receptors in dogs and humans. *Prostaglandins* 21/Suppl.: 57-62.
- Bukhave, K., 1981: Transmural ionic fluxes and potential difference across inflamed human colon. – Ruppin H, Domschke W, Soergel K.H. (eds.): *Diarrhea in Disorders of Intestinal Transport.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1981: 58-65.
- Bukhave, K., 1981: The role of prostaglandins in diarrhea. – Turnberg, L., Read, N., (eds.): *Diarrhea: Current Research and Therapeutic Implications.* 1981. In press.
- Riis, P., Binder, V., Elmgreen, J., 1981: The chemotactic function of neutrophil granulocytes in ulcerative colitis. – *Inflammatory Symposium on Inflammatory Bowel Diseases (abstractbog)* 1981; nr. 65.
- i: Hein OH. *Rundbordssamtale om lægevidenskabelig forskning: kvalitet og relevans skal sikres gennem bedre styring* – *Nord. Med.* 1981; 96: 266-72.
- Lægeforeningstidsskriftene i Danmark, Finland, Norge og Sverige. Samtale mellem fire redaktører. *Tidsskrift for Den norske lægeforening* 1981; 1 A: 36-42.
- 1981: XIV CIOMS rundbordskonference om medicinsk etik og medicinsk uddannelse. – *Ugeskr. Læger* 143: 133-4.
- 1981: International Committee of Medical Journal Editors og Vancouver-systemet. – *Ugeskr. Læger* 143: 141-2.
- 1981: Små præmisser – store konklusioner. *Ugeskr. Læger* 143: 142.
- 1981: Tredje årsmøde i International Committee of Medical Journal Editors, Vancouver-gruppen Atlanta, 14.-15.X.1981. – *Ugeskr. Læger* 143: 3403-4.
- 1981: Genetisk manipulation og menneskerettighederne. – *Ugeskr. Læger* 143: 2178-9.
- 1981: Videnskabelig odontologi og medicin. *Tandlægebladet* 1981; 13: 378-9.
- 1981: Ethical aspects of controlled clinical trials. *Medicographia* 3: 41-3.
- Skovbjerg, H., Krasilnikoff, P.A. 1981: Immunoelectrophoretic studies on human small intestinal brush border proteins. The residual isomaltase in sucrose-intolerant patients. – *Pediatr. Res.* 15: 214-18.
- 1981: Immunoelectrophoretic studies on human small intestinal brush border proteins. – Relation between enzyme activity and immunoreactive enzyme along the villus crypt axis. *Biochem. J.* 193: 887-90.
- Sjöström, H., Norén, O., 1981: Purification and characterization of amphiphilic lactase-phlorizin hydrolase from human small intestine. – *Eur. J. Biochem.* 114: 653-61.
- 1981: Immunoelectrophoretic studies on human small intestinal brush border proteins. The longitudinal distribution of peptidases and disaccharidases. – *Clin. Chim. Acta* 112: 205-12.
- 1981: Humane intestinale børstesømenzymer. Disputats.
- Krasilnikoff, P.A., 1981: Immunoelectrophoretic studies on intestinal biopsies from patients with sucrose-intolerance. Abstract, 11th ESPGAN-meeting, Berne. – *Pediatr. Res.* 15: 1203.

Steven, K., Lange, P., Bukhave, K., Rask-Madsen, J., 1981: Prostaglandin E₂ mediated secretory diarrhea in villous adenoma of rectum: Effect of treatment with indomethacin. – *Gastroenterology* 80: 1562-1566.

Tougaard, L., Giese, B., Thousig, L., 1981: Sanitary handling of stool samples. – *Lancet* 1981; 2: 582.

Wulff, H.R.: *Rationel Klinik*. – 2. udg. Munksgaard, København 1981.

– *Rational Diagnosis and Treatment*. – 2nd ed., Blackwell, Oxford 1981.

– Evaluation of competence in clinical decision-making. – Metz, J.C.M., Moll, J., Walton, H.J.: Examination in medical education. A necessary evil? Bunge, Utrecht 1981.

Røntgenafdelingen:

Publikationer:

Eldorn, K., Lindahl, F., Dorph, S., Hald, T., 1981: Ectopia Ureteris, forsinket diagnose hos kvinder. *Ugeskr. Læger* 143: 2807-10.

Grønvald, S., Brünner N., Jacobsen G.K., Holm H.H., 1981: Ultrasound in the detection of testicular tumours. – *Int. J. Androl. Suppl.* 4.

Hendriksen, C., Petersen, G., Dorph, S., Binder, Y., 1981: Kolonoskopi hos patienter med mulig inflammatorisk tarmsygdom. – *Ugeskr. Læg.* 143: 3223-3225.

Meyhoff H.H., Jensen L.I., Nordling, J., Hald, T., 1981: Accuracy in the preoperative estimation of prostatic size. – *Scand. J. Urol. Nephrol.* 15: 45-51.

Miskowiak, J., Burchard, F., Jensen, L.I., 1981: Effect of lower oesophageal sphincter on oesophageal varices. A photographic study. – *Scand. J. Gastroent.* 16: 957-960.

Thomsen, H.S., Dorph, S., Pyelorenal backflow during retrograde pyelography in adult patients. – *Scand. J. Urol. Nephrol.* 15: 65-68.

– Dorph, S., Olsen, S., 1981: Pyelorenal backflow in normal and ischemic rabbit kidneys. – *Invest. Radiol.* 16: 206-214.

– Dorph, S., Olsen, S., 1981: Pyelorenal backflow: Experimental studies in rabbits. – *AJR* 137: 198.

– Madsen, J.K., Thaysen, J. Hess, Damgaard-Petersen K., 1981: Volume of polycystic kidneys during reduction of renal function. – *Urol. Radiol.* 3: 85-89.

Psykiatrisk afdeling R (Københavns Amts sygehus Nordvang):

Publikationer:

Bolvig Hansen, Lars, Larsen, Niels-Erik, Vester-gård, Per, 1981: Plasma levels of perphenazine (Trilafon) related to development of extrapyramidal side effects. – *Psychopharmacology* 74: 306-309.

– 1981: The clinical significance of measuring perphenazine in plasma during oral antipsychotic treatment. – *Clinical Pharmacology in Psychiatry* (Eds: Usdin, Dahl, Gram & Lingjærde): 211-217.

– Larsen, Niels-Erik, Gulmann, Niels, 1981: »Dose-response« – relationships of perphenazine in the treatment of acute psychoses. – *Indsendt til: Psychopharmacology*.

Christensen, Jens Knud, 1981: Efterundersøgelse af udskrevne skizofrene. – »What does the schizophrenic outpatient need?« Proceedings from a workshop, eds: Mogens Møllergård & Svend Jonas Dencker.

Lund Laursen, A., Scheel Thomsen, I., Larsen, S.B., Møllergård, M., 1981: Analysis of information in indicant patterns. – *Acta psychiat. scand.* 64: 320-329.

Larsen, Niels-Erik, 1981: Evaluation of existing methods for quantitation of neuroleptics in relation to clinical use. – *Clinical Pharmacology in Psychiatry*. (Eds: Usdin, Dahl, Gram & Lingjærde): 3-10.

Møllergård, Mogens, 1981: *Psykiatri*. – Basisbog, 2. udgave, Munksgård. 303 sider.

– 1981: *Psykiatriske sygehistorier*. – Munksgård, København.

– 1981: What does the schizophrenic outpatient need? – Proceedings from a workshop (with Svend Jonas Dencker).

Nimb, Mogens, 1981: Psychiatry in primary health services in developing and developed countries. – *Acta psychiat. scand. Supplementum* 285: 103-111.

Remvig, Jørgen, 1981: Seponering af neuroleptika – behandling. – »What does the Schizophrenic outpatient need?« Proceedings from a workshop.

Scheel Thomsen, I., Lund Laursen A., Larsen, S.B., Møllergård, M., 1981: Evaluation of a database. – *Acta psychiat. Scand.* 60: 330-339.