

III: Det lægevidenskabelige Fakultet

De teoretiske og kliniske sektioner ved det lægevidenskabelige fakultet udgør en forskningsmæssig enhed, og som det fremgår af publikationslisten er der en betydelig forskningsaktivitet trods fortsatte reduktioner i ressourcetildelingerne. Denne høje aktivitet har bl.a. været mulig takket være relativt store fondstildelinger til lægevidenskabelig forskning, såvel fra forskningsrådene som fra private fonds. Der er således i det forløbne år antaget – disputatser og erhvervet – licentiatgrader.

Studieplansforslaget, der som noget væsentligt rummer en udvidelse af den kliniske uddannelse samt en tidligere placering af denne i studieforløbet har været diskuteret i det faglige landsudvalg for sundhedsuddannelserne og fakultetsstudienævnets studieplanudvalg foretager i øjeblikket økonomiske konsekvensberegninger. Herudover overvejer udvalget hvorledes den kliniske undervisning bedst muligt tilgodeses indenfor det storkøbenhavnske hospitalsvæsen. Det er vort håb at den nye studieplan kan effektueres fra efteråret 1984.

Panumbyggeriet skrider fortsat planmæssigt frem og fakultetets administrationslokaler og mødelokaler er taget i brug. Den sidste etape af byggeriet er påbegyndt og i efteråret 83 forventes Københavns Tandlægehøjskoles teoretiske institutter at flytte ind, hvilket forhåbentlig medfører forskningsmæssigt og undervisningsmæssigt samarbejde med højskolen.

Fakultetet har indtil nu gennemført de besparelser der har været os pålagt, men rammenedskæringerne har nu nået et så uacceptabelt omfang at forskningsmilieuet lider væsentligt. Samplacering af forskellige institutter påbegyndes for herved at optimere de tilbageblevne forskningsmæssige muligheder. Herunder overvejes også samplacering af nærtbeslægtede områder fra andre fakulteter. På denne baggrund er det klart at fakultetet ingen muligheder har for at påbegynde nye aktiviteter endog selvom disse allerede er veletablerede f.eks. via midler fra forskningsrådene.

Eva Steiness

Anatomi

1: De medicinsk-anatomiske Institutter

De Medicinsk-Anatomiske Institutter består af en fællesafdeling og 3 sideordnede institutter betegnet Medicinsk-Anatomisk Institut A hhv. B og C, hver med sin bestyrer og stab og med egne bevillinger. Institutterne og fællesafdelingen har lokaler dels på Panum Institut og dels i Universitetsparken 1-3. Endvidere har Antropologisk Laboratorium lokaler i Universitetsparken 1.

Fællesafdelingen:

Afdelingen varetager tekniske og administrative funktioner, der er fælles for de 3 institutter, og som påhviler disse i fællesskab, samt forvalter økonomien i forbindelse hermed. Disse fællesfunktioner er a) arbejdsopgaver ved studenterundervisningen, eksaminer og prøver, b) forvaltning af samlinger, undervisningsmateriel og undervisningslokaler, c) bygningsmæssige forhold, dog undtaget indretning og anvendelse af lokaler, der er tildelt de 3 institutter og Antropologisk Laboratorium samt d) administrative forhold i forbindelse med institutternes donationsordning. Endvidere yder afdelingen visse servicefunktioner overfor Antropologisk Laboratorium.

Afdelingen ledes af en fællesbestyrelse på 6 medlemmer: En videnskabelig medarbejder fra hvert instituts bestyrelse (fortrinsvis bestyreren) samt 3 af fællesafdelingens teknisk-administrative medarbejdere. Medlemmer i 1982 var: Lektor, dr.med. lic.scient. Bo van Deurs, institut A (formand), afdelingsleder, cand.med. Frede Bro-Rasmussen, institut B, og afdelingsleder, dr.med. Finn Bojsen-Møller, institut C, samt laboratoriebetjent Flemming Grandt, inspektør Else Fangel og assistent Kirsten Krogh. Tre observatører fra studenterne har deltaget i Fællesbestyrelsens møder fra efteråret 1982.

Stillinger under fællesafdelingen:

1 inspektør, 1 extern lektor i røntgenanatomi, 1½ assistenter, 2 laboranter (heraf 1 deltids), 1 fotograf (deltids), 1 laboratoriebetjentformand, 4 laboratoriebetjente og 1 EFG-kontorelev (fra august 1982).

Til varetagelse af den del af studenterundervisningen, der ikke kunne varetages af de ved de 3 institutter heltidsansatte videnskabelige medarbejdere, har der under fællesafdelingen været ansat et antal extramurale instruktører (timelønnede undervisningsassistenter) som følger:

Forårssemesteret 1982:

7 instruktører med embedseksamen
13 studenterinstruktører.

Efterårssemesteret 1982:

11 instruktører med embedseksamen
12 studenterinstruktører.

Undervisningsudvalg:

I henhold til bestemmelser i de enkelte medicinsk-anatomiske institutters forretningsordener har disse i fællesskab nedsat et undervisningsudvalg, der under ansvar overfor de 3 institutråd varetager fælles undervisningsanliggender. Udvalget er sammensat af 6 videnskabelige medarbejdere, 2 valgt af og fra hvert institut, 3 studenterrepræsentanter, 1 fra hvert institut og 3 af Fællesafdelingens teknisk-administrative medarbejdere. Udvalgets formand var professor, cand.med. Jørgen Rostgaard.

Bo van Deurs

2: Medicinsk-anatomisk Institut A

Stab:

Lektorer: Afdelingsleder Hans Helge Andersen, Kirstine Borum, Fritz von Bülow, Mogens H. Claësson, Bo van Deurs, Charly Garbarsch, Poul E. Høyer, afdelingsleder Martin E. Matthiessen, Kjeld Møllgård og Carsten Röpke. Adjunkt: Susanne B. Gjedde.

Teknisk-administrativt personale: 10.

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 afdelingen ligger indenfor de samme områder som anført i årbogen for 1981.

I. Det strukturelle grundlag for barriere- og transportegenskaber i epiteler (B. van Deurs, F. von Bülow og K. Møllgård).

II. Endocytose i dyrkede celler (B. van Deurs).

III. Neurobiologi og almen embryologi (K. Møllgård).

IV. Elektronmikroskopiske undersøgelser af fostervæv med særligt henblik på præparationsteknik samt alkohols og tetracyklins indflydelse på vævet (M.E. Matthiessen).

V. Frysefraktur undersøgelser af forskellige cellemembraner (B. van Deurs).

I. Transporterende epitelers:

Formålet med disse undersøgelser er at belyse forskellige grundlæggende celleviologiske aspekter af transport- og barriereforhold i epitel (jfr. årbøgerne fra 1979-1981).

Vi arbejder fortsat med »tight junctions«, der antages at hindre transport mellem (epitel-)celler. Hvorvidt vand og salte fortrinsvis løber gennem eller imellem cellerne i et givet epitel er ikke afklaret. Ligeledes er det uafklaret, om der er korrelation mellem antallet af tight junction »bånd« og den elektrofysiologisk bestemte transepiteliale modstand. Disse forhold er behandlet i en oversigtsartikel præsenteret på Tokai University's Symposium on Biomembranes, juni 1982 (B. van Deurs, F. von Bülow og K. Møllgård, Tokai J. Exp. Clin. Med., i trykken). Endvidere har afsluttede frysefraktur undersøgelser vist, at der i frøens plexus choroideus epitel er betydeligt flere tight junction bånd (ca. 6) end forventet på grundlag af den elektrofysiologisk bestemte meget lave modstand i dette epitel (F. von Bülow, K. Møllgård og B. van Deurs).

Undersøgelserne af hjernebarriersystemernes struktur og funktion under fosterudviklingen fortsættes (K. Møllgård i samarbejde med M. Jacobsen, Hvidovre Hospital og N.R. Saunders, University College, London). Undersøgelserne af små hydrostatisk tryks påvirkning af galdeblæreepitelets struktur og transportfunktion (jfr. årbogen for 1981) er afsluttet og offentliggjort, medens arbejdet med at karakterisere det glatte endoplasmatiske reticulum i transporterende epitelvæv fortsættes (K. Møllgård m.fl.).

II. Endocytose i dyrkede celler:

Forskellige former for endocytose, vesikulær transport og »membranrecycling« undersøges fortsat i dyrkede celler (jfr. årbogen for 1981). Undersøgelserne bygger hovedsagelig på anvendelsen af forskellige elektronmikroskopiske sporstoffer kombineret med tidssekvensanalyser og kvantiteringer. Formålet med undersøgelserne er blandt andet at uddybe vores kendskab til (1) hvordan opløste molekyler (fluid-phase), molekyler der binder sig uspecifikt til celleoverfladen og molekyler der binder sig til specifikke receptorer på celleoverfladen optages (endocytoses) af cellerne, og (2) hvorledes en celle kompenserer for den ofte meget store mængde cellemembran, der fjernes fra celleoverfladen ved endocytose.

De såkaldte »coatede pits« på celleoverfladen er involveret i binding og internalisation af en lang række specifikke molekyler (receptor-medieret endocytose). Betydningen af disse coatede pits for adsorptiv endocytose er blevet yderligere belyst ved anvendelse af ferritinmolekyler med forskelligt isoe-

lektrisk punkt (jfr. årbogen for 1981; van Deurs et al., 1982). Analyse af meget tynde (15-20 nm) serie-snit af fibroblaster, der har været eksponeret for kationiseret ferritin (en markør for adsorptiv endocytose) har vist, at disse coatede pits efter afsnøring fra celleoverfladen giver ophav til frie, coatede vesikler (endocytosevesikler), samt at de derefter meget hurtigt mister coaten (O.W. Petersen og B. van Deurs, J. Cell Biol., i trykken). Eksistensen af egentlige frie, coatede endocytosevesikler og disses betydning for adsorptiv endocytose er ligeledes blevet undersøgt i den encellede organisme *Tetrahymena* (B. van Deurs i samarbejde med J. Nilsson, Institut for Almen Zoologi, Københavns Universitet). Disse resultater skal ses i lyset af andre nyere undersøgelser, der har postuleret, at coatede pits er permanent overfladeforbundne strukturer, der ikke direkte er involveret i optagelsen af ligander.

Undersøgelserne af membranrecycling mellem celleoverfladen og lysosomerne i cellen i forbindelse med stor endocytoseaktivitet (jfr. årbogen for 1981; B. van Deurs, 1982; B. van Deurs og K. Nilausen 1982) fortsætter (B. van Deurs m.fl.). Der arbejdes endvidere med at opstille en generel model for membranrecycling i forbindelse med endocytose baseret på såvel biokemiske, kinetiske som morfologiske data (B. van Deurs i samarbejde med E. Ilsø Christensen, Anatomisk Institut, Aarhus Universitet).

III. Neurobiologi og almen embryologi:

Fortsatte undersøgelser af den tidlige hjerneudvikling (jfr. årbogen for 1981) har i det forløbne år især været baseret på immunocytokemiske metoder med anvendelse af en lang række antistoffer rettet mod forskellige membranproteiner (cellemarkører) og signalmolekyler (neurotransmittersubstanser), kombineret med antistoffer rettet mod plasmaproteiner. Den cellulære fordeling af forskellige plasmaproteiner kan nu relateres til bestemte celletyper på forskellige udviklingstrin dels i hjerne og nervevæv og dels i en række andre væv og organer. Nogle af disse såkaldte plasmaproteiner kan påvises forskellige steder i embryoet før blodkredsløbet dannes, og fungerer muligvis som vækstfaktorer af betydning for den normale celledifferenciering. I det forløbne år har vi påvist tilstedeværelsen af et føtalt plasmaprotein (fetuin) i humane embryoner og fostre. Dette protein kan sandsynligvis anvendes indenfor cancerdiagnostik på et senere tidspunkt. Særlig vigtige områder (f.eks. vækstzoner) i fosterhjernens og i andre organer underkastes en nærmere ultrastrukturel analyse (K. Møllgård i samarbejde med E. Bock, Proteinlaboratoriet, M. Jacobsen, Hvidovre Hospital og N.R. Saunders, University College, London).

En række undersøgelser af degeneration, regeneration og plasticitet samt af det subcommissurale

organ (jfr. årbogen for 1981) fortsættes. Flere arbejder i denne gruppe er til bedømmelse med henblik på publikation. En del af de tidligere omtalte plasmaproteiner forekommer i stor udstrækning i det humane fosters subcommissurale organ (K. Møllgård m.fl., jfr. årbogen for 1981).

IV. Elektronmikroskopiske undersøgelser af fostervæv:

Resultaterne fra tidligere undersøgelser af fostervæv (jfr. årbøgerne fra 1979-1981) er brugt til karakterisering af et normalmateriale. Man har derefter fortsat med undersøgelser af alkohols og tetracyklins indflydelse på fostervæv og emaljedannende væv. Som forsøgsdyr anvendes minipigs, hvis midttermfostres 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. Frysefraktur:

Der arbejdes fortsat med forskellige aspekter af frysefraktur teknikken (jfr. årbogen for 1981). Denne teknik har længe været meget væsentlig i membran- og cellebiologien, men der hersker stadigvæk usikkerhed om fortolkning af resultater opnået ved frysefraktur i relation til biokemiske og funktionelle data.

I fortsættelse af en tidligere undersøgelse af blodplademembraner (jfr. årbogen for 1981) studeres nu fordelingen af membrancholesterol under forskellige eksperimentelle forhold ved anvendelse af Filipin (en cyklisk polyen, der binder sig til kolesterol og herefter kan visualiseres ved frysefraktur) (B. van Deurs i samarbejde med O. Behnke, Medicinsk-anatomisk Institut C).

B) Cyto- og histokemisk afdeling:

Projekterne ved afdelingen omfatter undersøgelser indenfor såvel kvantitativ som kvalitativ histokemi (jfr. årbøgerne fra 1980 og 1981). Af praktiske grunde opdeles de nu i 3 hovedområder:

I. Undersøgelser af dyrkede hudfibroblaster og fostervandsceller med særligt henblik på prenatal diagnostik (H. Andersen).

II. Undersøgelser indenfor endokrinologi og reproduktionsbiologi med særligt henblik på syntese, omsætning og effekt af hormoner (P.E. Høyer).

III. Undersøgelser af kar og granulationsvæv med særligt henblik på fysiologiske og patofysiologiske variationer samt farmakas indvirkning (C. Garbarsch).

I. Hudfibroblaster og fostervandsceller:

I de seneste år har vi arbejdet med humane hudfibroblaster og fostervandsceller med henblik på at udvikle kvantitative enzymcytokemiske metoder, der kan tjene til at nedsætte tidsintervallet mellem amniocentese og prenatal diagnose af eventuelle medfødte stofskiftesygdomme og dermed fremskynde tidspunktet for en eventuel legal abort. For nærværende optimeres kvantitative cytokemiske metoder til påvisning af det lysosomale enzym β -galaktosidase samt det mitochondrielle enzym succinatdehydrogenase (H. Andersen og P.E. Høyer i samarbejde med T. Lund Hansen, Rigshospitalet).

II. Endokrinologi og reproduktionsbiologi:

Undersøgelserne tager særligt sigte på at udvikle kvantitative cytokemiske metoder til *in situ* påvisning af enzyms aktivitet, idet maximal initial reaktionshastighed tilstræbes. Specielt undersøges oxidoreduktaser af direkte eller indirekte betydning for hormoners dannelse, effekt eller nedbrydning. Dette danner basis for en nøjere fastlæggelse af disse enzyms aktivitet i bestemte celletyper under forskellige fysiologiske, patofysiologiske og eksperimentelle forhold. De fleste af de igangværende undersøgelser er allerede udførligt omtalt i årbøgerne for 1980 og 1981 (P.E. Høyer m.fl.).

Desuden foretages der nu lys- og elektronmikroskopisk undersøgelse af morfologien af kimmencer og somatiske celler i ovarier og testes hos fetale, juvenile og mature grise. I kimmencer, forstadier til granulosa-celler såvel som i granulosa-celler har vi kunnet påvise nogle små granula, small dense bodies (SDB). Antallet af SDB på forskellige tidspunkter bestemmes, og deres nærmere natur søges fastlagt ved cytokemiske undersøgelser (P.E. Høyer i samarbejde med A.G. Byskov, Finsenlaboratoriet og N. Björkman, Landbohøjskolen).

III. Kar og granulationsvæv:

Det formodes at immunisering af kaniner, enten uden karvæglæsion eller med en sådan, kan have en væsentlig indflydelse på helingsprocessen i aortavæggen. For at undersøge disse forhold, har man immuniseret dyr, idet man har varieret måden at immunisere på (C. Garbarsch i samarbejde med B. Anker Jensen og I. Lorenzen, Hvidovre Hospital).

I fortsættelse af tidligere publicerede undersøgelser over aortaendotelet hos kaniner, er man, hvad det normale aortaendotel angår, gået videre med undersøgelser over dets udseende under varierende trykforhold (C. Garbarsch og B. van Deurs i samarbejde med N. Thorball og J. Tranum-Jensen, Medicinsk-anatomisk Institut C).

C) Eksperimentel hematologisk afdeling:

Projekterne ved afdelingen ligger indenfor de samme områder som anført i årbøgerne 1979-1981.

I. Cellekloning (M.H. Claësson).

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, sygdomsforebyggelse og sundhedsfremme, medicinsk kvindeforskning og medicinsk pædagogisk forskning (K. Borum).

I. Cellekloning:

Analyse af humane T lymfocytkloner. Arbejdet, som er udførligt refereret i sidste årbog, er nu afsluttet med påvisning af at både T-lymfocytter af inducer/helper phenotype og celler af suppresser/cytotoxic phenotype kan undergå klonal vækst i agar.

Kolonidannende humane T lymfocytter. Dette arbejde, som var udførligt omtalt i sidste årbog, er nu afsluttet med en publikation. I vores videre arbejde undersøges klonable T lymfocytters følsomhed overfor cortisol og prostaglandin E-2 (M.H. Claësson m.fl.).

Kloning af murine thymuslymfocytter. Projektet var udførligt omtalt i årbogen sidste år og er nu afsluttet med en publikation. Arbejdet fortsætter med studier over klonede, ekspanderede thymuslymfocytters funktionelle forhold især med henblik på udvikling af H-2 (vævstype) restriktion *in vitro* (C. Röpke og M.H. Claësson).

Kloning af cytotoxiske celler fra knoglemarv. Dette projekt var udførligt omtalt i sidste årbog. Første del af projektet, nemlig karakterisering af den klon-dannende celle samt de cytotoxiske døtreceller, er nu afsluttet med to publikationer. Videre undersøgelser søger at karakterisere de faktorer *in vitro*, som cellekloning og ekspansionen af de cytotoxiske cellelinier er afhængige af (M.H. Claësson).

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

Arbejdet med FACS (jfr. årbog for 1981). Dette foregår hovedsageligt indenfor to områder. 1) I laboratoriets undersøgelser af B og T celler, samt disse cellers forstadier bruges FACS til analyse af cellernes overfladekarakteristika ved hjælp af monoklonale antistoffer, og til cellecyklusundersøgelser. 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 morfolo-

giske og funktionelle karakteristika. Basis for analyse og sortering er mærkning af cellerne med monoklonale antistoffer mod overfladedeterminanter på undergrupper af humane T lymfocytter. For tiden undersøges blodceller fra nyopererede kirurgiske- og diabetes mellitus patienter (C. Röpke m.fl.).

III. Tumorimmunologi og -heterogenicitet:

Undersøgelser af immunologiske forhold hos tumorbærende dyr er fortsat (jfr. årbogen for 1981). Det er vist, at værtens reaktion på tumorvækst og invasion kan resultere i både stimulation og inhibition af væksten af forskellige tumorcelle subpopulationer i tumoren. Klonabilitet i agar ses imidlertid at være det bedste *in vitro* korrelat til tumorværtens reaktioner *in vivo*, og i det indeværende år er der foretaget indgående analyse af muse tumorcellelinien WEHI-7, som kan klones i agar. Det har været muligt at korrelere subpopulationers vækst *in vitro* med deres proliferative kapacitet *in vivo* (S.B. Gjedde).

IV. Immunologiske studier over Hodgkin's sygdom, medicinsk pædagogik, medicinsk kvindeforskning og sygdomsforebyggelse og sundhedsfremme er midlertidigt afbrudt (K. Borum).

Særlige henv:

Redaktionelt arbejde:

1. H. Andersen er advisory editor for The Histochemical Journal.

2. K. Møllgård er medredaktør af Journal of Neurocytology.

Formandskab m.m.:

P.E. Høyer er formand for Dansk Selskab for Cyto og Histokemi.

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

Publikationer:

Bock, E., Møllgård, K., 1982: Marker proteins in developing nervous system. - 3rd International Meeting of the Developmental Neurosciences, University of Patras, s. 54.

Borum, K., 1982: Identification of a pigmented body in upper mediastinum of some CBA mice. - Verh. Anat. Ges. 76: s. 391-93.

Bundgaard, M., van Deurs, B., 1982: Brain barrier systems in the lamprey. II. Ultrastructure and permeability of the choroid plexus. - Brain Res. 240: s. 65-75.

- Buschard, K., Röpke, C., Madsbad, S., Mehlsen, J., Sørensen, T.B., Rygård, J., 1982: Alterations of peripheral T lymphocyte subpopulations in patients with insulin-dependent (Type 1) diabetes mellitus. – *Excerpta Med.* 577: s. 42.
- Claësson, M.H., Martinsen, L., Goutner, A., Olsson, L., Brix-Poulsen, P., 1982: Expanded progeny cells of diffuse cytotoxic bone marrow derived colonies. – *Scand. J. Immunol.* 82.
- Olsson, L., Martinsen, L., Brix-Poulsen, P., 1982: Bone marrow derived diffuse colonies: their cytotoxic potential, morphology, and antigenic phenotype. – *Exp. Hematol.* 10: s. 708-21.
- Pedersen, J., Hansen, G.S., Röpke, C., Sørensen, T., 1982: Antigenic phenotype and function of human T lymphocyte colony forming cells and their expanded progeny. – *Immunobiology.* 163: s. 133.
- Dziegielewska, K.M., Møllgård, K., Saunders, N.R., 1982: Plasma proteins in fetal CSF and brain. – 3rd International Meeting of the Developmental Neurosciences, University of Patras, s. 85.
- Møllgård, K., Saunders, N.R., 1982: Proteins in CSF from lateral ventricles and cisterna magna of very immature fetal sheep. – *Neuroscience* 7, Suppl.: s. 61.
- Eldrup, E., Frederiksen, O., Møllgård, K., Rostgaard, J., 1982: Effects of a small serosal hydrostatic pressure on sodium and water transport and morphology in rabbit gall-bladder. – *J. Physiol.* 331: s. 67-85.
- Garbarsch, C., Trantum-Jensen, J., van Deurs, B., 1982: Scanning and transmission electron microscopy of the normal rabbit aortic endothelium after controlled perfusion fixation. – *Acta Anat.* 112: s. 79-91.
- Gjedde, S., 1982: Growth morphology and clonability in vitro correlated to malignancy of WEHI-7 T-lymphoma sublines. – 15th International Leucocyte Culture Conference, Asilomar, 1 s.
- Jacobsen, M., Clausen, P.P., Jacobsen, G.K., Saunders, N.R., Møllgård, K., 1982: Intracellular plasma proteins in human fetal choroid plexus during development. I. Development stages in relation to the number of epithelial cells which contain albumin in telencephalic, diencephalic and myelencephalic choroid plexus. – *Dev. Brain Res.* 3: s. 239-50.
- Jacobsen, G.K., Clausen, P.P., Saunders, N.R., Møllgård, K., 1982: Intracellular plasma proteins in human fetal choroid plexus during development. II. The distribution of prealbumin, albumin, alpha-fetoprotein, transferrin, IgG, IgA, IgM, and alpha₁-antitrypsin. – *Dev. Brain Res.* 3: s. 251-62.
- Lundberg, J.J., Stagaard, M., Møllgård, K., 1982: A new histochemical method for demonstrating the serotonin neurotoxin 5,6-DHT. – *Neuroscience* 7, Suppl.: s. 135.
- Møllgård, K., 1982: Compartments in the developing brain and the immunohistochemical distribution of plasma proteins. – 3 rd. International Meeting of the Developmental Neurosciences, University of Patras, s. 164.
- 1982: Det strukturelle grundlag for søvn – The state of the art. – 1. Nordiske Symposium om søvnforskning, København, s. 5.
- Jacobsen, M., Dziegielewska, K.M., Reynolds, M.L., Saunders, N.R., 1982: The proliferative zone (germinal matrix) in the forebrain of human and sheep embryos: ultrastructure freeze-fracture and immunohistochemistry. – *Neuroscience* 7, Suppl.: s. 149.
- Olsson, L., Claësson, M.H., 1982: Autoreactive cytotoxic cells in mice. – I: Natural killer cells. eds: Serron, B., Rosenfeld, C., Herberman, R.B. Elsevier Biomedical Press, Amsterdam, New York, Oxford, s. 265-73.
- Parving, H.-H., Helin, G., Garbarsch, C., Johansen, A.A., Jensen, B.A., Helin, P., Lund, P., Lyngsø, J., 1982: Acid glycosaminoglycans in myxoedema. – *Endocrinology* 16: s. 207-210.
- Robertson, W.R., Frost, J., Høyer, P.E., Weinkove, C., 1982: 20 – hydroxysteroid dehydrogenase activity in the rat corpus luteum; A quantitative cytochemical study. – *J. Steroid Biochem.* 17: s. 237-243.
- Rømer, P., Matthiessen, M.E., 1982: Ultrastructure of foetal and maternal hepatocytes exposed to alcohol (ethanol) in vivo. – *Biol. Cell* 45: s. 249.
- Matthiessen, M.E., 1982: Alcohol induced changes in hepatocytes of mini-pig foetuses. – European Assoc. for the Study of the Liver. 17th Meeting, Göteborg.
- Röpke, C., 1982: Nature of mouse T lymphocyte colony-forming cells and of colony cells. – *Immunobiology* 163: s. 330.
- Stagaard, M., Balslev, Y., Lundberg, J.J., Møllgård, K., 1982: A histochemical and ultrastructural study of the ability of microglia-like cells to accumulate and eliminate 5,6-DHT injected intraventricularly. – *Neuroscience* 7, Suppl.: s. 201.
- Trantum-Jensen, J., van Deurs, B., 1982: Frysefraktur. Teori, teknik og anvendelse i membran- og cellebiologien. – MAI-offset: s. 1-76.
- van Deurs, B., 1982: Ultrastructural evidence for direct membrane recycling between the cell surface and lysosomes during pinocytosis in cultured fibroblasts. – *Biol. Cell* 45: s. 217.
- Nilausen, K., 1982: Pinocytosis in mouse L-fibroblasts: Ultrastructural evidence for a direct membrane shuttle between the plasma membrane and the lysosomal compartment. – *J. Cell Biol.* 94: s. 279-286.

- Dantzer, V., Bresciani, J., 1982: Gap junction pleiomorphism in the root system of the rhizocephalans (Arthropoda: Crustacea). - Eur. J. Cell Biol. 27: s. 256-61.
- Nilausen, K., Faergeman, O., Meinertz, H., 1982: Coated pits and pinocytosis of cationized ferritin in human skin fibroblasts. - Eur. J. Cell Biol. 27: s. 270-78.
- Vedtofte, P., Matthiessen, M.E., 1982: Distribution of blood group antigens A, B and H in human fetal oral mucosal and odontogenic epithelium. - Scand. J. Dent. Res. 89: 463-74 (1981).

Gæster:

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

Kjeld Møllgård

3: Medicinsk-anatomisk Institut B

Stab:

Professor: Jørgen Røstgaard. Lektorer: Afdelingsleder Frede Bro-Rasmussen, afdelingsleder Jørn Carstensen Egeberg, Knud Mogens Hansen, Morten Møller, Sosro Parapat, Poul Brix Poulsen, Steen Seier Poulsen og Bente Wermuth.

Teknisk-administrativt personale: 13.

Forskningsvirksomhed:

Instituttets 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 belyse kliniske, patofysiologiske og normal 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 af udviklingen af genitalorganerne hos kaninfostre efter transplantation til »nøgne« mus (Frede Bro-Rasmussen).

Karforsyning af penis:

Ved undersøgelser af penis er fundet hidtil ubeskrevne karanastomoser (se publikationer).

Der fortsættes med undersøgelser af den nervøse regulation af de fundne karanastomoser og deres betydning for erektionsmekanismen samt supplerende undersøgelser af penis karforsyning (Frede Bro-Rasmussen).

Kromosomundersøgelser:

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

Undersøgelse af kromosomaberrationen »bovin autosomal tandem fusion translokation«.

Elektronmikroskopiske undersøgelser af tungsens slimhinde (K.M. Hansen).

Morfologiske undersøgelser af blodets celler:

Fortsatte undersøgelser med M. Claësson, Medicinsk-anatomisk inst. A og L. Olsson, Rigshospitalet af knoglemarvsderiverede cellekolonier. Både ultrastrukturelle og histokemiske undersøgelser af de cytotoxiske kolonier tyder på, at den enkelte koloni rummer mere end én celletype. Ved undersøgelser af kolonier af forskellig alder søger vi at finde hidtil ukendte differentieringsstrin i hæmopoiesen. Undersøgelser af enkeltkolonier har således vist at rumme celletyperne lymfocytter, monocytter og »tidlige« granulocytter.

I samarbejde med B. Weeke, afd. TA, Rigshospitalet foretages undersøgelser af allergiske patienters (navnlig astmapatienters) eosinofile granulocytter. Undersøgelserne omfatter cellernes følsomhed for kemotaktiske faktorer ved benyttelse af Boyden-kamrer, cellernes morfologi samt cellernes metaboliske aktivitet. Et foreløbigt resultat er, at det er lykkedes os at frembringe en næsten 100% ren opkoncentrering af humane eosinofile granulocytter, vi vil heretter forsøge at immunisere kaniner mod humane eosinofile granulocytter (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 undersøgernes 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-evalueres. Undersøgelserne er gennemført i samarbejde med Ole Frederiksen og Ebbe Eldrup, Institut for Eksperimentel Medicin og Kjeld Møllgård, Medicinsk-anatomisk Institut A. Undersøgelserne er publiceret i 1982.

Endvidere er gennemført metode-kritiske-studier af den elektronmikroskopiske præparationsteknik.

Antaget til forsvar for den medicinske doktorgrad er en afhandling med titlen »Om salt- og vandtransporterende epitel, en lys- og elektronmikroskopisk undersøgelse med funktionelle aspekter« (J. Rostgaard).

Gastroenterologiske undersøgelser:

Eksperimentel colitis – vi har tidligere arbejdet med og karakteriseret en eksperimentel colitis model, som er betinget af indgift af carrageenan til marsvin. Modellen er i et behandlingsforsøg anvendt til at teste den profylaktiske effekt af 5-aminosalicylsyre indgivet som et »slow release« præparat i granulat form. 5-aminosalicylsyre anses idag for at være den behandlingsmæssigt aktive bestanddel af salazopyrin, som anvendes i behandlingen af inflammatoriske tarmsygdomme. Dette kunne vi imidlertid ikke bekræfte, idet vi fandt en klart positiv effekt af salazopyrin, men ingen effekt af 5-aminosalicylsyre. Undersøgelserne udføres i samarbejde med Sten Nørby Rasmussen, Eigill Hvidberg og Peter Skov Olsen, Rigshospitalet.

Endvidere er undersøgt effekten af langvarig indgift af carrageenan til marsvin specielt med henblik på, om stoffet er cancerogent (det anvendes som konsistensmiddel i fødevarerindustrien). Dette viste sig ikke at være tilfældet i vort forsøg. Efter et år ses i tarmen en kronisk, delvist ophelet colitis. Endvidere ses en toksisk påvirkning af leveren med fedtdegeneration. Undersøgelserne udføres i samarbejde med P. Skov Olsen, Rigshospitalet.

Regeneration af duodenalsår – duodenalsår fremkaldes på rotter ved hjælp af cysteamin. Forløbet af regenerationsprocessen er herefter beskrevet. Det viser sig, at ulcera, som lader den eksterne muskulatur i tarmvæggen intakt, heler op inden for 7-10 dage, næsten uden ardannelse ved at muskulaturen kontraheres og dermed trækker sårrandene sammen. Hvis muskulaturen derimod er ødelagt er regenerationsforløbet meget langvarigt. Kun få ulcera heler op inden for 100 dage og mange ikke i løbet af 200

dage. Den langsomme ophealing skyldes, at det sure ventrikelsekret hindrer indvækst af nyt epitel i ulcus, før Brunnerkirtlerne i submucosa er blevet gendannet ved indvækst fra sårrandene, således at sekretet fra disse kirtler kan beskytte overfladen.

Det »kroniske« sår frembyder en velegnet model til at teste behandlingsprincipper i forbindelse med duodenalsår, og i øjeblikket undersøges det, hvor meget regenerationsforløbet fremskyndes ved henholdsvis vagotomi og hæmning af syresekretionen. Undersøgelserne udføres i samarbejde med P. Skov Olsen og Preben Kirkegaard, Rigshospitalet.

Elektronmikroskopi af Brunnerkirtlerne – vi har elektronmikroskopisk undersøgt Brunnerkirtlerne hos rotten, såvel de ustimulerede kirtler, som ses hos den fastende rotte, som de morfologiske ændringer, der ses efter stimulation med henholdsvis fødeindgift og VIP. Vore foreløbige iagttagelser tyder på, at kirtlerne secernerer både endokrint og exokrint. Desuden ses i den secernerende kirtel sekret i intercellulærrommet. Kirtlerne har veludviklede sekretcanalculi. Ydermere er de morfologiske ændringer, som opstår, når kirtlerne hæmmes med cysteamin, undersøgt.

Desuden er vi ved at undersøge ved hjælp af immunhistokemiske metoder, hvilke typer endokrine celler der findes i Brunnerkirtlerne hos rotte og menneske. Undersøgelserne udføres i samarbejde med J. Rostgaard.

Immunhistokemi – ud fra ekstrakter af rotte-duodenalvæv er oprenset et ikke tidligere beskrevet enzym, en protease som spalter peptidbindinger ved de basiske aminosyrer, lysin og arginin. Hos rotte er enzymet ved immunhistokemi blevet lokaliseret til bægercellerne i tyndtarmen og til nogle bægerceller i colon. Der er ikke tidligere påvist tilstedeværelse af enzymer i bægerceller. Enzymet kunne yderligere påvises immunhistokemisk både hos gris og menneske. Hos menneske fandtes kun meget få bægerceller med enzym i den normale colonslimhinde. Derimod fandtes de i stort antal i colon tumorer og i omgivelserne heraf. Betydningen heraf er endnu ikke klarlagt. Undersøgelserne udføres i samarbejde med Ebba Nexø og P. Skov Olsen, Rigshospitalet (Steen Seier Poulsen).

Endocrine pancreas:

Morfologiske undersøgelser af bugspytkirtelen i tilslutning til eksperimentelt fremkaldt sukkersyge.

Undersøgelser af kapillærerne hos patienter med langvarig sukkersyge (Jørn Egeberg).

Undersøgelser over koglekirtlen:

Det har længe været kendt, at lys hæmmer aktiviteten i corpus pineale. De anatomiske veje, hvorfra lys

via retina kan påvirke kirtlen, har beskæftiget os i flere år. Ved hjælp af *in vivo* neuron-tracing metoder udnyttende det axosomatiske flow i nervecellernes axoner har vi kunnet vise, at man hos ørkenrotten har en projektion til kirtlen direkte fra synsbanen, nærmere bestemt fra corpus geniculatum laterales dorsale kærne. Vi har videre undersøgt, om dette innervationsmønster kan genfindes i andre arter af pattedyr. Det er i år lykkedes at vise hos guldhammen, som er en art pattedyr, der er meget følsom over for lys i sin neuroendokrine aktivitet, at det beskrevne innervationsmønster forekommer.

Trådene fra corpus geniculatum's dorsale kærne trænger ind i kirtlen via kirtelstilk (central innervation af kirtlen). Vi har ved immunhistokemi vist, at nogle af disse centrale tråde benytter vasoaktivt intestinalt peptid som neurotransmitter. Vi er i øjeblikket ved at undersøge, hvor perikarya for disse peptiderge nervetråde er lokaliserede i hjernen.

Ligeledes forsøger vi ved receptor-autoradiografi at få oplyst, hvorvidt der findes receptorer for vasoaktivt intestinalt peptid på pinealocyterne. Vore første preliminære undersøgelser tyder på dette, idet kirtelsnittene udviser mætningskinetik over for J-125 mærket vasoaktivt intestinalt peptid, og peptidet kan displaceres med en »kold« tracer.

I samarbejde med J. Hedemark Poulsen (Med. Fysiol. Inst. A, KU) og G.E. Mann (Dept. of Physiol., Queen Elisabeth College, Univer. of London) forsøger vi autoradiografisk at lokalisere de cellulære strukturer, der optager forskellige aminosyrer (se årbogsafsnit fra Med.Fysiol. Inst.A).

I samarbejde med O. Steen Jørgensen (Psykokemisk Institut, RH) har vi fortsat vore lokaliseringsstudier af D2 proteinet på lys- og elektronmikroskopisk niveau (se årbogsafsnit fra Psykokemisk Institut) (Morten Møller).

Publikationer:

- Brix Poulsen, P., Nielsen, L.H., 1982: Cytological events in allo-stimulated lymphocytes triggered by exposure to alloantigens. V. Response to disrupted target cells. – *Acta path microbiol immunol scand Sect C*; 90: s. 201-07.
- Bro-Rasmussen, F., Henriksen, O.B., Rasmussen, O.V., Sakellariades, P.D., 1982: Aseptisk knoglenekrose efter falangatoritur. – *Ugeskr Læger*; 144: s. 1165-67.
- Clässon, M.H., Olsson, L., Martinsen, L. Brix Poulsen, P., 1982: Bone marrow derived diffuse colonies: Their cytological potential, morphology, and antigenic phenotype. – *Exp hematol*; 10: s. 708-21.
- Eldrup, E., Frederiksen, O., Møllgård, K., Rostgaard, J., 1982: Effects of a small serosal hydrostatic pressure on sodium and water transport and

morphology in rabbit gall-bladder. – *J Physiol*; 331: s. 67-85.

- Hansen, K.M., 1982: Kompendium i almen celle- og vævslære samt det lymfoide væv. – KU; København.
- 1982: Sequential Q- and C-band staining of pig chromosomes, and some comments on C-band polymorphism and C-band technique. – *Hereditas*; 96: s. 183-89.
- 1982: The relative length of Q-band/Giemsa stained bovine chromosomes. – *Proc 5th Eur Colloq Cytogenet Domest Anim*; s. 86-90.
- 1982: Investigation of some conditions important for cultivation of horse leucocytes. – *Proc 5th Eur Colloq Cytogenet Domest Anim*; 230-33.
- Kirkegaard, P., Petersen, B., Skov Olsen, P., Poulsen, S.S., Christiansen J., 1982: The mechanism of gastrin release in cysteamine induced duodenal ulcer. – *Scand J Gastroent*; 17: s. 609-12.
- Kromann, H., Christy, M., Egeberg, J., Lernmark, Å., Nerup, J., 1982: Absence of H-2 genetic influence on streptozotocin-induced diabetes in mice. – *Diabetologia*; 23: s. 114-18.
- Lauritzen, M., 1982: Q- and G-band identification of two chromosomal rearrangements in peach-potato aphids, *Myzus persicae* (Sulzer), resistant to insecticides. – *Hereditas*; 97: s. 95-102.
- Lyon, H., Bæksted, M., Møller, M., 1982: Induced fluorescence of serotonin in paraffin sections from carcinoid tumors. – *Brain Res Bull*; 9: s. 751-56.
- Møller, M., 1982: Corpus Pineale. Fra sjælens sæde til lysafhængigt endokrint organ. – *Naturens Verden*; 1: s. 12-19.
- Poulsen, S.S., Kirkegaard, P., Skov Olsen, P., Kørstein Jensen, K., Christiansen, J., 1982: Role of delayed gastric emptying in the pathogenesis of cysteamine-induced duodenal ulcer in the rat: – *Scand J Gastroent*; 17: s. 325-30.
- Petri, M., Poulsen, S.S., Christensen, K., Jarnum, S., 1982: The incident of granulomas in serial sections of rectal biopsies from patients with Crohn's disease. – *Acta path microbiol immunol scand Sect A*; 90: s. 145-47.
- Rostgaard, J., 1982: Om salt- og vandtransporterende epitel, en lys- og elektronmikroskopisk undersøgelse med funktionelle aspekter (Disp.) – København.
- Wagner, G., Willis, E.A., Bro-Rasmussen, F., Nielsen, M.H., 1982: New theory on the mechanism of erection involving hitherto undescribed vessels. – *Lancet*; 1: s. 416-18.

J. Rostgaard

4: Medicinsk-anatomisk Institut C

Stab:

Professorer: Olav Behnke og Harald Moe. Lektorer: Lars Andersen, afdelingsleder Finn Bojsen-Møller, Harry Jessen, Hanne Mikkelsen, Karin Nilausen, Paul Rømert, Lars Thuneberg og Jørgen Trantum-Jensen. Seniorstipendiat: Henrik Winther-Nielsen. Fondslønnet stipendiat: Niels Thorball.

Teknisk-administrativt personale: 15.

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 in 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).

Karpermeabilitet:

Undersøgelser af karpermeabilitet har overvejende centreret sig om kapillærers permeabilitet. Ved anvendelse af en gennemprøvet og brugbar tracer (fluorescerende dextran = FITC-dextran) er der mulighed for samtidige og sammenlignende undersøgelse af kapillærers, arterioler og venolers permeabilitet for forskellige molekylørstørrelser. Arterioler og venolers permeabilitet har betydning ved forskellige sygelige tilstande, især ved hypertension og inflammation. Undersøgelsen foretages på karrene i tyndtarmsvæggen hos rotten. Undersøgelse af indflydelsen af traceropløsningens sammensætning foretages parallelt (N. Thorball).

Endothelcellemorfologi:

Cellekontakterne mellem endothelceller varierer i karsystemet. Relationen mellem morfologien af denne kontakt og det intravaskulære tryk undersøges primært på kanin-aortae (N. Thorball, C. Garbarsch, J. Trantum-Jensen, B. van Deurs).

Ved kombineret scanning- og transmissions elektronmikroskopi efter anvendelse af osmiumtetraoxyd-kaliumferricyanid kompleks til sekundær vævsfixering undersøges forekomst og arrangement af glat endoplasmatisk reticulum i endothelcellerne. Almindeligvis er denne organel ikke særlig fremtrædende og derfor heller ikke beskrevet i detaljer, men ved den nævnte sekundær fixering opnås en speciel kontrastering (N. Thorball, J. Rostgaard).

Strukturelle ændringer og permeabilitetsændringer ved forhøjet blodtryk:

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

ge og udviklingsmæssige relation mellem de to nævnte forhold. Kombineret scanning- og transmissions-elektronmikroskopi har vist, at de »huller«, der ved akut forhøjet blodtryk opstår i endothelcellelaget, er intercellulært beliggende, og at de ikke er resultat af en endothelcellebeskadigelse, men derimod af en overdreven belastning af karrenes glatte muskulatur, der ikke kan modstå det forhøjede intravaskulære tryk.

Den spredte, pletvise optræden af sygdomsforandringer i det enkelte kars længderetning har ikke fundet nogen forklaring. Ved akut forhøjet blodtryk viser de områder, der ikke beskadiges, en udtalt kontraktion. Om der i disse områder opstår sene forandringer, og om der findes en relation til karrenes nerveforsyning undersøges ved elektron- og fluorescenshistokemi (N. Thorball).

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

Tidligere overvejende morfologiske studier er videreført med det formål at karakterisere tarmens interstitielle celler ud fra mere funktionelle kriterier, dels ved forsøg der kombinerer elektrofysiologiske målinger med mikroskopisk identifikation (Cajal's interstitielle celler), dels ved endocytose-studier (macrophag lignende celler) (V. Johansen, H. Mikkelsen, L. Thuneberg).

Elektronmikroskopiske undersøgelser af fostervæv:

Resultaterne fra tidligere undersøgelser af fostervæv er brugt til karakterisering af et normalmateriale. Man har derefter fortsat med undersøgelser af alkohols og tetracyklins indflydelse på fostervæv og emaljedannende væv. Som forsøgsdyr er anvendt mini-pigs, hvis midtterm-fostres 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. Atthiessen, Medicinsk-anatomisk institut A).

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).

Det menneskelige bevægeapparats funktionelle anatomi:

Muskelkoordination og ledbevægelse undersøges

ved nogle af menneskets naturlige bevægelser og funktioner. Undersøgelserne omfatter bevægelser som løft med forskellig teknik, gang og løb og gang på trappe (i samarbejde med Ella Kristinsdottir).

Til bevægelsesregistreringen er udviklet en lys-spørsteknik med synkronisation mellem bevægelse og muskelkoordination. Med accelerometer og elektromyografi undersøges fodens støddæmpning og afsæt, herunder støddæmpningen ved forskelligt udformede hæle på fodtøj. Yderligere undersøges ligamentum sacrotuberale og dets funktion i bækkenringen ved forskellige belastninger (F. Bojsen-Møller).

Undersøgelse af blodplademembraner:

Kortlægning af fordelingen af kolesterol i den humane blodplademembran i ikke-aktiveret tilstand, samt fordelingsændringer ved blodpladeaktivering (O. Behnke, i samarbejde med Bo van Deurs, Medicinsk-anatomisk institut A).

Morfologisk karakterisering af monoklonale kulturer fra forskellige kræftformer (O. Behnke, i samarbejde med Lennart Olsson, Rigshospitalets Medicinsk afdeling A).

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 standard præparater og kan kun udføres på ukontrasterede, ikke osmiumfixerede snitpræparater.

Kvantitativ biologisk røntgenmikroanalyse er en metode under udvikling. Dens værdi består i, at den tillader korrellering 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 cor-

tex-celler, granula (med svovlindhold over 10%) i hårkutiklens celler og trichohyalin-granula i cellerne i hårfolliklens indre rodskede (H. Jessen).

Cholesterol- og lipoproteinstofskifte i frisk-isolerede og dyrkede humane celler:

Akkumulering af kolesterol i karvæggen spiller en essentiel rolle i udviklingen af åreforkalkning (atheromatose). Cholesterolophobningen, sammen med reaktionen fra det omgivende væv, bevirker, at karrets åbning forsnævres. Derved kompromitteres blodforsyningen til det pågældende vævsområde, og der kan opstå en række udbredte og alvorlige sygdomme, som for eksempel hjerte- og hjerneinfarkt.

Cholesterol, som akkumuleres i karvæggen, stammer fra kolesterol-rige lipoproteiner i blodet, især LDL, og i visse tilfælde beta-VLDL. De optages af makrofager, og muligvis af andre celler, i karvæggen. Udviklingen af cholesterolaflæjringer afhænger af balancen mellem influx og efflux. Influx er direkte afhængig af blodets koncentration af kolesterol-rige lipoproteiner, og derfor er forebyggelse og behandling af allerede etablerede karlæsioner baseret på en sænkning af blodets indhold af disse lipoproteiner. Efflux af kolesterol afhænger formentlig direkte af blodets indhold af en anden gruppe lipoproteiner, HDL, og det er især HDL₂ og HDL₁, som synes involveret.

Dette er baggrunden for følgende undersøgelser, som i øjeblikket gennemføres:

Patienter med en arveligt betinget massiv forhøjelse af blodets indhold af kolesterol og LDL udvikler åreforkalkning og dermed hjertesygdom i en ung alder. I forsøg på at forebygge dette forløb kan sådanne patienter behandles med en tarmoperation, som i løbet af kort tid sænker blodets indhold af LDL betydeligt. Studiet af frisk-isolerede mononucleære blodceller (lymfocytter og monocytter) har i hidtidige undersøgelser vist, at dette LDL-fald er ledsaget af en øget cellulær cholesterolsynese. Samtidigt øges cellernes optagelse af LDL, både via de cellulære LDL-receptorer og via en receptor-uafhængig pathway. I forsøg på at klarlægge mekanismen bag disse ændringer i det cellulære kolesterol- og LDL-stofskifte er følgende studier under gennemførelse:

– detaljeret undersøgelse af den tidsmæssige sammenhang mellem de postoperative ændringer af LDL-koncentrationen og ændringerne i de frisk-isolerede cellers LDL-optagelse og -nedbrydning hos patienter med arveligt betinget hypercholesterolemie.

– undersøgelse af kolesterol- og LDL-stofskifte hos patienter, som gennemgår abdominal kirurgi uden speciel kolesterol-sænkende effekt. Hittidige data viser, at der er ingen påvirkning af de mononucleære cellers kolesterolstofskifte postoperativt.

– undersøgelse af kolesterol- og LDL-stofskiftet hos in vitro inkuberede mononucleære celler under manipulation af LDL-koncentration i inkubationsmediet (Karin Nilausen, i samarbejde med H. Meinertz, Lipid- og Ernæringslaboratoriet, Rigshospitalet).

Membranbeskadigelser fremkaldt af serum-komplement og af poredannende bakterietoxiner:

I fortsættelse af tidligere rapporterede undersøgelser over serum-komplementproteinernes cytolytiske virkningsmekanisme (se årbøgerne 1977-1981) har vi i indeværende år fortsat arbejdet med at karakterisere strukturen af de amfifile C5b-7(m) og C5b-8(m) komplekser og er påbegyndt arbejdet med en karakterisering af de intermediære, ikke C9-mættede, C5b-9(m) komplekser. Disse undersøgelser forventes at bidrage til en morfologisk klarlæggelse af trinene i opbygningen af det komplette C5b-9(m) kompleks og udviklingen af membranlæsionen.

Ved undersøgelser af det bakterielle toxin, α -stafylolysin, fandt vi ved tidligere undersøgelser en række principielle analogier til C5b-9(m) komplekset vedrørende toxinets cytolytiske mekanisme. Dette toxin er hovedansvarlig for stafylococers celledræbende (nekrotiserende) virkning ved fokale infektioner, og det spiller muligvis en afgørende rolle ved stafylococ-betinget toxæmi og septisk chock. Toxinet udskilles fra bakterierne som et lille hydrofilt molekyle, der på de angrebne membraner sammenbygges til et hexamer, amfifilt, cylinderformet kompleks, der trænger ind i membranen og danner en pore på ca. 30 Å. Vi opdagede under dette arbejde, at toxinets hexamerisering og ledsagende amfifile transformation kunne udløses ved kontakt med deoxycholat detergent-miceller, samt med serum low density lipoprotein (LDL). I det forløbne år har vi afsluttet en undersøgelse af toxinets binding til human LDL, som herefter sandsynligvis er identificeret som en vigtig (non-immunologisk) inaktivator af dette toxin i den menneskelige organisme.

Vi har i det forløbne år endvidere næsten afsluttet en større biokemisk og elektronmikroskopisk undersøgelse af et andet cytolytisk bakterietoxin, streptolysin O. Det lykkedes under dette arbejde at isolere og biokemisk og ultrastrukturelt at karakterisere det membran-bundne toxin-polymer. Ved elektronmikroskopiske undersøgelser af det oprensede toxin-polymer, indbygget i kunstige lipiddobbeltlag (liposomer), samt ved frysefraktur-undersøgelser af toxin-angrebne røde blodlegemer, er det herefter lykkedes at karakterisere det molekulære princip i dette toxins membranlæsion (J. Trantum-Jensen, i samarbejde med S. Bhakdi, Institut für Medizinische Mikrobiologie der Justus Liebig Universität, Giessen, Vest-tyskland).

Højopløsnings-elektronmikroskopi:

Under arbejdet med den strukturelle karakterisering af serum-komplementkomplekserne og flere andre proteiner, vi arbejder med i laboratoriet, er kravene til den elektronmikroskopiske detailopløsning blevet stedse skærpede. For at imødekomme de stigende krav har vi i det forløbne år lagt en indsats i forbedring af de elektronmikroskopiske teknikker, bl.a. gennem etablering af metoder for minimering af elektronstrålingsbeskadigelsen af præparaterne, samt gennem oparbejdning af metoder til korrektion af elektronoptiske afbildningsfejl og analyse af elektronmikroskopiske optagelser ved filtrering og rekonstruktion af optisk fourier-transformerede fotografiske negativer. I tilslutning hertil har vi indledt forsøg på udvikling af en generelt anvendelig teknik for fremstilling af to-dimensionale protein-krystaller, idet sådanne udgør det optimale udgangsmateriale for elektronmikroskopiske protein-strukturundersøgelser (J. Trantum-Jensen, i samarbejde med Finn M. Poulsen).

Hjertet:

I fortsættelse af tidligere rapporterede undersøgelser over hjertets afferente innervation (se årbøgerne 1976-1979) har vi i indeværende år videreført undersøgelserne af en efferent komponent til hjertets atriale tryk- og strækreceptorer (J. Trantum-Jensen, i samarbejde med Margrethe Bohr).

Opgaver af anatomisk-historisk karakter:

Tidsbestemmelse og beskrivelse af Medicinsk-historisk Museums righoldige samling af gamle mikroskoper.

Registrering og beskrivelse af anatomisk instituts omfattende historiske bogsamling som forberedelse til samlingens opstilling i et særskilt udstillingslokale ved instituttets endelige overflytning til Panum Institutet i 1983. I forbindelse hermed er udarbejdet en samling af biografier for værkernes forfattere (H. Moe).

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.

Er tillige medlem af Det Faglige Landsudvalg for Sundhedsuddannelserne.

H. Jessen er medlem af Forskningsrådenes Elektronmikroskopiudvalg.

Karin Nilausen er efor for universitetskollegiet Kvinderegensen.

Publikationer:

Andreasen, E., Bojsen-Møller, F., 1982: Bevægeapparatet, Anatomi I. – København: Gyldendal: s. 1-400.

Bhakdi, S., Trantum-Jensen, J., 1982: Hydrophilic-amphiphilic transition of the terminal SC5b-8 complement complex though tryptic modification: biochemical and ultrastructural studies. – *Mol Immunol*; 19: s. 1167-77.

– Trantum-Jensen, J., 1982: Terminal membrane C5b-9 complex of human complement: transition from an amphiphilic to a hydrophilic state through binding of the S protein from serum. – *J Cell Biol*; 94: s. 755-59.

Bojsen-Møller, F., 1982: Coordination of the peroneus longus and flexor hallucis longus muscles during push off. 5th Internat Soc Electrophysiol Kinesiol, Ljubljana. – *J Slovenian Med Soc*; s. 110-11.

– 1982: Makroskopisk anatomi – en fremtid efter Spalteholtz? – *Ugeskr Læger*; 144/32: s. 2361-62.

– 1982: Normale und pathologische Anatomie des Vorfusses. *Orthopäde*; 11: s. 148-53.

– 1982: 5. kongres i International Society of Electrophysiological Kinesiology, Ljubljana, Jugoslavien, 21. – 25.VI. 1982. – *Ugeskr Læger*; 144/49: s. 3678-79.

Christensen, A.F., Kardorf, U., Bojsen-Møller, F., 1982: Concentric and eccentric contractions of hip and trunk muscles while seating oneself and rising. 5th Internat Soc Electrophysiol Kinesiol, Ljubljana. – *J Slovenian Med Soc*; s. 41-42.

Garbarsch, C., Trantum-Jensen, J., van Deurs, B., 1982: Scanning and transmission electron microscopy of the normal rabbit aortic endothelium after controlled perfusion fixation. – *Acta Anat*; 112: s. 79-91.

Middtun, A., Bojsen Træden, J., Bojsen-Møller, F., 1982: Syndroma ligamenti sacrotuberalis. – *Ugeskr Læger*; 144/39: s. 2854-57.

Rumessen, J., Thuneberg, L., 1982: Plexus muscularis profundus and associated interstitial cells. I. Light microscopical studies of mouse small intestine. – *Anat Rec*; 203: s. 115-27.

– Thuneberg, L., Mikkelsen, H., 1982: Plexus muscularis profundus and associated interstitial cells. II. Ultrastructural studies of mouse small intestine. – *Anat Rec*; 203: s. 129-46.

Rømert, P., Matthiessen, M.E., 1982: Ultrastructu-

re of foetal and maternal hepatocytes exposed to alcohol (ethanol) in vivo (abstract) *Biol Cell*; 45: s. 249.

– Matthiessen, M.E. 1982: Alcohol induced changes in hepatocytes of mini-pig fetuses (abstract) *Europ Assoc for the study of the liver*. – 17th meeting, Göteborg, Sweden.

Thorball, N., 1982: The electron microscopy of fluorescent dextrans (FITC-dextrans) in thin sections of tissue. – *Experientia*; 38: s. 876-78.

Thuneberg, L., 1982: Interstitial cells of Cajal: intestinal pacemaker cells? – (Disp.) Heidelberg: Springer Verlag. *Adv Anat Embr Cell Biol* 71: s. 1-130.

– Rumessen, J., Mikkelsen, H., 1982: The interstitial cells of Cajal: interstitial pacemaker cells? – In: Wienback M, ed. *Motility of the digestive tract*. New York: Raven Press.; s. 115-22.

Tranum-Jensen, J., Janse, M.J., 1982: Fine structural identification of individual cells subjected to microelectrode recording in perfused cardiac preparations. – *J Mol Cell Cardiol*; 14: s. 233-47.

– van Deurs, B., 1982: Frysefraktur, – teori, teknik og anvendelse i membran- og cellebiologien. – København: MAI Offset; 76 sider.

van Deurs, B., Nilausen, K., Færgeman, O., Meinerz, H., 1982: Coated pits and pinocytosis of cationized ferritin in human skin fibroblasts. – *Eur J Cell Biol*; 27: s. 270-78.

– Nilausen, K., 1982: Pinocytosis in mouse L-fibroblasts: ultrastructural evidence for a direct membrane shuttle between the plasma membrane and the lysosomal compartment. – *J Cell Biol*; 94: s. 279-86.

Winther Nielsen, H., 1982: A television system for point counting morphometry in high resolution light microscopy. – *J Microsc* 127: s. s. 165-73.

Gæster:

Ella Kritinsdottir, Anatomisk Institut, Islands Universitet, Reykjavik, foretager elektromyografiske undersøgelser af koordinationen af benets posturale muskler ved forskellige belastninger (i samarbejde med Finn Bojsen-Møller). Gæst fra 1.8.82 til 18.12.82.

Cand.scient. Finn Mølgaard Poulsen har i det forløbne år været tilknyttet instituttet i forbindelse med arbejdet med optisk databehandling af elektronmikroskopiske optagelser, muliggjort gennem bevillinger fra Statens Teknisk Videnskabelige- og Statens Lægevidenskabelige Forskningsråd. (Arbejdet udføres i samarbejde med Jørgen Tranum-Jensen).

Stud.med. Margrethe Bohr, har, støttet af midler fra Hjerteforeningen, arbejdet med undersøgelser af hjertets afferente innervation (i samarbejde med Jørgen Tranum-Jensen).

F. Bojsen-Møller

5: Antropologisk laboratorium

Stab:

2 deltids videnskabelige assistenter, 1 surnumerær odontologisk konsulent, 1 gæsteforsker, 1 deltids-medhjælp.

Forskningsvirksomhed:

Laboratoriets rutinemæssige opgaver i form af undersøgelser af skeletfund fra Danmark og Grønland er fortsat. Et større videnskabeligt værk om Danmarks oldtidsbefolknings antropologi, nærmer sig sin afslutning. Et andet større værk om sygdomme i oldtiden nærmer sig ligeledes sin afslutning.

Publikationer:

Laboratoriets medarbejdere og gæster har holdt diverse foredrag om antropologiske emner, og udgivet mindre videnskabelige artikler, Om større publikationer har der ikke været tale.

Gæster:

Laboratoriet har kun haft udenlandske gæster i ganske korte perioder.

J. Balslev Jørgensen

Fysiologi

1: Medicinsk-fysiologisk Institut A

Stab:

Professor: Christian Crone. Lektorer: Niels Bind-slev, Hans E. Brøndsted, Magnus Bundgaard, Morten Colding-Jørgensen, Morten Folke, Jørgen Funder, Albert Gjedde, Bjarne G. Munck, Jørgen Hede-mark Poulsen, Erik Skadhauge, Thomas Zeuthen. Civilingeniør: Ove Christensen. Seniorstipendiat: Jørgen Frøkjær-Jensen. Kandidatstipendiat: Jens Gyting, Peter Koch Jensen, Martin Lauritzen, Birgitte Nauntofte (fra Tandlægehøjskolen). Forskningsrådsstipendiat: Anker Jon Hansen. Stipendiat aflønnet af Vett's fond: Søren-Peter Riisgaard Olesen.

Teknisk-administrativt personale: 23.

Forskningsvirksomhed:

Institutets 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, stipendiat og 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 34 institutseminarer i årets løb, hvoraf 11 er givet af udenlandske gæster.

Kapillærfysiologisk arbejdsgruppe:

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

Kapillærene 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 undersøges 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« molekyl og af »store« molekyler, hvor grænsen ligger ved en molekylstørrelse på ca. 30 Å. Medens forståelsen af små molekylers passage gennem kapillærvæggen er kommet langt, er der stadig problemer med at forstå passagen af »store« molekyler. Dette hænger sammen med, at vi har opnået resultater med elektronmikroskopiske studier af endothelceller, som tyder på, at de »vesikler«, der findes i endothelcellerne, ikke er frit mobile. Dette betyder, at de næppe fungerer som transportenheder, der medtager makromolekyler. Hvis vort synspunkt viser sig at være rigtigt, så forestår der en dybtgående revision af accepterede synspunkter på proteintransport i kapillærene.

I betragtning af disse vidtrækkende konsekvenser er der foretaget nye undersøgelser af vesikelorganisationen i andre kapillærtyper: muskelkapillærer og hjertekapillærer – i det første tilfælde hos frøen og i det sidste hos rotten. Medens man med konventionel undersøgelse af de mikroskopiske præparater finder, at ca. 50% af vesiklerne ligger frit i cellens indre, så viser en tre-dimensional rekonstruktion af cellen, at alle vesikler er i forbindelse med overfladen – direkte eller indirekte gennem vesikelforbindelser, således at der er tale om en fejlforklaring, når man sædvanligvis angiver, at 50% af vesiklerne er fritliggende. Vi har fundet forklaringen på dette forhold, der skyldes at forbindelserne til overfladen i mange tilfælde må ligge ude af snitplanet, hvortil kommer at snittenes tykkelse skal have den utrolig ringe tykkelse af 150-200 Ångström for at der kan foretages en anvendelig tredimensional rekonstruktion af disse strukturer. Disse resultater blev – efter indbydelse – fremlagt ved det amerikanske biologiske selskabs årsmøde i New Orleans. Sandsynligheden taler for, at vi står overfor en organisation af cellulære membraner, der er generel for en række celletyper udover endothelcellen (fibroblaster, glatte muskelceller, pericyter). Der forestår hermed et arbejde sigtende imod at klarlægge dette systems ukendte biologiske funktion. (Det viser sig, at mesothelmembranen i bughinden har ganske lignende strukturer).

Struktur af endotheljunctions. Under arbejdet med serienitning opnåedes også serier af junctions – dvs.

de områder hvor celler møder hinanden, og som spiller en stor rolle som passagevej igennem kapillær-væggen. Analyse af disse serier viste, at endothel-junctions indeholder områder, hvor cellerne så at sige klæber sammen og danner en barriere for stof-diffusion, medens der også er passable regioner. Alt i alt er der tale om et labyrintagtigt netværk, der kan være mere eller mindre kompliceret, hvilket formentlig kan forklare de forskelle, der findes mellem endothelmembraner i forskellige organer. Fra de mest åbne til de mest lukkede endotheler er der tale om en forskel på 100.000 gange! Disse undersøgelser er de første i deres art og bringer os betydeligt videre i forståelsen af cellemellemrummenes funktion.

Hjernekapillærjunctions. Det er velkendt, at cellemellemrummene i hjernens hårkar er lukkede. Det er derfor endothelcellernes membraner, der definerer permeabilitetsforholdene. Imidlertid viste undersøgelser af diffusionspotentialer over hjernekapillær-endothelet, at disse svarede til hvad man ville finde i en ikke-selektiv passagevej, hvilket var meget overraskende. De potentialer, der målt var særdeles små, og det måtte derfor konkluderes, at der alligevel er en passagevej mellem hjernens endothelceller, men at dennes udstrækning er uhyre ringe – formentlig er kun en 100.000endedel af cellemellemrummene åbne. Medens man i de seneste år helt har set bort fra denne passive læk, så må man nok alligevel indrømme dens eksistens, hvilket yderligere har den implikation, at hjerneendothelet under patologiske forhold (betændelse?) kan åbne sig, således at der bliver meget mere af denne passagevej mellem cellerne. Forsøgene gav anledning til at udvikle nogle krævende teknikker til perfusion af enkeltkapillærer i hjernen med 3-løbede pipetter, således at der hurtigt kunne skiftes fra den ene til den anden opløsning. Den teknik, der her har været anvendt på endothel svarer til den der benyttes ved analyse af epithelvæv – vi har længe haft det synspunkt, at epithel og endothel i nogen henseender ligner hinanden (hvilket giver en lang række forsøg, der umiddelbart bør gøres).

Elektrisk modstand af kapillærendothel. Det er tidligere beskrevet, at strøminkjektion i et enkeltkapillær giver anledning til en potentialfordeling inde i kapillæret, der er en funktion af væggens permeabilitet. Efer de oprindelige undersøgelser er der nu foretaget bestemmelse på muskelendothel og hudendothel (begge hos frøen). Det er fundet, at muskelendothelets elektriske modstand er ca. 10 gange større end bughindekapillærernes – dette gælder også hudkapillærerne. Mikrokarrenes organisation i frøens hud er undersøgt med mikroskopisk teknik og kan nu beskrives i detaljer. Der har været betydelige problemer omkring den rette beskrivelse af de elektriske felter udenfor kapillærerne i disse to vævstyper.

Neurobiologisk arbejdsgruppe:

(H.E. Brøndsted, M. Bundgaard, O. Christensen, C. Crone, H. Cserr, L. Drewes, A. Gjedde, J. Gyrring, M. Frank, A.J. Hansen, C. Kjeldsen, M. Lauritzen, A. Mutch, E. Siemkowicz).

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, cerebrospinalvæske og 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 blod-hjernebarrierens 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.

Passageforholdene over blod-hjernebarrieren. Selvom der er sket store fremskridt i forståelsen heraf, så er der endnu mange uafklarede problemer. Det er ved hjælp af den ikke-metaboliserbare glukose-analog, 3-O-metyl-glukose vist, at glukosepassagen i begge retninger over hjerne-endothelet er symmetrisk (som det har været antaget, men ikke dokumenteret). Det er også vist, at glukose fordeler sig jævnt over hele hjernens vandfase – det er tidligere vist, at passagen over hjernens cellulære membraner er så hurtig, at den ikke kan måles med de teknikker vi for øjeblikket har til rådighed.

Såvel i endothelcellerne som i nerveceller og glia-celler er der inkorporeret specielle glukosetransportører i cellens membran. Den første spæde begyndelse til en nærmere analyse af dette transportproteins struktur er nu sket i et samarbejde med Lennart Olsson (monoklonale antistoffer) og Lester Drewes (USA), der leverer dyrket hjerne-endothel. Helt præliminære undersøgelser tyder på, at transportøren er et molekyle med en molekylvægt på 43.000 dalton, men der er endnu lang vej til en virkelig karakteristik af dette molekyle, om hvilket man må formode, at det kan være identisk med det, der sidder i den røde blodlegememembran.

Ekstrakorporal perfusions indflydelse på hjernens gen-blødning. I samarbejde med Rigshospitalets eksperimentelle laboratorier er der foretaget undersøgelser over dette vigtige kliniske problem, og det er

vist, at de trykvariationer, som pulsationen fremkalder, næppe har betydning for gennemblødning og stofskifte, men at selve det, at der perfunderes kunstigt forringer hjernens metaboliske tilstand.

Studier over eksperimentel migræne. Forsøgene belyser den teori, at migræne kan have sin parallel i tilstanden i hjernecortex efter en såkaldt »spreading depression« (SD). Denne tilstand indebærer, at en bølge af nedsat aktivitet spreder sig ret hurtigt over hjernebarken, hvorefter blodgennemstrømningen forbliver nedsat i længere tid. SD kan opstå spontant eller ved mekanisk påvirkning. Der er normal blodtryks-autoregulation af karrene, mens karmodstanden ved stigende kuldioxid-tension ikke aftager som under normale forhold, således at der er tegn til en ændring af det normale reaktivitetsmønster efter SD (og muligvis under migræne). Naturen af den ændrede kobling undersøges nu nærmere.

Hjernens nukleotid-stofskifte. Der er næppe tvivl om, at en række nukleotidforstadier optages ved »faciliteret« transport over blod-hjernebarrieren, men området er stort set ukendt land. Indsprøjtning af nukleosidet uridin i blodbanen viste, at det var meget svært at opnå målelige blodkoncentrationer. Dette forklares overvejende ved en særdeles hurtig optagelse i levercellerne, hvor stoffet omdannes til det tilsvarende nukleotid. Plasmakoncentrationen af uridin er bestemt til at være så lav som 1 mikromol/l, hvorfor forsyning af hjernen med dette nukleotid-forstadium fra blodet ikke kan spille nogen rolle. Hvis såkaldte »analoger« omsættes ligeså hurtigt som de normale »precursere« kan dette forklare, hvorfor cancer-ke-moterapi med analoger har givet dårlige resultater for hjernevulster.

Cerebrospinaltrykket ved eksperimentel meningitis. Forholdene under eksperimentel pneumokokmeningitis hos kaniner viser, at det intrakranielle tryk stiger 4-6 timer efter inoculationen med bakterier. Mekanismen ved dette forhøjede tryk undersøges nu nærmere. Det kan muligvis dreje sig om »hypersekretion« af spinalvæske. Følgerne af det forhøjede tryk undersøges ved regionale målinger af gennemblødningen.

Hjernens pH-regulation. De cellulære mekanismer, der vedligeholder en relativ konstant interstitiel pH-værdi i pattedyrhjernen er undersøgt ved den tidligere omtalte begivenhed »spreading depression«. Her indtræder der et markant, men reversibelt fald i hjernens interstitiale pH. Ved superfusion på hjernen med stoffer, der hæmmer bestemte ion-exchange-processer, har det kunne vises, at Na^+/H^+ og $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ udvekslingen mellem intra- og ekstracellulær rummet er vigtig for pH-regulationen.

Arbejdsgruppe vedrørende stoftransport gennem epitelmembraner:

(V.C. Andersen, Z. Arad, S.S. Árnason, H. Blæhr, N. Bindslev, O. Christensen, P. Koch Jensen, T.E. Machen, B.G. Munck, B. Nauntofte, J. Hedemark Poulsen, E. Skadhauge, P. Voldsgaard og T. Zeuthen).

Gruppen arbejder med at klarlægge mekanismerne for transporten af vand, salte og organiske stoffer (især aminosyrer) gennem epitelcellelaget i organismens forskellige slimhinder. I dette lag er de enkelte transporterende celler adskilt af de laterale intercellulær rum, hvis barriere mod organernes hulrum er de såkaldte »tight junctions«. Cellerne er ind mod hulrummet (lumen) begrænset af en børstesøm, den luminal membran, der har andre transportegenskaber end den mod blodsiden og lateralrummene vendende basolaterale membran. Arbejdsgruppen undersøger epitelcellelagets transportfunktioner på adskillige niveauer, rækkende fra enkelte celler, cellemembranfragmenter og enzymer over organer og deres sekreter til hele organismens osmo- og volumenregulation. Ved undersøgelserne har spytkirtel, tarm, galdeblære og nyre fra forskellige dyrearter været benyttet. Organismens totaladaptation til salt- og vandmangel, herunder tilpasning til ørkenklima, er blevet undersøgt ved brug af klimarum. De fleste arbejder tilsigter at belyse normalfysiologiske forhold, men tillige er den sændiabetiske nyrebeskadigelse blevet studeret hos rotter med eksperimentel sukkersyge, og en række undersøgelser over tarmens kloridsekretion er relevante for en klarlægning af mekanismerne bag sekretorisk diarré.

De anvendte eksperimentelle teknikker er især biokemiske metoder til isolering af cellemembraner og membranfragmenter, ionfølsomme mikroelektroder til måling af inter- og intracellulære ionkoncentrationer, Ussing-kammer-forsøg med isolerede epitelcellelag til måling af elektriske parametre og isotopflukser, samt perfusion af spytkirtler og tarme ved studiet af disse organers elektrolyt- og vandtransport. Organismens totaladaptation undersøges bl.a. ved hormonanalyser (radioimmunoassay). En form for elektrisk »støj«-analyse (frekvensfluktuationsanalyse) og datamatbehandling har yderligere belyst de cellulære transportfunktioner. En noget bredere baggrund for de løbende projekter er givet i årbogen for 1981.

De enkelte cellers energikrævende natriumtransport er afgørende for epitelcellelagets transport af andre stoffer, idet ikke blot transporten af organiske stoffer men også transporten af kloridion og andre elektrolytter er koblet til natriumtransporten. I arbejdsgruppen har kloridtransporten været intensivi studeret i det forløbne år.

Effekten af to vanddrivende midler (amilorid og bumetanid) på epitelet i hønens bagtarm er blevet undersøgt. Dette epitel har væsentlige lighedspunkter med nyrekanalernes nederste afsnit. Amilorid, der normalt anses som en specifik hæmmer af natriuminfluks i cellerne, hæmmer i hønens colonepitel den aktive absorption af både natrium og klorid. En endelig forklaring på hæmningen af kloridabsorptionen (der tilsyneladende drives af en bikarbonatgradient) kan endnu ikke gives. Epitelet besidder desuden en aktiv kloridsekretion, som stimuleres af teofyllin og hæmmes effektivt af bumetanid. Dette sker helt uafhængigt af amilorideffekten på kloridabsorptionen, hvilket tyder på at kloridsekretionen er lokaliseret til en (endnu ikke identificeret) selvstændig celletype.

Hønens colonepitel har også været genstand for en undersøgelse af virkningen af de sekretionsstimulerende stoffer VIP og teofyllin. Effekten af begge stoffer, især på kloridsekretionen, afhang af natrium- og kloridkoncentrationen i inkubationsmediet og afhang desuden af saltindholdet i hønens kost. Resultaterne rejser tvivl om, hvorvidt den eksisterende iontransportmodel for cAMP-induceret kloridsekretion er tilstrækkelig.

En mulig transcellulær, sekundært aktiv transport af kloridioner, drevet af natriumgradienten og udløst – som et hovedelement i spytdannelsen – af parasympatisk stimulation, er blevet undersøgt i isolerede sekretoriske endestykker (acini) fra spytkirtler. Det kunne vises, at bumetanid hæmmer den optagelse af natriumioner, som fremkaldes af carbacholin, et stof, der er nært beslægtet med det parasympatiske transmitterstof acetylcholin. Dette tyder på, at et cotransportsystem for Na^+ og Cl^- er lokaliseret til acinuscellernes basolaterale membran. Der er desuden opnået holdepunkter for, at den carbacholin-inducerede forøgelse af cellernes gennemtrængelighed for klorid er lokaliseret til den luminal membran. For at kunne forstå udløsningsmekanismen for dette fænomen må et intracellulært transmitterstof formentlig postuleres. De igangværende undersøgelser søger at fastslå, om calciumioner kan tildeles denne rolle.

Frekvensfluktuationsanalyse førte sidste år til en bestemmelse af antallet af natriumkanaler i den luminal membran fra hønens colonepitel. Undersøgelser i år over strømfluktuationerne fra kloridkanalen i tudsehud er stødt på tekniske vanskeligheder. De ændringer der skete i fluktuationernes effektthedsspektrum ved aktivering af kloridtransporten kunne henføres til ændringer i vævsmodstanden. Man kan heraf foreløbig kun konkludere, at fremtidige frekvensfluktuationsmålinger vedr. kloridioner må udføres ved højere frekvenser.

Mikroelektrodeeksperimenter og modelbetragtninger med henblik på influksmekanismen for natri-

um- og kloridion i galdeblærens børstesøm har styrket sandsynligheden for, at der er tale om neutral Na^+/H^+ og $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ udveksling koblet til hinanden via det intracellulære $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$ system. Overført på nyren giver modellen en rimelig forklaring på den vanddrivende virkning af stoffer, som hæmmer enzymet kulisyreanhydrase.

Teknikken til isolation af enkelte fragmenter (vesikler) fra tarmepitelcellernes luminal og basolaterale membraner er blevet væsentligt forbedret. Formålet er at karakterisere transporten af ioner og nukleosider over cellevæggen. Enzymet 5'-mononukleotidase, der spalter adenosinmonofosfat til adenosin og frit uorganisk fosfat, er lokaliseret til den luminal cellemembran og hæmmes stærkt af teofyllin. En kation-afhængig adenosinabsorption i vesikler fra den luminal cellemembran i kaninens tyndtarm blev demonstreret, men transporten kunne ikke hæmmes nævneværdigt med teofyllin, hvorfor det nævnte enzym næppe er direkte involveret i transporten.

Aminosyreabsorption i tarmen er studeret med henblik på interaktion mellem elektrisk neutrale og positivt ladede aminosyrer. Endvidere er undersøgt transporten af iminosyrer og af imino- og aminosyrer, der har imino/aminogruppen i beta- eller gammastilling i forhold til syregruppen. En række afvigelser i resultaterne fra forskellige laboratorier kan henføres til variation mellem de anvendte forsøgsdyr kanin, marsvin og rotte. Interaktioner og transportkapaciteter, som kunne påvises i de aktuelle forsøg men ikke synes at kunne påvises i vesikler fra isolerede børstesømmembraner, sætter spørgsmålstegn ved disse sidste resultater. Aminosyret transporten i spytkirtler er også blevet belyst, idet autoradiografiske undersøgelser af fenylalanin- og serinoptagelsen i acinus- og udførselsgangsceller har demonstreret specifikke transportsystemers lokalisation.

Organismens vandtransport er undersøgt på cellulært og på generelt niveau. Fornyede undersøgelser har bekræftet, at koncentrationerne af de væsentligste ioner er identiske i galdeblærens sekret og i dens laterale intercellulærrum. Det konkluderes, at den lokalsmotiske kobling mellem salt- og vandtransporten ikke finder sted i laterallumene, men er sket enten over cellen eller i »leaky junctions«. Udvidede undersøgelser over interaktionen mellem hele organismens volumen- og osmoregulation har bekræftet, at extracellulærrummets størrelse reguleres via følsomheden af det antidiuretiske hormon i forhold til plasmaosmolaliteten.

Målinger af koncentrationen i plasma af hormonerne aldosteron, corticosteron, prolactin og antidiuretisk hormon (ADH) er udført med tamhønen som forsøgsdyr. Dette dyr er valgt, dels fordi det har et større fysiologisk reguleringsområde for plasmaets

osmolalitet (og natrium- og kloridkoncentration) end pattedyr, dels fordi dets mineralocorticoidfølsomme kloakepiteler udviser større ændring af natriumtransporten som funktion af kostens NaCl-indhold end observeret i noget andet hvirveldyrsepitel. Over et bredt område af NaCl-indtagelse (0.2-24.7 mmol Na/kg/dag) undersøgtes korrelationen af de nævnte hormoners plasmakoncentration, dels til plasmas osmolalitet (og natrium- og kaliumkoncentration), dels til coprodeum og colons natriumtransport (kortslutningsstrøm). Aminostimulationen og amiloridhæmningen af kortslutningsstrømmen blev også målt. Det væsentligste fund var, at kosten skulle være omtrent natriumfri, før aldosteronkoncentrationen steg, og aldosteronkoncentrationen i plasma var velkorreleret til amiloridfølsomheden og coprodeums natriumtransport. Derimod var halvmaximal NaCl-indtagelse tilstrækkelig til totalsuppression af plasmas aldosteronkoncentration og til maximal aminostimulation og bortfald af amiloridhæmningen af kortslutningsstrømmen. På højere saltniveauer var plasmas natriumkoncentration og osmolalitet lineært korreleret til prolactin og ADH-koncentrationen og negativt korreleret til kaliumkoncentrationen. Disse fund viser, at det mineralocorticoidregulerede område af epitelial natriumtransport er lavt i forhold til det saltindtagelsesområde, der tolereres. I forbindelse med de ovennævnte resultater vedr. volumenregulationen (der antages at formidles via trykreceptorer) giver disse fund desuden en overbevisende fysiologisk forklaring på sammenhængen mellem hypertension og kostens natriumkloridindhold.

Undersøgelserne over termoregulation viste, at ved varmpåvirkning under dehydrering, såvel som ved indtagelse af højere NaCl-indhold i kosten uden termisk påvirkning, øges legemstemperaturen. Denne øgning er korreleret til en øgning af plasmas natrium/kalcium-ratio. Dette tages til indtægt for hypotesen om, at denne ratio regulerer det hypothalamiske termoregulatoriske »set-point«.

Undersøgelserne over experimentel diabetes hos rotter tilsigter at belyse mekanismen bag den nedsatte nyrefunktion ved langvarig diabetes. På rotter findes efter 3 mdr.s experimentel diabetes et fald i den glomerulære filtrationspermeabilitet, som bliver kompenseret ved øget kapillærtryk i glomeruli. Mekanismen kan blokeres med det smertestillende middel indomethacin, som nedsætter glomerulustrykket og øger den tilførende arterioles modstand til det dobbelte. Dette tyder på, at prostaglandinsystemer er involveret i kompensationsmekanismen. Det ser ud til, at sygdommen medfører en accelererende forværring, idet det øgede filtrationstryk medfører videre karforandringer p.g.a. den glomerulære hypertension, hvorved de resterende enheder må kompensere yderligere for at opretholde filtrationen. Dette anty-

der en patofysiologisk mekanisme, som viser vigtigheden af at opretholde en god regulation af sukkersygepatienter, og fundene antyder desuden, at almindeligt anvendte smertestillende lægemidler har stor indflydelse på de patofysiologiske reguleringsmekanismer.

Levercellemembranens aminosyretransport under faste:

(M. Folke og L. Østergaard Kristensen).

Aminosyren alanin frigøres under faste fra organismens væv, især den tværstribe muskulatur, og tjener herefter som et af de vigtigste forstadier til leverens nydannelse af glukose. Vi har fundet, 1) at levercellernes energikrævende optagelse og opkoncentrering af alanin fra blodet kræver en medtransport af natriumioner, 2) at natriumgradienten (dvs. den extra-intracellulære koncentrationsforskel for natriumioner plus den elektriske spændingsforskel over cellemembranen) udgør en drivkraft for alaninoptagelsen, og 3) at levercellernes evne til at opkoncentrere alanin fordobles under faste, selv om natriumgradienten forbliver uændret.

For at kunne vurdere, om natriumgradienten under disse omstændigheder er tilstrækkelig til at drive alanintransporten ind i cellerne, har vi målt den såkaldte koblingsratio, dvs. antallet af natriumioner, der ledsager hvert alaninmolekyle ved passagen igennem det fælles transportsystem i cellemembranen. Da alanintransporten udløser ændringer i den elektriske spændingsforskel, som i princippet umuliggør en måling af koblingsratio, var det nødvendigt at bruge et kunstgreb til »fastfrysning« af den elektriske spændingsforskel. Resultatet blev en koblingsratio på én til én, og det kan herefter konkluderes, at natriumgradienten er mere end stor nok til at være alanintransportens eneste drivkraft, samt at nyttevirkningen øges stærkt under faste på grund af visse ændringer i transportens molekulære mekanisme. Disse ændringer har vi belyst ved en nøjere undersøgelse af alanintransporten den modsatte vej, dvs. ud af cellerne.

Mekanismer, der styrer nervecellers impulsudsendelse:

(M. Colding-Jørgensen).

Ved forsøg med nerveceller fra vinbjergsnegle har det kunnet vises, at impulsudsendelsen hovedsagelig styres af en kaliumionstrøm, hvis tilstedeværelse igen er betinget af en indstrømning af calciumioner gennem cellemembranen. De indstrømmende calciumioner vil dels diffundere ind i cellens indre og dels blive elimineret – formentlig bundet reversibelt til proteiner i cytoplasmaet. De igangværende undersøgelser tager sigte på at klargøre, i hvor høj grad de tre komponenter: indstrømning, diffusion og elimination bidrager til den aktuelle koncentration af calciumioner lige inden for cellemembranen.

Selve indstrømningen findes at afhænge af tiden på en ret kompleks måde, men effekten af en kortvarig (under 1 s) indstrømning findes at være proportional med kvadratroden af varigheden – noget man typisk vil se, hvis ionkoncentrationen lige inden for membranen i væsentlig grad er betinget af borddiffusion af ionerne. Det er samtidig klart, at cellernes størrelse (50-200 μm) og den relativt lave diffusionskonstant for calciumioner i cytoplasmaet (omkring $10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$) vil gøre en udligning af koncentrationsforskelle til en langsom proces. Betydningen af eliminationen ses for det første af, at injektion af calciumioner i cellerne giver en langt mindre koncentration af frie ioner end ventet (op til 1000 gange mindre), så eliminationsmekanismen må være effektiv. Eliminationen betyder også, at effekten ved indstrømninger af længere varighed nærmer sig en grænseværdi, ja måske endda falder lidt ved lange varigheder.

Alt i alt kan man sige, at der meget vel kan opstå meget store koncentrationsforskelle inde i cellen. Med en passende balance mellem indstrømning, diffusion og elimination kan der derfor etableres en meget fintmærkende kontrol med koncentrationen af frie calciumioner lige inden for membranen. Det er denne koncentration, der styrer membranes gennemtrængelighed for kaliumioner, som igen styrer cellens impulsudsendelse.

Natriumion/proton udvekslingsdiffusion over det røde blodlegemes cellevæg:

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

Na^+/H^+ udvekslingsdiffusion indgår tilsyneladende i flere vævstypers regulation af intracellulært pH og cellevolumen. Vi har undersøgt, om det transportsystem i røde blodlegemes cellevæg, hvorigennem der kan ske en obligatorisk 1:1 udveksling af natriumioner for natrium- eller lithiumioner, også tillader en natriumion/proton udveksling. Det viste sig, at protoner udøver en ren konkurrencehæmning af natriumion udvekslingen gennem transportsystemet, og at protonernes tilsyneladende affinitet for transportsystemet (pK 6,8) er 3-4 størrelsesordner større end de tilsyneladende affiniteter for lithium- og natriumioner. Det kunne derfor konkluderes, at protoner konkurrerer med natrium- og lithiumioner om binding til transportsystemet, når ionerne befinder sig på samme side af membranen. Fortsatte undersøgelser skal vise, om en protongradient kan drive en modsatrettet flux af natrium- eller lithiumioner gennem denne transportvej. I hunde-erythrocytter, der udsættes for osmotisk skrumpning, aktiveres en natriumion/proton udveksling. En undersøgelse af dette fænomen er påbegyndt i samarbejde med John C. Parker, Chapel Hill, North Carolina.

Kollegiale organer:

J. Hedemærk Poulsen har været medlem af det lægevidenskabelige fakultetsråd.

Christian Crone er medlem af Council for IUPS (International Union of Physiological Sciences), formand for International Commission for Microcirculation under IUPS, samt sekretær i Videnskabernes Selskab.

Albert Gjedde har medvirket ved stiftelsen af Dansk Selskab for Teoretisk Medicin og er selskabets sekretær.

Erik Skadhauge har været formand for Dansk Selskab for Teoretisk Medicin, samt medlem af executivekomitén i European Society for Comparative Physiology and Biochemistry.

Publikationer:

Abbott, N.J., Bundgaard, M., Cserr, H.F., 1982: Experimental study of the blood-brain barrier in the cuttlefish, *Sepia officinalis*. – J Physiol; 326: s. 43-44P.

Amtorp, O., 1982: Transport af nogle ikke metaboliserbare, vandopløselige non-elektrolytter mellem blod og hjernevæv. (Disp.). – København: Universitetsforlaget.

Andersen, V., Munck, B.G., Skadhauge, E., 1982: Sodium and chloride dependence of theophylline-induced chloride secretion across the colon of the hen. Modulation by dietary intake of sodium. – Proc 4th Conf Eur Soc Comp Physiol Biochem.

Árnason, S.S., Rice, G.E., Skadhauge, E., 1982: The effects of dietary NaCl and dehydration on plasma levels of aldosterone, corticosterone and arginine vasotocin in the domestic fowl. – Acta physiol scand; 116/Suppl. 508: s. 34.

Bindslev, N., Cuthbert, A.W., Edwardson, J.M., Skadhauge, E., 1982: Kinetics of amiloride action in the hen coprodeum *in vitro*. – Pflügers Arch; 392: s. 340-46.

Bundgaard, M., 1982: Brain barrier systems in the lamprey. I: Ultrastructure and permeability of cerebral blood vessels. – Brain Res; 240: s. 55-64.

– 1982: The ultrastructure of cerebral blood capillaries in the ratfish, *Chimaera monstrosa*. – Cell Tiss Res; 226: s. 145-54.

– 1982: Ultrastructure of frog cerebral and pial microvessels and their permeability to lanthanum ions. – Brain Res; 241: s. 57-65.

– van Deurs, B., 1982: Brain barrier systems in the lamprey. II: Ultrastructure and permeability of the choroid plexus. – Brain Res; 240: s. 65-75.

– Zeuthen, T., 1982: The structure of *Necturus* gall bladder epithelium during transport at low external osmolarities. – J Membr Biol; 68: s. 97-105.

- Bærentsen, H., Christensen, O., Thomsen, P.G., Zeuthen, T., 1982: Steady states and the effects of ouabain in the *Necturus* gall bladder epithelium: a model analysis. – *J Membr Biol*; 68: s. 215-25.
- Zeuthen, T., 1981: Evidence for a 3:2 coupling ratio of the sodium-potassium pump in the serosal cell membrane of *Necturus* gall bladder epithelial cells. – *J Physiol*; 319: s. 46P.
- Christensen, O., Bindslev, N., 1982: Fluctuation analysis of shortcircuit current in a warm-blooded sodium-retaining epithelium: site current, density and interaction with triamterene. – *J Membr Biol*; 65: s. 19-30.
- Lund-Andersen, H., Betz, A.L., Gilboe, D.D., 1982: Transport of glucose across the blood-brain barrier: re-evaluation of the accelerative exchange diffusion. – *Acta physiol scand*; 115: s. 233-38.
- Colding-Jørgensen, M., 1982: L'impulso elettrico nel nervo e nel muscolo (The electric impulse in nerve and muscle). – In: Arrigo A, ed. *Lettura de EMGrafia clinica*. Pavia: Edizioni Mediche Italiane: Section IV, s. 57-121.
- Crone, C., 1982: Electrophysiological studies of vascular endothelium. – *Arzneim Forsch*; 10: s. 1342-49.
- 1982: Pressure measurements in small blood vessels. – *Acta Med Scand*; Suppl. 670: s. 7-13.
- Olesen, S.P., 1982: Electrical resistance of brain microvascular endothelium. – *Brain Res*; 241: s. 49-55.
- 1982: Current views on capillary permeability. – *Acta physiol scand*; Suppl. 508: s. 12.
- 1982: Nye fremskridt i udforskningen af kapillærernes funktion. – I: *Festskrift til P.P. Eskildsen*: s. 67-71.
- Cuthbert, A.W., Edwardsen, J.M., Bindslev, N., Skadhauge, E., 1982: Identification of potential components of the transport mechanism for Na⁺ in the hen colon and coprodeum. – *Pflügers Arch*; 392: s. 347-51.
- Folke, M., Kristensen, L.Ø., Sestoft, L., 1982: Membrane transport and consumption of alanine in hepatocytes from fed and 48 h fasted rats. – *Acta physiol scand*; 114: s. 4A.
- Frøkjær-Jensen, J., 1982: De endotheliale vesiklers rolle i transport af makromolekyler over kapillærvæggen. – I: *Festskrift til P.P. Eskildsen*, s. 62-66.
- 1982: Endothelial vesicles as part of permanent invaginations of plasmalemma in frog muscle capillaries. – *Microcirc Clin Exp*; 1: s. 275-76.
- 1982: Permeability of single muscle capillaries to potassium ions. – *Microvasc Res*; 24: s. 168-83.
- Curry, F.E., 1982: Hydraulic conductivity and sucrose osmotic reflection coefficients of individually perfused capillaries in frog muscle. – *Fed Proc*; 41: s. 1253.
- Gjedde, A., 1982: Calculation of glucose phosphorylation from brain uptake of glucose analogs *in vivo*: a re-examination. – *Brain Res Rev*; 4: s. 237-74.
- 1982: On »lumped constant« nomograms. – *J Neurochem*; 39: s. 1774-76.
- 1982: The blood-brain barrier is impermeable to metrizamide. – *Acta Neurol Scand*; 66: s. 392-95.
- Hansen, A.J., Hounsgaard, J., Jahnsen, H., 1982: Anoxia increases potassium conductance in hippocampal nerve cell. – *Acta physiol scand*; 115: s. 301-10.
- Holtug, K., Skadhauge, E., 1982: Effects of varying mucosal medium on electrical parameters of the isolated lower intestine (coprodeum) of the hen. – *Comp Biochem Physiol*; 72a: s. 689-92.
- Skadhauge, E., 1982: Na⁺ and Cl⁻ transport across hen colon. Dependence on electro-chemical driving force. – *Pflügers Arch*; 394: s. 222-25.
- Ibsen, K.K., Jensen, H.Æ., Wieth, J.O., Funder J., 1982: Essential hypertension: sodium-lithium countertransport in erythrocytes from patients and from children having one hypertensive parent. – *Hypertension*; 4: s. 703-09.
- Jensen, P.K., Steven, K., 1982: A model study of the tubuloglomerular feedback mechanism: effector site and influence on renal autoregulation. *Acta physiol scand*; 115: s. 295-300.
- Kjeldsen, C.S., 1982: Uptake of nucleic acid precursors in rat brain cortex slices *in vitro*. – *Acta Neurol Scand*; 65/Suppl. 90: s. 310-11.
- Lauritzen, M., Diemer, N.H., Jørgensen, M.B., Gjedde, A., Hansen, A.J., 1982: Local cerebral blood flow following spreading depression – possible relation to migraine. – In: Rose FC, Amery W, eds. *Hypoxia in migraine*. London: Pitman Medical: s. 125-26.
- Gjedde, A., Hansen, A.J., 1982: Associations between spreading depression and migraine. – In: Rose FC, ed. *Advances in migraine*. New York: Raven Press, s. 121-26.
- Gjedde, A., Hansen, A.J., 1982: Regulation of cerebral blood flow in rat brain after spreading depression. – *Acta Neurol Scand*; 65/Suppl. 90: s. 68-69.
- Jørgensen, M.B., Diemer, N.H., Gjedde, A., Hansen A.J., 1982: Persistent oligemia of rat cerebral cortex in wake of spreading depression. – *Ann Neurol*; 12: s. 469-74.
- Lund-Andersen, H., Krogsaa, B., Jensen, P.K., 1982: Fluorescein in human plasma *in vivo*. – *Acta ophthalmol*; 60: s. 709-16.
- Machen, T.E., Zeuthen, T., 1982: Cl⁻ transport by gastric mucosa: cellular Cl⁻ activity and membrane permeability. – *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*; 299: s. 559-73.
- Mann, G.E., Møller, M., Poulsen, J.H., 1982: Autoradiographic localization of L-serine uptake at the basolateral interface of acinar and ductal epitheli-

- um in the cat salivary gland. – *J Physiol*; 332: s. 75P.
- Olesen, S.-P., Crone, C., 1982: Determination of membrane resistance of capillary endothelium in frog muscle. – *Acta physiol scand*; 114: s. 7A.
- Crone, C., Bundgaard, M., 1982: Electrical resistance of brain postcapillary venular endothelium with known morphology. – Symposium on The Cerebral Veins, Graz.
- Pakkenberg, H., Fog, R., Kjeldsen, C.S., 1982: Effect of CO₂ on labelling of nerve and liver cells by nucleic acid precursors. – *Neurochem Int*; 4: s. 23-25.
- Poulsen, J.H., 1982: Iontransport i eksokrine kirtler. (Disp.). – København: FADLs Forlag.
- Rice, G.E., Skadhauge, E., 1982: Caecal water and electrolyte absorption and the effects of acetate and glucose in dehydrated low-NaCl diet hens. – *J Comp Physiol*; 147: s. 61-64.
- Skadhauge, E., 1982: Colonic and coprodeal transepithelial transport parameters in NaCl-loaded domestic fowl. – *J Comp Physiol*; 147: s. 65-69.
- Skadhauge, E., 1982: The *in vivo* dissociation of colonic and coprodeal transepithelial transport in NaCl-depleted domestic fowl. – *J Comp Physiol B*; 146: s. 51-56.
- Sestoft, L., Folke, M., Bartels, P.D., Marshall, M.O., 1982: Acid-base balance in diabetic ketoacidosis. – In: Porter R., Lawrenson G., eds. Metabolic acidosis (Ciba Foundation symposium 87). London: Pitman Books Ltd.: s. 254-72.
- Siemkowicz, E., Hansen, A.J., Gjedde, A., 1982: Hyperglycemic ischemia of rat brain: the effect of post-ischemic insulin on metabolic rate. *Brain Res*; 243: s. 386-90.
- Skadhauge, E., 1982: A quantitative survey of salt and water excretion. *Comp Biochem Physiol*. 74A: s. 481-83.
- 1982: A survey of two epithelia with remarkable adaptation: bird coprodeum and colon. – *Proc Soc Int Conf Intestinal Regulation* (MTP Press), s. 559-60.
- Rice, G.E., 1982: Electrolyte and water absorption in caecum of *Gallus*. Effects of acetate and glucose. – *Acta physiol scand*; 114: s. 28A.
- Thomas, D.H., Skadhauge, E., 1982: Time course of adaptation to low and high NaCl diets in the domestic fowl: effects on electrical behaviour of isolated epithelia from the lower intestine. – *Pflügers Arch*; 395: s. 165-70.
- Ussing, H.H., Bindslev, N., Lassen, N.A., Sten-Knudsen, O., eds. 1981: Water transport across epithelia (Alfred Benzon symposium No. XV). Copenhagen: Munksgaard, s. 1-512.
- Zeuthen, T., 1981: The coupling of potassium and water fluxes in epithelial cell membranes of the *Necturus* gall bladder. – *J Physiol*; 319: s. 44P.
- 1982: Relations between intracellular ion activities and extracellular osmolarity in *Necturus* gall bladder epithelium. – *J Membr Biol*; 66: s. 109-21.
- 1982: The activities of cations in the lateral intercellular spaces during isotonic transport in gall bladder epithelium. – *J Physiol*; 329: s. 69P.

Gæster og rejser:

- Zeev Arad (statsstipendiat i 11 mdr. fra Hebrew Univ. of Jerusalem, Israel), Lester Drewes (Univ. of Minnesota, USA), Terry Machen (Univ. of California, Berkeley, USA), Alan Mutch (Univ. of Winnipeg, Canada), David H. Thomas (Univ. of Cardiff, England).
- Sighvatur S. Arnason (Reykjavik Univ.) har fortsat sit licentiatarbejde ved instituttet.
- Christel Kjeldsen (klinisk assistent ved Hvidovre Hospital) og tidl. kandidatstipendiat Lars Ø. Kristensen (reservelæge ved Centralsygehuset i Hillerød) har i det forløbne år udført hovedparten af deres forskningsarbejde ved instituttet.
- Desuden har instituttet haft medicinske studenter tilknyttet i længere tid: Vibeke C. Andersen, Hanne Blæhr og P. Voldsgaard.
- Lektor N. Bindslev har siden juni arbejdet ved Dept. of Physiology, Univ. of California, Los Angeles, USA.
- Lektor M. Bundgaard har arbejdet i 1 måned ved Mt. Desert Island Biological Laboratory, Maine, USA.
- Stipendiat P.K. Jensen har siden juli arbejdet ved Laboratory of Kidney and Electrolyte Metabolism, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA.
- Lektor E. Skadhauge har støttet af NATO's Senior Fellowship Programme arbejdet i 2 mdr. ved Dept. of Physiology, Univ. of Arizona, USA, og ved Service d'Endocrinologie, Hôpital Notre Dame, Montréal, Canada.

Gæsteforelæsninger:

- M. Bundgaard har været inviteret foredragsholder ved symposier i New Orleans og Bruxelles arrangeret af enh. Federation of American Societies for Experimental Biology og The Queen Elisabeth Medical Foundation.
- C. Crone har holdt to foredrag ved »Gordon Research Conferences« i New Hampshire, USA, og deltaget som chairman ved First Bodensee Symposium, Lindau, FRG.
- J. Frøkjær-Jensen har været inviteret foredragsholder ved First Bodensee Symposium, Lindau, FRG.
- A. Gjedde har som gæsteprofessor i 14 dage holdt

foredrag ved Karl Marx Universität (Arbeitsgruppe Autoradiographie, Bereich Zellbiologie), Leipzig, DDR.

S.-P. Olesen har været inviteret foredragsholder ved Symposium on Cerebral Veins, Graz, Østrig.

E. Skadhauge har holdt indledningsforedrag ved Society of Experimental Biology's møde i Leiden og har efter invitation forelæst ved Institut für Zoophysiology, Universität Stuttgart-Hohenheim, ved Tierärztliche Hochschule, Hannover, ved Universität Zürich og ved de fysiologiske afdelinger på universiteterne i San Diego, Memphis, Dallas, Houston, Blacksburg, Storrs samt på Yale Univ.

J. Hedemark Poulsen

2: Medicinsk-fysiologisk Institut B

Stab:

Professor: P. Kruhøffer. Lektorer: H. Galbo, Fl. Gjedde, S. Nybo Rasmussen, P. Sejrsen, J. Vinten og afdelingsleder G. Wagner. Seniorstipendiat: Erik A. Richter. Kandidatstipendiat: Bente Sonne.

Gæsteforskere: 1. Teknisk-administrativt personale: 20.

Forskningsvirksomhed:

Hormonal regulation under muskelarbejde:

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

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 glucoseoptagelsen i isoleret, perfunderet bagkrop (overvejende bestående af skeletmuskulatur) fra rotter, der forud enten havde løbet eller hvilet. Det viste sig, at forudgående muskelarbejde fremmede insulins virkning på glucoseoptagelsen, især ved submaximale insulinkoncentrationer (øget sensitivity), men også ved maksimale insulinkoncentrationer (øget responsiveness). Ved submaximale insulinkoncentrationer kunne muskelaktivitets fremning af glucoseoptagelsen tilskrives en øget membrantransport, mens aktivering af enzymet glykogen synthase var ansvarlig for, at optaget af glukose i relativt høj grad deponeredes som glykogen i

stedet for som i hvile i relativt høj grad at blive konverteret til mælkesyre. Vore foreløbige resultater fra forsøg med sukkersyge rotter viser, at tilstedeværelse af insulin under arbejde er mere kritisk for udvikling af øget responsiveness end for udvikling af øget sensitivity. Med andre ord: Også hos svært sukkersyge individer kan en enkelt arbejdsperiode inducere øget insulinfølsomhed i skeletmuskulatur.

b) Med en ny metode til bestemmelse af acetylcholin har vi vist, at urinudskillelsen af dette stof øges under moderat muskelaktivitet.

c) Vi har undersøgt de autonome levernervers betydning for den stigning i leverens glukoseproduktion, som ses under insulin-induceret hypoglykæmi. Hypoglykæmi er blevet induceret og omsætning af extracellulær glukose målt hos både bedøvede og vågne rotter, hvis levernerven enten var intakte eller forud skåret over. Forsøgene viser, at aktivitet i disse nerver ikke er af betydning for regulationen af leverens glukoseproduktion hos rotter under insulinhypoglykæmi.

Renfremstilling af det insulin-bindende alfa-et serumglobulin.

(Flemming Gjedde).

Efter indsprøjtning af radioaktivt insulin på et forsøgsdyr bindes omkring 15% af radioaktiviteten til et alfa-et serumprotein, der omsættes meget langsomt end frit insulin. For at belyse den fysiologiske betydning af dette serumprotein er det nødvendigt at renfremstille det, dels for at kunne undersøge identiteten af komponenterne, dels for at kunne fremstille antistoffer mod stoffet med henblik på måling af koncentrationerne i serum under forskellige fysiologiske og patologiske omstændigheder.

a) Da den oprindelige metode til isolering af globulinet ved immunosorption med efterfølgende eluering med ammoniumhydroxyd viste sig mindre egnet på grund af lavt udbytte og høj denatureringsgrad (se Årbogen 1981) blev en ny isoleringsprocedure udarbejdet. Efter tilsætning af ^{125}I -mærket insulin til serum for at mærke alfa-et globulinet bliver serum gelfiltreret på Sephacryl S 200, og fraktionen 80 til 50 kD isoleres. Ved efterfølgende filtrering gennem Blue Sepharose og Con A Sepharose renses næsten alt albumin og de fleste glykoproteiner bort, og filtratet indeholder det radioaktive globulin, orosomucoid og spor af albumin og et tredje uidentificeret globulin. Disse urenheder er søgt fjernet ved ionbytning på DEAE Sephacel, efterfulgt af lipofil interaktionskromatografi på Octyl Sepharose, hvorved hovedparten af orosomucoidet og albuminet samt det tredje globulin fjernes, men de tilbageværende urenheder er stadig dominerende. Derfor har kromatofokusering på PBE 94, og adsorption af urenhederne på søjler med immobiliserede antistoffer været

forsøgt uden tilfredsstillende resultater. En supplerende og måske endda en erstatning af ionbytningen på DEAE Sephacel med kromatografi af den alfa-et globulinholdige fraktion på hydroxyapatit a.m. Tiselius synes derimod lovende både med henblik på udbytte, kapacitet og oprensning.

Denne metode med fire på hinanden følgende filtreringer, afbrudt af dialyser, en ionbytning og endelig lipofil interaktionskromatografi er omstændelig og arbejdskrævende, men skånsom, og udbyttet er højt, næsten 70%. Den nødvendige koncentrering af fraktionen ved frysetørring medfører dog en ret betydelig denaturering af det meget labile protein.

b) Med de rensede præparationer af det insulinbindende alfa-et globulin fremstilles antisera mod stoffet, der er svagt immunogent, med det formål at kunne kvantitere det i vævsvæsker og analysere fraktionerne fra oprensningsforsøgene.

Nyrens rolle i regulationen af den extracellulære væskefases volumen.

(S. Nybo Rasmussen, O.I. Nissen og J.S. Andersen).

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).

I årets første halvdel har vi med henblik på at undersøge, om den direkte effekt af saltvand på nyren udløses via ændringer i fysiske faktorer i det til nyren strømmende blod, såsom nedsat viskositet og/eller kolloidosmotisk tryk, afsluttet en serie forsøg med infusion i nyrearterien af Ringervæske uden og med albumin. Disse væsker udløste samme FF-reaktion, hvilket indebærer, at ændring i plasmas kolloidosmotiske tryk ikke kan være den udløsende faktor ved den direkte effekt af saltvand på nyren. En tilsvarende forsøgsserie med infusion i nyrearterien af erythrocytsuspensioner med hypernormal hæmatokrit er påbegyndt, men endnu ikke afsluttet.

I løbet af årets anden halvdel har vi udviklet og gennemprøvet en teknik, som tillader direkte bestemmelse af gennemblødningen i de to drainageområder. Det totale venøse udløbsflow fra hvert af de to drainageområder (med nyren in situ) måles kontinuerligt og ledes til et fælles extracorporalt reservoir, hvorfra blodet ved hjælp af en regulerbar slangepumpe returneres til dyret. I en preliminær forsøgsrække har vi ved intravenøs relativ hurtig indgift af Ringervæske svarende til 2.5% af legemsvægten set en stigning i blodgennemstrømningen i begge områder, men mest udtalt i det dybe, som inkluderer nyremarven.

Disse fund bekræfter vor hypotese om en preferentiel øgning af nyremarvens gennemblødning, som et vigtigt led i organismens svar på tilførsel af isotont saltvand («saltvandsdiurese»).

Undersøgelser over blodgennemstrømning, kapillærpermeabilitet og diffusion:

(P. Sejrsen).

1. I samarbejde med William Paaske og Ole Henriksen er udført undersøgelser over kapillærpermeabilitet i skeletmuskulatur for ¹³¹I-fibrinogen og ¹³¹I-albumin på underarmen på mennesker på Klinisk-Fysiologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital.

2. 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.

3. I samarbejde med Poul Jaszczak er udført en række målinger med henblik på at kalibrere varmeafgivelsen fra en transcutan-O₂-elektrode til hud- og fedtgennemblødningen med henblik på at kunne måle gennemblødningen ud fra varmeafgivelsen.

4 I samarbejde med Jørgen Bojsen, Klaus Kølen-dorf og Bent Staberg er udført en sammenligning af udvaskningshastigheder for ¹³³Xe fra muskelvæv på mennesker målt med en Cadmium tellurid detektor og en scintillationdetektor.

Insulinfølsom sukkertransport over fedtcellemembranen: (J. Vinten).

1. Undersøgelse af 3-O-methylglucosetransport i fedtceller fra rotter har vist, at glucosetransportproteinet i disse cellers membran fungerer asymmetrisk, sådan at glucose og 3-O-methylglucose bindes fastere til den form af transportproteinet, som er tilgængeligt fra cellens yderside, end til den form af proteinet, som er tilgængeligt fra cellens indre. Asymmetrien er upåvirkelig af insulin.

2. Undersøgelse af glucosetransport i fedtceller fra fysisk trænede rotter (i samarbejde med H. Galbo) har vist, at insulineffekten på glucosetransport i fedtceller fra trænede rotter er større end insulineffekten på fedtceller fra utrænede rotter. Dette fænomen, som ikke er forårsaget af ændret fedtcellestørrelse eller ændret insulinbinding må antages at bidrage til den forebyggende eller helbredende virkning, som fysisk træning udøver overfor visse hyppigt forekommende, sygelige ændringer af organismens fedt- og kulhydratstofskifte.

3. I forlængelse af punkt 2 arbejdes på at afgøre, om den påviste forøgede insulinvirkning på glucose-

transport i fedtceller fra trænedede rotter kunne skyldes en ændret fordeling af glucosetransportprotein på subcellulære fraktioner i disse celler.

Reproduktionsfysiologiske undersøgelser.
(Gorm Wagner)

Tidligere aktivitet indenfor området erektionsmekanismen har været stærkt nedsat på grund af bortfald af bevillinger. Arrangør og vært ved a) VIII Annual Meeting of Academy og Sex Research, b) First International Symposium on Diabetes Mellitus and Impotence og c) Third Conference on Vasculogenic Impotence afholdt i København i august.

I samarbejde med L. Kielland Brandt, L. Nørgaard Petersen, P. Wagner og Roy Levin fortsatte undersøgelser af pO_2 og pCO_2 i vagina under og udenfor menstruation hos unge kvinder, samt efter anbringelse af intravaginal tampon. Disse undersøgelser har vist, at tamponer alene ved deres luftindhold er i stand til at ændre den bakterielle økologi og på grund af ilttensionen muligvis være befordrende for toxinproduktion af *Staph. aureus*, som menes at være årsag til toxic shock syndrome. Undersøgelserne af vaginas fysiologiske forhold og dens reaktion på tamponstilstedeværelse vil fortsætte i 1983.

Gæsteforskere: Ole I. Nissen, dr. med. og Roy Levin, Ph.D.

Gæsteforelæsnings:

H. Galbo: Undervist ved Second International Course on Physiology & Biochemistry of Exercise & Physical Training i Nice. Gæsteforelæst ved Svensk Idrottsmedicinsk Förenings vårmöte, og været konsulent ved Human Nutrition Research Center on Ageing, Boston.

E.A. Richter: University of Montreal, School of Physical Education. University of Quebec, School of Physical Education. State University of New York, Syracuse, Department of Physiology og Boston College, Graduate School of Education. Har desuden været konsulent ved Human Nutrition Research Center on Ageing, Boston.

P. Sejrnsen: Gæsteforelæst i Göteborg: Kapillærpermeabilitet for hydrophile molekyler. 8. og 9. februar 1982.

Publikationer:

Christensen, N.J., Hilsted, J. & Galbo, H., 1982: Catecholamines in exercise in diabetics. *Excerpta Medica*.
Galbo, H., 1982: Endocrinology and metabolism in

exercise. – In: *Current Problems in Clinical Biochemistry 11, Diabetes and Exercise*, Berger, M., Christopoulos, P. and Wahren, J., Eds., Hans Huber Publishers, Bern, s. 26-44.

Henriksson, J., Galbo, H. & Blomstrand, E., 1982: Role of the motor nerve in activity-induced enzymatic adaptation in skeletal muscle. – *Am. J. Physiol.* 242: C272-77.

Hilsted, J., Galbo, H., Christensen, N.J., Parving, H.H. & Benn, J., 1982: Haemodynamic changes during graded exercise in patients with diabetic autonomic neuropathy. – *Diabetologia*, 22: 318-23.

– Madsbad, S., Krarup, T., Tronier, B., Galbo, H., Sestoft, L. & Schwartz, T.W., 1982: No response of pancreatic hormones to hypoglycemia in diabetic autonomic neuropathy. – *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 54: s. 815-19.

Levin, R.J., Wagner, G. & Ottesen, B., 1982: Simultaneous monitoring of human vaginal haemodynamics by three independent methods during sexual arousal. – *Proc. V. World Conf. Sexol. Excerpta Medica*, Amsterdam, s. 114-20.

Ottesen, B., Ulrichsen, H., Fahrenkrug, J., Larsen, J.J., Wagner, G., Schierup, L. & Søndergaard, F., 1982: Vasoactive intestinal polypeptide and the female genital tract: relation to reproductive phase and delivery. – *Am. J. Obst. & Gyn.* 143: s. 414-20.

Paaske, W., Sejrnsen, P., Henriksen, O. og Eickhoff, J., 1982: Transcapillary filtration rates in normal and sympatectomized human limbs. – *Microcirculation. Clinical & Experimental*, 1 No. 3: s. 303.

– Noer, I., Sejrnsen, P., Lassen N.A., Parving, H.-H., Hansen, B. og Linde, S., 1982: Capillary extraction of $^{127,125}I$ -insulin, ^{131}I -Albumin and ^{51}Cr -EDTA in diabetics. – *Microcirculation. Clinical & Experimental*, 1 no. 3: s. 303.

Rasmussen, S. Nybo & Nissen, O.I., 1982: Continuously recorded filtration fractions in cat kidney following Ringer infusions without and with albumin. – *IV Colloquium on Renal Physiology*.

– & Nissen, O.I., 1982: Effects of saline on continuously recorded filtration fractions in cat kidney. – *Am. J. Physiol.* F96-101.

Richter, E.A., 1982: Diabetes mellitus og fysisk aktivitet. – *Ugeskr. Læger*. 144: s. 691-97.

– & Galbo, H., 1982: 29th Annual Meeting of the American College of Sports Medicine og Fifth International Symposium on the Biochemistry of Exercise. – *Ugeskr. Læger*, 144: s. 2793.

– Garetto, L.P., Goodman, M.N. & Ruderman, N.B., 1982: Muscle glucose metabolism following exercise in the rat: Increased sensitivity to insulin. – *J. Clin. Invest.* 69: s. 785-93.

– Kjær, M., Mikines, K., Christensen, N.J., Tro-

- nier, B. & Galbo, H., 1982: The influence of training on glucose turnover and hormonal responses in insulin-induced hypoglycemia. – *Med. Sci. Sports Exercise*, 14: s. 150.
- Ruderman, N.B. & Galbo, H., 1982: Alpha and beta adrenergic effects on metabolism in contracting, perfused muscle. – *Acta Physiol. Scand.* 116: s. 215-22.
- Ruderman, N.B., Gavras, H., Belur, E.R. & Galbo, H., 1982: Muscle glycogenolysis during exercise: Dual control by epinephrine and contractions. – *Am. J. Physiol.* 242: E25-32.
- Sejrsen, P., 1982: Blood flow measured by ¹³³Xenon washout from skeletal muscle. – I festskrift for P.P. Eskildsen. pp 22-26.
- 1982: Capillary permeability of hydrophilic molecules. – I festskrift for P.P. Eskildsen, pp 46-50.
- Semmes, J.P. & Wagner, G., 1982: Estrogen deprivation and vaginal function in postmenopausal women. *J.A.M.A.*, 248: s. 445-48.
- Vinten, J., Kielland, L. & Petersen, L.N., 1982: Non-invasive measurement of pulmonary blood-flow by means of tracer gases. – *Acta Physiol. Scand.* S 114 (2) A 21.
- Virag, R., Ottesen, B., Fahrenkrug, J. & Wagner, G., 1982: Vasoactive intestinal polipeptide release during penile erection in man. – *Lancet* II, s. 1166.
- Wagner, G. & Ottesen, B., 1982: Vaginal physiology during menstruation. – *Ann. of Int. Med.*, 96, s. 921-23.
- Willis, E.A., Bro-Rasmussen, F. & Nielsen, M.H., 1982: New theory on the mechanism of erection involving hitherto undescribed vessels. *The Lancet*, I, s. 416-18.
- 1982: Organic causes of impotence. – In: *Management of Impotence*, ED. Bennet, A.H., Williams & Wilkins, Baltimore, s. 127-34.
- 1982: Vascular mechanism involved in erection and erectile disorders. – In: *Diseases of Sex and Sexuality*, Ed. Bancroft, J.H.J. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, 11, no 3, s. 717-23, Saunders, London.

Institutmedarbejdere, der fungerer som redaktør for videnskabelige tidsskrifter:

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

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

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

Sven Nybo Rasmussen

Afdelingen Medicinsk Fysiologisk Institut B, Rådmandsgade 71:

Stab:

Lektor: Afdelingsleder Poul-Erik Paulev.

Teknisk-administrativt personale: 2.

Forskningsvirksomhed:

Hovedvægten af forskningsaktiviteten lægges på medicinsk-fysiologiske virkninger af idræt og motion, idet såvel positive som negative konsekvenser søges ligeligt belyst.

Langvarig, daglig træning (distancetræning, roning m.v.) har vist sig at kunne føre til jernmangel hos en betydelig del af udøverne. Jerntabet i sveden har vist sig at kunne fordoble den normale, daglige jernflux fra en udvokset person. Idrætsudøvere i vækstfasen har vist sig at få særlige problemer, som endnu ikke er endeligt afklarede.

Den øgede permeabilitet for proteiner (myoglobin og enzymer) af celler i tværstribede muskler, i myokardiet og i erythrocytter ved intensiv muskelaktivitet er nøjere beskrevet hos marathonløbere og elite-roere. Desuden er væsentlige ændringer af blodpladefunktionen analyseret m.h.p. betydningen for dannelse af tromber og emboli.

Arbejdet med skoleidrætsskader er afsluttet. Nogle fysiologiske påvirkninger af visse expositioner studeres stadig.

Nogle uafklarede forhold vedrørende lipid- og kulhydrat-metabolismen ved motion vurderes kontinuerligt.

To nye projekter er netop påbegyndt: 1) Kulhydrat-malabsorption med overlæge, dr.med. E. Gudmand-Høyer. 2) Motion som behandling af marginal hypertensio arterialis essentialis med overlæge, dr.med. J. Ladefoged og læge Ole Christensen.

Publikationer:

Bjerre-Knudsen, J., Brodthagen, U., Jordal, R., Nørregaard-Hansen, K., Paulev, P-E., 1982: Platelet function and fibrinolytic activity following distance running. – *Scand J Haematol*; 29: s. 425-30.

Hammer, A., Schwartzbach, A-L., Paulev, P-E., 1982: Children injured during physical education lessons. Nine hundred and eighteen cases. – *J Sports Med Phys Fittn*. Dec. 1981; 21: s. 423-31.

– Schwartzbach, A-L., Paulev, P-E., 1982: Some risk factors in trampolining illustrated by six serious injuries. – *Br J Sports Med*; 16: s. 27-32.

Nørregaard Hansen, K., Bjerre-Knudsen, J., Brodthagen, U., Jordal, R., Paulev, P-E., 1982: Muscle

Cell Leakage Due to Long Distance Training. –

Eur J Appl Physiol; 48: s. 177-88.

Schwartzbach, A-L., Paulev, P-E., Hamer, A., 1982:

Permanent trampolinstop (kommentar til Sundhedsstyrelsens skrivelse af 26.11.81). – Ugeskr Læger; 144: s. 564.

P. Paulev

3: Medicinsk-fysiologisk Institut C

Stab:

Professor: Niels Anker Thorn. Lektorer: Peter Bie, Jens Juul Holst, afdelingsleder Joop Madsen, Marek Treiman, Hans Vilhardt og Jørgen Warberg. Kandidatstipendiater: Arne Astrup, Thure Krarup og Torben Særmark. Andre stipendiater: Merete Olesen.

Teknisk-administrativt personale: 12.

Forskningsvirksomhed:

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

Man studerer, hvorledes stoffernes frigørelse sker, herunder processer på nervecellelegems- og dendritniveau og på intracellulært niveau ved selve frigørelsesstedet (stimulus-sekretionskobling). For visse hormoner eller analoge heraf undersøges yderligere disses cirkulerende tilstandsform, 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 de sidste stadier i produktionen samt selve 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. Studier over binding af calmodulin til neurosekretoriske sekretkorn:

Det er påvist, at der på sådanne højtrensede sekretkorns udside findes specifikke bindingssteder for regulatorproteinet calmodulin. Dette kan have betydning i frigørelsesmekanismen. (S.F. Olsen, J. Slaninova, M. Treiman, T. Særmark og N.A. Thorn).

b. Påvisning af, at $\text{Ca}^{2+}\text{Mg}^{2+}$ ATPase er et endogent enzym i oprensede microvesikler fra hjernevæv:

Det er vist, at microvesikler, oprenset ved en immunoabsorptionsmetode indeholder en sådan ATPase, som kan have en række forskellige funktioner. Det har tidligere været påstået af andre, at ATPasen var en forurening. (T. Særmark og N.A. Thorn).

c. Calcium-optagelse til højtrensede sekretkorn fra køers neurohypofyse:

Det er vist, at sådanne sekretkorn optager Ca^{2+} , når de incuberes i medier, der har meget lave koncentrationer af calcium. Optagelsessystemet bruger ikke direkte ATP. Optagelsen synes derimod at være en udskiftning for Na^{+} , idet der også kan påvises Na^{+} -optagelse under udtransport af calcium. Højtrensede sekretkorn har ingen ATPase aktivitet. (T. Særmark, N.A. Thorn og M. Gratzl).

d. Påvisning af såkaldte »færdiggørelsesenzymmer« i sekretkorn fra køers neurohypofyse:

Sammen med Dr. D. Smyth, National Institute for Medical Research, London, er der påvist tilstedeværelse af et eller flere enzymer af denne type i højtrensede sekretkorn.

2. Perifere effekter af oxytocin og vasopressin:

a. Oxytocins virkning på myometriets celler:

Bindingen af tritieret oxytocin til en højtrenset præparation af isolerede plasmamembraner fra rottens myometrie er blevet undersøgt og dissociationskonstanten fastlagt. Der arbejdes på at udarbejde en metode til at fremstille en suspension af isolerede myometrie celler med henblik på at undersøge optagelsen i cellerne af calciumioner samt effekter af oxytocin herpå. Den mulige medvirken af cellens calcium-ATPase aktivitet på optagelsen søges belyst. (H. Vilhardt).

b. Gastrointestinal absorption af vasopressin:

I samarbejde med lektor Peter Bie er vasopressin og analoger heraf blevet administreret peroralt til ube-

døvede hunde og frivillige forsøgspersoner, og den antidiuretiske virkning er blevet målt. Resultaterne viser, at betragtelige mængder af peptiderne resorberes over i blodet. (H. Vilhardt).

c. Oxytocins effekt på blodsukkeret:

Injektion af oxytocin til fastende, ubedøvede hunde øger blodets indhold af glucose. I samarbejde med lektor Jens Holst og dr. Thure Krarup er det nu påvist, at samtidigt med glucosetigningen øges plasmakonsentrationen af insulin og glucagon markant. Årsagssammenhængen i denne mekanisme søges nu påvist. (H. Vilhardt).

d. Vasopressins virkning på koagulationssystemet:

I samarbejde med professor Inga Marie Nilsson, Malmö Allmänna Sjukhuset, er det påvist, at injektion af vasopressin og analoger heraf til ubedøvede hunde øger blodets indhold af plasminogen aktivator og af faktor VIII relaterede aktiviteter. Foreløbige resultater antyder, at vasopressin frigør en substans som er den egentlige frisætter af koagulationsfaktorerne. (H. Vilhardt).

3. Sekretionsmekanismen for hypothalamushormoner:

Det søges belyst, hvilke faktorer der betinger en afgift af hypothalamushormoner samt mekanismerne herved.

a. Ved undersøgelser af prostaglandin- E_2 (PGE_2) – induceret frigørelse af LH og prolaktin hos hunrotter har vi vist, at PGE_2 -følsomheden af de neuroendokrine elementer i hypothalamus-hypofyseområdet er størst i proöstrus fasen dvs. kort før ovulation. Endvidere varierer følsomheden inden for den enkelte cyklusdag. (L. Wogensen, J. Warberg).

b. Der er påbegyndt studier af PGE_2 -binding til membraner fra isolerede hypothalamiske nerveender (synaptosomer) med henblik på at undersøge eksistensen af specifikke PG-receptorer i hypothalamus. (L. Wogensen, J. Warberg).

c. Fortsatte undersøgelser af Na^+ - og K^+ -indholdet i synaptosomer fra hypothalamus har vist, at den betydelige Na^+ -influx, som tidligere er observeret, næppe foregår via specifikke Na^+ -kanaler (J. Warberg).

d. Vi har i årets løb indarbejdet en radioimmunologisk metode til bestemmelse af aldosteron i plasma og har fortsat vore undersøgelser af vasopressin sekretionen hos levende ubedøvede hunde. (P. Bie, J. Warberg).

e. Fortsat studierne af vasopressin sekretionen hos mennesker under simuleret vægtløshed. (F. Bønde-Petersen, J. Warberg).

4. Hormonal styring af nyrefunktioner:

Udskilleleshastighederne for vand og salte reguleres normalt ved hjælp af koncentrationerne af visse hormoner i blodplasmaet. Det er alment accepteret, at vasopressin er den væsentligste faktor i kontrollen af vandudskillelsen, at aldosteron/corticosteron influerer på udskillelsen af salte, samt at en række andre faktorer er af betydning for hormonernes virkning på nyrerne. Vasopressins mulige virkning på udskillelsen af natrium-ioner har været genstand for diskussion i mange år. I 1982 er udført en lang række ret forskelligartede forsøg på hunde og på mennesker med det overordnede formål at udfylde de største huller i vor viden om de kontrolsystemer, som via hormonale mekanismer styrer nyrernes udskillelse af vand og natrium-ioner under normale forhold.

a. Ved forsøg på vågne, trænede hunde enten i normaltilstanden eller under moderat vandbelastning er undersøgt vasopressins virkning på nyrerne ved anvendelse af doser, som ikke influerer på kredsløbet. Det er bl.a. vist, 1) at vandbelastning med eller uden samtidig indgift af vasopressin udløser en markant større fortynding af plasmas totalprotein end af såvel plasmas osmolalitet som dets koncentration af natrium-ioner, 2) at nyrerne under moderat vanddiurese udviser en hidtil ukendt følsomhed for vasopressin, samt 3) at vasopressin i doser, som m.h.t. vandudskillelse er submaksimale, udløser markante stigninger i udskilleleshastighederne for natrium- og kalium-ioner. (M. Munksdorf, J. Warberg og P. Bie).

b. Ved anvendelse af raske forsøgspersoner er undersøgt sammenhængen mellem passive stillingsændringer og ændringer i arterielle blodtryk, puls, centralt venetryk, hæmokonzentration, og koncentrationerne af vasopressin og aldosteron i plasma. Ved vipning af vippeleje med en beskeden vinkelhastighed er opnået, at de graderede stillingsændringer finder sted helt uden fald i det kontinuerligt registrerede arterielle middelblodtryk, selv om vipningen ledsages af et kraftigt fald i det centrale venetryk. Resultaterne er endnu ikke færdiganalyserede, men vipningen er ledsaget af stigninger i hormonkoncentrationerne. I samme forsøg er vist, ved indikatorudvaskningsteknik, at blodgennemstrømningen i underhuden på fodryggen reduceres kraftigt ved intravenøs infusion af vasopressin i doser, som ikke påvirker hverken de arterielle blodtryk eller det centrale venetryk. (N.H. Secher, A. Astrup, J. Warberg, og P. Bie).

5. De gastro-pankreato-intestinale peptiders fysiologi:

Det har vist sig, at de gastrointestinale regulatoriske peptider funktionelt tilhører tre grupper: de hormonale, de parakrint virkende og de neuronale (idet det

samme peptid dog kan optræde i flere grupper samtidigt). De hormonale virker efter transport fra produktionscellen til målorganet via blodbanen. De parakrine virker typisk på naboceller efter diffusion gennem interstitielrummet. De neuronale produceres i neuroner og virker som neurotransmittorer eller -modulatorer. Disse funktionelle aspekter af de regulatoriske peptiders fysiologi er hovedemnet for vores arbejde. Vi har specielt arbejdet med: a) lokalisation, biokemisk karakterisering, sekretion, og den parakrine virkning af somatostatin som produceres i pankreas-øerne, samt antrum og corpus-fundus regionerne i ventriklen. b) lokalisation, biokemisk karakterisering, sekretion og funktion af neuropeptidet GRP (gastrinreleasing-polypeptide, »Mammalian Bombesin«) i pankreas, duodenum og ventrikel, c) stimuli for frisætningen af secretin fra duodenalslimhinden, d) lokalisation, karakterisering, sekretion og funktion af neuropeptidet VIP (vasoaktivt intestinallyt polypeptid) i pankreas og ventrikel, e) karakterisering af det cirkulerende (hormonale) somatostatin og GRP, f) udvikling af målemetode for somatostatin 1-28 samt undersøgelse af dette stofs farmakokinetik, g) lokalisation og karakterisering af GRP og somatostatin i centralnervesystemet hos primater og fugle (aber og duer), h) interaktionen mellem de gastrointestinale regulatoriske peptider og det sympatiske nervesystem. (F. Baldissera, S. Knuhtsen, L. Hilsted, M. Olesen, U. Knigge, M. Munoz-Perez, S. Lindkær Jensen og J.J. Holst).

6. Gastric inhibitory polypeptide (GIP): Human fysiologi og patofysiologi specielt med henblik på betydning for beta-celle funktion ved juvenil diabetes mellitus:

Tarmhormonet GIP stimulerer insulin syntese og frisætning. Ophæves GIP-virkningen bliver rotter diabetiske. Undersøgelser på juvenile, insulinkrævende diabetikere viser nedsatte GIP-koncentrationer efter et måltid de første måneder efter at sukker-sygen er blevet opdaget. GIP kan derfor have betydning for den svigtende beta-celle funktion. GIP måles ved en radioimmunanalyse. Efter gelfiltrering af plasma kan påvises op til 4 immunreaktive GIP-komponenter afhængig af, hvilket antistof der anvendes. Projektet omfatter en karakterisering af 5 af de mest anvendte GIP-antisera ved at undersøge GIP heterogeniteten i plasma og i ekstrakter af væv fra mavetarmkanalen hos mennesker og grise med henblik på karakterisering af forholdene hos diabetikere. (T. Krarup, J.J. Holst).

7. Faktorer af betydning for mobiliseringen af fedtsyrer fra depotfedt og for deres videre transport:

Vi har tidligere i perfusioner af isolerede fedtklumper under stimuleret lipolyse vist, at mobiliseringen

af uesterificerede fedtsyrer bl.a. er afhængig af tilførslen af albumin til vævet. I lignende forsøg undersøges betydningen af det arterielle blods fedtsyre/albumin ratio for fjernelsen af frie fedtsyrer fra fedtvævet under lipolyse. I de foreløbige forsøg er der ikke påvist nogen effekt på mobiliseringen ved ændringer i fedtsyre/albumin forholdet inden for fysiologiske grænser. (J. Bülow, N.-E. Nielsen og J. Madsen).

I en serie rottetforsøg er det fundet, at nikotinsyre reducerer fedtvævgennemblødningen ligesom insulin. Da både insulin og nikotinsyre hæmmer dannelsen af c-AMP i adipocytter, er det muligt, at begge stoffer nedsætter gennemblødningen ved en reduceret sekretion af det vasodilaterende stof adenosin. (A. Malchow-Møller, J. Madsen).

På hunde er det subcutane og muskulære vaso-konstriktoriske respons på venetrykssøgning undersøgt under forskellige anæstesiformer. Det blokeres af mebumal og af immobilon vet. (etorfin, acepromazin) og i nogen grad af chloralose, mens neurolept anæstesi (fentanyl, N₂O, pancuronium) synes uden effekt. Resultaterne vil være af betydning for fortolkningen af undersøgelser af vasomotorik foretaget på bedøvede dyr. (J. Bülow, O. Henriksen).

En forsøgsrække er indledt med det formål at måle bruttoextraktion af albuminbundne frie fede syrer i skeletmuskulatur i hvile og under arbejde. Betydningen af fedtsyre/albumin forholdet i arterieblodet samt af arbejdsintensiteten skal undersøges. (J. Bülow, O. Henriksen, J. Madsen).

Knæets gennemblødning ved akut arthrit:

Med henblik på belysning af patogenesen af vækstforstyrrelser i knæledet ved juvenile degenerative ledsygdomme er der i årets løb gennemført flere forsøgsserier, der demonstrerer gennemblødningsforholdene i knæledets strukturer ved akut eksperimentel arthrit i hunde. (C. Bünger, J. Bülow).

Undersøgelser over lokaliseringen af nonshivering thermogenese:

Hos mennesket afgiver subcutane fedtområder i nakken og interscapulært øgede mængder varme under indgift af noradrenalin eller efedrin. Disse områder mistænkes for at indeholde brunt fedt, hvori nonshivering og diet induced thermogenese er vist at foregå hos dyr. Igangværende forsøg tilsigter en nøjere lokalisation af disse »varme« områder ved termografi for at muliggøre en histologisk karakterisering af vævet på grundlag af biopsimateriale. Funktionelt søges vævet beskrevet ved lokal måling af subcutan temperatur samt af gennemblødning (133-Xe/131-I-antipyrin clearance teknik) dels under basale omstændigheder, dels under stimulation med efedrin, noradrenalin og kuldestress. Ændringer i koncentra-

tionerne af cirkulerende katecholaminer følges under disse stimuli. (A. Astrup, J. Bülow, N.J. Christensen og J. Madsen).

Endelig arbejdes på at udvikle en metode, der tillader kontinuerlig bestemmelse af gennemblødningen i rottens interscapulære brune fedt under fysiologiske forhold, dvs. i vågne såvel som i bedøvede dyr. $^{133}\text{-Xe}$ udvaskningsteknikkens muligheder og begrænsninger undersøges ved samtidige gennemblødningsbestemmelser med mikrosfæreteknikken. Foreløbige resultater viser god overensstemmelse for de to metoder under basale omstændigheder, mens resultaterne er divergerende under høje gennemblødninger. Undersøgelser til udredning af denne discrepans er i gang. (A. Astrup).

Dykkermedicin:

J. Madsen deltager i Søværnets dykkermedicinske arbejdsgruppe og har ydet konsulenttjeneste til direktoratet for statens skibstilsyn samt til Søværnets dykkerskole. Der foretages fortsat en registrering og opgørelse af dykkerulykker i Danmark.

Gæsteforelæsninger:

N.A. Thorn har holdt gæsteforelæsning ved Milanos Universitet.

Redaktion af videnskabelige tidsskrifter:

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

Gæster:

Jirina Slaninova, Ph.D. (Prag), Furio Baldissera, læge (Milano), Maria Munoz-Perez, Ph.D. (Sevilla), Wladyslaw Bielansky, Ph.D. (Krakow).

Publikationer:

Andersson, P.-O., Farnebo, L.-O., Fredholm, B.B., Hamberger, B., Holst, J.J. & Järhult, J., 1982: Metabolic and hormonal adjustments during haemorrhage in cats after interference with the sympatho-adrenal system. – *Acta Physiol. Scand.* 114: s. 111-19.

– Holst, J.J. & Järhult, J., 1982: Effects of adrenergic blockade on the release of insulin, glucagon and somatostatin from the pancreas in response to splanchnic nerve stimulation in cats. – *Acta Physiol. Scand.* 116: s. 403-10.

Bie, P., Peterson T.V., Gilmore, J.P. & Share, L., 1982: Osmotic control of plasma vasopressin in

anesthetized dogs. – *Acta Physiol. Scand.* 114: s. 37-43.

Bonde-Petersen, F., Hesse, B., Rasmussen, S., Juel Christensen, N., Giese, J., Damkjær Nielsen, M., Warberg J., 1982: Cardiovascular and endocrine effects of gravitational stresses (LBNP). The influence of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril. – *Physiologist*, 25/Suppl. i trykken.

Bülow, J., 1982: Adipose tissue blood flow during exercise. – *Disp. Lægeforeningens forlag.*

– 1982: Subcutaneous adipose tissue blood flow and triacylglycerol mobilization during prolonged exercise in dogs. – *Pflügers Arch.* 392: s. 230-34.

– & Tøndevold, E., 1982: Blood flow in different adipose tissue depots during prolonged exercise in dogs. – *Pflügers Arch.* 392: s. 235-38.

Christiansen, J., Holst, J.J. & Molin, J., 1982: Interaction of glucagon and pentagastrin on pepsin secretion in healthy subjects. *Gut* 23: s. 528-31.

Dietz, J.R., Bie, P., Gilmore, J.P., Share, L. & Zucker, I.H., 1982: The relation between carotid solute concentration and renal water excretion in conscious dogs. – *Acta Physiol. Scand.* 114: s. 45-51.

Grønholt, R. & Holst, J.J., 1982: Stripping of endogenous ligands from antisera against glucagon. – *J. Immunol. Methods*, i trykken.

Hilsted, L. & Holst, J.J., 1982: On the accuracy of radioimmunological determination of somatostatin in plasma. *Regulatory Peptides*. 4: s. 13-31.

Holst, J.J., 1982: Evidence that peak II GLI or enteroglucagon is identical to the C-terminal sequence (residues 33-69) of gicentin. – *Biochem. J.* 207: s. 381-88.

– 1982: Molecular heterogeneity of immunoreactivity glucagon produced and secreted by glucagonomas. – *Diabetologia*, i trykken.

– Knuhtsen, S., Fahrenkrug, J., Jensen, S.L., Schwartz, T.W., Nielsen, O.V. & Rehfeld, J.F., 1982: Regulatory peptides in the neural control of the pancreas. – In: *Systemic Effects of Regulatory Peptides* (Bloom, S.R., ed.), Schattauer Verlag: pp 171-90.

Johansen, K., Granlien, M., Holst, J.J., Dige-Petersen, H., Christiansen, J., Sandahl, J., Binder, C., Damgaard, F., Holm Jørgensen, J. & Østrup, E.-L., 1982: Effects of physical training on glucose tolerance and glucagon response in maturity-onset diabetics. – In: *»Diabetes and Exercise«* (Berger, M., ed.) (Current problems in clinical biochemistry, vol. 11), Bern, Huber, p. 171.

Kirkegaard, P., Loud, F.B., Moody, A.J., Holst, J.J. & Christiansen, J., 1982: Gut GLI inhibits gastric acid secretion in the rat. – *Nature* 297: s. 156-57.

Køllendorf, K., Erenlund Jensen, H., Holst, J.J. & Poulsen, J.E., 1982: Effect of acute selective beta₁-adrenoceptor blockade on hormonal and cardiovascular response to insulin-induced hypoglyce-

- mia in insulin-dependent diabetic patients. – *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 42: s. 69-74.
- Lauritsen, K.B., Frederiksen, H.J., Uhrenholdt, A. & Holst, J.J., 1982: The correlation between gastric emptying and the response of GIP and enteroglucagon to oral glucose in duodenal ulcer patient. – *Scand. J. Gastroenterol.* 17: s. 513-16.
- Madsen, J., 1982: Dykkerulykker i Danmark 1966-1980. – *Ugeskr. f. Læger* 144: s. 523-27.
- Mikaelsson, M., Nilsson, I.M., Vilhardt, H. & Wiechel, B., 1982: Factor VIII concentrate prepared from blood donors stimulated by intranasal administration of a vasopressin analogue. – *Transfusion*, 22: 229-33.
- Nilsson, I.M., Mikaelsson, M. & Vilhardt, H., 1982: The effect of intranasal DDAVP on coagulation and fibrinolytic activity in normal persons. – *Scand. J. Haematol.* 29: s. 70-74.
- Vilhardt, H., Holmberg, L. & Åstedt, B., 1982: Association between factor VIII related antigen and plasminogen activator. – *Acta Med. Scan.* 211: s. 105-12.
- Rehfeld, J.F., Holst, J.J. & Jensen, S.L., 1982: Immuno-chemical studies on cholecystokinin, III. Molecular nature of vascularly released cholecystokinin from the isolated perfused porcine duodenum. – *Regulatory Peptides*, 3: s. 15-28.
- Skov Olsen, P., Kirkegaard, P., Holst, J.J. & Christiansen, J., 1982: Vagal control of glucagon induced inhibition of gastric acid secretion in duodenal ulcer patients. – *Scand. J. Gastroenterol.* 17: s. 629-32.
- Thorn, N.A., 1982: The calcium-calmodulin system in regulation of cell function. – *Acta Physiol. Scand.* 508: s. 11.
- Russell, J.T., Treiman, M., 1982: The neurosecretory granule. – In: *The Secretory Granule* (Poisner, A., Trifaro, J., eds), Amsterdam, Elsevier, s. 119-51.
- Wade, C.E., Bie, P., Keil, L.C. & Ramsay, D.J., 1982: Osmotic control of plasma vasopressin in the dog. – *Amer. J. Physiol.* 243 (Endocrinol. Metab. 6): E287-92.
- Bie, P., Keil, L.C. & Ramsay, D.J., 1982: Effects of intracarotid infusions on plasma vasopressin concentrations. – *Amer. J. Physiol.*, i trykken.
- Warberg, J., 1982: Studies on the release mechanism for hypothalamic hormones (disputats). – *Acta Endocrinol.*, 101/Suppl. 250: s. 1-48.

4: Det neurofysiologiske Institut

Stab:

Professorer: Hans Hultborn og A. Mosfeldt Laursen.
Lektorer: Ivan Divac, P. Dyhre-Poulsen, Chr. Guld, Jørn Hounsgaard, Z. Kamieniecka og afdelingsleder H. Schmalbruch. Seniorstipendiat: Henrik Jahnsen.
Teknisk-administrativt personale: 13.

Forskningsvirksomhed:

Ved instituttet drives forskning indenfor flere neurofysiologiske områder. Ved en afdeling undersøger man den neonatale udvikling og innervation af muskelfibre. Her studeres også ultrastrukturelle og histokemiske egenskaber af normale og patologiske muskelfibre hos mennesket. En anden arbejdsgruppe undersøger enkelte nervecellers biofysiske egenskaber og deres synaptiske forbindelser med elektrofysiologiske metoder på tynde skiver af hjernevæv.

Flere projekter belyser hvorledes information fra sanseorganer 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 undersøger man effekterne ved forskellige læsioner på adfærden og de ansvarlige strukturer og neuronale forbindelser kortlægges med anatomiske og funktionelle metoder.

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 muigheder 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 mito-

kondrier. Vi har nu samlet et stort materiale og kan afgrænse en hidtil ukendt form, som ikke er arvelig og som fortrinsvis anbriber øjenmuskulaturen hos ældre kvinder (i samarbejde med Ole Sjö, Øjenafdelingen, Rigshospitalet).

Undersøgelsen af den nyfødte rottes neuromuskulære system fortsættes. Vi har fundet elektriske kontakter (gap junctions) mellem de umodne skeletmuskelfibre. Dette betyder, at en muskelfiber ikke kun forsynes direkte af sin nervecelle i rygmærven, men også indirekte gennem nabomuskelfibre fra andre nerveceller. Den funktionelle betydning af dette er uklar; man kunne forestille sig, at nydannede muskelfibre, som endnu ikke er blevet innerverede, ad denne vej kan få nerveimpulser, som er nødvendige for fibrenes modning.

Overskæres en nerve i den første uge efter fødslen, udebliver regeneration af nerven, som ellers er udpræget hos rotter; efter få måneder forsvinder de denerverede muskelfibre. Hos voksne rotter, derimod, overlever denerverede muskelfibre næsten ubegrænset. I modsætning til vore iagttagelser har man tidligere set innervation af muskler også hos nyfødte rotter. Undersøger man rygmærven efter nerveoverskæringen viser det sig dog, at mange – muligvis alle – motoriske nerveceller er forsvundet. Denne reaktion af umodne motoriske nerveceller, som udelukker nerveregeneration, er blevet beskrevet for næsten 40 år siden, men er åbenbart blevet glemt. Forklaringen på disse uoverensstemmelser kunne ligge i den kendsgerning, at de fleste undersøgere ikke har overskåret, men knust nerven. Kirurgien hos disse små dyr (mindre end 5 g vægt) er vanskelig og afbrydelsen af de masede nerver var muligvis ikke fuldstændig.

Selv om nervecellerne i rygmærven dør og dette i sig selv er nok til at forhindre reinnervation, så taler nogle tidligere iagttagelser for, at de umodne muskelceller ikke kan reinnerveres, selv om nervecellerne overlevede. Dette problem agter vi at undersøge ved til den denerverede muskel at transplantere en nerve, som ikke er overskåret ved fødslen.

Formålet med projektet er at belyse relationen mellem nerveceller og umodne muskelfibre. Dette forhold påvirker resultatet af muskelregeneration hos patienter med den arvelige muskelsvind (Duchenne). Selv om der foregår en livlig muskelregeneration hos disse patienter, er det funktionelle resultat beskedent og kan ikke forhindre patientens triste skæbne. Grunden kunne være, at de regenererede muskelfibre ikke innerveres. Ved en morfologisk undersøgelse af muskler fra patienter med muskelsvind har vi fundet mange umodne ikke-innerverede muskelfibre; nogle af dem var ved at forsvinde igen, ligesom umodne muskelfibre hos rotter forsvinder, når de mangler innervationen. Lignende forhold gør sig gældende hos patienter med den infantile spinale

muskelatrofi Werdnig Hoffmann, hvor nervecellerne i rygmærven begynder med at dø inden muskelfibrene er modne nok til at tiltrække nervegrene fra overlevende nerveceller. (Z. Kamieniecka og H. Schmalbruch).

B. Nervecellers biofysiske egenskaber og synaptisk transmission:

1. Synaptisk transmission i hippocampus:

Undersøgelsen foretages ved intracellulær registrering fra pyramideceller i »slices« af hippocampus *in vitro*. Tre delprojekter kan sammenfattes som forsøg på at belyse cellulære processer ved epilepsi.

a) Udvikling af en epilepsimodel på grundlag af hyperthermi. Det har vist sig at rotteunger på en 2-3 uger ved opvarmning til ca. 40° C får universelle epileptiske krampe, og der er således mulighed for at udløse cellulære epileptiske fænomener ved temperaturforøgelse af »slices« *in vitro*. Problemet er, om brugbare »slices« kan fremstilles af rottehjerner, som er unge nok. Den største temperaturfølsomhed har rottehjernen i alderen 6-10 dage, men hjernen er på dette tidspunkt for geleagtig til *in vitro*-forsøg. Ved femten dage synes præparationen at være mulig og tidsrummet 15-20 dage er muligvis brugbart, da rotteungerne stadigvæk på dette tidspunkt får krampe ved temperaturforhøjelser.

b) Det andet delprojekt angår een af de processer som ønskes undersøgt i epilepsimodellen, nemlig det depolariserende dendritiske og det hyperpolariserende somatiske svar på elektroforetisk applikation af transmitteren GABA. Projektet er et forsøg på at klarlægge de ionmekanismer som er grundlaget for at GABA når det appliceres i pyramidecellernes dendritter fremkalder en depolarisering. Som led i undersøgelsen er fremstillet et program til on-line fremstilling af strøm-spændingskurver ved intracellulær registrering. Foreløbige forsøg viser, at konduktansforøgelsen der udløses samtidig med det depolariserende GABA-svar er spændingsafhængig.

c) Det 3. delprojekt angår nyudviklede glutamatblokkere. Det drejer sig om amino-phosphonoderivater af alifatiske syrer, som har vist sig overmåde effektive som glutamat-receptor blokkere i biokemiske forsøg. Det vides imidlertid ikke, om disse stoffer blokerer glutamatvirkningen under mere fysiologiske forhold. Det har foreløbig vist sig at elektroforetisk udløst depolarisering med glutamat i pyramidecellerne i hippocampus ikke blokeres af disse glutamatblokkere i Ringervæskens. Det har klinisk interesse at finde fysiologisk aktive glutamatblokkere hos mennesker. Hvis det lykkes at finde omstændigheder hvor en positiv virkning af glutamatblokkere kan fastslås, vil denne virkning blive studeret i epilepsimodellen. (A. Mosfeldt Laursen).

2. Faktorer der styrer udviklingen af synaptiske forbindelser og cellespecifikke membranegenskaber:

Undersøgelsen af fluktuationer i K^+ -koncentrationen i hjernens extracellulær rum som følge af en enkelt nervecelles aktivitet, omtalt i sidste års rapport, blev foreløbig afrundet i årets første halvdel og resultaterne er nu under offentliggørelse.

Som omtalt (Hounsgaard TINS, 1980) er det blevet klart, at hver celletype i hjernen er forsynet med specifikke elektrofysiologiske membranegenskaber, der bestemmer transformationen af synaptiske potentialer til aktionspotentialer i de postsynaptiske axoner. Det er derfor af interesse at undersøge de faktorer, der styrer udviklingen af synaptiske forbindelser og cellespecifikke membranegenskaber i hjernen. Jeg har benyttet transplantation af hjernevæv fra et område af hjernen hos føtale rotter til et andet område hos nyfødte rotter, som en metode til at undersøge det lokale miljøes indflydelse på udviklingen af cellespecifikke membranegenskaber og innervationsmønstre. 1-2 måneder efter transplantation fremstilles tynde hjernesnit, der indeholder velforbundet transplantat og værtsvæv. I sådanne snit har jeg foreløbigt kunnet vise a) at nerveceller i transplantatet udvikler genkendelige cellespecifikke morfologiske og elektrofysiologiske karakteristika, b) at funktionelle synaptiske forbindelser udvikles i transplantatet, c) at de præsynaptiske terminaler dannes af nerveceller fra både transplantat og værtsvæv. Disse resultater vil danne udgangspunkt for en væsentlig del af den kommende tids aktivitet. (J. Hounsgaard).

C. Motoriske kontrolmekanismer:

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

Motorneuronens axoner afgiver allerede i rygmarven kollateraler som aktiverer en speciel type interneuron (Renshaw celler). Disse projicerer tilbage til, og inhiberer, motorneuroner (og visse interneuroner). Vi har i dette år fortsat studierne af denne rekurrente inhibition som jo giver en negativ tilbagelkopling i selve »udgangstrinnet« fra rygmarven. Det er velkendt at motorenhederne i en muskel kan opdeles i 3 undergrupper: 1) slow twitch (med »røde« muskelfibre), 2) fast twitch fatigue resistant og 3) fast twitch fatiguing (med »hvide« muskelfibre). Under gradvis kontraktion rekrutteres de i bestemt rækkefølge fra 1) til 3). Kendskab til distributionen af rekurrent inhibition mellem de forskellige typer motorneuroner som innerverer en muskel vil derfor være af betydning for fortolkningen af den rekurrente inhibitions funktion. I lang tid har man antaget at den rekurrente inhibition fortrinsvis udløstes fra sent

rekrutterede »fast twitch«-enheder medens de tidligt rekrutterede »slow twitch«-enheder skulle påvirkes mest. I løbet af året har vi med intracellulære elektroder kvantativt målt størrelsen af den rekurrente inhibition i motorneuroner til de 3 forskellige typer af motorenheder i triceps surae (kat). Resultatet afhænger bl.a. af hvilke membranpotential målinger der foretages. Hvis målingerne foretages ved tærskelpotentialet for aktionspotentialer er den maksimale synaptiske strøm ved rekurrent inhibition ensartet i de 3 forskellige typer. På grundlag af disse og tidligere forsøg konkluderer vi at distributionen af rekurrent inhibition blandt motorneuronet til en muskel slet ikke er så »ensrettet« som tidligere antaget. Samtlige motorneuroner både udløser og modtager rekurrent inhibition. (H. Hultborn, R. Katz og R. Mackel).

2. Polysynaptisk excitation af motorneuroner fra muskeltenerne grove Ia afferenter:

Man har i lang tid ment at Ia afferenternes væsentligste effekt på motorneuronerne bestod i deres direkte monosynaptiske forbindelser, som bl.a. formidler de velkendte »seneresfleks«. For ca. 6 år siden opdagede vi en polysynaptisk rygmarvsreflex fra muskeltenerne, 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 reflex' normalfunktion og dens styring fra hjerne-stammens centre. (Clarissa Crone, H. Hultborn og L. Mazieres).

3. Sen-forandringer af rygmarvsreflekser efter spinale skader:

Beskadigelser af de såkaldte »øvre motorneuroner« i storhjernens og hjerne-stammen eller deres baner ned gennem rygmarven fører ikke kun til nedsat eller manglende evne til at udføre voluntære bevægelser (parese eller paralyse), men også til udvikling af spasticitet og øget muskeltonus. I mange tilfælde med begrænset paretose 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 rygmarvslæsioner. Projektet belyser den neuronale plasticitet efter læsioner, og især deres betydning for spasticitetens genese og patofysiologi. Projektet er foreløbig afsluttet med J. Malmstens doktordisputat i dette år. (H. Hultborn og 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 tidslåsningen af muskelaktiviteten. Længden af den tidligere træning ser ud til at have betydning. (Helene Gottlieb, Poul Dyhre-Poulsen og A. 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 bøj- 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. Lokalisering med C14-2-deoxyglukose af områder i abehjernen som er aktive ved skelnen mellem komplekse visuelle stimuli:

Formålet er at undersøge om der findes et afgrænset område i abehjernen som er ansvarlig for en kompliceret skelneproces, nemlig den at skelne imellem andre individer af samme art ved inspektion af deres ansigter. Undersøgelsen udføres på aber, som er trænet til at finde det projicerede billede af een abes ansigt blandt 7 andre abers ansigter. Fra prøve til prøve bliver aben præsenteret for nye billeder af aberne og de fremmede aber vælges tilfældigt blandt et større antal. Der er således sikkerhed for at aben virkelig skelner ansigterne og ikke blot billederne.

Efter optræning til at diskriminere cirkler og ellipser, lærer aberne ganske let at mestre opgaven med ansigterne.

2-deoxyglukose blev injiceret intravenøst umiddelbart før aben gennemførte 250 skelneforsøg i løbet af 45 minutter. Aben blev derefter bedøvet med ketamin og hjernen hurtigt perfunderet, udtaget og nedfrosset til -60°C .

Autoradiografisk undersøgelse af snittene har vist at der som ventet er ophobning af tritium mærket 2 DOG i occipitallappen, men desuden findes ophobningen i afgrænsede områder både i parietal og temporallappen. På grundlag af registreringsforsøg med mikroelektroder er der grund til at forvente, at parietallapsaktiviteten er generel for opgaver der involverer visuel opmærksomhed, hvorimod der er mulighed for, at aflejerne i temporallappen er specifikke for den foreliggende opgave. For at afgøre hvilke områder som er specifikke og hvilke der er generelt involverede i synsfunktionen er et tilsvarende forsøg udført med en abe som i løbet af forsøgsperioden på 45 minutter skelner cirkler fra ellipser.

Projektet kan gennemføres og afsluttes på grundlag af kvalitative undersøgelser. Beskrivelsen af snittene vil imidlertid blive forsøgt gennemført kvantitativt ved hjælp af densitometer og datamaskine.

Undersøgelsen har dels klinisk dels teoretisk interesse. Såfremt der findes et afgrænset område som er aktivt ved skelnen mellem ansigter styrkes »feature detektor« hypotesen for synsfunktionen. (A. Mosfeldt Laursen).

2. Undersøgelse af synsbarkens funktion ved opfattelse af farver:

Problemstillingen er beskrevet i årbog for 1981. Vi undersøger celler i tre underområder af den sekundære synsbark hos aber: 1) V2, der ligger i den bagste del af lunate sulcus og grænser til primær synsbark (V1); 2) V3, der ligger i bunden og medialt i lunate sulcus og 3) den del af V4, der ligger i den forreste laterale del af lunate sulcus.

Selv om vore metoder er helt forskellige fra Zekis er vore fund stort set i overensstemmelse med hans: der er relativt få farvefølsomme celler i V2, ingen i V3 og mange i V4. Vi har desuden fundet at alle celler der ikke svarer på et hvidt stimulus på en hvid adapterende baggrund er farvefølsomme og at deres spektralkurver påvirkes af farven af den adapterende baggrund. Effekterne er modsat for celler der ikke er farvefølsomme. Vi har, modsat Zeki, kun fundet få celler i V4 med meget snævre spektralkurver. De er muligvis et tærskelfænomen, idet vi også finder at svaret fra celler i V3 og V4 saturerer ved intensiteter af stimulus der kun er lidt større end baggrundens intensitet.

Vi kan bekræfte at celler i den sekundære syns-

bark modtager input fra meget større områder på nethinden end celler i de perifere synscentre, men vi finder større tendens end angivet af Zeki for at farvefølsomme celler kræver en lang, smal, velorienteret spalte som bedste stimulus.

Funtionen af V4 er under diskussion. Vore fund støtter det synspunkt at V4 har en speciel funktion ved behandling af farveindtryk. Vi fortsætter den kvantitative analyse af celler i V4. (V.O. Andersen, C. Guld, D. Nielsen og O. Sjö).

E. Thalamo-cortico-neostriale systemer – kemi, struktur og funktion:

Det generelle mål for vort laboratorium er at fremme forståelsen af de indbyrdes relationer mellem thalamus, cerebral cortex og basalganglierne; men vort arbejde er hovedsagelig koncentreret omkring det prefrontale system, som består af den mediodorsale thalamiske kerne, prefrontal cortex og den tilhørende del af neostriatum. Vi har undersøgt transmitterkemi, forbindelser, adfærdseffekter af ablationer samt ændret aktivitetsinduktion af variationer i kemi og 2-deoxyglucose-optagelse.

Vore igangværende eksperimenter søger at klarlægge: (1) de mekanismer, der ligger bag neostriatums aktivering fra et cortical epileptisk focus, (2) perfrontal cortex' adfærdsmæssige rolle, (3) basalganglie-kompleksets outputrelationer, (4) mekanismerne bag adfærdrelaterede ændringer af synaptiske proteiner i cortex, (5) alderen og opvækstbetingelsernes betydning for indlæring, hukommelse og virkningerne af læsion af prefrontal cortex, (6) duens prefrontale cortex' anatomi, kemi og funktion, (7) det auditive systems aktivitet i habitueret tilstand, (8) en række cytotoxiske substansers virkning på rottehjernen, samt (9) den adfærdsmæssige rolle af et cortikalt område, som kan være rottens homologe struktur til højere pattedyrs inferotemporale cortex. (I. Divac og J. Mogensen).

Redaktion af videnskabelige tidsskrifter:

I. Divac: Consulting editor for *Acta Neurologica Experimentalis* og *The Behavioral and Brain Sciences* samt referee for *Neuroscience* og *Behavioral Brain Research*.

J. Hounsgaard: Referee for *Neuroscience*.

H. Hultborn: co-editor for *Experimental Brain Research*.

Gæster og rejser:

I 1982 har R. Katz (Paris), J. Malmsten (Göteborg), B. Petrovic-Mimic (Jugoslavien), A. Ragnarsdottir (Reykjavik) og Y. Yarom (Jerusalem) været knyttet til instituttet som gæsteforskere under længere perio-

der. I. Iversen, der har et kandidatstipendium ved Det humanistiske Fakultet, har i en længere periode udført sin eksperimentelle virksomhed ved instituttet. Desuden har stud.med. D. Nielsen og stud.mag. art. J. Mogensen været knyttet til instituttet i dette år. Seiorstipendiat H. Jahnsen har i hele året været gæsteforsker ved Department of Physiology and Biophysics, New York University.

Publikationer:

Andersen, V.O., Guld, C., Sjö, O., 1982: Colour processing in prestriate cortex of the vervet monkey. – *Colour Vision, An International Conference*, University of Cambridge, August 23-27, s. 35.

– Guld, C., Sjö, O., 1982: On spectral responses of single cells in visual area V4. – *Perception*, 11, s. A20.

Bock, E., Divac, I., Norrild, B., Thorn, N.A., Torp-Pedersen, C., Treiman, M., 1982: Synaptic membrane proteins in mammalian brain. – *Scand J Immunol*, 15, s. 223-40.

Buchthal, F., Kamieniecka, Z., 1982: The diagnostic yield of quantified electromyography and muscle biopsy in neuromuscular disorders. – *Muscle & Nerve*, 5, s. 265-80.

Crone, C.L., Hultborn, H., Malmsten, J., Mazieres, L., 1982: Tonic stretch reflexes and their dependence on polysynaptic excitation from muscle spindle Ia afferents. – Abstracts for Jubilee Conference on the Multiple Sclerosis, Copenhagen, s. 13.

Divac, I., Milivojevic, Z., Krivokuca, Z., 1982: Activation pattern in the prefrontal system of kainic acid-pretreated rats. – *Acta Neurobiol Exp*, 42, s. 223-25.

Hansen, A.J., Hounsgaard, J., Jahnsen, H., 1982: Anoxia increases potassium conductance in hippocampal nerve cells. – *Acta physiol scand*, 115, s. 301-10.

Hounsgaard, J., Nicholson, C., 1982: $[K^+]_0$ accumulation in mammalian CNS: signal or noise. – *Neuroscience Letters*, Suppl. 10, S245.

Hultborn, H., Malmsten, J., 1982: Changes in segmental reflex transmission following chronic spinal hemisection in the cat. – Abstract for Jubilee Conference on Multiple Sclerosis, Copenhagen, s. 30.

Katz, R., Pierrot-Deseilligny, E., Hultborn, H., 1982: Recurrent inhibition of motoneurons prior to and during ramp and ballistic movements. – *Neuroscience Letters*, 31, s. 141-45.

Korsgaard, E., 1982: Muskelfunktionen i hestens forben. En elektromyografisk og kinesiologisk undersøgelse (Licentiatafhandling). – Den kongelige Veterinær- og Landbohøjskole, København.

Llinas, R., Jahnsen, H., 1982: Electrophysiology of

- mammalian thalamic neurones in vitro. – *Nature* (London), 297, s. 406-08.
- Malmsten, J., 1982: Segmental reflex changes after chronic spinal cord lesions. An experimental study in the cat and the rat. – Disutats (ISBN: 91-7222-528-9) Göteborg, Sweden.
- Melgaard, B., Sand Hansen, H., Kamieniecka, Z., Paulson, O.B., Gersel Pedersen, A., Tang, X., Trojaborg W., 1982: Misonidazol neuropathy: A clinical, electrophysiological, and histological study. – *Ann Neurol*, 12, s. 10-17.
- Mogensen, J., Divac, I., 1982: The prefrontal 'cortex' in the pigeon. – *Brain Behav Evol*, 21, s. 60-66.
- Jørgensen, O.J., Divac, I., 1982: Synaptic proteins in frontal and control brain regions of rats after exposure to spatial problem. – *Behav Brain Res*, 5, s. 375-86.
- Mosfeldt Laursen, A., 1982: A lasting impairment in circle-ellipse discrimination after infratemporal lesions in monkeys. – *Behav Brain Res*, 6, s. 201-12.
- Pierrot-Deseilligny, E., Hultborn, H., 1982: Functional organization of Renshaw inhibition studied in the cat and in man. – *Acta physiol scand*, 508, Suppl. 13.
- Schmalbruch, H., 1982: Skeletal muscle fibers of newborn rats are coupled by gap junctions. – *Develop Biol*, 91, s. 485-90.
- 1982: The muscular dystrophies. – I: Mastaglia & Walton, eds. *Muscle pathology*. London-Edinburgh: Churchill, s. 235-65.

Hans Hultborn

5: Institut for Biofysik

Stab:

Professor: Ove Sten-Knudsen. Lektorer: Jesper Brahm, afdelingsleder Jens Jensen-Holm, H.P. Nissen-Petersen, Jørgen Skydsgaard, Munthe Suenson og afdelingsleder Jens Otto Wieth. Seniorstipendiat: Poul J. Bjerrum. Kandidatstipendiat: Karen G. Eskesen. Forskningsstipendiat: Per Haugen (Weimanns legat).

Teknisk-administrativt personale: 10.

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 egenska-

berne hos isolerede celler. Undersøgelserne falder i følgende grupper:

I. Tværstribet muskulaturs mekaniske egenskaber:

En muskels evne til at forkorte sig og til at udvikle kraft, muskelkontraktionen, såvel som visse typer ikke-muskulær cellemotilitet, skyldes en vekselvirkning mellem de to proteinmolekyler actin og myosin. I skeletmuskel (tværstribet muskulatur) er disse to typer proteiner regelmæssigt organiseret i de tykke, 1,6 μm lange, myosinholdige A-filamenter og de tynde, 1,0 μm lange, actinholdige I-filamenter. Disse filamenter er arrangeret i identiske enheder, *sarcomerer* (længde 2-3,6 μm), der gentages i hele muskelfiberens længde. Filamenterne er orienteret parallelt med muskelfiberens længderetning. De tykke filamenter befinder sig i sarcomerets midte, mens de tynde filamenter er fæstet i Z-skiverne, der er tværgående strukturer, som udgør sarcomerets afgrænsning mod de tilstødende sarcomerer. Ved normale sarcomerlængder overlapper de to typer filamenter hinanden. Graden af overlappning afhænger af muskelfiberens udstrækningsgrad, idet filamenterne i sig selv ikke ændrer længde. Det er en nu almindeligt accepteret hypotese, at muskelkontraktionen tilvejebringes ved, at dele af myosinmolekylerne (såkaldte myosinhoveder), der stikker ud fra de tykke filamenter, danner tværbroer med de tynde filamenter i overlappingszonen. Disse tværbroer er antaget at gennemløbe tilstandsændringer, hvorved de søger at trække de to typer filamenter længere ind mellem hinanden. Da de to filamentsystemer udviser forskelligt brydningsindeks, fremkommer den tværstribe-ning, 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 (2-3,6 μm) bestemmes og sarcomerlængdeændringer ned til 0,2 Å kan måles.

Det primære sigte med de igangværende undersøgelser er at belyse dynamikken ved tværbrotilhæftningen gennem at påvirke muskelfiberen med små længdeændringer under kontraktionsforløbet forskellige faser.

(a) *Latens-relaxationen og short-range elasticiteten i enkelt-muskelfibre fra frøer:*

(P. Haugen).

En sammenfattende redegørelse af seks tidligere publicerede artikler – hvoraf de tre første er omtalt i tidligere årbøger, og de tre sidste er publiceret i 1982 (se nedenfor) – er tillige med disse artikler indleveret til bedømmelse med henblik på opnåelse af den naturvidenskabelige doktorgrad.

(b) *Kraftudviklingens afhængighed af sarcomerlængdeændringer under kontraktionsforløbet:*
(P. Kraften & O. Sten-Knudsen).

Kraftudviklingen under kontraktionen i en muskelfiber afhænger af hastigheden af den relative forskydning mellem A- og I-filamenterne. Kontraktionen, som ikke er ledsaget af nogen forskydning mellem filamenterne, er af særlig interesse, fordi den kraft, som udvises under denne situation, vil være et udtryk for den maksimale translatoriske kraftudvikling i tværbroerne. Denne kraft svarer til intensiteten af active state, således som defineret af A.V. Hill (1949). Under isometriske betingelser, d.v.s. når muskelfiberens sener fastholdes under kontraktionen, vil kraftudviklingen føre til en forlængelse af elastiske elementer (sener, ophængning), der er i serie med sarcomererne og derved til en tilsvarende forkortning af sarcomererne. For at intensiteten af active state skulle kunne måles direkte, ville det derfor være nødvendigt at strække muskelfiberen ved senen med et bidrag, der netop svarer til forlængelsen af de serieelastiske elementer. Eksperimentelt har denne forsøgsbetingelse hidtil ikke kunnet realiseres fuldt ud. De tidligere opnåede active state kurver har da også været genstand for megen diskussion og kritik, bl.a. fordi målemetoderne indebar ukontrollerede ændringer af sarcomerlængden.

Med de igangværende undersøgelser har vi udviklet en teknik til fastholdelse af sarcomerlængden under hele kontraktionsforløbet, således at active state kurven kan måles direkte. Denne metode udnytter den ovenfor nævnte laser diffraktionsteknik, hvor positionen af det første ordens spektrum registreres af et fotoelektrisk system. Det elektriske signal herfra anvendes til at styre en elektromekanisk længde-transducer, hvortil muskelfiberens ene sene er fastet, således at en forkortning af sarcomererne medfører et tilsvarende træk i muskelfiberens sene, som modvirker denne forkortning. Ved optimal indstilling af dette tilbagekoblingssystem kan sarcomerlængden holdes konstant inden for 0,1%, hvilket svarer til en forskydning mellem filamenterne på mindre end 1-2 nm d.v.s. en forskydning som ikke medfører, at tværbroerne løsriver fra deres tilhæftningssteder på actinfilamenterne.

Ved fastholdt sarcomerlængde udvikler kraften sig noget hurtigere end under normale isometriske betingelser (ca. 5 ms ved 5°C på tidspunktet for den hurtigste kraftudvikling). Endvidere når kraften en noget højere maksimalværdi (ca. 10%), og falder noget langsommere. Forløbet af kraften under fastholdt sarcomerlængde adskiller sig således væsentligt fra de active state kurver, der har været opnået ved tidligere målemetoder. Den initiale del af active state kurven var målt ved s.k. quick stretch forsøg, hvor musklen påførtes – samtidig med at den stimuleres

des – en hurtig strækning med det bidrag, som antoges at kompensere for forlængelsen af de serieelastiske elementer i begyndelsen af kontraktionsforløbet. Dette hurtige stræk af musklen medførte, at kontraktionskraften (active state kurven) voksede næsten instantant til den fulde tetaniske kraft. Vi har gentaget quick-stretch forsøgene og samtidigt målt ændringen i sarcomerlængde, som påføres ved strækket. Det viser sig, at strækket under quick-stretch forsøgene overkompenserer for serieelasticitetens forlængelse og bevirker en væsentlig sarcomerforlængelse (100-200 nm) svarende til mange gange tværbroernes arbejdsområde, hvorunder tværbroerne er blevet løsrevet fra deres tilhæftningssteder på actinfilamenterne og derefter genetableret et andet sted. De igangværende undersøgelser søger at belyse årsagen til, at en relativ lille sarcomerforlængelse, der er påført i begyndelsen af kontraktionen, medfører både en drastisk forøgelse af kontraktionskraften og af kontraktionens varighed.

Undersøgelser flere steder har støttet den antagelse, at muskelfiberens stivhed under kontraktionen blandt andet er proportional med antallet af tilhæftede tværbroer. Vi har målt muskelfiberens stivhed under et kontraktionsforløb ved at påtrykke den en oscillerende længdeændring af en amplitude, der var lille nok, til at den gennemsnitlige kraft ikke afviger fra den, der måles under normale isometriske betingelser. Stivheden vokser noget hurtigere (ca. 5 ms ved 5°C) end den isometriske kraft, og falder noget langsommere end den. Som omtalt ovenfor, fører et hurtigt stræk i begyndelsen af kontraktionen til at kraften stiger væsentligt over det isometriske niveau. Det var af interesse at undersøge om denne stigning skyldes en forøgelse af antallet af tilhæftede tværbroer. Derfor blev stivheden undersøgt under sådanne quick-stretch forsøg. Den maksimale stivhed efter et quick-stretch oversteg på intet tidspunkt den maksimale stivhed under isometriske betingelser, men antog næsten den samme værdi. Dog steg stivheden væsentligt hurtigere op til sit maximum.

II. Hjertemusklaturens elektriske egenskaber (M. Suen-son). *Vekselvirkningen mellem hjertemuskelceller under den initiale aktivering:*

Som en fortsættelse af de i årsberetningen for 1981 omtalte undersøgelser af impulstransmissionen mellem to papillærmuskler eller trabekler fra pattedyrs-myokardiet (ephaptisk impulstransmission) er vekselvirkningen mellem hjertemuskelceller indenfor et enkelt præparat undersøgt nøjere. Cylinderformede præparater isoleret fra frittehjerter er undersøgt i en *in vitro* opstilling hvor et langstrakt, cylinderformet præparat v.h.a. en oliebadsteknik i et kontrolleret tidsrum kan bringes til at være omsluttet af en tynd film af fysiologisk saltvand. Herved etableres en si-

tuation hvor de elektriske modstandsforhold for præparatets mere overfladiske celler, som er tilgængelige for mikroelektroderegistreringer, tilnærmes forholdene for de mere dybtliggende celler. Impulsudbredningen som følge af kunstig stimulation af præparatet er undersøgt under anvendelse af mikroelektroder til samtidige intra- og ekstracellulære potentialmålinger. Ved at sammenholde impulsledningshastigheden målt intra- og ekstracellulært med aktionspotentialernes konfiguration (tidskonstant for den initiale depolarisering, maksimale depolariseringshastighed og aktionspotentialets amplitude) med og uden anvendelse af oliebad er det sandsynliggjort at excitationfronten i et cylinderformet præparat er paraboloid. I nogen afstand fra impulsens oprindelsessted opnås en stationær vekselvirkning mellem de i impulsudbredningen førende overfladiske celler og de forsinkede dybere placerede celler. Dette forhold er af patofysiologisk interesse fordi en meget konkav excitationfront vil kunne give anledning til en »re-entry« betinget arrhythmi. Undersøgelserne har endvidere givet holdepunkter for en ephaptisk vekselvirkning mellem mere overfladisk og mere dybtliggende cellelag omend effekten ikke kvantitativt er af et sådant omfang at en egentlig ephaptisk impuls-transmission etableres.

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).

Projektet, som er beskrevet i årbogen for 1981, er næsten afsluttet.

(b) *Inaktivering af fosfostringer:* (J. Jensen-Holm).

Projektet, som er beskrevet i årbogen fra 1981, er nu afsluttet.

(c) *Spontan og enzymatisk hydrolyse af suksameton og succinylmonocholinester.* (J. Jensen-Holm).

Undersøgelserne af den vandige hydrolysehastigheds afhængighed af pH, temperatur og ionstyrke

blev afsluttet i 1981 for både succinyl- og monocholinesterens vedkommende. Den enzymatiske hydrolyses afhængighed af substratkoncentrationen er undersøgt (pH 7.4 og stuetemperatur) med forbedret teknik. De i løbet af 1982 anstillede undersøgelser har vist følgende:

Specifik cholinesterase kan kun katalysere hydrolysen ved meget høj substratkoncentration. Uspecifik cholinesterase har en K_M -værdi svarende til få μM suksameton. I overensstemmelse hermed fås med plasma's cholinesterase to K_M -værdier, da normalt plasma indeholder begge enzyntyper.

Den hastighed, hvorved uspecifik cholinesterase spalter monocholinesteren, er langt lavere end spaltningshastigheden af dicholinesteren. Forholdet mellem de to hastigheder aftager stærkt ved aftagende substratkoncentration. Dette fænomen har klinisk betydning for suksametons virkning på den motoriske endoplades funktion.

Ved hjælp af en rensat uspecifik cholinesterase-præparation er det endvidere vist, at enzymet starter med at spalte dicholinesteren, og først når denne hydrolyse er tilnærmelsesvis fuldbåret, startes spaltningen af den dannede monocholinester. Ved forsøg baseret på dette ret sjældne enzymforhold er det vist, at dannet monocholinester aktiverer spaltningen af dicholinesteren. Det er endvidere vist, at den ved hydrolysen frigjorte cholin har en inhibitorisk effekt. Dannet ravsyre (ved den fuldstændige hydrolyse eller ved tilsætning af natriumsuccinat) vil fremme hydrolysehastigheden af suksameton, medens den hæmmer hydrolysehastigheden af monocholinesteren.

Det er vist, at ravsyredehydrogenasen kemisk kan påvirke suksameton. Effekten viser sig ved en svag forøget spaltningshastighed af dicholinesteren.

Den hastighed, hvormed suksameton spaltes af cholinesterase i plasma, er normalt meget lav. I kliniske laboratorier måles enzymets aktivitetsmønster derfor ved hydrolysen af benzoylcholin som kan følges spektrofotometrisk. Metoden er underkastet en nærmere bedømmelse, hvorved det bl.a. er påvist, at den ved processen dannede benzoat selv udviser en ret betydelig lysabsorption i måleområdet. Såfremt der ikke tages hensyn hertil, vil de målte hydrolysehastigheder være for lave. Der kan dog foretages en korrektion herfor. Forsøgene med brintperoxid er fortsat. Det er vist, at stoffet kan forøge både den spontane og den enzymatiske betingede hydrolysehastighed. Da brintperoxid er en væsentlig stærkere syre end vand, er der foretaget nogle forsøg med andre syrer. Det er bl.a. vist, at HCO_3^- forstærker begge hastigheder, hvilket er i overensstemmelse med en beskrevet klinisk iagttagelse, at hyperventilation forlænger apnoe-perioden efter suksameton. Et manuskript om de opnåede resultater er under udarbejdelse.

IV. Undersøgelser af erythrocytmembranens gennemtrængelighed for opløste stoffer:

(a) *Den molekulære mekanisme ved transport af klorid og bikarbonat gennem det røde blodlegemes cellemembran:*

(P.J. Bjerrum og J.O. Wieth i samarbejde med gæsteforskerne O. Sparre Andersen, Cornell University, New York; C.L. Borders, Jr., College af Wooster, Ohio; T. Broda, Agricultural University, Wrocław; C.J. Brock og M.J. Tanner, University of Bristol, U.K.).

Enhver af organismens celler er omgivet af en tynd hinde, cellemembranen, der er opbygget af lipid og protein. Cellemembranens transportprocesser er afgørende for cellens funktioner, for optagelse af næringsstoffer, udskillelse af affaldsstoffer og for en nøje afstemt regulation af cellens salt- og hydrogenionmiljø. Transporten af vandopløselige molekyler og ioner varetages af specifikke aktive og passive transportsystemer. Transportfunktionerne er lokaliseret til en særlig type membranproteiner, der er indlejret i cellemembranens fedtfase. I de senere år er det lykkedes at identificere enkelte af disse transportsystemer, og det er derfor nu muligt at supplere kendskabet til transportprocessers kinetik med studier af transportsystemernes molekulære egenskaber. Da membrantransportproteinerne er opbygget efter ensartede grundprincipper, er det rimeligt at antage, at undersøgelser af udvalgte modelsystemer vil frembringe viden om grundlæggende træk, der er fælles for de aktive og passive transportsystemers opbygning og funktion.

Aniontransportsystemet:

Blodlegemembranens aniontransportsystem formidler en hurtig udveksling af klorid og bikarbonationer over cellemembranen, en vigtig delproces i transporten af kuldioksyd fra væv til lunger. Nært beslægtede transportsystemer medvirker ved regulation af den intracellulære brintionkoncentration i talrige celletyper. Transportsystemet er velegnet til transportfysiologiske og biokemiske undersøgelser af den molekulære mekanisme, der formidler transport af negativt ladede ioner gennem en biologisk membran. Transportproteinet udgør mere end halvdelen af det membranprotein, der er indlejret i cellemembranens lipider. Transportsystemet, der har en molekylvægt på 100.000 dalton, lader sig let isolere til biokemisk analyse. Cellens simple struktur udelukker, at membranpræparationer kontamineres med strukturer fra celleorganeller, og blodlegemembranen er derfor et særligt velegnet objekt for sammenlignende transportfysiologiske og membranbiokemiske studier.

Proteinstruktur og transportfunktion:

Gennem 15 år har forskere på Institut for Biofysik bidraget til forståelsen af aniontransportsystemets kinetiske egenskaber. Gennem de sidste 4-5 år har gruppen i samarbejde med forskere i U.S.A. og England påvist en række interessante relationer mellem proteinstruktur og transportfunktion. Det hidtidige arbejde har ført til identifikation af nogle funktionelt essentielle aminosyre-sidekæder i transportsystemet. Ved studier af hydroxyl- og hydrogenioners virkning på transportfunktionen opnåedes resultater, der tydede på, at både positivt ladede guanidinogrupper (sidekæder i arginin) og negativt ladede karboxylgrupper (sidekæder i glutaminsyre og asparaginsyre) er vigtige for transportfunktionen. Ved hjælp af reagenser, der reagerer specifikt med de pågældende aminosyre-sidekæder, viste det dernæst, at kemisk modifikation af nogle få grupper i proteinet helt ændrer transportsystemets egenskaber. I det videre arbejde demonstreredes det, at modifikation af en enkelt af proteinmolekylets 44 arginingrupper er tilstrækkeligt til at blokere transportfunktionen. Denne enlige guanidinogruppe, der er lokaliseret til cellemembranens udside, indgår derfor formentligt i opbygningen af transportsystemets ydre munding.

Transportproteinet kan ved hjælp af proteolytiske enzymer spaltes i en række mindre fragmenter, og det er lykkedes at identificere de peptidsegmenter, der indeholder de kemisk modificerede sidekæder. I arbejdets nyeste faser har man påbegyndt en yderligere karakterisering af de modificerede grupperes nøjere lokalisation i proteinets primærstruktur. Dette arbejde udføres i samarbejde med C.J. Brock og M.J. Tanner (University of Bristol, U.K.), der har løst den vanskelige opgave at udarbejde sikre metoder til aminosyresekvensanalyse af hydrofobe peptidsegmenter. I et påbegyndt samarbejde mærkes de funktionelt essentielle aminosyrer ved hjælp af de i København udviklede metoder. Efter mærkningen oprenses de mærkede proteolytiske fragmenter med henblik på identifikation af de mærkede aminosyrer. De første resultater af dette arbejde tyder allerede nu på, at det vil være muligt at identificere de mærkede aminosyrer i peptidsegmenter, hvis primære aminosyresekvens tidligere er bestemt af gruppen i Bristol.

Påbegyndte undersøgelser har tillige vist, at det er muligt at modificere en eller flere arginingrupper, som er afgørende for binding af transporterende anioner til den del af transportsystemet, som eksponeres mod membranens intracellulære grænseflade. Det er derfor sandsynligt, at de igangværende undersøgelser vil bidrage til en detaljeret kortlægning af de relativt få grupper i det store proteinmolekyle, der er direkte involveret i iontranslokationen.

Undersøgelser, der viser, at transportfunktionen er nøje knyttet til nogle få positive arginin-sidekæder

og negativt ladede karboxylgrupper, har ført til den arbejdshypotese, at transportsystemets specielle kinetiske egenskaber skyldes, at anionen under sin passage gennem transportproteinet bryder en række intramolekulære saltbroer og hydrogenbindinger, som etablerer en tæt tillukning af transportvejen, når denne er tom for transporterede ioner. Ved passage af en anion, der kan vekselvirke med de positivt ladede guanidino-grupper, brydes det stabile arrangement transitært.

(b) *Transport af vand og nonelektrolytter gennem blodlegemembranen:*

(J. Brahm).

I årets løb er resultaterne af undersøgelser af de alifatiske alkoholors transport gennem erythrocytmembranen udarbejdet i artikelform, som er antaget til publikation.

Undersøgelser af det lille urinstofmolekyles transport over erythrocytmembranen er beskrevet i årbogen 1981. Resultaterne er nu sammenskrevet i artikelform og antaget til publikation.

Der er desuden gennemført undersøgelser af glukosetransportens kinetik i røde blodlegemer såvel ved legemstemperatur som ved lavere temperaturer. Med de anvendte metoder, som har en væsentlig større tidsopløsning end tidligere anvendte metoder, har det været muligt at karakterisere glukosetransportens kinetik inden for et større koncentrationsområde end tidligere. Undersøgelserne viser, at glukosetransporten viser mætningskinetik af »simpel« Michaelis-Menten type og kan hæmmes både kompetitivt med stofanaloge kemiske forbindelser og non-kompetitivt ved kemisk modifikation af membranen. Resultaterne viser, at fremsatte modeller for glukosetransport i røde blodlegemer kan forenkles. De tidligere modeller er baseret på data, som er belastet med betydelige metodologiske fejkilder. Resultaterne er sammenskrevet i artikelform og antaget til publikation.

En sammenfattende oversigt over hidtidige resultater er under udarbejdelse med henblik på indlevering af en disputatsafhandling.

V. *Undersøgelse af transportveje for anioner over frøskindet:* (K. Eskesen).

Teoretisk analyse af flux ratio under non steady state forhold har vist, at såfremt en transepithelial flux af ioner går over mere end én transportvej, for hvilke flux ratio og middelgennemstrømningshastighed for den pågældende ion er forskellige, vil den sammensatte flux ratio variere med tiden (Sten-Knudsen og Ussing 1981). Dette forhold er blevet benyttet til analyse af transportveje i den transepitheliale transport af Na^+ over frøskind (Speciale, Biologisk Kemi

A + Ussing, Eskesen og Lim 1981). Metoden er yderligere blevet anvendt til at belyse transportveje for anioner, spec. Br^- . I disse forsøg fandtes en tidsinvariant flux ratio, hvilket viser, at der kun er én transport for Br^- , subsidiært at øvrige transportveje kvantitativt er betydningsløse.

Cl^- -konduktansens størrelse er blevet relateret til mængden af mitochondrielle celler i frøskindet (Voûte and Meier 1978). Arbejdet er blevet indledt for nærmere at belyse forholdet mellem anionflux og antallet af mitochondrielle celler.

VI. *Undersøgelser af kloridudveksling over skeletmuskelfiberens membran:*

(J. Skydsgaard).

Skeletmuskelfibers membraner tillader mindst to former for kloridtransport, hver med sin fysiologiske betydning (jf. årbogen 1981): (1) en nettotransport af Cl^- -ioner, og (2) en elektroneutral »udvekslingsdiffusion« i lighed med anionudvekslingen i røde blodlegemer. Den ekstracellulære surhedsgrad synes bestemmende for, hvor stor en andel hver af disse transporttyper udgør af den totale transport. Hidtidige undersøgelser af den totale kloridudveksling ved hjælp af kloridisotopen ^{36}Cl tyder på, at begge typer formidles af det samme transportsystem.

Undersøgelserne af ^{36}Cl transport gennem disse membraner er blevet fortsat med det formål at udbygge kendskabet til transportsystemets kinetiske og kemiske egenskaber:

(a) *Undersøgelser af kloridudvekslingens hæmning med stilbendisulfonsyrederivater:*

Tidligere undersøgelser her i laboratoriet viste, at stilbendisulfonatet SITS hæmmer kloridudvekslingen ved konkurrence mellem klorid og SITS om binding til transportsystemet i membranen. I indeværende år er gennemført en undersøgelse af kinetikken for hæmning med et andet stilben-disulfonat, DNDS, som med hensyn til reaktive sidekæder kun har de to SO_3^- -grupper til fælles med SITS. DNDS-hæmningens afhængighed af kloridkoncentrationen, DNDS-koncentrationen og ekstracellulærvæskens surhedsgrad viser, at DNDS hæmmer kloridudvekslingen på samme måde som SITS. Covalent binding af disse aromatiske sulfonater til transportsystemet er ikke nødvendig for hæmningseffekten. Det må derfor antages, at stilben-disulfonater på lignende måde som i røde blodlegemer hæmmer kloridtransporten ved at deres SO_3^- -grupper konkurrerer med Cl^- -ioner om binding til positivt ladede grupper i et aniontransportmolekyle.

Det har været antaget, at SITS og DNDS udøver en ren konkurrencehæmning af aniontransportssystemer. Mine resultater viser, at der ikke er tale om

simpel konkurrencehæmning af kloridtransporten i muskelfibre. Kloridudvekslingen er tidligere fundet afhængig af det ekstracellulære pH. I det forløbne år er det vist, at virkningen af stilben-disulfonater på kloridudvekslingen også er pH-afhængig. I begge tilfælde tyder pH-afhængigheden på, at der findes en eller flere funktionelt essentielle titrerbare grupper med et $pK \approx 7$ placeret i den ydre region af transportsystemet. Protonering af gruppen medfører en forøgelse af stilben-disulfonaternes affinitet til transportsystemet, hvorimod kloridaffiniteten falder. Der må således være forskelle på de vekselvirkninger, som betinger binding af stilben-disulfonaterne og af de transporterede anioner. Det er sandsynligt, at de relativt store stilben-disulfonatmolekyler vekselvirker med flere sidekæder i transportmolekylets ydre region, end tilfældet er for små uorganiske anioner.

(b) *Modifikation af transportsystemet med phenylglyoxal (PG):*

Som omtalt i årbogen 1981 fandtes delvis inaktivering af kloridudvekslingen ved irreversibel modifikation med det argininspecifikke reagens PG, tydende på at positivt ladede guanidgrupper er essentielle for kloridtranslokation i disse membraner ligesom i røde blodlegemer. Det er siden forsøgt belyst, hvorvidt kloridudvekslingen kan inaktiveres fuldstændigt med PG. Forsøg med gentagne påvirkninger med PG under optimale reaktionsbetingelser viser, at inaktiveringen forøges for hver PG-behandling indtil en vis grænse, hvor yderligere inaktivering ikke synes mulig. Imidlertid er kloridudvekslingens normale pH-afhængighed elimineret for restudvekslingens vedkommende.

På grundlag af ovennævnte samt af de foregående års undersøgelser er tre arbejder om kloridtransport over fibermembranerne i skeletmuskulatur under udarbejdelse til publikation, (1) om kloridudvekslingens afhængighed af mediets kloridkoncentration og surhedsgrad, (2) om specifik hæmning af kloridudvekslingen med aromatiske sulfonater, og (3) om inaktivering af kloridudvekslingen med det argininspecifikke reagens phenylglyoxal.

Publikationer:

- Bjerrum, P.J., Wieth, J.O., Borders, C.L. Jr., 1982: An Arginyl Residue is Essential for Anion Transport in Red Blood Cells. – *Acta Physiol Scand*; 114: 4A.
- Borders, C.L. Jr., Wieth, J.O., 1982: Arginyl Residues at Anion Transport Sites: Modification, Location and Effect of DIDS-Binding in Human Red Cells. – *Fed Proc*; 41: s. 975.
- Brahm, J., 1982: Diffusional water permeability of human erythrocytes and their ghosts. – *J gen Physiol*; 79: s. 791-819.

Haugen, P., 1982: The dependence of the latency relaxation on temperature in single muscle fibres of the frog. – *Acta Physiol Scand*; 114: s. 179-86.

– 1982: Increase in resistance to stretch during the latent period in single muscle fibres of the frog. – *Acta Physiol Scand*; 114: s. 187-92.

– 1982: Short-range elasticity after tetanic stimulation in single muscle fibres of the frog. – *Acta Physiol Scand*; 114: s. 487-95.

– Sten-Knudsen, O., 1982: The intensity of the active state measured during a single contraction of an isolated muscle fibre of the frog. – *Acta Physiol Scand*; 114: 12A.

Ibsen, K.K., Jensen, H.Æ., Wieth, J.O. Funder J., 1982: Essential Hypertension: Sodium-lithium counter-transport in erythrocytes from patients and from children having one hypertensive parent. – *Hypertension*; 4: s. 703-09.

Wieth, J.O., Bjerrum, P.J., 1982: Titration of transport and modifier sites in the red cell anion transport system. – *J gen Physiol*; 79: s. 253-82.

– Bjerrum, P.J., Borders, C.L. Jr., 1982: Irreversible Inactivation of red cell chloride exchange with phenylglyoxal – an arginine specific reagent. – *J gen Physiol*; 79: s. 283-312.

– Brahm, J. 1982: Cellular anion transport. Chapter in: *Physiology and Pathology of Electrolyte Metabolism*. Giebisch G, Seldin DW eds. – Raven Press N Y. (In press).

– Andersen, O.S., Brahm, J., Bjerrum, P.J., Borders, C.L. Jr. 1982: Chloride-bicarbonate exchange in red blood cells: Physiology of transport and chemical modification of binding sites. – *Phil Trans R Soc Lond B*; 299: s. 383-99.

Redaktion af videnskabelige tidsskrifter:

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

Gæster:

Flg. gæsteforskere har i 1982 bidraget ved undersøgelser af klorid-bikarbonat transport i røde blodlegemer:

O. Sparre Andersen, Department of Physiology, Cornell University, New York (Januar til Juli).

C.L. Borders, Jr., Department of Chemistry, College of Wooster, Wooster, Ohio (Oktober).

C.J. Bröck, Department of Biochemistry, University of Bristol, Bristol, U.K. (November).

T. Broda, Department of Biophysics, Agricultural University of Wrocław, Polen (udvekslingsstipendium fra undervisningsministeriet fra 1.9. 1982).

Jens Jensen-Holm

Kemi og Biokemi

1: Biokemisk Institut A

Stab:

Professor: Frank Lundquist. Letorer: afdelingsleder C.J. Hedeskov, afdelingsleder, John Dich, Kirsten Capito, S.E. Damgaard, Hans Flodgaard, Bent Formby, Niels Grunnet, Svend Erik Hansen, Bjørn Quistorff, Inger Rubin, Arne Schousboe, Herluf Thieden. Seniorstipendiater: Eddi Meier og Constance Vind. Kandidatstipendiater: Henning L. Iversen og Peter Thams. Forskningsrådsstipendiater: Jørgen Drejer. Andre stipendiater: Arne Agerlin Olsen.

Specialestuderende: 4. Teknisk-administrativt personale: 22.

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsvirksomhed falder indenfor områderne: Neuroners og astroglia-cellers betydning for receptor-binding, transport og omsætning af aminosyrer med neurotransmitter funktion (A), regulation af leverens stofskifte (B-J), nucleotider (K), nyre-enzymet renin (L), stimulus-sekretionskoblingen i isolerede Langerhanske øers betaceller (M), Bestemmelse af histamin i plasma (N), samt examensevaluering (O).

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:

Arne Schousboe har i marts 1982 gæsteforlæst følgende steder: Department of Pharmacology Georgetown University, Washington DC; Burroughs Wellcome Company, Research Triangle Park, Chapel Hill, North Carolina; Department of Microbiology, University of Connecticut, Farmington, Connecticut; Department of Biobehavioral Sciences, University of Connecticut, Storrs, Connecticut, and Center for Neurochemistry, Rockland Research Institute, Ward's Island, New York. Endvidere har Arne Schousboe i maj måned været gæsteprofessor ved Department of Pharmacology, University of Saskatchewan Canada. Eddi Meier har i marts 1982 gæste-

forelæst på Department of Pharmacology, Georgetown University, Washington DC.

Bent Formby har i 1982 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 receptor-binding, transport og omsætning af aminosyrer med neurotransmitter funktion:

Hjernens cellulært heterogene opbygning nødvendiggør eksperimentel anvendelse af isolerede celle-(type)r for opnåelse af forståelse af organets samlede integrerede funktion. Vi er interesseret i interaktionen mellem neuroner og gliaceller (specielt astrocytter) i en række biokemisk-fysiologiske processer i hjernen. Eksperimentelt anvendes 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 gamma-aminobutyrat (GABA) og glutamat som neurotransmittorer.

I. Karakterisering af GABA-transportmekanismen i neuroner og astrocytter:

(A. Schousboe i samarbejde med P. Krogsgaard-Larsen, Kemisk Institut BC, Farmaceutisk Højskole, O.M. Larsson, Nuclearmedicinsk Afdeling, Rigshospitalet, 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 Sydney, Australia).

Ved brug af radioaktivt mærkede GABA-analoger såsom cis-1,3-aminocyclohexanecarboxylsyre (ACHC), RS-nipecotinsyre og cis-4-hydroxynipecotinsyre til at studere GABA-transport mekanismen i dyrkede neuroner (fra forhjerne-cortex) og astrocytter er det lykkedes at sandsynliggøre, at ikke alene er der afgørende forskelle mellem neuroner og astrocytter for såvidt angår substratspecificitet i GABA-transportmekanismen, men der er også en vis heterogenitet i GABA-transportmekanismen indenfor hver enkelt celletype. Således transporteres ACHC, RS-nipecotinsyre og GABA med forskellig intensitet i neuroner. Ligeledes opfører astrocytterne sig forskelligt med hensyn til at transportere disse tre stoffer.

Som tidligere postuleret var der en mulighed for at visse glia-selektive GABA-transporthæmmere kunne udvise antikonvulsive egenskaber. Der er i årets løb blevet udført forsøg med krampe-induktion

dels på mus af forskellig alder og dels på kyllinger af forskellig alder. Disse kyllinger er karakteriseret ved, at de får kramper, hvis man belyser dem med et stroposkop. Musene får induceret kramper ved at blive injiceret forud for forsøget med det konvulsive stof isonicotinsyrehydrazid. Det er blevet vist, at den gliaselektive GABA-transporthæmmer THPO har antikonvulsive egenskaber i begge disse dyremodeler. Det er dog en forudsætning, at man benytter unge dyr, idet blod-hjerne barrieren ikke må være fuldt udviklet, da THPO ikke trænger særlig let igennem blod-hjerne barrieren. Der er således i øjeblikket bestræbelser i gang på at fremstille derivater af THPO, som skulle facilitere gennemtrængningen af blod-hjerne barrieren. Endvidere er der bestræbelser i gang på at få THPO radioaktivt mærket, således at man kan studere dets transport i detaljer.

II. Biokemisk og fysiologisk karakterisering af GABA-binding til dyrkede granulaceller fra cerebellum:

(E. Meier, J. Drejer og A. Schousboe).

Vi har tidligere vist, at tilsætning af GABA til dyrkningsmediet for disse neuronkulturer førte til dannelse af lavaffinitive GABA-receptorer på granulacellerne. Disse undersøgelser er blevet fortsat med studier af den fysiologiske funktion af de høj- og lavaffinitive GABA-receptorer i dyrkede granulaceller. Granulaceller er karakteriseret ved at være glutamaterge, d.v.s. at de er i stand til at frigøre glutamat ved stimulation med høje koncentrationer af kalium. Dette benyttes til at undersøge, hvorvidt tilstedeværelsen af GABA-receptorer kan modificere en stimulus-koblet glutamatfrigørelse fra disse celler. Det har vist sig, at tilsætning af GABA under stimulering fører til en hæmning af den stimulerede glutamatfrigørelse under betingelser, hvor cellerne har lavaffinitive GABA-receptorer, og kun hvis de har disse receptorer. Med andre ord, er der kun højaffinitive GABA-receptorer tilstede, finder man ikke dette fænomen. Det kan således konkluderes, at lavaffinitive GABA-receptorer er væsentlige for normal funktion af GABA-receptor komplekset. Der foregår i øjeblikket farmakologiske undersøgelser af GABA-interaktion med den lavaffinitive receptor for at afgøre hvilken type GABA-receptor, det drejer sig om.

III. Fremstilling af monoclonale antistoffer mod GABA-bindende overflademembranproteiner:

(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 ekstrapyrimidale sygdomme, som Huntington's chorea og Parkinsonisme. Undersøgelser af GABA-neurotransmittersystemet antyder, at der findes forskel-

lige typer af GABA-bindende proteiner knyttet til GABA-receptorer. 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 monoclonale antistoffer mod disse proteiner vil man være i stand til at skelne mellem de GABA-bindende proteiner og karakterisere dem individuelt samt studere disse proteiner's betydning for hjernens funktion og udvikling af sygelige tilstande i dette organ. Ved at immunisere mus med delvist oprenset GABA-receptor protein isoleret fra dyrkede granulaceller er det lykkedes at fremstille cloner som tilsyneladende producerer antistof mod det GABA-bindende protein. Det er dog nødvendigt med en yderligere karakterisering af disse cloner før det med sikkerhed kan siges, at der er produceret antistof direkte mod GABA-receptoren.

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

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

Glutamattransportmekanismerne i neuroner og astrocytter er blevet undersøgt i detaljer ved brug af tritieret L-glutamat samt D-og L-aspartat. Det er blevet vist, at disse tre aminosyrer optages på nøjagtig samme måde i neuroner, hvorimod astrocytterne udviser små forskelle med hensyn til transportmekanismen for disse tre aminosyrer. Generelt må det dog konkluderes, at glutamattransportsystemet er stereospecifikt for glutamat men ikke for aspartat. Det ser således ud til, at D-aspartat kan bruges som en analog for L-glutamat, hvilket er fordelagtigt, idet D-aspartat i modsætning til L-glutamat ikke metaboliseres.

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 blevet omdannet til glutamin v.h.a. enzymet glutaminsyntetase igen frigøres og transporteres tilbage til neuronerne (den såkaldte glutamat-glutaminacyclus). Undersøgelser af aktiviteterne af glutamat/glutamin metaboliserende enzymer i neuroner og astrocytter sammenholdt med undersøgelser af omsætning af ^{14}C -mærket glutamat i astrocytter har vist, at en sådan glutamat/glutaminacyclus næppe fugerer på støkiometrisk facon. Det vil sige, at der næppe er et kompensatorisk 'flow' af

glutamin fra astrocytter til neuroner i en mængde støkiometrisk med den mængde glutamat (og GABA), som tabes fra neuronerne. Dette betyder, at der vil være et tab af intermediære fra neuronernes tricarboxylsyrecyclus. Følgelig må der være en mekanisme, som kan sørge for at neuronernes tricarboxylsyrecyclus fyldes op med disse intermediære. En sådan mekanisme kunne være en CO_2 -fixering. For at få oplysninger om dette, har vi målt aktiviteten af pyruvatcarboxylase, som er ansvarlig for CO_2 -fixeringen, i både dyrkede neuroner og astrocytter. Det viste sig, at aktiviteten af dette enzym er forholdsvist høj i astrocytterne, hvorimod neuroner praktisk taget ikke har dette enzym. Det er således usandsynligt, at en CO_2 -fixering skulle være direkte ansvarlig for denne opfyldning af neuronernes tricarboxylsyrecyclus.

V. Undersøgelse af neuron-relaterede regulatoriske mekanismer for optagelse af glutamat og GABA i astrocytter:

(J. Drejer, E. Meier og A. Schousboe).

Vi har tidligere vist, at der eksisterer regionale forskelle i hjernen m.h.t. astrocytters evne til at transportere neurotransmitteren glutamat. I forbindelse hermed fremsatte vi en hypotese, som gik ud på, at der kunne være visse regulatoriske mekanismer i hjernen, som bestemte hvorledes astrocytters egenskaber med hensyn til optagelse af transmitteramino-syrer blev reguleret. Dette er blevet undersøgt v.h.a. dyrkede neuroner og astrocytter, idet astrocytterne har fået tilført dyrkningsmedium fra to typer af neuroner, nemlig dyrkede neuroner, som benytter GABA som neurotransmitter (GABAerge) og neuroner, som benytter glutamat som neurotransmitter (glutamaterge). Det viste sig, at der er en specifik effekt af medium fra glutamaterge neuroner på gliacellers evne til at optage GABA samt en specifik effekt af medium fra GABAerge neuroner på gliacellers evne til at optage glutamat. Da det samtidig er kendt, at de glutamaterge neuroner indeholder en stor mængde GABA-receptorer, samt at de GABAerge neuroner indeholder en stor mængde glutamatreceptorer, kan det muligvis konkluderes, at det er antallet af sådanne receptorer på en nervecelle, der bestemmer hvorledes omkringliggende gliaceller udvikler sig m.h.t. deres evne til at optage henholdsvis glutamat og GABA. Disse undersøgelser vil blive fortsat med henblik på at finde ud af, hvad det er for faktorer, som udskilles fra neuronerne

B. 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 ethanol's 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 $[2-^3\text{H}]$ Xylitol, $(1\text{R}) [1-^3\text{H}]$ ethanol eller $[2-^3\text{H}]$ laktat i isolerede hepatocytter fra fodrede, ubehandlede og trijodthyronin-behandlede rotter. Omsætningen af de tritium-mærkede 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. 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 ($200 \mu\text{mol/min g wet wt.}$).

2. Xylitol dehydrogenase, ethanol dehydrogenase og laktat dehydrogenase er i ligevægt med den samme cytoplasmatiske NAD(H) pool.

3. 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 har vi undersøgt ved parallel forsøg med sammenligning af omsætningen $[2-^3\text{H}]$ xylitol og $(1\text{R}) [1-^3\text{H}]$ 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.

Ved at følge omsætningen af $[2-^3\text{H}]$ laktat har vi fundet, at tritium foruden at genfindes i vand og glukose også indgår i ethanol, som resultat af en reduktion af acetaldehyd med NAD³H. Dette vil betyde en ændring i vor model til belysning af hvor stor en del af ethanolomsætningen, som går via det mikrosomale system.

Vi er derfor nu ved at undersøge, hvor stor en del

den reversible reaktion via den NAD^+ -afhængige ethanol dehydrogenase udgør af den totale ethanol oxidation. Dette vil forbedre vor model for omsætningen af reduktionsækvivalenter i leverceller.

Det er endvidere vor hensigt at underbygge modellen ved bestemmelse af frit cytoplasmatisk NADH efter omsætning af tritieret ethanol, xylitol eller laktat samt undersøge virkningen af forskellige NADH/NAD^+ forhold på aktiviteten af en isoleret mikrosomal fraktion fra leverceller.

C. Noradrenalins virkning på ethanolis hæmning af gluconeogenesis:

(Niels Grunnet).

Ethanol vides at hæmme glucosedannelsen fra laktat (gluconeogenesis) ca. 40%. I forsøg med isolerede rotteleverceller er det fundet, at denne hæmning så godt som fudstændigt ophæves af noradrenalin. Det er vist, at noradrenalins virkning udøves via levercellernes α -receptorer, idet α -agonister har samme virkning som noradrenalin og α -receptor antagonist ophæver virkningen af noradrenalin, mens β -receptor antagonist ingen virkning har.

Ethanol antages at hæmme glucosedannelsen fra laktat ved at forårsage en meget lav pyruvatkoncentration i cellen og noradrenalins virkning på ethanolhæmningen kunne eventuelt forklares ved en øget pyruvatkoncentration. Det har imidlertid vist sig ikke at være tilfældet, og der arbejdes i øjeblikket på at finde en mulig mekanisme for noradrenalins virkning.

D. Ethanolis virkning på fedtsyreoxidationen i isolerede leverceller:

(Niels Grunnet i samarbejde med Jens 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 ra-

dioaktivitet i levercellen. Det fandtes derfor nødvendigt at studere oxidationen af ^{14}C -mærkede fedtsyrer detaljeret for at kunne undersøge ethanolis virkning på fedtsyreoxidationen. Disse undersøgelser ville muligvis også kunne opklare de store diskrepanser der er i litteraturen med hensyn til ethanolis virkning på fedtsyreoxidationen og -esterificeringen.

I det forløbne år er ethanolis hæmmende virkning på oxidationen af fedtsyrer i isolerede rotteleverceller (se Årbog 1981) undersøgt yderligere. Ved at hæmme ethanoloxidationen gradvist med pyrazol, er det observeret at ethanolis hæmning af fedtsyreoxidationen kvantitativt svarer til den hæmning ethanol har på oxidationen af fedtsyrer i tricarboxylsyrecyklus, mens ketonstofdannelsen tilsyneladende er upåvirket af ethanol. Disse resultater følges op ved at undersøge om hæmning af tricarboxylsyrecyklus med andre forbindelser end ethanol (malonat, fluoracetat) bevirker en tilsvarende hæmning af fedtsyreoxidationen.

Lipolyse (dannelse af fedtsyrer fra endogene lipider) i leverceller er kvantiteret og er fundet stimulerbar med cyklisk AMP, men ikke af noradrenalin eller ethanol. Virkningen af cyklisk AMP er relativt beskeden, ca. 50%. Bestemmelsen af lipolysehastigheden i leverceller er kompliceret, og der arbejdes stadig med de metodologiske aspekter heraf.

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 opnå mere viden om regulationen af levercellers fedtsyreforbrænding og om hvorledes ethanolomsætning medfører fedtophobning i leveren.

E. 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 acetatstofskeifte:

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

Den kinetiske isotopeffekt ved oxidationen af ethanol er et udtryk for den formindskelse af reaktionshastigheden der indtræder, når det hydrogenatom der fraspaltes ved reaktionen erstattes af en hydrogenisotop, enten deuterium eller tritium. En isotopeffekt på 3 betyder f.eks., at hastigheden formindskes med en faktor 3.

Den anvendte metode (Damgaard) går ud på at måle omsætningen af deuteriummærket ethanol i forhold til ikke isotopmærket ethanol. Princippet er, at deuteriumomsætningen måles ved hjælp af et substrat, hvor ^{14}C anvendes som markør for den deuteriummærkede ethanol, således at alle molekyler, der indeholder ^{14}C også indeholder deuterium i den rette position ved C-1 atomet. Det vil sige, at reaktions-

produkterne (acetaldehyd og acetat) kan måles ved at bestemme ^{14}C radioaktiviteten. Samtidig tilføres ethanol, der er mærket med tritium i methylgruppen (som ikke ændres under de nævnte reaktioner). Dette stof tillader måling af omsætningen af den normale form for ethanol ved at bestemme tritiumradioaktiviteten i reaktionsprodukterne. Isotopeffekten fås således som forholdet mellem tritiumradioaktiviteten og ^{14}C -radioaktiviteten.

Damgaards arbejder over den kinetiske isotopeffekt for ethanol oxidationen ved hjælp af det cytochrom P450-holdige enzymesystem i lever er nu publiceret, således at der foreligger oplysninger om isotopeffekten af de tre alkoholoxiderende enzymesystemer, der findes hos pattedyr.

Den målte samlede isotopeffekt ved oxidationen af ethanol i rotteleverceller falder fra ca. 2,8 til 1,5 i løbet af 25 min., når celler fra fodrede rotter anvendes, medens der intet fald ses indenfor samme tidsrum, når celler fra fastede rotter og grise anvendes. Dette fænomen har vist sig at hænge sammen med en højere koncentration af acetaldehyd under ethanolomsætning i celle fra fodrede dyr og i celler (fra både fodrede og fastede dyr) når der tilsættes fructose eller pyruvat til mediet. Forklaringen på fænomenet er, at alkoholdehydrogenasereaktionen, der er langt den overvejende af de tre ethanoloxiderende enzymesystemer, forløber i begge retninger når acetaldehydkoncentrationen stiger over ca. $10\ \mu\text{M}$. Med den metode der anvendes til måling af isotopeffekten betyder en sådan frem- og tilbagegående reaktion et tilsyneladende fald i isotopeffekten. Den nøjere kortlægning af fænomenet har været mulig gjort ved udviklingen af en nøjagtig og følsom (ca. $0,5\ \mu\text{M}$) metode til måling af acetaldehydkoncentrationen (H. Iversen, se Årbogen 1981). Det har endvidere været muligt at måle hastigheden i begge retninger samtidig ved hjælp af de tilsyneladende isotopeffekter.

Forsøg med levende rotter, hvor isotopfordelingen i acetat er målt, har vist et meget hurtigt fald i isotopeffekt, som muligvis skyldes en høj acetaldehydkoncentration i leveren *in vivo* hos fodrede rotter under alkoholpåvirkning. De herved opståede problemer er under fortsat udforskning.

F. Den ethanol-inducerede fedtlever. En *in vitro* model: (John Dich, Birgit Bro, Niels Grunnet, Flemming Jensen i samarbejde med Jens Kondrup, Medicinsk Afdeling A, Rigshospitalet).

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

Undersøgelser over alkohols påvirkning af fedtstofskiftet *in vitro* har ikke kunnet belyse hvilken ændring i fedtmetabolismen, der er ansvarlig for den

nævnte ophobning af fedt i levercellerne. Årsagen til dette er formentlig, at det ikke har været muligt at udstrække forsøgene over tilstrækkelig lang tid.

Man har derfor gennem de sidste år her på Instituttet arbejdet med dyrkning af leverceller. De dyrkede leverceller har bevaret deres ultrastruktur, specielt synes mitochondrierne og lysosomerne velbevarede, ligesom cellekulturerne er i stand til at udvikle galdekapillærer.

Tilsætning af fedtsyre (oleat) til dyrkningsmediet medfører en akkumulation af fedt (triglycerid) i levercellerne. Alkohol (ethanol) øger denne ophobningshastighed med 90%, således at den akkumulerede mængde er sammenlignelig med de mængder, der kan akkumuleres *in vivo* ved langvarig belastning med alkohol hos rotter.

Årsagen til den nævnte øgede akkumulation kan principielt være en øget opbygning, en nedsat nedbrydning, en nedsat afgift af triglycerid fra levercellerne eller en kombination af ovennævnte. Foreløbige undersøgelser har ikke kunnet afsløre hvilken af de principielle årsager, der gør sig gældende. Fedtsyreoptagelsen ændres ikke ved tilsætning af alkohol til mediet. Det er tidligere hævdet, at koncentrationen af glycerol 3-phosphat, der er et af forstadierne til triglycerid, kan være bestemme for dannelsen af triglycerid i leverceller. Dette synes ikke at være tilfældet i kulturer. Alkohol øger primært koncentrationen af glycerol 3-phosphat i levercellerne, men i løbet af nogle dage falder koncentrationen til, hvad man finder i kontrolgruppen. Uanset dette fald bevirker alkohol stadig en øget akkumulationshastighed.

Parallelt med de ovennævnte forsøg har man undersøgt proteinstofskiftet i kulturerne. Det er tidligere vist, at alkohol hæmmer proteinsyntesen i isolerede leverceller (korttidsforsøg). Dette er imidlertid kun tilfældet, hvis de isolerede leverceller er præpareret fra fastende rotter. Analogt med hvad ovenfor er nævnt for fedtophobningen, kunne dette principielt skyldes, at virkningen i den fodrede tilstand er nogen tid om at manifestere sig. Dette har da også vist sig at være rigtigt. Målt over 2 døgn, hvor cellerne er udsat for fedt og alkohol, er proteinsyntesen stærkt nedsat, uanset at cellerne ikke er i fastetilstand. Dette gælder såvel den proteinsyntese, der vedrører de proteiner, som forbliver i levercellen, som de proteiner, der secernerer ud af levercellen. Specielt det sidste kan have betydning i relation til ophobning af fedt i levercellerne, idet afgift af fedt fra levercellerne kun kan ske, som fedt bundet til protein.

Man har endvidere undersøgt hormonerne insulin og glucocorticoiders betydning for ophobningen af fedt i levercellerne. Begge hormoner øger akkumulationen, hvilket svarer til hvad man har fundet *in vivo*. Yderligere tilsætning af alkohol giver akkumulation,

som om kun alkohol var tilstede. En sekretion af de nævnte hormoner *in vivo*, synes således ikke at være nødvendig for den af alkohol betingede virkning direkte på leverens celler.

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

(B. Quistorff i samarbejde med B. Chance (University of Pennsylvania, USA)).

Det er med histokemiske metoder sandsynliggjort, at forskellige populationer af hepatocytter inden for den enkelte leveracinus i varierende grad varetager forskellige biokemiske funktioner, e.g. glycolyse, glycconeogenese, 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 redoxtilstand 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 ca. -200°C på biopsider opnået ved *In Situ* freeze-clamping. Ved frysningen anvendes specielt udformede blokke, der sikrer, at leverens acinære arkitektur bevares i den frosne tilstand.

De med denne metode hidtil fundne resultater kan summeres som følger: a) På basis af 10-20 serie-scan per lever er der opbygget en 3-dimensional redox model af et antal sammenhængende leveracini. Modellen viser, at der er en nøje sammenhæng mellem redoxmønstret og leverens morfologi. b) Den observerede redoxgradient langs sinusoiderne har den forventede retning med et relativt oxideret periportal område og tiltagende reduktionsgrad ind imod centralvenen. Gradienten er ikke jævn, men derimod stærkt S-formet. c) Alkohol øger stejleheden af gradienten samtidig med, at det globale redoxniveau sænkes til ca 50% af kontrolværdien. d) Et frekvensfordelings-histogram af de målte redoxværdier bliver tydeligt bimodalt, når leveren udsættes for alkohol i modsætning til kontrolleverens klokkeformede fordeling. e) Ammoniak giver en oxidation af det globale redoxniveau på ca 75%, men stadig med en klokkeformet fordeling af redoxværdierne. f) Tilføres 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 over for både alkohol og ammoniak. Dog må man formode, at der er tale om en dynamisk tilstand, hvor den enkelte celledes funktion vil kunne skifte afhængigt af cellens position langs den aktuelle substrat/metabolit gradient over leveren.

Foruden den ovenfor beskrevne redox ratio scanning teknik, har vi anvendt 31-phosphor nuclear magnetic resonans (31-P-NMR) til at undersøge metabolisk zonering i lever *In Vivo*. Med denne teknik kan man måle uorganisk fosfat (P_i) og en lang række organiske fosfatforbindelser i væv eller i en intakt organisme uden at gribe ind i eller ødelægge organismen. NMR-signalet for et givet P-atom er afhængig af dets kemiske omgivelser, naboatomer, pH, ionmiljø etc. Man kan derfor omvendt fra et givet signals position (chemical shift) i spektret få oplysninger om pH, ionmiljø m.v. Vi har optaget 31-P-NMR spektre fra rottelever *In Vivo* under forskellige fysiologiske forhold. De opnåede resultater viser, at der eksisterer to P_i pools af nogenlunde samme størrelse, men ved forskelligt pH, ca 0.7 pH enheder. Det er sandsynligt, at disse to pools repræsenterer henholdsvis periportale og perivenøse celler.

H. (B. Quistorff (i samarbejde med 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 leversinusoid:

Hepatocytter isoleres fra rottelever med collagenaseteknik, og celleduspensionen pakkes på en polyacrylamidsøjle, som derefter perfunderes med passende substrater og hormoner. Modellen tillader udtagning af celle- og/eller perfusatprøver fra forskellige afsnit af søjlen under perfusionen med henblik på måling af enzymaktiviteter, metabolitkoncentration samt histologisk undersøgelse. Med passende valgte substrat- og cellekoncentrationer samt perfusionsflow 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 glycogen syntesen efter 1-2 timers perfusion afhængig af O_2 -gradienten over søjlen. Aktiviteten af de hastighedsbegrænsende trin i glycogensyntesen og glycogennedbrydningen, henholdsvis glycogen synthase og -phosphorylase, viser sig at være konstant over søjlen og kan således ikke forklare den observerede glycogenzonering.

For to inducerbare enzymer, glucokinase (GK) og ornithin decarboxylase (ODC), har vi vist, at der under tilsvarende forsøgsbetingelser etableres en aktivitetsgradient over søjlen, som ligeledes er afhængig af oxygengradienten. For ODC med højest aktivitet i den arterielle ende, mens GK-gradienten har modsat retning. Det er interessant, at man i den intakte lever kan måle en tilsvarende perivenøse-peri-

portal gradient for glucokinaseaktiviteten. Den fysiologiske betydning heraf er ikke kendt.

I. Regulation af glucokinaseaktivitet i lever:
(B. Quistorff & J. Dich).

I dette projekt undersøges mekanismen for induktion af glucokinase i lever. Forsøgene udføres på isolerede rottelever-hepatocytter og på primærkulturer heraf.

Leverens blodsukkers regulerende funktion afhænger bl.a. af organets samlede glucosefosforlyrende kapacitet, i.e. hexokinaseaktivitet. Der er ialt 4 forskellige isoenzymer af hexokinase Km for HK IV (glucokinase) er relativt højt, ca 5 mM. Aktiviteten er reguleret ved nysyntese af enzymet, styret af en kompleks mekanisme, som involverer bl.a. insulin og glucose. Det antages, at både glucose og insulin er nødvendige for induktionen af glucokinase i rottelever hepatocytter. Glucoseeffekten, men ikke insulin-effekten, hæmmes af actinomycin-D. Insulin-effekten derimod hæmmes af cycloheximid. Man kan således forestille sig, at glucose regulerer transcriptions-processen eller en anden præ-translatorisk proces i GK-syntesen, mens insulin er nødvendigt for selve translationen.

Vores hidtidige forsøg bekræfter denne hypotese, men viser desuden, at også visse aminosyrer er nødvendige for induktionsprocessen.

J. Undersøgelser over alkohols farmakokinetik:
(Herluf I.D. Thieden i samarbejde med Jens Aas Jansen, Farmakologisk Institut, og Kirstine Münster).

Man mener i almindelighed, at alkohol fordeles hurtigt i organismens vandfase, og at omsætningen sker med en konstant hastighed. Alkohols fordelingsvolumen er således blevet brugt af forskellige forskere som et mål for organismens vandfase. Imidlertid finder andre forskere forhold, der tyder på, at ekstrapolation af clearancekurver for alkohol giver helt urealistiske værdier for legemets vandfase. Dette, sammenholdt med iagttagelser, der tyder på, at alkohol-omsætningen i den dyriske og menneskelige organisme bedst kan beskrives ved et flercompartment model, har givet anledning til, at vi har undersøgt alkohols fordeling og farmakokinetik. De hidtidige resultater heraf tyder på, at intravenøst injiceret alkohol straks fordeler sig i ekstracellulærfasen. Fordelingen derfra til resten af organismen sker ved en 1.ordens kinetik med en halveringstid på mellem 1/2 og 1 time. Dette fund bryder på en ret afgørende måde med den hidtidige opfattelse af alkohols fordeling og elimination. Undersøgelserne fortsættes med det formål dels at karakterisere alkohols sekundære fordelingsrum, dels at finde frem til metoder, som kan

bruges til at bestemme alkohols eliminationshastighed i intakte dyr.

2. Undersøgelser over reguleringen af glucosefrigørelse udført på leverceller fra trænede dyr:

(Herluf I.D. Thieden i samarbejde med Henrik Galbo, Medicinsk-fysiologisk Institut B).

Trænede mennesker (og dyr) omsætter mindre glucose end utrænede. Formålet med disse forsøg er at undersøge, om leverceller, der er fremstillet fra trænede rotter, har glycogenolytiske mekanismer, der kan forklare dette forhold.

K. Nucleotider i blodplader og cellevækst:
(Hans Klenow og Hans Flodgård).

Undersøgelse af indhold og mulig funktion af nucleotider i blodplader er blevet fortsat. Kvantitering og identifikation af nucleotider er især baseret på højtrykschromatografi. Diadenosintetraphosphat er i P. Zamecniks laboratorium vist at kunne fungere som initiator af DNA-replikationen *in vitro*, samt at være til stede i størst mængde i celler, der er i deling. Forbindelsen formodes derfor at være af stor betydning ved overgangen fra G₁-fasen til S-fasen i cellecyklus. Vi har ved kemisk og enzymatisk analyse identificeret diadenosintetraphosphat i blodplader fra menneske, kanin og rotte. I menneskeblodplader er mængden i forhold til protein og til ATP ca. 10 gange større end i celler i deling. I modsætning til ATP synes diadenosintetraphosphat ikke at blive omsat i blodplader. Dels bliver det i modsætning til ATP ikke radioaktivt mærket efter inkubering af blodplader med ³H-mærket adenosin, dels bliver det igen i modsætning til ATP ikke nedbrudt i homogenater af blodplader. Det vides at når blodplader aggregerer ved behandling med f.eks. thrombin frigøres de nucleotider som findes i de tætte granula og som udgør lidt over halvdelen af det samlede nucleotidindhold. Vore forsøg har bekræftet dette og de har desuden vist at næsten det samlede indhold af diadenosintetraphosphat i blodplader frigives ved aggregering. Disse egenskaber af diadenosintetraphosphat i blodpladerne er alle i overensstemmelse med at denne forbindelse er lokaliseret i de tætte granula. Med udgangspunkt i det kendte forhold at blodpladeekstrakt kan stimulere vækst er vi gået i gang med at undersøge om nucleotiderne (f.eks. diadenosintetraphosphat) i blodplader har betydning for denne effekt. Forsøg med musefibroblaster (L-celler) hvis vækst er standset efter serum-sult har vist at blodpladeekstrakt stimulerer DNA syntese. Denne er målt dels ved ³H-thyminincorporering dels ved kemisk analyse. Effekten kræver imidlertid dels en høj-molekylær komponent dels en lavmolekylær dialysa-

bel komponent. Den sidstnævnte komponent er ved at blive identificeret.

L. Undersøgelser over reninsystemet:

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

(Inger Rubin, mag. scient., Arne Agerlin Olsen, cand. scient. og Edgar Lauritzen, cand. med., Statens Seruminstitut).

Medens årsagen til hypertension er ukendt i 85% af sygdomstilfældene, kendes flere af de systemer, der deltager i den normale regulation af blodtrykket. Eet af disse er reninsystemet, i hvilket enzymet renin katalyserer spaltningen af angiotensinogen, renin substrat, til angiotensin, det første peptidhormon i et kaskadesystem.

Visse former for hypertension er korreleret til ændringer i renin-systemets komponenter. For en nærmere indsigt i de biokemiske forandringer, der i forbindelse med nyresygdomme medfører forandringer i blodtrykket, er det essentielt, at de enkelte enzymer og peptidhormoner, der indgår i systemet, er beskrevet biokemisk og fysisk. Udfra en højt oprenset renin-præparation, er enzymet blevet undersøgt og beskrevet, m.h.t. molekylvægt, isoelektrisk punkt, mulig aktivering ved hjælp af proteolytiske enzymer og et målesystem er blevet udviklet. Den højt oprensede renin-præparation er blevet anvendt til at fremstille monoklonale antistoffer med. Disse er i færd med at blive opformeret og undersøgt for deres evne til at binde renin. Disse antistoffer vil blive anvendt til immuno-affinitets-kromatografi, således at renin kan blive fremstillet i mængder, der tillader detaljerede proteinkemiske og enzymkinetiske studier.

2. Undersøgelser over angiotensinogen, reninsubstrat, med henblik på oprensning og karakterisering:

(Inger Rubin, mag.scient., Arne Agerlin Olsen, cand.scient., Lars Thorbjørn Jensen, stud.med., og Peter Sandor Öturai, stud.med.)

Angiotensinogen forekommer i blodet og er substrat for det proteolytiske nyreenzym, renin, der er centralt placeret i blodtrykkets reguleringsmekanisme. Formålet med det foreliggende projekt er at fremstille substrat for renin udfra rotteblod, først og fremmest med henblik på at have rent substrat til enzymkinetiske studier og dernæst for at fremstille monoklone antistoffer mod angiotensinogen.

Dette åbner mulighed for at udvikle en metode til analyse af angiotensinogen i blodet. Dette sammenholdt med at vi samarbejder med andre grupper, der renfremstiller angiotensinogen udfra humant materiale, hvor vi fremstiller monoklone antistoffer, giver

os mulighed for at udvikle et direkte testsystem for cirkulerende angiotensinogen.

3. Undersøgelser over angiotensin I immunoreaktive proteiner i serum hos rotte og menneske:

(Edgar Lauritzen, cand.med., Statens Seruminstitut, Arne Agerlin Olsen, cand.scient, Biokemisk Institut A og mag.scient. Inger Rubin, samme steds).

Angiotensin I (AI) er det decaprptid hormon (molekylvægt 1 300 Dalton), der bliver spaltet fra angiotensinogen, renin substrat, af renin i plasma. Angiotensinogen er et α_2 -globulin, der findes i blodet. Ved udarbejdelse af radioimmunoassay for AI, har man kunnet vise at der i plasma eksisterer stoffer, der interfererer med kvantiteringen af AI, som man derfor må fjerne fra plasma inden AI bestemmelsen.

Vi har vist at der findes to AI immunoreaktive proteiner udover AI i sig selv, med molekylvægten 25 000 Dalton og 60 000 Dalton. Disse to proteiner har kunnet isoleres fra rotte og humant plasma. Proteinerne er blevet separeret ved hjælp af polyacrylamid gelelektroforese, med natriumdodecylsulfat (SDS), under denaturerende og reducerende omstændigheder. Proteinene med molekylvægt 60 000 Dalton findes ikke i behandlet plasma, mens 25 000 Dalton proteinet blev dannet efter inkubation i 1-3 timer ved 24° C og neutralt pH (AI-25 000). Dette protein er blevet identificeret af to forskellige antisera mod AI og ^{125}J -AI. Forsøgene viser at AI reagerer med et serum protein og danner et stabilt kompleks, med høj molekylvægt, hvor AI i sig selv har en molekylvægt på 1 300 Dalton.

M. Undersøgelser over stimulus-sekretionskoblingen i isolerede langerhansske øers β -celler:

(Kirsten Capito, Svend Erik Hansen, Carl Jørgen Hedeskov, Jannik Landt og 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. Der har gennem mange år været gjort forsøg på at identificere en såkaldt 'trigger' metabolit, der direkte udløser insulinsekretionen. I øjeblikket foreligger der undersøgelser der tyder på, at en stigning i det intracellulære redoxforhold NAD(P)H/NAD(P) kan udløse ændringer i membranpermeabiliteten for Ca^{2+} og dermed øge insulinsekretionen. Vores tidligere undersøgelser synes at have vist, at insulinsekretionen ikke reguleres af de totale koncentrationer af NAD(P)H og NAD(P) eller af forholdet mellem disse. Det er nu lykkedes os at udvikle tilstrækkeligt følsomme metoder til at bestemme pyruvat, laktat og malat, således

at vi ved at bestemme laktat/pyruvat og malat/pyruvat forholdet i øerne kan få et udtryk for forholdet mellem de *frie* koncentrationer af henholdsvis NADH og NAD og NADPH og NADP. Det er vores hensigt herigennem at søge at be- eller afkræfte, om disse parametre spiller den vigtige rolle som mediatører af den glucose-stimulerede insulinsekretion, som man har fremsat hypoteser om. Vores foreløbige undersøgelser synes at vise, at glucose som forventet øger disse ratioer, hvorimod dette ikke synes at gælde andre hexoser.

2. Pyruvat- og energistofskiftets relation til insulinsekretionen:

Phosphoenolpyruvat (PEP) har været foreslået som en anden mulig 'trigger' af insulinsekretionen. For at teste denne hypotese har vi foretaget en række studier over korrelationen mellem en række hexosers evne til at øge koncentrationen af PEP og deres evne til at stimulere insulinsekretionen. Det er bekræftet, at glucose øger koncentrationen af PEP, hvorimod fructoses potenserende virkning på insulinsekretionen ikke synes at skyldes ændringer i koncentrationen af PEP. Sideløbende med disse undersøgelser er der foretaget undersøgelser over de pågældende hexosers evne til at opretholde den intracellulære koncentration af ATP under inkubationen. Det er her vist, at en stimulerende koncentration af glucose kan sikre et konstant ATP, mens der ved inkubation med fructose og kombinationer af glucose og fructose ses et fald i koncentrationen af ATP.

Vores undersøgelser over regulationen af enzymet PEP-carboxykinase er tilendebragt. Enzymet synes at være forbavsende 'ureguleret', idet det ikke kan påvirkes af en lang række glycolytiske eller gluconeogenetiske intermediære og heller ikke af quinolinat, cAMP, Ca^{2+} eller faste. Derimod ligger der muligvis en reguleringsmekanisme i påvisningen af, at enzymets følsomhed for stimulation med Mangan ned sættes af ATP.

3. Insulinsekretionens relation til fosfatidylinositol omsætning og calmodulin- og fosfolipid-afhængig proteinkinase aktivitet:

Projektet tager sigte på at undersøge den calciumstimulerede proteinfosforylering i Langerhansske øer og studere dens betydning for insulinsekretionen ved undersøgelser over calmodulin og fosfolipider. Calmodulin og fosfolipider er vist at deltage i calciummediert stimulation af proteinkinase og proteinfosforylering i en række væv. Endvidere er det påvist, at diacylglycerol, som dannes ved stimulation af fosfatidylinositol (PI) omsætning, potenserer den calcium-fosfolipidafhængige proteinkinase aktivitet. I nærværende projekt søges den calciumstimulerede

proteinfosforylering i Langerhansske øer og dennes korrelation til PI omsætningen undersøgt. Herved håbes det, at der kan skabes mulighed for en bedre forståelse af, hvorledes stimulus-sekretionskoblingen i Langerhansske øer reguleres, idet det er almindeligt antaget, at koncentrationen af frit cytosolært calcium er af afgørende betydning for udløsningen af insulinsekretionen, ligesom det er vist, at PI omsætningen stimuleres af en række stoffer, der stimulerer insulinsekretionen.

4. Regulation af PDE (phosphodiesterase) aktivitet i øerne:

Som omtalt har vi fundet at Ca^{2+} -calmodulin stimulerer aktiviteten af PDE i en supernatant fraktion af langerhanske øer fra både mus og rotter og herved muliggør en interaktion mellem cAMP og Ca^{2+} . Der foreligger i litteraturen oplysninger om at PDE også kan reguleres af phospholipider, muligvis via en ATP-afhængig phosphorylering. I tæt tilknytning til ovennævnte projekt (delprojekt 3) har vi derfor undersøgt effekten på PDE af en række phospholipider, samt studeret interaktionen mellem Ca^{2+} , phospholipid og ATP hhv. GTP. På nuværende tidspunkt ser det ud til at en række phospholipider hæmmer PDE aktiviteten uafhængigt af Ca^{2+} . ATP har ingen effekt på den cytosolære PDE, men har en (ringe) stimulerende virkning på PDE aktiviteten i membranfraktionen. GTP har tilsyneladende større virkning end ATP. Interaktionen mellem phospholipider og GTP undersøges p.t.

5. Regulation af adenylatcyclase aktivitet i øerne:

Vore tidligere undersøgelser over regulationen af adenylatcyclase i øerne, især effekten af Ca^{2+} -calmodulin og PEP, er fortsat. Det er påvist, at gentilsætning af en 27.000 g supernatant fraktion af øerne stimulerer den partikulære adenylatcyclase aktivitet ca. 100%. De(n) stimulerende faktor(er) i supernatanten er varmestabile og uafhængig af calcium, men forsvinder ved dialyse, behandling med alkalisk phosphatase og ved behandling med kul. Disse fund kunne tyde på, at effekten skyldes GTP eller er afhængig af GTP, idet GTP stimulerer adenylatcyclase aktiviteten via specifikke GTP-bindende proteiner som optræder som koblingsfaktorer mellem hormonerceptorer og adenylatcyclase ved hormonel stimulation af adenylatcyclase aktiviteten. GTP alene (10 μM) stimulerer adenylatcyclase aktiviteten 100% i en 27.000 g partikulær fraktion af øerne.

Det har imidlertid ikke været muligt at påvise tilstrækkelige koncentrationer af GTP i supernatantfraktionen (ved HPLC analyse) til forklaring af supernatanteffekten. Fremtidige forsøg vil derfor koncentrere sig om en undersøgelse af supernatanteffektens GTP-afhængighed bedømt ved tilsætning af

GTP (0.01-0.1 μM) til supernatanten efter behandling med alkalisk phosphatase eller kul. Endelig undersøges virkningen af GDP- β -S på supernatanteffekten, idet det er påvist, at GDP- β -S hæmmer GTP-stimulation af adenylylacyclase i andre systemer.

6. *Virkningen af dipeptider og aminosyremetylestre på insulinsekretionen og på glutamatdehydrogenasen i øerne:*

Dette projekt udføres i samarbejde med H. Kofod, P. Knudsen & Å. Lernmark, Hagedorn Forskningslaboratorium. Der er fremsat den hypotese, at mekanismen bag ved den stimulerende effekt på insulinsekretionen af den ikke-metaboliserbare leucin-analog, BCH, er, at den aktiverer glutamatdehydrogenasen i øerne og herved medvirker til at øge NAD(P)H/NAD(P)⁺ forholdet. De to vigtigste og mest potente insulinsekretionsfremmende aminosyrer er leucin og arginin. Vi har vist, at også L-leucin-O-metylester er en potent stimulus af insulinsekretionen og samtidig af glutamatdehydrogenasen, hvorimod arginin-O-metylester ingen effekt har på insulinsekretionen og tilmed er en inhibitor af glutamatdehydrogenasen. Disse fund støtter teorien om leucins og BCH's virkningsmekanisme. Men vi vil gerne underbygge sagen yderligere ved at teste virkningen på glutamatdehydrogenasen af gly-leu-O-Me og phenylalanin-O-Me (der begge er fundet at stimulere insulinsekretionen) og af serin-O-Me (der ikke har nogen effekt på insulinsekretionen). Hvis korrelationen holder, ville vi yderligere kunne styrke bevisførelsen ved at påvise tilsvarende ændringer i de frie NADH/NAD⁺ og NADPH/NADP⁺ forhold med den i 2. beskrevne metode til at måle lactat/pyruvat & malat/pyruvat forhold efter incubation med disse stoffer. Iøvrigt ønsker vi at undersøge, om disse dipeptider og aminosyremetylestre metaboliseres ved at fremstille dem ¹⁴C-mærket.

N. *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 tyndtlagschromatografi på polyamid-coatede plader, og ³H/¹⁴C-forholdet bestemmes ved væskescintillationstælling af de afskrabede pletter. Herudfra beregnes concentrationen på basis af en standard-kurve.

Metoden synes foreløbig at indfri de stillede forventninger med hensyn til følsomhed. Der arbejdes for øjeblikket med indkøring af den.

O. *Arbejdsgruppe vedrørende anvendelsen af videnskabelig metodik i evalueringen af eksamenspræstationer:*

(Herluf I.D. Thieden og Joan Conrad, Institut for Pædagogik).

Der afholdtes i foråret 1982 et postgraduat kursus om dette emne for fakultetets medarbejdere. I dette deltog lærere fra både teoretiske og kliniske fag. Resultaterne herfra videreudbygges i øjeblikket med hensyn på publikation.

Publikationer:

- Capito, K., Thams, P., Hedeskov, C.J., 1982: Total concentrations of NAD⁺, NADH, NADP⁺ and NADPH in mouse pancreatic islets during stimulation with glucose and fructose. – *Diabetologia*, 23, s. 159-60.
- Damgaard, S.E., 1982: The D(V/K) isotope effect of the cytochrome P-450-mediated oxidation of ethanol and its biological applications. – *Eur. J. Biochem.* 125, 593-603.
- Dich, J., Bro, B., Grunnet, N., Jensen, F., Kondrup, J., 1982: Ethanol, insulin and dexamethasone increase triacylglycerol accumulation in cultured hepatocytes. – 1st Congress of the International Society for Biomedical Research on Alcoholism, Abstract 38, München, Vesttyskland, juli 1982.
- 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.*, 47: s. 259-69.
- Meier, E., Schousboe, A., 1982: Glutamate release from cultured cerebellar granule cells is inhibited by stimulation of low affinity GABA receptors. – *Proc. Eur. Soc. Neurochem.*, 4: s. 356.
- Grunnet, N., Kondrup, J., 1982: Effect of ethanol

- and noradrenalin on fatty acid oxidation and lipolysis in isolated rat hepatocytes. – 1st Congress of the International Society for Biomedical Research on Alcoholism, Abstract 61.
- Kondrup, J., 1982: Effect of ethanol, noradrenalin and cAMP on fatty acid oxidation and lipolysis in isolated rat hepatocytes. – XIIIth Annual Nordic Meeting on Biological Alcohol Research, Oslo.
- Kondrup, J., Vind, C., 1982: Studies of Fatty Acid Metabolism and of Interaction between Cytosolic Dehydrogenases with Isotopically Labelled Substrates. – International Symposium on Isolation, Characterization and Use of Hepatocytes, Indianapolis, Indiana, U.S.A., Abstract 35.
- Hertz, L., Juurlink, B.H.J., Fosmark, H., Schousboe, A., 1982: Astrocytes in primary cultures. – In: S.E. Pfeiffer, ed. Neuroscience Approached through Cell Culture. CRC Press, Boca Raton, FL, 1: s. 175-86.
- Jensen, F., Bro, B., Grunnet, N., Kondrup, J. & Dich, J., 1982: Accumulation of Triacylglycerol in Cultured Rat Hepatocytes is Increased by Ethanol and by Insulin and Dexamethasone. – XIII. Annual Meeting on Biological Alcohol Research. Beito, Norge. April 1982. Abstract.
- Karlsen, R.L., Petersen, O.Ø., Schousboe, A., Langeland, A., 1982: Toxic effects of DL- α -amino adipic acid on Müller cells from rats *in vivo* and cultured cerebral astrocytes. – Exp. Eye Res., 35: s. 305-11.
- Kondrup, J., Dich, J., Bro, B., Grunnet N., Jensen, F., 1982: Fatty liver *in vitro*: Accumulation of triacylglycerol in cultured hepatocytes is increased by ethanol, insulin and dexamethasone. – Eur. Association for the Study of the Liver, 17th Meeting, Göteborg.
- Kvamme, E., Svenneby, G. Hertz, L., Schousboe, A., 1982: Properties of phosphate activated glutaminase in astrocytes cultured from mouse brain. Neurochem. Res., 7: s. 761-70.
- Larsson, O.M., Drejer, J., Hertz, L., Schousboe, A., 1982: Ion dependency of GABA uptake into and release from neurons and astrocytes in primary culture. Proc. Eur. Soc. Neurochem., 4: s. 438.
- Schousboe, A., Krogsgaard-Larsen, P., Hertz, L., 1982: Variations in the kinetic pattern of astrocytic γ -aminobutyric acid uptake when inhibited by different barbiturates. – Biochem. Pharmacol., 31: s. 2694-96.
- Lauritzen, Edgar, Rubin, Inger, 1982: 'A high molecular weight form of angiotensin I, is generated in rat serum incubated with synthetic and native angiotensin I'. – Acta Medica Scandinavica, in press.
- Meier, E., Schousboe, A., 1982: GABA induces formation of low affinity GABA receptors. – Trans. Amer. Soc. Neurochem., 13: s. 90.
- Schousboe, A., 1982: Differences between GABA receptor binding to membranes from cerebellum during postnatal development and from cultured cerebellar granule cells. – Dev. Neurosci., 5: s. 546-53.
- 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: s. 278-84.
- Quistorff, B., 1982: Zonation of glycogen metabolism in a large scale model of the mammalian liver sinusoid. – First Congress of the international society for biomedical research on alcohol. Abstract 198. München, Aug. 1982.
- 1982: The use of a hepatocyte column in the study of zonation of glycogen metabolism. – International symposium on isolation, characterization and use of hepatocytes. Abstract P55. Indianapolis, Oct. 1982.
- & Chance, B. 1982: 3-dimensional recording of metabolic structure of rat liver: Evidence for a dynamic ordering of liver metabolism. – In: 'Forsta Malmosymposiet om Alkohol', pp 21-39. (eds.: Wadstein, J. & Sternebring, B.) AB Ferrosan, Malmö ISBN 91-7260-564-2.
- Rubin, Inger, Lauritzen, Edgar, 1982: Preformed inactive and active renin in rat kidney. – Abstract, i forbindelse med, International Symposium on Inactive Renin, Maj 1982, Ponte Cervo, Italien, arrangeret af, The International Society of Hypertension.
- Schousboe, A., 1982: Metabolism and function of neurotransmitters. – In: S.E. Pfeiffer, ed. Neuroscience Approached through Cell Culture. CRC Press, Boca Raton, FL, 1: s. 107-41.
- 1982: Glial marker enzymes. – In: E. Bock, ed. Nervous System Specific Proteins. Scand. J. Immunol., 14/Suppl 9: s. 339-56.
- 1982: Control of γ -aminobutyrate and glutamate neuronal activity by astroglial cells. – Biochem. Soc. Bull., 4/No. 2: s. 29-30.
- Johnston, G.A.R., Larsson, O.M., 1982: Uptake of *cis*-3-aminocyclohexane carboxylic acid (ACHC) into neurons and astrocytes in primary culture. – Proc. Eur. Soc. Neurochem., 4: s. 446.
- Larsson, O.M., Meier E., Hertz, L., Krogsgaard-Larsen, P., 1982: Tissue culture studies of GABA-neurotransmission. – In: Y. Okada & E. Roberts, eds. Problems in GABA Research from Brain to Bacteria. Excerpta Medica, Amsterdam, s. 249-60.
- Thams, P., Capito, K., Hedeskov, C.J., 1982: Differential effects of Ca^{2+} -calmodulin on adenylate cyclase activity in mouse and rat pancreatic islets. – Biochem. J. 206, s. 97-102.
- Thieden, H.I.D., Holst, J.J., Dich, J., Moody, A.J.,

- & Sundby, F., 1981: Effect of highly purified porcine gut glucagon-like immunoreactivity (GLI-I or Glicentin) on glucose release from isolated rat hepatocytes. – *Biochim. Biophys. Acta* 675: s. 163-70.
- Vind, C. and Grunnet, N., 1982: Interaction of cytoplasmic dehydrogenase systems. Quantitation of pathways of ethanol metabolism. – First Congress of the International Society for Biomedical Research on Alcoholism. Munich, July 1982, Abstr. 177.
- and Grunnet, N., 1982: Compartmentation of cytosolic dehydrogenases studied by transfer of tritium from labelled substrates into lactate in rat hepatocytes. – *Biochim. Biophys. Acta* 720, s. 295-302.
- Yu, A.C., Schousboe, A., Hertz, L., 1982: Metabolic fate of [14 C]-labeled glutamate in astrocytes in primary cultures. – *J. Neurochem.*, 39: s. 954-60.

Svend Erik Hansen

2: Biokemisk Institut B

Stab:

Professor: Hans Klenow. Lektorer: Jan Engberg, afdelingsleder Sune Frederiksen, Per Hellung-Larsen og Vagn Leick. Seniorstipendiater: Vilhelm Bohr, Nanni Din og Peter Nielsen. Kandidatstipendiat: Nina Pedersen.

Teknisk-administrativt personale: 11.

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsvirksomhed falder inden for følgende områder: 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 ekspression og replikation af ribosom-RNA gener. Ved hjælp af photoreaktive psoralener laves strukturfunktions-undersøgelser af transfer-RNA og kromatin. Bestemmelse af kemotaktisk aktivitet hos protozoer. Biologiske funktion af lavmolekylære RNA komponenter og undersøgelser, over hvordan generenes funktion reguleres og hvilken placering generne har på kromosomerne.

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 model-system for eukaryote strukturgener, eftersom de foreligger som autonome, ekstrakromosomale genetiske elementer cellekernen, hvorfra de kan renisoleres. 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 kønede 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 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, hvormed 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 rRNA 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 geners molekylære opbygning i forskellige *Tetrahymena* stammer (v.h.j.a. restriktions-enzymanalyser) 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).

Struktur-funktionsundersøgelser af transfer RNA ved hjælp af psoralen photobinding på forskellige stadier af proteinsyntesen:

Psoralener photoreagerer særdeles specifikt med transfer RNA. Som eksempel kan nævnes at 8-methoxypsoralen (der også anvendes i PUVA-behandling af psoriasis) hovedsageligt photobindes til Uracil i position 50 på gær phenylalaninspecifikt tRNA. Andre psoralenderivater f.eks. 4'-aminomethyl-4,5', 8-trimethylpsoralen (AMT) reagerer ligeledes specifikt, men med flere sæder på transfer RNA molekylet.

Ovennævnte undersøgelser, der er blevet udført på transfer RNA i vandig opløsning studeres nu under betingelser hvor transfer RNA er biologisk aktivt under proteinsyntesen. Det må forventes, at transfer RNA må have forskellig konformation på forskellige stadier af translationsprocessen. Disse forskellige conformationer er der en mulighed for at afsløre ved psoralenphotobindingsmønsteret, ligesom det skulle være muligt at undersøge om der foregår baseparing mellem tRNA og rRNA i translationskomplekset. (Peter Nielsen og Vagn Leick).

Kemotaxi hos ciliater – specielt med henblik på karakterisering af naturligt forekommende transmitter-systemer hos Tetrahymena:

Kemotaxi er en ændret induceret adfærd hos celler, der bevirker at cellerne enten bevæger sig i retning af højere koncentrationer af et kemisk stof (attractant) eller mod lavere koncentrationer af et stof (repellant). Kemotaxi har i mikroorganismer først og fremmest været studeret hos bakterier, mens kemotaxi hos eukaryote mikroorganismer (som f.eks. ciliater) er langt mindre undersøgt.

I samarbejde med stud.med. Jannie Helle er der blevet udviklet en forholdsvis simpel metode til kvantitativ bestemmelse af kemotaktisk aktivitet hos *Tetrahymena*. Denne metode agtes anvendt til en mere systematisk undersøgelse af den kemotaktiske adfærd hos denne ciliat. Endvidere planlægges en undersøgelse af hvilke typer kemiske forbindelser der har kemotaktisk aktivitet samt eventuelt at karakterisere naturligt forekommende transmittersystemer, der anvendes til intercellulær kommunikation relateret til kemotaksi. (Vagn Leick).

Biokemiske aspekter af psoralen photokemi:

Psoralener er phototoxiske forbindelser som bl.a. anvendes ved den lyskemoterapeutiske behandling af hudsygdomme, herunder især psoriasis.

Psoraleners phototoxiske virkning skyldes primært deres photoreaktivitet over cellens DNA. De dannede psoralen-DNA addukter interfererer med

DNA'ets funktion som template i replikations og transkriptions processerne. Cellens modstandsdygtighed overfor en psoralen-lys (PUVA) behandling er derfor afhængig af dens evne til at reparere de psoralen inducerede skader på DNA'et.

Effektiviteten og mekanismerne for disse reparationsprocesser, især med henblik på reparation af krydsbindinger mellem de to strenge i DNA-helixen, undersøges i eukaryote celler. Endvidere undersøges mekanismerne for psoraleners photobiologiske effekter. (Peter Nielsen).

Nucleotider i blodplader og cellevækst:

Undersøgelse af indhold og mulig funktion af nucleotider i blodplader er blevet fortsat. Kvantitering og identifikation af nucleotider er især baseret på højtrykschromatografi. Diadenosintetraphosphat er i P. Zamecniks laboratorium vist at kunne fungere som initiator af DNA-replikationen *in vitro*, samt at være til stede i størst mængde i celler, der er i deling. Forbindelsen formodes derfor at være af stor betydning ved overgangen fra G₁-fasen til S-fasen i cellecyklus. Vi har ved kemisk og enzymatisk analyse identificeret diadenosintetraphosphat i blodplader fra menneske, kanin og rotte. I menneske-blodplader er mængden i forhold til protein og til ATP ca. 10 gange større end i celler i deling. I modsætning til ATP synes diadenosintetraphosphat ikke at blive omsat i blodplader. Dels bliver det i modsætning til ATP ikke radioaktivt mærket efter inkubering af blodplader med ³H-mærket adenosin, dels bliver det igen i modsætning til ATP ikke nedbrudt i homogenater af blodplader. Det vides at når blodplader aggregerer ved behandling med f.eks. thrombin frigøres de nucleotider som findes i de tætte granula og som udgør lidt over halvdelen af det samlede nucleotidindhold. Vore forsøg har bekræftet dette og de har desuden vist at næsten det samlede indhold af diadenosintetraphosphat i blodplader frigives ved aggregering. Disse egenskaber af diadenosintetraphosphat i blodpladerne er alle i overensstemmelse med den mulighed at denne forbindelse er lokaliseret i de tætte granula. Med udgangspunkt i det kendte forhold at blodpladeckstrakt kan stimulere vækst er vi gået i gang med at undersøge om nucleotiderne (f.eks. diadenosintetraphosphat) i blodplader har betydning for denne effekt. Forsøg med musefibroblaster (L-celler) hvis vækst er standset efter serum-sult har vist at blodpladeckstrakt stimulerer DNA syntese. Denne er målt dels ved ³H-thymidinincorporering dels ved kemisk analyse. Effekten kræver imidlertid dels en højmoleculær komponent dels en lavmoleculær dialysabel komponent. Den sidstnævnte komponent er ved at blive identificeret. (Hans Klenow og Hans Flodgård).

Reparationsprocesser for genetiske skader:

Med henblik på at få oplyst hvilken DNA polymerase (α eller β) som deltager i reparationen af beskadiget DNA i kerneholdige celler er denne proces målt i tilstedeværelse af varierende koncentrationer af aphidicolin. Dette stof hæmmer specifikt DNA polymerase α . Resultaterne har vist at DNA reparationsprocesserne er mere følsomme over for aphidicolin i ubehandlede lymfocytter end i lymfocytter der er blevet stimuleret til at dele sig ved behandling med phytohemagglutinin. Dette tyder på at DNA polymerase β spiller en større rolle ved reparationsprocesserne i de stimulerede end i de ikke-stimulerede lymfocytter. Ved måling af hastigheden hvormed DNA kæder sammenknyttes efter beskadigelse er reparationseffektiviteten i humane lymfocytter fra raske personer, patienter med lymfom og patienter med sekundær leukæmi blevet sammenlignet. (Vilhelm Bohr & Lars Køber).

Lavmolekylære RNA komponenter:

Eukaryote celler indeholder foruden ribosom RNA, transfer RNA og messenger RNA, 10-15 lavmolekylære RNA komponenter (LMW RNA), med kædelængde på 80-300 nucleotider. Komponenterne har forskellige funktioner, således er en formentlig involveret i RNA-splejsning, en anden er nødvendig for korrekt binding og aflæsning af messenger RNA og for transport af det syntetiserede protein ind i det endoplasmatiske reticulum. En tredje er af betydning for normal funktion af nucleoli.

Vore projekter sigter på at få en forståelse af funktionen af LMW RNA, bl.a. ved at undersøge den kromosomale lokalisation af gener og pseudogener for LMW RNA. Dette skal foregå ved følgende typer af forsøg: 1) In situ hybridisering af radioaktivt mærket LMW RNA gener til præparater af spredte metafase-kromosomer. 2) Hybridisering af radioaktivt mærket LMW RNA gener til DNA ekstraheret fra isolerede kromosomer. 3) Hybridisering af mærket LMW RNA gener til kromosomfragmenter indeholdt i såkaldte »double minutes« i cancerceller og til kromosomfragmenter i mikrokerner i protozoer. Vi anvender DNA-recombinant teknik til at isolere bakteriofager med gener eller pseudogener for LMW RNA. Bakteriofagerne opvokses i store mængder og DNA svarende til LMW RNA mærkes radioaktivt og benyttes derpå til hybridiseringsstudier. Dette er nødvendigt for at få helt rene hybridiseringsprober uden sekvenser fra uvedkommende gener.

Forsøg med protozoen *Tetrahymena* søger at karakterisere LMW RNA i denne organisme, der er interessant ved at have en transkriptionsmæssigt inaktiv mikrokerne og en makrokerne, der er aktiv. Forsøg med inhibitorer vil blive anvendt for at få

informationer om de enzymer, der katalyserer syntesen af LMW RNA.

De fleste – måske alle – LMW RNA komponenter indgår i komplekser med proteiner som såkaldte RNP-partikler. En mulig funktion for visse LMW-RNP-partikler er at medvirke ved transport af mRNA fra kerne til cytoplasma. Vi udfører derfor forsøg med isolerede cellekerner for at studere den ATP-afhængige transport af LMW-RNP-partikler blandt andet ved at undersøge effekten af visse hæmmere på denne transport. (Robert Leah, Nina Pedersen, Anders Christensen, Sune Frederiksen & Per Hellung-Larsen).

Publikationer:

- Bohr, V. & Køber, L., 1982: The effect of Aphidicolin on DNA repair in resting and mitogen stimulated human lymphocytes. – *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 108, 797-803.
- Din, N., Engberg, J. & Gall, J.G., 1982: The nucleotide sequence at the transcription terminal site of the ribosome RNA gene in *Tetrahymena thermophila*. – *Nucl. Acid. Res.* 10, 1503-1513.
- Engberg, J. & Din, N., 1982: Nucleotide sequence around the 5' and 3' ends of the ribosomal RNA genes in *Tetrahymena thermophila*. – *J. Cell Biochem. suppl.* 6, 290.
- Nielsen, P.E., 1981: Photoaffinity labeling of chromatin: Nuclease sensitive chromatin shows preferential labeling of H₁. – *FEBS Letters* 135, 173-176.
- 1982: Photoaffinity labeling of chromatin. Synthesis and properties of arylazido derivatives of 9-aminoacridine: Potential photolabels or chromatin studies. – *Eur. J. Biochem.* 122, 283-289.
- & Buchardt, O., 1982: Aryl Azides as Photoaffinity Labels. A Photochemical study of some 4-Substituted Aryl Azides. – *Photochem. Photobiol.* 35, 317-323.
- & Leick, V., 1982: Specific Photoreactions between Psoralens and Yeast-tRNA^{Phe}. – *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 106, 179-185.

Redaktion af videnskabelige tidsskrifter:

Hans Klenow er medlem af redaktionskomiteen for Carlsberg Research Communications og Leukemia Research.

Gæsteforelæsninger:

Jan Engberg har forelæst på Statens Seruminstitut.

Sune Frederiksen

3: Biokemisk Institut C

Stab:

Professor: L. Josefsson. Lektorer: J. Carlsen, K. Christiansen, N. Højring, P.K. Jensen, O. Norén, K. Overgaard-Hansen, I. Schousboe, H. Sjöström, O. Svensmark og G. Tyrsted. Gæsteforskere: H. Skovbjerg og M. Staun. Seniorstipendiat: N. Horn. Kandidatstipendiat: M. Danielsen og K.R. Svendsen. Forskningsstipendiat: E. Demant. Andre stipendiat: G. Cowell og S.U. Friis.

Teknik-administrativt personale: 23.

Forskningsvirksomhed:

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 klinikken. 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 serumproteinerne β_2 -glycoprotein I og butyrylsterase og af sur phosphatase fra erythrocytter, samt neuropeptidens funktionelle virkningsmekanismer.

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

Undersøgelser over lipid-protein interaktionen i microvillus membranen er fortsat. En metode til fremstilling af store mængder rene microvillus membran vesikler er udviklet. Ved metoden fjernes urenhederne, fortrinsvis basolateral membran fragmenter, i en microvilli præparation, ved adsorption til Sepharose. De rene vesikler er karakteriseret både biokemisk og morfologisk.

For at studere membran-bundne proteins lipid afhængighed er det nødvendigt at isolere proteiner og indsætte disse i en kunstig membran, en lipid vesikel (rekonstitution). En metode til rekonstitution af et protein i lipid vesikler ved hjælp af de naturlige

detergenter, lyso-phospholipider er udviklet. Metoden er udviklet med microvillus enzymet aminopeptidase som model protein. Metoden bygger på solubilisering af microvillus membranen med lyso-phospholipid. Fra blandingen af solubiliserede proteiner er aminopeptidase isoleret ved hjælp af immunoabsorbent chromatografi som protein-lyso-phospholipid miceller. Disse miceller er herefter fusioneret med lipid vesikler, fremstillet ved ultralydsbehandling af microvillus membranens lipider. At inkorporering af proteinet i lipid vesikler har fundet sted er analyseret ved hjælp af chromatografi, gradient centrifugering og elektronmikroskopi. Undersøgelserne har vist, at proteinet er inkorporeret i lipid vesikler på samme måde som man antager, at proteinet befinder sig i den originale microvillus membran. Med disse forsøg har vi vist, at det er muligt at anvende lyso-phospholipider som detergenter i rekonstitutionsforsøg.

Studier over indsætningen af nysyntetiserede proteiner i membraner:

(Jens Carlsen og Kirsten Christiansen).

Den ovenfor omtalte metode tænkes også anvendt ved studiet af hvordan nysyntetiserede proteiner indsættes i en membran. Cytochrome b_5 og NADH-cytochrome b_5 reductase er proteiner, der sammen med enzymet desaturase indgår i en elektrontransportkæde i det endoplasmatiske reticulum, og er involveret i indførelsen af dobbeltbindinger i fedtsyrer. Cytochrome b_5 og NADH-cytochrome b_5 reductase syntetiseres i cellen på frie polysomer, og skal herfra transporteres til det endoplasmatiske reticulum, hvor de forbliver. Under transporten fra syntesested til indsætning i membranen foreslår vi, at proteinerne må være beskyttet af et detergent, nemlig lyso-phospholipid og at proteinet indsættes i membranen efter fusionering af protein-lyso-phospholipid micellen med det endoplasmatiske reticulum, hvorefter lyso-phospholipidet omdannes til et ikke-detergent, et phospholipid af de phospholipid syntetiserende enzymer i den samme membran. Forsøg på at isolere cytochrome b_5 for at bekræfte denne arbejdshypotese, er netop påbegyndt.

Studier af mikrovillus membranproteiner fra tyndtarm:

(G. Cowell, E.M. Danielsen, S.U. Gorr, O. Norén, H. Sjöström, H. Skovbjerg).

Mikrovillus membranen udgør fordøjelses- og absorptionsoverfladen i de epitelceller (enterocyter), der udgør tyndtarmens slimhinde. Denne slimhinde domineres af en højt specialiseret celletype (enterocyten), som opstår under cellernes modning fra

udifferentierede kryptceller til modne villus enterocytter. Enterocytterne er derfor velegnede til at studere generelle cellebiologiske problemstillinger, som biosyntese af eukaryote cellers membranproteiner samt mekanismerne bag opståelsen af polaritet hos celler. Mikrovillus membraner indeholder dels proteiner med enzymaktivitet (blandt andre aminopeptidase N, aminopeptidase A, dipeptidyl peptidase IV, γ -glutamyl transferase, sukrase-isomaltase, laktase-phlorizin hydrolase og maltase-glucoamylase) og dels proteiner uden kendt funktion, men som bl.a. formodes at deltage i transporten af næringsstoffer ind i enterocytten. Mikrovillus strukturen stabiliseres ved hjælp af cytoskeletale filamenter, som på en ukendt måde er associeret til membranen.

Arbejdet i det forløbne år har været koncentreret på et fortsat studium af mikrovillus membran proteinerne biosyntese. Disse studier er blevet udviklet til også at omfatte de cytoskeletale proteiner.

For at forstå de biosyntetiske mekanismer på et mere detaljeret niveau er yderligere strukturelle studier på de færdigsyntetiserede mikrovillus membran enzymer blevet foretaget. Forsøg med at fotomærke de molekyler, der deltager i transporten af de neutrale aminosyrer er blevet afsluttet.

Biosyntese af mikrovillus proteiner (membran og cytoskeleton proteiner):

Pulsmærkningsforsøg på dyrkede intestinale eksplanter af tarmmukosa har i kombination med subcellulær fraktionering i det forløbne år yderligere underbygget, at mikrovillus membran proteiner syntetiseres på membran bundne ribosomer og transporteres på membranbunden form til mikrovillus membranen. Det er blevet klart demonstreret af glykosidaserne i modsætning til peptidaserne syntetiseres som en lang peptidkæde (molekulvægt ca. 225 000), som efter glycosylering/reglycosylering posttranslationelt spaltes til to peptider. For sukrase-isomaltase og maltase-glucoamylase sker denne spaltning af pancreas proteaser i mikrovillus membranen, hvorimod laktase-phlorizin hydrolase spaltes intracellulært.

I modsætning til glykosidaserne syntetiseres peptidasernes peptidkæder på størrelse med de modne enzymeres subunits. Ligesom disaccharidaserne bliver peptidaserne glycosylerede/reglycosylerede under transporten fra syntesested til mikrovillus membran.

Gennem pulsmærkning i organkultur i kombination med brug af tunicamycin er det blevet yderligere klart, at den initiale glycosylering sker tidsmæssigt i tæt tilslutning til translationen og omfatter indsætning af mannoserige blokke. Ligeledes er det ved hjælp af monensin blevet demonstreret, at mikrovil-

lus membran enzymerne under den intracellulære transport passerer Golgi komplekset. Preliminære undersøgelser med en mannosidase hæmmer – swainsonin – har vist at udover indsætning af N-bundet kulhydrat i den nysyntetiserede peptidkæde, finder der også indsætning af O-bundet kulhydrat sted. (Dette arbejde udføres i samarbejde med Dr. Peter Dorling, Murdoch University, Murdoch, Australien). Der er også indikationer på at mikrotubuli spiller en rolle i den intracellulære transport af mikrovillus membran enzymerne, da vi har fundet, at colchicin (som dissocierer mikrotubuli) hæmmer den intracellulære transport af nysyntetiserede mikrovillus membran enzymer.

Da mikrovillus membran proteinerne forefindes på membranbunden form under hele den intracellulære transportfase, sker også transporten mellem cellegeanternes på vesikulær form. Sådanne 'coated vesicles' kan her tænkes at spille en rolle. For at studere 'coated vesicles' rolle i den intracellulære transport af nysyntetiserede mikrovillus membran proteiner, er et projekt startet, som sigter mod at isolere 'coated vesicles' ved hjælp af et specifikt antistof, for herefter at kunne undersøge om forstadier til mikrovillus membran enzymerne kan påvises i preparationen. Der er fremstillet et antistof mod coated vesicles. Specifiteten i dette antistof er ved at blive undersøgt, samtidigt med at den immunologiske oprensningsteknik bliver etableret.

For mere detaljeret at studere membran indsættingsmekanismer for mikrovillus membran proteiner, har vi studeret aminopeptidase N i et *in vitro* translationssystem i kombination med pancreas microsomer. Herved er det ved synkroniseret translation blevet demonstreret, at signalet for aminopeptidase N's membran indsætning er lokaliseret i den N-terminale del af enzymet. Endvidere peger eksperimenterne på, at der sandsynligvis ikke afspaltes noget signalpeptid i forbindelse med indsætningen.

Studierne over mikrovillus proteinernes biosyntese er endvidere blevet udvidet til også at omfatte undersøgelser over de cytoskeletale filamenter, der stabiliserer mikrovillus strukturen samt undersøgelser over hvorvidt der også findes en gruppe membran proteiner, som syntetiseres og transporteres via andre mekanismer end de tidligere omtalte. De resultater, der er fremkommet i pulsmærknings eksperimenter i organ kultur viser, at de nysyntetiserede cytoskeletale proteiner fremkommer i mikrovillus membranen allerede efter 10 minutters mærkning. Denne kinetik i biosyntesen adskiller sig således markant i forhold til syntese/transporttid (60 min) for mikrovillus membran proteiner. Undersøgelsen peger også i retning af, at der ikke findes mikrovillus membran proteiner, der syntetiseres og transporteres med en anden kinetik end de hidtil studerede glykosidaser og peptidaser.

Strukturelle studier:

Strukturelle studier på mikrovillus membran enzymerne er blevet startet med det sigte at beskrive disse molekulers kvaternære struktur og disses relation til membranen. Ved at undersøge primær strukturen i ankerdelen for flere lignende membranproteiner, som stammer fra den samme del af plasmamembranen, vil der kunne fremskaffes oplysninger om disse molekyler indeholder et homologt segment i den del af molekulet, som binder det til membranen. Disse homologier skulle kunne tænkes at være 'mikrovillus membran'-adressen, der udgør signalen til den mikrovillære lokalisering. Undersøgelserne er for sukrase-isomaltase blevet afsluttet i samarbejde med Prof. G. Semenza, ETH, Zürich. Den N-terminale del af dette enzym har et juxtamenbranelt afsnit, som udviser homologi med et tilsvarende afsnit hos glycophorin, isoleret fra erythrocytmembraner. Dette afsnit kan tænkes at udgøre den nævnte adresse. Undersøgelser over primærstrukturen af aminopeptidase N er blevet startet i samarbejde med Dr. E. Rickli, Institut für Biochemie, Bern. Studier af denne type vil i fremtiden kunne danne basis for udvidede sekvensstudier efter cloning af cDNA, deriveret fra disse molekulers mRNA.

Mikrovillus enzymernes kvaternære struktur og relation til membranen bliver studeret ved, gennem rekonstitution, at indsætte enzymerne i liposomer. Gennem negativ farvning og elektronmikroskopi er det herefter muligt at afgøre hvilken aggregationsform enzymerne har og hvordan disse er lokaliserede i forhold til membranen. Dette arbejde udføres i samarbejde med lektor J. Trandum Jensen, Med. Anat. Institut C, Panum Institut. Resultater på sukrase-isomaltase viser, at den molekulære form (molvægt ca. 400 000) af dette enzym i membranen er to sukrase-isomaltase komplekser, som protruderer ud fra membranen. For maltase-glucoamylase peger undersøgelserne på, at kun et enzymkompleks (molvægt ca. 225 000) binder til membranen. De elektronmikroskopiske undersøgelser viser også, at dette molekule sidder i membranen med kun den ene ende af molekulet. Forankringen synes at være fleksibel, idet de enkelte molekyler synes at indtage forskellige positioner i forhold til membranen.

Identificering af den neutrale aminosyre carrier:

Arbejdet med, ved fotomærkning, at identificere de komponenter, der deltager i transporten af den neutrale aminosyre, er i det forløbne år blevet afsluttet. Den brugte fotolabel (azido-phenylalanin) har vist sig at blive specifikt transporteret af den neutrale aminosyre carrier. Fotomærkningsforsøg har vist, at det er muligt at mærke 10 proteiner, men det har

ikke været muligt at fastlægge hvilket af disse proteiner, der deltager i transporten.

Parallelt med identificering med fotomærkning er der startet et arbejde, der sigter mod en immunologisk identificering. Til immunisering i kaniner benyttes oprensede fraktioner fra mikrovillus membraner. Fab fragmenter fremstilles herefter fra det isolerede IgG og undersøges i transport analyser for aminosyre transport-hæmmende effekt. I disse undersøgelser er der indtil nu fundet et antiserum, der udviser en svag (10%) hæmmende effekt på alanin transport ind i mikrovillus membran vesikler.

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

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

Forsøgsresultater fra funktionelle undersøgelser er blevet bearbejdet til to artikler: En om phospholipid-syntesens kinetik og en om respirationskædens funktion i phospholipid-berigede membranvesikler. Undersøgelserne vil herefter blive indstillet indtil det evt. bliver muligt at knytte den ene af projektdeltagerne (E.D.) til instituttet for en længere periode.

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

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

Undersøgelserne har vist at et kompleks, som adriamycin danner med jern, udløser en vidtgående peroxidation af phospholipider og hæng-grupper i membraner fra hjertemitochondrier. Virkningerne forstærkes ved langsom elektrontransport gennem cytochromerne i respirationskæden, men modvirkes ved høje transporthastigheder. Resultaterne er under bearbejdelse og undersøgelserne fortsættes med henblik på at belyse cardiolipins mulige rolle som receptor ved adriamycin-jern-kompleksets binding til mitochondriemembranen.

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

(Nina Horn, Ove Norén og Hans Sjöström).

Bestræbelserne på at etablere en specifik immunologisk metode til kvantitering af metallothionein er fortsat. Metallothionein er et lavmolekylært protein (ca. 6000 dalton) og er derfor tilsyneladende vanskeligt at rejse antistoffer imod. Ved hjælp af Southern blotting teknikken og peroxidase forstærkning af antigen-antistof komplekserne er det blevet vist, at der i første omgang ikke er blevet rejst antistof mod metallothionein men mod en kvantitativ lille forurening. Efter fortsat immunisering med oprenset metallothionein (fra dr. Kägi i Zürich) er der efter immunisering i mere end et år blevet dannet antistoffer

mod (polymeriseret) metallothionein samt mod albumin. Begge antistoffer har tilsyneladende en lav titer og er muligvis ikke præcipiterende.

Sideløbende er der startet oprensning af kobber-thionein for at få mere materiale til immunisering. Der er bl.a. benyttet gelfiltrering og chromatofocusing af homogeniseret og filtreret placentavæv fra afficerede/syge drengefostre, der er aborterede efter selektiv prænatal diagnose. Udgangsmaterialet er derfor begrænset.

Oprensningen har vist sig vanskelig, specielt fordi kobber-thionein let krydsbinder og danner forbindelser med varierende molekylvægt under samtidig tab af kobber. Herved hindres detektering af proteinet ved hjælp af atomabsorptionsspektrofotometri. Selv under anvendelse af reducerende reagenser og en ikke oxiderende atmosfære under oprensningen har det vist sig vanskeligt at hindre polymerisering fuldstændig. Ved anvendelse af de rejste antistoffer mod oprenset metallothionein fra levervæv ser det ud til, at der er opnået en væsentlig oprensning af proteinet, specielt fra den før omtalte forurening.

Humane hydrolaser:

(Nina Højring, Bente Nyeland og Ole Svensmark).

I. Karakterisering af en carboxylesterase fra humane røde blodlegemer:

Carboxylestaser er vidt udbredt i alle organismer, men deres fysiologiske funktion er ukendt. De bedst undersøgte carboxylestaser er acetylcholinesterase fra nervevæv og røde blodlegemer samt butyrylcholinesteraser fra blodplasma. Herudover findes der en mangfoldighed af forskellige carboxylestaser, hvis biologiske substrater ikke kendes. Vi har oprenset og karakteriseret en butyrylsterase fra humane røde blodlegemer. Enzymet, som er en serin-esterase, indeholder desuden essentielle sulphydrylgrupper. Enzymet indeholder omkring 70 frie SH-grupper pr. molekyle, og som beskrevet i tidligere årbogsberetninger har vi påvist, at det kun er ganske få af disse SH-grupper, formentlig kun én pr. aktiv seri-gruppe, der er essentiel for enzymets katalytiske funktion. Da det er ukarakteristisk, at carboxylestaser med serin i det aktive site indeholder essentielle SH-grupper, er det af interesse at undersøge, hvilken betydning disse grupper har for butyrylsterasen. Hastigheden hvormed enzymet inaktiveres med sulphydrylreagenser reduceres kraftigt i tilstedeværelse af substrater, men forskellige undersøgelser tyder dog på, at SH-grupper ikke direkte deltager i enzymets katalytiske funktion. Butyrylsterasen inaktiveres irreversibelt med diethyl-p-nitrophenylphosphat og ved en meget hurtig reaktion med ækvimolære mængder af diisopropyl-fluorophosphat (DFP). Det inaktiverede enzym lader sig ikke reaktivere med hydroxylamin

eller natriumfluorid. Dette kan forklares ved, at det dialkylphosphorylerede enzym undergår en »ageing«-reaktion, d.v.s. en omdannelse til et monoalkylphosphoryleret enzym. Forsøg med ^{14}C -DFP har imidlertid vist, at irreversibiliteten efter reaktion med DFP ikke kan forklares ved en »ageing«-reaktion. Disse forhold vil blive undersøgt yderligere ved anvendelse af andre organiske fosfatforbindelser. Efter inaktivering med organiske carbamater, som ikke kan undergå en »ageing«-reaktion, lader enzymet sig reaktivere med hydroxylamin.

Forekomsten af butyrylsterasen i andre humane væv er undersøgt ved anvendelse af specifikt antistof, som beskrevet i sidste årbogsberetning. En immun-elektroforetisk metode til kvantitative bestemmelser af enzymet i andre væv er udarbejdet.

II. Sure phosphataser:

Polymorfe sure phosphataser i humane røde blodlegemer optræder som flere genetisk betingede varianter. Samtlige varianter omfatter to forskellige former, som må formodes at være opstået ved post-translatoriske processer, idet omfattende genetiske undersøgelser tyder på, at kun ét gen styrer syntesen af enzymet. Det er undersøgelsens formål at opklare den molekylære baggrund for de to polymorfe formers opståen. Undersøgelserne har vist, at enzymerne ikke er polymere, hvilket udelukker en subunit-struktur som årsag til polymorfien. Samtlige enzymformer indeholder ca. 165 aminosyrerester svarende til en molekylvægt på ca. 18 000.

Igangværende undersøgelser omfatter indholdet af SH-grupper og endestillede aminosyrer.

Undersøgelser af kinetikken for cyanidhæmning af oxidationshastigheden i isolerede hjertemitochondrier og E. Coli membranvesikler:

(P. K. Jensen).

Hastighedskonstanten for cyanidhæmnings indtræden ved E. Coli membranvesiklers oxidation af NADH er vist at være direkte proportional med elektron flux i vesiklernes respirationskæde. Tilsvarende forsøg med membranvesikler fra svinehjerte mitochondrier tyder på, at hastighedskonstanten i dette tilfælde kun er afhængig af elektron flux ved lave ionstyrker. I intakte svinehjerte mitochondrier er der proportionalitet mellem hastighedskonstant for cyanidhæmning og elektron flux ved oxidation af α -ketoglutarat, men ikke ved oxidation af succinat.

Neurosekreterede peptidhormoner:

(Lars Josefsson).

Siden opdagelsen og karakteriseringen af de første neurosekreterede peptidhormoner i slutningen af

1960-tallet har forskningen indenfor neuroendokrinologien været i en explosiv vækst og vi kender nu et stort antal peptidhormoner, som syntetiseres i nerveceller og derfra sekreteres ud via deres axoner. Disse hormoner, der forekommer i hele dyreriget, har en central rolle i dyrenes mange regulationsprocesser. Hos invertebrater regulerer de sådanne basale processer som tilvækst, stofskifteprocesser, pigmenttransport etc., medens de hos vertebraterne spiller en mere central rolle i det centrale nervesystem og i frigørelsen af de hormoner, som syntetiseres i de perifere endokrine organer.

Vor forskningsgruppe, som oprensede og karakteriserede det første neuropeptidhormon hos invertebraterne i 1967, har siden da kunnet oprense og karakterisere flere andre neuropeptidhormoner. Disse peptidhormoner, der også er blevet fremstillet af os via kemisk syntese, har været og er fortsat formål for undersøgelser i den hensigt at klarlægge deres fysiologiske funktion og virkningsmekanisme. Vi har derved bl.a. vist at der hos invertebraterne forekommer en gruppe af neuropeptidhormoner, som strukturelt er meget lig hinanden, og således har en fælles evolutionær historie. Denne hormongruppe har ganske forskellige funktioner i de forskellige invertebratklasser, så eksempelvis regulerer de farvevekslingen hos krebsdyr, medens de samme hormoner regulerer fedt- og kulhydratmetabolismen hos insekter. Vore studier af disse hormoner binding til receptorerne i deres forskellige target organ har vist, at hormoneceptor bindingen er ganske forskellig i de forskellige dyreklasser, og at hormonernes specificitet er betinget af, at der evolutionært er udviklet meget forskellige igenkendingsstrukturer hos receptormolekylerne. Vore undersøgelser af en anden gruppe af neuropeptidhormoner, som også er blevet oprenset og karakteriseret i vort laboratorium, har nyligen vist at disse hormoner virker antagonistisk til den første gruppe af hormoner. Opdagelsen af dette første kendte antagonistiske hormonsystem hos invertebrater vil øge vore muligheder for i fortsatte undersøgelser af dette differentierede neuroendokrine system kunne bringe klarhed i deres virkningsmekanisme. 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 nucleotidase isoleret fra Ehrlich ascites tumor celler:

(Kay Overgaard-Hansen).

Tilsætning af 3'-deoxyadenosin til Ehrlich ascites tumor celler giver anledning til en akkumulering af 3'-dATP i cellerne. Under disse forhold iagttages en nedbrydning af cellernes ATP via følgende reaktioner: $ATP \rightarrow AMP \rightarrow IMP \rightarrow inosin$. En detaljeret undersøgelse af virkningen af 3'-dATP på disse reaktioner i

cellefri ekstrakter har vist at 3'-dATP direkte stimulere reaktionerne $AMP \rightarrow IMP$ og $IMP \rightarrow Inosin$. Formålet med de igangværende forsøg er at karakterisere enzymet, der katalyserer reaktionen $IMP \rightarrow inosin$ og undersøge dets betydning for reguleringen af purin nucleotid omsætningen. Hidtil er enzymet oprenset ca. 200 gange. Det oprensede enzym kræver tilstedeværelse af Mg^{2+} og et purin eller pyrimidin nucleosid triphosphat. Enzymet kan dephosphorylere andre nucleosid monophosphater med følgende relative hastigheder IMP: 100, XMP: 67, GMP: 100, CMP: 10, UMP: 50 og AMP: 14.

Undersøgelse af 3'-deoxyadenosin-N-oxids virkning på væksten af planocellulære lungetumor celler:

(K. Ramløv Svendsen og K. Overgaard-Hansen).

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.

Humane planocellulære lungetumorer indeholder imidlertid betydelig mindre adenosin deaminase, hvilket muliggør at denne tumor form kan hæmmes selektivt af 3'-deoxyadenosin-N-oxid.

Formålet med undersøgelsen er at belyse effekten af 3'-deoxyadenosin N-oxid på væksten, dels af humane planocellulære lungetumor celler i kultur, dels af humant planocellulært lungetumor væv indplanteret på nøgne mus.

I igangværende forsøg søges lungecancervæv fra patienter med planocellulære lungetumorer overført i cellekultur og som primær transplantat til nøgne mus.

Karakterisering og funktion af serumproteinet β_2 -glycoprotein I:

(I. Schousboe).

Karakterisering af proteinet her i laboratoriet har vist, at det er et microheterogent sialo protein, bestående af to asialo-isoformer. Karakteriseringen af asialo-isoformerne påtænkes, men for øjeblikket koncentrerer undersøgelsen sig om at klarlægge proteinets mulige funktion i blodbanen. Disse undersøgelser kan opdeles i tre delprojekter.

I. Karakterisering af interaktionen mellem β_2 -glycoprotein I og mitochondrier, blodplader, liposomer og galdesalte:
(I. Schousboe).

Hidtil foretagne undersøgelser over interaktionen mellem β_2 -glycoprotein I og biologiske membraner og deoxycholat har indikeret, at negativt ladede grupper på disse var ansvarlige for disse komponenters evne til at binde β_2 -glycoprotein I.

Nyere undersøgelser, med β_2 -glycoprotein I indeholdende kemisk modificerede histidin rester, med andre galdesalte end deoxycholat og med forbedrede blodpladepreparationer, har vist, at β_2 -glycoprotein I kan bindes til biologiske membraner ved flere forskellige mekanismer. En af disse er karakteriseret ved at kunne hæmmes kompetitivt af negativt ladede phospholipider. Carbethoxylering af histidin resterne i β_2 -glycoprotein I medfører at bindingen til negativt ladede phospholipider i membranen, eller i liposompreparationer forhindres, hvilket indikerer at proteinet bindes til negativt ladede phospholipider via dets histidin rester. En anden bindingsmekanisme er sandsynligvis af hydrofob karakter. Således har det kunnet vises, at β_2 -glycoprotein I bindes hydrofobt til galdesalte, der ikke har en 7-hydroxyl gruppe. Histidin resterne i β_2 -glycoprotein I er ikke involveret i denne binding, ligesom de heller ikke er involveret i den phospholipid ufølsomme binding af β_2 -glycoprotein I til mitochondrier og blodplader.

De forskellige bindingsmekanismer, som således kan tilskrives proteinets egenskaber, foreslår at proteinet *in vivo* kan fungere som koblingsfaktor mellem membranbundne komponenter.

II. Interaktionen mellem β_2 -glycoprotein I og blodplader:

(I. Schousboe i samarbejde med M. Sandbjerg Hansen, Klinisk Kemisk Afd., Roskilde Amtssygehus).

Bindingen af β_2 -glycoprotein I til blodplader er korreleret med en aktivering af adenylat cyclase aktiviteten. Den fysiologiske betydning af dette er vanskelig at tolke, idet kompartmentering af blodplade adenyl cyclase er af betydning for om en forøget adenyl cyclase aktivitet foranlediger en forøget eller en formindsket blodplade aggregabilitet. Forsøg er derfor påbegyndt, som skal belyse effekten af β_2 -glycoprotein I på blodplade aggregabiliteten. Disse foretages ved at måle blodplade aggregeringen i blodpladerigt plasma, hvorfra β_2 -glycoprotein I på forskellig måde er blevet fjernet. Hidtil foretagne målinger af denne karakter indicerer, at β_2 -glycoprotein I i tilstedeværelse af øvrige plasma komponenter regulerer aggregeringen af thrombin aktiverede blodplader. Disse målinger stemmer overens med at blodplader tilsyneladende indeholder to »binding sites« for β_2 -glycoprotein I, hvoraf antallet af det ene forøges ved aktivering af blodpladerne. Forsøgene der har dan-

net grundlag for ovennævnte preliminære observationer vil blive fortsat.

En mulig sammenhæng mellem ovennævnte *in vitro* forsøg og forholdene *in vivo* søges belyst ved måling af β_2 -glycoprotein I koncentrationen i plasma fra patienter med forskellige former for blodplade relaterede koagulationsdefekter. Disse målinger har bekræftet at patienter med dissemineret intravaskulær koagulation (DIC) har en ekstrem lav β_2 -glycoprotein I koncentration i blodet. Hyppigheden af diagnosticeret DIC blandt patienter, som ikke afgår ved døden, er meget lav. De hidtil foretagne målinger af β_2 -glycoprotein I koncentrationen hos patienter, der rammes af DIC, er endnu ikke foretaget i tilstrækkeligt omfang til, at det med sikkerhed kan siges, at der er en korrelation mellem DIC og lav β_2 -glycoprotein I og til at fastslå at en bestemmelse af β_2 -glycoprotein I niveauet i plasma vil kunne afløse de mange kliniske undersøgelser, der for øjeblikket er nødvendige for at stille diagnosen. Målinger af β_2 -glycoprotein I koncentrationen i plasma fra patienter, der får stillet denne diagnose vil derfor blive fortsat.

En del diagnosticerede DIC optræder i forbindelse med alvorlige vævsskader. Måling af β_2 -glycoprotein I koncentrationen i plasma fra patienter med lever, nyre, lunge og hjerte skader er derfor påbegyndt.

III. Interaktionen mellem β_2 -glycoprotein I og bakterier:

(I. Schousboe i samarbejde med F. Espersen, Mikrobiologisk afd., Hvidovre Hospital).

DIC vides også at kunne indtræde i forbindelse med septisk chok, og specielt når dette er fremkaldt af gram negative bakterier.

Eksperimentelt har vi kunnet vise at β_2 -glycoprotein I bindes til alle af 6 *Escherichia coli* stammer. Der arbejdes i øjeblikket på nærmere at karakterisere denne interaktion, idet det ser ud til at et plasmaprotein påvirker bindingen af β_2 -glycoprotein I til *E. coli* membranen.

En påbegyndt indsamling af forskellige bakteriestammer af forskellig type vil vise om bindingen til *E. coli* afspejler et generelt fænomen for gram negative bakterier eller om β_2 -glycoprotein I kun bindes til *E. coli* eller til alle bakterier.

Studier over proteinsammensætningen i colon mikrovillus membranen:

(H. Skovbjerg, H. Sjöström, O. Norén).

Et projekt med sigte at isolere mikrovillus membraner fra colon slimhinde celler er blevet startet med det formål at undersøge protein sammensætningen hos normale individer. En sådan undersøgelse skal bruges til at studere ændringer i denne hos personer

med patologiske tilstande i colon. Indledende forsøg er startet på colon fra gris. For mikrovillus membran isolering benyttes den erfaring, der findes i laboratoriet med isolering af mikrovillus membraner fra tyndtarm. Elektronmikroskopi af de fremstillede præparater viser, at disse består af to forskellige populationer vesikler. Disse søges nu separeret fra hinanden.

Parallelt med isolering af rene mikrovillus membran præparationer søges der fremstillet antistoffer, der er specifikke for proteiner i colon mikrovillus membraner. Adgang til sådanne antistoffer vil være af stor værdi i oprensningsforsøgene, idet der mangler let analyserbare markørenzymer for colon mikrovillus membranen.

Udvikling af specifik immunologisk metode til måling af intestinallyt calciumbindende protein (CaBP):

(M. Staun, O. Norén, H. Sjöström (Projektet udføres i samarbejde med Dr.med. S. Jarnum, Medicinsk Afd. P., Rigshospitalet)).

Et cytosolært calciumbindende protein (CaBP) er påvist i organer, hvor calcium transport finder sted (tyndtarm, nyre og placenta). CaBP mængden reguleres af den aktive D-vitamin metabolit $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, som bindes til en specifik intracellulær receptor. CaBP spiller en central rolle i den aktive calcium transport, formentlig som intracellulær carrier af calcium, men dette er ikke fuldt klarlagt.

Når et specifikt antiserum er fremstillet, skal en kvantitativ immunoassay etableres således, at CaBP kvantitativt kan måles i perorale tyndtarmsbiopsier. Efter etablering af denne metode vil det være muligt at belyse CaBP's betydning for calciumabsorptionen hos patienter med malabsorption og negativ calciumbalance.

Det eksperimentelle arbejde har i det forløbne år været centreret omkring oprensning af humant CaBP fra nyre og tyndtarm. Renalt CaBP er oprenset fra kasserede donor nyrer. Oprensningsproceduren, som omfatter varmebehandling, gel filtrering og chromatofocusing af homogeniseret og centrifugeret nyrevæv tillader fremstilling af 2 mg rent CaBP fra 100 g væv. Det oprensede protein er homogent bedømt ved polyacrylamidgel elektroforese og krydset immunoelektroforese. Molekylvægten er ved gel filtrering og gelelektroforese i dodecyl sulfat bestemt til 28 000. CaBP binder calcium med høj affinitet, associationskonstanten er i gel filtreringsforsøg bestemt til at være i størrelsesorden 10^6 M^{-1} . To forskellige antisera mod CaBP er rejst i kaniner. Et polyvalent antistof giver i krydset immunoelektroforese 5 præcipitater. CaBP kan identificeres i dette system, idet proteinets elektroforetiske mobilitet er afhængig af calcium koncentrationen, således at mobiliteten for CaBP øges når calcium fjernes med kompleksbinde-

ren EDTA. Et specifikt antiserum, rejst ved immunisering med rent nyre CaBP, giver i krydset immunoelektroforese mod homogeniseret og centrifugeret nyrevæv som antigen, et præcipitat, der repræsenterer CaBP, idet det har disse proteins karakteristiske elektroforetiske egenskaber.

Immunologisk krydsreaktion mellem renalt og intestinallyt CaBP er i litteraturen beskrevet hos mennesket og hos dyr, men det fremstillede specifikke antistof mod humant renalt CaBP krydsreagerer ikke med en præparation bestående af cytosolære proteiner fra human jejunum. For at fremstille specifikt antiserum mod humant intestinallyt CaBP er oprensning af intestinallyt CaP indledt. Tyndtarmsmucosa fra små stykker af reseceret jejunum fra operationspatienter anvendes til dette formål. Et CaBP med en molekylvægt på 20 000 er herved blevet delvis oprenset og det er hensigten efter yderligere oprensning at rejse antistoffer mod dette.

Undersøgelser af thymidin kinase og deoxycytidin kinase i humane leukæmiske celler og stimulerede lymfocytter:
(Gerda Tyrsted).

Salvage pathway enzymerne thymidin kinase og deoxycytidin kinase fosforylerer de respektive deoxyribonukleosider til henholdsvis dTMP og dCMP. Disse intermediære metaboliter spiller en væsentlig rolle for dannelsen af TTP og dCTP, som er de umiddelbare forstadier for DNA syntesen. Thymidin kinase har således været i fokus gennem mange år i de typer af undersøgelser, der vedrører reguleringen af cellevækst og celledeling. Dens rolle i cellens metabolisme er dog stadig diskutabel, selvom der er påvist en korrelation mellem enzymaktivitet og DNA syntesen i prolifererende celler. Deoxycytidin kinase spiller en væsentlig rolle for behandling af leukæmier, med $1-\beta\text{-D}$ arabino furanosyl cytosin, idet en forudsætning for dets effekt er en fosforylering.

Vi har vist at induktion af thymidin kinase i phytohemagglutinerede lymfocytter hæmmes af 5-fluorodeoxyuridin og hydroxyurinstof. Derimod viser prelimære forsøg at deoxycytidin kinasen stimuleres af 5-fluorodeoxyuridin. Det er hensigten at belyse denne observation nærmere. I samarbejde med cand.scient. Birgitte Munch-Petersen, Finsenlaboratoriet har vi vist, at der induceres en ny form af thymidin kinase i stimulerede lymfocytter, idet dette enzym har andre kinetiske egenskaber, sammenlignet med enzymet fra hvilende celler. Fra litteraturen er det kendt, at thymidin kinase findes i multiple former (isoenzymer) i forskellige type celler og væv. Vi har således også observeret, at humane leukæmiske celler indeholder andre isoenzymer end de, der er observeret i lymfocytssystemet. Det er nu hensigten at undersøge om thymidin kinase isoenzymerne i leukæmiske celler kan relateres til behandling og

prognose. Endvidere om det er muligt med de oprensedede enzymer at rejse antistoffer med henblik på en yderligere karakterisering i et immunoelektroforetisk system.

Redaktionsvirksomhed:

Lars Josefsson er redaktør af tidsskriftet »Journal of Applied Biochemistry« og medlem af IUB's Committee for Education og IUPAC's Teaching Commission.

Gæsteforelæsninger:

Lars Josefsson har gæsteforelæst efter invitation ved University of California, San Francisco, januar 1982, ved University of Western Australia, Perth, august 1982, ved Flinders Medical Centre, Adelaide, september 1982.

Hans Sjöström har gæsteforelæst ved CIBA-Foundation jun. 1982 i London.

Disputationer:

Skovbjerg, H., 1982: Humane intestinale børstesømenzymer. Det lægevidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet.

Publikationer:

- Carlsen, J., Christiansen, K., Bro, B., 1982: Purification of microvillus membrane vesicles from pig small intestine by immunoadsorbent chromatography. – *Biochim. Biophys. Acta*, 689, p. 12-20.
- Christiansen, K., Bro, B., 1982: Purification of microvillus membrane vesicles (abstract). – *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* 363, p. 895.
- Christiansen, K., Carlsen, J., 1982: Reconstitution of a protein into lipid vesicles using natural detergents (abstract). – *Hoppe-Seyler's Zeitsch. für Phys. Chemie*, 363, p. 895-896.
- Danielsen, E.M., 1982: Biosynthesis of intestinal microvillar proteins. Pulse-labelling studies on aminopeptidase N and sucrase-isomaltase. *Biochem. J.*, 204, p. 639-645.
- Norén, O., Sjöström, H., 1982: Biosynthesis of intestinal microvillar enzymes. – *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* 363, p. 871-872.
- Norén, O., Sjöström, H., 1982: Biosynthesis of intestinal microvillar proteins. Translational evidence in vitro that aminopeptidase N is synthesized as a M_r -115 000 polypeptide. – *Biochem. J.* 204, 323-327.
- Norén, O., Sjöström, H., 1982: Co- and post-translational events in the biogenesis of pig small intestinal aminopeptidase N. *Tokai J. Exp. Clin. Med.* 7, 135-140.

- Sjöström, H., Norén, O., 1982: Hypotonic elution, a new desorption principle in immunoadsorbent chromatography. *J. Immunol. Meth.*, 52, 223-232.
- Sjöström, H., Norén, O., Bro, B., Dabelsteen, E., 1982: Biosynthesis of intestinal microvillar proteins. Characterization of intestinal explants in organ culture and evidence for the existence of pro-forms of the microvillar enzymes. – *Biochem. J.*, 202, p. 647-654.
- Demant, E.J.F., Op Den Kamp, J.A.F., 1982: Visualization of lipid biosynthesis in isolated cytoplasmic membrane vesicles of *Escherichia coli* by freeze fracture electron microscopy. – *Arch. Biochem. Biophys.*, 213, 1, p. 186-192.
- Schousboe, I., 1982: Addition of deoxycholate in electroimmunoassay and crossed immunofocusing for quantification of β_2 -glycoprotein I and its sub-fractions. – *J. Biochem. Biophys. Meths.*, 6, p. 105-114.
- Skovbjerg, H., 1982: High molecular weight pro-sucrase-isomaltase in human fetal intestine. – *Pediatric Res.*, 16, p. 948-949.
- Norén, O., Sjöström, H., Danielsen, E.M., Enevoldsen, B.S., 1982: Further characterization of intestinal lactase/phlorizin hydrolase. – *Biochim. Biophys. Acta*, 707, 89-97.
- Sjöström, H., Norén, O., 1982: Changes of the quaternary structure of microvillus aminopeptidase in the membrane. – *Eur. J. Biochem.*, 122, p. 245-250.
- Norén, O., Christiansen, L.A., Wacker, H., Spiess, M., Bigler-Meier, B., Rickli, E.E., Semenza, G., 1982: N-terminal sequences of pig intestinal sucrase-isomaltase and pro-sucrase-isomaltase Implications for the biosynthesis and membrane insertion of pro-sucrase-isomaltase. – *FEBS Lett.*, 148, p. 321-325.
- Sørensen, S.H., Norén, O., Sjöström, H., Danielsen, E.M., 1982: Amphiphilic pig intestinal microvillus maltase/glucoamylase. Structure and specificity. – *Eur. J. Biochem.*, 126, p. 559-568.
- Svensson, B., Sjöström, H., Norén, O., 1982: Structural studies on microvillus aminopeptidase from pig small intestine. – *Eur. J. Biochem.*, 126, p. 481-488.
- Tyrsted, G., 1982: Effect of hydroxyurea and 5-fluorodeoxyuridine on deoxyribonucleoside triphosphate pools early in phytohemagglutinin stimulated human lymphocytes. – *Biochem. Pharm.*, 31, p. 3107-3113.
- Öste, R., Björk, I., Dahlqvist, M., Jägerstad, P., Sjödin, P., Sjöström, H., 1982: Effect of a glucose-lysine reaction mixture on protein and carbohydrate digestion and absorption. – *Am.Chem.Soc. Symp. Series* 215, chapter 21.

Inger Schousboe

4: Medicinsk-kemisk Institut

Stab:

Professor: Arne E. Nielsen. Lektorer: Flemming A. Andersen, Gert Due Billing, Bodil Boserup (orlov), Jørgen Christoffersen, Margaret R. Christoffersen, Axel Hunding, Palle Jakobsen, Lise Lotte Poulsen, Jens Toft, Søren Toxværd, Svend Treppendahl og Jan Wiczorkowski.

Eksterne lektorer: 3. Undervisningsassistenter: 11. Teknisk-administrativt personale: 14.

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 informations-transport 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 opretholdelse 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 specialiseret sig i enkelte emner indenfor fysisk, organisk og teoretisk kemi. Indenfor den fysiske kemi arbejdes der eksperimentelt og teoretisk med faseomdannelseskinetik – specielt vækst og opløsning af elektrolytkrystaller –, med beregninger over grænse-lags molekylære struktur med infrarødspektroskopisk bestemmelse af molekylstruktur og med kemisk cybernetik.

Indenfor den organiske kemi arbejdes der med syntese af nye typer af organiske forbindelser og med at undersøge disse forbindelsers struktur og kemiske egenskaber, med isolering og renfremstilling af stoffer af biologisk betydning fra fx plantemateriale,

samt med udarbejdelse af analysemetoder for organiske forbindelser.

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

1. Fysisk kemi:

a) Faseomdannelseskinetik:

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 for 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. dannelsen 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 stof 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 opslæmninger 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. (J. Christoffersen, M.R. Christoffersen, A.E. Nielsen, J. Toft).

b) Grænselags molekylerne struktur:

Strukturen i grænsen mellem to faser – for eksempel væske-gas, væske-fast stof, eller væske-cellevæg – 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 grænsefladers 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 molekylerne struktur i grænselag samt disses termodynamiske og kinetiske egenskaber (bl.a. diffusion). I indværende år har denne metode været benyttet til at undersøge strukturen og termodynamikken af en væske i kontakt med en overflade med forskellig krystalstruktur. Herved bestemtes krystalstrukturens indflydelse på væsken. Analysen viste, at selve væskestrukturen ikke var særlig følsom overfor krystalstrukturen i overfladen i modsætning til termodynamiske grænselagsfunktioner (overfladespænding, etc.). Desuden er der i indværende år foretaget en analyse af fasediagrammet for et todimensionalt stof. (S. Toxværd).

c) Infrarød spektroskopi:

Bestemmelse af de frekvenser, ved hvilke en kemisk forbindelse absorberer infrarød stråling, giver oplysninger om atomernes (mekaniske) svingningsfre-

kvenser i molekylerne, hvoraf det er muligt at drage slutninger vedrørende molekylernes symmetri og struktur, samt at bestemme størrelsen af de kræfter, som virker mellem atomerne i det pågældende molekyle.

Udmåling af den såkaldte finstruktur i de infrarøde absorptionsbånd (skyldes molekylernes rotation) for simple organiske molekyler i gasfasen giver oplysninger om bl.a. molekylernes inertimomenter (afhænger af bindingslængder og af vinkler mellem bindingerne) og størrelsen af deres centrifugaldeformation (afhænger af kræfterne mellem atomerne i molekylerne).

For selv de simpleste organiske molekyler, fx metan, kan opbygningen (konfigurationen) og de molekylerne data som fx bindingslængder og vinkler mellem bindingerne samt atomernes svingningsfrekvenser endnu ikke beregnes tilstrækkeligt nøjagtigt ved hjælp af kvantemekanikken, men inertimomenter og svingningsfrekvenser 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 som en kontrol af de kvantemekaniske beregninger.

Ved at foretage målinger på molekyler, hvor ét eller flere atomer er ombyttet med andre isotoper, fx hydrogenatomer (brintatomer) med deuteriumatomer (tunge brintatomer), ^{14}N -atomer med ^{15}N -atomer og ^{54}Fe -atomer med ^{57}Fe -atomer, får vi supplerende oplysninger, som er nødvendige for en nøjagtig bestemmelse af de molekylerne data.

For tiden undersøges koordinationsforbindelser af nikkel, jern, mangan og vanadium (alle med valens 4) med formaldoximationen. (Fl. A. Andersen).

d) Kemisk kybernetik:

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 ustabil og bryde op under dannelse

af stabile regulerbare koncentrationsmønstre i rummet, såkaldte *dissipative strukturer*.

Vi har vist analytisk-matematisk (bifurcation-theory), at de resultater, der opnås med et bestemt modelsystem, holder for en bred klasse af (bio)kemiske kontrolsystemer. Herved bliver det meningsfyldt at studere reelle biosystemers selvregulerede mønsterdannelse ved numerisk simulering af et enkelt modelsystem (datamat-løsning af ikke-lineære paraboliske koblede partielle differentia ligninger med randbetingelser, i tre rumkoordinater og tiden). De på instituttet fundne resultater er de hidtil eneste internationalt publicerede numeriske resultater vedrørende spontan biologisk mønsterdannelse i tre rumkoordinater. I et kugleformigt område (cellemodel) findes såvel gradientdannelse fra en (spontan dannet) pol til den modstående pol, samt et stabilt bipolært koncentrationsmønster m.v. De numerisk fundne mønstersekvenser svarer til rumlige kromosomfordelinger i radiolaren *Aulacantha Scolymantha*. Det er foreslået, at de fundne spontant dannede mønstre kan bidrage til den rumlige organisation under mitosen og cytokinesen. (A. Hunding).

2. Organisk kemi:

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 stoftyper.

c) Histokemisk anvendte farvestoffer giver erfaringsmæssigt ofte ureproducerbare farveresultater på grund af urenheder i de kommercielt tilgængelige farvestoffer. Vi arbejder, sammen med en gruppe på Hvidovre Hospital, på renfremstilling, strukturbestemmelse og opstilling af renhedskriterier for farvestoffet pyronin Y. Endvidere undersøger vi elektro-

lytters indvirkning på farvestoffets binding til væv, hvilket kan føre til en opklaring af mekanismen, der ligger til grund for farvestoffets binding til vævet. (P. Jakobsen, S. Treppendahl, J. Wiczorkowski).

3. Teoretisk kemi:

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

Publikationer:

- Andersen FA. Infrared spectroscopic study of some transition metal compounds with coordinated formaldoximate ion. *J. Mol. Structure* 1982; 79: 357-360.
- Fysisk kemi for biologer. København, F.A.D.L. 1982.
- Billing GD. Semiclassical calculation of energy transfer in polyatomic molecules. VII. Inter and intramolecular energy transfer in $N_2 + CO_2$. *Chem. Phys.* 1982; 64: 35-47.
- On a semiclassical approach to energy transfer by atom/molecule surface collisions. *Chem. Phys.* 1982; 70: 223-239.
- Semiclassical calculation of rate constants for energy transfer between the asymmetric stretch mode of CO_2 and N_2 . *Chem. Phys. Lett.* 1982; 89: 337-340.
- Cacciatore M. Semiclassical calculation of vibrational relaxation of CO colliding with 4He and 3He . *Chem. Phys. Lett.* 1982; 86: 20-25.
- Clary DC. Comparison of semiclassical and quantum mechanical cross sections and rate constants

- for $\text{CO}_2(01'0) + \text{M} \rightarrow \text{CO}_2(00'0) + \text{M}$ ($\text{M} = \text{He}, \text{Ne}$). *Chem. Phys. Lett.* 1982: 90: 27-30.
- Jolicard G. Comparison of quantum mechanical and semiclassical (classical path) probabilities for vibrational transition in diatom-diatom collisions. *Chem. Phys.* 1982: 65: 323-333.
 - Poulsen LL. Classical path calculation of differential cross sections for rotational excitation of CO colliding with D_2 at 87.2 meV. *Chem. Phys.* 1982: 70: 119-126.
- Christoffersen J, Arends J. Progress of artificial carious lesions in enamel. *Caries Research* 1982: 16: 433-439.
- Christoffersen MR. Kinetics of dissolution of calcium hydroxyapatite. V. The acidity constant for the hydrogen phosphate surface complex. *Journal of Crystal Growth* 1982: 57: 21-26.
 - Christoffersen MR, Arends J. A simple model for remineralization of subsurface lesions in enamel. *Journal of Crystal Growth* 1982: 60: 255-258.
- Christoffersen MR, Christoffersen J, Weijnen MPC, van Rosmalen GM. Crystal growth of calcium sulphate dihydrate at low supersaturation. *Journal of Crystal Growth* 1982: 58: 585-595.
- Hunding A. Spontaneous biological pattern formation in the three-dimensional sphere. Prepatterns in mitosis and cytokinesis. In: Haken E, ed. *Evolution of Order and Chaos in Physics, Chemistry and Biology*. Heidelberg: Springer, 1982: 100-111.
- Jakobsen P, Andersen AP, Lyon H, Treppendahl S. Preparation and characterisation of pyronin Y. *Microsc. Acta* 1983: 87: 41-47.
- Treppendahl S. N-Sulphonylformamidrazones; preparation and structure. *Tetrahedron* 1982: 38: 369-72.
- Jolicard G., Billing GD., Stochastic theory for molecular collisions in the perturbed stationary state formulation. *Chem. Phys.* 1982: 64: 123-138.
- Nielsen AE. Theory of electrolyte crystal growth. I: Jancić SJ, de Jong EJ, eds. *Industrial Crystallization 81*. Amsterdam: North-Holland, 1982: 35-44.
- Christoffersen J. The mechanisms of crystal growth and dissolution. I: Nancollas GH, ed. *Biological Mineralization and Demineralization*. Berlin: Springer, 1982: 37-77.
- Poulsen LL. An analytical representation of the $\text{H}_2 + \text{CO}$ potential. *Chem. Phys.* 1982: 68: 29-40.
- Billing GD. Vibrational deactivation of $\text{CO}(\nu=1)$ in p- H_2 and o- H_2 . *Chem. Phys.* 1982: 73: 313-322.
- Reynolds JJ, Arends J., Christoffersen J., et al. Mechanisms of normal and pathological demineralization. Dahlem Konferenzen, group report. Nancollas GH, ed. *Biological Mineralization and Demineralization*. Berlin: Springer, 1982: 389-398.
- Simkiss K, Althoff J., Anderson C., et al. Mechanisms of Mineralization (Normal). I: Nancollas GH, ed. *Biological Mineralization and Demineralization*. Berlin: Springer, 1982: 351-363.
- Toxværd S. Molecular dynamics calculations. I: *Physikalische Gesellschaft DDR*, ed. *Tagung »Zwischenmolekulare Wechselwirkungen«* 1982: 267-275.
- The structure and thermodynamics of a solid-fluid interface. *Faraday Symposium*, 1981: 15: 159-168: 248-249.
 - A new algorithm for molecular dynamics calculations. *J. Comp. Phys.* 1982: 47: 444-451.
- Treppendahl S., Jakobsen P., Reaction of N-acyl- and N-sulfonylcarboxamides with triethyl orthoformate. *Acta Chem. Scand.* 1982:B 36: 275-276.

Gæster:

Nilsen Dizdar, Technical Research Council of Turkey, Tyrkiet (januar-maj).

L.F. Rull, Dep. of Physics, University of Sevilla, Spain (januar-september).

Lise Lotte Poulsen

5: Psykokemisk Institut

Stab:

Professor: Ole J. Rafaelsen. Lektorer: Erling T. Møllerup, Ole Steen Jørgensen, Per K. Plenge og Raben Rosenberg (orlov).

Teknisk-administrativt personale: 4.

Forskningsvirksomhed:

Instituttet er placeret i Rigshospitalets psykiatriske afdeling for at fremme grundforskning af betydning for forståelse af normale og patologiske psykiske fænomener. Placeringen muliggør også en række fælles forskningsprojekter med deltagelse af instituttets og den kliniske afdelings medarbejdere.

Inden for de basale neurobiologiske problemstillinger står undersøgelser af det neuronale adhæsionsprotein fortsat i centrum i samarbejde med en række andre institutioner nationalt og internationalt.

De fortsatte undersøgelser af højaffinitetsbindingsstedet for det antidepressive lægemiddel imipramin er dels af metodologisk og teoretisk art, men danner samtidig grundlaget for en kommende international multicenterundersøgelse under auspiciet af WHO (Verdenssundhedsorganisationen). Den på instituttet udarbejdede metodik vil blive anvendt ved alle deltagende centre, og instituttet vil samtidig fungere som referencecenter.

A. Binding af antidepressive farmaka til nervecellemembraner og thromocyter:

(Erling T. Møllerup, Per Plenge).

Imipramin og hermed beslægtede tricykliske antidepressiva kan bindes til specifikke, mætbare højaffinitetsbindingssteder på neuroner og thromocyter. En række undersøgelser har vist, at disse bindingssteder er tæt knyttet til eller identiske med en serotonintransportmekanisme. Imipramins antidepressive virkning samt den rolle, man har postuleret for serotonin i forbindelse med den endogene depressionsbiologi, har medført, at studiet af imipraminbindingen især har koncentreret sig om kliniske undersøgelser, hvor thromocyternes imipraminbinding hos kontrolpersoner og deprimerede patienter er blevet sammenlignet. I 1983 udføres disse undersøgelser med en WHO-multicenterundersøgelse med deltagelse af 9 lande. Vi har deltaget i den administrative og laboratoriemæssige forberedelse af denne undersøgelse, bl.a. ved at udarbejde den analyseprocedure, der skal anvendes. Herudover har vi udført en række bindingskinetiske undersøgelser, samt forsøgt at solubilisere imipraminbindingsstedet med renfremstilling for øje, og endelig har vi undersøgt imipraminbindingen i humant hjerneautopsimateriale.

Bestemmelse af imipraminbinding til thromocyter:

Sædvanlig bindingsteknik med brug af rensede membranpræparationer og radioaktivt mærket imipramin anvendes til at bestemme total og uspecifik binding i nanomolærområdet. Efterfølgende kinetisk analyse i form af Scatchard plot giver det maksimale antal bindingssteder pr. mg membranprotein, $B_{\max}$, og dissociationskonstanten, K_D . Metoden er principielt meget enkel og frembyder kun få problemer ved rent kvalitative undersøgelser. Ved kvantitative studier, ikke mindst når forskellige laboratoriers resultater skal sammenlignes, viser det sig imidlertid, at disse resultater ikke er tilstrækkelig reproducerbare. En vigtig grund hertil er sandsynligvis vanskeligheden ved at fremstille en ensartet thromocytmembranpræparation. For det første varierer metoderne til isolering af thromocyter, for det andet varierer metoderne, især homogeniseringsproceduren, til fremstilling af membraner. Dette betyder, at såvel selve bindingen af imipramin som mængden af bindingsmæssigt inaktivt protein i den finale membranpræparation varierer, og det sidste bidrager måske mest til variationen i $B_{\max}$. Det vides endvidere, at f.eks. fibrinogen bindes specifikt til thromocytmembranen, hvilket indebærer – alt andet lige – at en person, hvis thromocyter binder meget fibrinogen, alene af den grund ville få en lav $B_{\max}$ for imipraminbinding!

For at undersøge disse problemer, og eventuelt undgå dem, udførtes en række immunoelktroforetiske undersøgelser med anvendelse af et kommercielt tilgængeligt antistof mod human thromocytmembran.

Med denne teknik kan man visualisere og kvantitere en del af de proteiner, der findes i membranpræparationen; herved kunne man eventuelt finde et eller flere membranproteiner, der ville være velegnede som reference ved beregningen af $B_{\max}$ for imipraminbindingen, i stedet for at udtrykke bindingen i forhold til den totale proteinmængde. De immunoelktroforetiske resultater viste, at proteinsammensætningen af membranpræparationen dels udviser interindividuel variation, dels varierer med præparationsproceduren, endvidere at både fibrinogen og albumin bindes ret fast til thromocytmembranerne. Derudover fandtes, at visse proteiner faldt i mængde ved henstand, medens andre steg, hvilket kunne tyde på delvis proteolyse. De ændringer, vi således kunne finde i visse membranproteiner, afspejlede sig imidlertid ikke i ændringen i imipraminbindingen, og det er derfor endnu ikke lykkedes at finde en bedre reference for de kvantitative udtryk for $B_{\max}$ end totalproteinkoncentrationen.

Imipraminbinding til humane neuronmembraner:

I samarbejde med P. Riederer, Wien, undersøgte imipraminbinding i autopsiprøver fra human hjerne. Materialet omfattede prøver fra kontrolpersoner, patienter med leverlidelser og depressive patienter; adskillige hjerneområder blev undersøgt, omend de fleste prøver var fra cortex, hippocampus og amygdala. Alle hjerneområder bandt radioaktivt imipramin, dog var det m.h.t. samtlige cortexprøver ikke muligt at opnå en mættbar binding i det anvendte koncentrationsområde. Herved faldt forudsætningen for en beregning af $B_{\max}$ og K_D bort. I hippocampus og amygdala fandtes derimod en tydelig mærkbar binding med en $B_{\max}$ på ca. 500 femtomol pr. mg protein. Ved en indbyrdes sammenligning mellem de to patientgrupper og kontrolgruppen sås ingen signifikante forskelle, men ved sammenligning af alle patientprøver over for kontrolprøverne fandtes $B_{\max}$ for patientgruppen signifikant lavere, medens K_D var uændret. Dette kunne tyde på, at en lavere imipraminbinding ikke er specifik for depressioner (som foreslået i litteraturen), men et fænomen der kan ses ved forskellige patologiske tilstande, der involverer centralnervesystemet.

Imipraminbindingens afhængighed af inkubationstemperaturen:

Ved måling af receptorbinding af en ligand er det mængden af receptor-ligandkomplex, der måles.

Denne receptor-ligand mængde afhænger af to reaktioner, nemlig binding mellem receptor og ligand og spaltning af det dannede receptor-ligand kompleks. Det er i de seneste år blevet klart, at disse to processer for mange receptorer ikke har samme temperaturafhængighed, idet receptor-ligand kompleksets dissociationshastighed øges mere end associationshastigheden ved stigende temperatur. Dette vil rent teoretisk medføre, at K_D stiger med stigende temperatur, mens $B_{\max}$ er uafhængig af temperaturen.

Disse problemer er blevet undersøgt for imipraminreceptoren. Vi fandt, at imipraminbinding til thrombocytmembranen udviste stærk temperaturafhængighed. Som eksempel kan nævnes, at man ved inkubation af en thrombocytmembranpræparation med 1 nM radioaktiv imipramin kun finder halvt så høj binding ved 20°C som ved 0°C.

Disse fund betyder, at inkubationstemperaturen er meget kritisk for K_D 's størrelse, og det er derfor vigtigt at standardisere inkubationsbetingelserne mest muligt.

Solubilisering af imipraminreceptoren:

For at undersøge et membranbundet protein nærmere og for eventuelt at foretage en oprensning af det er det nødvendigt at have det i opløsning. Ved denne opløsningsproces er det samtidig for receptorproteiner vigtigt, at bindingsegenskaberne bevares, idet man herved kan måle hvor og hvor meget receptorprotein, man har. Dette er blevet forsøgt med imipraminreceptor, og vi har fundet, at receptoren kan solubiliseres med bindingsegenskaberne intakte ved at anvende detergentet digitonin.

B. Markører for psykiatriske sygdomme og antidepressive midlers indflydelse på adrenalin og noradrenalin: (Ole J. Rafaelsen, Annette Gjerris).

Aminer:

Aminhypotesen bygger på, at man ved reserpindepletering af aminerne kan fremkalde depressive tilstande, der klinisk er uskelnelige fra den klassiske endogene depression (= melankoli).

Antidepressive midler øger mængden af amin i synapsespalten, hvilket støtter hypotesen.

Talrige forsøg er gjort for at påvise biokemiske forandringer i aminosystemet ved depression, men det har ikke været muligt at opnå konsensus om resultaterne.

Betinget af aminernes indbyrdes mængdeforhold og analysetekniske problemer har man hidtil koncentreret sig om noradrenalin, dopamin, serotonin og deres metabolitter.

Imidlertid har vi nu i to undersøgelser i samarbejde med Niels Juel Christensen, Med. endokrinol.

afd., KAS Herlev, påvist nedsat adrenalin i rygmarsvæsken hos depressive patienter, en nedsættelse som normaliseres efter klinisk helbredelse.

Som led i udredningen af aminforholdene undersøges nu forskellige antidepressivas indflydelse på hjerne og spinalvæske adrenalin og noradrenalin hos rotter. En foreløbig undersøgelse af monoaminoxidasehæmmeren isocarboxazids virkning viser, at dette antidepressivum foranlediger en langt større og hurtigere ændring i adrenalinindholdet end i noradrenalinindholdet.

Peptider:

Til støtte af den kliniske diagnose vil påvisning af biologiske markører for de enkelte depressionstyper være af største betydning. En påvisning af sikre markører kunne have betydning både prognostisk og ved valg af behandling.

I to undersøgelser har vi nu i samarbejde med Jan Fahrenkrug, Klin. kem. afd., Frederiksborg Amtssygehus, Hillerød, påvist, at en subgruppe af depressive patienter har et signifikant lavere indhold i spinalvæsken af vasoaktivt intestinallyt polypeptid i forhold til patienter med klassisk endogen depression og i forhold til en kontrolgruppe. Denne ændring synes at være uafhængig af stemningssvingningerne, hvorfor vi nu undersøger, om peptidkoncentrationen har relation til bestemte personlighedstræk.

Peptidet cholecystokinin, som undersøges i samarbejde med Jens Rehfeld, Klin. kem. afd., Rigshospitalet, og som ud fra dopaminhypotesen i forbindelse med skizofreni kunne forventes nedsat ved denne lidelse, er foreløbig fundet normal i spinalvæsken hos en gruppe skizofrene patienter undersøgt her i afdelingen.

C. Undersøgelse af D2-proteinet og dets rolle i adhæsion under nervesystemets differentiering og kontinuerede remodellering:

(Ole Steen Jørgensen).

Vi har tidligere påvist, at det neuronale overflademembranprotein D2 spiller en rolle for adhæsion mellem neuroner. Vi antager, at D2-proteinet har betydning både under differentiering af den umodne hjerne og ved den fortsatte nydannelse af synapser i den voksne hjerne. Vi var derfor interesserede i at undersøge, om der kunne påvises en sammenhæng mellem indlæring og D2-protein kon koncentrationsændringer. I samarbejde med J. Mogensen og I. Divac, Neurofysiologisk Institut, Københavns Universitet, foretog vi målinger på stykker af frontalcortex og temporal cortex fra rotter, der havde været udsat for indlæringseksperimenter, der særligt skulle involvere disse hjerneområder. Ved variansanalyse af resultaterne var det ikke muligt at påvise ændringer i D2-

protein koncentrationen i relation til indlæringsprocessen. I samarbejde med D.C. Davies og G. Horn, Cambridge, målte D2-protein på nyfødte kyllinger i et lille hjerneområde, der er særligt involveret i imprinting, en meget intens indlæringsproces. Heller ikke her var der tale om ændret D2-protein koncentration. Vi kan konkludere, at vi ikke har kunnet påvise en direkte sammenhæng mellem indlæring og synaptogenese målt ved D2-protein koncentrationen. Vi må fortsat hælde til den mest accepterede anskuelse gående ud på, at langtidshukommelse skyldes faciliteret neurotransmission over udvalgte synapser.

Vi har tidligere påvist, at koncentrationen af et humant D2-protein nedbrydningsprodukt øges i cerebrospinalvæsken i forbindelse med normalisering af psykoser. Vi fandt stigninger efter normalisering af såvel endogene depressioner som delirium tremens. Et nyt materiale af prøver fra manio-depressive patienter blev undersøgt i samarbejde med A. Gjerris og O.J. Rafaelsen, Psykiatrisk Afdeling O, Rigshospitalet. Der kunne også hos disse patienter påvises en lille, men signifikant stigning i koncentrationen af D2-protein nedbrydningsproduktet i cerebrospinalvæsken, når patienterne bedredes. Derimod var plasmakoncentrationen af D2-protein nedbrydningsproduktet ikke påviseligt ændret. Fundet af øget D2-protein nedbrydningsprodukt i cerebrospinalvæsken kan tænkes at afspejle en forøget synaptisk remodelering af i hvert fald dele af hjernen som led i normaliseringen. I den forbindelse bør det nævnes, at et pilotstudie, udført i samarbejde med P. Riederer, Wien, på postmortem amygdala prøver fra 3 manio-depressive patienter viste normal koncentration af D2-protein.

Ud over de lidt mere detaljeret beskrevne undersøgelser er der i samarbejde med P. Honnegger, Lausanne, påvist effekt af thyreoideahormon på modningen af D2-protein i dyrkede aggregerede hjerneceller. Med R. Balazs, London, er det vist, at tilsætning af serum til et defineret medium også øger modningen af D2-protein i dyrkede cerebellumceller. Med L. Clemmesen og R. Hemmingsen, Psykiatrisk Afdeling O, Rigshospitalet, er de dyreeksperimentelle alkoholundersøgelser yderligere blevet udbygget. Vi sammenlignede rottehjerneændringer fundet ved abstinens efter kortvarig intubationsintoksikering med ændringer fundet ved abstinens efter langvarig behandling med flydende diæt indeholdende alkohol. I samarbejde med P. Rosenkilde, Zoofysiologisk Laboratorium A, Københavns Universitet, er der blevet lavet et antistof mod *Xenopus laevis* hjerner til brug for undersøgelser omkring modningen af frøhjernens D2-protein. Endelig har vi på Psykokemisk Institut påbegyndt en større undersøgelse af D2-proteinets rolle ved adhæsion mellem nerveudløbere fra dyrket nervevæv.

Publikationer:

- Avery DH, Wildschjødzt G., Rafaelsen OJ. Nocturnal temperature in affective disorder. *J Affective Disord* 1982; 4: 61-71.
- Avery D., Wildschjødzt G., Rafaelsen O. REM latency and temperature in affective disorder before and after treatment. *Biol Psychiatry* 1982; 17; 4: 463-70.
- Bech P., Rafaelsen OJ. Kliniske bedømmelsesskalaer, konstruktion og anvendelse. In: Andersen D., Havsteen B., Juhl E., Riis P., eds. *Lægevidenskabelig forskning*. København: F.A.D.L.'s Forlag, 1982: 217-30.
- Jørgensen OS. Fetal neural tube defects detected by rocket-on-line immunoelectrophoresis of amniotic fluids. *Clin Chim Acta* 1982; 124: 179-86.
- Centervall G., α -enolase in the rat: ontogeny and tissue distribution. *J Neurochem* 1982; 39: 537-42.
- Dimpfel W. Nervous system-specific protein D2 associated with neurite outgrowth in nerve cell cultures. *J Neuroimmunol* 1982; 2: 107-17.
- Jørgensen OS, Reynolds GP, Riederer P, Jellinger K. Parkinson's disease putamen: normal concentration of synaptic membrane marker antigens. *J Neural Transm.* 1982; 54: 171-9.
- Klysner R., Geisler A., Rosenberg R. Beta-adrenergic receptorfunktion ved depression og under antidepressiv behandling. *Nord psykiatr Tidsskrift* 1982; 36: 301-4.
- Lund Y., Nissen M., Rafaelsen OJ. Long-term lithium treatment and psychological functions. *Acta Psychiatr Scand* 1982; 65: 233-44.
- Møllerup ET. Time course of lithium effects. In: Emrich HM, Aldenhoff JB, Lux HD, eds. *Excerpta Medica* 1982: 222-7.
- Plenge P., Rosenberg R. 3 H-imipramine binding sites in platelets from psychiatric patients. *Psychiatry Res* 1982; 7: 221-7.
- Vendsborg PB, Rafaelsen OJ. Lithium and endocrinology. In: Beaumont PJV, Burrows GD, eds. *Handbook of psychiatry and endocrinology*. Elsevier 1982: 305-23.
- Mikkelsen PL, Clemmesen L., Lund H., Bolwig TG, Rafaelsen OJ. Hyposalivation after single doses of antidepressants. *Int Pharmacopsychiatry* 17; (suppl): 35-42.
- Mogensen J., Jørgensen OS, Divac I. Synaptic proteins in frontal and control brain regions of rats after exposure to spatial problems. *Behav Brain Res* 1982; 5: 375-86.
- Plenge P. Lithium effects on rat brain glucose metabolism in vivo. Effects after administration of lithium by various routes. *Psychopharmacology* 1982; 77: 348-55.
- Møllerup ET. 3 H-imipramine high-affinity binding sites in rat brain. Effects of imipramine and

- lithium. *Psychopharmacology* 1982; 77: 94-7.
- Mellerup ET, Bolwig TG, et al. Lithium treatment: does the kidney prefer one daily dose instead of two? *Acta Psychiatr Scand* 1982; 66: 121-8.
 - Rafaelsen OJ. Lithium effects on calcium, magnesium and phosphate in man: effects on balance, bone mineral content, faecal and urinary excretion. *Acta Psychiatr Scand* 1982; 66: 361-73.
- Rafaelsen OJ. Thudichum: The founder of neurochemistry. In: Rose F., Bynum WF, eds. *Historical Aspects of the Neurosciences*. New York: Raven Press 1982: 293-305.
- Rosenberg R. Na-independent and Na-dependent transport of neutral amino acids in the human red blood cell. *Acta Physiol Scand* 1982; 116: 321-30.
- Mellerup ET, Plenge P. Specifik høj affinitet binding af ^3H -imipramin i hjerne- og trombocyt-membraner. *Nord psykiatr Tidsskrift* 1982; 36: 227-30.
- Rosenkilde P., Mogensen E., Centervall G., Jørgensen OS. Peaks of neuronal membrane antigen and thyroxine in larval development of the Mexican axolotl. *Gen Comp Endocrin* 1982; 48: 504-14.
- Schou M., Amdisen A., Thomsen K., Vestergaard P., Hetmar O., Mellerup ET, Plenge P., Rafaelsen OJ. Lithium treatment regimen and renal water handling: the significance of dosage pattern and tablet type examined through comparison of results from two clinics with different treatment regimens. *Psychopharmacology* 1982; 77: 387-90.

Ole J. Rafaelsen

Patologi

I: Neuropatologisk Institut

Stab:

Direktør: L. Klinken. Lektorer: N.H. Diemer og H. Laursen (orlov). Kandidatstipendiat: D. Ekstöm von Lubitz. Fondslønnet videnskabelig medarbejder: Halina Offner.

Teknisk-administrativt personale: 10.

Forskningsvirksomhed:

Instituttet arbejder både med eksperimentel og klinisk neuropatologisk forskning. En del af forskningen foregår på basis af instituttets servicevirksomhed overfor Rigshospitalet og Retsmedicinsk institut.

Følgende projekter er udført eller under gennemførelse:

a) Ultrastrukturelle immunhistokemiske undersøgelser af lokaliseringen af serumproteiner ved hjerneødem efter cerebral iskæmi fortsættes i samarbejde med Neuropathological Laboratory NINCDS Bethesda, Maryland, U.S.A. Ved hjælp af immunhistokemiske undersøgelser på elektronmikroskopisk niveau (PAP-teknik) undersøges den ultrastrukturelle lokalisering af serumproteiner optages i hjernen ved postiskæmisk ødem.

b) Kvantitative ultrastrukturelle (stereologiske) undersøgelser af regioner med selektivt neurontab efter cerebral iskæmi (Dag K.J. Ekström og N.H. Diemer). Ultrastrukturel undersøgelse og stereologisk kvantitering af hippocampus CA-1 neuronerne har vist, at de tidligste forandringer sker i disse neuroners dendritfelter, idet der bl.a. er tale om et fald i antallet af synapsevesikler samt forekomst af membranbrud. Undersøgelser med traceren horseradish peroxidase har vist transport af denne fra ekstracellulær rummet ind i de postsynaptiske terminaler. Undersøgelserne fortsætter med beskrivelse og kvantitering af de ultrastrukturelle forandringer i CA-1 neuronerne, efter at der forud for den cerebrale iskæmi er foretaget afbrydelse af innervationen til disse celler.

c) Undersøgelser af neurotransmitteren glutamats betydning for nervecelletabet i hippocampus efter cerebral iskæmi (M. Balslev Jørgensen, F. Fryd Johansen og N.H. Diemer). Gennem flere år har vi til undersøgelse af neurontabet efter cerebral iskæmi anvendt en rottemodel, hvor man finder et reproducerbart tab af nerveceller bl.a. i hippocampus. Vore undersøgelser af højaffinitets-optagelsen af glutamat i hippocampus tyder på, at de postsynaptiske terminaler er selektivt vulnerable, mens de præsynaptiske

terminaler er langt mere resistente. Ud fra en teori om, at excessiv frigørelse af glutamat fra sidstnævnte terminaler under iskæmien forårsager en beskadigelse af de postsynaptiske terminaler, fortsætter vore undersøgelser med forsøg på at forebygge iskæmi-skaden, dels ved afbrydelse af innervationen til CA-1 cellerne, dels ved indgift af transmitter antagonist.

d) Eksperimentelle undersøgelser af interneuronerne i hippocampus ved cerebral iskæmi (F. Fryd Johansen, M. Balslev-Jørgensen og N.H. Diemer). Vore undersøgelser har vist, at interneuronerne i hippocampus overlever 20 minutters cerebral iskæmi, mens pyramidecellerne i CA-1 for 90% vedkommende går tabt. Undersøgelserne fortsætter med at klarlægge om også interneuronerne i CA-3 er iskæmiresistente, og i så tilfælde, om resistensen kan forklares af en innervation, der afviger fra de vulnerable pyramidecellers.

e) Undersøgelse af hjernespateltryk (fokal iskæmi) indflydelse på den regionale cerebrale blodgennemstrømning, glukoseomsætning, blod-hjernebarriere og morfologi (J. Rosenørn, Neurokirurgisk Afdeling KAS-Glostrup og N.H. Diemer). Rottehjernens regionale blodgennemstrømning (målt kvantitativt autoradiografisk med ¹⁴C jodantipyrin) nedsættes udtalt allerede ved et lokalt spateltryk på 30 mm Hg. Opretholdes dette tryk i mere end 20 minutter udvikles et kortikalt infarkt. Størrelsen af infarkt søges mindsket, dels ved kortvarige afbrydelser af spateltrykket, dels ved behandling af dyrene med indometacin, barbiturat og andre metaboliske depressorer.

f) Undersøgelse af rottehjernens regionale blodgennemstrømning og glukoseomsætning efter subaraknoidalblødning (N.A. Svendgaard, J. Brismar, T. Delgado, Neurokirurgisk Afdeling i Lund og N.H. Diemer). En subaraknoidal blødning simuleres ved injektion af blod i cisterna magna. Bilateral vertebral angiografi har vist, at den fremkaldte karspasm først ophører 5 dage senere. Vore kvantitative autoradiografiske undersøgelser har påvist områder med forøget glykolyse og nedsættelse af gennemblødningen, tydende på anaerob glykolyse. Undersøgelserne fortsætter med en klarlægning af det sympato-adrenale systems indflydelse på udviklingen af vasospasme, idet der foretages adrenal medullectomi, kranial sympatektomi og generel kemisk sympatektomi. Effekten af disse procedurer kontrolleres ved undersøgelse af det regionale glukosestofskifte og gennemblødningen.

g) Undersøgelse af den primære og sekundære virkning af lokal injektion af glutamatagonisten Ibotensyre på hjernens regionale glukosestofskifte og blodgennemstrømning (K. Fuxe, C. Owman, J. Anderson, Histologisk Afdeling, Lund og N.H. Diemer). Efter injektion af Ibotensyre i en hjerneregion stimuleres ikke blot glukosestofskiftet i denne

region men også i de forbundne regioner. Vore undersøgelser tyder på, at denne stimulation fortsætter i op til flere dage efter injektionen af Ibotensyre og en mulig dissociation mellem glukosestofskifte og gennemblødningsforandringer undersøges i øjeblikket, dels i de primært, dels i de sekundært stimulerede regioner.

h) Autoradiografisk undersøgelse af rottehjernens regionale glukoseomsætning og blodgennemstrømning efter cerebral iskæmi (A. Gjedde, E. Siemkowicz og N.H. Diemer). De kvantitative autoradiografiske studier over blodgennemstrømningen og hjernens regionale glukoseforbrug fortsættes.

i) Autoradiografisk bestemmelse af rottehjernens lokale glukosekoncentration og »lumped constant« (A. Gjedde og N.H. Diemer). Ved anvendelsen af traceren 3-0-Methylglykose har vi udarbejdet en autoradiografisk teknik til bestemmelsen af ovennævnte variable. Mulige ændringer af disse undersøges i øjeblikket ved fokale kainsyreinducerede kramper og ved åbning af blod-hjernebarrieren hos rotter.

j) Autoradiografisk bestemmelse af K_t og T_{max} ved kainsyreinducerede kramper (A. Gjedde og N.H. Diemer). Ved hjælp af vores dobbeltisotopteknik til samtidig bestemmelse af hjernens regionale blodgennemstrømning og glukosestofskifte foretages bestemmelser af K_t og T_{max} ved kainsyreinducerede limbiske kramper.

k) Ultrastrukturelle undersøgelser over hypofysesvulster og immunhistokemisk påvisning af hormonindholdet i granula fortsættes (S. Holck, Rigshospitalets afdeling for patologi, H. Laursen og L. Klinken).

l) Undersøgelser over intrakranielle svulsters morfologi ved hjælp af elektronisk billedanalyse. D. Christensen, H. Laursen og L. Klinken har afsluttet et arbejde over sammenhængen mellem meningeomers celletæthed og cellekerneareal og disse tumors recidivtilbøjelighed. N.H. Diemer, F. Gjerris og L. Klinken har afsluttet et arbejde over sammenhængen mellem en række gliomers kernetæthed og kerneareal og overlevelsessandsynligheden efter operation. Undersøgelserne agtes fortsat med instituttets udvidede udstyr til elektronisk billedanalyse.

m) Undersøgelse af blod-hjernebarrierens permeabilitet ved eksperimentelt fremkaldt encefalomyelitis. (H. Offner, G. Konat og L. Klinken). Der er indgået et samarbejde med O. Paulson og M. Juhler, Rigshospitalets neuromedicinske afdeling, om fortsættelse af disse undersøgelser.

n) Sammen med O. Paulson og M. Nedergaard har L. Klinken afsluttet et arbejde over »Sekundær hjernestammeblødning ved cerebrale katastrofer«.

o) Sammen med P. Kier, øjenafdelingen, Københavns amts sygehus i Gentofte, og O.A. Jensen, Øjenpatologisk institut, har L. Klinken afsluttet et

arbejde, hvor man for første gang har undersøgt hjernens histologi ved dominant opticusatrofi (Kiers opticus atrofi).

p) Sammen med R. Albrechtsen og U. Wewer, Patologisk-Anatomisk institut, har L. Klinken påbegyndt en undersøgelse af forekomsten af laminin i intrakranielle svulster.

Publikationer:

Diemer NH. Quantitative morphological studies of neuropathological changes. Part I. CRC Critical Reviews in Toxicology 1982; 10: 215-263.

– Quantitative morphological and autoradiographical studies of neurotoxicological changes. In: New Toxicology for Old. Arch Toxicol 1982; Suppl. 5: 94-95.

– Kainic acid induced neurone damage in the rat hippocampus depends on the plasma glucose level during the seizures. Acta neurol scand 1982; 66: 719.

– Kainic acid induced neurone damage in the rat hippocampus depends on the plasma glucose level during the seizures. IXth Int Congr Neuropath 1982; 44.

– & von Lubitz, DKJ Ekström. Horse radish peroxidase (HRP) study of postischæmic neuronal membrane damage in the CA-1 region of rats' hippocampus. IXth Int Congr Neuropath 1982; 64.

Gjerris F., Klinken L., Haase J., Bang F. Tumour cells in the ventricular cerebrospinal fluid in children with medulloblastoma. Int Soc for Paed Neurosurg. Abstract. 1982; September.

Jørgensen MB, Diemer NH. Unaltered glutamate high affinity uptake in hippocampal CA-1 dendritic fields after cerebral ischemia in the rat indicates primary affection of dendrites. IXth Int Congr Neuropath 1982; 194.

– Selective neuron loss after cerebral ischemia in the rat: possible role of transmitter glutamate. Acta neurol scand 1982; 66: 536-546.

Konat G, Offner H. Density distribution of myelin fragments isolated from control and multiple sclerosis brains. Neurochem Int 1982; 4: 241-246.

– Effect of serum on the isolated CNS myelin membrane. Neurochem Int 1982; 4: 143-147.

– CNS myelin in multiple sclerosis. 2nd Int Symp on Myelination and Demyelination, Varna, pp 30-31.

– Density distribution of myelin fragments isolated from control and multiple sclerosis brains. Jubilee Conference on Multiple Sclerosis, Scientific Abstracts, Copenhagen, p 45.

– Effect of serum on the isolated CNS myelin mem-

- brane. Jubilee Conference on Multiple Sclerosis, Scientific Abstracts, Copenhagen, p 46.
- Offner H, Lev-Ram V., Cohen O., Schwartz M., Cohen IR, Sela B-A. Abnormalities in brain myelin of rabbits with experimental autoimmune multiple sclerosis-like disease induced by immunization to gangliosides. *Acta neurol scand* 1982; 66: 568-574.
 - Kirino T., Suzuki R., Laursen H., Yamaguchi T., Klatzo I. Effects of a brief cerebral ischemia in the gerbil hippocampus. *Stroke* 1982; 13: 117.
 - Lauritzen M., Jørgensen MB, Diemer NH, Gjedde A., Hansen AJ. Persistent oligemia of rat cerebral cortex in wake of spreading depression. *Ann neurol* 1982; 12: 469-74.
 - Laursen H. Cerebral vessels and glial cell in liver disease. Thesis *Acta neurol scand* 1982; 65: 381-412.
 - Diemer NH. Brain capillaries in normal and hyperammonemic rats. *Stereology* 82, Sheffield.
 - Offner H., Konat H. Myelinolytic activity of serum. 2nd Int Symp on Myelination and Demyelination, Varna, 1982: 28-29.
 - Sela B-A, Konat G., Elevated ganglioside concentration in serum and peripheral blood lymphocytes from multiple sclerosis patients in remission. Jubilee Conference on Multiple Sclerosis, Scientific Abstracts, Copenhagen 1982: 70.
 - Reiman I, Christensen SB, Diemer NH. Observation of reversibility of glycosaminoglycan depletion in articular cartilage. *Clin orthop* 168: 258-264.
 - Rosenørn J. Relation between reduced rCBF produced by self-retaining brain retractor pressure and the risk of brain cell damage in rats. 34th Ann Meet Scand Neuro Soc 1982: June.
 - Diemer NH. Development of cortical infarcts after graded brain retractor pressure in the rat. IXth Int Congr Neuropath 1982: 123.
 - Diemer NH. Reduction of regional cerebral blood flow during brain retraction pressure in the rat. *J Neurosurg* 1982; 56: 826-829.
 - von Lubitz D.K.J. Ekström, Diemer NH. Complete cerebral ischaemia in the rat: an ultrastructural and stereological analysis of the distal stratum radiatum in the hippocampal CA-1 region. *Neuropath and Appl Neurol* 1982; 8: 197-215.
 - Ultrastructure and morphometry of the postischaemic changes in hippocampal CA-1 region and in the III and IV layer of the parietal cortex of the rat. IXth Int Congr Neuropath 1982: 192.
 - Ultrastructural and stereological analysis of the postischaemic changes in the synapses of the distal stratum radiatum in the CA-1 region of rat's hippocampus. IXth Int Congr Neuropath 1982: 193.

Inviterede foredragsholdere:

Lektor N.H. Diemer har gæsteforelæst ved Neuro-pathological Laboratory, NINCDS, Bethesda, Maryland, marts 1982.

Nils Henrik Diemer

2: Øjenpatologisk Institut

Stab:

Professor: O.A. Jensen. Konsulent: S. Ry Andersen. Teknisk-administrativt personale: 4.

Forskningsvirksomhed:

Institutets forskningsaktiviteter omfatter hovedsagelig okulær onkologi, hornhindelidelser og histopatologisk specialmetodik. Som eksempler på Institutets forskning skal nedennævnte emnegrupper anføres:

Okulær onkologi:

Vore onkologiske arbejder er baseret på, at Institutet er center for histopatologiske undersøgelser af øjne og væv fra øjne og øjenomgivelser fra hele landet. Institutet koordinerer diagnostikken af alle danske tilfælde af maligne melanomer (pigmenterede kræftsvulster i øjet). Patienter, der er suspekte for sådanne svulster, undersøges på Institutets tumorstation (Ry Andersen & O.A. Jensen). Siden 1942 er disse tilfælde registreret i et manuelt register og fra 1980 registreres alle tilfælde på EDB (O.A. Jensen & Margit Johannessen). Baseret på det indkomne materiale fra fjernede øjne undersøges tumorer løbende histopatologisk, histokemisk og elektronmikroskopisk (Ry Andersen & O.A. Jensen).

Da steroidreceptorer, specielt østrogenreceptorer, er fundet i maligne hudmelanomer, er en undersøgelse, biokemisk og immun-histokemisk, i samarbejde med Fibigerlaboratoriet (Per Briand, Susan Thorpe) af sådanne receptorer mulige tilstedeværelse i øjnmelanomer påbegyndt (O.A. Jensen).

Sammen med Institut for Neurobiologi, Göteborgs Universitet (Sven-Olov Molin, Lars Rosengren) er en immun-histokemisk undersøgelse påbegyndt af eventuelt indhold af S-100 protein i maligne øjnmelanomer og andre øjentumorer (O.A. Jensen).

P. Vangsted fortsætter sine undersøgelser af patologiske forandringer i museøjne efter kraftig ultraviolet bestråling.

Hornhindelidelser:

Undersøgelse af polymorfnukleære leukocyters betydning for humane, hensmeltende, centrale hornhindsår:

En særlig type hornhindsår kan opstå hos patienter, der lider af kroniske bindevævslidelser, recidiverende viruskeratiter eller kemiske ættskader. Sårene er karakteriseret ved en fremadskridende hensmeltning af hornhindens væv, hvilket forårsager et smertende, blindt øje. Behandlingen af disse sår har længe været et alvorligt problem, idet gængs terapi er uden virkning.

Den normale hornhinde (cornea) er karløs (avaskulær), ligesom de centrale skader i cornea i lang tid forbliver karløse. Dette har til følge, at betændelsesceller fx. de polymorfnukleære leukocyter kun når frem til cornea via tårefilmen. Nært til det centrale sår, kan cellerne frigøre vævsnedbrydende enzymer, ligesom de gør i normale betændelsesreaktioner. På grund af corneas avaskulære tilstand er mængden af enzyminhæmmere, specielt α -1-antitrypsin og α -2-macroglobulin imidlertid ikke altid tilstrækkelig høj til at forhindre en for stærk, uønsket enzymvirkning. Der er derfor mulighed for, at enzymerne »løber løbsk« i disse specielle sår, og at cornea derved sættes i en hensmeltende tilstand udover den nedbrydning, som var nødvendig for at rense den initiale sårregion.

På Øjenpatologisk Institut har vi studeret samspillet mellem granulocytenzymet og serumantiproteaserne α -1-antitrypsin og α -2-macroglobulin. Ved hjælp af microimmun-electroforetiske målemetoder sammenholdt med histologiske og elektronmikroskopiske studier af hornhindens (O.A. Jensen & J.U. Prause) med centrale hensmeltende sår, har vi færdiggjort et arbejde, i hvilket det har været muligt at vise dele af samspillet mellem de vævsnedbrydende enzymer og serumantiproteaserne. I forbindelse med arbejdets afslutning har det ligeledes været muligt at anviser nye terapeutiske metoder.

Sjögren's syndrom:

Den næsthøypigste bindevævslidelse er Sjögren's syndrom. Lidelsen er karakteriseret ved en generaliseret kirteldysfunktion på autoimmunbasis. Lidelsen karakteriseres som primær mb. Sjögren, hvis man initialt finder tørre øjne (keratoconjunctivitis sicca) og tør mund (xerostomi). Lidelsen betegnes som sekundær, hvis en af de før omtalte tilstande findes, enten sammen eller hver for sig, sammen med en systemisk bindevævslidelse.

På Øjenpatologisk Institut (J.U. Prause) har vi gennem flere år studeret patienter med keratoconjunctivitis sicca. For tiden undersøges forskellige medicinske indflydelser på tårsekretionen målt ved

dels kliniske tests, såsom tårers stabilitet, dels ved biokemiske undersøgelser over tårefilmens indhold af bakterienedbrydende enzymer (lysozym) og proteiner. Disse undersøgelser sker i samarbejde med Medicinsk afdeling Tagensvej (R. Manthorpe) og øjenafdelingen på Rigshospitalet (S. Hagen Pedersen).

I samarbejde med Kirsten Marner, Hvidovre hospital studerer O.A. Jensen og J.U. Prause fortsat de histologiske forandringer hos patienter med mb. Sjögren.

Engangs-kontaktlinser:

Bløde kontaktlinser har været i brug i mange år. Det er karakteristisk for bløde kontaktlinser, at de, uanset at de bæres som daglinser eller som døgnlinser, skal steriliseres hver gang linserne har været taget ud af øjet. I forbindelse med disse sterilisationer sker der ofte en denaturering af tåreproteiner, og der opbygges efterhånden belægninger på kontaktlinserne. Der er mange undersøgelser, som tyder på, at netop indholdet af denaturerede egen-proteiner forårsager de komplikationer i form af allergiske øjenreaktioner, som ses i forbindelse med længere tids kontaktlinsebæring. Fornylig er der udviklet en dansk engangs-linse, der kan bæres døgnet rundt i 14 dg., hvorefter den bortsmides. Herved undgår man i teorien, at patienten får forurenset øjet, og at der opbygges belægninger indeholdende denaturerede egen-proteiner.

På Øjenpatologisk Institut (J.U. Prause & H. Iversen) har vi undersøgt belægningen på de første klinisk benyttede kontaktlinser og har kunnet vise, at belægningerne ikke morfologisk adskiller sig fra kendte belægninger, og at de synes hovedsageligt at være opbygget af tårefilmens eget slimlag.

Instituttet er p.t. igang med en større klinisk afprøvning af kontaktlinserne i samarbejde med Rigshospitalet og Frederiksberg hospital.

Stipendiat Isa Jacobsen har undersøgt Bowman's membran elektronmikroskopisk efter en speciel præparationsmetode.

Conjunctival forurening hos Stålvalseværks-arbejdere:

J. Lundh (Det Danske Stålvalseværk), Helle Poulsen, J.U. Prause og O. Winding (Hygiejnisk Institut) foretager undersøgelser over Stålvalseværksarbejderes slimhindebelastning ved kliniske tests, biokemiske undersøgelser af tårefilmen og scanning-elektronmikroskopiske undersøgelser af tåreprovers partikelindhold og deres indhold af tungmetaller.

Undersøgelse af vitrectomi-materiale:

Vitrectomi er en ret ny operationsmetode til fjernelse

af ukklarheder i øjets glaslegeme. Det drejer sig særligt om følgetilstande ved sukkersyge og efter øjenlæsioner. Siden denne operations indførelse har Instituttet (O.A. Jensen & J.U. Prause) undersøgt løbende det fjernede materiale med henblik på dets natur, dels histokemisk, dels scanning-elektronmikroskopisk. Da fiksering af materialet er afgørende, er en speciel metodik til fiksering og videre præparering under udarbejdelse. Arbejdet foretages i samarbejde med H. Scherfig, Rigshospitalets øjenafdeling og O. Winding, Hygiejnisk Institut.

Histopatologiske undersøgelser af mumificeret humant væv:

Instituttet har gennem flere år undersøgt humant væv fra arkæologiske fund af såvel mumier som moselig. Ved undersøgelserne har man søgt at finde optimale metoder til rekonditionering, fiksering og farvning af det mumificerede væv.

Undersøgelserne har foreløbig ført til forbedrede metoder, og med disse undersøges (Ry Andersen) for tiden mumificerede grønlandske øjne i samarbejde med J. Hart Hansen, Københavns Amts Sygehus i Gentofte og J.U. Prause, og væv fra moselig i samarbejde med P. Geertinger (Retsmedicinsk Institut) og E. Munksgaard (Nationalmuseet).

Publikationer:

Andersen S Ry. Intraocular epithelial tumors and cysts. I: Garner A & Klintworth, G K, eds. Pathobiology of ocular disease. A dynamic approach. New York 1982; Part A: 635-650.

– Litrićin Olga, Sobin L H. Typologia histologica WHO tumorum oculi eiusque adnexorum latine reddita. Numerisque disposita. A Latin translation and coded compendium of the World Health Organization's histological typing of tumours of the eye and its adnexa. Acta Ophthalmol 1982; Suppl. 154 og Acta Pathol 1982; Suppl. 280.

Arnbjerg J., Jensen O.A. Spontaneous microphthalmia in two Doberman puppies with anterior chamber cleavage syndrome. J Am Anim Hosp Ass 1982; 18: 481-484.

Gimsing P., Frost-Larsen K., Isager H., Manthorpe R., Prause J.U. Cobalamin binding proteins in serum and saliva from patients with Sjögren's syndrome. Scand J Rheumatol 1982; 11: 1-4.

Jensen, O.A. Malignant melanomas of the human uvea. 25-year follow-up of cases in Denmark, 1943-1952. Acta Ophthalmol 1982; 60: 161-182.

– Norn M. S. Spheroid degeneration of the conjunctiva. Histochemical and ultrastructural examination. Acta Ophthalmol 1982; 60: 79-92.

Nielsen Højgaard N., Jensen O.A., Hart Hansen J. P. Maligne øjentumorer i Grønland 1945-1979. Ugeskr Læger 1982; 144: 541-542.

Pedersen B., Møller Andersen S., Klauber A., Ottovay E., Prause J. U., Zhong Chen, Norrild B. Secretory IgA specific for herpes simplex virus in lacrimal fluid from patients with herpes keratitis – a possible diagnostic parameter. Br J Ophthalmol 1982; 66: 648-653.

Prause J.U., Jensen O.A. Studies on human corneal ulcers treated with histoacrylic glue. Morphological studies of a successful and unsuccessful membrane. Acta Ophthalmol 1982; 60: 547-556.

– Frost-Larsen K., Isager H., Manthorpe R. Tear absorption into the filter-paper strip used in the Schirmer-I-test. A methodological study and a critical survey. Acta Ophthalmol 1982; 60: 70-78.

O.A. Jensen

3: Patologisk-anatomisk Institut

Stab:

Professorer: Torben Schiødt og Jakob Visfeldt. Lektorer: Ole Werdelin, Poul Faarup, Tove Nørgaard (orlov), Reidar Albrechtsen, Mogens Spang-Thomsen, Folmer Elling, Morten Nielsen og Keld Danø. Klinisk assistent: Svend Aage Engelholm. Seniorstipendiat: Lars Søegaard Nielsen. Kandidatstipendiat: Nils Brünner, Søren Buus, Peter Kristensen og Jan Grøndahl Hansen. Fondslønnede forskningsstipendiat: Lars Skriver og Peter A. Andreasen. Scholarstipendiat: Ellen Friche Nielsen. Tandlægestuderende: Peter Boy Andresen. Frivillig videnskabelig assistent; Ulla Wewer.

Teknisk-administrativt personale: 28.

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsaktivitet omfatter hovedsageligt *kræftforskning, immunologisk forskning, undersøgelser af nyresygdomme 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 enzymer 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 kemoterapeutica. 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 undersøgelser foretages i samarbejde med inden- og udenlandske forskere. Undersøgelser har vist, at rottens blommesæktumorer 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 blommesæktumorer, 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 dels eksperimentelle undersøgelser af en immunologisk nyrelidelses årsag og udvikling, idet baggrunden for en ernæringsbetinget nekrotiserende glomerulonefritis undersøges på grise. Herudover foretages undersøgelser over nyrens lymfedrænage under eksperimentelle ødemtilstande. Tillige foretages lokaliseringsundersøgelser over et enzym i nyren, kallikrein, der med enzym-histokemiske og immunologiske undersøgelser lokaliseres i såvel humane nyrer som i dyrek eksperimentelle forsøg. Endelig foretages ultrastrukturelle undersøgelser af den initiale udvikling af ochratoxin A-induceret porcine nephropathi. Disse undersøgelser har komparativ betydning, idet ochratoxin, der er varmestabilt, forekommer i den humane fødekæde.

Ultrastrukturelle undersøgelser foretages i samarbejde med eksperimentelt arbejdende patologer og klinike-

re. Undersøgelserne omfatter dels ultrastrukturen af ciliebærende celler fra luftvejene hos patienter med nedsat ciliefunktion, dels undersøges urinvejsepitellets 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.

Der udføres elektronmikroskopiske og immunhistokemiske undersøgelser af toksinogen Pasteurella multocida-induceret atrofisk rhinitis hos svin med henblik på at belyse ætiologi og patogenese. I den anvendte eksperimentelle model viser det sig, at der på trods af, at der ikke kan konstateres en infektiøs betinget inflammation af conchae, sker en aktivering af osteoklaster med en knogle resorption til følge samtidig med en hæmning af osteoid syntesen.

Ved infektion med leverikter (Fasciola hepatica) hos kvæg ses en udvikling af bindevæv i leveren, selv om det fibroserende område ikke har været i kontakt med ikter. Udviklingen af bindevæv skyldes muligvis en påvirkning af vævet med prolin. Der foretages ultrastrukturelle undersøgelser af collagen syntese i de tidlige stadier af F. hepatica infektion i et modelsystem, hvor også biokemiske parametre søges belyst.

Andre undersøgelser. Disse er omtalt sidst i det følgende afsnit, hvortil henvises.

A. Kræftforskning:

Biokemiske mekanismer bag vævsdestruktion og invasiv vækst ved cancer. (P.A. Andreasen, P.B. Andresen, K. Danø, J.G. Hansen, P. Kristensen, L.S. Nielsen, L. Skriver).

Et karakteristisk træk ved de fleste cancersygdomme er, at cancercellerne ukontrolleret vokser ind i det omgivende normale væv, ødelægger det, og derved spredes i organismen. Dette er en af årsagerne til, at cancersygdommene ubehandlet næsten altid har et dødeligt forløb. Mekanismerne bag denne nedbrydning af det normale væv er endnu for en stor del ukendte.

I den normale organisme foregår der ligeledes nedbrydning af væv, men det sker tilsyneladende på en mere kontrolleret måde end ved cancer. Eksempelvis nedbrydes brystkirtelvæv ved en hormonreguleret proces efter diegivningens ophør (hos en mus på ca. 20 g forsvinder der således ca. 1 g brystkirtelvæv i løbet af den første uge efter diegivningens afslutning). Under den normale graviditet foregår ligeledes en vævsnedbrydning, hvor livmodervæv nedbrydes og erstattes med moderkagen. Også opklaringen af mekanismerne bag den normale vævsnedbrydning er idag på et indledende stadium.

Ud fra en hypotese om, at de basale mekanismer for vævsnedbrydning hos cancerpatienter og i den normale organisme er de samme (eller i hvert fald har store lighedspunkter) har vi på tumorbiologisk laboratorium parallelt undersøgt vævsnedbrydningsmekanismer i relation til cancer og normalfysiologisk. Arbejdet er foregået i nært samarbejde med Jesper Zeuthen, Novo Forskningscenter, K. Kalsoft, Institut for Human Genetik, Århus Universitet, L.-I. Larsson, Institut for Medicinsk Biokemi, Århus Universitet, E. Dabelsteen, Københavns Tandlægehøjskole, H. Birkedal-Hansen, University of Alabama og L. Wilson, University of Cape Town.

Et fællestræk for vævsnedbrydning under forskellige forhold synes at være, at cellerne udskiller enzymer, der nedbryder den matrix af bl.a. proteiner, som omgiver cellerne. Denne matrix er nødvendig for vævenes funktion, og når den ødelægges går cellerne til grunde. På en endnu ukendt måde reguleres denne proces (måske ved hjælp af enzymer-hæmmere), så f.eks. cancercellerne ikke ødelægges cancer-vævet selv, men kun det omgivende, normale væv. I den normale organisme er udskillelsen af proteolytiske enzymer endvidere underkastet en nøjagtig regulation, f.eks. af hormoner, med mekanismer der for en stor del endnu er ukendte.

På tumorbiologisk laboratorium har vi især undersøgt et enzymsystem, der resulterer i dannelse af enzymet plasmin, der kan nedbryde de fleste typer af proteiner. Et inaktivt forstadium til plasmin (plasminogen) findes i relativt store mængder uden for cellerne næsten overalt i organismen. Plasmin kan dannes lokalt ved, at cellerne udskiller et enzym, der aktiverer plasminogen (en plasminogen aktivator). Nye undersøgelser har vist, at i hvert fald en plasminogen aktivator findes som inaktivt proenzym, en proaktivator. Den udskilles fra cellerne i denne inaktive form, der selv skal aktiveres, før den kan aktivere plasminogen.

Enzymsystemet har karakter af en såkaldt kaskadereaktion, der bl.a. indebærer en kraftig forstærkningseffekt (udskillelse af et enkelt proaktivator molekyle fra en celle kan føre til nedbrydning af mange proteinmolekyler) og kan reguleres af faktorer, der hæmmer eller forstærker de enkelte trin i reaktionen. Det er netop i disse regulationer af processerne, at de afgørende forskelle mellem normalfysiologisk nedbrydning og vævsnedbrydning som følge af cancer synes at ligge.

Et vigtigt værktøj i undersøgelserne af dette enzymsystem har været udvikling af både poly- og monoklonale antistoffer, der specifikt reagerer med de involverede enzymer. Antistofferne er blevet anvendt til oprensning og hæmning af enzymerne, samt til en række undersøgelser af deres intracellulære dannelse og deres extracellulære funktion. På denne måde er en kortlægning af enzymets forekomst i den normale

murine organisme samt i murine tumorer blevet fuldført og tilsvarende undersøgelser blevet påbegyndt i den humane organisme. De hidtidige fund støtter den omtalte hypotese om, at de biokemiske mekanismer for vævsnedbrydning i den normale organisme og ved cancer ligner hinanden, samt antagelsen af, at udskillelse af plasminogen-aktiverende enzymer er et led i disse processer. På længere sigt indebærer dette en række perspektiver for såvel diagnosen som behandlingen af cancersygdommene.

Eksperimentelle undersøgelser af udvikling af resistens imod cancer kemoterapeutika:

(Ellen Friche 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 Nis I. Nissen, Finseninstitutets Medicinske afdeling, har vi identificeret en række nye derivater, der tilsyneladende ikke pumpes ud af cellerne, hvorimod de derfor ikke kan forventes at ville 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 hormonerapi 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 tumorernes makroskopiske vækst matematisk på basis af Gompertz funktionen. Denne vækstbeskrivelse har vist sig velegnet til hurtig kontrol af tumorers vækststabilitet under serietransplantation i modelsystemet og som reference i terapiforsøg. Endvidere simplificeres beregning af terapi-induceret væksthæmning (growth delay), der er et mål for behandlingseffekt.

Tumorernes 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-cytometriske analyser endvidere værdifulde oplysninger om terapi-inducerede ændringer i tumorernes cellekinetik.

Det statistiske arbejde som er forbundet med den flow-cytometriske metode forestås af cand. stat. I.J. Christensen, Finsenlaboratoriet.

Som led i karakteriseringen af småcellede anaplastiske lungecarcinomer, 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 specieskift 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 hormonerapeutiske studier. Disse tumors steroidhormon receptorer (østrogen og progesteron) undersøges i samarbejde med Hans Skovgaard Poulsen, Kræftforskningsinstitutet, Århus.

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 solide 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 væstkurverne 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 stråleinducerede 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 kemoterapeutica 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 Brüner) udføres på mammacarcinomer. For at kunne dosere den planlagte hormonterapi nøjagtigt transplanteres tumorerne til kastrerede hannus, som derefter hormonsubstitueres med de ønskede doser. Serumhormon koncentrationen under behandling kontrolleres ved radio-immunoassay, 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.

Basalmembrankomponenten laminin:

(R. Albrechtsen og U. Wewer).

Vi har ved *in vivo* studier fundet holdepunkt for, at rottens blommesæcceller under embryogenesen kan induceres til dannelse af maligne tumorer, karakteriseret ved at producere store mængder basalmembranmateriale. Fra en rotteblommesæctumor (yolk sac carcinoma) har vi etableret og karakteriseret en cellelinie L2, der *in vitro* og *in vivo* som transplantable

asciteslinie har evnen til at producere en række basalmembrankomponenter. Vi har således kunnet påvise syntese af laminin, collagen IV, entactin, heparan sulfat- og noncartilage chondroitin sulfat proteoglykan. Endvidere er laminin og noncartilage chondroitin sulfat proteoglykan blevet isoleret og oprenset i samarbejde med E. Ruoslahti, E. Engvall, A. Oldberg (Cancer Research Center, La Jolla, USA). Denne cellelinie L2 er således en værdifuld model til studier af den normale basalmembran's biokemiske opbygning og dens funktion i normale og patologiske tilstande, og det er på denne baggrund at cellelinien L2 nu anvendes af en række forskere verden over. I fortsættelse af disse studier har vi gennem det sidste år arbejdet med isolering og oprensning af human laminin i biokemiske mængder ved hjælp af monoklonale hybridoma antistoffer.

En række undersøgelser har peget på betydningen af de forskellige basalmembrankomponenter i maligne tumorer vækstforhold, eksempelvis er det generelt accepteret, at basalmembranen per se repræsenterer en barriere mod spredning af tumorceller, og at delvis eller fuldstændig nedbrydning foregår under den invasive vækst. Samtidig synes tumorceller under deres vækst og metastasering selv at syntetisere basalmembrankomponenter, heriblandt laminin, og endog delvis reetablere en basalmembranlignende struktur omkring sig. Nyere iagttagelser peger også på, at laminin indgår som »attachment factor« når tumorceller skal etablere sig via blodstrømmen som metastaser i forskellige organer. Vi har på denne baggrund igangsat en række forskellige studier af maligne tumorer fra mennesker med henblik på nærmere at vurdere betydningen af basalmembrankomponenters rolle under den maligne vækst herunder såvel invasion som spredning af tumorcellerne,

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):

(T. Schiødt).

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, tumorenes anaplasigraderes og lymfocyt/plasmacelle-infiltrationens betydning for diagnosen og især for patientens prognose vurderes.

B. Immunologi:

(O. Werdelin og Søren Buus).

Evnen til at udføre et immunsvaret på almindeligt forekommende antigener er arveligt styret. De pågældende gener benævnes immunresponsgener, og er antagelig identiske med generne, der koder for individets vævstype. Formålet med laboratoriets arbejde er at klarlægge hvordan immunresponsgenerne kontrollerer immunsvaret. Vor arbejdshypotese er, at dette sker ved at immunresponsgenerne styrer makrofagers og makrofag-lignende cellers bearbejdelse af fremmede antigener. Vi har tidligere vist, at kemisk nært beslægtede antigener konkurrerer om et receptorelignende molekyle i makrofagen. Vi vil nu fortsætte med en direkte undersøgelse af nedbrydningsmønstret for det samme veldefinerede proteinantigen i makrofager af forskellig genetisk type i forventning om at finde forskelle i nedbrydningen. Vi vil endvidere v.h.a. en række forskellige ezyminhibitorer af makrofagernes proteinnedbrydende enzymer blokere disse i vævskultur og iagttagelse virkningen heraf på immunsvaret over for proteinantigener. Endelig vil vi fortsætte forsøgene med konkurrence mellem kemisk beslægtede antigener om receptormolekyler i makrofagen for at fastslå om disse receptorer er identiske med makrofagens Ia molekyler, som er molekyler, der kodes af immunresponsgenerne.

C. Nefrologi:

Eksperimentelle undersøgelser over nyrens lymfedrænage:

(P. Faarup).

Undersøgelserne omfatter en vurdering af lymfekarenes 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.

Histokemiske og immunologiske lokaliseringsundersøgelser over kallikrein i nyrevæv:
(K. Kimura).

Undersøgelserne omfatter dels en morfologisk lokaliseringsundersøgelse af et nyt enzym, Kallikrein, i nyrevæv fra dyr og mennesker, dels eksperimentelle undersøgelser over variation i aktiviteten af dette enzym i relation til variationer i elektrolytstofskifte og kredsløbsforandringer. De foreliggende korrelerede enzymologisk-immunologiske undersøgelser synes at give en betydelig sikkerhed i vurderingen af dette enzymesystems cellulære lokalisering og aktivitet.

Mykotoksiner:
(F. Elling).

Mykotoksiner produceres af skimmelsvampe. Skimmelsvampene kan vokse på korn- og madprodukter, som derved kontamineres med disse giftstoffer. Mykotoksinet, Ochratoxin A, der er en kraftig nyregift, forekommer jævnligt i dansk byg og dermed i danske svin. Da toksinet ikke nedbrydes ved varmebehandling, vil det optræde i den humane fødekæde. I samarbejde med dr. E. Lillehøj, New Orleans, USA, lektor B. Hald, Landbohøjskolen samt dr. F. Størmer, Oslo, foretages der undersøgelser med henblik på at belyse de tidlige ultrastrukturelle nyreskader hos svin samt at vurdere lever og nyrsers evne til at nedbryde toksinet.

D. Ultrastrukturelle undersøgelser:
(M.H. Nielsen).

Elektronmikroskopisk undersøgelse af ciliebærende celler fra luftvejene hos patienter med cilær dysfunktion herunder »Kartageners 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 mellemørebetændelse«. Lysmikroskopiske undersøgelser af levende ciliebærende celler fra disse patienter afslører i alle tilfælde en abnorm cilie motilitet. 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 cilie motilitet. De elektronmikroskopiske fund viser, at omkring en fjerdedel af patienterne har normal cilie ultrastruktur medens resten har forskellige strukturelle defekter

som ret nøje kan korreleres til den fundne *in vitro* cilie motilitet.

Immun-elektronmikroskopisk lokalisering af cellulære antigener på ultratynne cryo-snit v.h.j.a. guldkonjugerede antistoffer:

(M.H. Nielsen, L. Bastholm i samarbejde med Professor L.-I. Larsson, Institut for Medicinsk Biokemi, Århus Universitet).

Da præparering af væv/celler til elektronmikroskopi i almindelighed medfører at tilstedeværende antigener ødelægges, er der i afdelingen indarbejdet en metode hvorved såvel antigenicitet som ultrastruktur kan blive bevaret i tilstrækkeligt omfang i ultratynne vævsnit. Metoden skal i første omgang bruges til at bestemme den cellulære lokalisering af enzymer (plasminogenaktivatorer, som bl.a. dannes af cancerceller og som er af betydning for såvel fysiologisk som patologisk vævsnedbrydning (samarbejde med lektor, dr. med. Keld Danø og cand. scient. Lars Skriver, tumorbiologisk laboratorium). Undersøgelser som går ud på at fastlægge den subcellulære lokalisering af antigener ved visse autoimmunsygdomme er også i færd med at blive udført under anvendelse af samme teknik (samarbejde med cand. med. Niels Rasmussen, Øreafdelingen og dr. med. Allan Wiik, Rigshospitalet).

Elektronmikroskopisk røntgenmikroanalyse af intracellulære metalsalte i fibrøst væv:

(M.H. Nielsen i samarbejde med overlæge Stein Paulsen, Patologisk Institut og overlæge, dr. med. H. Emneus, Ortopæd-kirurgisk afdeling, Ålborg sydh.).

Patienter som får indopereret kunstige hofteled udvikler i visse tilfælde svær fibrose i bindevævet uden om hofteledet. Det synes som om metalsalte (krom, i mindre grad kobolt og zink) fra de indopererede metaldele (Vitalium), spiller en rolle for vævsændringerne, idet disse metaller kan påvises i stor mængde som krystallo-amorfe udfældninger i fagosomer i bindevæts celler. Det er uvist, hvorfor disse forandringer kun optræder hos en del patienter, og hvorfor vævsvenlige inerte metalforbindelser hos disse patienter udfældes i det omgivende væv.

E. Andre undersøgelser:

Bindevævsdannelse:
(F. Elling).

I samarbejde med dr. med. vet. E. Bindseil, Landbohøjskolen, og dr. med. F. Rank, Amtssygehuset i Herlev, undersøges de ultrastrukturelle forhold i forbindelse med udviklingen af bindevæv ved infektion med leverikter hos kvæg.

Knogledbrydning: (F. Elling).

I samarbejde med dr. med. vet. K.B. Pedersen, Statens Veterinære Serumlaboratorium, foretages der undersøgelser af udviklingen af sygdommen atrofisk rhinitis (nysesyge) hos svin. Sygdommen, der første gang blev beskrevet i 1830, er karakteriseret ved at muslingeбенet i næsen nedbrydes, hvorved næsen bliver skæv samtidig med at grisens vækst hæmmes. Sygdommen optræder overalt i svineproducerende lande, og har derfor stor økonomisk betydning. Årsagen til sygdommen har hidtil været ukendt, men de allersidste forskningsresultater viser, at toksinproducerende *Pasteurella multocida* kan reproducere sygdommen. Ved hjælp af elektronmikroskopiske, immunhistokemiske og enzymhistokemiske teknikker søges belyst mekanismen i udviklingen af denne sygdom, som har stor lighed med visse sygdomme med ukendte årsagsforhold hos mennesker.

Experimentel reproduktion af rheumatoid pleuritis hos mus: (P. Faarup og P. Fauerschou).

Undersøgelserne omfatter den første experimentelle reproduktion af rheumatoid pleuritis, som tidligere kun er iagttaget hos patienter, og har til formål at belyse mekanismen bag denne sygdom, specielt graden af humoral, respektive cellulær immunologi ved denne lidelse.

Variationer i glucose koncentrationen i pleurale effusioner indeholdende Rheumatoid Arthritis-celler: (P. Fauerschou).

Undersøgelsen foretages på patienter med rheumatoid pleuritis, lungetuberkulose og lungecancer, hvor der ud fra de foreløbige resultater synes at forekomme en relation mellem en reduceret glucosekoncentration i pleuravæsken (tidl. opfattet som specifik for pleural tuberkulose), øget LDH-aktivitet og øget proteinkoncentration i pleuravæsken, korreleret til en speciel morfologi af de neutrofile granulocytter (fremkomst af såkaldte rheumatoid arthritis-celler). Arbejdet er en fortsættelse af tidligere arbejder, hvor denne celletype blev påvist ved forskellige lidelser, og tentativt opfattes forandringerne som indicerende en ændret metabolisme intrapleuralt, fælles for de iøvrigt meget forskellige tilgrundliggende lidelser.

Redaktionsvirksomhed:

Professor, dr. med. J. Visfeldt er managing editor ved *Acta Path. Microbiol. Scandinavica*.

Lektor, dr. med. vet. F. Elling har redigeret udgivelsen af abstracts fra »Nordisk Mykotoksin Symposium« i tidsskriftet *NJF*.

Gæster:

Dr. Ross W. Stephens, Royal North Shaw Hospital, Sidney, Australien, har været gæst ved instituttet indtil 1.10. 1982. Dr. Kenjiro Kimura, 2. dept. Int. Med. University Hospital, Tokyo, har været gæst ved instituttet i hele 1982.

Rejser:

Læge Ulla Wewer har i perioden 1.1-1.3. 1982 været ansat som post-doctoral fellow på La Jolla Cancer Research Foundation, California, USA.

Publikationer:

- Albrechtsen R., Nielsen M.H., Skakkebæk N.E., Wewer U. Carcinoma in situ of the testis. Some ultrastructural characteristics of germ cells. *Acta pathol microbiol scand (A)* 1982; 90: 301-303.
- Brünner N., Visfeldt J. Histologic changes following oestradiol treatment of a hormone-responsive human breast carcinoma grown in nude mice. *Acta pathol microbiol immunol (A)* 1982; 90: 355-362.
- Christensen S., Brandt Hansen B., Faarup P. Functional and structural changes in the rat kidney by long-term lithium treatment. *Renal Physiol, Basel* 1982; 5: 95-104.
- Danø K., Dabelsteen E., Nielsen L.S., Kaltoft K., Wilson E.L., Zeuthen J. Plasminogen activating enzyme in cultured glioblastoma cells. An immunofluorescence study with monoclonal antibody. *J Histochem Cytochem* 1982; 30: 1165-1170.
- Faarup P., Winding O., Pilapil A., Grønvald J., Hegedüs V. Reversible changes in small infarcts of the rabbit kidney. *Scand J Urol Nephrol* 1982; 296-299.
- Gjerris F., Peitersen B., Nielsen K., Arends J., Hase J., Lindholm J., Wewer U., Albrechtsen R. Alfa-fetoprotein (AFP) og humant koriogonadotropin (HCG) som tumormarkører ved intrakranielle og intraspinal germinale tumorer. *Ugeskr Læger* 1982; 144: 1296-1299.
- Hegedüs V., Winding O., Grønvald J., Faarup P. Manufacturing-derived impurities in angiography. *Front in Eur Radiol* 1982; I: 109-123.
- Hegedüs V., Winding O., Grønvald J., Faarup P. The role of manufacturing impurities in angiography. *Excerpta Med (Intervention Radiol)* 1982; 3-8.
- Kaltoft K., Nielsen, L.S., Zeuthen J., Danø K. Monoclonal antibody that specifically inhibit a human M₅₂-52,000 plasminogen activating enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 3720-3723.
- Mygind N., Pedersen M., Nielsen M.H. Morphology of the upper airway epithelium. *Proctor/Andersen*

- eds *The Nose: Upper Airway. Physiology and the Atmospheric Environment*. Elsevier Biomedical Press 1982; 71-97.
- Nielsen, LS., Hansen JG., Skriver L., Zeuthen J., Kaltoft K., Wilson EL., Danø K. Purification of zymogen to plasminogen activator from human glioblastoma cells by affinity chromatography with monoclonal antibody. *Biochemistry* 1982; 21: 6410-6414.
- Nørgaard T. The nephron during altered sodium balance. Disp. København, DSR Tryk 1982.
- Pedersen KB., Bitsch V., Knox B., Meyling A., Elling F., Sørensen KJ. High-fever syndrome in pigs. *Vet Rec* 1981; 109: 537.
- Pedersen M., Morkassel E., Nielsen MH., Mygind N. Kartagener's syndrome. Preliminary report on cilia structure, function, and upper airway symptoms. *Chest* 1981; 80S: 858-860.
- Nielsen MH., Mygind N. Primary ciliary dyskinesia. A Preliminary comparison between ciliary motility and ultrastructure. *Mod Probl Paediat* 1982; 21: 68-78.
- Skriver L., Nielsen LS., Stephens R., Danø K. Plasminogen activator released as inactive proenzyme from sarcoma virus transformed murine cells. *Eur J. Biochem* 1982; 124: 409-414.
- Spang-Thomsen M., Vindeløv L., Christensen I., Visfeldt J., Nielsen A. Effect of single-dose x irradiation on growth delay and flow cytometric DNA distribution of a human colonic carcinoma transplanted to nude mice. In: Norman D. Reed ed. *Proc 3. Int Workshop on Nude Mice*. Gustav Fischer Verlag, New York, Stuttgart 1982; 665-673.
- Thomsen J., Tos M., Nielsen M., Balslev Jørgensen M. Bone destruction in inflammatory diseases of the ear. Cholesteatoma and Mastoid Surgery. *Proc IIInd Int Conf, Tel Aviv*. Kugler Publications, Amsterdam 1982; 397-411.
- Vindeløv LL., Spang-Thomsen M., Visfeldt J., Povlsen CO., Jensen G., Nissen NI. Clonal evolution demonstrated by flow cytometric DNA analysis of human colonic carcinoma grown in nude mice. *Exp Cell Biol* 1982; 50: 216-221.
- Visfeldt J., Strange L., Larsen J. Udskiftning af xylen med redestilleret petroleum i den histologiske teknik. *Ugeskr Læger* 1982; 141: 2365-2368.
- Wagner G., Willis EA., Bro-Rasmussen F., Nielsen MH. New Theory on the mechanism of erection involving hitherto undescribed vessels. *Lancet* 1982; 416-418.
- Werdelin O. Immune response genes. *Allergy* 1982; 37: 451-461.
- Chemically related antigens compete for presentation by accessory cells to T cells. *J Immunol* 1982; 129: 1883-1891.
- Wewer U. Characterization of a rat yolk sac carcinoma cell line. *Dev Biol* 1982; 93: 416-421.

Poul Faarup

Farmakologi

Farmakologisk Institut

Stab:

Professorer: Bertil Diamant (orlov), Eigill Hvidberg og Jens Schou. Lektorer: Chr. Broen Christensen, Sten Christensen, Sven Edelfors, Arne Geisler, Nina Grosman, Jens Aas Jansen, H.H. Lausen, Niels Lomholt, Svend Norn, Andree Ravn-Jonsen, Per Stahl Skov og Eva Steiness. Kandidatstipendiat: René Klysner.

Teknisk-administrativt personale: 18.

Forskningsvirksomhed:

Farmakologisk Instituts forskning omfatter undersøgelser indenfor farmakologiens hovedområder: *basal-farmakologi, 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 inkompenaseret 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 digitalisglykosiders påvirkning af den cellulære kationtransport i myokardiet og betydningen heraf for arytmiogenese.

Lithium har en selektiv psykotrop effekt, idet det

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 receptor-dysfunktion. For at belyse denne hypotese undersøges betareceptorer og cyklisk AMP syntesen i blodplader og leukocytter fra manio-depressive 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 dextropropoxyfens kinetik ved længerevarende dosering til normale forsøgspersoner. Endelig fortsættes en undersøgelse af morfins og fentanyl's kinetik efter epidural administration til geder.

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 hudpræparater.

Den klinisk-farmakologiske forskning omfatter en undersøgelse af 5-amino-salicylsyres kliniske farmakologi med henblik på udvikling af et præparat til behandling af colitis ulcerosa. Endvidere undersøges pyridostigmins kinetik hos patienter med myastenia gravis.

Basale mekanismer ved allergisk-inflammatoriske lidelser, diagnostik og behandling:

Mekanismen ved frigørelsen af allergiske mediatorer undersøges med specielt henblik på IgE antistofpro-

duktion, IgE bundet til cellens overflade, membran-receptorer (IgE, alfa, beta, kolinerge og histaminer-ge) og subcellulære mekanismer (bl.a. cykliske nukleotider, calcium, fosfolipider og prostaglandiner) ved allergisk-inflammatoriske lidelser (Norn, Stahl Skov i samarbejde med Geisler og Klynsner).

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 lægemiddelintolerante 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. Weeke, Chr. Koch, N.E. Møller og H.-J. Malling, Rigshospitalet, H. Løwenstein, Proteinlaboratoriet, J. Elmgren og V. Binder, KAS Herlev samt stud. med. C. Jensen.

Glukokortikoider hæmmer nogle 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).

Toksikologiske undersøgelser:

Borsyre anvendes i salver med et indhold af op til 3% til beskyttelse af huden i bleregionen hos spædbørn. Da borsyre vides at kunne have en vis neurotoksicitet, er der tidligere udført undersøgelser over optagelsen fra huden, som er forsvindende fra vandemulgerende salver. Man er i færd med at undersøge borsyreoptagelsen ved indtagelse af sådanne salver gennem munden, samtidig med at borsyreafgiften fra en række forskellige salver til en vandfase undersøges in vitro ved en dialysemethode. Yderligere undersøges den humane farmakokinetik af borsyre givet intravenøst til voksne mænd (Jens Schou sammen med Jens Aas Jansen, Børge Aggerbeck og John Andersen).

Organiske opløsningsmidlers neurotoksiske effekt, belyst ved effekten på rottesynaptosomer (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

forklare de neurologiske symptomer, der er observeret efter erhvervsmæssig anvendelse af organiske opløsningsmidler.

Fra undersøgelser med inhalationsanæstetika ved man, at disse »opløses« i nervecellemembranen, og det antages, at virkningsmekanismen er en ændring af nervecellemembranens funktion. Organiske opløsningsmidler kan på samme måde fremkalde anæstetisk effekt i høje doser.

I kroniske forsøg med inhalationsanæstetika har man iagttaget ændringer i membranens lipidsammensætning dvs. ændret forhold mellem kolesterol og phosphorlipid og ændret fedtsyresammensætning i phosphorlipiderne. Lipidsammensætningen har betydning for cellemembranens fysisk-kemiske egenskaber og dermed biologiske egenskaber.

Stimuleres nerveceller øges optagelsen af calciumioner i cellen (calcium-flux) og omsætningen af cellemembranens phosphorlipider øges samtidig. Ændringer i calciumflux bestemmes ved incubation af synaptosomerne med calcium-45 og KCl-stimulation. Ændringen i phosphorlipidomsætningen bestemmes ved incubation af synaptosomerne med phosphor-32 og carbamylcholin-stimulering. Rotter behandles i inhalationskammer med de undersøgte opløsningsmidler. For nærværende undersøges toluens effekt på synaptosomernes calciumflux og phosphorlipidomsætning efter kronisk behandling. Samtidig udtages prøver fra rygmarv og n. ischiadicus til bestemmelse af lipidsammensætningen (Edelfors og Ravn-Jonsen).

Smertestillende lægemidlers farmakologi:

Studier over dextropropoxifens humane farmakokinetik er nu ved at være afsluttede. De omfatter dels en nøje farmakokinetisk analyse med tilpasning af en farmakokinetisk model (3-kompartiment) til tidligere opnåede data over blodkoncentrationsforløbet efter 3 forskellige enkeltdoser til normale voksne, dels en undersøgelse over mætningskinetikken ved langtidsdosering (Jens Schou sammen med Kim Brøsen, Lars Gram og Niels-Erik Larsen).

Ved indsprøjtning af morfin og stoffer med lignende virkning epiduralt, d.v.s. i vævet umiddelbart udenfor rygmarvshinden, kan der fremkaldes effektiv, langvarig smertelindring. Det er formålet at studere morfins og fentanyls skæbne i organismen ved denne administrationsmåde. Efter indgift til forsøgsdyr analyseres stoffernes koncentrationsforløb i væsken omkring rygmarven 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).

Lithiums og antidepressive lægemidlers virningsmekanisme:

Indsiget i lithiums og antidepressive midlers farmakologiske effekter vil bidrage til at forstå deres virningsmekanismer, men muligvis også til at belyse sindslidelers patogenese, f.eks. ved at klarlægge lithiums terapeutiske virningsmekanismer 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 og andre polycykliske antidepressiva samt REM-søvn deprivation reducerer også den noradrenalinstimulerede cyklisk AMP dannelse. Igangværende undersøgelser såvel på rottehjerne som humane trombocyter og leukocyter har til formål at belyse de mekanismer, hvorved lithium og antidepressiva modificerer receptor-adenylat cyklase systemet, bl.a. calciums/calmodulins regulatoriske betydning for adenylat cyklase og fosfodiesterase aktiviteten (i samarbejde med stud. scient. P. Andersen).

Endvidere undersøges GTP's regulatoriske betydning ved hormonal aktivering af adenylat cyklasen samt andre faktorer (bl.a. fosfolipider), der regulerer receptorers antal og funktion.

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 trombocyter og leukocyter fra ubehandlede manio-depressive patienter (Geisler, Klysner i samarbejde med Rafaelsen, Rosenberg og Clemmensen, Rigshospitalets psykiatriske afdeling).

Lithiums virkninger på nyrenes struktur og funktion:

Lithium (Li) anvendes ved profylakse og behandling af manio-depressiv psykose. I Danmark er ca. 1‰ af

befolkningen i lithiumbehandling, som ofte strækker sig over adskillige år og langtidspåvirkninger af organsystemer er derfor af stor interesse. Projektet skal ses i lyset af vor ufuldstændige viden om lithiums nefrotoksiske egenskaber, som har skabt usikkerhed omkring indikationsstillingen. Da det i øjeblikket må anses for uetisk at foretage nyrebiopsi på Li-behandlede patienter, kan øget viden på dette område kun erhverves gennem dyreforsøg.

Undersøgelserne er centreret om mekanismerne bag de funktionelle og strukturelle nyreforandringer, som kan fremkaldes hos rotter under lithiumbehandling, og som ligner forandringerne 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 vandabsorptionen medieres af et intracellulært enzym, cyklisk AMP, som dannes ved stimulation af receptorer i samlerørenes cellemembran. Det er påvist, 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-blokaden, 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.

Li-polyuri hos rotter kan behandles med tiazid-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-clearance medfører dødeligt forløbende Li-forgiftning. Dette billede svarer til den akutte lithiumforgiftning hos patienter.

Ved behandling af hunnrotter før og under graviditet ses ingen påvirkning af fertilitet, fødselsvægt eller kuld størrelse, og såfremt Li-behandlingen ophører ved fødslen, ses ingen funktionelle eller strukturelle nyreforandringer hos 8 uger gamle rotteunger.

Ved behandling af rotteunger med »terapeutiske« lithium-doser fra fødslen udvikles alvorlige funktionelle og strukturelle nyreforandringer, som er 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 angrebepunkt er i samlerørerne, 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 rotter med Li-induceret kronisk nyreinsufficiens (Sten Christensen i samarbejde med Poul Faarup og Tove Nørgaard, Københavns Universitets Patologiske Institut og Peter Ottosen, N.O. Jacobsen og Sten Olsen, Århus Kommunehospital's patologiske institut).

Digitalisglykosiders virkning og receptorkinetik:

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 receptor-kinetisk adskillelse af de enkelte virkningsmekanismer (Steiness, Waldorff og Meldgård). Tilsvarende undersøgelser foretages på isoleret perfunderet hjertemodell (Theilade og Steiness).

Virkningen af digitalisglykosider og interaktionen med beslægtede steroider undersøges på isoleret papillarmuskel. 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).

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. Beta-blokkernes påvirkning af organismens kaliumhomøostase studeres dels på mennesker og dels på mindre forsøgsdyr. Et eventuelt renalt angrebepunkt for betablokkernes påvirkning af kaliumudskillelsen studeres isolerede nefronceller (Steiness).

Klinisk farmakologi:

5-amino-salicylsyre. Denne metabolit af salaznepyridin 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. Et fase 2 studie over 5-ASA behandling af svært syge Crohn patienter viste, at stoffets kinetik ikke adskilte sig principielt i disse patienter og at der formentlig var en betydelig terapeutisk effekt. Disse undersøgelser retfærdiggør større serier kontrollerede undersøgelser. Yderligere er der projekter i gang med også at klarlægge 5-ASA's forhold efter indgift af salazopyridin. Specielle undersøgelser udføres også for at kortlægge 5-ASA's entero-hepatiske kredsløb og yderligere pågår undersøgelser over 5-ASA i klyasma. (Sten Nørby Rasmussen, afd. F. KAS Glostrup, Vibeke Binder, afd. B, KAS Herlev, cand. pharm. Søren Halskov, cand. pharm. Helga Flachs, Rigshospitalet, Stig Bondensen, Helsingør Sygehus, Ole Haagen Nielsen, børneafd. KAS Gentofte, Steen Honoré Hansen, Danmarks farmaceutiske Højskole og E. Hvidberg, Rigshospitalet).

Pyridostigmin's humane kinetik er meget beskedent undersøgt. Brugen af stoffet ved myastenia 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 pyridostigmin's 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. C.L, Rigshospitalet.

Medico-tekniske undersøgelser:

Undersøgelse af læsioner af trachea fremkaldt af den nyudviklede NL nasotracheal og tracheostomitube. Undersøgelsen foretages på langtidsintuberede patienter med fleksibelt fiberbronkoskop (Niels Lomholt i samarbejde med Niels Valentin og Jørgen Brockner-Nielsen, KAS Gentofte).

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 (Niels Lomholt).

Undersøgelse af polyglykolsyres (Dexon) virkning på væv ved implantation på kaniner (Niels Lomholt i samarbejde med Cai Frimodt-Møller, KAS Gentofte).

Redaktionsvirksomhed:

Professor, dr.med. Jens Schou er hovedredaktør for *Acta pharmacologica et toxicologica* og redaktør af en udredningsserie til WHO, Regional Centre for Europe vedr. Allergi og hypersensitivitet over kemiske stoffer og produkter.

Anden virksomhed:

Professor, dr.med. Jens Schou er formand for Dansk Selskab for Farmakologi og Toksikologi.

Professor, dr.med. Eigil Hvidberg er formand for SLF's styringsgruppe vedr. lægemiddelforskning.

Lektor, dr.med. Eva Steiness har siden 6. december 1982 været dekan for det lægevidenskabelige fakultet.

Publikationer:

Andersen PH., Klysner R., Geisler A. Cyclic 3',5'-AMP phosphodiesterase activity in rat brain after chronic treatment with mood-modifying drugs. *Acta pharmacol et toxicol* 1982; 52/Suppl. 2.

Andreasen F., Christensen CK., Jacobsen FK., Aas Jansen J., Mogensen CE., Pedersen OL. The individual variation in pharmacokinetics and pharmacodynamics of furosemide in young normal male subjects. *Eur J Clin Invest* 1982; 12: 247-55.

Christensen JH., Andreasen F., Aas Jansen J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of thiopentone. A comparison between young and elderly patients. *Anaesthesia* 1982; 37: 398-404.

Christensen S., Hansen BB., Faarup P. The relation between functional and structural changes in the rat kidney by long-term lithium treatment. *Renal Physiol* 1982; 5: 95-104.

Agner T. Effects of lithium on circadian cycles in food and water intake, urinary concentration and body weight in rats. *Physiol Behav* 1982; 28: 635-40.

Ottosen PD., Olsen S. Severe functional and structural changes caused by lithium in the developing rat kidney. *Acta Path Microbiol Scand Sect A* 1982; 90: 257-67.

Elmgreen J., Stahl Skov P., Permin H., Norn S. Autoimmune type I reaction in the pathogenesis of inflammatory bowel disease? *Scand J Gastroenterol* 1982; 17/Suppl. 78: 1394.

Friis-Hansen B., Aggerbeck B., Aas Jansen J. Unaffected blood boron levels in newborn infants treated with a boric acid ointment. *Fd Chem Toxicol* 1982; 20: 451-54.

Geisler A., Klysner R., Andersen PH. Effect of treatment with lithium and antidepressants on beta-adrenoceptors and cyclic AMP accumulation in rat cerebral cortex. *Acta pharmacol et toxicol* 1982; 52/Suppl. 2.

Grosman N. Histamine release from human basophils and isolated rat mast cells induced by ketobemidone, pethidine and the spasmolytic A29. *Acta pharmacol et toxicol* 1982; 50: 78-80.

Jensen SM., Johansen FF. Histamine release from isolated rat mast cells induced by opiates: effect of sterical configuration and calcium. *Agents and Actions* 1982; 12: 417-24.

Hansen KW., Klysner R., Geisler A., Knudsen JB., Glazer S., Gormsen J. Platelet aggregation and beta-blockers. *Lancet* 1982; 1:224.

Hvidberg EF. The pharmacological basis for dose adjustments. In: *Advances in Pharmacology and Therapeutics II*, Vol. 6: Yoshida H., Hagihara Y., Ebashi S., eds. Oxford and New York: Pergamon Press, 1982: 149-53.

Quality versus quantity of data in drug registration. In: *Clinical Drug Development. Scientific and regulatory strategies*. Boerhaave Committee for Postgraduate Medical Education. January 21-22, 1982: 69-75.

Hvidberg E. Hvordan tilrettelægges en klinisk afprøvning, herunder fase 4? I: *Lægemidler. Registrering og klinisk afprøvning*. Symposium 1981. Jensen O., Juul P., red. København., MEDIF 1982: 128-44.

Hvidberg E., Juul P. Klinisk lægemiddelforskning. I: *Lægevidenskabelig forskning, en introduktion*. København, F.a.d.l.'s forlag 1982, 3. udgave: kap. 6.

Klausen NO., Lomholt N., Quist J. Dilatation of trachea treated with the NL tracheostomy tube. *Crit Care Med* 1982; 10: 52-54.

Koch Chr., Andersen P., Hertz JB et al. Studies on hypersensitivity to bacterial antigens in intrinsic asthma. *Allergy* 1982; 37: 191-201.

Lomholt N. Design and function of tracheal suction catheters. *Acta anaesth scand* 1982; 26: 1-3.

Zum Thema CO₂ Betäubung von Schlachtschweinen. *Fleischwirtschaft* 1982; 62: 488-89.

Malling HJ., Stahl Skov P., Permin H., Norn S., Weeke B. Basophil histamine release and humoral changes during immunotherapy. *Allergy* 1982; 37: 187-90.

- Møller NE., Eriksen KR., Feddersen C et al: Chemotherapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Eur J Respir Dis* 1982; 63: 130-39.
- Neumann PB., Henriksen H., Grosman N., Christensen CB. Plasma morphine concentrations during chronic oral administration in patients with cancer pain. *Pain* 1982; 13: 247-52.
- Norn S., Stahl Skov P., Hansen KW., Klysner R., Geisler A. Possible regulatory role of histamine in human platelet function examined by thrombin-induced serotonin release. *Acta pharmacol et toxicol* 1982; 51: 233.
- Stahl Skov P., Koch Chr. et al. Intrinsic asthma and bacterial histamine release. *Agents and Actions* 1982; 12: 101-2.
- Jensen C., Stahl Skov P. Inhibitory effect of calcium antagonists on basophil histamine release: In vivo and in vitro studies. *Br J Pharmac* 1982; 77: 426P.
- Stahl Skov P., Wecke B. Comments on the ^3H -basophil histamine release technique. *Allergy* 1982; 37: 377-78.
- , Stahl Skov P. Prostaglandiner og leukotriener. *Ugeskr. læger* 1982; 144: 1303-06.
- Permin H., Stahl Skov P., Norn S., Høiby N., Schiøtz PO. Platelet ^3H -serotonin releasing immune complexes induced by *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Allergy* 1982; 37: 93-100.
- Prahl P., Skov P., Løwenstein H. et al. A double-antibody assay for grass pollen specific IgG in human serum. *Allergy* 1981; 36: 479-85.
- Rasmussen SN., Bondesen S., Hvidberg EF. et al. 5-Aminosalicylic acid in a slow-release preparation: Bioavailability, plasma level, and excretion in humans. *Gastroenterology* 1982; 83: 1062-70.
- Schou JS. Drug Toxicity and Motor Driving. *Arch Toxicol* 1982; Suppl. 5: 313-16.
- Drug Interactions at (Pharmacodynamically Active) receptor sites. *Pharmac Ther* 1982; 17: 199-210.
- Krav til prækliniske undersøgelser. I: Lægemidler. Registrering og klinisk afprøvning. Symposium 1981. MEDIF 1982.
- Steiness E. Negative potassium balance during beta-blocker treatment of hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 31: 691-94.
- , Waldorff S., Hansen PB. Renal digoxin clearance: Dependence on plasma digoxin and diuresis. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 23: 151-54.
- Svendsen TL., Tangø M., Waldorff S., Steiness E., Jensen JT. Effects of propranolol and pindolol on plasma lignocaine clearance in man. *Br J Clin Pharmac* 1982; 13: 223S-65S.
- Sørensen PS., Flachs H., Friis ML., Hvidberg EF., Paulson OB. Plasma pyridostigmine levels in myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 1982; 65/Suppl. 90: 126-27.
- Waldorff S., Berning J., Buch J., Steiness E. Systolic time intervals during spironolactone treatment of digitalized and non-digitalized patients with ischaemic heart disease. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 21: 269-73.
- Winther K., Knudsen JB., Malling HJ., Stahl Skov P., Norn S. Specific thromboxane inhibition and histamine release. *Acta pharmacol et toxicol* 1982; 52/Suppl. 2.
- Østerballe O., Løwenstein H., Norn S. et al. Immunotherapy with grass pollen major allergens. *Allergy* 1982; 7: 491-501.

Chr. Broen Christensen

Almen Medicin, Hygiejne og Socialmedicin

1: Institut for Almen Medicin

Stab:

Professor: Paul Backer. Lektor: Hanne Hollnagel. Universitetsstipendiater: Lene Lier, Inge Lunde og Henrik Mortensen. Forskningsstipendiater: Birthe Frimodt-Møller, Finn Børlum Kristensen, Carsten Hendriksen, Kirsten Hjort Sørensen og Lene Hollnagel. Eksterne lektorer: 3. Kliniske lektorer: 48.

Teknisk-administrativt personale: 2.

Centralforskningsenhed for almen praksis (oprettet af Statens lægevidenskabelige Forskningsråd) har til huse i instituttet. Dennes stab består af: Forskningsledere: Poul A. Pedersen. Forskningsassistent: Dorte Gannik. Forskningsstipendiat: Jørn Heldrup.

Teknisk-administrativt personale: 2.

Videreuddannelsen i almen medicin ved Københavns Universitet: Kursusleder: Nils Nørskov Andersen.

Teknisk-administrativt personale: 2.

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 med egen læge, og den praktiserende læge har vigtige funktioner i forhold til sundhedsvæsenet 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« af-givet 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 1981, omtales kun projektets udvikling i det forløbne år.

1. Undersøgelser vedrørende befolkningens forhold:

1.1. Kortlægning af befolkningens helbredsproblemer (data indsamlet fra selve befolkningen):

Befolkningsundersøgelsen af 40-årige mænd og kvinder i Glostrup:

Dette 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) parakliniske 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 er afsluttet 1.9. 1982. Resultater fra undersøgelsen 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 og Lisbeth Hedegaard.

Kvindens seksuelle adfærd, oplevelse, viden og holdning – en undersøgelse af udvalgte aldersgrupper:

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, ople-

velse, 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 samlingen 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 148 læger i udvalgte kommuner i Københavns amt blev dataindsamlingen (interviews) påbegyndt pr. 29.9. 1980 og afsluttet 31.08.1982. I alt 400 kvinder har deltaget. Data er ved at blive overført til kodeark. Institut for almen medicin (Inge Lunde, Gunvør Kramshøj Larsen, Eva Fog, Karin Garde, Jytte Madsen og Jørgen Kelstrup).

1.2. Kortlægning af kontaktbefolkningens helbredsproblemer (data indsamlet via almen praksis):

Klage- og diagnosemønster 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. 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. Undersøgelsen udføres i samarbejde mellem Central forskningsenhed for almen praksis, Institut for almen medicin, Københavns universitet. (Arbejdsgruppen består af Paul

Backer, Birthe Frimodt-Møller, Dorte Gannik, Jørn Heldrup, Hanne Hollnagel og Poul A. Pedersen).

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 »Sygdomsmønsteret 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 sygdomsmønsteret 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 Sygesikringsregistret med beskrivelse af forløb af ydelser:

Data stammer fra Københavns amts sygesikrings ydelsesregister 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 ydelsesregistret. Formålet er at undersøge, om sygesikringens rutinemæssigt indsamlede registrering kan anvendes 1) til forskningsformål m.h.t. ydelsesmønster i almen praksis, 2) som planlægningsgrundlag for delprojekt 3 og 3) som forberedelse 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. Der foreligger tabeller over personer med mindst én hovedydelse i almen praksis fordelt på køn, alder, sygesikringsgruppe, hjemstedskommunes gennemsnitlige bruttoindkomst, lægealder og lægekøn.

Delprojekt 3 – Undersøgelse af kontaktførelset 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 med henblik på 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 begyndte 13.9. 1982 med dataindsamling af almen praksis i Københavns amt. Samtlige kontakter med personer født den 13. i en måned registreres af 55 praksis. Praksis og patienten er karakteriseret forud for indsamlingsperioden.

Delprojekt 4-Kontaktførelse 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 kontaktførelse kan identificeres meningsfuldt ved andre kriterier end diagnosen. Undersøgelsen finder sted ved observation og interview i 2 praksis (case studies) i henholdsvis Københavns kommune og Frederiksborg amt. Rapport fra den første praksis (pilotundersøgelse) foreligger i stencil. Rapport fra den anden praksis er under udarbejdelse.

1.3. Beskrivelse af symptomatologi, forløb, diagnose af visse udvalgte tilstande i almen praksis:

Astma og allergisk rhinitis 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 vedrørende sæsonvariation med og uden symptomer samt relation til pollentallet. Betydningen af fødselsmåned for senere optræden af rhinit eller astma er under studium. Debutalderen ved de to sygdomme kan beskrives ved anamnetisk 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 er under udarbejdelse. Der er planlagt en femårs opfølgende undersøgelse under

medvirken af lægerne Jelding-Dannemand og Susanne Rygner. Central forskningsenhed for almen praksis og Institut for almen medicin (Poul A. Pedersen og Eva Wecke).

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.

Dataindsamling startede maj 1982. Der kan forventes at indgå 2000 personer i løbet af ét år ved spørgeskema til den praktiserende læge efter 3, 6 og 12 måneder. Central forskningsenhed for almen praksis (Valdemar Hvidt, Christian Pedersen, Poul A. Pedersen og Lars Bo Svendsen).

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 foretages et metodestudie vedrørende pålideligheden ved kodning centralt, idet overvejelser om central eller decentral klassificering af klager/undersøgelser i almen praksis. Central forskningsenhed for almen praksis 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 mikrodatamater. Central forskningsenhed for almen praksis (Poul A. Pedersen).

Informationer om patienter i almen praksis:

Gennem et år registreres alle lejligheder, hvorved der tilgås information om patienter til praksis (i konsultation, ved sygebesøg, per telefon samt per korrespondance, derimod ikke ved tilfældige oplysninger fra familie m.v.). Oplysningerne fordeles på informationsvej, uge, diagnose(r), køn, alder, individ og andre diagnoser. Efter en omfattende pilotundersøgelse er selve dataindsamlingen startet den 1. oktober 1982. Herved vil det være muligt at relatere oplysninger til relativt veldefineret basispopulation samt til årsopgørelser fra Sygesikringen af praksis' ydelser

i samme tidsrum. Central forskningsenhed for almen praksis (Poul A. Pedersen).

3. Den primære sundhedstjenestes forhold (funktioner, organisation m.v.):

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 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-patientforhold:

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 og Frode Gam).

Kvindelige alment praktiserende lægers arbejdsforhold:

Undersøgelse af kvinders brug af primær lægetjeneste og hermed kvantitativ og semi-kvalitativ analyse af kvindelige praktiserende lægers kontakt- og henvendelsesmønster sammenlignet med deres mandlige kolleger.

Hypotesen er, at med samme patienttal har kvindelige praktiserende læger en større arbejdsbyrde i deres praksis end deres mandlige kolleger. De har flere kvinder tilmeldt og hermed flere kontakter per patient per dag. Endvidere at patientunderlaget m/k for kvindelige practici ændres ved praksisalder i modsætning til i mandspraksis.

Undersøgelsen er startet med en analyse af kvindelige lægers placering i geografiske områder, praksisform og -størrelse m.m. samt for Københavns vedkommende forskelle i patienternes fordeling på køn og alder ud fra eksisterende registre. Undersøgelsen vil blive offentliggjort i delprojekter – 1. delprojekt i løbet af 1983. Institut for almen praksis (Kirsten Andersen, Gyddé Asnæs og Aggi Kjær).

4. Samspeilet 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. Tilrettelæggelsen 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 sygelighedens, herunder rygsygdommens 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 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 ryglidelse. Der foreligger rapport fra forundersøgelsen, delresultater fra spørgeskemafasen er publiceret i Nordisk Medicin samt i kongrespapirer. Resultatet fra spørgeskemafase, forløbsfase og klinisk undersøgelsesfase planlægges samlet publiceret i løbet af 1983. 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, f.eks. småbørn, skolebørn, gravide og ældre.

4.2.1. Børn:

Profylakse i småbørnsalderen:

13 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 forskergruppe under det lægevidenskabelige forskningsråd. Delprojekterne omfatter: 1) Beskrivelse af sundhedsplejerskernes arbejde og 2) hjemmebesøg, 3) de alment praktiserende lægers børneundersøgelser og 4) service og tilbud omkring børneundersøgelser. 5) beslutningsprocesserne omkring udvælgelse af børn til behovsundersøgelse, 6) intensive interviews af læger og forældre efter børneundersøgelser og 7) intensive interviews af sundhedsplejersker og forældre efter hjemmebesøg. 8) Samarbejdsrelationer og faktorer, som er bestemmende for samarbejdet mellem praktiserende læger og sundhedsplejersker. 9) Beskrivelser af samarbejdsmodeller i fire lokalsamfund omkring småbørn. Enqueteundersøgelse blandt forældre om 10) småbørnsundersøgelser, 11) sundhedsplejerskebesøg og 12) pasningsmulighed for syge småbørn. 13) Enqueteundersøgelse blandt forældre, som ikke benytter børneundersøgelser. Samtlige projekter er afsluttet og resultater publiceret i løbet af 1982. En artikel om fremtidsperspektiverne er under publikation. (Gert Almind som formand for planlægningsgruppen).

4.2.2. Gravide:

Den vederlagsfri svangerskabshygienje:

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 svangerskabshygienje og 2) at belyse den specifikke effekt af sen indgang i svangerskabshygienjen, idet andre faktorer af betydning for svangerskabets resultat i projekt-designet søges udskilt. Det primære effektmål er barnets fødselsvægt. Materialet stammer dels fra eksisterende registerdata, et til formålet oprettet forskningsregister byggende på oplysninger fra indsendelsessedlen, som følger med den blodprøve, der tages ved 1. vederlagsfrie forebyggende undersøgelse hos egen læge og dels fra »Det medicinske Fødselsregister« i Danmarks statistik. Fødselsregistret indeholder oplys-

ninger om svangerskabets forløb, fødslen, barnet og visse demografiske oplysninger fra cpr-registret. Institut for almen medicin og Statens seruminstitut. (Finn Børllum Kristensen).

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 glucosetoleranstest og hæmoglobin A_{1c}-bestemmelser. Dataindsamlingen for projektet er nu afsluttet og delartikler under udarbejdelse. Institut for almen medicin. (Henrik Bindsbøl Mortensen).

En undersøgelse af den gravide/nyblevne barnefamilies problemer og behov m.h.p. profylakse under 1. graviditet, ved fødslen og i barnets første leveår:

I flere, gensidigt supplerende arbejder belyses den normalpsykologiske, den emotionelt krisepåvirkede og den psykisk syge reaktion på moderskabet. Mandens oplevelser og reaktion på graviditet, fødsel, faderskab samt vanskeligheder i parforhold og samliv belyses. Hertil kommer en omfattende udviklingsbeskrivelse af børnene i de første 10 mdr. Projektet kan beskrives inden for 4 hovedområder: A) Den gravide/nyblevne barnefamilies problemer og behov m.h.p. psykoprofylakse under 1. graviditet, fødslen i det hele taget og i barnets 1. leveår. Herunder såvel normalpsykologiske som krisepåvirkede forløb hos den enkelte og i parforholdet. B) Spædbarnets udvikling og dets samspil med forældrene. C) Fødselsforløb og den tidligste kontakt med barnet, set i relation til kvindens psykiske tilstand før og efter fødslen og til mor-barn forholdets udvikling. D) En epidemiologisk undersøgelse af indlæggelse på psykiatrisk institution i forbindelse med graviditet, fødsel og puerperium. Delundersøgelse D udføres i samarbejde med læge Marianne Kastrup og professor, dr. med. Ole Rafaelsen. Institut for almen medicin. (Lene Lier).

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 december 1982. Undersøgelsens 2. fase omfatter interviews med familierne ca. 1 år efter fødslen. Her er bearbejdelse af data i gang.

Undersøgelsen gennemføres af jordemødrene Jytte Møller og Susanne Houd samt psykolog Ulla Markussen, læge Helga Wolff og sociolog Dorte Gannik, Central forskningsenhed for almen medicin.

4.2.4. Ældre:

Arbejdsgruppe vedrørende den praktiserende læges opgaver over for hjemmeboende ældre, et led i Kellogg International Scholarship Program on Health and Aging 1981-84:

Arbejdsgruppen består af Gert Almind (Institut for almen medicin, København), Charles D. Freer (University of Michigan Medical School, USA) L.A. M. Gray (Community Health Office, Oxford, U.K.) and Gregg Warskow (Duke Walls Family Medicine Center, N. Carolina, USA).

Gruppen arbejder på en rapport, som beskriver nye former og erfaringer inden for praktiserende læges opgaver, specielt i forbindelse med at støtte ældre hjemmeboendes muligheder for at undgå eller reducere institutionsanbringelse. Materialet er indsamlet gennem besøg og kontakter i Holland, Skandinavien, Storbritanien og USA. En foreløbig rapport bliver udsendt i januar 1983. Denne omfatter beskrivelse af bl.a. forslag til forskning, serviceordninger og uddannelse indenfor området.

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 er indsamlet fra november 1978 til december 1979 og består af oplysning om: 1) *sociale forhold* (civilstand, tidligere erhverv, boligforhold, økonomi, kontaktforhold, hjælp via sygesikringskontorerne, ønsker med hensyn til 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. Der er i den forbindelse udsendt spørgeskemaer til deltagergruppe, kontrolgruppe og nættergruppe. Desuden indhentes for øjeblikket data fra Landspatientregistret, og der er indsamlet oplysninger om psykiatriske indlæggelser fra Institut for psykiatrisk demografi i Århus. Oplysninger om dødsfald er indhentet fra cpr-registret. Data fra base-line undersøgelsen er indlæst på magnetbånd og bliver for øjeblikket bearbejdet. Metodeartikel samt artikel om boligforhold er publiceret. Undersøgelsen er udgivet fra Med. afd. C, Bispebjerg hospital, og behandling af data og arbejde med publicering foregår på Institut for almen medicin. (Kirsten Hjort Sørensen, Jan Sivertsen, Marianne Schroll og Steffen Gjørup).

Funktionskemaundersøgelse på de langtidsmedicinske afdelinger:

Der er udarbejdet et aktivitetsskema på baggrund af et udvidet funktionskema, der er anvendt i undersøgelsen »Gamle i København«.

Det nye skema er anvendt på 50 konsekutivt indlagte patienter på henholdsvis langtidsmedicinsk afdeling 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. To artikler om beskrivelsen af det nye skema samt dets anvendelse ved indlæggelsen på de langtidsmedicinske afdelinger er i trykken. Arbejderne udgår fra 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 opfølgende forskningsprojekt blandt ældre i Rødovre kommune:

Formålet med dette projekt er en prospektiv kontrolleret undersøgelse af, om et opfølgende 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, psyki-

ske 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 74 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 afhjulpel 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 plejehjemsanbringelser, antal kontakter med praktiserende læge (årsag til henvendelsen og hvad der iværksættes), kontakter med vagtlægetjenesten samt hospitalsindlæggelser. Undersøgelsen har nu kørt i 2 år og 3 måneder (december 1982) 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 Edith Strømgaard, Axel Engberg Pallesen og Frode Gam).

Forsknings- og forsøgsvirksomhed i primær sundhedstjeneste vedrørende forløbet af sygdom blandt ældre:

Projektet omfatter tre grupper: A) hjemmeboende ældre, som bliver akut syge, B) ældre, som udskrives fra sygehus og C) ældre, som er på venteliste til sygehusindlæggelse.

Projektets formål er 1) at belyse, hvordan ældre klarer ovennævnte situationer, herunder belysningen af det informelle sociale netværk og det formelle sundhedssystem. På basis af disse oplysninger 2) iværksættes forsøg med forbedret service og undervisningstilbud. Disse forsøg 3) evalueres videnskabeligt.

Metoden er interviews med jævne mellemrum af hjemmesygeplejerske, indtil de syge er raske, eller situationen er stabiliseret. Desuden indhentes oplysninger fra social- og sundhedsvæsenet med kortlægning af samarbejdet for øje.

I delprojekt A indgår 75-årige, som indrapporterer af læger, hjemmesygeplejersker, hjemmehjælpere og andre efter ét døgn sygdom eller anden svækkelse. Fase 1 og 2 er afsluttet, fase 3 er påbegyndt.

I delprojekt B indgår alle 70-årige, som udskrives fra sygehus. Fase 1 er afsluttet, og et enkelt af forsøgene i fase 2 og 3 er indledt. Flere er påtænkt.

I delprojekt C er fase 1 netop indledt. Projektet er påbegyndt 1981, forventes afsluttet 1984. Finansieres 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, (Jørn Eisbo) og Holbæk kommunes hjemmesygepleje (Gudrun Schoubye og Birgit Skovgård Larsen).

4.3. Studier over behandlingseffekt:

Effektundersøgelse af gruppeterapeutisk arbejde i forbindelse med almen praksis:

Interview med 35 patienter, som i årene 1978-80 deltog i samtalegrupper, henvist dertil af lægens praksis. Interviewene belyser patientens almene tilstand og sociale netværk før, under og efter gruppedeltagelsen. Desuden vurderes lægeforbruget i samme periode. Interviewfasen er afsluttet.

Jan-Helge Larsen, mag. art. Anne-Marie Palm, Mette Ulsø og stud. med. Karsten Holm.

Behandling af nykturi med diuretikum:

Klinisk kontrolleret undersøgelse af virkningen af indgift af diuretikum (Burinex med kaliumklorid) fire timer før sovetid. Dataindsamling fortsætter. Central forskningsenhed for almen praksis. (Poul A. Pedersen).

Surmælkprodukters effekt på udflåd:

En undersøgelse fra almen praksis.

Surmælksprodukter anbefales til selvbehandling af udflod, men der foreligger ingen undersøgelse af virkningen. Undersøgelsen tænkes udført som en multipraksis-undersøgelse. Institut for almen medicin (Jan-Helge Larsen og Marie Vittrup).

Dydrogesteron i behandling af præmenstruelle symptomer:

En kontrolleret undersøgelse af Dydrogesteron i behandling af præmenstruelle symptomer er under ud-

førelse i 70 praksis landet over. Dataindsamling startede maj 1982, Central forskningsenhed for almen praksis. (V. Hoffmann, Poul A. Pedersen og John Philip).

5. *Samspillet mellem den primære sundhedstjeneste og andre sektorer:*

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 fremtiden for 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 i både 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 instituttets medarbejdere har en del forskningsadministrative funktioner og offentlige udvalgsfunktioner.

Paul Backer er medlem af Statens lægevidenskabelige forskningsråd, medlem af Det lægevidenskabelige forskningsråds styringsgruppe vedrørende forsknings- og forsøgsvirksomhed i den primære sundhedstjeneste (PRIMST-gruppe), medlem af det postgraduate udvalg, Københavns universitet, redaktør af Ugeskrift for lægers uddannelsesnumre, Statens lægevidenskabelige forskningsråds repræsentant i EF's forskningsråd (CRM), medlem af Statens lægevidenskabelige forskningsråds udvalg vedrørende alkoholforskning, medlem af Nordisk Helsetjenesteforsknings planlægningsgruppe og samarbejdsgruppe, formand for styringsgruppen vedrørende Basse-kursus, medlem af Statens lægevidenskabelige forskningsråds udvalg vedrørende sygeplejeforskning, hovedredaktør af et planlagt specialtidsskrift for primær sundhedstjeneste (Scandinavian Journal of Primary Health Care).

Dorte Gannik er referent for Scandinavian Journal of Primary Health Care.

Hanne Hollnagel er medlem af PRIMST-gruppen og medlem af Lægeforeningens Hygiejnekomite.

Inge Lunde er medlem af Redaktionel komite ved

tidsskriftet Nordisk Sexologi.

Axel Engberg Pallesen er redaktør af Månedsskrift for Praktisk Lægegerning, i redaktionskomiteen for Nordisk Gerontologisk Tidsskrift, medlem af Lægeforeningens Gerontologiuvalg. Medlem af udvalg vedrørende Statens seruminstituts diagnostiske funktioner.

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 samt af European General Practice Research Workshop, dansk redaktør af Scandinavian Journal of Primary Health Care.

Publikationer:

Almind G. Primary Health for the Elderly. Dan Med Bull 1982; 29: 128-30.

– Småbørnsprofylakse i primær sundhedstjeneste VIII. Belastede børnefamilier og profylaktiske ydelser. Ugeskr. Læger 1982; 144: 3118-3122.

– Faxholm L., Holstein BE, Lyster J., Pedersen J. Småbørnsprofylakse i primær sundhedstjeneste IV. Forældres, lægers og sundhedsplejerskers evaluering af konkrete børneundersøgelser og hjemmebesøg. Ugeskr Læger 1982; 144: 1181-86.

– Faxholm L., Holstein BE, Lyster J., Pedersen J. Småbørnsprofylakse i primær sundhedstjeneste V. Kommunikation mellem familie og læge/sundhedsplejerske ved småbørnsprofylaktiske ydelser. Ugeskr Læger 1982; 144: 1186-90.

– Faxholm L., Holstein BE, Lyster J., Pedersen J. Småbørnsprofylakse i primær sundhedstjeneste VI. Forbrugernes vurdering af lægens børneundersøgelser og sundhedsplejerskens hjemmebesøg. Ugeskr Læger 1982; 144: 1495-1500.

– Faxholm L., Holstein BE, Lyster J., Pedersen J. Småbørnsprofylakse i primær sundhedstjeneste VII. Sundhedspædagogisk evaluering af børneundersøgelser og sundhedsplejerskebesøg. Ugeskr Læger 1982; 144: 1871-73.

– Faxholm L., Holstein BE, Lyster J., Pedersen J. Småbørnsprofylakse i Danmark 8. Vurdering af konkrete børneundersøgelser. Sundhedsplejersken 1982; 82: nr. 16 s. 4-8.

– Faxholm L., Holstein BE, Lyster J., Pedersen J. Småbørnsprofylakse i Danmark 9. Samspil mellem familie og den professionelle. Sygeplejersken 1982; 82 nr. 17 s. 18-21 + 23.

– Faxholm L., Holstein BE, Lyster J., Pedersen J. Småbørnsprofylakse i Danmark 10. Vurdering af børneundersøgelserne blandt forbrugerne. Sygeplejersken 1982; 82: nr. 35 s. 14-19.

– Faxholm L., Holstein BE, Lyster J., Pedersen J. Småbørnsprofylakse i Danmark 11. Sundhedsplejerskens gennemslagskraft større end lægens. Sy-

- geplejersken 1982; 82: nr. 36 s. 20-22.
- Gannik D., Hollnagel H., Krasnik A (red): Valg af forskningsmetoder i almen medicin og social medicin. Rapport fra seminar 20. november 1981 på Institut for almen medicin, København. 158 sider (C).
 - Holstein BE, Pedersen J., Rasmussen IB. Småbørnsprofylakse i primær sundhedstjeneste IX. Pasning af syge førskolebørn. Ugeskr Læger 1982; 144: 3290-92.
 - Backer, P., Frimodt-Møller B., Gannik D., Heldrup J., Hollnagel H., Pedersen Poul A. Opgørelse af kontaktføreløb i almen praksis. Ugeskr Læger 1982; 144: 1657.
 - Frimodt-Møller B., Gannik D., Heldrup J., Hollnagel H. Undervisning og forskning i almen medicin. Ugeskr Læger 1982; 144: 1886-87.
 - Gannik D. Befolkningens bevidsthed og handlinger omkring sygdom. Ugeskr. Læger 1982; 144: 1406-08. (B).
 - Prioritering i almenmedicinsk forskning. Ugeskr. Læger 1982; 144: 1739-42.
 - Heldrup J., Frimodt-Møller B., Hollnagel H. Metodeudviklingsrapport fra pilotundersøgelse I i Københavns kommune. Stencil, 70 sider.
 - Ginger-Mortensen K., Larsen BS, Schoubye G., Almind G. Risikofaktorer hos 80-årige hjemmeboende. Ugeskr Læger 1982; 144: 1105-09.
 - Hendriksen Carsten. Eldre på plejehjem i Rødovre kommune. Ugeskr Læger 1982; 144: 2961-65.
 - Hollnagel H., Nørrelund N., Larsen S. Mave-tarmsymptomer blandt 40-årige i Glostrup. En epidemiologisk undersøgelse. Ugeskr. Læger 1982; 144: 267-73.
 - Kvinders sygelighed og forbrug af sundhedsvæsenet - belyst ud fra epidemiologiske undersøgelser. Papir til 2. seminar om medicinsk kvindeforskning, Hindsgavl 21.-23. januar 1982. Stencil 20 sider 1982.
 - Larsen, J.-H. Sundhed. Borgen 1981.
 - Besværlige patienter. Borgen 1982.
 - Stoltz-Andersen A., Olsø M. Skal der være læger i Mørkhøj lokalcenter? Midteroprørets informationskontor 1982.
 - Lier L. Spedbarnets Språk. Sinnets Helse. Tidsskrift for Mentalhygiejne 1982; 62: 2 (Oslo).
 - Spedbarnets udvikling 1. 0-5 uger. Videoprogram 1982.
 - Lunde I. De psykiske følger hos torturofre. Månedsskr Prakt Lægeger 1982; 60: 476-89.
 - Mabeck Carl Erik. Bacteriuria Caused by Acinetobacter calcoaceticus Biovars in a Normal Population and in General Practice. J Clinical Microb 1982; 44: 3-51.
 - Pedersen Poul A., Vejlsgaard Rene. Befolkningens oplysninger om og viden om urinvejsinfektioner. Ugeskr Læger 1982; 144: 1409-112.
 - Møller Jytte, Houd Susanne, Markussen Ulla, Gannik Dorte, Wolf Helga. 12 hjemmefødsler 1980-81. Storstrøms amtskommune, 250 sider, 1982.
 - Pallesen Axel Engberg. Sandhedsformidlingen i forbindelse med livstruende sygdom. Månedsskr Prakt Lægeger 1982; 60: 21-32. Hjemmepleje af døende. Ugeskr Læger 1982; 144: 119-21.
 - The Truth about serious diseases: I: John Fry, ed. Common Dilemmas in Family Medicine. MTP Press Ltd., Lancaster, England 1982.
 - Sandhedsformidlingen i forbindelse med livstruende sygdom. Sygeplejersken 82; 27: 4-7.
 - Hjemmepleje af døende. Sygeplejersken 82; 28: 4-6.
 - Pedersen, Poul A. Lændesmerter - problemet i almen praksis. I: Porsmann V.A., ed. Ryglidelser - et samfundsproblem. Rhone Poulenc.
 - Praksisforskning. I: Andersen Daniel, Havsten Bent, Juhl Erik, Riis Povl, eds. Lægevidenskabelig forskning. FADL's forlag 1982.
 - Gannik Dorte, Frimodt-Møller Birthe, Heldrup Jørn, Hollnagel Hanne. Rundbordssamtale: Hvad sker der på den centrale forskningsenhed? Ugeskr Læger 1982; 144: 2321-24.
 - Weeke Eva Rung. Hospitalsindlæggelse på grund af astma, urticaria og angioødem i Danmark. Ugeskr Læger 1982; 144: 1007-10.
 - Weeke Eva Rung. Allergologiske undersøgelser hos patienter med astma og allergisk rhinitis. Faktorer for betydning af udførelsen. Ugeskr Læger 1982; 144: 1010-12.
 - Schroll Marianne, Hollnagel Hanne. Blood Pressure Response during exercise. Acta Med Scand, suppl. 660 1982; 49-53.
 - Sørensen Kirsten, Sivertsen Jan, Schroll Marianne Gjørup Steffen. A Socio-Medical Population Study of the Elderly in the City of Copenhagen 1978/79 - General Presentation and Methodological Aspects. Dan Med Bull 1982; 29: 274-80.
 - A Socio-Medical Population Study of the Elderly in the City of Copenhagen 1978/79. - Housing Conditions and Marital Status. Dan Med Bull 1982; 29: 280-85.
 - Trier Klaus, stud. med., Olsen Elith Bjarne, stud. med. Almenmedicinsk klinik. Artrosepatienten - set fra studentens synsvinkel. Månedsskr Prakt Lægeger 1982; 60: 210.

Gæster og rejser

- Almind G. Maj 1982 studierejse til Storbritanien og august 1982 til Nederlandene vedrørende ældre-forsorg, ældres sygdomme og praktiserende lægers opgaver hermed.
- Gannik D. Formidlingsseminar på Skjoldenæsholm (Næstved-projekterne) 02.-03.04.82.

Hendriksen, C. Nordiska Hälsovårdhögskolan 10.-19.05.82.

– The Ageing of Populations. Clinical Care of The Elderly. Edinburgh 12.-24.09.82.

Hollnagel H. Indbudt gæsteforelæser ved 2. seminar for medicinsk kvindeforskning, Hindsgavl 21.-23.01.82. Emne: Kvinders sygelighed og forbrug af sundhedsvæsenet – belyst ud fra epidemiologiske undersøgelser.

Lier Lene. Nordic Research Symposium in Child Psychiatry. Maj 1982; Lappnor, Finland.

Pallesen Axel Engberg. Gæsteforelæst på Nyborg Strand for hjemmesygeplejersker om: Hjemmepleje af døende og kronisk syge samt om kriseintervention og sorgbehandling i almen praksis. Deltager i flere kurser for sygeplejersker vedrørende gerontologiske emner og krisebehandling.

Pedersen Poul A. har deltaget i møder i European General Practice Workshop i Haag og Stratford-on Avon samt i Nordisk almenlægemøde i Oslo.

Hanne Hollnagel

2: Hygiejnisk Institut

Stab:

Professor: Bo Oskar Arvid Holma. Lektorer: Tage Egsmose, Jørgen Mørkholdt Andersen, Finn Christen Olsen og Ole Winding. Adjunkt: Svend Thoren. Kandidatstipendiat: Eva Støttrup Hansen.

Teknisk-administrativt personale: 17.

Forskningsvirksomhed:

Eksperimentelle og kliniske undersøgelser med sigte på forebyggelse af sygdom og skadevirkninger inden for følgende områder: Hypertension, øjenkirurgi, respirable metalpartiklers toksikologi, inoperable nyretumorer, anvendelse af prostaglandin endoperoxider (prostaglandin og thromboxan), ved selektiv arteriel kateterisering. Endvidere epidemiologiske undersøgelser vedr. arbejds- og omgivelsesmiljøet, såsom tobak- og alkoholproblemer, kloakarbejders arbejdsforhold og skorstensfejerers kræftdødelighed. Hovedsigtet med forskningsaktiviteterne er at studere faktorer, der kan være skadelige for helbredet, samt beskrive omfanget af disse og fremkomme med rekommandationer til indsatser for at forebygge opkomsten eller udbredelsen af sygdomme eller skader.

Igangværende forskningsaktiviteter:

Operationel og bekæmpelsesstrategisk forskning vedrørende samfundsmedicinske forhold (tobaks-

problemet, trafikmedicinske problemer, arbejdsmedicin og -hygiejne, og forhold vedrørende den internationale sundhed (U-landsmedicinske problemer). (Tage Egsmose).

Væretagelse 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 blågrønne alger. (Ejner Fjerdingsstad).

Fortsat metodeudvikling 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 energi-dispersive X-ray analyse. (Bo Holma og Sv. Thoren).

Forsøg på sanering af kloakarbejders arbejds miljø. En saneringsplan er opstillet: Vurdering af helbredsforhold blandt kloakarbejdere. Undervisning som forebyggende foranstaltning mod belastninger af arbejdernes helbred. Arbejdshygiejnisk vurdering af københavnske kloakarbejders arbejdsforhold. Årsager til vanskeligheder med miljøarbejdets effektivitet analyseres. Efter litteratursøgning gennemføres en analyse af litteratur vedrørende sygefraværets relation til arbejdsmiljøforhold. (Jørgen Mørkholdt Andersen).

Idet der henvises til tidligere årbøger, kan det oplyses, at undersøgelser vedrørende immunpatogenese til arteriel hypertension har været fortsat i det forløbne år, resulterende i en bekræftelse af tidligere observationer angående delayed hypersensitivity. De immunologiske undersøgelser fortsætter. (Finn Olsen).

Der er i samarbejde med Øjenpatologisk Institut (O.A. Jensen og J. Prause) udarbejdet en model til en ny metode til optimal, reproducerbar præparation af væv fra øjeæblets indre, fjernet ved glaslegeme kirurgi (vitrectomi) til histopatologisk vurdering. Endvidere er der i samarbejde med samme institut (J. Prause og stud.med. Helle Poulsen) foretaget en pilotundersøgelse af øjenslimhindeforhold hos ansatte på Det danske Stålværk, Frederiksværk. De præliminære resultater viser, at ingen arbejdstagere (funktionærer såvel som værkstedsarbejdere) havde alvorlige øjensymptomer som følge af den erhvervsbetingede luftforurening. Det er tanken at følge denne pilotundersøgelse op med en større og mere om-

fattende screenings u.s., evt. i hele byområdet (Frederiksværk). (Ole Winding).

I et samarbejde med Rigshospitalets Øjenafdeling (E. Gregersen) er der indledt undersøgelser af fremmedlegeme (partikel) kontamination af skyllevæsker og utensilier til øjenkirurgi. Det har vist sig ved de præliminære undersøgelser, at såvel skyllevæsker som eengangsutensilier (materialer til aftørring, mikrospyd m.m.) er kontamineret med og afgiver et stort antal partikler (i størrelsesområdet fra $< 1 \mu$ til 500μ) under anvendelsen, betydningen af denne partikelafgift er også en del af det igangværende arbejde. (Ole Winding).

Forsøg på devitalisering med embolisering på kapillærniveau af f.eks. inoperable nyretumorer er delvis lykkedes med forskellige materialer som karbonyljern og forsøgsdyrets (kaninens) egne erythrocytter (efter behandling med glutaraldehyd), men det er fortsat uklart, hvilke anatomiske forhold (A-V shunts, fistler m.m.) i kaninnyren, der er årsag til, at en betragtelig del af partiklerne, der for karbonyljerns vedkommende er op til 12μ (længste dimension) passerer over til den venøse side og genfindes i bl.a. lungerne, hvor de giver anledning til granulomdannelse. (Ole Winding).

Endvidere fortsatte undersøgelser med prostaglandinendoperoxid PGI₂ (prostacyclin) i stedet for Heparin for at reducere såvel karskader (endotel-skader) som thromboemboliske komplikationer ved kateterisering, specielt i forbindelse med arteriografiske diagnostiske undersøgelser via a. femoralis af forskellige organer som nyrer, hjerte og hjerne. (Ole Winding).

Kræftforekomst og dødelighed blandt skorstensfejere – en epidemiologisk undersøgelse af kroniske helbredsskader som følge af udsættelse for forbrændingsprodukter af fossilt brændsel. Dette projekt omfatter dels opfølgning af kohorter af skorstensfejere, som har været erhvervsaktive i dette århundrede, dels et case-referent-studie med Cancerregistret som kilde, hvor man undersøger særlige risikofaktorer for cancer pancreatis og neoplasmer i blod- og lymfedannende væv. Erhvervssekspositionens karakteristika vurderes med baggrund i en tværseksundersøgelse, foretaget af Arbejds miljøinstituttet 1982. Eksposition for ikke-erhvervsbetingede risikofaktorer kortlægges ved hjælp af et spørgeskema. (Eva Støttrup Hansen).

Publikationer:

- Agardh, C.D., Hultberg, B. and Thorén, S. 1982: Serum β -Hexosamidase in Diabetes Mellitus with Reference to the Type of Treatment. *Acta Med Scand* 212: 39-41.
- Andersen, Mørkholt, J., Nielsen, E., Pedersen, O.V. 1982: 5-punktsplan til sanering af en stærkt

- belastet gruppes arbejdsforhold. Kommunearbejderen 11-12.
- Bonde, G., Holma B. og Mikkelsen, T. 1982: Studie vedrørende personalets gener på KUA og disse geners relationer til befugtnings- og ventilanlægene samt typen af gulvbelægning, tobaksrygning m.m. Rapport til Sikkerhedsudvalget KUA, 1-79.
- Egsmose, T. og Otto, I. The Media's Responsibility for Communication of Research Results. *Leathar, D.S., Hastings, G.B., Davies, J.K., eds. Health Education and the Media. Edinburgh: Pergamon Press, 1981: 81-96.*
- 1982: Knowledge available – Action required. Concerning tobacco smoking. *European J Resp Dis, Suppl. No. 125, 63: 152-153.*
- 1982: Salt og hypertension. *Ugeskr. for Læger, vol. 144, s. 2797-2798.*
- 1982: Tobakssituationen i Danmark. *Tobakken og Vi, Norge. 4: 42-45.*
- 1982: Tobak. Misbrugets ABC, Amtssundhedscentret i Vordingborg, 41-45.
- 1982: Tjærepartiklerne i tobakksrøyg – en uforståelig forurening. *Tobakken og Vi, Norge, 1: 7-8.*
- 1982: Bekæmpelse af tobaksrygning – nationalt og internationalt. *Astma-Allergi 1: 6-7. Sundhedsbladet 3: 30-31. Boserup Minde 5-6: 8.*
- 1982: Hvad er det nu motion er godt for? *Samvirke januar: 62-63.*
- 1982: Tobacco Smoking: Knowledge available – Action required. *Indian J Chest Dis and Allied Sciences, Special Number: 236-240.*
- 1982: Velunderbyggede forskningsresultater, der ikke anvendes, er nyttesløse. *Forskningen og Samfundet 6: 23.*
- 1982: Kræftårsag: Rygning. Hvorfor man bør holde op med at ryge. *Forskningen og Samfundet 8: 20.*
- 1982: Svar på åbent brev til danske læger om tobaksproblemer. *Ugeskr. for Læger 144/9: 663-667.*
- 1982: Rimeligt sensitive målemetoder er nødvendige i samfundsmedicinsk forskning. *Ugeskr. for Læger 144/9: 669-670.*
- Faarup, P., Winding, O., Pilapil, A., Grønval, J. & Hegedüs, V. 1982: Reversible changes in small infarcts of the rabbit kidney. *Scand J Urol Nephrol 16.3: 287-290.*
- Green, A., Hansen, E.S. 1982: International Advanced Seminar in Epidemiologic Methods. *Ugeskr. for Læger 144/46: 3565-3466.*
- Hansen, E.S., 1982: Dødeligheden blandt danske skorstensfejere 1970-75. *Skorstensfejeren 1: 29-30.*
- 1982: Dødelighedsundersøgelsen – endnu en gang. *Skorstensfejeren 3: 29-30.*
- Olsen, J.H., Tilt, B. 1982: Cancer and non-cancer mortality of chimney sweeps in Copenhagen. *Int J Epid 11.4: 356-61.*
- Hegedüs, V., Winding, O., Grønval, J. & Faarup, P.

1982: Manufacturing-Derived Impurities in Angiography. *Frontiers in European Radiology*. Springer Verlag, Heidelberg Vol 1: 109-124.

Hegedüs, V., Winding, O., Grønvald, J. & Faarup, P. 1982: The Role of manufacturing impurities in Angiography. *Proc. second Int. Symp. on Interventional Radiology*, Venice, Italy, 1-8.

Winding, O. 1982: Partikulær forurening af væsker og utensiler til parenteral applikation og følgevirkningerne for patienterne. *Arch. Pharm. Chemi* 89: 349-352.

Rejser:

Tage Egsmose: Studiebesøg i Verdenssundhedsorganisationens Hovedkvarter i Geneve 14-16 september, 1982.

Tage Egsmose: Deltaget i Societas Europaea Pneumologica 1st Convention, Knokke, Bruges, september 17-22, 1982.

Bo Holma har deltaget i Conference on Cellular System for Toxicity Testing. 5-7 Oct. 1982. New York, samt ved Nordisk Råds »Seminar om Helsevirkninger af Luftforurensninger. 8-10 nov. 1982, Lillestrøm, Norge.

Ved studietur i USA vedrørende arbejdsmiljøforhold besøgte Jørgen Mørkholt Andersen i marts måned 1982 institutioner i bl.a. Washington (Occupational Safety and Health Administration) og Ann Arbor (School of Public Health, University of Michigan).

Eva S. Hansen har deltaget i International Advanced Seminar in Epidemiologic Methods, 23/8-3/9 1982, Helsinki, Finland, samt i Kursus i avanceret analyse i epidemiologisk forskning, 17-22 sept. 1982. Socialmedicinsk Institut, Århus.

Gæsteforelæsninger:

Tage Egsmose indbudt som den danske repræsentant til en gæsteforelæsning ved det Norske Landslaget mot Tobaksskaderne's årsmøde i Oslo, 13. september. Emne: Tobakssituationen i Danmark.

Bo Holma indbudt som gæsteforelæser ved Nordisk Hälsovårdshögskolan i Göteborg.

O. Winding har været inviteret som gæsteforelæser ved følgende amerikanske universiteter og institutioner: Rochester University, Rochester, New York, Harvard University, Boston, Massachusetts, Mass. General Hosp., Boston, Massachusetts, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee, United States Pharmacopeae Convention, Washington D.C.

Kursusvirksomhed:

Instituttet varetager under Det lægevidenskabelige fakultets Kursusudvalg for International Sundhed

(Tropemedicin og hygiejne) det årlige 140 timers kursus i International sundhed (præ- og postgraduat). Kurset afholdtes 2-27 august. Der optages læger, dyrlæger, tandlæger, syge- og sundhedsplejersker, ældre medicinske studerende samt studerende og kandidater fra Det samfundsvidenskabelige fakultet. Af de optagne 84 deltagere fik 78 udstedt certifikat efter tilfredsstillende gennemførelse.

Afløsningsopgaver:

Hansen, E.S.: Skorstensfejere og postbude i Danmark – bestand, bevægelser og forventet cancerincidens vurderet på grundlag af folketællingerne 1940, 1950, 1960, 1965 og 1970. Antaget som afløsningsopgave i grundkursus i demografi ved det statsvidenskabelige studium, Københavns Universitet. Fotokopieret, 13 sider plus figurer, diagrammer, tabeller og bilag.

Hansen, E.S.: Ventetidsmodel for cancer. Antaget som afløsningsopgave i statistik A kursus ved Københavns Universitets Institut for Matematisk Statistik. Fotokopieret, 11 sider plus figurer, diagrammer, tabeller og bilag.

Ole Winding

3: Institut for Social Medicin

Stab:

Professor: Erik Holst. Lektorer: Ketty Kjærbye Kristensen, Lars Iversen og Jens Mathiesen. Seniorstipendiater: Tavs Folmer Andersen og Tage Søndergård Kristensen. Kandidatstipendiater: Marianne Jespersen, Mette Kringelbach og Patricia Sohl. Forskningsrådsstipendiater: Ito Hirobumi og Peter Uldall. Andre stipendiater: Frank Lønberg Christensen, Margit Groth, Ole Lyngenbo, Thora Brendstrup, Finn Tüchsen, Lisbeth Shore Paludan, Bjørn Holstein, Niels Kr. Rasmussen, og Ester Jensen. Undervisningsassistenter: 5. Teknisk-administrativt personale: 12.

Forskningsvirksomhed:

1982 har været præget af fortsat økonomisk opbremsning, også med hensyn til finansiering af forskning. Finansieringen er stram, specielt i planlægningsfasen af nye projekter, hvilket mærkes i et forskningsmiljø, kendetegnet af en lille fast stab. På længere sigt vil denne praksis kunne vanskeliggøre rekrutteringen af nye unge forskere til instituttet.

Institut for social medicin har dog ved hjælp af fortsatte bevillinger fra forskningsråd, Sygekassernes

Helsefond, Momsfond, Egmont H. Petersens Fond, Novofonden og Arbejdsmiljøfondet, kunnet videreføre og udbygge forskningsaktiviteten både inden for instituttets traditionelle socialmedicinske og arbejdsmedicinske forskningsområder som indenfor nye områder, herunder specielt forskning vedrørende sundhedsvæsenets funktion, levevilkårsundersøgelser, dels af småbørn, dels af uddannelsessøgende ved Handelshøjskolen, forskning vedrørende socialvæsenets funktion, samt forskning vedrørende sygdoms- adfærd og medicinsk etik.

De internationale samarbejdslinier til samfundsmedicinske forskningscentre er udbygget og styrket i det forløbne år. Det gælder den socialgerontologiske forskningsenheds samarbejde med University of Michigan, Ann Arbor, samt samarbejdet med Harvard University, Boston. I september 1982 var instituttet vært ved det første internationale møde vedrørende »Small Area Variation Studies in Health Care Research«.

Også på det nationale plan er det tværfaglige samarbejde med andre forskningsinstitutter og kliniske afdelinger udbygget. Det aktuelle samarbejde vedrørende forskningsprojekter omfatter således Institut for almen medicin, Københavns Universitet, Socialmedicinsk Afdeling, Institut for Samfundsmedicin, Odense Universitet, Dansk Institut for Klinisk Epidemiologi, Rigshospitalets Gynækologiske afdeling YA, Herlev Amtssygehus' Medicinsk-endokrinologiske afdeling, Hvidøre Hospital, Arbejdsmedicinsk Klinik, Rigshospitalet, samt Handelshøjskolen, København.

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 1982 huset 14 arbejdsmiljøprojekter.

Vore projekter:

Bageri-, konditori og mølleriarbejdernes arbejdsmiljø:

Undersøgelse af afgang fra aktivt arbejde og spørgeskemaundersøgelse blandt aktive bagere, møllere og biscuitarbejdere. Rapport afgivet til Arbejdsmiljøfondet 1982. (Finn Tüchsen og Charlotte Detlif).

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 afsluttet 1982. Der er afgivet rapport til Arbejdsmiljøfondet. Forventes publiceret i 1983. (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 register-undersøgelse som er afsluttet i 1982. Rapport afgivet til Arbejdsmiljøfondet og forventes publiceret i 1983. (Sigurd Mikkelsen og Henrik Haxholdt).

Helbredsundersøgelse af malere og murere:

Undersøgelsens formål er gennem en kemisk kontrolleret undersøgelse nærmere at vurdere risikoen for hjerneskader hos malere og rygskeer hos murere. Undersøgelsen omfatter ca. 1.000 malere og 1.000 murere. På baggrund af svarene i en spørgeskemaenquete udvælges ca. 150 malere og 150 murere til klinisk undersøgelse.

Undersøgelsen er påbegyndt i juni 1982 og forventes afsluttet april 1985.

Undersøgelsen finansieres af bevilling fra Arbejdsmiljøfondet og udgår fra Arbejdsmedicinsk Klinik på Rigshospitalet. Databehandling finder sted i samarbejde med Institut for social medicin. (Sigurd Mikkelsen).

Erhvervsbetingede lungesygdomme i jern- og metalindustrien:

Sagsbehandlingen i arbejdskskadeforsikringen:

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. De 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. Undersøgelsen afsluttet med rapport til Arbejds miljøfondet 1982. (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 forsvarmekanismer 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 undersøgelser 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-primere, svejsning med beskyttelsesgas og svejsning på rustfrit stål. Rapport afgivet til Arbejds miljøfondet 1982. (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. I 1982 er der udsendt spørgeskemaer til 3.500 metalarbejdere og til en kontrolgruppe på ca. 1.000 elektrikere. 86% af metalarbejderne og 64% af elektrikerne har besvaret spørgeskemaet. Spørgeskemaerne indeholder spørgsmål om arbejdsforhold og helbred. Der er desuden udsendt et mindre, supplerende spørgeskema til ca. 200 metalarbejdere, som indgår i den oprindelige undersøgelse, men som er ophørt med deres arbejde 1/2 år efter undersøgelsestidspunktet.

Endvidere er der foretaget en lungefunktionsundersøgelse og et interview af 70 svejsere og 30 kontrolpersoner. Lungefunktionsundersøgelsen omfatter bl.a. spirometri samt måling af diffusionskapacitet, closing volume og closing capacity. I denne undersøgelse indgår kun personer, som aldrig har røget tobak.

Det indsamlede datamateriale skal nu analyseres, primært med henblik på om der kan påvises en sammenhæng mellem forskellige svejseprocesser og symptomer på dårlige lunger, målt ved såvel subjektive spørgeskemasvar som objektive lungefunktionsmål. (Margit Groth og Ole Lyngenbo).

Arbejds miljø og helbred i slagterbranchen:

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 bevægelsesapparatet samt psykiske og psykosomatiske symptomer.

Undersøgelsen benytter sig af forskellige metoder, herunder spørgeskemametode, deltagerobservation, litteraturgennemgang og analyser af dokumentarmateriale. Den vigtigste del af undersøgelsen er spørgeskemaundersøgelsen, som baseres på besvarelser fra 4.828 arbejdere. (Svarprocent: 83%). Spørgeskemaerne indeholder spørgsmål om arbejdsforhold, familieforhold og helbredsforhold. Datamaterialet er indsamlet og oparbejdet af afsluttet. Analyse og skrivning af rapport vil være afsluttet juni 1983. (Tage Søndergård Kristensen og Frank Lønnberg Christensen).

Case-studier over skifteholdsarbejds 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 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. Undersøgelsen blev afsluttet i 1981 og er publiceret i 1982 på samtlige EF-landes sprog. (Finn Zenius og Bo Netterstrøm).

Arbejds miljø på den tidligere åndsvageforsorgs døgninstitutioner:

Undersøgelsen har til formål at beskrive arbejdsmiljøet på et landsdækkende udvalg af institutioner. Undersøgelsen omfatter 122 institutioner med ca. 3.000 medarbejdere. Hver medarbejder har udfyldt et personligt spørgeskema (svarprocent 77%). Afdelingslederne/forstanderne har udfyldt et skema om den enkelte afdelings forhold (svarprocent 95%).

I undersøgelsen behandles arbejdsmiljøproblemer i forbindelse med bevægelsesapparatsbelastninger, stress, smitte, ulykker, indeklima og arbejdstider.

Arbejds miljøforholdene har snæver sammenhæng med beboernes plejebæhov. Jo større plejebæhov, jo større arbejdsmiljøproblemer og jo mere ustabil personalesituation. Undersøgelsen offentliggjordes sep-

tember 1982. På indeværende tidspunkt analyseres data om bevægelsesapparats symptomer og fravær yderligere. (Lars Iversen)

Gaffeltruckføreres arbejdsmiljø og helbred:

1. En epidemiologisk undersøgelse af 211 gaffeltruckførere om arbejdsmiljø- og helbredsproblemer. Specielt fokuseres på lænderygbesvær.

2. En ergonomisk undersøgelse af fem gaffeltrucks samt af bevægelsesmønstret i lænderyggen under gaffeltruckkørsel.

Projektet forventes offentliggjort i rapportform gennem Arbejds miljøfondet i foråret 1983. (Thora Brendstrup).

Socialmedicinske følger af en virksomhedslukning:

Fra 1976-1979 gennemførtes en undersøgelse af følgerne af lukningen af et københavnsk værft. De fyrede arbejdere følges nu gennem CRAM-registret for at belyse forløbet op til 6 år efter lukningen. (Lars Iversen).

Undersøgelse af arbejdsforholdene for personalet på typiske sygehusafdelinger i Danmark:

Kortlægningsundersøgelse af arbejdsmiljøproblemerne på sengeafsnit på stort dansk provins sygehus. Kortlægningen omfatter arbejdstider, arbejdsforhold, herunder løftarbejde, kemiske miljøpåvirkninger ved rengøring, desinfektion, m.v., arbejdsorganisation, velfærds- og sikkerhedsforhold, smittesygdomme, gener i bevægelsesapparat og hudlidelser, samt personlige forhold som børn og familie.

Ved en spørgeskemaundersøgelse blandt sygehjælpere, sygeplejersker, husassistenter, læger, portører og sekretærer opnåedes en svarprocent på 86 blandt de 752 undersøgelsesdeltagere.

EDB-bearbejdning foregår ved Datacentret for Odense Universitetscenter. Forventet sluttidspunkt 1.4. 1983. (Projektansvarlig: Branchesikkerhedsrådet for Social- og sundhedsvæsenet, projektleder: Ester Jensen).

1.2. Forskning vedrørende levevilkår:

Den helbredsmæssige betydning af befolkningens og specielt børns levevilkår er et af de vigtigste socialmedicinske forskningsområder.

Vore projekter:

Socialmedicinsk analyse af reduktionen af spædbørnsdødelighed i Danmark, Sverige og udvalgte vesteuropæiske lande siden 1850:

Reduktionen af spædbørnsdødeligheden i vesteuro-

pæiske 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).

En epidemiologisk undersøgelse af småbørns almindelige sygelighed og den sociale konsekvens:

Baggrund: Almindelige sygdomme (overvejende luftvejsinfektioner) blandt småbørn, er et af de væsentligste sundhedsproblemer for småbørnsfamilier. Dette skyldes især sygdommenes store hyppighed og pasningsproblemer for de mange dobbelt udearbejdende forældre. Disse sygdommes forekomst i hjemmet, recidivhyppighed, konsekvenser for børnefamilien og forældrenes helbredsrelaterede adfærd, er ikke opgjort eller er utilstrækkeligt belyst i de skandinaviske lande.

Formål og betydning: Projektets formål er at kortlægge sygdommenes forekomst og sygdommenes konsekvenser for småbørnsfamilien, karakterisere særligt belastede familier og børn med recidiverende sygdomme, analysere forældrenes helbredsrelaterede adfærd og ønsker ved disse sygdommes pasningsproblemer.

Det er hensigten at fremskaffe eksakt dokumentation for størrelsesordenen af småbørns sygelighed som et socialt belastende problem. Herved skabes der bedre grundlag for eventuelle politiske initiativer til forbedring af småbørnsfamiliernes situation. Endvidere er de basale epidemiologiske oplysninger en nødvendig baggrund for iværksættelse af en målrettet forebyggende og sundhedspædagogisk indsats.

Metode: Undersøgelsen gennemføres som en postomdelt spørgeskema-undersøgelse til 4.000 tilfældigt udvalgte forældre med børn i alderen 10 mdr., 2 år og 4 år. Da sygeligheden er særdeles årstidsafhængig, vil spørgeskemaet blive udsendt i dels en vinterperiode, dels en sommerperiode. (Peter Uldall).

Varig hjælp – velfærdssamfundets fattighjælp:

Varig hjælp efter bistandsloven blev ved lovens vedtagelse forudsat anvendt i meget sjældne tilfælde, men antallet af modtagere af varig hjælp har vist en eksplosiv stigning i de senere år. Varig hjælp er tilsyneladende ved at overtage samme funktion som tidligere tiders fattighjælp. Danmarks statistik har i sit bistandslovsystem en række oplysninger om udbre-

delsen og fordelingen af varig hjælp samt om modtagerne af varig hjælp.

Formålet med projektet er, gennem anvendelse af oplysninger i Danmarks Statistik, at skabe en platform af statistisk basisviden om denne socialpolitiske foranstaltning med henblik på en socialmedicinsk beskrivelse og vurdering. Projektet gennemføres af forskningsmedarbejder, sociolog Bjørn Holstein, Institut for social medicin og lektor, læge Bernard Jeune, Socialmedicinsk afdeling, Institut for samfundsmedicin, Odense universitet. Projektet finansieres af frie forskningsmidler fra Københavns universitet.

Studenterrådgivning på Handelshøjskolen, København:

Lokal studenterrådgivning, åben for alle studerende ved Handelshøjskolen, men specielt rettet mod studiestartere på HA og HD studiet ved det økonomiske fakultet. Rådgivningsarbejdet, der er tilrettelagt i tæt samarbejde med den eksisterende studievejledning, er koordineret med en studentsocial undersøgelse af HA og HD studiestartere efterår 1982.

Projektet, der strækker sig over studieårene 1982/83 og 1983/84, skal belyse årsager til studiefrafald, specielt det store studiefrafald på 40-45% ved studiestart, med det formål at iværksætte forebyggende foranstaltninger over for risikogrupper. Men undersøgelsen vil også på det generelle plan belyse Handelshøjskolens studiemiljø med henblik på identificering af specielt belastende faktorer ved Handelshøjskolens studier og studiemiljø.

Til den tværfaglige projektgruppe er knyttet sociolog, socialrådgiver, sociallæge og sekretær. Fra Institut for social medicin deltager Ketty Kjærbye Kristensen i projektet.

En undersøgelse af kvindelige og mandlige lægers forskningsmotivation og forskningsvilkår i Danmark:

2. En kvalitativ og kvantitativ analyse af kvindelige lægers forskning:

Registreringsgruppen for medicinsk kvindeforskning, Institut for social medicin, København, vil med en spørgeskemaundersøgelse beskrive kvindelige lægers forskningsmotivation og forskningsvilkår sammenlignet med en mandlig kontrolgruppe.

Samtidig vil vi foretage en kvalitativ og kvantitativ analyse af kvindelige lægers forskning i Danmark. Specielt indsamles data vedrørende medicinsk kvindeforskning med henblik på en analyse, emneinddeling og indlægning i tilgængelige databaser. (Susanne Kroon, Bente Danneskiold-Samsøe, Susanne Mikkelsen, Pernille Stage).

2. Sundhedsvæsenets struktur, funktion og økonomi:

Instituttet har fortsat en række forskningsprojekter vedrørende sundhedsvæsenets struktur, funktion og økonomi, specielt vedrørende 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 der forventes publiceret i 1983. (Hirobumi Ito).

Hysterektomi i Danmark og Massachusetts – i sundheds- og samfundsvidenskabelig belysning:

Projektets formål: At analysere de alvorligste helbreds- og ressourcemæssige konsekvenser af hysterektomiens anvendelse i Danmark og Massachusetts samt de nationale forskelle i denne kliniske praksis.

Projektet er etableret som et forskningssamarbejde mellem Harvard University, Københavns universitet, Dansk Institut for Klinisk Epidemiologi samt Rigshospitalets gynækologiske afdeling YA.

Materiale og metode: Regionale og temporale variationer i anvendelsen af hysterektomi samt operationens cost-effectiveness undersøges parallelt i Danmark og Massachusetts. I Danmark gennemføres en registerbaseret longitudinalundersøgelse af hysterektomiens helbredsmæssige følger, som imødekommer et klart manifesteret internationalt forskningsbehov. De særlige danske muligheder med hensyn til registerforskning har i denne sammenhæng betydelig international interesse.

Gennem projektet tilvejebringes et evalueringsgrundlag for en klinisk praksis, hvis samlede helbredsmæssige konsekvenser er usikre, og som gennemføres med anseelige omkostninger til følge. Resultaterne vil kunne få betydning såvel for kliniske som for sundhedspolitiske beslutninger fremover.

(Projektansvarlig: Tavs Folmer Andersen, medarbejdere: professor Erik Holst, Institut for social medicin, overlæge, professor, dr.med. John Philip, Rigshospitalet og cand.stat. Mette Madsen, Dansk Institut for Klinisk Epidemiologi).

2.2. Lokalsamfundsmedicin:

Næstvedprojekterne:

Igennem en årrække har en række af instituttets pro-

jekter 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:

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 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 risiko for udstødelse fra arbejdsmarkedet og ved revalidering i forbindelse med ryglidelse. Der foreligger rapport fra forundersøgelsen, enkelte resultater fra spørgeskemafrasen er publiceret i Nordisk Medicin. Resultater fra spørgeskemafase, forløbsfase og klinisk undersøgelsesfase vil blive publiceret i løbet af 1983.

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 igangsattes en opfølgende undersøgelse om rygproblemer med henblik på at tilvejebringe prospektive forløbsdata til belysning af: a) langtidsløb af rygbesvær, b) hvilke personer i gruppen med trivielt rygbesvær, der over et år udvikler kronisk invaliderende ryglidelse, c) socialmedicinske forholds 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 projekt. 4-års opfølgningsspørgeskema udsendes januar 1983, 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).

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 er der arbejdet med formidlingsaktiviteter, der primært omfatter udarbejdelse af en pjecesamarbejde med en journalist og afholdelse af et seminar for professionelle sundhedsarbejdere i Næstved kommune. Seminaret blev afholdt i marts. Pjecen forventes færdiggjort i 1983. (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 i egen bolig:

Projektet omfatter tre populationer, 1) 75-årige som bliver akut syge, 2) 70-årige som udskrives fra sygehus og 3) 70-årige på venteliste til sygehus. Hver af disse personer besøges mindst to gange med henblik på interview om sygdomsforløb m.v. Projektet gennemføres i tre faser, først en undersøgelse, dernæst en forsøgsvirksomhed på basis af undersøgelsens resultater, og endelig en ny undersøgelse til evaluering af forsøgsvirksomheden. Gennemføres som lokal-samfundsprojekt i Holbæk kommune.

Projektet ledes af forskningsmedarbejder, sociolog Bjørn E. Holstein, Institut for social medicin og praktiserende læge, lektor Gert Almind, Institut for almen medicin. Øvrige medarbejdere er hjemmesygeplejerskerne Birgit Skovgaard Larsen og Gudrun Schoubye, Holbæk kommune.

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).

The Kellogg International Scholarship Program on Health and Aging:

Formålet med dette internationale projekt er at fremme autonomi og uafhængighed blandt ældre. Metoden er at danne internationale og tværfaglige grupper af ældreeksperter inden for et snævert afgrænset felt, og financiere disse gruppers møder. Hver gruppe forventes at frembringe et produkt, som bidrager til fornyelse inden for det helbredsrelaterede emne, den arbejder med. Produktet kan være artikler, en rapport, et internationalt symposium, konsulentvirksomhed, undervisningsmateriale eller undervisningsprogrammer.

Projektet ledes af professor Erik Holst, Institut for social medicin og Harold Johnson, dean, School of Social Work, University of Michigan i Ann Arbor. En række administrative funktioner varetages af Patricia Sohl (indtil 1.8.82) og Bjørn E. Holstein (efter 1.8.82), Institut for social medicin.

Hidtil er dannet tre grupper:

a) *The role of Professionals in Improving Late-life Health Behavior.* Gruppens formål er at tilpasse bestående viden om ældres sundheds- og sygdomsadfærd til praktisk anvendelse i forskning, undervisning og praksis. Fra dansk side deltager forskningsmedarbejderne Kay Dean og Bjørn E. Holstein, Institut for social medicin, og fra USA deltager professor Tom Hickey, School of Public Health, University of Michigan, Ann Arbor.

b) *Promoting Independence among Elderly Persons »At Risk« of Institutionalization: The Role of Family Physicians and General Practitioners.* Formålet med denne gruppe er at undersøge familielægens rolle med hensyn til at hjælpe gamle med at bevare deres uafhængighed. Fra dansk side deltager praktiserende læge, lektor Gert Almind, Institut for almen medicin, fra USA deltager Charles B. Freer, M.D., assistant professor, Dept. of Family Practice, Medical School, University of Michigan, Ann Arbor, samt professor Greg Warshaw, University of Rochester. Fra Storbritannien deltager J.A. Muir Gray, medical officer, Oxford.

c) *Alzheimer's Disease: Diagnosis, Treatment and Supporting of the Family.* Denne gruppe har som formål at gennemgå og vurdere den eksisterende viden om Alzheimers sygdom og andre former for tidlig demens, samt at vurdere den kliniske praksis og øvrige serviceydelser til patienter og deres pårørende i en

række forskellige lande. På denne baggrund vil man undersøge, hvorledes denne viden kan komme patienter, pårørende og professionelle til gode.

Fra dansk side deltager overlæge Vagn Aage Porsman, Tranehaven, Gentofte, og fra amerikansk side Roger M. Morell, M.D., PhD, Veterans Administration Medical Center, Allen Park, Michigan.

3. Forskning vedrørende sygdomsforebyggelse:

Epidemiologisk metode i forebyggelse af sygdom:

Projektet epidemiologisk metode i forebyggelse af sygdom er nu afsluttet. Projektets intention var at sammenfatte en række epidemiologiske erfaringer vedrørende forebyggelse fra to projekter, nemlig lægecenterprojektet i Næstved og 40-års undersøgelsen i Glostrup. Resultaterne er dels publiceret i Ugeskrift for læger og dels beskrevet i en rapport om Alkohol og alkoholisme, som er under publikation. (Henrik Sælan).

Småbørnsprofylakse i primær sundhedstjeneste:

Projektets formål er en forskningsmæssig beskrivelse og evaluering af småbørnsprofylaksen i den primære sundhedstjeneste (børneundersøgelser hos alment praktiserende læger og sundhedspleje). Gennem 13 større og mindre delprojekter er indsamlet data om indhold og forløb af disse ydelser, de professionelle og forbrugernes beskrivelse og vurdering af ydelserne, kommunikationen mellem forbruger og professionel, småbørnsprofylaksens placering i lokalsamfundets samlede tilbud til småbørn, beslutningsprocessen vedrørende behovsundhedspleje samt pasning af syge småbørn.

Projektet, som afsluttes med udgangen af 1982, ledes af praktiserende læge, lektor Gert Almind, Institut for almen medicin. Fra Institut for social medicin deltager forskningsmedarbejder, sociolog Bjørn E. Holstein. Desuden deltager flere sundhedsplejersker, sygeplejersker og læger.

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 state i Danmark. På baggrund af denne oversigt søges dernæst udarbejdet en teoretisk forståelsesramme for sundhedsfremmende og sygdomsforebyggende kommunikationsprocesser. Endelig søges konstrueret praktisk anvendelige modeller 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.

Denne forskning har aflødt et nyt projekt med fokus på *ældre menneskers sygdomsadfærd*, med et kombineret forsknings- og anvendelsessigte. Projektet er finansieret og ventes igangsat i begyndelsen af 1983. (Kay Dean).

Tilpasning til sygdommen hos nyopdagede diabetikere:

Formålet med projektet er dels at kortlægge faktorer associeret med patienternes viden, holdning, regulering og sygdomsadfærd, dels at undersøge nyopdagede diabetespatienters reaktion på sygdommen, og dels at måle effekten af reundervisning af tidligere underviste patienter. Data i form af udfyldte spørgeskemaer, multiple-choice tests og laboratorieskemaer er indsamlet for 65 konsekutive patienter, hvortil kommer før- og eftermåling af viden i forbindelse med et opfølgningsforsøg med reundervisning af en randomiseret halvdel af patienterne.

Projektets stab er forskningsmedarbejder, sociolog Bjørn E. Holstein, Institut for social medicin, dr.med. Leif Sestoft, Medicinsk-endokrinologisk afdeling, Herlev amtssygehus og oversygeplejerske Hanne Vesterdal, Hvidovre Hospital.

Kvindens fertilitetsadfærd:

De senere års lave fødselstal svarer ikke til de idealer, der eksisterer i befolkningen om familiens størrelse. De fleste kvinder ønsker 2 eller 2-3 børn. Den prognose, der kan udarbejdes på basis af de aktuelle fødselstal i forskellige aldersgrupper, viser imidlertid, at dette ideal ikke vil blive nået for mange kvinder. Dette ville forudsætte at fertiliteten steg kraftigt hos kvinder, der er over 30 år, hvad der ikke er sandsynligt.

Det er formålet med de igangværende analyser at belyse sådanne forhold, der umuliggør eller som prioriteres højere end realiseringen af den ideelle families størrelse.

Ved interviewdata foretages der en detaljeret beskrivelse af kvinders livsforløb for at finde de levevilkårs elementer, hensyn og prioriteringer, der influerer på fertilitetsplanlægning. (Niels Kr. Rasmussen).

Sexualoplysning blandt unge:

Det er ikke altid ukendskab til antikonceptionsmetoder, der afholder de unge fra anvendelse af disse eller som er årsag til inadekvat brug. Det må derfor være vigtigt at forstå, hvilke holdninger de unge har, og evt. hvilke barrierer der hindrer, at de hensigtsmæssigt udnytter den viden, de har om antikonception.

Spørgeskemaundersøgelsen udføres blandt 8. og 9. klasses elever i fire kommuner på Vestlolland, ialt knapt 800 elever. Der undersøges bl.a. de unges viden om og holdning til seksuelle spørgsmål, samt deres vurdering af forskellige former for modtaget oplysning, herunder skolens seksualundervisning, evt. kontakt til praktiserende læge, og Storstrøms amts oplysningsvirksomhed om samlivsspørgsmål og svangerskabsforebyggelse (Vestlollandsprojektet). Der indsamles endvidere kvalitative data fra klasse-lærerne og praktiserende læger i de fire kommuner, vedrørende disses vurderinger af de eksisterende oplysningsstilbud samt de unges vidensniveau og holdninger.

Resultater fra forundersøgelsen tyder på, at de unge forholder sig kritisk til den nuværende undervisningsform, som hovedsageligt indeholder de mere tekniske (fysiologiske/anatomiske) forhold, hvor de snarere efterlyser behandling af de emotionelle aspekter af pubertetsudviklingen.

Endvidere gives der udtryk for, at samtaler om seksuelle emner burde foregå i mindre grupper, af hensyn til elevernes blufærdighed. Gruppearbejde omhandlende puberteten og dens emotionelle aspekter kan formentlig øge de unges forståelse af, og motivation for at benytte sig af den konkrete viden de har om antikonceptionsbrug. (Lisbeth Shore Paludan).

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. Foreløbige resultater har været præsenteret i foredragsform. (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).

Medicinsk etik og terapeutisk privilegium:

Projektet søger at tilvejebringe empiriske data til systematisk beskrivelse af administrationen af det terapeutiske privilegium og opstille enklere beslutningsværktøjer for behandlingsetik. (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.

Et internationalt seminar afholdes i marts 1983 »Strategies for Primary Health Care Research in Developing Countries.

Endvidere iværksættes to forskningsprojekter:

1. *The Health impact of water supply – Tanzania* i forbindelse med Danida's vandprojekt og

2. *The Role of Female Health Workers in Changing Fertility Patterns in Kenya* vedrørende kvindelige sundhedsarbejders rolle i ændring af fertilitetsmønstret i Kenya. (Alanagh Raikes og Lisbeth Shore Paludan).

7. Fagligt udviklingsarbejde og forskningsorganisatoriske funktioner:

Den 27. og 28. september afholdtes et internationalt videnskabeligt møde vedrørende »Small Area Variation Studies in Health Care Research«. Mødet arrangeredes i samarbejde mellem Dartmouth Medical School, Department of Community and Family

Medicine og Institut for social medicin. Seniorstipendiat Tavs Folmer Andersen var mødearrangør og mødet blev ledet af professor i epidemiologi, John E. Wennberg, Dartmouth Medical School og professor Erik Holst. I mødet deltog personer fra de skandinaviske lande, England og USA. Initiativet, som var det første af sin art, vil i 1983 blive videreført ved Oxford University, som arrangerer det næste møde.

Kay Dean er medlem af »the Life Styles Target Setting Group« i forbindelse med udarbejdelse af rapport vedr. »The Relationship Between Health Attitudes and Health Behavior, WHO, Health Education Unit, Regional Office for Europe, København.

Erik Holst har været medlem af fakultetsrådet, af fakultetets udvalg for forskning og forskeruddannelse, af studieplanudvalget og af dettes teoriudvalg, af strukturudvalget, af lokaleudvalget, af Dansk Selskab for Social Medicins bestyrelse (formand), af Registrerrådet, af Det Centrale råd for lægers videreuddannelse, af Det rådgivende udvalg for Lægeuddannelsen under Rådet for de europæiske fællesskaber, Bruxelles, af Sundhedsstyrelsens udvalg vedr. det samfundsmedicinske speciale, af bestyrelsen for Kræftens bekæmpelse, af Cancerregisteret, af »National Advisory Board«, WHO Collaborating Centre, Aarhus psykiatriske hospital, er co-director ved Kellogg International Scholarship Program on Health and Aging, The University of Michigan. Erik Holst er fortsat regional editor for the International Journal of Social Science and Medicine.

Bjørn Holstein har været medlem af det lægevidenskabelige forskningsråds nedsatte »Styringsgruppe vedrørende forskning og forsøgsvirksomhed i den primære sundhedstjeneste«, af det af Indenrigsministeriets embedslægeudvalg nedsatte underudvalg vedrørende embedslægevæsenets socialmedicinske opgaver, af den af Det centrale sundhedspædagogiske udvalg nedsatte arbejdsgruppe om sundhedspædagogik og ældre.

Ketty Kjærbye Kristensen har været medlem af fagstudienavn 2 ved det lægevidenskabelige fakultet, af nævnet vedrørende Kursus i samfundsmedicin, og har været delkoordinator i social medicin ved postgraduat kursus i samfundsmedicin.

Susanne Kroon, Bente Danneskiold-Samsøe, Susanne Mikkelsen og Pernille Stage har efter invitation fra Københavns universitets gruppe for kvindelige forskere holdt foredrag vedrørende »En redegørelse for medicinsk kvindeforskning: Undergruppernes forskningsaktiviteter«.

Jens Mathiesen har deltaget i planlægningen og evalueringen af det 2. forsøgskursus i Hålsouppllysning på Nordiska Hälsovårdshögskolan i Göteborg og er blevet opfordret til at varetage planlægningen og ledelsen af det 3. forsøgskursus i Hålsouppllysning i 1984 i samarbejde med den svenske Socialstyrelsens byrå for hålsouppllysning.

Lisbeth Shore Paludan er indtrådt i redaktionen for »Mer om sex og sikkerhed«, udgivet af Komiteen for sundhedsoplysning.

Patricia Sohl har været medlem af en Nordisk arbejdsgruppe vedrørende undervisning i medicinsk etik.

Henrik Sælan har været medlem af Forskningsudvalget under det af indenrigsministeren nedsatte Alkohol og Narkotikaråd.

Publikationer:

Andersen TF. Belastende langsigtet perspektiv. En efterundersøgelse I. Ugeskr læger 1981; 143: 3483-7.

Brendstrup T., Biering-Sørensen F., Damlund M., et al. Rygbesvær – erstatningspligtig erhvervsygdom? Ugeskr læger 1982; 144: 2740-2744.

Danneskiold-Samsøe B., Kroon S., Mikkelsen S., Stage P. Kvinde – læge – forsker. Tager det 100 år for en kvindelig læge at blive professor. Ugeskr læger 1982; 144: 12: 897-898.

Groth M., Jensen L. Sagsbehandlingen i arbejdsskadeforsikringen. Erhvervsbetingede lungesygdomme i jern- og metalindustrien. – Arbejdsmiljøfondet. Rapport 1982: 184 s.

Jensen L.D., Lyngenbo O. Det er svært at få erstatning for en erhvervsbetinget lungelidelse. Pas På 1982; 8: 61-62.

Holstein B.E., Almind G., Faxholm L., Lyster J., Pedersen J. Småbørnsprofylakse i primær sundhedstjeneste IV. Forældres, lægers og sundhedsplejerskers evaluering af konkrete børneundersøgelser og hjemmebesøg. Ugeskr læger 1982; 144: 1181-86.

Almind G., Faxholm L., Lyster J., Pedersen J. Småbørnsprofylakse i primær sundhedstjeneste V. Kommunikationen mellem familie og læge/sundhedsplejerske ved småbørnsprofylaktiske ydelser. Ugeskr læger 1982; 144: 1186-90.

Almind G., Faxholm L., Lyster J., Pedersen J. Småbørnsprofylakse i primær sundhedstjeneste VI. Forbrugernes vurdering af lægens børneundersøgelser og sundhedsplejerskens hjemmebesøg. Ugeskr læger 1982; 144: 1495-1500.

Almind G., Faxholm L., Lyster J., Pedersen J. Småbørnsprofylakse i primær sundhedstjeneste VII. Sundhedspædagogisk evaluering af børneundersøgelser og sundhedsplejerskebesøg. Ugeskr læger 1982; 144: 1871-73.

Almind G., Pedersen J., Rasmussen I.B. Småbørnsprofylakse i primær sundhedstjeneste IX. Pasning af syge førskolebørn i 1981. Ugeskr læger 1982; 144: 3290-3292.

Almind G., Faxholm L., Lyster J., Pedersen J. Vurdering af konkrete børneundersøgelser. Sygeplejersken 1982; 16: 4-8.

Almind G., Faxholm L., Lyster J., Pedersen J.

- Samspil mellem familie og den professionelle. Sygeplejersken 1982: 17: 18-23.
- Almind G., Faxholm L., Lyster J., Pedersen J. Vurdering af børneundersøgelser blandt forbrugerne. Sygeplejersken 1982: 35: 14-19.
 - Almind G., Faxholm L., Lyster J., Pedersen J. Sundhedsplejerskens gennemslagskraft større end lægens. Sygeplejersken 1982: 36: 20-22.
 - Almind G., Pedersen J. Forebyggende arbejde med småbørn. Samarbejde på primærplan i fire danske lokalsamfund. Stencil, Forskningsgruppen vedr. småbørnsprofylakse, Holbæk 1982, 41 s.
 - Almind G., Pedersen J., Rasmussen I.B. Pasning af syge førskolebørn i 1981. Sygeplejersken 1982: 16: 18.
 - Andersen S.E. Integration of Blind Children: The Fulfillment of the Needs for Having, Loving and Being. In: Proceedings from the Third European Regional Conference of Rehabilitation International: The Handicapped Person in Society Vienna, Austria 1982: 195-199.
 - Blind Children in the Danish Primary Schools. I: Stukát K-G (red): Integration. Forskning - uvecklingarbejde - praktik. Institutionen for praktisk pedagogik, Göteborgs Universitet 1982, p 73-90.
 - En diskussion af nogle metodeproblemer i undersøgelsen: Blinde i folkeskolen. I: Småbørnsforskning i Danmark VI. Forskningsrådene, København 1982, p 61-71.
- Holst E., Ito, H. »Linking Health Care and Social Services«. Sage Publications. Social Service Delivery Systems 1982: 5: 61-80.
- Education of the Health Professions for Primary Care. A review of Swedish Policies and Practices. UHA rapport 1982: 7. Stockholm.
- Ito H. Family Structure and Well-being of the Elderly in Denmark, Japan, and other Selected Countries (Thailand, USA, England and France). Sociological Microjournal 1982: 16: 76-77.
- Science in National and International Perspectives: How to learn from others. What can sociology contribute. - Stencil, Institut for social medicin, København, 1982, 20 s.
 - Current trends of Social Security Systems in the Nordic Countries: An Empirical Analysis. The Review of International Social Security (Chosa Jiho) 1982: 30.
 - Family in Denmark Today: Existing traditional behavioural pattern and its problems. Midwives Monthly Journal (Josonpu Zasshi): 1982: 36: 911-918.
- Iversen L., Borch E. Arbejdsmiljø på døgninstitution - en undersøgelse af arbejdsmiljøet på 122 døgninstitutioner indenfor den tidligere åndssvageforsorg. - Arbejdsmiljøfondet. Rapport, 1982, 255 s.
- The struggle for better work environment and the worker/student cooperation in Denmark. - Stencil, Institut for social medicin, København. 14 s.
 - Arbejdsmiljø på døgninstitution. Socialpædagogen 1982: 39: 455-474.
 - Regulering af arbejdsmiljøet. I Gregersen P m.fl. (red): Om Arbejdsmiljø. Hans Reitzel, København 1982: 103-120.
- Jensen L.D. Svejsning og lungesygdomme. Erhvervsbetingede lungesygdomme i jern- og metalindustrien. - Arbejdsmiljøfondet. Rapport, 132 s.
- Jensen L., Groth M., Jensen L.D., Lyngenbo O. Svejsning - lungesygdom. Pas På 1982: 11: 39.
- Jespersen M. Rygbesvær - en folkesygdom. Fysioterapeuten (norsk) 1982: 3: 95.
- Gannik D. Resultater fra rygprojektets kvalitative forløbsundersøgelse. Rapport til lokalsamfundsseminar. Stencil, Institut for social medicin, København 1982, 22 s.
- Kringelbach M. Arbejde og Graviditet. Månedsskr Prakt Lægegern 1982: 10: 646-653.
- Knudsen L.E. International Course on Occupational Hazards and Reproduction. Kursusreferat. Ugeskr læger 1982: 144: 832-834.
- Kristensen T.S. Arbejdets organisering: Arbejdstempo, monotoni og skifteløb. I: Gregersen P. m.fl. (red): Om arbejdsmiljø. Hans Reitzel, København 1982: 34-48.
- Lyngenbo O., Groth M., Jensen L.D., Jensen L. Anmeldelse af erhvervssygdomme i jern og metal. - Arbejdsmiljøfondet. Pjece, 12 s.
- Mathiesen J. Kommentar til Tommi Hoikkala's artikel: »Vad är upplysning?« Nordiska Nämnden för alkohol- och drogforskning. Nyhetsbrev 1982: 2: 7-9.
- Den formidlede virkelighedsopfattelse - dens konstruktion, anvendelse og konsekvenser. - Stencil, Institut for social medicin, København 6 s.
- Mikkelsen S. Demens og organiske opløsningsmidler. Institut for social medicin, Københavns universitet. Publikation nr. 14, 172 s. 1982.
- Netterstrøm, B. Helbredsforhold blandt buschauffører. Ugeskr læger 1982: 144: 1795-1801.
- Paludan L.S. Seksualundervisning eller pubertetsundervisning? MER om Kønssygdomme 1982: 18: 2-3.
- At informere eller at oplyse - MER om sex og sikkerhed 1982: 19: 2.
- Rasmussen N.K., Obel E.B. Abortus provokatus - medicinske og sociale aspekter. I: Medicinsk Årbog 1982. Munksgaard, København 12 s.
- David H.P., Holst E. Postpartum and Postabortion Admissions to Psychiatric Hospitals: Findings from the Literature and Danish National Registers. I: Sachdev P (ed.): Perspectives on Abortion. Metuchen, N.J. Scarecrow Press, 14 s.
- Rasmussen N.K., David H.P., Emborg K, Holst E.

Resolution of Adolescent Pregnancy: Danish Experience. Report to the Center for Population Research, NICHD. – Stencil, Institut for social medicin og Transnational Family Research Institute, 50 s.

Sohl P. Informeret samtykke I. Teoretisk grundlag. Ugeskr læger 1982; 144: 12: 899-906.

Tüchsen F., Detlif C. Bagernes arbejde og helbred. Om arbejdsmiljøet i bagerier, konditorier, møllerier og biscuitsfabrikker. – Arbejdsmiljøfondet, Rapport 1982, 179 s.

– Detlif C. Lugten i bageriet. – Arbejdsmiljøfondet. Pjece 1982, 24 s.

Zenius F., Netterstrøm B. Skifteholdsarbejde inden for sundhedsvæsenet. Case-undersøgelser af fornyelser. Danmark. – The European Foundation for the Improvement of Living and Working Conditions. Loughlinstown House, Shaukill, Co. Dublin, Ireland. 1982.

Gæster og rejser:

Tavs. F. Andersen påbegyndte i september 1981 et 12 måneders studieophold ved Department of Epidemiology, School of Public Health, Harvard University, Boston. Studieopholdet blev afsluttet juli 1982.

Tavs F. Andersen har gæsteforelæst ved School of

Public Health, Harvard University, Boston og ved Dartmouth Medical School, New Hampshire.

Kay Dean har holdt foredrag ved The American Public Health Association Conference, Montreal, Gerontological Society of America, Boston og på Yale University, Department of Epidemiology and Public Health.

Joni C. Herman, MSW, har i første halvår af 1982 arbejdet som gæsteforsker på instituttet, og hun afsluttede sit arbejde med udarbejdelse af en rapport.

Hirobumi Ito har gæsteforelæst ved Tokyo Metropolitan Institute for Neurosciences, Japan.

Erik Holst har gæsteforelæst ved Leuven Universitetet, Belgien.

Bjørn E. Holstein har været på studierejse til New York, Ann Arbor, Montreal, Boston for at besøge universiteter og institutioner med henblik på studiet af nyere udviklinger inden for gerontologi.

Bjørn E. Holstein har været foredragsholder på det af forskningsrådene afholdte 6. symposium om småbørnsforskning.

Bjørn E. Holstein har holdt foredrag ved EF-kommissionens seminar »European Workshop on Policy Issues in the Health and Social Welfare of the Elderly«, Luxembourg.

Bjørn E. Holstein har gæsteforelæst ved School of Public Health, University of Michigan, Ann Arbor.

Ketty Kjerbye Kristensen

Retsmedicin

1: Det retsmedicinske Centralinstitut

Ifølge Undervisningsministeriets bekendtgørelse nr. 54 af 24. februar 1982 er ved Københavns Universitet etableret følgende Institutioner:

Institut for Retspatologi

(tidligere retspatologisk afdeling).

Institut for Retsgenetik

(tidligere retsantropologisk og retsserologisk afdeling).

Institut for Retskemi

(tidligere retskemisk afdeling).

Institutionerne har til opgave indenfor deres fagområde at give undervisning, drive forskning og udføre de særlige opgaver for retsvæsenet m.v., som er pålagt dem.

De tre institutioner danner tilsammen *Det retsmedicinske Centralinstitut ved Københavns Universitet*.

Administrativ stab:

1 overassistent, 1 assistent.

2: Retspatologisk Institut

Stab:

Professor: Jørgen A. Voigt. Lektorer: Stig Asnæs, Preben Geertinger, Birgitte Kringsholm, Niels B. Højgaard Nielsen og Jørgen Lange Thomsen. Adjunkt: Karin Helweg-Larsen.

Teknisk-administrativt personale: 11.

Institutionens retslig-sociale funktioner:

Retslægelige ligsyn:	1903
Retslægelige obduktioner:	902
Andre obduktioner:	71
Retslægelige personundersøgelser (klinisk retsmedicin):	245
Retslægelige findestedsundersøgelser:	8
Retslægelige fertilitetsundersøgelser:	3
Histologiske undersøgelser i relation til retslægelige obduktioner:	3016 (427 sager)

Forskningsvirksomhed:

Som det tidligere har været anført, udspringer forskningsopgaverne først og fremmest af det store rutine-

materiale, som de retslægelige ligsyn og obduktioner samt de klinisk-retsmedicinske undersøgelser stiller til vor disposition.

Her kan nævnes en løbende analyse af alle vore narkomandødsfald (Birgitte Kringsholm), opgørelser over forskellige forgiftningsdødsfald, bl.a. Abalgin-forgiftninger (Karin Helweg-Larsen og Peter Theilade), de pludselige, uventede spædbørnsdødsfald (Preben Geertinger og Karin Helweg-Larsen), de pludselige, uventede hjertedødsfald (Jørgen Voigt), forbrændingsdødsfald (Hans Trier) og forekomsten af latent infektion med cytomegalivirus (Jørgen Voigt).

Yderligere løber en undersøgelse over obduktionernes betydning for medicinalstatistikken og obduktionsresultaternes sikkerhed (Stig Asnæs).

Det meget aktuelle problem om voldtægtssager søges belyst gennem en analyse af de sager, hvor ofret og eventuelt gerningsmanden kommer til undersøgelse på institutionen (Karin Helweg-Larsen).

Vi lægger således vægt på, at vore undersøgelsesresultater ikke alene får betydning i retslig sammenhæng, men også udnyttes i bredere samfundsmedicinsk forstand, ikke mindst med henblik på de mulige profylaktiske foranstaltninger, der kunne udledes af erfaringerne.

Et stort cancertepestemiologisk studie over forekomsten af maligne svulster i Grønland nærmer sig sin afslutning (Nils Højgaard).

Endelig foregår bredt anlagte studier over Y-kromosomet og dets påvisning i cellekerner, både med henblik på dettes retsmedicinske betydning og en mere patologisk-anatomisk sammenhæng, specielt ved kronisk lymfatisk leukæmi (Jørgen Thomsen).

Institutionen lægger vægt på samarbejdet med udefra kommende forskere, bl.a. ved levering af forskningsmateriale fra obduktionerne.

Redaktionsvirksomhed m.v.:

Jørgen Voigt er Editor-in-Chief for Forensic Science International.

Jørgen Voigt har i juli 1982 været arrangør af og præsident for »8. Nordiske Retsmedicinske Møde«.

Jørgen Voigt er medlem af Sundhedsstyrelsens Udvalg til Fastsættelse af Gennemførelsesbestemmelser vedr. Ligsynsloven og Indenrigsministeriets Embedslægeudvalg, Underudvalget for Retsmedicin, og af Rigspolitichefens Identificeringsgruppe.

Jørgen Voigt er formand for Retslægerådet.

Jørgen Voigt har afholdt gæsteforelæsning ved Århus Universitet om Retslægerådet.

Preben Geertinger har været indbudt som gæstetaler i Medicinsk Historisk Selskab (emne: Moselig i retsmedicinsk betydning).

Jørgen Thomsen har været arrangør af Forensic Medicine Society's Meeting i København, september 1982.

Jørgen Thomsen har været inviteret foredragsholder i Dansk Selskab for Trafikmedicin og Ulykkesprofylakse (Buspassagerulykker).

Jørgen Thomsen er medforfatter af »Lærebog for Histolaboranter«.

Nils Højgaard var inviteret foredragsholder i Dansk Selskab for Cancerforskning (Cancer Incidents in Greenland).

Nils Højgaard er medlem af WHO-Arbejdsgruppen vedr. Cancerforskning i de arktiske områder.

Karin Helweg-Larsen er medforfatter af »Kvinden set som patient«.

Gæster:

Overlæge Erik Engebjerg, Molde, Norge, har studeret retspatologi ved vort institut i juni og juli 1982.

Undervisning:

Udover den obligatoriske studenterundervisning varetager instituttet (Jørgen Voigt) undervisningen i retsmedicin ved Kursus i Samfundsmedicin (Embedslægekursus), og instituttets læger har i vidt omfang varetaget undervisning af paramedicinske grupper m.v. (sygeplejeelever, Politiskolens elever, Brandskolens elever, Kriminalforsorgen m.v.)

Publikationer:

- Asnæs S., Frederiksen V., Fenger C. The value of the hospital autopsy. *Acta Med. Leg. Soc.* 1982; 32: 87.
- Geertinger P., Bodenhoff J., Helweg-Larsen K., Lund A. Endogenous alcohol production by intestinal fermentation in sudden infant death. *Z. Rechtsmed.* 1982; 81: 167.
- Geertinger P., Helweg-Larsen K. Dødfundne spædbørn. *Ugeskr. Læger* 1982; 144: 1726.
- Gormsen H., Lund A. Salicylsyreforgiftning som årsag til svær hæmorrhagisk diatese. *Ugeskr. Læger* 1982; 144: 716.
- Gormsen H., Lund A. Forgiftningsdødsfald. *Ugeskr. Læger* 1982; 144: 1766.
- Kringsholm B. »Skjulte« narkomandødsfald i Danmark i 1968-1979. *Ugeskr. Læger* 1982; 144: 341.
- Christoffersen P. Liver pathology in fatal drug addiction. *Forensic Sci. Int.* 1982; 20: 141.
- Trier H. Forbrændingsdødsfald og indebrændinger i Danmark 1980. *Ugeskr. Læger* 1982; 144: 3859.
- Voigt J., Agdal N. Lipomatous infiltration of the heart: an uncommon cause of sudden unexpected death in a young man. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1982; 106: 497.
- International co-operation in forensic medicine. *Med. Sci. Law*, in press.
- The teaching of forensic medicine in Denmark. *Med. Sci. Law*, in press.

3: Retsgenetisk institut

Stab:

Lektorer: Jørgen Dissing, Birthe Eriksen, Hans Gürtler, Hanna E. Hansen, Klavs Henningsen og Mariann Thymann.

Teknisk-administrativt personale: 20.

Instituttets retslig-sociale funktioner:

Standardblodtypebestemmelser:	7222
Udvidede blodtypebestemmelser:	2039
Sporundersøgelser:	1332
Antropologiske undersøgelser:	310

Forskningsvirksomhed:

I den retsantropologiske afdeling har forskningsaktiviteten specielt taget sigte på en planlagt udvidelse af Det retsgenetiske instituts anvendelse af HLA-vævstypebestemmelser og kromosomundersøgelser i retslige faderskabssager samt af blodtypestatistiske vurderinger af undersøgelsesresultaterne med henblik på positiv sandsynliggørelse af biologisk faderskab.

Aktiviteten af omfattet tilvejebringelse af HLA testsera gennem undersøgelse af sera fra 1682 gravide kvinder (Hanna E. Hansen), udarbejdelse af tabeller til statistisk vurdering af kromosomundersøgelser (Hans Gürtler og Erik Niebuhr, Arvebiologisk Institut), samt tilvejebringelse af forbedrede data til blodtypestatistiske vurderinger (Hans Gürtler).

Der er foretaget vævstypebestemmelse af yderligere tre grønlandske mumier, dateret til ca. 1460, fundet ved Qilakitsoq (Hanna E. Hansen) og der er foretaget HLA-vævstypebestemmelser i forbindelse med en række eksterne forskningsprojekter (Hanna E. Hansen).

Den retsserologiske afdelings videnskabelige aktiviteter har som tidligere koncentreret sig om blod-, serum- og enzymtypesystemers påvisning, genetik og biokemiske forhold med specielt henblik på disse egenskabers anvendelse i retsmedicinske faderskabssager og ved sporundersøgelser i kriminalsager.

Undersøgelserne i forbindelse med forskere udenfor instituttet vedr. forskellige sygdommes genetik og association til blod-, serum- og enzymtype-markører er fortsat.

Af instituttets igangværende forskningsprojekter skal iøvrigt nævnes:

Undersøgelser vedr. serumtyperne α_1 -antitrypsin, tranferin og properdinfaktor BF (M. Thymann).

Undersøgelser vedr. faktorer, der kan påvirke resultatet af typebestemmelse af sæd tilblandet moder-skedesekret i voldtægtssager (B. Eriksen).

Undersøgelser vedr. anvendelse af tyndtlagsaga-

rose og isoelektrisk fukusering ved typebestemmelse af EsD og GLO enzymssystemerne i sporundersøgelser (B. Eriksen).

Fortsatte undersøgelser vedr. den sure erythrocyt-fosfatases molekyllære og immunkemiske egenskaber. Undersøgelser vedr. sur fosfatase og af proteinet P 30 i prostatasekret (i samarbejde med P. Martin, Ph.D., London). Undersøgelse vedr. subtypebestemmelse af erythrocytenzymet fosfoglucomutase (i samarbejde med dr. W. Bär, Zürich), (J. Dissing).

Redaktionsvirksomhed m.v.:

K. Henningsen er medlem af redaktionsudvalget for Human Heredity.

K. Henningsen har været anmodet om at holde foredrag ved American Association of Blood Banks' International Conference on Inclusion Probabilities in Parentage Testing, Airlie, Virginia, USA.

Birthe Eriksen har afholdt forelæsninger for kriminalassistenten og politifuldmægtige.

Birthe Eriksen har foretaget studierejse til Metropolitan Police, Forensic Science Laboratory i London og Home Office, Forensic Science Laboratory, Chepstow.

Specialstuderende:

Fra 1/9-1982 arbejder stud.scient. Bjarne Rangaard på specialopgave (vedr. erythrocytenzymet sur fosfatase) til biokemistudiets 2. del.

Gæster:

Dr. W. Bär, Gerichtlich-Medizinisches Institut der Universität Zürich, fra 1. november 81 til 31. januar 82.

Publikationer:

Brandrup F., Holm N., Grunnet N., Henningsen K., Hansen H.E. Psoriasis in monozygotic twins: Variations in expression in individuals with identical genetic constitution. Acta Dermatovener (Stockholm) 1982; 62: 229-236.

Bär W, Dissing J. PGM₁-subtypisering mittels sauer agarose-elektrophorese. Proc. 61th Congr. German Soc. Forensic Med. Würzburg 1982, in press.

Dissing J, Eriksen B. Human red cell esterase D polymorphism in Denmark, its use in paternity cases and the description of a new phenotype. Hum. Hered., in press.

Gürtler H. The use of computers in paternity testing. Beretning for Nordisk Retsmedicinsk Forenings 8. møde, Vedbæk 1982, in press.

Hansen H.E., Gürtler H. HLA typing of mummified

bodies. Beretning for Nordisk Retsmedicinsk Forenings 8. møde, Vedbæk 1982, in press.

Hansen H.E., Menné T., Olesen Larsen S. HLA antigens in nickel sensitive females. Based on a twin and a patient population. Tissue Antigens 1982; 19: 306-310.

Henningsen K. On blood group evidence in stain-grouping. Beretning for Nordisk Retsmedicinsk Forenings 8. møde, Vedbæk 1982, in press.

- Error risks in paternity diagnosis by bloodgrouping. Proc. American Association of Blood Banks' on inclusion probabilities in parentage testing. Airlie, Va, USA 1982, in press.

Lamm L.U., Gürtler H., Hansen H.E. The HLA system. Proc. American Association of Blood Banks' Conference on inclusion probabilities in parentage testing. Airlie, Va, USA 1982, in press.

Petersen K.E., Svejgaard A., Damkjær Nielsen M., Dissing J. Heterozygotes and cryptic patients in families of patients with congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency). HLA and Glyoxalase I typing and hormonal studies. Hormone Res. 1982; 16: 151-159.

Platz P., Jakobsen B.K., Svejgaard A., Thomsen B.S., Jensen K.B., Henningsen K., Lamm L.U. No evidence for linkage between HLA and maturity onset of diabetes in young people. Diabetologia 1982; 23: 16-18.

Thymann M., Hjalmarsson K., Svensson M. Five new Gc variants detected by isoelectric focusing in agarose gel. Hum. Genet. 1982; 60: 340-343.

4: Retskemisk Institut

Stab:

Lektorer: Hanne Christensen, Søren Felby, Erik Nielsen, Anni Steentoft og Karen Worm. Adjunkt: Lissi Rose Pedersen.

Teknisk-administrativt personale: 25.

Instituttets retslig-sociale funktioner:

Instituttet har til opgave at udføre undersøgelser på prøvematerialer modtaget fra politiet, hvor resultatet tænkes anvendt i retslig sammenhæng. Der udføres således et betydeligt antal alkoholbestemmelser samt undersøgelser for lægemidler, gifte og narkotika i biologisk materiale både fra levende og døde (trafikskader og obduktioner). Herudover udføres tillige narkotikaundersøgelser på effekter beslaglagt af politiet. Det samlede antal undersøgelser er i 1982 opgjort til:

Alkoholbestemmelser:	27.499
Retskemiske undersøgelser:	4.578
Narkotikaeffektundersøgelser:	1.053

Instituttet skal fortolke sine analyseresultater samt afgive sagkyndig vurdering til retsvæsenet i retstoksikologiske spørgsmål.

Instituttet skal endvidere udføre metodologisk forskning.

Forskningsvirksomhed:

Alkoholsektionen:

I alkoholsektionen foretages en undersøgelse af, hvorledes blodalkoholkoncentrationen ændrer sig med tiden fra dødens indtræden til udtagelse af blodprøve til alkoholbestemmelsen. (S. Felby og E. Nielsen).

Der er foretaget afprøvning af to typer alkometre til indirekte bestemmelse af blodalkoholkoncentrationen ved måling af udåndingsluftalkoholkoncentrationen. Der er udarbejdet en rapport over afprøvningsresultatet til brug for rigspolitiet. Afprøvningen er foretaget i forbindelse med planlægningen af et større forsøg, der skal vise, hvor godt man under praktiske forhold er i stand til at forudsige en blodalkoholpromille ud fra en målt udåndingsluftalkoholpromille. Forsøget foretages i samarbejde med rigspolitiet. (S. Felby og E. Nielsen).

Retskemisektionen:

Retskemisektionen fortsætter med udvikling af isolerings- og analysemetoder til bestemmelse af lægemidler og disses metabolitter i organer ved dødelige forgiftninger. Endvidere søges udviklet metoder af retslig værdi til kvantitativ undersøgelse for lægemidler og narkotika samt disses metabolitter i små blodmængder udtaget fra trafikanter. (Hanne Christensen, Lissi Pedersen, Anni Steentoft og Karen Worm).

Specielt er gas- og højtrykssvækekromatografiske metoder til bestemmelse af markedsførte danske benzodiazepiner i levende og døde under udvikling (Karen Worm). Indenfor narkotikagruppen har der især været lagt vægt på morfinbestemmelser i terapeutiske koncentrationer (Anni Steentoft), samt forekomsten af Methadon hos narkomaner (Karen Worm). Indenfor de tekniske gifte har der været lagt vægt på analysemetoder til kvantitativ bestemmelse af cholinesterasehæmmende insekticider i blod og organer udtaget ved dødelige forgiftningstilfælde (Anni Steentoft). En spektrofotometrisk analysemetode til fastlæggelse af kuliltehemoglobinprocenten er nu også indført til undersøgelse på organer som muskel, milt og lever (Hanne Christensen).

En radioreceptormetodes anvendelighed til screening for benzodiazepiner i obduktionsmateriale undersøges. Med samme metode er screenet for benzodiazepiner hos trafikanter, hvorudfra en vurdering af benzodiazepiners betydning for trafikikkerheden vil forsøges belyst. (Hanne Christensen, Anni Steentoft, Karen Worm).

Lægemedelkoncentrationer opnået på muskelmateriale fra obduktioner bearbejdes med henblik på anvendeligheden som retsligt bevismiddel, herunder vurdering af de opnåede resultater sammenlignet med blodkoncentrationer (Hanne Christensen, Anni Steentoft, Karen Worm).

Narkotikasektionen:

I narkotikasektionen er automatiske metoder med databehandling til analyse af effekter for indhold af narkotika som heroin, morfin og cocain under udvikling. (S. Felby og E. Nielsen). Ved udviklingen lægges vægt på identifikation og kvantitering af såvel de forskellige narkotika som deres følgestoffer, idet det fra praksis har vist sig, at politiet er meget interesseret i sammenlignende undersøgelser af f.eks. heroinprøver for konstatering af, om de stammer fra samme kilde.

Der er udviklet en gaskromatografisk metode til kvalitativ og kvantitativ bestemmelse af sukkerarter som glukose, laktose og manitol-sukkerarter, der anvendes til fortynding af narkotika på det illegale marked. (S. Felby og E. Nielsen).

Redaktionsvirksomhed m.v.:

Søren Felby deltager i arbejdsgruppe nedsat af Justitsministeriet. Arbejdsgruppen skal forestå forsøg med alkoholtestapparatur, d.v.s. apparatur til indirekte måling af blodalkoholkoncentrationen ved hjælp af alkoholkoncentrationen i udåndingsluften. Der er i den forbindelse udarbejdet undervisningsmateriale, der skal anvendes ved instruktion af politifolk, der skal deltage i forsøgene.

I forbindelse med oprettelse af narkotikakurser på politiskolen har instituttet deltaget i undervisningen og udarbejdet noter til politiets narkotikakursus I og II. (E. Nielsen).

Søren Felby har afholdt forelæsninger for kriminalassistenten og politifuldmægtige.

Publikationer:

Møller IW, Vester-Andersen I, Steentoft A, Lunding M. Respiratory depression and morphine concentration in serum after epidural and intramuscular administration of morphine. *Acta anaesth. scand.* 1982; 26: 421-424.

Hans Gürtler

Ekperimentelle områder

1: Institut for Eksperimentel Immunologi

Stab:

Professor: Morten Simonsen. Lektorer: Monna Crone, Claus Koch og Robin Hill. Kandidatstipendiat: Karsten Skjødt.

Gæsteforskere: 2. Specialstuderende: 5. Teknisk-administrativt personale: 12.

Forskning og undervisning:

Instituttet har i 1982 (i lighed med de 2 foregående år) forestået undervisningen i immunologi for det naturvidenskabelige fakultets biologi- og biokemistuderende. Undervisningen har omfattet 80 timers forelæsninger og studenterkollokvier samt 80 timers øvelseskursus for hver studerende. I øvelseskurserne har tillige deltaget lærere fra Genetisk institut B under det naturvidenskabelige hovedområde. Nævnte undervisning har været fulgt af 60 studerende. Desuden har 5 studerende fra tidligere års undervisningshold modtaget vejledning som specialestuderende og har arbejdet med projekter inden for instituttets generelle forskningsområde.

Det overordnede tema for instituttets forskning har fortsat været immunsystemets fylogense med særlig vægt på både vævs- og blodtypeantigener tilhørende MHC (major histocompatibility complex) og på serumkomplementsystemets komponenter.

Det tidligere etablerede samarbejde med nordiske landbrugsforskere er blevet yderligere udbygget i det forløbne år, først og fremmest med henblik på studiet af sammenhænge mellem hønsenes vævstyper og deres produktionsegenskaber, i det omfang disse er genetisk bestemte.

I metodologisk henseende har anvendelsen af monoklonale museantistoffer mod de antigener, vi arbejder med, fået hastigt voksende betydning. De monoklonale antistoffer er dels blevet fremstillet i Instituttet, dels i samarbejde med prof. Lennart Olsson, Rigshospitalet, afdeling A.

Lektor Hill har fortsat sin forskning uden for Instituttet, først ved Carlsbergfondets biologiske institut, dernæst ved laboratorier i Utrecht og Ottawa. Han antages at have publiceret forskningsresultater i det forløbne år, men rapport derom er ikke indløbet.

MHC studier:

Næst efter musenes H-2 system var hønsenes B-system faktisk det første MHC, der blev erkendt. Omend man således har kendt hønsenes MHC længere

end menneskets (HLA-systemet), er udforskningen af B-systemet dog i langt de fleste internationale centre gledet helt i baggrunden til fordel for enten musenes eller menneskets MHC. Vort Institut repræsenterer i denne sammenhæng en undtagelse til undren for nogle og glæde for andre.

MHC-systemer eksisterer formentlig hos alle hvirveldyr, omend det endnu kun er et fåtal af arter, der til dato er blot nogenlunde velundersøgte i så henseende. I naturhistorisk perspektiv er hønsearten *Gallus gallus*, hvortil alle tamhøns samt visse junglefugle hører, langt den bedst undersøgte art uden for pattedyrenes klasse. B-systemet er i den forstand det mest primitive MHC-system, der er velkendt. Vor nuværende almindelige viden om MHC-systemernes biologiske funktioner gør det berettiget at hævde, at de til MHC hørende glykoproteiner i cellemembranerne er fundamentale for regulationen af hele immunsystemets funktion. Dette faktum genspejles bl.a. i den enorme polymorfi, der råder i MHC-systemerne, samt i de sammenhænge, der kendes både hos dyr og mennesker mellem MHC-polymorfi og forskellige sygdommes manifestationer. Der er på denne baggrund en vis logik i at påpege, at den allerede veletablerede interesse for menneskets MHC med fordel kan udstrækkes til at gælde også de dyrearter, som menneskets kostvaner har gjort det vidtgående afhængigt af. Til disse dyr kan ovennævnte hønseart som bekendt henregnes (omend den økonomiske betydning i Danmark langt overgås af både ko og svin, hvis MHC-systemer paradoksalt nok er ringere udforskede).

Faktisk har vor grundforskning i hønsenes MHC vakt betydelig interesse hos landbrugsforskere, hvis primære motivation er studiet af husdyr fra produktionsøkonomiske synsvinkler. Dette har bl.a. medført et nordisk samarbejde omkring betydningen af MHC-polymorfien i forbindelse med ægproduktion. De foreløbige resultater er publicerede i 1982 i *American Journal of Reproductive Immunology* af Simonsen et al. Et andet (blandt flere) vidnesbyrd om landbrugsforskernes begyndende interesse for denne problemkreds var en invitation til M. Simonsen fra 2nd World Congress on Genetics Applied to Livestock Production om at holde indledningsforedrag om Disease Resistance and Histocompatibility Genetics.

Undersøgelser af rekombinanter indenfor hønens MHC:

Det er kendt, at hønens MHC genkompleks består af ihvertfald 3 koblede regioner: B-G, B-F og B-L. Bestræbelserne på at kortlægge disse ved genetisk analyse er fortsat med henblik på at klarlægge både rækkefølgen, antallet og den genetiske afstand, såvel som funktionen af de enkelte loci. Skønt antallet af informative typninger fra krydsninger mellem MHC

heterozygot af kendt haplotype nu langt overstiger 3000, er det endnu ikke lykkedes at finde nogen overkrydsning mellem B-F og B-L. Dette viser klart, at der er en overordentlig tæt kobling mellem de to regioner, mindst een størrelsesorden tættere bedømt ved rekombinationshyppighed end hvad man er fortrolig med hos musen og mennesket. Hvad angår overkrydsninger mellem B-G på den ene side og B-F/B-L på den anden har yderligere materiale analyseret i 1982 kun kunnet underbygge hidtidige iagttagelser, der pegede på en afstand på ca. 0,05 centi-Morgan mellem disse regioner. Da vi har ønsket at fortsætte de systematiske undersøgelser med kortlægningen af B-komplekset, og da det tilsyneladende kræver et meget stort materiale at opnå de ønskede overkrydsninger mellem B-F og B-L, har vi opstillet en ELISA vævstypeteknik. Dette vil i høj grad lette undersøgelserne i forhold til den hidtidigt anvendte immunfluorescensmikroskopi-teknik, og det skulle derfor nu være muligt at undersøge et endog meget stort materiale.

Monoklonale MHC antistoffer:

På det molekylære plan er der sket betydelige fremskridt med hensyn til oprensningen af hønens B-F antigener (Klasse I molekyler). Dette har sin basis i et samarbejde med Lennart Olssons laboratorium, hvorved det er lykkedes at fremstille mange forskellige monoklonale antistoffer rettet mod B-F og B-L genprodukterne. Et af disse monoklonale antistoffer rettet mod B-F er ved immunadsorption teknik blevet brugt til at oprense B-F antigener fra detergent-opløste erythrocytmembraner. Dette er gjort ved først at koble antistoffet covalent til en fast matrix, og derefter at lade antistofferne specifikt »fange« B-F antigenet. Dette antigen har så kunnet elueres som et meget rent antigen. Det er planen blandt andet at bruge dette antigen til at fremstille krydsreagerende antistoffer i en fylogenetisk fjernstående dyreart, og ved hjælp af disse følge B-F (Klasse I) analoge molekyler blandt lavere hvirveldyr. Endvidere er det tænkt anvendt som udgangsmateriale ved opklaringen af, hvormange forskellige B-F molekyler der kodes for, og hvad forskellen i disse er betinget af. En tilsvarende oprensningsprocedure er tænkt anvendt for B-L og B-G antigenernes vedkommende, såsnart monoklonale antistoffer rettet mod disse er tilgængelige i tilstrækkelig mængde og af tilstrækkelig affinitet.

Den faktiske produktion af monoklonale antistoffer, og ikke mindst den nødvendige screening for specificitet af samme, har været meget arbejdskrævende og skal i det følgende beskrives nærmere.

De mus, hvis miltceller anvendtes til fusionering, var immuniserede med hele hønseceller; erythrocytter, blodlymfocytter, bursaceller eller miltceller. De

monoklonale antistoffer, der produceredes efter fusioneringen, kunne derfor principielt være rettede mod et hvilket som helst antigen på hønsecellerne. En omhyggelig analyse af de monoklonale antistoffer var derfor nødvendig. Analysen udnyttede i første omgang vor viden om de forskellige MHC molekylers forekomst på forskellige celletyper og vor bestand af forskellige (herunder rekombinante) haplotyper. Til den første screening af hybridomsupernatanter anvendtes hæmagglutination og indirekte immunfluorescens. Således udvalgte de kloner, der kunne være rettet mod: 1) B-F celler (d.v.s. mærker alle celler), 2) BL eller Ig (d.v.s. mærker B celler) eller 3) B-G (mærker kun erythrocytter).

Udvalgte kloner opformeredes dernæst og man fremstillede store mængder monoklonalt antistof som ascitesvæske fra de potentielt mest anvendelige kloner.

For at efterprøve, om de udvalgte monoklonale antistoffer virkelig reagerede med B-F eller B-L antigener, inkuberedes de med detergent solubiliserede membranproteiner fra hønselymfocytter, der var biosyntetisk mærkede med ^3H -aminosyrer. De herved dannede antigen-antistof komplekser isoleredes fra de andre ^3H -mærkede membranantigener ved absorption på sepharose 4B, hvortil var koblet kanin antistof mod museimmunglobulin eller protein A. De isolerede antigen-antistof komplekser blev eluerede og reducerede, og de ^3H -mærkede polypeptidkæder analyseredes ved SDS-PAGE efterfulgt af autoradiografi af den tørrede gel.

(M. Crone, C. Koch, L.B. Nielsen, C. Schou, M. Simonsen, K. Skjødt samt K. Linnet og L. Olsson).

Komplementsystemets fylognese:

Baggrunden for dette projekt er udførligt omtalt i Årbogen 1981. På linie med de fagocyterende celler og med immunsystemet er komplementsystemet et biologisk forsvarsberedskab, som har den grundlæggende egenskab, at det er i stand til at skelne selv fra fremmed. D.v.s. at komplementsystemet bliver aktiveret, når f.eks. fremmede mikroorganismer trænger ind i en organisme.

Komplementsystemet omfatter i virkeligheden 2 forskellige systemer. Det ene, kaldet det klassiske komplementsystem, aktiveres, når antistoffer reagerer med deres tilsvarende antigen; specificiteten ligger altså her hos antistofferne. Den anden mekanisme, som sandsynligvis fylogenetisk set er den ældste, kaldes det alternative komplement system, og dette aktiveres, når visse fremmede overflader, f.eks. bakterier, kommer ind i organismen. Hvad der her er det molekylære grundlag for genkendelsesmekanismen er fortsat en gåde.

Vore undersøgelser er især koncentrerede omkring det alternative komplementsystem, og for at opnå viden om dette systems udvikling har vi som forsøgs-

materiale valgt serum fra forskellige fisk (karpefamilien), tudser (*Xenopus laevis*), fugle (*Gallus gallus*) og pattedyr (f.eks. mennesker). Et proenzym, faktor B, med alfa-mobilitet og MW omkring 100.000 er en nøglekomponent i det alternative komplement system. Dette protein er blevet oprenset fra høns og karakteriseret fysisk-kemisk og funktionelt.

I det forløbne år er det lykkedes ved celle-hybridiseringsteknik at fremstille 4 monoklonale antistoffer, der er rettede mod høns faktor B. Tre af disse antistoffer er rettede mod Ba-fragmentet af faktor B, mens det fjerde er rettet mod Bb-fragmentet.

Ved anvendelse af disse monoklonale antistoffer har vi fortsat vore undersøgelser af komplementsystemet ad to veje.

Ved kemisk kobling af et af de monoklonale antistoffer til en uopløselig carrier er fremstillet en immunsorbent-søjle, som specifikt kan fjerne faktor B fra serum. Den sidst fremstillede søjle har en kapacitet som gør, at den fuldstændigt kan fjerne faktor B fra ca. 100 ml. serum. Da faktor B er en essentiel komponent i det alternative komplement system, betyder denne procedure, at vi helt klart vil være i stand til at analysere klassisk komplement og alternativ komplement hver for sig. Vore undersøgelser har hidtil bekræftet tidligere antydninger fra vor side om, at fugle (høns) ikke besidder et funktionelt klassisk komplement system. Om dette så skyldes hæmmende faktorer, funktionelt mangelfulde komponenter, eller en egentlig mangel, er fortsat ikke afklaret, men det faktor B deficiente serum er et ideelt udgangsmateriale til undersøgelse for disse forskellige muligheder.

Den anden anvendelse af de monoklonale antistoffer mod faktor B har været til undersøgelser for genetisk polymorfi. Faktor B er hos de bedst undersøgte pattedyr kodet for af gener, der ligger inden for MHC, og det vil derfor af fylogenetiske grunde være interessant at undersøge om dette også er tilfældet hos mere lavstående hvirveldyr.

Foreløbige undersøgelser, hvor højvoltselektroforese er kombineret med immuno-blotting har vist, at der eksisterer genetisk polymorfi for høns faktor B, men vore foreløbige resultater tyder ikke på en kobling til hønsenes MHC.

De videre perspektiver af dette arbejde, der ledes af Claus Koch, vil især være knyttede til aktiveringsmekanismen for det alternative komplementsystem. Ved fremstilling af monoklonale antistoffer mod de individuelle komponenter af dette system, vil det være muligt – analogt med det faktor B-deficiente serum – at fremstille andre sera, som er deficiente m.h.t. disse andre komponenter, og det vil så være muligt at undersøge, hvilken af disse komponenter, der er ansvarlig for specificiteten, d.v.s. er afgørende for den grundlæggende egenskab at kunne skelne selv fra fremmed.

Til trods for at det klassiske komplementsystem som nævnt ikke synes at fungere hos høns, er der imidlertid ingen tvivl om, at høns indeholder C1q, der er den komplementfaktor, som primært bindes til immunglobulinet i et antigen-antistof kompleks. Nicolaisen og Brogren har i denne forbindelse vist, at C1q fra både høns og mennesker kan oprenses til høj renhedsgrad i et trin ved hjælp af præparativ »flat-bed« isotachoforese. Det er yderligere vist, at høns C1q udviser stor fysisk-kemisk og funktionel lighed med humant C1q. Det er derimod endnu uafklaret, om C1r og C1s, C2 og C4, der også er nødvendige bestanddele af det klassiske komplementsystem hos pattedyr, forekommer hos høns. (C.-H. Brogren, L. Jensen, C. Koch, L. Kongerslev, P. Kaastrup, E.M. Nicolaisen, M. Simonsen).

Publikationer:

- Briles, W.E., Bumstead, N., Ewert, D.L., Gilmour, D.G., Gogusev, J., Håla, K., Koch, C., Longenecker, B.M., Nordskog, A.W., Pink, J.R.L., Schierman, L.W., Simonsen, M., Toivanen, A., Toivanen, P., Vainio, O., Wick, G., 1982: Nomenclature for chicken major histocompatibility (B) complex. – *Immunogenetics*, 15, s. 441-447.
- Jensenius, J.C., Andersen, I., Crone, M., Koch, C., 1982: Specificities of anti-rabbit V_H in mammalian and fowl antisera. – *Molecular Immunology*, 19, s. 801-810.
- Johnstone, A.P., Crone, M., Andersen, I., 1982: Constant heavy-chain (C_H1) and L-chain dependence of rabbit V_H allotype determinants demonstrated by polyethylene glycol precipitation radioimmunoassays. – *Molecular Immunology*, 19, s. 571-577.
- Koch, C., Nielsen, H.E., 1982: Activation of vertebrate complement by snail haemolymph. – *Developmental and Comparative Immunology*. In press.
- Skjødt, K., Toivanen, A., Toivanen, P., 1982: New Recombinants within the MHC (the B-Complex) of the Chicken. – *Tissue Antigens*. In press.
- Lundberg, L., Koch, C., Magnusson, M., Bertelsen, C., 1982: Characterization of two strains of selectively bred guinea pigs. II. Differences in immune response to synthetic polypeptides. – *Acta path. microbiol. Scand. Sect. C*. In press.
- Nicolaisen, E.M., Brogren, C.-H., 1982: Separation of Fc-binding serum proteins by preparative flat-bed isotachopheresis. – *J. Immunol. Methods*, 54, s. 165-173.
- Nielsen, L.B., Bisati, S., Mikkelsen, L., Brogren, C.-H., 1982: Sequential lectin affinity chromatography for purification of the MHC-alloantigens on chicken erythrocytes. – In *Lectins-Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry*, Vol. II. (Ed.

- T.C. Bøg-Hansen). Walter de Gruyter & Co., Berlin, New York, s. 497-508.
- Schou, M., Crone, M., Simonsen, M., 1982: The major histocompatibility complex of outbred chickens. I. Analysis of the B¹³ haplotype by serology and cellular reactions. – *Tissue Antigens*, 20, s. 319-325.
- Simonsen, M., 1982: The major histocompatibility complex of outbred chickens. II. Analysis of the typing responses in mixed Lymphocyte culture stimulated by homozygous typing cells. *Tissue Antigens*, 20, s. 320-326.
- Simonsen, M., 1982: Disease resistance and histocompatibility genetics. – 2nd World Congress on Genetics Applied to Livestock Production. 5. Plenary Sessions. Editorial Garci, Londres 17, Madrid-28, Spain, s. 164-174.
- Kolstad, N., Edfors-Lilja, I., Liljedahl, L.-E., Sørensen, P., 1982: Major histocompatibility genes in egg-laying hens. – *Am. J. Reproductive Immunology*, 2, s. 148-152.
- Crone, M., Koch, C., Håla, K., 1982: The MHC haplotypes of the chicken. – *Immunogenetics* 16, s. 513-532.
- Vainio, O., Koch, C., Toivanen, A., 1982: Genetic control of T-B cell interaction in the chicken. – *Transpl. Proc.* In press.
- Peck, R., Koch, C., Toivanen, A., 1982: Origin of peripheral blood macrophages in bursa cell reconstituted chickens: Further evidence for MHC-restricted interactions between T and B lymphocytes. – *Scand. J. Immunol.* In Press.

Festskrift:

Den 16/2-1982 afholdtes i mødesalen på Nørre Allé 71 en reception, hvor lektorerne Monna Crone, Jens Chr. Jensenius og Claus Koch præsenterede et af dem organiseret festskrift til Morten Simonsen, skrevet i anledning af dennes 60 års dag. Festskriftet har format af et regulært nummer af *Scandinavian Journal of Immunology* (Bind 14, Nr. 6) og er udgivet med støtte fra Statens Lægevidenskabelige Forskningsråd, Nordisk Insulinlaboratorium og Løvens Kemiske Fabriks Fond. Skriftet indeholder en Introduktion af Sir James L. Gowans, formand for det engelske Medical Research Council, efterfulgt af 15 originalarbejder af europæiske immunologer, især fra England, Skandinavien og Tjekoslovakiet.

SLF:

Undervisningsministeren beskikkede Morten Simonsen til medlem af Statens Lægevidenskabelige Forskningsråd fra 1/10-1982 for en 4-årig periode.

Morten Simonsen

2: Institut for Eksperimentel Kirurgisk Forskning

Stab:

Direktør: H.H. Wandall. Lektorer: Ulla Sivertsen Weis-Fogh og H.P. Olesen. Adjunkt: E. Sjøntoft. Teknisk-administrativt personale: 15.

Forskningsvirksomhed:

Profylakse og terapi ved malign hyperthermi:

Evnen til at udvikle malign hyperthermi er en arvelig disposition hos bl.a. mennesker og grise. Tilstanden ses som en alvorlig komplikation ved universel anæstesi. Det fuldt udviklede syndrom er karakteriseret ved hurtigt udviklet høj temperaturstigning hos patienten på grund af øget metabolisme i skeletmuskulaturen. Dette medfører svære respiratoriske, metaboliske og permeabilitetsforstyrrelser, der ubehandlet fører til patientens død. Syndromet provokeres frem hos disponerede individer af potente inhalationsanæstetika og/eller det muskelaflappende lægemiddel, Succinylcholin. På trods af den bedst mulige kendte behandling er letaliteten fortsat over 20% ved det fuldt udviklede syndrom.

Der er imidlertid undersøgelser, der tyder på, at Quinazolinderivatet, Ketanserin[®], Janssen Pharma, der er en 5-HT₂-receptor-hæmmer, har en gunstig effekt ved behandling af malign hyperthermi. Dette kunne skyldes, at stoffet øger gennemblødningen af skeletmuskulaturen.

Direktsperimentelle undersøgelser af Ketanserin[®]s anvendelighed såvel profylaktisk som kurativt udføres på halothanfølsomme grise. Stoffets effekt vurderes bl.a. gennem måling af en række hæmodynamiske, hæmatologiske og respiratoriske parametre samt ved in vitro undersøgelser på biopsier af de enkelte dyrs skeletmuskulatur. (1. reservelæge A. Hald, Anæstesiaafdelingen, Hvidovre Hospital og kursusreservelæge Helle Ørding, Anæstesiaafdelingerne, Københavns Amt i samarbejde med Institutets 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 (hjertesæk), som synes egnet som protesemateriale i hjerte-karsystemet.

Under anvendelse af ovennævnte materiale er

fremstillet een- og treklippede klapper samt karproteser. Disse er indsat i henholdsvis aorta (hovedpulsåren), arteria pulmonalis (lungepulsåren) 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, Thoraxkirurgisk Afd. RH, i samarbejde med Institutts 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 pulsgenerator 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 kulelektroders egnethed til cardiac pacing og endelig at afprøve programmerbare atrio-ventriculære pulsgeneratorer (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 Institutts personale).

Tubaanastomoser:

Et stigende antal kvinder ønsker sig steriliseret i contraceptive øjemed. Dette har selv sagt til følge, at et stigende antal steriliserede kvinder også ønsker re-fertiliseringsoperation. En reanastomosering af over-skårne 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. (Overlæge E. Schroeder, Luftværnsgruppen, Flyvestation Skalsstrup i samarbejde med Institutts 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 Instituttet 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 i samarbejde med Institutts personale).

Kirurgisk sårinfektion i en standardiseret dyremodel til evaluering af antibiotikaprofylakse:

Sårinfektion efter gastrointestinale indgreb skyldes spredning af bakterier fra bakterieholdige organer til peritoneum og såret. Det drejer sig oftest om aerobe og anaerobe bakterier. Trods atraumatisk teknik og korrekt antibiotikaprofylakse er frekvensen af sårinfektioner fortsat høj efter disse indgreb.

Igangværende eksperimentelle undersøgelser udført på marsvin tager sigte på 1) at udvikle en dyremodel, hvor applikation af aerobe og anaerobe bakterier i sår giver makroskopisk absces hos et flertal af dyrene, 2) den postoperative letalitet skal være ringe og 3) antibiotikaprofylakse skal nedsætte frekvensen af sårinfektioner signifikant. Forskellige antibiotikaregimer vil blive afprøvet med henblik på den største reduktion af sårinfektion sammenlignet med kontrol-dyr. (Fl. Moesgaard, M. Lykkegaard Nielsen, Kirurgisk Afd. C RH, T. Justesen, Institut for klinisk mikrobiologi, Københavns Universitet i samarbejde med Institutts personale).

Det endostale response på marvhule-udrømning i røknogle:

Det antages, at knoglecement, ligesom intramedullært osteosyntese materiale, giver anledning til en fibrøs reaktion mellem knogle og intramedullært introduceret materiale. Imidlertid kan forstyrrelser i den endostale ossification som følge af udrømningen være den egentlige årsag til dette fænomen.

For at belyse disse forhold er der foretaget dyrek eksperimentelle undersøgelser på rotte-tibia, hvor der dels er anvendt intramedullære søm, dels intramedullær knoglecement og blot udrømning af marvhulen.

Resultaterne evalueres ved dobbelt knoglemærkning med calcein og tetracyclin, mikroangiografi og knoglehistologi. (H. Kofoed, Ortopædkirurgisk Afd. RH, Sv. Lindenberg Kirurgisk Afd. D, KAS Herlev og E. Svalastoga, Institut for Kirurgi, Den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole i samarbejde med Institutts personale).

Spongostan og fibrinklæber som knoglesubstitut:

I en række tilfælde har spongostan været anvendt til at udfylde knoglecaviteter hos børn. Spongostanen synes – radiologisk vurderet – erstattet med knogle-

væv i løbet af 3-4 måneder. For at undersøge, hvordan denne transformation foregår, er der indledt en række undersøgelser på kaniner, som har fået spongostan og/eller fibrinklæber placeret dels subperiostalt, dels i et borchul i tibia. Helingsforløbet vurderes gennem radiologiske og histologiske undersøgelser. (P. Riegels Nielsen, RH og J. Greiff, Børnekirurgisk Afd. Rh i samarbejde med Instituttets personale).

Sårhelning og brug af fibrinklæber:

Anvendelse af klæbestoffer (histo-acryl) til lukning af sår har tidligere (1970, Medgyesi, Plastikkir. Afd. RH) været vurderet, og anvendelse af nu fremkomne præparater af biologisk oprindelse (fibrinogenkoncentrat) blev vurderet til reparation af ledbruskdefekter (O. Clasen & H.C. Thyregod, se årsberetn. 1981). På foranledning af overlæge H. Skjoldborg, Århus, blev Instituttet opfordret til at bidrage til et Symposium i Århus og fremlægge en vurdering af de kirurgisk-tekniske muligheder, som fibrinogenkoncentrater måtte indebære.

Efter en gennemgang af den foreliggende litteratur iværksattes en række pilotforsøg, som blev grundlaget for indlæg ved Symposiet i Århus i september, og som muliggjorde vurdering af teknikkenes øjeblikkelige stade samt formulering af en række uafklarede, basale problemstillinger for sårhelingsforløb med indflydelse på anvendelsen i praktisk kirurgi. Studiet af fibrinklæbe-teknikken blev fortrinsvis inddraget i områder, hvor Instituttet allerede havde kontrolforsøg. Anvendelsen blev afprøvet ved lukning af urinblære med henblik på fremkaldelse af stendannelse (H.P. Olesen), plastik på æggeleder (E. Schroeder), forsegling af blødende organflader på milt, samt lukning af hudsår under forskellige betingelser (H.H. Wandall og H.P. Olesen). Som led i vurderingen af indflydelsen på reparationsprocessen i almindelighed undersøgte resorptionstid ved forskellige fortynding af fibrinogen, ligesom fibrinogenets tidsmæssige polymeriseringsproces blev bedømt histokemisk. (H.H. Wandall). Resultaterne gav anledning til forslag til videre undersøgelser bl.a. med sigte på fibrinkoaglerens struktur, de cellulære og kapillære forhold under sårhelingsprocessen og sårhelings forløb og enderesultat set i relation til fibrinkoaglets struktur og opløsningsstid.

Remodelleringsprocesser i underkæben:

Ved oralkirurgiske indgreb er det ofte nødvendigt at blotlægge knoglevæv. Det er af stor betydning for den kirurgiske metode at få belyst, om bevarelsen af periost intakt eller ej har indflydelse på remodelleringsprocesserne i knoglen.

De eksperimentelle indgreb foretages på underkæ-

ben af kaniner, idet man dels bevarer periost intakt og dels frigør denne fra knoglens overflade. Remodelleringsprocessen vurderes ved intravital mærkning af knoglen med Terramycin® (oxytetracyclin) med efterfølgende histokemiske undersøgelser. (cand.odont. Birgit Kenrad, Københavns Tandlægehøjskole i samarbejde med Instituttets 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 maximale koncentration findes ved pH 6,0-6,4. Dette skyldes nedsat permeabilitet for K^+ i plademembranen. Ændringer i temperatur og ion-sammensætning i plasma har ligeledes 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).

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 vekslende 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 vitro bestemmelse af Youngs modul for corneas stroma. Med henblik på at studere mekanismerne bag keratoconus er modellen afprøvet på en række forsøgspersoner uden øjensyg-

domme samt på en række personer med keratococnus. (E. Sjøtoft 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 overlappes, 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). Metodens 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. Sjøtoft).

Bestemmelse af højre hjertekammers slut-diastoliske volumen ud fra thermodilution kurver:

En parameter, som det vil være af væsentlig betydning at kunne bestemme for patienter under intensiv overvågning og behandling, er volumen af hjertekammerne. De metoder, som hidtil har muliggjort en sådan bestemmelse, har enten været for omstændelige eller for kostbare til, at en rutinemæssig anvendelse har været mulig. En metode baserer sig på thermodilution (eller farvefortynding) cardiac output kurver og kunne være klinisk anvendelig, hvis ikke en af metodens forudsætninger (instantan bolus injektion) i praksis var uopnåelig.

Det har været muligt at udvikle en matematisk/fysisk model, som tager hensyn til, at bolus injiceres i et endeligt tidsrum. Modellen testes såvel på en mekanisk model som på større forsøgsdyr. (E. Sjøtoft og A. Hald).

Servicefunktion:

Som tidligere år er ydet bistand til Forsvarets Sanitetsskole's gennemførelse af operationsøvelser for indkaldte læger 3 gange i årets løb. (H.H. Wandall & H.P. Olesen).

Underviser i sårballistik ved kursus på Forsvarets Sanitetsskole for militærlæger af reserven. (H.H. Wandall).

Instituttet deltog i TV udsendelse om dyreforsøg.

I Collegium Regium Chirurgorum Universitatum Daniæ indlæg om Det eksperimentelle forskningsinstitut i den kirurgiske videreuddannelse. (H.H. Wandall).

I tilslutning til et af Dansk Gastroenterologisk Selskab d. 11. og 12. november 1982 afholdt kursus i operativ gastroenterologi for kirurger under uddannelse har Institutet etableret de praktiske operationsøvelser for deltagerne.

Som instruktører fungerede professor Erik Amstrup, Århus, professor Daniel Andersen, Odense, professor P.M. Christiansen, Hvidovre og H.H. Wandall.

Publikationer:

Lawaetz, O., Y. Aritas, N.J.G. Brown, D.N.L. Ralphs & E. Sjøtoft, 1982: Distribution of a liquid meal within the stomach and gastric emptying after vagotomy and drainage operations. – GUT. 23: 683-691.

– H.P. Olesen & H.H. Wandall, 1982: Effect of truncal vagotomy and pylorotomy on gastric emptying. – Scand. J. Gastroent. 17: 825-831.

Lindenberg, Sv., Fl. Moesgaard, P. Vangsted & M. Lykkegaard Nielsen, 1982: Peritoneal dialysis reduces intraperitoneal adhesion formation. An experimental study in rats. – Eur. Surg. Res. 14: 274-278.

– U. Helgstrand, 1982: A standardized model for the study of peritoneal adhesion formation in rats. – Scand. J. Clin. Lab. Invest. (in press).

– U. Helgstrand, 1982: Aspirin and peritoneal adhesion formation. – Scand. J. Clin. Lab. Invest. (in press).

– U. Helgstrand, 1982: Aspirin prevents peritoneal adhesion formation in a standardized rat-model. Nordisk Kirurgisk Forenings kongres september i Oslo.

Märner, Birgitte, T. Bilde, F. Burchart, A. Hald, J.H. Nielsen, H.P. Olesen & J.B. Sørensen, 1982: Intraportal Autotransplantation of dispersed pancreatic tissue in the pig. – Horm. Metab. Res. Suppl. 12: 8-11.

Olesen, H.P., E. Sjøtoft, H.H. Wandall & Ulla Sivertsen Weis Fogh, 1982: Anesthesia for pigs extended over 6 hours: comparison of Halothane,

Barbiturate, and Metomidate. – Nordisk Kirurgisk Forenings kongres september i Oslo.

Sjøntoft, E., 1982: Deconvolution when only the lower order moments of the convolution function are known. – Nuclear Instruments and Methods 00 (1983) NIMO1628 (NC), North Holland Company. (in press).

– A. Hald, 1982: A mathematical model for description of the thermodilution curve in cardiac output determination. – Use of the model for estimation of ventricular volumes. – Nordisk Kirurgisk Forenings kongres september i Oslo.

Wandall, H.H., 1982: 1) The healing wound. 2) Perspectives for surgical techniques. H. Skjoldborg: Proceedings from TISSEEL Symposium, Århus 2.-4. september.

H.P. Olesen

3: Institut for Eksperimentel Medicin

Stab:

Lektorer: Poul Christensen, Ole Frederiksen og afdelingsleder Paul P. Leyssac. Seniorstipendiat: Lars Baumbach. Kandidatstipendiat: Ole Skøtt.

Teknisk-administrativt personale: 6.

Forskningsvirksomhed:

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 særligt henblik på nyrens regulering af salt- og vandudskillelsen (intrarenale reguleringsmekanismer). Nyrevævs væsentligste arbejde er jo aktivt at reabsorbere det glomerulære ultrafiltratsalte 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 kaninaldeblære.

Igangværende projekter:

1) *Intrarenale reguleringsmekanismer med særligt henblik på reguleringen af salt- og vandudskillelsen:*

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. Tilsvarende resultater er opnåede på normale ubedøvede rotter. De vil i det fortsatte arbejde tjene som reference-ramme for tilsvarende forsøg på rotter med forskellige former for hypertension, hvor vi håber at kunne afsløre mulige ændringer i dette og andre hormonsystemer og deres indbyrdes og/eller lokale virkning.

b) I samarbejde med Århus kommunehospital, med.afd.C., (Dr.E. Bjerregaard Pedersen) har vi undersøgt prostaglandinudskillelsen i urinen hos normale gravide kvinder med præeclampsi (graviditetsforgiftning). Resultaterne viste, at $\text{PGF}_{2\alpha}$ -udskillelsen stiger som under normal graviditet, hvorimod forøgelsen af PGE_2 -udskillelsen udebliver ved præeclampsi. Dette, i forbindelse med andres fund i andre væv kunne tyde på, at der ved præeclampsi er en generel PGE_2 -syntesedefekt, som kunne være af betydning for opståen af det forhøjede blodtryk ved denne sygdom. (P.P.Leyssac og P. Christensen).

2) *En eksperimentel analyse af den fraktionelle lithium-excretions relation til den proximale tubulære saltvands-reabsorption.*

Baggrunden for undersøgelsen 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 mikropunktur-teknik 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 tubulusfunktionen (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 tubulus-

afsnit. Noget tilsvarende kan ikke udelukkes at kunne forekomme hos visse patientgrupper. Lithium-clearance metoden vil i så fald overvurdere den proximale tubulusfunktion. Vi har derfor gennemført en forsøgsserie på saltdepleterede rotter for med lithiummetoden og OT/TT-metoden at vurdere, dels i hvilken grad lithium kan reabsorberes distalt, dels om den distale lithiumabsorption selektivt kan blokeres med et vanddrivende middel (diureticum) med distalt angrebspunkt. Dette ser ud til at være tilfældet hos rotter. Man vil derfor 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.

Et særligt problem har været, at rotter selv med svær saltmangel (depletering) under barbiturat bedøvelse og operation ikke kan holde salt tilbage, men får et salttab (NaCl-tab) i urinen, som i sig selv blokerer den distale lithium absorption, og derfor ikke kan måles (påvises) i denne situation. De igangværende forsøg tyder på at Halotan-kvælstofforilte anæsthesi i mindre grad blokerer den distale natrium- og lithium absorption, men også aktiveringen under operation af nyrens prostaglandinsystem ser ud til at spille en væsentlig rolle for det salttab, man ser i denne situation. Disse undersøgelser forventes afsluttet i 1983. (P.P. Leyssac i samarbejde med dr.med. K. Thomsen, Statshospitalet i Risskov).

3) *En Klinisk undersøgelse med lithium-metoden af nyre- og tubulus funktionen på normalpersoner og patienter med essentiel hypertension:*

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 bestemt som »exaggerated natriuresis« efter acut saltvandsbelastning. Ved undersøgelsen anvender vi den under pkt. 3 omtalte lithium-clearance metode før og efter saltvandsbelastning. En foreløbig meddelelse om disse resultater er publiceret i år. (P.P. Leyssac i samarbejde med dr.med. U. Gerner Svendsen, KAS, Gentofte, Med.afd.C. og Stud.med. N.-H. Holstein-Rathlou).

b) En tilsvarende dyrekksperimentel undersøgelse med lithium-metoden, OT/TT-metoden og mikropunktur er påbegyndt på gas-bedvede rotter med spontan hypertension (SHR) og kontrolrotter (Wistar Kyoto stammen) (P.P. Leyssac).

4) *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 immunsuppressiv behandling ved nyretransplantationer, er indledt i samarbejde med Dr. Dieperink, nephrologisk afdeling, Odense Amts og Bys Sygehus.

5) *Undersøgelser over betydningen af thymus-afhængige immunreaktioner for forløbet af eksperimentel hypertension hos rotter:*

Projektet er en videreførelse af dr. Gerner Svendsen's her i instituttet gennemførte disputatsarbejde, som gav eksperimentelle 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 har gennemført 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. 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 kunne spille en rolle for den immunbetingede hypertensionssygdoms udvikling og forløb. (P.P. Leyssac i samarbejde med dr.med. U. Gerner Svendsen, KAS Gentofte, dr.med. S. Strandgaard, K.H., dr.med. O. Brændstrup, Frb. Hospital og stud.med. P. Christensen).

6) *In vivo-undersøgelser over renin-systemet og det tubuloglomerulære feedback response:*

a) Det er kendt, at en stigning i tubulusvæskens strømningshastighed udløser et fald i fødetrykket 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 tubulusafsnit (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, gennemfører vi 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 micro-

perfusionen 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.

De foreløbige resultater tyder på at renin-frigørelsen falder, når strømningshastigheden stiger.

b) Under forberedelserne til disse forsøg gjorde vi den nye, og muligvis væsentlige 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. Fouries-transform-analyse af samtidig registrerede intratubulære tryksvingninger og systemarterietryk har vist, at de tubulære tryksvingninger ikke forekommer i systemkredsløbet og derfor må være af lokal oprindelse. 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 og øger nephronets compliance.

Resultater har vist, at det oscillatoriske trykresponse forsvinder efter moderat extracellulær volumenexpansion med isotont saltvand svarende til 5% af legemsvægt. Tilsvarende er oscillationer ikke set i forsøg på spontant hypertensive rotter (SHR). Oscillationer kan også udløses af angiotensin. Dette oscillatoriske response kan udløses i det enkelte nefron ved mikropfusion af Henles slynge, som kun ændrer strømningshastigheden med 3 nanoliter pr. min. d.v.s. indenfor det fysiologiske variationsområde. Blokade af reninsystemet ophæver dette oscillerende feedback-response, som også ophæves af loopdiuretica som f.eks. Furosemid, tydende på at signalet overføres via macula densa og involverer renin systemet. I den kommende tid vil udforskningen af dette fænomen blive intensiveret. (P.P. Leyssac og L. Baumbach).

7) Undersøgelser over reninfrigørelsen fra det juxtaglomerulære apparat *in vitro*:

Med en elektromagnetisk teknik kan rotteglomeruli (Hårkarnøgler) isoleres og reninfrigørelsen fra de renindannende celler i den vedhængende stump af det tilførende blodkar studeres. Denne teknik giver den rene 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 såle-

des 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 nyetablet 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 adenylat 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). De fortsatte forsøg søger yderligere at teste denne antagelse.

Undersøgelser over reninfrigørelsen fra enkelte mikrodisekerede glomeruli, hvor et langt stykke af det tilførende blodkar er bevaret, har vist, at den i litteraturen beskrevne reninfrigørende β -receptor kun findes (eller er funktionel) i den glomerulusfjerne del af det tilførende blodkar. Forsøg på at adskille reninfrigørelsen fra samtidige ændringer i musklerens sammentrækningsgrad for derved at afgøre om β -receptoren virker direkte på de reninholdige celler eller indirekte via karrets muskeltonus har hidtil været negative. Sammenholdt med de øvrige kendte virkninger af de anvendte stoffer tyder vores resultater på, at den tilgrundliggende intracellulære proces for muskeltonusregulering og reninfrigørelse er den samme, formentlig en calcium-cyklisk nucleotid interaktion. Da den glomerulus-nære del af det tilførende (renin-producerende) kar er ufølsom for β -adrenerg stimulering, men er væsentlig mere følsom for osmotisk stimulering end den fjernere del af karret, har vi planlagt at undersøge, om der kan påvises forskelle i selve renin frigørelsesmekanismen i de to afsnit af karret. (L. Baumbach i samarbejde med O. Skøtt).

8) Undersøgelser over isosmotisk transepithelial salt- og vandtransport:

Isolerede præparater af galdeblærer (især fra kani-ner) anvendes til disse undersøgelser. Galdeblærens

epithel, der består af et enkelt lag af celler, hører ligesom epithalet 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. Epithalet 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 læge E. Eldrup og med K. Møllgård og B. van Deurs (Anatomisk Institut A) og J. Rostgaard (Anatomisk Institut B).

a) *Den paracellulære transportvej:*

En række undersøgelser over den paracellulære transportvejs mulige betydning for nettotransporten af Na^+ er afsluttet og resultaterne er dels publiceret i år og dels under udarbejdelse til publikation. Vi finder, at den paracellulære passive bevægelse af Na^+ ioner er betydelig mindre end den cellulære aktive nettotransport (flux-ratio 3,5). Efter applicering af fysisk-kemiske gradienter (elektriske/hydrostatiske) over epithalet er de variationer i transporten, der kan tilskrives ændringer i den paracellulære passage af Na^+ , insignifikante i forhold til nettotransporten eller dennes ændringer. Passagevejen mellem cellerne er således uden kvantitativ betydning som funktionel transportvej for nettotransporten af Na^+ .

b) *Trykinducerede ændringer i den cellulære vand- og salttransport:*

Resultaterne af disse undersøgelser har vist, at den cellulære nettotransport af vand og Na^+ kan hæmmes ca. 85% ved applikation af et ringe hydrostatisk tryk (4,5 cm vand) fra blodsiden. Faldet i nettotransporten kan ikke tilskrives en paracellulær lækage, ligesom parallelle morfologiske undersøgelser viste, at epithlets (spec. tight junctions) integritet bevarer. Resultaterne er ikke forenelige med den opfattelse, at den transepitheliale salt- og vandtransport foregår ved en aktiv, membranlokaliseret Na^+ -pumpe i epithelcellernes basolaterale cellemembran, men tyder snarere på, at transporten gennem cellerne er af mekanisk natur og foregår gennem et isoleret cellulært kompartment, og at koblingen mellem salt- og vandtransporten sker luminalt i cellerne – en konklusion, der er i overensstemmelse med vore tidligere undersøgelser. Undersøgelserne er afsluttet og publiceret i år.

c) *Amilorid-hæmning af salt- og vandtransporten:*

Amilorid (0,1-1 mM) appliceret til den luminal side af galdeblæreepithalet hæmmer den cellulære Na^+ og vandtransport parallelt uden at påvirke den paracellulære transportvej. Effekten af en given koncentration af amilorid er afhængig af transportkapaciteten i den forudgående kontrolperiode, men uafhængig af Na^+ koncentrationen (51-145 mM) i det extracellulære medium. Resultaterne tyder på, at amilorid non-kompetitivt interfererer med en Na^+ afhængig dannelse og transport af isosmotiske volumina i et separat cellulært kompartment. En artikel over undersøgelserne er antaget (publiceres jan. 1983).

d) *Non-elektrolytbevægelser over galdeblæreepithalet:*

Der er i litteraturen i de sidste par år fremkommet meddelelser om nettotransport af non-elektrolytter fra lumensiden til blodsiden i in vitro præparater af galdeblærer. Denne nettotransport er blevet tilskrevet en bevægelse ved solvent-drag som følge af en paracellulær netto vandtransport. En række undersøgelser her i instituttet har imidlertid ikke kunnet bekræfte dette. Vi har tidligere vist, at netto vandtransport ikke foregår paracellulært (jfr. årbogen 1979). I en række undersøgelser har vi studeret unidirektionale bevægelser af større (sukrose) og mindre (urinstof) non-elektrolytter. Lumen til blodsiden bevægelser af sukrose er ringe, er uafhængig af den transepitheliale vandtransport og upåvirkelig af små trykgradienter. Bevægelsen af sukrose fra blod- til lumenside er i variabel grad højere, er afhængig af samtidig vandtransport fra lumen til blodsiden, og er påvirkelig af små trykgradienter. Resultaterne tyder på, at tight junctions er næsten impermeable for sukrose, og at den nettobevægelse af sukrose, der foregår fra blod- til lumensiden i isolerede præparater, skyldes passage gennem små epitheldefekter, en passage der fremkaldes af et vandtransportbetinget ringe vævstryk i bindevævet på blodsiden. Resultaterne er under sammenskrivning i artikelform.

En igangværende forsøgsrække synes at vise, at i modsætning til sukrose udviser urinstof i betydelig grad en vandreabsorptionsafhængig nettotransport fra lumen til blodsiden. Denne nettotransport foregår cellulært og ikke paracellulært. Undersøgelser er igang for at karakterisere denne transport og dens påvirkelighed af en række transporthæmmere nærmere.

e) *Struktur-funktion relationer:*

En undersøgelse af epithelgeometrien in vivo og efter in vitro inkubering af kanin galdeblærer er afsluttet og resultaterne er under sammenskrivning til publikation. Resultaterne understøtter den i pkt. d. nævn-

te konklusion, at der in vitro opstår små hydrostatisk tryk i bindevævet på blodsiden, samt tidligere resultater, der viste, at epithelgeometrien er uden betydning for nettoreabsorptionen af salt og vand.

I forlængelse af de under pkt.b. nu publicerede undersøgelser foretages en nærmere analyse af tight junctions ultrastruktur før og efter applicering af små hydrostatisk tryk. Yderligere undersøges ultrastrukturen af et cytoplasmatisk rørsystem (det tubulo-cisternale endoplasmatiske reticulum), der strækker sig igennem epithelcellerne og danner kontakt med cellemembranerne lumenalt og mod blodsiden. Den mulighed foreligger, at rørsystemet udgør transportvejen for den isosmotiske salt- og vandtransport. (O. Frederiksen).

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, L. & Skøtt, O., 1982: Isolated glomeruli in vitro: An approach to the macula-densa-mediated renin release. – *Kidney Int.*, 22, Suppl. 12, s. 73-77.
- Eldrup, E., Frederiksen, O., Møllgård, K. & Rostgaard, J., 1982: Effects of a small serosal hydrostatic pressure on sodium and water transport and morphology in rabbit gall-bladder. – *J. Physiol. (London)* 331, s. 67-85.
- Frederiksen, O., 1983: Effect of amiloride on sodium and water reabsorption in the rabbit gall-bladder. – *J. Physiol. (London)*, 335, 14pp. (jan. 1983).
- Holstein-Rathlou, N.-H., Christensen, P. & Leyssac, P.P., 1982: 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, s. 193-201.
- Svendsen, U.G. & Leyssac, P.P., 1982: Proximal and distal tubular reabsorption during isotonic volume expansion in patients with essential hypertension as estimated by means of combined lithium and ^{51}Cr -labelled EDTA clearance. – *Clinical Science*, 63, s. 219-221.
- Pedersen, E.B., Christensen, N.J., Christensen, P., Johannesen, P., Kornerup, H.J., Kristensen, S., Lauritsen, J.G., Leyssac, P.P., Rasmussen, A.B. & Wohler, M., 1982: Prostaglandins, catecholamines renin and aldosterone during hypertensive and normotensive pregnancy. – *Clin. exp. Hypertension*, A4 (9 & 10), s. 1453-67.
- Christensen, N.J., Christensen, P., Johannesen, P., Kornerup, H.J., Kristensen, S., Lauritsen, J.G.,

Leyssac, P.P., Rasmussen, A. & Wohler, M., 1983: Urinary prostaglandin excretion, the renin-aldosterone system and circulating catecholamines in preeclampsia. – *Hypertension*, 5 (jan. 1983).

Ole Frederiksen

4: Institut for Eksperimentel Hormonforskning

Stab:

Lektorer: Afdelingsleder Eigil Bojesen, Inge Norby Bojesen og Mogens Engelhardt.

Teknisk-administrativt personale: 6.

Forskningsvirksomhed:

Ved kandidatstipendiat cand.scient. P.A. Andreasens fratræden Februar 1982 ophørte arbejdet med karakteristik af glucocorticoidreceptorer her i instituttet. Projektets resultater er blevet sammenfattet i en større afhandling. Set som hormonforskning går det ene af instituttets resterende tre projekter ud på at identificere den eller de kerneprocesser, hvori glucocorticoidreceptorer kan indgå som modulator, medens de to andre belyser omsætningen af cellemembraners lipidkomponenter bl.a. for at kunne forstå, hvordan dannelsen af arachidonsyremetaboliter såsom prostaglandiner kontrolleres. Som tre grundvidenskabelige teoretiske projekter har de naturligvis relationer til mange andre teoretiske og praktiske problemer, hvor man for de to sidstnævnte vedkommende måske især må nævne åreforkalkningsproblematik.

Blodets kolesterolaktivitet:

(Eigil Bojesen, laborant Aase Frederiksen)

De to arbejder, der er udkommet i år, omtaler resultater, der viser, at det er rigtigt at kolesterol udveksles mellem blodlegemer og lipoproteiner takket være dets tilstedeværelse i vand i lave koncentrationer. Det ene viser at cellemembran og lipoprotein er rumligt adskilte og det andet i »Nature« at andres forsøg, der i sin tid førte til en alternativ opfattelse, på ingen måde taler imod en udveksling gennem vand; med andre ord at man tidligere har tolket resultaterne forkert. Desuden anviser arbejdet en metode til bestemmelse af den energi, hvormed kolesterol er bundet i de to blodkomponenter. Vi har undersøgt det spørgsmål for fire stoffer nært beslægtet med kolesterol (syntetiseret af Inge N. Bojesen)

og derved belyst bindingens relation til molekylestrukturen. En publikation af disse resultater er under udarbejdelse, men i betragtning af de forhindringer vore publikationsbestrebelse hidtil har mødt på dette område imødeser vi en langvarig proces ikke mindst fordi vore resultater belyser et centralt biokemisk og fysisk-kemisk problem hvor kinetiske analyser stort set har manglet.

For tiden undersøger vi om kolesterol er bundet forskelligt i tunge og lette lipoproteiner. Ved at anvende den metode, som blev offentliggjort i »Nature«, kan spørgsmålet undersøges, når man i stedet for serum bruger isolerede lipoproteiner. Andre har med andre metoder fået resultater, der tyder på sikre forskelle, men hidtil har vore resultater ikke kunnet bekræfte dette. Der skal dog mange flere data til, før resultaterne er konklusive.

Den indre nyremarvs syntese af fedtstoffer:

(Inge Norby Bojesen, laborant Irene Jørgensen).

Undersøgelserne kan opdeles i 3 undergrupper:

1) Glycerolipidomsætningen i nyremarven. Studierne af denne omsætning har været fortsat i 1982 ud fra samme begrundelse, som anført i forrige årsberetning. Resultaterne er publiceret i bogen »Biochemistry of Kidney Function«, og endnu en publikation er under udarbejdelse. I dette sidste arbejde publiceres resultaterne af forsøg, som ved brug af en dobbeltmærkningsteknik gør det muligt at belyse heterogeniteten af lipid puljerne.

2) Fosforlipidomsætningen i nyremarven. Undersøgelser i andre laboratorier har vist at membran fosforlipider, især tilhørende klassen af fosfortidylinositol i andre systemer kan være et vigtigt forstadium for prostaglandiner, idet frigørelsen af arachidonsyre fra denne fosforlipidklasse er det limiterende trin i prostaglandin biosyntesen. Gennem in vitro forsøg med radioaktivt fosfat har vi tidligere fundet, at netop denne fosforlipidklasse omsættes hurtigt i nyremarven. Derfor har yderligere forsøg været udført for at bestemme omsætningen af denne og andre fosforlipidklasser ud fra et andet forstadium, nemlig radioaktivt glucose. Disse nye undersøgelser har bekræftet de tidligere, at fosfortidylinositol omsættes dobbelt så hurtigt som de samlede fosforlipider.

3) Prostaglandin syntesen i nyremarven. In vitro prostaglandin biosyntesen i nyremarven i relation til urinstof koncentrationen i inkuberingsmediet har tidligere været studeret i samarbejde med P. Christensen, eksperimentel Medicin. Analoge in vivo forsøg er påbegyndt i 1982. Her er urinstofkoncentrationen varieret ved at underkaste rotterne forskellige ydre betingelser så som vanddiurese og tørst. Såvel urinstof- som natriumkoncentrationen er bestemt i marvens interstitielle væske og i tilsvarende uriner og sat i relation til den målte prostaglandin i urinen.

RNA syntese og chromatinstruktur i rotte thymocyter under påvirkning af cortisol og proteinsyntesehæmmere:

(Mogens Engelhardt, laborant Hanne Hegelund).

Den i årbogen for 1981 nærmere omtalte undersøgelse af mRNA syntesen i thymusceller under tidlig cortisol påvirkning vil blive publiceret i 1983. Undersøgelsen består af en kvantitativ analyse af thymocyters mRNA syntese, der begrænser muligheden for tidlige virkninger af cortisol til kun at omfatte ganske få molekyler pr. celle.

Antagelsen om at en sådan tidlig cortisol virkning må finde sted hviler på anvendelsen af stoffer, der hæmmer RNA eller proteinsyntesen, idet sådanne stoffer har vist sig at hæmme cortisolens kendte virkninger fuldstændigt ved tilsætning sammen med hormonet, men kun delvist ved senere tilsætning. Fortolkningen af sådanne iagttagelser vanskeliggøres af at stoffer der antages kun at hæmme proteinsyntesen, siden har vist sig også at påvirke thymocyternes RNA syntese. Sidste års undersøgelser af dette er blevet videreført under anvendelse af stoffer, der hæmmer proteinsyntesen med forskellig virkningsmekanisme (cycloheximid, emetin, puromycin, pactamycin). De anvendte stoffer har vist sig at inducere hver sin karakteristiske ændring i cellernes RNA syntese, uden at det dog har været muligt at korrelere dette til forskelle i deres virkningsmekanisme.

Til brug for en analyse af proteinsyntesehæmmeres virkning på RNA syntesen i cellekernen, er udviklet en ny metode til isolering af nucleært RNA ved dissociation af chromatinet med heparin, nedbrydning af DNA med DNase I og hæmning af RNase med vanadylribonucleosider.

Under arbejdet med denne metode iagttoges det, at små mængder uorganisk fosfat øger chromatins opløselighed. En nærmere undersøgelse af dette fænomen tyder på at fosfatets virkning skyldes en med chromatinet konkurrerende binding af magnesiumioner, hvorved chromatins negative ladning og vandbindende evne forøges. Der er udført en række forsøg med DNase I fordøjelse af thymocytkerner, enten med samtidig tilstedeværelse af fosfat, eller med påfølgende ekstraktion med fosfat. De foreløbige resultater viser, at nedbrydningshastigheden af chromatinet samt størrelsen af de dannede DNA fragmenter ændres ved tilstedeværelse af fosfat.

De har ydermere vist sig, at cortisol øger chromatins DNase-følsomhed på et tidligt tidspunkt efter tilsætning, og bevirker en forøgelse af chromatins opløselighed efter længere tids virkning.

Publikationer:

Andreasen PA. Inhibition of the activation of the rat liver cytosolic glucocorticoid receptor by Li^+ . J Steroid Biochem 1982; 17: 577-579.

- Changes in net charge of glucocorticoid receptors by activation, and evidence for a biphasic activation kinetics. *Molec Cell Endocrinol* 1982; 28: 563-586.
- Bojesen E. Diversity of cholesterol exchange explained by dissolution into water. *Nature* 1982; 299: 276-278.
- Bojesen IN. A mean distance of more than 100 Å separates the surfaces of lipoproteins and rat erythrocytes. *Acta Physiol Scand* 1982; 114: 513-522.
- Bojesen IN. The physiological role of renomedullary lipogenesis. In: Morel F., ed. *Biochemistry of Kidney Functions*, INSERM Symposium No. 21. Elsevier Biomedical Press 1982: 103-110.

Eigil Bojesen

5: Proteinlaboratoriet

Stab:

Lektorer: Ole Jannik Bjerrum, Elisabeth Bock og Thorkild C. Bøg-Hansen. Seniorstipendiat: Claus Schäfer Nielsen. Andre stipendiater: Søren Blirup-Jensen, Kai S. Danielsen, Birgitte Gjesing, Niels Harboe, Henrik Ipsen, Peter Lind, Henning Løwenstein, Ole Nybroe, Lise Nyholm og Karl Pluzek. Emeritus: 1 (tidligere afdelingsleder). Teknisk-administrativt personale: 33.

Instituttets forskningsaktivitet:

Proteinlaboratoriets arbejdsområde er medicinsk bioteknologi d.v.s. antistofproduktion, proteinkemiske undersøgelser af medicinsk-biologisk art, proteinkemisk metodeudvikling og proteinstandardisering. På laboratoriet, der har en lang tradition for proteinkemisk analyse og metodeudvikling, fortsættes arbejdet med produktion af polyklonale og monoklonale antistoffer, samt med isolering og karakterisering af proteiner. 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, cellekerneproteiner og glykoproteiner.

Under arbejdet med isolering og karakterisering af proteinerne anvendes og videreudvikles de nyeste proteinkemiske teknikker både til analyse og til fraktionering. Ved intensiv kursusrvirksomhed 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, immunoblotting, RIE (radioimmunoassay), ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) og immuncytokemiske procedurer. Af andre analytiske principper kan nævnes elektroforese, hvor der arbejdes med en detaljeret teoretisk beskrivelse, og affinitetselektroforese, 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: Proteinfælding, metalchelatkromatografi, Protein-A kromatografi, ionbytning, HPLC (high performance liquid chromatography), præparativ elektroforese og affinitetskromatografi.

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:

Ved at benytte membranproteiner fra trombocyter (blodplader), røde og hvide blodlegemer som modelsystemer 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 kovalente 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. Nye, lettere fraktioneringsprincipper afprøves på dette enzym. På grund af krydsreaktion kan antistof mod dette enzym også

benyttes til måling af hjerne-acetylcholinesterase i fostervandsprøver, hvor enzymet er forøget ved rygmarvsdefekter.

Fordelingen af blodtypeantigener mellem erythrocytmembraner og membranderiverede vesikler undersøges.

Den antigene struktur af kyllingeerythrocyters membraner undersøges og sammenlignes ved hjælp af krydset immunoelektroforese og immunoblotting.

I thrombocyter studeres de molekulære reaktioner, der leder til disses aktivering, aggregation og sekretion under thrombedannelse (blodpropper). I første omgang arbejdes der med calcium-afhængig membranglykoprotein kompleksdannelse af både kovalent (med peptidbinding) og non-kovalent type. Kompleksdannelsen sker under aktiveringsprocessen og har betydning for aggregationen. For at klarlægge glykoproteinernes 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, poly- såvel som monoklonale. Fælles proteinantigener mellem thrombocyter og leukocyter undersøges specielt, da sådanne har betydning for klassificering af visse former for leukæmi og lymfomer og dermed også for den rette behandling, idet de responderer forskelligt på kemo-terapi.

Karakterisering af immunglobuliner i leukæmiceller studeres af samme grund. En ny radioimmunoelektroforetisk metode er udviklet til at skelne mellem membranbundet og cytoplasmatiske immunglobulin. (O.J. Bjerrum, T. Plesner, M. Wilken, L. Lorand, N. Heegaard, L.B. Nielsen, M. Thomsen og S. Avnstrøm).

Undersøgelser af den antigene membranproteinstruktur hos humane spermatozoer:

Humane sera med auto-antistoffer mod spermatozoer benyttes i immunoblotting teknik til identifikation af antigene proteiner i spermatozomembranen, hvorefter deres nærmere karakterisering er mulig. (O.J. Bjerrum og S. Naby Hansen).

Immunoblotting:

Efter elektroforetisk adskillelse af proteinblandinger i geler (SDS-Polyacrylamid gelelektroforese, agarose gelelektroforese og isoelektrisk fokusering) kan disse elektroforetisk overføres til nitrocellulose papir. Til de således immobiliserede proteiner kan der bindes antistoffer, hvis tilstedeværelse derefter fremkaldes med et enzymerkendte (peberrodsperoxidase) anti-antistof. Metoden kan anvendes til identifikation og karakterisering af proteiner i komplekse blandinger.

Metodologiske parametre undersøges systematisk og metoden benyttes løbende til membranproteinundersøgelser. (O.J. Bjerrum og K.P. Larsen)

Hjerneproteinundersøgelser:

Med henblik på påvisning, karakterisering og oprensning af nervesystemproteinmarkører (jvf. Årbog 1975-1981) arbejdes der på følgende projekter:

Glial fibrillary acidic protein:

Glial fibrillary acidic protein er et subunit-protein i de intermediære filamenter i astroglia-celler. Stærkt forhøjede værdier er påvist i humane gliomer, i dissemineret sclerose plaques, og i arvæv i hjerne. Der er fremstillet monoklonale museantistoffer imod proteinet, og et ELISA assay er etableret til måling af proteinet i spinalvæske. For øjeblikket kvantiteres glial fibrillary acidic protein i spinalvæske fra patienter med forskellige neurologiske sygdomme.

D2-glykoprotein:

D2-glykoprotein, der formodes at være involveret i adhæsionsfænomener mellem neuroner, er blevet oprenset fra menneske-, rotte- og kyllingehjerne, og specifikke kaninantistoffer er produceret. Et følsomt ELISA assay til kvantitering af D2-glykoproteiner i cerebrospinalvæske, serum og amnionvæske er etableret. For øjeblikket undersøges spinalvæsker fra en række patienter med neurologiske lidelser og amnionvæsker fra graviditeter med fostermisdannelser. D2-glykoprotein lokaliseres ved hjælp af immunocyto-kemiske teknikker på såvel lysmikroskopisk som elektronmikroskopisk niveau. D2-glykoproteins biosyntese studeres i primærkulturer af fosterrottehjerne. Et monoklonalt museantistof er fornylig blevet produceret imod D2-glykoprotein og er under karakterisering. (E. Bock, C. v. Gerstenberg, M. Albrechtsen, M. Albeck, S. Rasmussen, O. Hansen, O. Nybro, H. Rohde).

Glykokonjugater, specielt glykoproteiner:

Ved hjælp af en bioteknologi, der er blevet udviklet her, og som nu er velkendt og anvendt under benævnelsen »affinitets-elektroforese med lektiner«, har vi kunnet fastslå, at den mikroheterogenitet, som vi tidligere fandt for glykoproteiner, er meget generel og har meget stabile mønstre. Dette gælder specielt de cirkulerende glykoproteiner under normale forhold. Under graviditet og sygdom indtræder systematiske ændringer i glykokonjugaternes kulhydrat, ændringer som kan afspejle ændrede syntese- og nedbrydningsmønstre, eller som kan afspejle den molekulære

funktion. Det sidste kan eventuelt gælde for orosomucoid.

Vi har specielt undersøgt forhold omkring nogle sygdomsmarkører: Udviklingen af radioimmunoelktroforetiske metoder til bestemmelse af total ferritin i serum samt den Concanavalin A-(conA)-bindende fraktion heraf blev færdiggjort i 1981. Vi har nu anvendt metoderne til undersøgelse af 20 normalpersoner samt 18 patienter med nyrrecancer. Følgende resultater blev opnået: 1. Den conA-bindende fraktion af serumferritin hos raske udgør 87% (+/- 4%), og dette er uafhængig af den totale ferritin koncentration. Hos patienter derimod var et højt total ferritin ensbetydende med lav conA-bindende fraktion (39-67%). 2. Der fandtes ingen korrelation mellem følgende tre parametre: a) patienternes kliniske stadium, b) patienternes præ-operative ferritin koncentration, og c) indholdet af ferritin i de ved operation udtagne tumorer. Der er således ikke holdepunkter for antagelsen, at selve tumoren bidrager måleligt til serum ferritin koncentrationen hos nyrrecancer patienter. Ej heller fandt vi støtte for antagelsen om serumferritins egnethed som tumormarkør hos disse patienter. Med henblik på en nærmere karakterisering af serumferritin i relation til organferritin benyttede vi immunadsorption og lektin-affinitetskromatografi til oprensning af serumferritin fra to hæmochromatosepatienter. Serumferritin isoleredes som en conA-bindende og en ikke-bindende fraktion, og dets binding til lektinerne PSA (*Pisum sativum* agglutinin), PNA (peanut agglutinin), RCA (*Ricinus communis* agglutinin), LCA (*Lens culinaris* agglutinin) og WGA (wheat germ agglutinin) er helt eller delvist blevet afklaret (i samarbejde med M.M. Andersen, Finsen Laboratoriet).

Mikroheterogenitetsmønstret af AFP (α -fetoprotein) betragtes nu som en parameter, der kan udnyttes diagnostisk for føtale abnormaliteter. Normalt har man brugt affinitetskromatografi med krav om store prøver, hvorimod affinitetselektroforese, som er udviklet her, ikke kræver mere end en prøve på få μ l. Yderligere fås mere information ved den analytiske elektroforese, bl.a. om afvigende mikroheterogenitetsformer. En speciel interesse knytter sig til AFP som tumormarkør ved germinal-celle tumorer og hepatomer. Det mest anvendte lektin har til disse undersøgelser været conA; men LCA har vist sig at give flere oplysninger. Vi har arbejdet med at udvikle en let screeningsmetode til diagnostisk brug baseret på en kombination af een-dimensional affinitetselektroforese og immunoelktroforese (raket-immunoelktroforese) (samarbejde med J. Breborowicz, Poznan, J.G. Grudzinskas og A. Hart, Sydney).

En del undersøgelser er blevet foretaget med henblik på at forbedre målingen af komplement-aktivering. Split-produkterne C3c og C3d bestemmes nu med den såkaldte »double-decker« immunoelktroforese,

men fordelingen af epitoper på det native C3 molekyle såvel som på split-produkterne nødvendiggør en forudgående adskillelse af molekylerne før målingen. Vi har undersøgt separationen med ConA, hvorved C3d yderligere adskilles i 4 komponenter, hvoraf de to synes at udtrykke komplementaktivering (samarbejde med B. Teisner og J. Hau, Odense og J.G. Grudzinskas, Sydney).

En speciel interesse knytter sig til orosomucoid (AGP (acid glykoprotein)) under graviditeten. Vi har tidligere vist, at 3 mikroheterogenitetsformer af AGP forekommer med en systematisk progressivt ændret mængde i moderens blod gennem graviditeten, idet den ene form helt forsvinder ved fødselstidspunktet. På trods af dette viser orosomucoid fra føtale organer (navlestreng og lever) helt normal mikroheterogenitet.

For at undersøge glykokonjugaters syntese-mønstre studeredes serumproteinerne specielt i mus under akutfase-forhold. Akutfase blev opnået dels med inflammatoriske reagenser (krotonolie, terpentint) og ved behandling med bakterielt lipopolysaccharid, LPS. Forløbet af akutfasen undersøges med hensyn til mængde og egenskaber af såvel intracellulære leverspecifikke forstadier som de færdige cirkulerende serumproteiner. Med hensyn til egenskaber koncentreredes især på en karakterisering af proteinernes mikroheterogene former. Undersøgelserne indebærer produktion af et monospecifikt anti-museorosomucoid antistof og omfatter iøvrigt metoder som isoelektrisk fokusering, elektroforese i polyacrylamid og en række modifikationer af agarosegel-immunoelktroforese.

Sideløbende med de proteinkemiske undersøgelser er der startet en histokemisk beskrivelse af føtale organer og væv ved at anvende mærkede lektiner til at karakterisere glykokonjugater på celleoverfladen. Frysensnit af føtale organer (nyre, hjerte, hjerne, lunge, milt, lever) blev inkuberet med fluorescein-mærkede lektiner, og der blev delvis sammenlignet med tilsvarende snit (nyrer) fra normale voksne. Herved søges en beskrivelse af overflade-glykosyleringen og glykosylerings-enzymssystemerne under fosterudviklingen (i samarbejde med J.G. Grudzinska, Sydney).

Til brug ved analysen af bl.a. de nævnte glykokonjugater begyndte vi en oprensning af forskellige plantelektiner, ligesom vi har screenet et udvalg af den australske flora for nye lektiner (samarbejde med J.G. Grudzinska, D. Ellison, Sydney). (T.C. Bøg-Hansen, A. Lihme, P. Heegaard, F. Hinnerfeldt, M. Beck Jensen).

Allergene proteiner undersøges med henblik på en forbedret diagnostik og terapi af allergiske sygdomme:

Dette projekt består i at identificere, oprense og karakterisere de proteiner i allergenekstrakter (dyre-

hår, 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 gråbynekollen allergener, samt af allergener fra mikrosvampene *Alternaria* og *Cladosporium*. (H. Løwenstein, P. Lind, P. Ibsen, L. Nyholm og H. Ipsen).

Præparativ og analytisk elektroforese:

Der er foretaget en udbygning af tidligere kvantitative modeller for den ioniske sammensætning af steady-state elektroforesesystemer (C. Schäfer Nielsen og P. Just Svendsen, jvf. årbøger 1980-81). Med den udviklede model er det blevet muligt at foretage kvantitative analyser af vilkårligt udlagte elektrolytgradienters vandring i et elektrisk felt. Modellen, der omfatter diffusionsfænomener og ionbyttereffekter, er blevet inkorporeret i et computerprogram og anvendes for tiden i arbejdet med at bedre det teoretiske og praktiske grundlag for udvikling af nye elektroforetiske separationssteknikker.

Som parallel til dette arbejde er der udviklet nyt præparativt elektroforeseudstyr, der vil være egnet til opstilling i laboratorier med traditionelt kromatografisk udstyr.

Det er endvidere lykkedes at udvikle en simpel teknik til syntese af polyamfolytblendinger til brug i præparativ og analytisk elektroforese. (C. Schäfer Nielsen)

Renfremstilling af antigener og antistoffer ved hjælp af immunadsorptionsteknik:

Ved immunadsorptionsteknik kobles enten antigen eller antistof til en fast fase, efter en kemisk aktivering 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 immunadsorptionsteknikken. (K. Pluzek).

ELISA (Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-Assay):

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 faktorerers 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. (K. Pluzek).

Karakterisering af antistoffer:

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. (K. Pluzek).

Renfremstilling af rotteserumproteiner:

Rotter benyttes til forskellige biologiske/toksikologiske 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. (K. Pluzek).

Proteinfractionering:

Forstærkede undersøgelser/udvikling omkring basale og nyere proteinseparationsprincipper:

Metalchelatkromatografi:

Proteineres 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:

Proteineres 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. (S. Blirup-Jensen og P. Larsen).

Serviceaktiviteter:

Der er løbende udført rekvirerede undersøgelser på serum/urin fra patienter med visse knoglemarvssygdomme (M-komponentdiagnostik). Derudover bistår hospitalerne med evaluering og fortolkning af komplicerede analyseresultater. (P. Larsen, S. Blirup-Jensen og N. Harboe).

Lektinstandardisering:

Lektor T.C. Bøg-Hansen er sekretær for Subkomité for Standardisering af Lektiner til Diagnose, International Union of Immunological Societies/World Health Organization.

International allergenstandardisering:

Under International Union of Immunological Societies (IUIS) og 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 standardiseringsbestrebelsers. (H. Løwenstein, B. Gjesing).

H. Løwenstein er formand for Subkomité for allergenstandardisering under IUIS/WHO, samt formand for Subkomité for allergenstandardisering under International Association of Allergology and Clinical Immunology.

Standardisering:

IFCC Working Group har færdiggjort projektet (jvf. Årbog 1981) og udarbejdet rapport til IFCC. Rapporten omfatter fremstillingsprocedurer, tørstofsbestemmelse samt kalibreringsmetode. (S. Blirup-Jensen og P. Just Svendsen).

Redaktørvirksomhed:

Lektor O.J. Bjerrum er redaktør af Journal of Biochemical and Biophysical Methods. Lektor Elisabeth Bock er redaktør af Journal of Neurochemistry.

Postgraduat kursusvirksomhed:

Kursus i Proteinfractionering, 7.-10. december, 16 deltagere, 5 observatører (arr. S. Blirup-Jensen).

Kursus i Hybridomteknik, Monoklonale Antistoffer, 13.-15. december, 13 deltagere i den praktiske del, 65 deltagere i den teoretiske del (arr. E. Bock, C. Koch, B. Norrild).

Inviterede foredragsholdere og mødeledelse:

Lektor O. J. Bjerrum har været Chairman ved XIII International Congress of Microbiology, Boston og har gæsteforelæst ved Joint Meeting of the Nordic Biomedical Societies and Gesellschaft für Biologische Chemie, Damp, Vesttyskland, samt ved Lipidforum, Danmarks Tekniske Højskole.

Lektor Elisabeth Bock har været medarrangør af XXX Colloquium: Protides of the Biological Fluids, Bruxelles, Belgien (220 deltagere, 3.-6. maj 1982). E. Bock har derudover arrangeret et symposium ved European Society for Neurochemistry's fjerde møde (12.-18. september) i Catania, Italien. Endelig har E. Bock gæsteforelæst ved et symposium ved det tredje internationale møde af International Society for Development of the Neurosciences (4.-8. juli), Patras, Grækenland.

Lektor T.C. Bøg-Hansen har gæsteforelæst ved Institut for Biokemisk Genetik, København; ved Université Claude Bernard, Lyon; ved Annual Meeting of the Electrophoresis Society, Athen; ved Conference on Bronchial Hyperreactivity, Haag; ved V International Lectin Meeting, Bern; ved Association of Australian Clinical Biochemists' Meeting i Adelaide. Det femte internationale lektinmøde »INTER-LEC 5« blev arrangeret af lektor Bøg-Hansen og G.A. Spengler, Bern, 31. maj -6. juni, 125 deltagere.

Dr.med., mag.scient. H. Løwenstein har arrangeret og ledet to møder om allergenstandardisering i Montreal og London under IUIS og IAACI's auspicer (International Union of Immunological Societies og International Association of Allergology and Clinical Immunology). H. Løwenstein har gæsteforelæst ved Johns Hopkins University, ved Svensk Selskab for Allergologi og Immunologi, Stockholm; ved Institut for Medicinsk Mikrobiologi, Giessen, BRD; ved Mikrobiologisk Institut, Göteborg Universitet, Göteborg; ved XIV Symposium af Collegium Internationale Allergologicum, Sorrento, Italien; ved XI International Congress of Allergology and Clinical Immunology, London; ved Westfälische Landeskinderklinik, Universitätsklinik, Bochum, BRD.

Publikationer:

- Albeck MJ, Bock E. Characterization of four chick brain synaptic membrane proteins. In: Peeters H., ed. *Protides of the biological fluids*. Vol. 29. Oxford: Pergamon Press, 1981: 151-4.
- Andersen M.M., Lihme A., Bøg-Hansen T.C. Heterogeneity of human ferritins studied by crossed lectin-affinity-radioimmunoelectrophoresis. In: Bøg-Hansen T.C., ed. *Lectins - Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry*, Vol. 2. Berlin: Walter de Gruyter & Co., 1982: 475-87.
- Lihme A., Bøg-Hansen T.C. Quantitation of non-binding and conA-binding serum ferritin by lectin-affinityradioimmunoelectrophoresis. In: Bøg-Hansen T.C., ed. *Lectins - Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry*, Vol. 2. Berlin: Walter de Gruyter & Co., 1982: 487-97.
- Hau J., Bøg-Hansen T.C. Discussion: Quantitation of lectin-binding and non-binding fractions of soluble proteins. In: Bøg-Hansen T.C., ed. *Lectins - Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry*, Vol. 2. Berlin: Walter de Gruyter & Co., 1982: 779-89.
- Bjerrum O.J., Gerlach J.H., Bøg-Hansen T.C., Hertz J.B. Electroimmunochemical analysis of amphiphilic proteins and glycolipids stained with Sudan Black-containing detergent micelles. *Electrophoresis* 1982; 3: 89-98.
- Bock E., Gerstenberg ACv. Isolation of a membrane antigen from electric organ of *Torpedo californica*. In: Peeters H., ed. *Protides of the biological fluids*. Vol. 29. Oxford: Pergamon Press, 1981: 155-8.
- Breborowicz J., Bøg-Hansen T.C. Demonstration and quantification of microheterogeneity forms of human alpha-fetoprotein by lectin affinity electrophoresis. In: Bøg-Hansen T.C., ed. *Lectins - Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry*, Vol. 2. Berlin: Walter de Gruyter & Co., 1982: 445-57.
- Bøg-Hansen T.C. (ed.) *Lectins - Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry*, Vol. 2. Berlin: Walter de Gruyter & Co., 1982, pp 801.
- Hau J. Affinity electrophoresis of glycoproteins. *Acta histochem* 1982; 71: 47-56.
- Breborowicz J., Franz H. A report from the International Working Party on Standardization of Lectins for Diagnosis. On the necessity of standardized products. In: Bøg-Hansen T.C., ed. *Lectins - Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry*, Vol. 2. Berlin: Walter de Gruyter & Co., 1982: 789-94.
- Gerlach J.H., Bjerrum O.J., Rank G.H. Electro-immunochemical analysis of plasma membrane vesicles from *Saccharomyces cerevisiae*. *Can J Biochem* 1982; 60: 659-67.
- Gerstenberg ACv, Løvborg U., Koch C.M., Bock E. Monoclonal antibodies directed against a Torpedo electric organ membrane antigen. In: Peeters H., ed. *Protides of the biological fluids* Vol. 29. Oxford: Pergamon Press, 1981: 793-6.
- Hagen I., Bjerrum O.J., Gogstad G., Korsmo R., Solum NO. Involvement of divalent cations in the complex between the platelet glycoproteins GPIIb and GPIIIa. *Biochim Biophys Acta* 1982; 701: 1-6.
- Hau J., Westergaard J.G., Ipsen L., Teisner B., Bøg-Hansen T.C., Søndergaard K. Estimation of conA-binding and non-binding forms of human alpha-fetoprotein (AFP) by rocket line affinity immuno electrophoresis. In: Bøg-Hansen T.C., ed. *Lectins - Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry*, Vol. 2. Berlin: Walter de Gruyter & Co., 1982: 457-67.
- Teisner B., Bøg-Hansen T.C. Crossed charge-shift affinity-immunoelectrophoresis of human and murine alpha-fetoprotein (AFP). In: Bøg-Hansen T.C., ed. *Lectins - Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry*. Vol. 2. Berlin: Walter de Gruyter & Co., 1982: 467-75.
- Lind P., Løwenstein H. Purification and characterization of allergens - House dust and Dermatophagoides. In: Ojeda Casas JA ed. *Purificación y Estandarización de Alergenos*. Madrid: Abelló, 1982: 25-9.
- Lorenc-Kubis I., Morawiecka B., Bøg-Hansen T.C. A note on the heterogeneity of plant enzyme preparations. *Acid phosphatases from grass seeds*.

- In: Bøg-Hansen TC, ed. *Lectins – Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry*, Vol. 2. Berlin: Walter de Gruyter & Co., 1982: 509-16.
- Løwenstein H. The diagnostic and clinical significance of individual components of allergenic extracts. In: Soothill JF, ed. *The Clinical Aspects of Allergic Disease. The Fourth Charles Blackley Symposium*. Oxford: The Medicine Publishing Foundation, 1982.
- Application of purified allergens. In: Ojeda Casas JA, ed. *Purificación y Estandarización de Alergenos*. Madrid: Abelló, 1982: 74-8.
 - Standardization and control of allergens. Crossed immunoelectrophoresis and related techniques. In: Ojeda Casas JA, ed. *Purificación y Estandarización de Alergenos*. Madrid: Abelló, 1982: 122-7.
 - Report on behalf of the International Union of Immunological Societies (I.U.I.S.) Allergen Standardization Subcommittee. In: Ojeda Casas JA, ed. *Purificación y Estandarización de Alergenos*. Madrid: Abelló, 1982: 148-54.
- Mygind N., Løwenstein H. Allergy and other environmental factors. In: Proctor DF, Andersen I., eds. *The Nose: Upper airway physiology and the atmospheric environment*. Amsterdam: Elsevier Biomedical Press, 1982: 337-97.
- Nielsen S.C., Rose C. Separation of nucleic acids and chromatin proteins by hydrophobic interaction chromatography. *Biochim. Biophys Acta* 1982; 696: 323-31.
- Oh, Hee-Bok, Bøg-Hansen T.C. Identification of intracellular acute phase proteins in the liver of mice by crossed immunoelectrophoresis. In: Bienvenu J., ed. *Inflammation Markers, Proceedings of the International Symposium, Lyon, April 22-25, 1981*. Berlin: Walter de Gruyter & Co., 1982.
- Plesner T., Wilken M., Bjerrum O.J., Mørk-Hansen M. Monoclonal immunoglobulin of CLL lymphocytes detected by radio-immunofixation with ^{125}I -protein A of Triton X-100 solubilized lymphocyte material. *J Clin Lab Immunol* 1982; 8: 137-41.
- Prahl P., Bucher D., Plesner T., Weeke B., Løwenstein H. Isolation and partial characterization of three major allergens in an extract from cow hair and dander. *Int Archs Allergy appl Immun* 1982; 67: 293-301.
- Pluzek K., Bjerrum O.J. Electroimmunoprecipitation in agarose gels. Correlation between electroendosmosis and buffer pH. *J. Biochem Biophys Meth* 1982; 6: 261-5.
- Rasmussen S., Ramlau J., Axelsen N.H., Bock E. Purification of the synaptic membrane glycoprotein D2 from rat brain. *Scand. J Immunol* 1982; 15/Suppl.: 179-85.
- Vanto T., Viander M., Koivikko A., Schwartz B., Løwenstein H. RAST in the diagnosis of dog dander allergy. *Clin Allergy* 1982; 37: 75-85.
- Wahn U., Herold U., Danielsen K., Løwenstein H. Allergoprints in horse allergic children. *Allergy* 1982; 37: 335-43.
- Weitz M., Bjerrum O.J., Ott P., Brodbeck U. Quantitative composition and characterization of the proteins in membrane vesicles released from erythrocytes by dimyristoyl-phosphatidyl-choline. *J Cell Biochem* 1982; 19: 179-89.
- Østerballe O., Løwenstein H., Norn S et al. Immunotherapy with grass pollen major allergens. *Allergy* 1982; 37: 491-501.
- Løwenstein H., Malling H-J. Is it possible to predict the clinical effect of hyposensitization? *Int Archs Allergy appl Immun* 1982; 68: 286-8.

Gæster og rejser:

Dr. Sibylle May, Paul-Ehrlich-Institut, Frankfurt-am-Main, BRD (1 måned).

Dr. Cristina von Gerstenberg (DANIDA-stipendiat), Buenos Aires, Argentina (5 måneder).

Dr. Ronnie Folkesson (Nordisk Forskerstipendiat), Uppsala Universitet, Uppsala, Sverige (2 måneder).

Dr. Marianne Kieffer, Gentofte Amts Sygehus (1 måned).

Lektor T.C. Bøg-Hansen har opholdt sig ved Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Sydney, Australien (3 måneder).

Ole J. Bjerrum

Øvrige lægevidenskabelige områder

1: Arvebiologisk Institut

Stab:

Professor: Jan Mohr. Lektorer: Hans Eiberg, Kirsten Fenger, Lis Hasholt, Jørgen Hilden, Bodil Lomholt, Erik Niebuhr, Arne Nielsen, lic. scient. Søren Nørby, Jørgen Schultz-Larsen, Sven Asger Sørensen og Annelise Wandall. Lægelig assistent: Lillian Staub Nielsen.

Teknisk-administrativt personale: 31.

Institutts opgaver:

Humangenetikken omfatter læren om de biologiske variationer hos mennesket og det arvelige grundlag herfor. Den medicinske genetik beskæftiger sig dels med årsagen til og virkningen af ændringer i arveanlæg og kromosomer, som kan medføre sygdom, dels med forebyggelse af genetisk betingede sygdomme.

En af forudsætningerne for forståelse og forebyggelse af arvelige sygdomme er kendskab til den normale genetiske variation. Institutts forskningsprojekter drejer sig derfor om såvel 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). Institutts 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, herunder den medicinske, genetik repræsenterer en nøgle til mange andre medicinske fag, og er samtidig i stigende grad et alment 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, nem-

lig 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. Analyserne af pachytenkomplekset, ved hjælp af overfladespredninger, er afsluttede. En nærmere undersøgelse af de tidligste profasestadier (leptoten og zygoten) er i gang (Annelise Wandall).

Den fortsatte undersøgelse af kromosomernes proteiner og deres betydning for kromosomernes båndmønstre har koncentreret sig om de basiske proteiner, der betegnes histoner, og som deltager i den grundlæggende organisation af kromosomernes DNA. Elektroforetiske undersøgelser af histontabet fra kromosomer har vist, at mens et vist histontab er nødvendigt for at observere et detaljeret båndmønster, fører et fuldstændigt histontab også til tab af båndmønstrets detaljer, således at kun de mest karakteristiske bånd kan iagttages. Denne omstændighed hænger formentlig sammen med, at de senere års dyrkningsteknikker gør det muligt at påvise et meget detaljeret båndmønster på histonholdige kromosomer.

Den hævdevundne overbevisning, at histonerne er uden betydning for kromosomernes båndmønstre, kan muligvis hænge sammen med de mindre detaljerede båndmønstre, der var resultatet af de teknikker, der dannede basis for at tage stilling til histonernes betydning (Bodil Lomholt).

Kromosomanalyser anvendt i forskellig sammenhæng:

Kromosomvarianter:

Med henblik på at udføre andre kromosomfarvemethoder end de hidtil anvendte til brug ved faderskabsager og genetisk koblingsanalyse, er der indledt pilotundersøgelser af sølvfordelingen i visse områder, de såkaldte NORs, på menneskets kromosomer. Undersøgelserne drejer sig især om de biokemiske forudsætninger for påvisning af sølv-varianter og reproducerbarheden heraf. Desuden er der fortløbende foretaget sammenligning mellem denne sølvfarvning og de hidtil anvendte farvemethoder for kromosomvarianter (Bodil Lomholt og Erik Niebuhr).

Søster-kromatid udvekslinger: (SCE).

Antallet af søster-kromatid udvekslinger kan anvendes til en vurdering af forskellige stoffers mulige carcinogene og mutagene virkning. Efter etablering af et kontrolmateriale har undersøgelserne især koncentreret sig om den mulige skadelige virkning af bly- og kvikksølvforbindelser, anæstesi-gasser og forskellige tobaksprodukter (Hans C. Wulf, Bent Humsum, Erik Niebuhr).

Analyse af finger- og fodaftryksmønstre hos cri du chat patienter med henblik på diagnose:

Personer med kromosomabnormiteter har ofte en øget hyppighed – i forhold til raske – af visse mønstre på håndflader og fodsåler (dermatoglyfimønstre). Dette forhold kan udnyttes til en første vurdering af, om et givet individ har en kromosomabnormitet. Vi har ud fra dermatoglyfimønstrene hos cri du chat patienter og raske kontrolpersoner foretaget en såkaldt diskriminantanalyse m.h.p. opstilling af en diskriminantfunktion. Denne er en lineær funktion af de egenskaber, som bedst adskiller de to grupper. Ganske få (3-5) af de mange forskellige mønstre er tilstrækkelige til at adskille raske fra syge – samtidig med, at det er muligt at vurdere andelen af fejlplacerede (Kirsten Fenger og 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 systemerne alfa 2HS-glycoprotein, delta-aminolevulinsyredehydrase og plasma fucosidase blevet undersøgt. Ved koblingsundersøgelse er det lykkedes at kromosomtilordne to af disse systemer. Hele familiematerialet er nu ved at blive databehandlet (Hans Eiberg, Jan Mohr og Lillian Staub Nielsen).

Løbe-ganespalte – koblingsanalyse:

I en række danske familier, undersøgt af Dr. Bixler og Dr. Fogh Andersen, hvor ganespalte forekommer, er der indsamlet blodprøver. Det umiddelbare formål med projektet er, gennem koblingsundersøgelser i udvalgte familier at identificere en »major gene influence« vedrørende denne anomali (Hans Eiberg, Jan Mohr og Lillian Staub Nielsen).

Genetisk kortlægning af den arvelige sygdom Cystenyrer:

Det umiddelbare formål med projektet er, gennem koblingsundersøgelser i udvalgte familier, at søge kortlagt hvor genet for den autosomalt dominant nedarvede sygdom Cystenyrer (polycystisk nyresygdom, voksen form) har sit locus. Projektet har som overordnet formål at søge den genetiske rådgivning af cystenryrefamilier bedret bl.a. gennem etablering af prænataldiagnostiske muligheder evt. ved udnyttelse af koblingsundersøgelser. I forbindelse med projektet er et landsdækkende register over cystenryrefamilier i Danmark under opbygning. (Søren Nørby, Hans Eiberg, Erik Niebuhr, Jan Mohr).

Analyse af arvegang for paraoxonaseaktivitet:

Undersøgelserne påbegyndt i 1981, se årbog 1981, er tilendebragt, idet to artikler er udarbejdet og blot mangler sidste bearbejdning før de endelige versioner foreligger (H. Eiberg, K. Fenger, J. Mohr, A. Nielsen).

Sjögrens syndrom:

I samarbejde med dr. R. Manthorpe, afd. TA, Rigshospitalet, er der på 40 patienter med Sjögrens syndrom udført undersøgelse for association til ABO- og Lewisblodtyperne, sekretortyper og vævstyper. Der er fundet afvigelse fra den normale fordeling af ABO- og Lewistyperne, hvorfor en ny gruppe patienter undersøges for at afgøre, om de fundne afvigelser er reelle eller er tilfældigt forekommende (Lillian Staub Nielsen).

Fabry's sygdom:

Screening af familier med denne sygdom er fortsat. Der er gennemført en spørgeskemaundersøgelse over patienternes og anlægsbærernes indstilling og holdning til forebyggelse af sygdommen. Der er foretaget in vitro studier af fibroblaster fra patienter m.h.p. at undersøge muligheden for, at disse celler kan optage enzymet α -galactosidase A, som cellerne ikke kan danne. Normalt optager fibroblaster lysosomale enzymer, hvis disse indeholder en bestemt sukkergrup-

pe (såkaldt markør), som er nødvendig for enzymernes binding til receptorer på celleoverfladen. α -Galactosidase fra placenta og andre væv mangler denne markør; men da enzymet er et glykoprotein bindes det let til lectin, f.eks. concanavalin A, hvortil der svarer mange receptorer på celleoverfladen. Herefter kan enzym-Con A komplekset optages i cellerne ved endocytose. Det er på denne måde lykkedes at få celler fra patienter til at optage α -galactosidase A, hvorved enzymaktiviteten i cellerne er øget til normalt niveau. Metoden giver mulighed for at studere enzymets intracellulære virkning. Der er udarbejdet en mikrometode til direkte bestemmelse af enzymaktiviteten i et meget lille antal celler, hvilket i høj grad vil lette ovennævnte undersøgelser både tidsmæssigt og økonomisk.

Endvidere er der påbegyndt undersøgelser over den kvantitative effekt af to enzymhæmmere (myoinositol og N-acetyl-galactosamin) på enzymaktiviteten i fibroblaster og den kvalitative virkning på isozymmønstret. (Lis Hasholt og Sven Asger Sørensen).

Neurofibromatosis Recklinghausen:

Dette er en af de hyppigste arvelige sygdomme hos mennesket med et meget komplekst sygdomsbillede. Med henblik på at undersøge livslængde og dødsårsager samt om disse patienter har en øget risiko for at få cancer, er der gennemført en efterundersøgelse af de patienter og familier med denne sygdom, som indgik i Allan Borbergs disputats fra 1951, som blev udført på instituttet (Sven Asger Sørensen).

Retinoblastom:

Retinoblastom er en ondartet svulst, der optræder hos børn. Der findes flere former, hvoraf de dobbeltsidige tilfælde er arvelige. Der er gennemført en undersøgelse af en slægt, hvor et barn havde retinoblastom og andre havde svulster i væv, der udviklingsmæssigt stammer fra de samme celler som de celler i øjet, hvorfra retinoblastom opstår. Samtlige kendte danske familier, hvor der forekommer tilfælde af dobbeltsidig retinoblastom er nu ved at blive undersøgt for at belyse, om der i disse familier er en øget forekomst af cancer eller misdannelser (Sven Asger Sørensen og O.A. Jensen).

Chorea Huntington:

Der er gennemført undersøgelser over mulige associationer mellem denne sygdom og genetiske markører (Helge Madsen, Lillian Staub Nielsen og Sven Asger Sørensen).

Dementia Præsenilis:

Der er indledt en klinisk-genetisk undersøgelse af en stor slægt med mange tilfælde af tidligt indsættende senilitet, der såvel klinisk som patologisk anatomisk afviger fra de kendte former, Mb. Alzheimer og Mb. Pick (Susanne Gydesen, Sven Asger Sørensen og Erik Niebuhr).

Den udadrettede genetiske virksomhed:

Den klinisk orienterede genetiske rådgivning:

Genetisk rådgivning ydes til enkeltpersoner og familier, der henvises til instituttet fra alment praktiserende læger og speciallæger samt hospitalsafdelinger. Endvidere foretager instituttet i stigende grad opsøgende genetisk rådgivning; denne gives til personer, som p.g.a. slægtskab med en patient med en arvelig sygdom har en øget risiko for at besidde det pågældende sygdomsanlæg. 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 1982 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 vandkølede reaktorer (J. Schultz-Larsen).

Desuden 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:

Undersøgelsen af vækstkurver for tumorer transplanteret på nøgne mus er fortsat i samarbejdet med M. Spang-Thomsen, J. Visfeldt, N. Brünner, og nu også S.A. Engelholm, Patologisk-anatomisk institut. Andre tumorer er inddraget i undersøgelserne, og forskellige behandlinger af tumorerne er forsøgt (A. Nielsen).

Samarbejdet med H. Winther Nielsen, Medicinsk Anatomisk institut C, er fortsat i mindsket omfang, idet den statistiske bearbejdelse nu hovedsagelig foretages på Statistisk Forskningsenhed under Statens lægevidenskabelige og samfundsvidenskabelige Forskningsråd (Arne Nielsen).

Statistiske problemer i forskellige lægers forskning er diskuteret. Diskussionerne har i det enkelte tilfælde strakt sig over nogle få timer (Arne Nielsen, J. Hilden, Kirsten Fengér).

I forbindelse med Fin Biering-Sørensens undersøgelse af lænderygsbesvær hos 1000 Glostrup-borgere er udarbejdet en analyse af usikkerheden på spørgeskemaernes oplysninger. Tentativt har man forsøgt at skelne mellem forskellige psykologiske mekanismer som årsag til selvmodsigelser og andre formodentlig ikke-reelle pudsigheder i disse data. (F. Biering-Sørensen, J. Hilden).

Kritisk gennemgang af lærebøger i epidemiologi. Forfatterne af den danske lærebog (Foldspang A, et al., Epidemiologi) og også den finsk-amerikanske epidemiolog Olli Miettinen, som står for at skulle offentliggøre sin bog »Principles of epidemiological Research«, har modtaget fyldige kommentarer med hovedvægten lagt på: 1) samordning og systematisering af terminologien, 2) videnskabsteoretiske overvejelser, især hvad årsagsbegrebet angår, 3) korrekt anvendelse af statistiske begreber, og 4) pædagogiske hensyn (J. Hilden).

Metodestudierne inden for statistisk diagnose fortsætter med brug af data, der omfatter 1000 patienter med friskopdaget gulsot på Hvidovre Hospital og nu også inddrager Frederiksberg Hospital. Dataanalysen har i år især taget sigte på at opstille enkle metoder til adskillelse af medicinske og kirurgiske (okklusive) årsager til gulsot. De principielle overvejelser, hvor J.D.F. Habbema, Rotterdam, er den primære partner, centrerer sig fortsat om prognosebegrebet. En artikel om Bayes' formel, som benyttes til udregning af sandsynligheden for den og den sygdom ud fra de og de symptomer, er udarbejdet. Det påpeges her, at den udgave af formelen, der forudsætter statistisk uafhængighed mellem de forskellige symptomer inden for hver sygdom (idioterne Bayes også kaldet), ikke er så idiotisk endda; thi den kan være gyldig i mange situationer, hvor den nævnte type uafhængighed ikke er til stede. Uafhængighed er med andre ord en tilstrækkelig men ikke en

nødvendig betingelse. Samarbejde med COMIK-gruppen (Hvidovre Hospital, koord. E. Juhl) samt adskillige internationale kontakter (Jørgen Hilden, Carsten Thomsen, Beth Bjerregaard).

De indhøstede data om ammevaner og om den mulige forbindelse mellem svangerskabsforebyggende midler og forbedret amning, er under offentliggørelse (J. Hilden, F. og K. Biering-Sørensen).

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 gangse kontrollerede kliniske forsøgsplaner i de kirurgiske specialer, er under offentliggørelse (J. Hilden).

En internordisk arbejdsgruppe om emnet Statistisk Forsøgsplanlægning i Overvågningen af Risikograviditeter er dannet. Der stiles efter afholdelse af et symposium om emnet i 1983 (J. Hilden).

Hertil kommer den statistiske afdelings involvering i genetiske forskningsprojekter, se ovenfor.

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:

Eiberg H., Mohr J., Staub Nielsen L. Indication of linkage between the PEPD locus and the C3-LE-DM-SE-LU linkage group and support for assignment of this linkage group to chromosome no. 19. ESHG Madrid, 1982.

– Mohr J., Staub Nielsen L. Linkage of orosmuroid (ORM) to ABO and AK1. HGM 6, Birth Defects 1982: 18: 272.

Gürtler H., Niebuhr E. The use of chromosome variants in paternity cases. Proceedings from the 9. International Congress of the Society for Forensic Haematogenetics 1981; 597-602.

Hasholt L., Sørensen S.A. Increased α -galactosidase activity in normal and Fabry fibroblasts treated with Con A and purified enzyme. I: Bøg-Hansen TC ed. Lectins-biology, biochemistry, clinical biochemistry, 2. Berlin-New York: W de Gruyter, 1982: 305-15.

Hilden J. Some problems in the assessment of survival curve utilities. I: Bithell J., Coppi R., eds. Perspectives in medical statistics. London: Academic Press, 1981: 103-31.

– Computerized derivation of Mendelian probability formulae: the GENEX processor. I: Höskuldsson A., Stene J., Esbensen K., eds. Nordic sympo-

sium in applied statistics and data processing. Lyngby: NEUCC/RECAU/RECKU, 1982: 395-410.

- Kost-nytte-afvejning ved forebyggelse af medfødt hypotyreose. Ugeskr Læger 1982; 144: 1939-40.
- Biering-Sørensen F., Jørgensen T. Pludselig uventet spædbarnsdød i København 1956-1971. Ugeskr Læger 1982; 144: 3111-7.

Husum B., Wulf H.C., Niebuhr E. Sister-chromatid exchanges in lymphocytes after anaesthesia with fluroxene. Br J Anaesth 1982; 54: 987-90.

- Wulf H.C., Niebuhr E. Increased sister chromatid exchange frequency in lymphocytes in healthy cigarette smokers. Hereditas 1982; 96: 85-8.
- Wulf H.C., Niebuhr E. Normal sister-chromatid exchanges in oral contraceptive users. Mutation Research 1982; 103: 161-4.

Jørgensen T., Biering-Sørensen F., Hilden J. Sudden infant death in Copenhagen 1956-1971. IV. Infant development. Acta Paediatr Scand 1982; 71: 183-9.

Levi H., Nielsen A. An autoradiographic study of cell kinetics in epidermis of toad *Bufo bufo bufo* (L). J Invest Dermatol 1982; 79: 292-6.

Malchow-Møller A., Matzen P., Bjerregaard B., Hilden J., Holst-Christensen J., Johansen T. Stæhr, Altman L., Thomsen C., Juhl E. Causes and characteristics of 500 consecutive cases of jaundice. Scand J Gastroent 1981; 16: 1-6.

Mohr J. Arvelighedslære, 4. udg. København: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, 1982.

- Quantitative Genetic Counseling. I: International seminar on preventable aspects of genetic morbidity, Cairo 1977. Cairo 1982.

Niebuhr E., Gürtler H. A classification system for chromosome variants. Proceedings from the 9. International Congress of the Society for Forensic Haematogenetics, 1981; 111-6.

Nielsen A., Hilden J., Fenger K. Statistik og sandsynlighed – anvendt i medicin. FADL., 1982.

- Hilden J., Fenger K. Statistik og sandsynlighed – formler og tabeller. FADL, 1982.
- Byliv og lungecancer. Ugeskr Læg, 1982; 144: 2383-4.

Nielsen J., Jacobsen P., Mikkelsen M., Niebuhr E., Sørensen K. Sex ratio in Down syndrom. Ann Génét, 1981; 24: 212-5.

Russell M.B., Niebuhr E. Det arvebiologiske grundlag for genetisk rådgivning. IV: De Mendelske love. Bulletin NFH, 1982; 9: 5-17.

Wandall A., Hasholt L., Sørensen S.A. Electron microscopic observations on cultured fibroblasts from Fabry heterozygotes and hemizygotes. Ultrastruct Pathol, 1982; 3: 51-8.

- Electron microscopy of spread synaptonemal complexes from *Aedes aegypti*. Biol of the Cell, 1982; 45: 67.

Gæster:

Christina Massa fra Barcelona.

Kirsten Fenger

2: Institut for Medicinsk Mikrobiologi

Stab:

Professor: Mogens Volkert. Lektorer: Klaus Bro-Jørgensen, P.C. Grauballe, Bente Langvad Hansen, Jette Hesse, afdelingsleder Allan Hornsleth, Niels Husby, Lise Lundberg, Ole Marker, Bodil Norrild, afdelingsleder Ib Rode Pedersen, O.P. Settnes og Vibeke Thamdrup. Adjunkt: Henrik Friis. Forskningsstipendiat: Allan Randrup Thomsen.

Teknisk-administrativt personale: 57,6 (heraf er 20,2 udelukkende beskæftiget med bakteriologisk servicearbejde for Rigshospitalet).

Indledning:

Medicinsk mikrobiologi omfatter læren om de sygdomsfremkaldende mikroorganismer, organismens naturlige og erhvervede forsvar mod disse mikrobers angreb, og selve infektionsprocesserne.

Faget har tre hoveddiscipliner: Bakteriologi, virologi og immunologi, og herunder er der en række mindre specialer så som mykologi (= læren om patogene svampe), parasitologi (= læren om patogene orme og andre parasitter, f.eks. malariaparasitten), infektionskemi incl. molekylærbiologi (= læren om de molekylære processer i såvel mikroorganismen 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 side-stilles 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 – 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.

Udover 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 hospitalsafdelingerne og deres patienter, er af væsentlig betydning for den integrering af klinisk og teoretisk forskning, der, som ovenfor omtalt, er til stor gavn for instituttets undervisningsfunktion.

Den bakteriologiske sektion:

Denne består ved Institut for medicinsk mikrobiologi af en forsknings- og undervisningsmæssig enhed med 2 videnskabelige medarbejdere 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 1 medicinsk student på frivillig basis. Herudover har en hygiejnesygeplejerske tilknyttet Rigshospitalet også fast tilknytning til den bakteriologiske enhed. Det teknisk administrative personale tilknyttet sektionen andrager 23 laboranter, 2 laborantelever, 5 kontorfunktionærer og 2 kontorelever.

Serviceforpligtelser:

Afdelingen fungerer som klinisk mikrobiologisk serviceafdeling for Rigshospitalet og Finseninstitutet samt enkelte andre rekvirenter.

Afdelingen har i 1982 undersøgt 62.816 prøver fordelt som følger efter undersøgelseskategori:

Urinprøver	24.636
Podninger	19.860
Ekspektorer	3.137
Bloddyrkninger	9.537
Sekret og eksudat	20
Fæces	362
Parasitologiske undersøgelser	12
Sektioner	540
Koncentrationsbestemmelse af antibiotika ...	3.700

Spinalvæsker	1.004
Dialysevandskontrol og sterilitetskontrol	0
Diverse	8

Herudover er der udenfor beregning undersøgt ca. 5000 prøver i forbindelse med videnskabeligt samarbejde med forskellige hospitalsafdelinger og praktiserende læger. Prøvetallet i forhold til sidste år viste et fald på 1,85%. 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 prøve kategorier, der erfaringsmæssigt er mere kostbare og mere tidskrævende, er tiltaget væsentligt og stiller stadig større krav til afdelingens personale.

Afdelingen har fortsat en betydelig kontakt med de kliniske afdelinger med henblik på 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 300 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 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.

Antibiotikaresistens hos Staphylococcus aureus:

Ved undersøgelse af penicillinase produktion hos et større antal *Staphylococcus aureus* stammer er der fundet, at de epidemisk forekommende stammer af fagkomplekserne 94, 96 og 83A adskiller sig fra de andre stammer ved en meget høj penicillinase produktion. Der er også blandt naturlig forekommende stammer fundet eksempler på stammer, der producerer penicillinase, enten makro- eller mikrokonstitutivt. For nøjere at karakterisere penicillinase plasmidets egenskaber hos stammer med varierende re-

sistensmønster og fagtyper er der foretaget studier over hvilke egenskaber, der er lokaliseret på plasmidet. Disse undersøgelser er foretaget i samarbejde med overlæge Kirsten Rosendal, Statens Seruminstitut, med hvem der også er foretaget fortsatte undersøgelser af det ustabile penicillinase plasmid hos stammer af fagtype 95 (Vibeke Thamdrup Rosdahl).

Udviklingsarbejdet med henblik på transport, isolation og identifikation af anaerobe bakterier fortsættes.

To arbejder om overlevelse af anaerobe bakterier ved forskellige temperaturer er antaget til publikation.

Opsamling af sekret fra den øvre del af tyndtarmen med henblik på undersøgelse af den normale bakterieflora her har resulteret i to arbejder, som er antaget til publikation samt et arbejde, som er indsendt til publikation.

Et arbejde om en ikke tidligere beskrevet corynebakterieart fra infektioner hos patienter med nedsat modstandskraft er indsendt til publikation.

En eksperimentel undersøgelse over profylaktisk anvendelse af antibiotika hos blandingsinficerede marsvin er indsendt til publikation.

En undersøgelse over normalfloraen i den øvre del af tyndtarmen hos børn er under udarbejdelse til manuskript.

Dette gælder ligeledes undersøgelser over bakterieforekomsten ved kroniske mellemøreinfektioner og hudfloraen før og efter lokalbehandling med clindamycin ved acne vulgaris. (Tage Justesen).

Tage Justesen har desuden været vejleder for stud. med. L. Kielland Brandt ved udarbejdelsen af en afløsningsopgave om den normale vaginalflora.

Chlamydia trachomatis er årsag til en kønssygdom, hvor symptomer og epidemiologi ganske ligner gonoré, men som er endnu hyppigere end gonoré 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 *Chlamydias* forekomst og med kontrollerede undersøgelser af forskellige behandlingsmetoder. Enkelte arbejder herom er allerede publiceret. (Jens Scheibel).

Streptokoktonsillitis i almen praksis er undersøgt i en multipraksisundersøgelse med særligt henblik på den kliniske og bakteriologiske diagnose af streptokoktonsillitis samt en vurdering af den kliniske effekt

af fenoxymetylpenicillinbehandling i 3 eller 6 dage. Undersøgelserne er foretaget i samarbejde med René Vejlsgaard og prof., dr. med. Carl Erik Mabeck, Institut for almen medicin, Århus universitet (Steen Hoffmann).

Steen Hoffmann har desuden deltaget i nedenævnte undersøgelser vedrørende cefotaxim kontra 3-stofs-behandling.

Cefotaxim kontra 3-stofs-behandling (ampicillin-meticillin-netilmicin) ved septikæmi hos patienter med lymfomer eller maligne blodsygdomme indlagt på medicinsk afd., Finseninstitutet. Undersøgelsen er foretaget i samarbejde med Tage Justesen, Steen Hoffmann samt fra med.afd., Finseninstitutet overlæge, dr.med. Mogens Mørk Hansen og læge Mads Hansen, resultaterne er indsendt til publikation (Henrik Friis).

Læge Henrik Friis har foruden ovennævnte undersøgelse af cefotaxim kontra 3-stofsbehandling i afdelingens regie beskæftiget sig med undersøgelser over forekomsten af gærsvampe ved urinvejsinfektioner samt problematikken bag den febrile granulocytopen patient og er nu også i gang med undersøgelser over forskellige nye antibiotika.

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. Samme har i samarbejde med professor, dr.med. Carl Erik Mabeck og Socialforskningsinstitutets »omnibus-undersøgelse« vurderet forekomsten af og opfattelsen af urinvejsinfektioner hos 5000 danskere. Denne undersøgelse er netop publiceret.

Afdelingens ansatte har iøvrigt udover 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.

Virologi:

Klinisk virologisk afdeling:

Afdelingen har i indeværende år koncentreret sin indsats dels om udvikling og indarbejdning af nye virologiske diagnostiske metoder, dels om forskellige epidemiologiske undersøgelser. Dette arbejde har medført et nært samarbejde med kliniske afdelinger, først og fremmest børneafdelingerne på Københavns amts sygehuse i henholdsvis Gentofte og Glostrup.

Udvikling af nyere diagnostiske metoder:

Moderne hurtigdiagnostik af Respiratorisk Syncytial (RS) virusinfektioner er blevet afprøvet ved hjælp af ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) med påvisning af virusantigener i respirationsvejssekret. Desuden er der blevet udarbejdet en metode til påvisning af IgM antistoffer med ELISA ved RS-virusinfektioner (dr.med. Allan Hornsleth).

Epidemiologiske undersøgelser:

En større fælleseuropæisk epidemiologisk undersøgelse af respiratoriske virusinfektioner hos børn diagnosticeret ved hjælp af immunofluorescenteknik er blevet afsluttet. En anden undersøgelse af værdien af antibiotisk behandling hos samme patientkategori er ved at blive afsluttet (dr. med. Allan Hornsleth).

Undersøgelser over rotavirus immunitet hos børn og voksne:

Arbejdet med rotavirus-betingede gastroenteritter hos børn og voksne er fortsat. Der er således udover rutinemæssig diagnostik af disse infektioner ved hjælp af en her 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 (lic.med.vet. Per C. Grauballe).

Undersøgelse over antigener i rotavirus:

Arbejdet fortsættes (lic. med. vet. Per C. Grauballe).

Standardisering og kvantitering af transformerende Epstein-Barr virus (EBV):

I det forløbne år er arbejdet med standardisering og kvantitering af transformerende EBV til brug for undersøgelser af lymfocytfunktionen hos patienter med rheumatoid arthritis afsluttet og udmøntet i en publikation. (cand.med. Jette Hesse i samarbejde med overlæge Vagn Andersen og læge Jørgen Petersen, klinisk immunologisk laboratorium, Rigshospitalet).

Bestemmelse af antistoffer mod Epstein-Barr virus:

Hepatitislaboratoriet, Rigshospitalet, har pr. 1/9-82 som følge af Jette Hesses orlov overtaget den rutinemæssige bestemmelse af antistoffer mod EBV.

*Biokemisk virologisk afdeling.**Mæslingevirusinfektioner:*

Projektets formål er at udforske persisterende mæslinge virusinfektioner i cellekulturer og i organismen. I organismen vil den permanente infektion kunne føre til immunologisk betingede sygdomme på grund af virusantigenerne i cellerne, eller fordi der dannes immunkomplekser. 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 metoder med henblik på at få klarlagt, hvordan den persisterende infektion etableres og reguleres. Desuden undersøges mæslingevirus antistoffer hos forskellige patienter og hos vaccinerede (dr. scient. Ib Rode Pedersen i samarbejde med overlæge C.H. Mordhorst, Statens Seruminstitut. En eventuel sammenhæng mellem dissemineret sclerose og mæslingevirus undersøges i samarbejde med 1. reservelæge Ib Zeeberg, neurologisk afd., Kommunehospitalet, og Rigshospitalet).

Analyse af Herpes simplex virus glykoproteineres syntese, transport og antigenecitet:

Det overordnede mål er at opnå en detaljeret forståelse af virus morfogenesen, dvs. de processer, der fører til produktion af nye viruspartikler i en inficeret celle. En sådan forståelse er nødvendig, før det bliver muligt at forebygge eller behandle herpesinfektioner.

Desuden vil dette projekt søge at belyse, hvilke interaktioner der finder sted mellem HSV eller HSV-inducerede produkter og inficerede cellers cytoskelet. Sådanne oplysninger vil være af betydning for at forstå de cellebiologiske aspekter, nemlig hvilke forandringer der fører til, at celler ændrer morfologi efter infektion eller transformation med HSV. (Dr. scient. Bodil Norrild).

Herpes simplex virus type-2's betydning for udvikling af cervix cancer:

Undersøgelsen er koncentreret omkring påvisningen af HSV-2 proteiner og nukleinsyre i biopsimateriale fra patienter med cervix cancer. Samtidig søger vi ved analyser af proteinernes antistoffer rettet mod HSV-2 at få oplysninger om, hvilke af HSV-2 proteinerne, der er de stærkeste antigener i den menneskelige organisme (Dr. scient. Bodil Norrild i samarbejde med cand.med. Poul Andersen, Fibigerlaboratoriet).

Karakterisering af Herpes simplex virus specifikke antistoffer i tårer hos patienter med herpes keratitis:

Vi har netop vist, at patienter med herpes keratitis

producerer HSV-specifikke antistoffer, som sekretteres i tårevæsken. Antistofferne tilhører en speciel sekretorisk gruppe (sekretorisk IgA), og påvisningen af disse antistoffer er muligvis af betydning ved diagnostisering af herpes keratitis, specielt i de tilfælde hvor øjenlæsionerne er atypiske. Det er således det første eksempel på, at HSV-1 stimulerer produktionen af specifikke sekretoriske antistoffer, hvorfor det vil være vigtigt at udforske betydningen af denne type antistoffer for eliminering af virus fra en aktiv læsion (Dr. scient. Bodil Norrild).

Infektionsimmunologi og immunopatologi:

Den eksperimentelle LCM virusinfektion i mus har gennem en årrække tjent som en overordentlig værdifuld forsøgsmodel til belysning af en række væsentlige infektionsimmunologiske spørgsmål. Det kan således nævnes, at vore iagttagelser fra LCM virusinfektionen har bidraget til 1) forståelsen af kroniske immuntolerante virusinfektioner, 2) indsigten i T lymfocytternes helt afgørende betydning for patogenese og forsvar ved virusinfektioner, samt 3) afklaringen af årsagerne til den generelle immunsuppression, der ledsager virusinfektioner.

Studier af T lymfocytters funktioner i den LCM virusinficerede organisme:

Formålet med gruppens aktuelle hovedprojekt er fortsat at videreføre studiet af T lymfocytternes funktioner i den virusinficerede organisme i lyset af de seneste års betydelige fremskridt i udforskningen af disse celler. T lymfocytterne opfattes i dag som bestående af flere forskellige subpopulationer med vidt forskellige delfunktioner: T celleforstadier, cytotoxiske T celler lymfokinproducerende DTH T celler, hjælper T celler, og suppressor T celler. Med vort kendskab til T lymfocytternes helt afgørende rolle i det antivirale immunsvær og i den virale immunsuppression finder vi det særdeles relevant at søge at kortlægge disse forskellige T celle subpopulationers funktioner i den LCM virusinficerede organisme (Dr. med. Klaus Bro-Jørgensen, cand.med. Allan Randrup Thomsen, professor, dr.med. Mogens Volkert, dr.med. Ole Marker).

Studier af NK cellers funktion i den LCM virusinficerede organisme:

Undersøgelser af de såkaldte NK cellers aktiviteter under forløbet af LCM virusinfektionen. Resultaterne heraf synes at kunne give mulighed for forståelse af 1) virusinducerede hæmatologiske forstyrrelser, 2) den virusinducerede generelle immunsuppression, samt 3) den virusinducerede svækkelse af forsvaret mod allogene og syngene tumortransplantater

(Dr. med. Klaus Bro-Jørgensen, cand. med. Allan Randrup Thomsen).

Immunbiologiske og patofysiologiske undersøgelser af mus med fatal LCM virusinduceret meningitis:

Projektets formål er nærmere at analysere de immunologiske mekanismer, der fører til den LCM virusinducerede fatale meningitis, der er resultatet af en intracerebral injektion i mus med det pågældende virus.

Den virusinducerede skade, som fremkaldes på centralnervesystemet undersøges nøjere. I disse undersøgelser indgår tracereteknik til belysning af skader på blod/hjernebarrierens normale funktion, samt elektronmikroskopiske og immuncytokemiske undersøgelser til belysning af T cellernes forekomst og endotelets tilstand i den fatalt syge mus (Dr.med. Ole Marker i samarbejde med dr. med. Morten Nielsen, Patologisk Anatomisk Institut, og dr.med. N.H. Diemer, Neuropatologisk Institut).

Immuncytokemiske undersøgelser:

Undersøgelse af autoantistoffer mod hypofysehormoner i sera fra patienter med dissemineret sclerose:

I det forløbne år er gennemført en immuncytokemisk undersøgelse af sera fra patienter med dissemineret sclerose (DS) for IgG antistoffer rettede mod hypofysehormoner. En del af disse patienter har vist sig at have antistoffer i høj titer mod et eller flere af disse hormoner eller mod fragmenter af dem. En sammenligning med sera fra bloddonorer viste signifikant forskel på tilstedeværelse og titer af disse anti-peptid antistoffer. Antistofferne er interessante i forbindelse med DS, da IgG kan påvises i degenererede områder i hjernen, hvor de formentlig fungerer som modulatorer af interneurale signaler.

Påvisning af autoantistoffer mod ACTH i serum fra en patient med cancer af ukendt oprindelse:

Autoantistoffer er også påvist hos patienter med forskellige former for cancer. Også i den forbindelse kan autoantistoffer mod neuropeptider være interessante, da disse peptider generelt vides at fungere som vækstfaktorer og regulatorer af andre cellulære funktioner (cand.scient. Bente Langvad Hansen i samarbejde med cand.scient. G.N. Hansen, Institut for Cellebiologi og Anatomi, dr. med. Claus Hagen, endokrinologisk afd. KAS Herlev, dr.med. Mogens Hansen, med.afd., Bispebjerg Hospital, cand.polyt. Lotte Hummer, klinisk-kemisk afd., KAS Glostrup, og overlæge Poul Brodersen, Frederiksborg amts sygehus, Hillerød).

Immuncytokemiske undersøgelser af gastrin-cholecystokinin i hypofyseceller hos dyr og i neurosekretoriske celler hos et insekt:

Disse undersøgelser er blevet påbegyndt (Bente Langvad Hansen i samarbejde med cand.scient. G.N. Hansen, Institut for Cellebiologi og Anatomi, professor, dr.med. J.F. Rehfeld, Rigshospitalet, og professor Bertha Scharrer, Albert Einstein College of Medicine, New York).

Allergi:

Indavlning 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 er videreført. De avlede marsvin har været anvendt i nedennævnte projekter:

Udvikling af immunterapi med anvendelse af den astmafølsomme stamme IMM/S 740 som dyremodel:

Som en forløber for kliniske afprøvninger på mennesker er denne dyremodel gennemprøvet med anvendelse af humanpatogene allergener, og hyposensibiliseringsforsøgene foregår efter de retningslinier, der er angivet for mennesker. Forsøg er gennemført for at måle dels effekten af forskellige adjuvans, dels betydningen af specificiteten af det ved hyposensibilisering anvendte allergen.

Samtidig er undersøgelserne af den eventuelle udvikling af granulomer i hud og lunger ved hyposensibiliseringen og de gentagne bronchial-provokationer med allergen fortsat (cand. pharm. Lise Lundberg i samarbejde med læge P. Ibsen, cand. scient. P. Lind, og dr.scient. H. Løwenstein, Proteinlaboratoriet).

Immunogenetiske undersøgelser på indavlede marsvin:

a) Korrelationen mellem vævstype, astmatisk respons, antistofdannelse, samt immunrespons på de syntetiske polypeptider GA, GT og DNP-PLL hos marsvin fra de to parentalstammer IMM/S og IMM/R, hos F₁-hybriderne, samt hos afkommet fra tilbagekrydsningsavl til begge parentalstammerne.

b) Korrelationen mellem vævstype og astmatisk respons hos de to kendte marsvinestammer 2 og 13.

Til brug for disse undersøgelser er udarbejdet et mikrocytotoksisk assay til typning af klasse I og II vævstype-antigener, samt fremstillet alloantisera såvel mellem IMM/S og IMM/R som mellem disse og marsvinestammerne 2 og 13. Disse alloantisera anvendes ved denne typning.

Undersøgelser over det immunologiske grundlag for eksperimentel astma hos indavlede marsvin med særligt henblik på det cellulære immunapparats regulerende funktion:

Det cellulære immunrespons hos marsvin fra de to parentalstammer samt hos F₁-hybriderne ved stimulation af lymfocytter isoleret fra lungevæv, cervikale lymfeknuder og milt med mitogener og specifikt antigen. Sidstnævnte to projekter er udførligt beskrevet i Årbogen for Københavns Universitet (1980 og 1981). (Cand. pharm. Lise Lundberg i samarbejde med cand. scient. J. Thorn Clausen, Statens Seruminstitut, cand.med. C. Kock, Institut for eksperimentel immunologi, dr.phil. J.V. Spærck, Statens Seruminstitut, og dr.med. O. Werdelin, Patologisk-anatomisk Institut.)

Parasitologi:

Forekomst af Pneumocystis carinii:

Der er foretaget undersøgelse af et humant materiale (cand.med.vet. O.P. Settnes i samarbejde med læge Jørgen Genner, Finsensinstituttet) og af materialer fra ræve, harer og andre større vildtlevende dyr (O.P. Settnes i samarbejde med cand.med.vet. Bjarne Clausen, Statens Veterinære Seruminstitut). En metode til oprensning og koncentreret af Pneumocystis carinii er etableret, og sammenlignende undersøgelser af Pneumocystis carinii isoleret fra rotter og fra mennesker er påbegyndt (cand.med.vet. O.P. Settnes).

EDB søgeprofil på ISI databaser, programmeret for cancerfremkaldende retrovirus og deres glykoproteiner:

Det er glykoproteinerne, der fremkalder malign transformation af celler. Hensigten med søgningen er at finde et sådant glykoprotein, som efter inaktivering ville kunne bruges som vaccine for flere cancerformer hos mennesket (cand.med. Niels Husby).

Redaktionel virksomhed:

Dr.med. René Vejlsgaard er redaktør af Medicinsk Årbog, samt medlem af redaktionskomiteen for Danish Medical Bulletin, Nordisk Medicin, og Lægeforeningens medicinfortegnelse.

Cand.med. Tage Justesen er sekretær i Dansk Selskab for klinisk mikrobiologi.

Publikationer:

Bang J., Rosdahl V.T., Benzon M.W., Rosendal K. Gentamicin-resistant Staphylococcus aureus and their susceptibility to other aminoglycosides. Acta

- Path Microbiol Immunol Scand, Sec. B., 1982; 90: 361-70.
- Bock E., Divac I., Norrild B., Thorn N.A., Torp-Pedersen C., Treiman M. Synaptic membrane proteins in mammalian brain. Scand J. Immunol 1982; 15/Suppl. 9: 223-240.
- Friis H., Ersgaard H. Lægemedelinformation om Netilmicin. Ugeskr Læg 1982; 29: 2171-2172.
- Hoffmann S., Hansen M., Hansen M.M., Justesen T., Nissen N.I. Cefotaxime versus Ampicillin, Methicillin, and Netilmicin in combination for treatment of febrile episodes in patients with hematologic malignancy. Antaget til publikation i Acta Med Scand.
- Hansen B.L., Hansen G.N. Immunocytochemical demonstration of somatotropin-like and prolactin-like activity in the brain of *Calamoichthys calabaricus* (Actinopterygii). Cell Tiss Res 1982; 222: 615-627.
- Hansen G.N., Scharrer B. Immunoreactive material resembling vertebrate neuropeptides in the corpus cardiacum and corpus allatum of the insect *Leucophaea maderae*. Cell Tiss Res 1982; 225: 319-329.
- Hansen G.N., Hagen C. Immunoreactive material resembling ovine prolactin in perikarya and nerve terminals of the rat hypothalamus. Cess Tiss Res 1982; 226: 121-131.
- Hesse J., Kaas-Ibsen K., Krabbe S., Uldall O. Prevalence of antibodies to Epstein-Barr virus (EBV) in childhood and in childhood and adolescence in Denmark. Scand J infect Dis: in press.
- Hoffmann S., Mabeck C.E., Vejlsgaard R., Mortensen I. Følsomhedsbestemmelse ved bakteriuri i almen praksis med Sensicult. Ugeskr Læg 1982; 144: 97-100.
- Mabeck C.E., Vejlsgaard R. Bacteriuria caused by *Acinetobacter calcoaceticus* biovars in a normal population and in general practice. J Clin Microbiol 1982; 16: 443-451.
- Hornsleth A., Friis B., Andersen P., Brenøe A. Detection of Respiratory Syncytial Virus in Nasopharyngeal Secretions by ELISA: Comparison with Fluorescent Antibody Technique. J Med Virol 1982; 10.
- Juhl E., Vejlsgaard R., Larsen M. Statistisk databehandling i klinisk forskning. i: Lægevidenskabelig Forskning. Red. Povl Riis. F.a.d.L.'s forlag. 3. udg. København 1982.
- Lilic D., Petersen J., Hesse J., Andersen V., Induction and abrogation of superior cell function in humans: effect on B cell activation by different polyclonal activators. Acta path microbiol immunol scand Sect C 1982; 90: 251-253.
- Mabeck C.E., Petersen P.A., Vejlsgaard R. Befolkningens viden om urinvejsinfektioner. Ugeskr Læg 1982; 144: 1409-11.
- Manthorpe T., Justesen T. Metronidazole prophylaxis in abdominal hysterectomy. Acta Obst Gynecol Scand 1982; 61: 243-246.
- Nielsen M.L., Moesgaard F., Scheibel J.H. Antibiotikaprofylakse i kirurgisk gastroenterologi VI: Antibiotika lokalt i operationssåret efter galdevejs- og ventrikelkirurgi. Ugeskr Læg 1982; 144: 2175-2177.
- Norrild B., Pedersen B. Effect of Tunicamycin on the synthesis of Herpes simplex virus type 1 glycoproteins and their expression on the cell surface. J Virol 1982; 43: 395-402.
- Pedersen B., Møller-Andersen S. Herpes simplex virus specific secretory IgA in lacrimal fluid during herpes keratitis. Scand J Clin Lab Invest 1982; 42/Suppl. 161: 29-33.
- Pedersen B., Norrild B., Krebs H.J. The effect of monensin on the antibody dependent cell-mediated killing. Cellular Immunol 1982; 72: 208-214.
- Møller-Andersen S., Klauber A., Ottovay E., Prause J.V., Chen Zong, Norrild B. Secretory IgA specific for herpes simplex virus in lacrimal fluid from patients with herpes keratitis – A possible diagnostic parameter. British J Ophthalm 1982; 66: 648-653.
- Pedersen I.R., Antonsdottir A., Evald T., Mordhorst CH. Detection of measles IgM antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Acta path microbiol immunol scand Sect B 90: 153-160.
- Post L., Norrild B., Simpson T., Roizman B. Chicken ovalbumin gene fused to a herpes simplex virus alpha-promoter and linked to a thymidine kinase gene. Molecular and Cellular Biology 1982; 2: 233-240.
- Pærregaard A., Justesen T., Prytz H., Andersen B., Gudmand-Høyer E., Metronidazole treatment of by-pass enteropathy after jejunoileal shunt-operation for obesity. Acta Chir Scand 1982; 148: 153-156.
- Roizman B., Warren J., Tuning C.A., Fanshaw M.S., Norrild B., Meignier B. Application of molecular genetics to the design of live herpes simplex virus vaccines. Develop biol stand 1982; 52: 287-304 (S. Karger, Basel).
- Randrup Thomsen A., Bro-Jørgensen K., Løkke-Jensen B. Lymphocytic choriomeningitis virus-induced immunosuppression: Evidence for viral interference with T cell maturation. Infect Immun 1982; 37: 981-986.
- Bro-Jørgensen K., Volkert M. Fatal meningitis following lymphocytic choriomeningitis virus infection reflects delayed-type hypersensitivity rather than cytotoxicity. Scand J Immunol, in press.
- Volkert M., Bro-Jørgensen K., Viral elimination in acute lymphocytic choriomeningitis virus infection reflects virus-specific delayed-type hypersen-

sitivity rather than cytotoxicity. *Scand J Immunol*, in press.

Scheibel JH et al. Treatment of chlamydial urethritis in males and chlamydia-positive female partners. Comparison of erythromycin and tetracycline in treatment courses of one week. *Sex Transm Dis* 1982; 9: 128-32.

Settnes O.P. Marek's Disease, a common naturally herpesvirus-induced lymphoma of the chicken. Aspects of pathology, virology, immunology and genetics in relation to contemporary biomedical research. A comprehensive review. *Nord Vet Med* 1982; 34/suppl. 2: 1-132.

– Medicinsk parasitologi. Hvorfor, hvor meget og hvordan? Den undervisningsmæssige status og et forslag til styrkelse af den fremtidige undervisning. *Ugeskr Læg* 1982; 144: 3880-3883.

Simonsen A.H., Tinning S., Justesen T. Ulcus cornea ved brug af bløde kontaklinser. *Ugeskr Læg* 1982; 144: 1169-70.

Vejlsgaard R., Bodenhoff J., Friis H., Fischer-Rasmussen W. Occurrence of yeasts in urine from pregnant women. *Dan Med Bull* 1982; 29: 209-210.

– , Mabeck K., Mabeck C.E. Uddannelsesenqueten 1981. *Ugeskr Læg* 1982; 144: 3383-86.

Westergaard L., Philipsen T., Scheibel J.H. The significance of cervical Chlamydia trachomatis infection in postabortal pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 1982; 60: 322-325.

Ørstavik I., Grandien M., Halonen P., Arstia P., Mordhorst C.H., Hornsleth A., et al. Rapid immunofluorescence diagnosis of respiratory virus infections in different European countries – A three years epidemiological study. *Lancet* in press.

Rejser:

Lic.med.vet. Per Grauballe har i samarbejde med overlæge, dr.med. Bent Faber Vestergaard, Statens Seruminstitut, udarbejdet et 10-dages postgraduat kursus i klinisk virologi og deltaget som underviser ved dette kursus i Peking, Kina, udsendt af WHO/DANIDA.

Dr.scient. Bodil Norrild har været gæsteforelæser ved University of Chicago i juni-juli måned.

Dr.med. René Vejlsgaard har som konsulent for WHO opholdt sig en måned i Kina, Nepal og Indonesien med henblik på planlægning af kurser i klinisk mikrobiologi. I januar 1982 deltog René Vejlsgaard, cand.med. Tage Justesen og mag.scient. Vibeke Thamdrup Rosdahl som undervisere ved WHO/DANIDA kurser i Colombo, Sri Lanka, og i december 1982 afholdtes samme kursus i Kathmandu, Nepal. Vibeke Thamdrup Rosdahl har derudover, som indbudt af WHO, deltaget som underviser

på »Inter-regional training course om diarrhoeal diseases, laboratory aspects« i Dacca, Bangladesh i marts 1982.

Gæster:

Cand.med. Allan Randrup Thomsen har i 1982 arbejdet på instituttet som forskerstipendiat betalt af Michaelsen Fonden.

Dr. Zdzislaw Jarzabek, Warszawa, har arbejdet 2 måneder på instituttet på et dansk statsstipendium inden for rammerne af den polsk/danske kulturaf-tale.

Mogens Volkert

3: Den dermatologiske Samling

Stab:

Professor: Gustav Asboe-Hansen. Eksterne lektorer: Johannes K. Kristensen og Susanne Ullman. Kliniske assistenter: Lene Hendel, Rigmor Møller og Jørgen Serup. Kandidatstipendiat: Gert Lykkesfeldt.

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, menskymologi, dermatopatologi, biokemi, immunologi, endokrinologi, infektionsdermatologi og mykologi.

Professor G. Asboe-Hansen har været medarbejder ved redaktionen af følgende videnskabelige tidsskrifter: *Acta endocrinologica*, *Acta morphologica neerlandica-scandinavica*, *Acta dermato-venereologica*, *Dermatologica*, *International Journal of Dermatology*, *Der Hautarzt*, *Dermatologische Monatschrift*, *International Psoriasis News Bulletin*, *Journal of Cutaneous Pathology of Metabolic Pediatric and Systemic Ophthalmology*.

Samme har holdt gæsteforelæsning ved Universitetet i Bonn i anledning af den dermatologiske kliniks 100 års jubilæum.

Lektor Johannes K. Kristensen deltog som leder af symposiet over »Microcirculation and Lymphatics« ved den XVI Internationale Dermatologkongres i Tokyo.

Publikationer:

Asboe-Hansen, G., 1982: Treatment of generalized scleroderma with inhibitors of collagen synthesis. *Internat. J. Derm.* 21: 159.

- Christiansen, J.V., Holm, P., Møller, R., Reymann, F. & Schmidt, H., 1982: Etretinate (Tigason®) and betamethasone valerate (Celeston valerate®) in the treatment of psoriasis. *Dermatologica* 165: 204.
- Gammeltoft, M. & Kristensen, J.K., 1982: Propylthio-uracil -induced cutaneous vasculitis. *Acta derm.-vener.* 62: 171.
- Halberg, P., Ullman, S. & Jørgensen, F., 1982: The lupus band test as a measure of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arch. Derm.* 118: 572.
- Hendel, L. & Ammitzbøll, T., 1982: Progressiv systemisk sklerose (sklerodermi). *Ugeskr. Læg.* 144: 2846.
- Larsen, J.K., Ammitzbøll, T. & Asboe-Hansen, G., 1982: Epithelial cell turnover in the small intestine of psoriatics.. I *Psoriasis*, ed. E.M. Farber & A.J. Cox, Grune & Stratton, p. 331.
- Hino, H., Ammitzbøll, T., Møller, R. & Asboe-Hansen, G., 1982: Ultrastructure of skin and hair of an Egyptian mummy. *J. cutan. Path.* 9: 25.
- Ammitzbøll, T., Møller, R. & Asboe-Hansen, G., 1982: The ultrastructure of bacterial spores in skin of an Egyptian mummy. *Acta path. microbiol. scand. Sect. 6*, 90: 21.
- Ammitzbøll, T., Svejgaard, E., Kobayasi, T. & Asboe-Hansen, G., 1982: Acantholysis induced by proteolytic enzymes. II. Enzyme fractions produced by trichophyton mentagrophytes. *Acta derm.-vener.* 62: 283.
- Kobayasi, T. & Asboe-Hansen, G., 1982: Desmosome formation in normal human epidermal cell culture. *Acta derm.-vener.* 62: 185.
- Kobayasi, T. & Asboe-Hansen, G., 1982: Acantholysis induced by proteolytic enzymes. I. Porcine pancreatic elastase. *Acta derm.-vener.* 62: 277.
- Takizawa, K. & Asboe-Hansen, G., 1982: Ultrastructure of cryptococcus neoformans. *Acta derm.-vener.* 62: 113.
- Kristensen, J.K., 1982: Blood flow and blood pressure in fingers in generalized scleroderma. *Int. J. Derm.* 21: 404.
- Møller, R., Ammitzbøll, T. & Asboe-Hansen, G., 1982: Collagen and glycosaminoglycans in skin of PUVA-treated patients with psoriasis. I *Psoriasis*, ed. E.M. Farber & A.J. Cox, Grune & Stratton p. 463.
- Serup, J., Weismann, K., Kobayasi, T., Ammitzbøll, T. & Møller, R., 1982: Local panatroph with linear distribution: A clinical, ultrastructural and biochemical study. *Acta derm.-vener.* 62: 101.
- Ullman, S. & Halberg, P., 1982: Immunfluorescensmikroskopi som diagnostisk redskab i dermatologien. *Sandoz Tidsskrift* 9, Nr. 1, p. 1.
- Halberg, P. & Hentzer, B., 1982: Psoriasis – an immunofluorescence study. I *Psoriasis*, ed. E.M.

Farber & A.J. Cox, Grune & Stratton, p. 283.

- Halberg, P. & Howitz, J., 1982: Deposits of complement and immunoglobulins in vessel walls in pyoderma gangrenosum. *Acta derm.-vener.* 62: 340.

G. Asboe-Hansen

4: Medicinsk-historisk Museum

Stab:

Lektorer: Anna-Elisabeth Brade og Jørgen Koch.
Teknisk-administrativt personale: 10.

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 (i form af typeordnede studiesamlinger) står til rådighed for forskningen.

Museets opgaver omfatter tillige opretholdelsen af en offentlig udstilling til belysning af lægevidenskabens udvikling med hovedvægten lagt på danske forhold. Til denne virksomhed over for offentligheden knytter sig foredrag, publikationer, vejledning af publikum og samarbejde med andre museer og institutioner.

Museet omfatter instrument- og apparatursamlingen, røntgensamlingen, tandlægesamlingen, farmasamlingen og leprasamlingen. Hertil knytter sig billedsamling, arkiv og bibliotek samt foto- og tegnestue, konservering og værksted.

I beretningsperioden har museet deltaget med billeder og genstande i Nationalmuseets sommerudstilling i Brede om etruskerne, og på Rigshospitalet er opstillet en særudstilling, der giver en almen introduktion til medicinens historie. Desuden har museet med væsentlige genstande og billeder bidraget til en større særudstilling om lepra i Medizinhistorisches Museum, Ingolfstadt, Tyskland. I anledning af Kalundborg Apoteks jubilæum arrangeredes en farmaciudstilling på Kalundborg Museum, og i museets egne lokaler blev der rekonstrueret et farmaceutisk laboratorium med originalgenstande fra det 18./19. århundrede. I museets forhal opstilledes ligeledes en farmaceutisk særudstilling om den tidlige danske farmaci og den farmaceutiske uddannelse. Yderligere medvirkede museet ved en udstilling i Bella Centeret i anledning af den internationale farmaceutkongres i København. Tandlægesamlingen har ydet bidrag til specialudstillinger i Vejle, Aalborg, Karlebo og Aabenraa. Endelig har Røntgenafdelin-

gen ydet Teknisk Museum assistance ved en speciel røntgenudstilling.

Museets offentligt tilgængelige udstillinger med faste åbningstider tirsd., torsd. og sønd. har i 1982 haft 11.032 besøgende.

Internt er museets samling af mikroskoper blevet registreret og opstillet i en smuk studiesamling, og der er anskaffet specialskabe til ordning af museets omfattende instrumentsamling og anæstesiapparat. Røntgenafdelingen er fortsat under genopstilling og samtidig foretages en grundig nyregistrering af den store samling, hvorunder mange nye oplysninger er indhentet både fra ind- og udland. Farmaci-samlingen har modtaget et stort dampanlæg fra Københavns Kommune; det er nu opstillet og har medført en større ændring af udstillingerne.

I slutningen af året lykkedes det at modernisere A.V.-anlægget i museets gamle auditorium, så det kan tilfredsstillende både æstetikken og kravene til det stadig stigende antal disputatshandlinger.

Nyordningen af museets store billedsamling er fortsat og forventes afsluttet i løbet af 1983, hvorefter forskerne vil have let adgang til det store materiale. Museets historiske arkiv er ordnet, men er fortsat under registrering. Endelig er nyregistreringen af bibliotekets særligssamling fortsat og forventes ligeledes afsluttet i 1983.

Museet har i beretningsperioden haft en betydelig tilvækst af videnskabeligt materiale. Således har vi modtaget 161 genstande, 577 billeder og 771 bøger. Genstande og billeder er indkommet som gaver fra institutioner, hospitaler og privatpersoner, mens bøgerne dels er gaver, dels køb.

Forskning:

Anna-Elisabeth Brade har fortsat sin analyse af den danske folkemedicins kildemateriale og påbegyndt en undersøgelse over homøopati i Danmark.

Jørgen Koch har i forbindelse med registreringen af museets instrumentsamling fortsat sin undersøgelse af Det kgl. kirurgiske Akademi's instrumentsamling og danske instrumentmagere.

Redaktionsvirksomhed:

Anna-Elisabeth Brade har virket som medredaktør af Dansk medicinhistorisk Årbog.

Publikationer:

Jørgen Koch: Sindssygeværnsens historie i Danmark. Astra 1982.

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, 5½ heltidsstillinger, fordelt på 9 personer, heraf 7 assistenter og 2 kontorassistenter, 1 rengøringsleder, 67 rengøringsassistenter, 1 varmemester (Rockefellerkomplekset), 1 varmemesterassistent (Rockefellerkomplekset), 21 dyrepassere, 2 langtidsledige dyrepassere, 2 dyrepassererelever, 1 langtidsledig laborant, 9 betjente, 1 fotograf, 1 deltidsbibliotekar.

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 A. Schousboe, 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 Nil-
lausen, 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 Poul-
sen, Neurofysiologisk Institut; lektor T.C. Bøg-Han-
sen, Proteinlaboratoriet; lektor, dr.med. Jens O.
Wieth, Institut for Biofysik; rengøringsassistent Ad-

di Hansen, rengøringsassistent Connie Sørensen, betjent Mogens Hansen, elektromekaniker Kurt Andresen, dyrepasser Anne Marie Johansen, dyrepasser Ulla Dansberg, auditoriebetjent Bjarne Eriksen, dyrepasser Holger Havmand, rengøringsassistent Birgit Jansen, betjent René Junnow, assistent Benny Kolind, rør lægger Torben Olsen, betjent Hans Willy Poulsen, dyrepasser Palle Thomsen, Københavns Tandlægehøjskole: lektor, lic.odont. Poul Vedtofte.

J. Funder

De kliniske sektioner

1: Klinisk sektion III: Rigshospitalet

Anæsthesiafdelingen:

Publikationer:

- Elsass P., Stibolt O., Klauber PV, Christensen S-E, Lunding M. A clinical neuropsychological study of the postoperative course after three types of anaesthesia. *Acta anaesth Scand* 1982; 26: 151-55.
- Hansen K., stud.med. Larsen J., Sørensen O. Medullær læsion ved dekompressionssyndrom. *Ugeskr Læger* 1982; 144: 532-35.
- Hjortso E., Vester-Andersen T., Møller IW, Lunding M. Epidural morphine for postoperative pain relief. *Acta anaesth Scand* 1982; 26: 528-30.
- Husum B., Wulf HC, Niebuhr E. Normal sister-chromatid exchanges in oral contraceptive users. *Mutation Research* 1982; 103: 161-64.
- Wulf HC, Niebuhr E. Sister chromatid exchanges in human lymphocytes after anaesthesia with fluroxene. *Br J Anaesth* 1982; 54: 987-90.
- Kehlet H. The endocrine-metabolic response to postoperative pain. *Acta anaesth Scand* 1982; 26/Suppl. 74: 173-75.
- Lang-Jensen T. Systolic time intervals measured by pulsed ultrasound-doppler. *Acta anaesth Scand* 1981; 25: 461-62.
- Lindeburg T., Spotoft H., Bredgaard Sørensen M., Skovsted P. Cardiovascular effects of etomidate used for induction and in combination with fentanyl-pancuronium for maintenance of anaesthesia in patients with valvular heart disease. *Acta anaesth Scand* 1982; 26: 205-08.
- Mogensen J Viby. Cholinesterase and succinylcholine (Disp.). København: Lægeforeningens forlag, 1982.
- Møller IW, Rem J., Brandt MR, Kehlet H. Effect of posttraumatic epidural analgesia on the cortisol and hyperglycaemic response to surgery. *Acta anaesth Scand* 1982; 26: 56-58.
- Fernandes A. Epiduralanalgesi ved prostaglandininduceret abort. *Ugeskr Læger* 1982; 144: 2647-49.
- Vester-Andersen T., Steentoft A., Hjortso E., Lunding M. Respiratory depression and morphine concentration in serum after epidural and intramuscular administration of morphine. *Acta anaesth Scand* 1982; 26: 421-24.
- Qvist TF, Skovsted P., Sørensen M. Bredgaard. Moderate hypotensive anaesthesia for reduction of blood loss during total hip replacement. *Acta anaesth Scand* 1982; 26: 351-53.

- Secher NH, Rube N., Secher O. Effect of tubocurarine on human soleus and gastrocnemius muscles. *Acta anaesth Scand* 1982; 26: 231-34.
- Secher O. Inhalation Anaesthetics. *Acta anaesth Scand* 1982; 26: 269-78.
- Hjernesgade af anæstesigasser? *Ugeskr Læger* 1982; 144: 2100-02.
- Fra Boston til Amaliegade – Anæsthesiens vej til Danmark. *Dansk medicinsk historisk Årbog* 1981. København: 1982: 25-56.
- Epilog. I Wanscher O. Om brugen af Æther som Indaandingsmiddel ved chirurgiske Indgreb. København 1882. Genoptrykt København: 1982: 46-52.
- Skovsted P. The effect of anaesthetics on the sympathetic nervous system (Disp.). København: Lægeforeningens forlag, 1982. *Dan Med Bull* 1982; 29: 322-45.
- Sørensen M. Bredgaard, Korshin JD, Fernandes A., Secher O. The use of epidural analgesia for delivery in a patient with pulmonary hypertension. *Acta anaesth Scand* 1982; 26: 180-82.
- Bille-Brahe NE, Christiansen L., Malmstrøm J., Nielsen O Vagn. Haemodynamics in patients undergoing porto-caval shunt operations. *Acta anaesth Scand* 1982; 26: 425-28.
- Tfelt-Hansen P., Østergaard JR, Gøthgen I, Jacobsen E., Rasmussen J-P, Husum B. Nitroglycerin for ergotism. Experimental studies in vitro and in migraine patients and treatment of an overt case. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 22: 105-09.
- Vester-Andersen T., Christiansen C., Sørensen M., Eriksen C. Perivascular axillary block I: Blockade following 40 ml 1% mepivacaine with adrenaline. *Acta anaesth Scand* 1982; 26: 519-23.

Børnepsykiatrisk afdeling OB:

Publikationer:

- Tolstrup K. Anorexia nervosa – a Typical Psychosomatic Disease of Puberty and Adolescence. *Triangle* 1982; 21: 85-88.

Fysiurgisk afdeling T:

Publikationer:

- Christensen T., Bendix T., Kehlet H. Fatigue and cardiorespiratory function following abdominal surgery. *Br J Surg* 1982; 69: 417-9.
- Snorrason E., Boje O. *Ugeskr Læger* 1982; 144: 1347.
- 48 biografier – i: Cedergreen Bech, S. (Red): *Dansk biografisk Leksikon*, Gyldendal, København 1982: IX, X.
- Islandske medicinske studier ved Københavns

- Universitet i det 16.-19. århundrede. Årbok hins islenzske Fornleifafelags. 1982; 148-64.
- Fysiurgi - reumatologi. Ugeskr f Læger. 1982; 144: 3856-7.
 - Den Habsburgske Underkæbe. Tandslægebladet. 1982; 86: 277-80.
 - Smerteforskningens Historie. DFS: Smerter i Bevægelseapparatet. Sympos. Kbhvn. 1982; 37-70.
 - Klima, vejrlig, gigtsmerter ibidem. 1982; 147-68.
- Føde- og gynækologisk afdeling Y:*
- Publikationer:*
- Andersen GE, Hertel J., Kühl C et al. Metabolic events in infants of diabetic mothers during first 24 hours after birth. II Changes in plasma lipids. *Acta Pædiatr Scand* 1982; 71: 27-32.
- Andersen CY, Westergaard L., Byskov AG et al. Possible regulation of meiosis in the human ovary. I: Semm K., Mettler L., eds. *Human reproduction*. Amsterdam. Excerpta medica, 1982: 449-52.
- Andreasson B., Bock JE, Weberg E. Invasive cancer of the vulva. *Acta Obstet Gynec Scand* 1982; 61: 113-19.
- Bang J., Bock JE, Trolle D. Ultrasound-guided fetal intravenous transfusion for severe rhesus haemolytic disease. *Brit Med J*. 1982; 284: 373-74.
- Berget A., Bock JE, Philip J et al. Rekommandationer for rationel anvendelse af cervixcytologi som forebyggelse mod cervixcancer. *Ugeskr Læg* 1982; 144: 3435-36.
- Berthelsen JG, Skakkebæk NE, Maase Hvd et al. Screening for carcinoma in situ of the contralateral testis in patients with germinal testicular cancer. *Br Med J* 1982; 285: 1683-86.
- Borreagaard N., Bang J., Berthelsen JG et al. Prenatal diagnosis of chronic granulomatous disease. *Lancet* 1982; I: 114.
- Djursing H., Nyholm HC., Hagen C et al. Clinical and hormonal characteristics in women with anovulation and insulin-treated diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 876-82.
- Nyholm HC, Hagen C et al. Depressed prolactin levels in diabetic women with anovulation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1982; 61: 403-06.
 - Hertel J., Andersen GE, Brandt NJ et al. Metabolic events in infants of diabetic mothers during first 24 hours after birth III Changes in amino acids. *Acta Pædiatr Scand* 1982; 71: 33-37.
 - Hornnes PJ, Kühl C., Lauritsen KB. Gastro-enteropancreatic hormones in gestational diabetes: Response to a protein rich meal. *Hormone Metabol Research* 1982; 14: 335-38.
 - Kühl C., Hornnes PJ, Lindkær Jensen S et al. Effect of intraduodenal and intravenous triglyceride infusions on plasma gastric inhibitory polypeptide in fetal and neonatal pigs. *Diabetologia* 1982; 23: 41-44.
 - Andersen GE, Hertel J et al. Metabolic events in infants of diabetic mothers during first 24 hours after birth. I. Changes in plasma glucose, insulin and glucagon. *Acta Pædiatr Scand* 1982; 71: 19-25.
 - Lauritsen JG, Pagel JD, Vangsted P et al. Results of repeated tuboplasties. *Fertil Steril* 1982; 37: 68-72.
 - The cytogenetics of spontaneous abortion. *J Res Reprod* 1982; 14: 3-4.
 - Results of in vitro fertilization and culture of human ova. I: Rolland R., Van Hall EV, Hillier SG, McNatty KP, Shoemaker J., eds. *Follicular maturation and ovulation*. Amsterdam: Excerpta medica 1982: 346-51.
 - Pagel JD, Vangsted P et al. Results of repeated tuboplasty. *Obstet Gynec Surv* 1982; 37: 426-27.
 - Lenz, S., Lauritsen JG, Kjellow M. Collection of human oocytes for in vitro fertilization by ultrasonically guided follicular puncture. I: Rolland R., Van Hall EV, Hillier SG, McNatty KP, Shoemaker J., eds. *Follicular maturation and ovulation*. Amsterdam: Excerpta medica 1982; 338-41.
 - Lauritsen JG. Ultrasonically guided percutaneous aspiration of human follicles under local anesthesia. *Fertil Steril* 1982; 37: 673-77.
 - Ljung R., Holmberg L., Gustavii B et al. Haemophilia A and B - two years experience of genetic counselling and prenatal diagnosis. *Clin Genet* 1982; 22: 70-75.
 - Mølsted-Pedersen L. P-piller og diabetes mellitus. *Ugeskr Læg* 1982; 144: 261-63.
 - Neldam S., Hornnes P., Kühl C. Effect of maternal triglyceride ingestion on fetal respiratory movements. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 640-42.
 - Pedersen JF, Mølsted-Pedersen L. Early growth delay predisposes the fetus in diabetic pregnancy to congenital malformation. *Lancet* 1982; I: 737 (Letter to edit.)
 - Philip J. Tidlig prænatal diagnostik i Danmark. *Ugeskr Læg* 1982; 144: 2239.
 - Skakkebæk NE, Berthelsen JG, Spermatogenesis. I: *Scientific foundations of Urology*, 2 ed., William Heinemann, London, 1982: 535-43.
 - Berthelsen JG, Müller JR. Carcinoma-in-situ of the underscended testis. I: Rajfer J., Ed. *The urologic Clinics of North America*, vol. 9, No 3. Philadelphia: WB Saunders, 1982: 377-85.
 - Skouby SO, Mølsted-Pedersen L., Kühl C. Low dosage oral contraception in women with previous gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 325-28.
 - Mølsted-Pedersen L. Intrauterine contraception devices for diabetics. *Lancet* 1982; I: 968 (Letter to edit.).

- Tabor A., Bock J.E., Jacobsen J.C. Rhesusimmunisering. *Ugeskr Læg* 1982; 144: 3093-95.
- Trolle D. Ultrasound-guided fetal intravenous transfusion for severe rhesus haemolytic disease. *Brit.Med.J.* 1982; 284: 373-74.

Kirurgisk afdeling D, urologisk afsnit:

Publikationer:

- Colstrup H., Mortensen S.O., Frimodt-Møller C., Lavendt E. Urologiske senfølger til rectumektomi. *Ugeskr Læg* 1982; 144: 3011-13.
- Holm H.H., Kristensen J.K., Rasmussen J.N., Pedersen J.F., Hancke S., Jensen F., Gammelgaard J., Smith E.H. Ultrasonografia Abdominal. Exploracion estatica y dinamica. Ediciones Doyma, Barcelona 1982.
- Nymark J., Kristensen J.K. Fractur of the penis with urethral rupture. *J. Urol*, 1982, 128:6.

Kirurgisk afdeling RE:

Publikationer:

- Bardram L. Breast Tumour – An unusual manifestation of a carcinoma of the stomach. *Acta Chir. Scand.* 1982; 148, 383.
- Bruun E., Lockwood K. Kirurgisk behandling og hyperthyreoidisme. *Ugeskr. for læger* 1982, 2305.
- Jædig S., Faber J. The effect of starvation and refeeding with oral intravenous glucose on serum 3,5,3',3' – and 3',5'-diiodothyronine and 3'-monoiodothyronine. *Acta Endocrinologica* 1982, 100: 388-92.

Medicinsk afdeling A:

Publikationer:

- CSL (The Copenhagen Study Group for Liver Disease). Azathioprine versus Prednisone in Chronic Active Hepatitis and Non-Alcoholic Cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 817-24.
- Døssing M., Buch Andreasen P., Ranek L., Johansen S.H. Halotanhepatitis. Muligheder for forebyggelse. *Ugeskr Læger* 1982; 144: 466-68.
- Poulsen H.E., Buch Andreasen P., Tygstrup N. A Simple Method for Determination of Antipyrine Clearance. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 32: 392-96.
- Changes in Hepatic Microsomal Enzyme Function in Workers Exposed to Mixture of Chemicals. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 32: 341-46.
- Buch Andreasen P. Drug-Induced Liver Disease in Denmark. *Scand J. Gastroenterol* 1982; 17: 205-11.

- Weihe P. Hepatic Microsomal Enzyme Function in Technicians and Anesthesiologists Exposed to Halothane and Nitrous Oxide. *Int Arch Occup Environ Health* 1982; 51: 91-98.
- Honoré Hansen, S., Døssing M. Determination of Urinary Hippuric Acid and o-Cresol, as Indices of Toluene Exposure, by Liquid Chromatography on Dynamically Modified Silica. *J Chromatography. Biomed Appl.* 1982; 229: 141-48.
- Iversen J., Tygstrup N. Carbohydrate Metabolism in Relation to Liver Physiology and Disease. The Liver Annual 1982 2 (eds. Arias, Frenkel, Wilson).
- Juhl E., Christensen E., Tygstrup N. Hvordan tolkes negative kontrollerede kliniske undersøgelser? *Ugeskr Læger* 1982; 144: 2913-18.
- Keiding S., Johansen S., Winkler K. Hepatic Galactose Elimination Kinetics in the Intact Pig. *Scand J clin Lab Invest* 1982; 42: 253-59.
- Killmann S.A., Wantzin G.L. The Kinetics of Leukemic Blast Cells in Man and the Cytokinetic Effect of Cytostatic Agents in Vivo. *Nouv Rev Fr Hematol* 1982; 24: 213-19.
- Pedersen-Bjergaard J., Vindeløv L., Philip P et al. Varying Involvement of Peripheral Granulocytes in the Clonal Abnormality – 7 in Bone Marrow Cells in Preleukemia Secondary to Treatment of Other Malignant Tumors: Cytogenetic Results Compared with Results of Flow Cytometric DNA Analysis and Neutrophil Chemotaxis. *Blood* 1982; 60: 172-79.
- Ranek L., Andreasen P.B. P-pille-indtagelse og Leversygdomme. *Ugeskr Læger* 1982; 165-66.
- Schlichting P., Fauerholdt L., Christensen E et al. Prednisone Treatment of Chronic Liver Disease. I. Chronic Aggressive Hepatitis as a Therapeutic Marker. *Liver* 1982; 2: 104-12.
- Christensen E., Fauerholdt L. et al. Prednisone and Chronic Liver Disease. II. Clinical Versus Morphological Criteria for Selection of Patients for Prednisone Treatment. *Liver* 1982; 2: 113-118.
- Tage-Jensen U., Schlichting P., Aldershvile J et al. Azathioprine Versus Prednisone in non-Alcoholic Chronic Liver Disease (CLD). Relation to a Serological Classification. *Liver* 1982; 2: 95-103.
- Tygstrup N. Classification and Treatment of Liver Disease. *Ann Clin Res* 1982; 14: 148-53.
- Achieving an Adequate Sample Size: The Multicenter Trial. The Randomized Clinical Trial and Therapeutic Decisions (eds. Lachin, Juhl) 1982, 213-18.
- Christensen E., Juhl E. Estudios clinicos a l'atzar, de la terapéutica, en hepatología. *L'Internista* 1981 1/IV 21-26.

*Medicinsk-epidemisk afdeling:**Publikationer:*

- Aldershvile J., Dietrichson O., Skinhøj P et al. Chronic Persistent hepatitis: Serological classification and meaning of the hepatitis B e system. *Hepatology* 1982; 2: 243-246.
- Bohr V., Kjersem H., Jessen O. et al. 875 cases of bacterial meningitis at the Blegdamshospital 1966-76. Prognosis and follow-up. *Acta Neurol Scand* 1982; 90/Suppl. 65: 306-307.
- Cohn J., Skinhøj P et al. An epidemiological study of a population of children in the Faroe Islands: Microbiological Investigations. *Scand J Soc Med* 1982; 30/Suppl.: 31-40.
- Effersøe P. Basisbog i Medicin og Kirurgi. Munksgaards Forlag, Kbh., 1982: 225-262.
- Kjersem H., Black F., Bygbjerg I., Skinhøj P. Vietnamesiske bådflgtninge; erfaringer og resultater fra en helbredsundersøgelse foretaget ved ankomsten til Danmark. *Ugeskr Læg* 1982; 144: 2435-2440.
- Møller J., Skinhøj P., Høiby N., Petersen FB., Copenhagen Bone Marrow Transplantation Group. Protection against graft versus host disease by gut sterilization? Clinical experience with bone marrow transplantation in protective isolation. *Exp Hæm* 1982; 10/Suppl. 10: 101-102.
- Nielsen JO., Tage-Jensen U., Schlichting P et al. Azathioprine versus prednisone treatment of patients with non-alcoholic chronic liver disease. Relation to a serological classification. *Liver* 1982; 2: 95-103.
- Aldershvile J., Dietrichson O et al. Chronic persistent hepatitis: Serological classification and meaning of the hepatitis B e-system. *Hepatology* 1982; 2: 243-246.
- Permin H., Aldershvile J. Hepatitis B virus infection in patients with rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.* 1982; 41: 479-482.
- Kryger P., Strandberg-Petersen N., Mathiesen LR. Increased risk of infection with hepatitis A- and B virus in men with a history of syphilis: Relation to sexual contacts. *J Infect Dis* 1982; 145: 23-26.
- Kryger P., Aldershvile J., Mathiesen LR. Acute type B hepatitis among HBsAg negative patients detected by anti-HBc IgM. *Hepatology* 1982; 2: 50-53.
- Gerstoft J., Malchow-Møller A et al. Erhvervet immundefekt hos homoseksuelle mænd. Et nyt sygdomsbillede. *Ugeskr Læg* 1982; 144: 771-776.
- Gerstoft J., Malchow-Møller A et al. Severe acquired immunodeficiency in European homosexual men. *Br Med J* 1982; 285: 17-19.
- Pedersen F., Karup, Lanng Nielsen J., Andersen v V

et al. Forebyggelse af fulminant infektion efter splenektomi. *Ugeskr Læg* 1982; 144: 1453-1456.

Skinhøj P., Kaas Ibsen K., Kryger P., Viral hepatitis in Danish children. Disappearance of an infection from its previous reservoir. *Arch Dis Child* 1982; 57: 146-148.

Sørensen TIA, Skinhøj P., CHAP. Mortality after acute hepatitis type A, B and Non-A Non-B in 1020 patients followed through ten years. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 193-198.

The Copenhagen Study Group for Liver Disease. Azathioprine versus prednisone in chronic active hepatitis and non-alcoholic cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 817-824.

*Neonatalafdeling GN:**Publikationer:*

- Andersen GE, Hertel J., Kühl C & Mølsted-Pedersen L. Metabolic events in infants of diabetic mothers during first 24 hours after birth. II. Changes in plasma lipids. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71: 27-32.
- Christiansen JS, Mortensen HB, Christiansen KM, Pedersen-Bjergaard L., Kastrup KW & Vestermark S. Serum lipider og – lipoproteiner hos børn og unge med insulinkrævende diabetes mellitus. *Ugeskr Læg* 1982; 144: 2784-86.
- Brodersen R., Andersen S., Jacobsen C., Sønderskov O., Ebbesen F., Cashore WJ & Larsen S. Determination of reserve albumin-equivalent for ligand binding, probing two distinct binding functions of the protein. *Analytical Biochemistry* 1982; 121: 395-408.
- Ebbesen F. & Brodersen R. Comparison between two preparations of human serum albumin in treatment of neonatal hyperbilirubinaemia. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71: 85-90.
- & Petersen W. Goldenhar's Syndrome: Discordance in monozygotic twins and unusual anomalies. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71: 685-87.
- Low reserve albumin for binding of bilirubin in neonates with deficiency of bilirubin excretion and bronze baby syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71: 415-20.
- Friis-Hansen B., Aggerbeck B. & Jansen J.Å. Unaffected blood boron levels in newborn infants treated with a boric acid ointment. *Fd Chem Toxic* 1982; 20: 451.
- Hertel J., Tygstrup I & Andersen GE. Intravascular fat accumulation after intralipid infusion in the very low-birth-weight infant. *J Ped* 1982; 100: 975-76.
- Andersen GE, Brandt NJ, Christensen E., Kühl C & Mølsted-Pedersen L. Metabolic events in in-

- infants of diabetic mothers during first 24 hours after birth. III. Changes in plasma amino acids. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71: 33-37.
- Kühl C., Andersen GE, Hertel J & Mølsted-Pedersen L. Metabolic events in infants of diabetic mothers during first 24 hours after birth. I. Changes in plasma glucose, insulin and glucagon. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71: 19-25.
- Wimberley PD, Lou HC, Pedersen H., Hejl M., Lassen NA & Friis-Hansen B. Hypertensive peaks in the pathogenesis of intraventricular haemorrhage in the newborn. Abolition by phenobarbitone sedation. *Acta Pæd Scand* 1982; 71: 537-42.

Neurokirurgisk afdeling:

Publikationer:

- Bjerre P., Gyldensted C., Riishede J., Lindholm J. The empty sella and pituitary adenomas. A theory on the causal relationship. *Acta Neurol Scand* 1982; 66: 82-92.
- Børgesen SE, Gjerris F. The predictive value of conductance to outflow of CSF in normal pressure hydrocephalus. *Brain* 1982; 105: 65-86.
- Gjerris F., Peitersen B., Nielsen K et al. Alfa-fetoprotein (AFP) og humant koriogonadotropin (HCG) som tumormarkører ved intrakranielle og intraspinale germinalecyltumor. *Ugeskr Læger* 1982; 144: 1296-99.
- Børgesen SE, Hoppe E., Boesen F., Nordenbo AM. The conductance to outflow of CSF in adults with high pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)* 1982; 64: 59-67.
- Hammer M., Sørensen PS, Gjerris F., Larsen K. Vasopressin in the cerebrospinal fluid of patients with normal pressure and benign intracranial hypertension. *Acta Endocrinol* 1982; 100: 211-15.
- Skärby T., Tfelt-Hansenn P., Gjerris F., Edvinsson L., Olesen J. Characterization of 5-Hydroxytryptamine Receptors in Human Temporal Arteries: Comparison Between Migraine Sufferers and Nonsufferers. *Ann Neurol* 1982; 12: 272-77.
- Sørensen PS, Hammer M., Gjerris F. Cerebrospinal fluid vasopressin in benign intracranial hypertension. *Neurology (Minneapolis)* 1982; 32: 1255-59.

Psykiatrisk afdeling O:

Publikationer:

- Barry DI, Strandgaard S., Graham DI., Brændstrup O., Vorstrup S., Hemmingsen R., Bolwig TG. Cerebral blood flow in rats with renal and spontaneous hypertension: resetting of the lower limit of

- autoregulation. *J Cerebral Blood Flow and Metabolism* 1982; 2: 347-53.
- Bolwig TG. Diagnosis of depression in general practice. *Psiquiatria Clinica* 1982; (suppl 2): 223-25.
- Hansen H., Andersen R., Theilgaard A., Lunn V. Stereotactic psychosurgery. A psychiatric and psychological investigation of the effects and side effects of the interventions. *Acta Psychiatr Scand* 1982; 66 (suppl 301). Munksgaard, København.
- Hertoft P. *Sessuologia clinica*. 1982. Ferro Edizioni, Milano.
- Sørensen T., Hertoft P. Male and female transsexualism: the danish experience with 37 patients. *Arch Sex Behav* 1982; 11: 133-35.
- Theilgaard A. Aggressivitet hos mænd, overvejelser over betydningen af sociologiske og biologiske faktorer. I: Vold i familien. 1982: 49-52. FADL's Forlag, København.

Thoraxkirurgisk afdeling:

Publikationer:

- Aggestrup, S. & Sørensen, H., Rahbek: Angina pectoris og lidelser i esophagus. *Ugeskr.Læg.* 43, 3143-46.
- Willeberg, A-M. & Hansen, K.V.: Esophagusstriktur, *Ugeskr. Læg.* 1982, 43, 3147-50.
- & Jensen, Steen Lindkær: Effects of regulatory peptides on the porcine lower oesophageal sphincter. *Regulatory Peptides*, 1982, 4, 155-62.
- Broesby, S., Sørensen, H. Rahbek, Madsen, T. & Wallin, L.: Failures after Surgical Treatment of Patients with Hiatus Hernia and Reflux Symptoms. A Pathophysiological Study. *Scand. J. Gastroenterol.* 1982, 17, 219-24.
- Sørensen, H. Rahbek: Det glemte spiserør. *Ugeskr. Læg.* 1982, 43, 3177-78.
- Long-term Survival and Cure in Lung Cancer Surgery. *Thorac. cardiovasc. Surgeon*, 1982, 30, 292-93.

Øjenafdeling E:

Publikationer:

- Gregersen, Eilif & Kessing, Svend V., 1982: Øjen- og synspleje i Grønland. *Ugeskrift for læger*, 144/8, 569-70.
- 1982: Credé-profylakse, en anakronisme? *Nordisk Medicin*, 2/82, 34.
- Larsen, J., Lund-Andersen, H., & Krogsaa, B. 1982: Transcient Transport Across The Blood-Retinal Barrier. *Bull.Math.Biology*.
- Lund-Andersen, H. & Krogsaa, B., 1982: Fluorescein In Human Plasma In vitro. *Acta Ophthalmologica*, 60, 701-08.

- Krogsaa, B. & Jensen, P.K. 1982: Fluorescein In Human Plasma In Vivo. *Acta Ophthalmologica*, 60, 709-16.

Øre- næse- halsafdelingen:

Publikationer:

- Clark TJH, Mygind N, Selros O. eds. Corticosteroid treatment in allergic airway diseases. Copenhagen: Munksgaard, 1982: 1-278.
- Kirkegaard J., Secher C., Mygind N. Effect of the H₁ antihistamine chlorpheniramine on histamine-induced symptoms in the human conjunctiva. *Allergy* 1982; 37: 203-8.
- Mygind N., Pedersen M., Nielsen MH. Morphology of the upper airway epithelium. In: Proctor DF, Andersen I., eds. *The nose: upper airway physiology and the environment*. Amsterdam: Elsevier, 1982: 71-97.
- N., Løwenstein H. Allergy and other environmental factors. In: Proctor DF, Andersen I., eds. *The nose: upper airway physiology and the environment*. Amsterdam: Elsevier, 1982: 377-97.
 - N. Topical steroid treatment for allergic rhinitis and allied conditions. *Clin Otolaryngol* 1982; 7: 343-52.
 - N. Mediators of nasal allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70: 149-59.
 - Intranasal corticosteroid treatment of rhinitis. *Eur J Respir Dis* 1982; 63 suppl 122: 192-6.
 - N. Mucosal changes in the airways during long-term corticosteroid treatment. *Eur J Respir Dis* 1982; 63 suppl 122: 229-34.
- Pedersen M., Nielsen MH, Mygind N. Primary ciliary dyskinesia. A preliminary comparison between ciliary motility and ultrastructure. *Mod Probl Paediat* 1982; 21: 68-78.
- Secher C., Kirkegaard J., Borum P., Maansson A., Osterhammel A., Mygind N. Significance of H₁ and H₂ receptors in the human nose. Rationale for topical use of a combined preparation. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70: 211-8.
- Toft A., Wihl J-Å, Toxman J., Mygind N. Double-blind comparison between beclomethasone dipropionate as aerosol and as powder in patients with nasal polyposis. *Clin Allergy* 1982; 12: 391-401.

2: Klinisk sektion IV: København Kommunes hospital i Hvidovre

Afdelingen for medicinsk reumatologi/immunologi:

Publikationer:

- Gerstoft J., Malchow-Møller A., Bygbjerg IC et al. Erhvervet immundefekt hos homoseksuelle mænd. *Ugeskr f Læger* 1982; 144: 771-76.
- Malchow-Møller A., Bygbjerg I et al. Severe acquired immunodeficiency in European homosexual men. *Brit Med J* 1982; 285: 283-85.
- Hansen T, Mørk, Garbarsch C., Helin G., Kofod B., Lorenzen I. Biochemical and histological studies on the effect of cyclophosphamide and azathioprine on proteoglycans, DNA and RNA of rat granulation tissue, skin and aorta. *Scand J Rheum* 1982; 11: 284-89.
- Helin G., Garbarsch C., Lorenzen I. Identification of vascular injury in aging rabbit aorta. Analysis of glycosaminoglycans, hydroxyproline and vascular histochemistry. *Conn Tissue Res* 1982; 10: 117-18.
- Hølund B., Junker P., Christoffersen P., Lyon H., Lorenzen I. The effect of D-penicillamine and methylprednisolone on the morphology of experimental granulation tissue in rats. *Acta Path Micr Imm Scand Sect A* 1982; 90: 51-55.
- Clemmensen I., Junker P., Lyon H. Fibronectin in experimental granulation tissue. *Acta Path Imm Scand Sect* 1982; 90: 159-65.
- Junker P., Helin G., Jensen BA., Oxlund H., Lorenzen I. D-penicillamine-induced angiopathy in rats. *Atheroscl* 1982; 45: 17-31.
- Lorenzen I. Erhvervet immundefekt hos unge homoseksuelle mænd. *Ugeskr f Læger* 1982; 144: 814-15.
- Parving HH., Helin G., Garbarsch C et al. Acid glycosaminoglycans in myxoedema. *Clin Endocrin* 1982; 16: 207-10.
- Jans H., Dybkjær E., Halberg P. Circulating immune complexes in healthy persons. *Scand J Rheum*; 11: 194-98.

Afdelingen for plastikkirurgi og brandsårsbehandling:

Publikationer:

- Ebbenhøj, J., Sørensen, B., Thomsen, M., 1982: Behandling af sår. *Ugeskr. f. Læg.* 144/21, s. 1565-66.
- Sørensen, B., Thomsen, M., 1982: (leder) Opsøgende forebyggende arbejde. *Ugeskr. f. Læg.* 144/51, s. 3857-58.

Espersen, F., Nielsen, B.P., Lund, K., Sylvest, B. & Jensen, K., 1982: Hospital-acquired infections in a burns unit caused by an imported strain of *Staphylococcus aureus* with unusual multi-resistance. *J. Hyg. Camg.* 88, s. 535-41.

Fogh-Andersen, P., Sørensen, B., Dahl, E., 1982: Elektriske mundforbrændinger hos børn – 13 år efter. Forebyggelse, kirurgisk behandling og ortodontisk korrektion. *Ugeskr. f. Læg.* 144/9, s. 633-36.

Nielsen, P.B., Espersen, F., Sylvest Hansen, B., Jensen, K., Lund, K. & Sørensen, B., 1982: Import af multiresistente *Staphylococcus aureus*. *Ugeskr. f. Læg.* 144/3, s. 133-36.

Nilsson, T., 1981: The relative importance of vicryl and prolene sutures to the strenght of healing abdominal wounds. *Acta chir. scand.* 147, s. 503-07.

– 1982: Biomechanical studies of rabbit abdominal wall. Part I The mechanical properties of specimens from different anatomical positions. *J. Biomechanics*, 15, No. 2, s. 123-29.

– 1982: Biomechanical studies of rabbit abdominal wall. Part II. The mechanical properties of specimens in relation to length, width and fibre orientation. *J. Biomechanics*, 15, No. 2, s. 131-35.

– 1982: The relative rate of wound healing in longitudinal and transverse laparotomy incisions. *Animal Experiments. Acta chir. scand.* 148, s. 251-56.

– 1982: Mechanical properties of Prolene and Ethilon sutures after three weeks in vivo. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.*, 16, s. 11-15.

Sørensen, B., Cold, G. 1982: Klinische Allgemeintherapie eines Verbrennungspatienten – Intensivtherapie. I: Klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie. 25, Die Verbrennungskrankheit – Entstehung, Verlauf und Therapie. Ed.: F.W. Ahnefeld, H. Bergmann, C. Burri, W. Dick, M. Halmagyi, R. Hettich, G. Hossli, L. Koslowski, H.-H. Mehrkens, E. Rügheimer. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. s. 154-65.

– 1982: The value of centralization. (The 1982 A.B. Wallace Memorial Lecture) *Burns*, 9, s. 77-83.

Trier, H., 1982: Forbrændingsdødsfald og indebrændinger i Danmark 1980. *Ugeskr. f. Læg.* 144/51, s. 3859-64.

Anæstesiologisk afdeling:

Publikationer:

Eriksen HO, Clemmensen I., Hansen MS, Ibsen KH. Plasma Fibronectin Concentration in Normal Subjects. – *Scand J Clin Lab Invest* 1982; 42: 291-95.

– Jensen FM, 1982. Bivirkninger ved anvendelse af opiatier epiduralt og spinalt. – *Ugeskr. Læger* 1982; 144: 2627-30.

– Clemmensen I., Hansen MS, Ibsen KH. Referencemråde for plasma fibronectin koncentration. – *Ugeskr. Læger* 1982; 144: 40-41.

Dermato-venerologisk afdeling:

Publikationer:

Bisgaard H., Kristensen J., Søndergaard J., The effect of LTC₄ and LTD₄ on capillary bloodflow in humans. – *Prostaglandins*, 1982 23, 797-801.

– Kristensen, J., Søndergaard, J., 1982: The effect of LTC₄ and LTD₄ on Capillary Blood Flow. – CIRD Symposium. Centre International de Recherches Dermatologiques 23-24 October, Sophia Antipolis. Valbonne, France.

Boesen, F., Christensen, J.D., 1982: Herpes zoster med parese. – *Ugeskr. f. læger*, 144, s. 2496-97.

Elkjær, P., Wadskov, S., 1982: Allergisk kontakteksem fremkaldt af idoksuridin. – *Ugeskr. f. læger*, 144, s. 877-78.

Frentz, G., Møller, U., Keiding, N., 1982: DNA flow cytometry on human epidermis. The effect of serial biopsy sampling at various times. – *Brit. J. Dermatol.*, 107, s. 7-14.

Gerstoft, J., Malchow-Møller, A., Bygbjerg, I.C., Dickmeiss, E., Halberg, P., Jacobsen, M., Jensen, K., Nielsen, J.O., Thomsen, H.K., Søndergaard, J., Lorenzen, I., 1982: Erhvervet immundefekt hos homoseksuelle mænd. – *Ugeskr. f. læger*, 144, s. 771-76.

Kassis, V., Søndergaard, J., 1982: Local Treatment of non-infected bilateral eczema with locoid^(R) and celestoderm^(R) a double blind comparison. – *Current Therap. Res.*, 31, s. 446-50.

– Søndergaard, J., 1982: Heat-Separation of Normal Human Skin for Epidermal and Dermal Prostaglandin Analysis. – *Arch. Dermatol. Res.*, 273, s. 301-06.

Knudsen, E.A., 1982: Beklædningskomfort. – *Ugeskr. f. læger*, 144, s. 420-23.

Staberg, B., Worm, A.-M., Klemp, P., 1982: Lymphatic flow in psoriatic skin. – *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.*, 1, s. 323.

Thomsen, H.K., Jacobsen, M., Malchow-Møller, A., Gerstoft, J., Søndergaard, J., Jensen, K., Morning, P., 1982: Kaposisarkom hos homoseksuelle mænd – en foreløbig meddelelse. – *Ugeskr. f. læger*, 144, s. 116.

Worm, A.-M., Staberg, B., 1982: Direct and indirect effects of UVA on skin vessel leakiness. – *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 1, s. 336.

– 1982: Plasma proteins and extracellular water in extensive skin disease. – *Lægeforeningens Forlag*, s. 1-42. (disputats)

*Kirurgisk-gastroenterologisk ambulatorium:**Publikationer:*

- Knigge U., Dejgaard A., Wollesen F., Christiansen PM. The effect of long-term cimetidine treatment on PRL and TSH response capacity of TRH in male patients with duodenal ulcer. *Acta Med Scand* 1982; 211:331-4.
- Dejgaard A., Wollesen F., Thuesen B., Christiansen PM. Histamine regulation of prolactin secretion through H_1 - and H_2 -receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 118-22.
- Wollesen F., Knigge U., Larsen K. Effect of the plasma esterase/17-betaestradiol ratio on the prolactin and TSH responses to TRH. *Neuroendocrinology* 1983; 35: 200-4.

*Den kirurgiske blok, urologisk afsnit:**Publikationer:*

- Brocks P., Dahl C., Wolf H., Transbøl I.: Forebygger tiazider recidiverende idiopatiske nyresten. *Ugeskr Læger*. 1982; 144: 1669-70.
- Gammelgaard P.A., Wolf H. Urinblæretumorer. Betænkning fra Dansk urologisk Selskabs blærecancerudvalg af 1978. *Ugeskr Læger* 1982; 144: 1063-74.

*Medicinsk afdeling:**Publikationer:*

- Aldershvile J., Dietrichson O., Skinhøj P., et al. Chronic persistent hepatitis: Serological classification and meaning of the hepatitis B e system. *Hepatology* 1982; 2: 243-6.
- The Copenhagen Hepatitis Acute Programme. Mortality after acute hepatitis type A, B and non-A, non-B in 981 patients followed up for up to 10 years. *Scand J Gastroenterol*. 1982; 17: 193-8.
- The Copenhagen Study Group for Liver Disease. Azathioprine versus prednisone in chronic active hepatitis and non-alcoholic cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 1982; 17: 817-24.
- Juhl E., Stadil F. *Hepatologi I: Baden H., Videbæk Aa, Andreassen M., Juhl E., eds. Basisbog i Medicin og Kirurgi. 4. udg. København. Munksgaard 1982: 431-463.*
- Larsen M., Vejlsøgaard R. Videnskabelig databehandling I: Andersen D., Havsteen B., Juhl E., Riis P., eds. Lægevidenskabelig forskning – en introduktion, 3. udg. København: FADL's forlag 1982: 299-312.
- Christensen E. & Tygstrup N. Hvordan tolkes ne-

gative kontrollerede kliniske undersøgelser. Ti års hepato-gastroenterologiske randomiserede undersøgelser med insignifikant resultat. *Ugeskr Læger* 1982; 144: 2913-8.

- Kryger P., Aldershvile J., Mathiesen L. R., Nielsen J.O. & The Copenhagen Hepatitis Acute Programme. Acute type B hepatitis among HBsAg negative patients detected by anti-HBc IgM. *Hepatology* 1982; 2: 50-3.
- Matzen P., Malchow-Møller A., Lejerstoft J., Stage P. & Juhl E. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and transhepatic cholangiography in patients with suspected obstructive jaundice. *Scand J Gastroenterol*. 1982; 17: 731-5.
- Schlichting P., Fauerholdt L., Christensen E., Poulsen H., Juhl E., Tygstrup N. & The Copenhagen Study Group for Liver Diseases. Prednisone treatment of chronic liver disease I. Chronic aggressive hepatitis as a therapeutic marker. *Liver* 1982; 2: 104-12.
- Christensen E., Fauerholdt L., Poulsen H., Juhl E., Tygstrup N. & The Copenhagen Study Group for Liver Diseases. Prednisone and chronic liver disease. II Clinical versus morphological criteria for selection of patients for prednisone treatment. *Liver* 1982; 2: 113-8.
- Tage-Jensen U., Schlichting P., Aldershvile J. et al. Azathioprine versus prednisone in non-alcoholic chronic liver disease (CLD). Relation to a serological classification. *Liver* 1982; 2: 95-103.

*Neuromedicinsk afdeling:**Publikationer:*

- Regeur L., Pakkenberg B., Pakkenberg H., Fog R. Combined pharmacotherapy of Gilles de la Tourette's syndrome. *Acta Neurol Scand* 1982; 65/Suppl. 90: 308-9.
- Kjeldsen C.S. Uptake of nucleic acid precursors in rat brain cortex slices in vitro. *Acta Neurol Scand* 1982; 65/Suppl. 90 310-1.
- Fog R., Pakkenberg H., Regeur L., Pakkenberg B. »Tardive« Tourette syndrom in relation to long-term neuroleptic treatment of multiple tics. In: Chase TN, Friedhoff AJ, eds. Gilles de la Tourette Syndrome. New York: Raven Press, 1982: 419-22.
- Pakkenberg H., Fog R., Kjeldsen C. Effect of CO_2 on labelling of nerve and liver cells by nucleic acid precursors. *Neurochemistry International* 1982; 4: 23-5.
- Pakkenberg B., Regeur L., Fog R., Pakkenberg H. Gilles de la Tourette's syndrom. *Ugeskr Læger* 1982; 144: 3078-81.

*Ortopædkirurgisk afdeling:**Publikationer:*

Christensen J., Greiff J., Rosendahl S. Fractures of the shaft of the tibia treated with AO compression osteosynthesis. *Injury* 1982; 13: 307-14.

*Patologisk afdeling:**Publikationer:*

- Clausen P.P., Nørgaard-Pedersen B., Arends J., Ingil A., Jacobsen G.K., Jacobsen M., Juhl B.R., Kjærsgaard E., Nissen M.H., Schultz-Larsen, P., Toftager-Larsen K., Zeuthen J. Tumormarkører ved germinalcelletumorer. Praktisk, klinisk anvendelse og forskningsmæssige muligheder. *Ugeskr Læger* 1982; 144: 1285-90.
- Eyben von F.E., Jacobsen G.K., Pedersen H., Jacobsen M., Clausen P.P., Zibrantsen P. Multivariable analysis of risk factors in patients with metastatic testicular germ cell tumors treated with Vinblastine and Bleomycin. *Invasion and Metastasis* 1982; 2: 125-35.
- Gerstoft J., Malchow-Møller A., Bygbjerg I., Dickmeiss E., Enk C., Halberg P., Haahr S., Jacobsen M., Jensen K., Mejer J., Nielsen J.O., Thomsen H.K., Søndergaard H., Lorenzen I. Severe acquired immunodeficiency in European homosexual men. *Br Med J* 1982; 285: 17-19.
- Malchow-Møller A., Bygbjerg I.C., Dickmeiss E., Halberg P., Jacobsen M., Jensen K., Nielsen J.O., Thomsen H.K., Søndergaard, J., Lorenzen I. Erhvervet immundefekt hos homoseksuelle mænd. Et nyt sygdomsbillede. *Ugeskr Læger* 1982; 11: 771-76.
- Højgaard K., Henriksen H.M., Højgaard L., Lauritzen J.B., Loft A. Superficial eosinophilic squamous epithelial cells in Vaginal smears from postmenopausal women. *Acta obstet Gynecol* 1982.
- Hølund B., Junker P., Christoffersen P., Lyon H., Lorenzen I. The effect of D-penicillamine and methylprednisolone on the morphology of experimental granulation tissue in rats. *Acta path scand (A)* 1982; 90: 51-55.
- Iversen Hansen R., Højgaard K. Cytoscopic forceps biopsies and transurethral resection specimens in the classification of bladder tumours. *Scand J Urol Nephrol* 1982; 16: 151-53.
- Jacobsen G.K., Jacobsen M., Clausen P.P. Immunohistokemisk påvisning af tumorassocierede antigener i germinative testistumorer. *Ugeskr Læger* 1982; 144: 1300-03.
- Jacobsen M., Clausen P.P., Jacobsen G.K., Saunders N.R., Møllgård K. Intracellular Plasma Proteins in Human fetal Choroid Plexus During Development. I. Development stages in relation to the number of epithelial cells which contain albumin in telencephalic, diencephalic and myelencephalic choroid plexus. *Developmental Brain Research* 1982; 3: 239-250.
- Jacobsen G. K., Clausen P. P., Saunders N. R., Møllgård K. Intracellular Plasma Proteins in Human fetal Choroid Plexus During Development. II. The Distribution of prealbumin, albumin, alpha-fetoprotein, transferrin, IgG, IgA, IgM and alpha₁-antitrypsin. *Development Brain Research* 1982; 3: 251-62.
- Kindblom L-G., Jacobsen G.K., Jacobsen M. Immunohistochemical investigations of tumors of supposed fibroblastic-histiocytic origin. *Hum Pathol* 1982; 13: 834-40.
- Kringsholm B., Christoffersen P. Liver pathology in fatal drug addiction. *Forensic. Sci. Int.* 1982; 20: 141-51.
- Kryger P., Christoffersen P. and Copenhagen Hepatitis Acuta programme. Light microscopic morphology of acute hepatitis non-A, non-B. A comparison with hepatitis type A and B. *LIVER* 1982; 2: 200-06.
- Tage Jensen U., Schlichting P., Aldershvile J., Andersen P., Dietrichson O., Hardt F., Mathiesen L.R., Nielsen J.O. & The Copenhagen study group for liver diseases. Azathioprine versus prednisone in non-alcoholic chronic liver disease. Relation to a serological classification. *LIVER* 1982; 2: 95-103.
- Thomsen H.K., Jacobsen M., Malchow-Møller A., Gerstoft J., Søndergaard J., Jensen K., Morning P. Kaposi-sarkom hos homoseksuelle mænd – en foreløbig meddelelse. *Ugeskr Læger* 1982; 144: 116.
- Fauerholdt L., Christensen E., Poulsen H., Juhl E., Tygstrup N. & The Copenhagen study group for liver diseases. Prednisone and chronic liver disease II. Clinical versus morphological criteria for selection of patients for prednisone treatment. *LIVER* 1982; 2: 113-18.
- Tage Jensen U., Højbye G., Thomsen Å.C. Azathioprine versus prednisone in chronic active hepatitis and non-alcoholic cirrhosis. The effect on survival and activity. A report from The Copenhagen study group for liver diseases. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 817-25.

*Øjenafdelingen:**Publikationer:*

- Bøge-Rasmussen, T., Dahl Christensen, J., Gluud, B.S., Kristensen, G.: Demodes folliculorum hominis. *Acta Dermatovenereol.*
- Jensen, O.A. & Norn, M.S., 1982: Spheroid degene-

- ration of the conjunctiva, Histochemical and ultrastructural examination. *Acta Ophthal. (Copenh)* 60, s. 79-92.
- Norn, M.S., 1982: Conjunctival spheroid degeneration (recurrence after excision) *Acta Ophthal. (Copenh)* 60, s. 434-39.
- 1982: Incidence of *Demodex folliculorum* on skin of lid and nose. *Acta Ophthal. (Copenh)* 60, s. 575-83.
 - 1982: Øjets aldring. *Arkiv f. praktisk lægegern. nr. 116.*
 - 1982: Skolemyopi i Østgrønland, *Ugesk f. Læg. 144*, s. 544-45.
 - 1982: Goniodysgenese hos østgrønlandsk eskimofamilie. *Ugesk. f. Læg. 144*, s. 542-43.
 - 1982: Spheroid degeneration, pingvecula and pterygium among Arabs in the Red Sea Territory, Jordan, *Acta Ophthal. (Copenh)* 60, s. 949-54.
 - 1982: Forkalkning i øjnene. *Månedskr. prakt. Lægegern. 60*, s. 738-42.
 - 1982: Den blinde pige fra Paestum. *Med. Forum 35*, s. 3-8.
 - 1982: *Acta Ophthalmologica 60 year. Acta Ophthal. 60*, s. 1-2.
 - 1982: Lægemedelkatalogets afsnit om øjenmidler. Stockholm, J., Norn, M.S., Schneider, T., 1982: Ophthalmologic effects of man-made mineral fibres. *Scand. J. Work environ health* 185-90.
 - Krautwald O. Chronic psychosis in epilepsy: A clinical investigation of 29 patients. *Acta Psychiat. Scand.* 1982; 66: 282-93.
 - Teasdale TW, Schulsinger H. Continuity of character neurosis from childhood to adulthood: A prospective longitudinal study. *Acta Psychiat. Scand.* 1982; 66: 491-98.
 - Korsgaard S. Epilepsy and psychosis. A review. *Acta Psychiat. Scand.* 1982; 66: 89-99.
 - Schulsinger F., Schulsinger H., Mednick SA., Teasdale TW. Behavioral Precursors of Schizophrenia Spectrum: A prospective study. *Arch. Gen.Psychiat.* 1982; 39: 658-64.
 - Schulsinger F., Teasdale TW, Schulsinger H., Feldman PH, Mednick SA. Perinatal Complications and Clinical Outcome within the Schizophrenia Spectrum. *Brit.J. Psychiat.* 1982; 140: 416-20.
 - Schulsinger F., Parnas J., Petersen TE, Schulsinger H., Teasdale TW, Mednick SA, Møller L. Cerebral Ventricular Size within Schizophrenia Spectrum. *Arch.Gen.Psychiat.* Submitted for publication.
 - Kætteren og psykiatrien. *Mdskr.prakt.lægeg.* 1982; IX: 556-71.
 - Behandling af stofmisbrug (signeret lederartikel) *U.f.L.* 1982; 144: 3761-62.
 - Welner J (ed.), Reisby N., Lunn V., Rafaelsen OJ, Schulsinger F. *Psykiatri - En tekstbog. 2. optryk. F.a.d.L. København* 1982. 702 pp.
 - Skrumsager SR. *Psykiatri. 5. udg. Nyt Nordisk Forlag. Arnold Busck. København* 1982.

3: Klinisk sektion IV: Kommunehospitalet

Publikationer:

- Gram L., Bendtsen KD, Parnas J., Flachs H. Controlled Trials in Epilepsy. A review. *Epilepsia* 1982; 23: 491-519.
- Bendtsen KD, Parnas J., Flachs H. Reviews of controlled trials of antiepileptic drugs. *Brit.J. Clin. Pract. Suppl.* 1982; 18: 159-63.
 - John RS, Mednick SA, Schulsinger F., Teacher Reports as a Predictor af Schizophrenia and Borderline Schizophrenia: A Bayesian Decision Analysis). *Journal of Abnormal Psychology* 1982; 91 no. 6: 399-413.
 - Knop J., Parnas J. *Psykiatri i USA. U.f.L.* 1982; 144/10: 748-50.
 - Medforfatter og redaktør af: På herberg i København. Hr. Berg (Ed.). En beskrivelse af klientellet på de københavnske herberger for mænd. Socialpolitisk Forlag, København 1982. 164 pp.
 - Fischer A. Duodenal ulcer, suicide, psychopathology and alcoholism. *Medical Digest Journal/Psychiatry* 1982; 5: 5.
 - Parnas J., Korsgaard S., Stigaard Jensen P.,

4: Klinisk sektion IV: Børnehospitalet på Fuglebakken

Publikationer:

- Berthelsen J.G., Skakkebæk N.E., von der Maase H., Sørensen B.L., Mogensen B. Screening for carcinoma in situ of the contralateral testis in 250 patients with germinal testis cancer. *Br Med J* 1982; 285: 1683-86.
- Eriksen HO, Clemmensen I., Hansen MS, Kaas Ibsen K. Plasma fibronectin concentration in normal subjects. *Scand J Clin Lab Invest* 1982; 42: 291-95.
- Funder J., Wieth JO, Arentlund Jensen H., Kaas Ibsen K. The sodium/lithium exchange mechanism in essential hypertension. Is it a sodium/proton exchanger? *Hypertension* 1982; 4: 703-09.
- Hjort T., Linnet L., Skakkebæk NE. Testicular biopsy: indications and complications. *Eur J Paediat* 1982; 138: 23-25.

- Kaas Ibsen K., Cohn J., Meinertz H., Schnohr P., Jensen G., Færgemann O. Plasma lipids in Danish schoolchildren from Copenhagen and the Faroe Islands. *Scand J Soc Med* 1982; suppl. 20: 41-52.
- Andersen PL. Autoantibodies in first degree relatives of patients with essential hypertension. *Danish Med Bulletin* 1982; 29: 366-67.
 - Smoking habits in 9000 Danish Schoolchildren. *Acta Pæd Scand* 1982; 71: 131-34.
 - Lous P., Andersen GE. Coronary Heart Risk Factors in Children, whose Fathers have died from Ischemic Heart Disease before Age 45. *Acta Pæd Scand* 1982; 71: 609-13.
 - Hansen B., Jensen J et al. Socialpædiatrien i Danmark. *Ugeskr Læg* 1982; 144: 48-53.
- Petersen KE, Sveigaard A., Damkjær Nielsen M., Dissing J. Heterozygotes and Cryptic Patients in Families of Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia (21-hydroxylase Deficiency) *Horm Res* 1982; 16: 151-59.
- Bille T., Brock Jacobsen B., Iversen T. X-linked Congenital Adrenal Hypoplasia, a Study of Five Generations of a Greenlandic Family. *Acta Pæd Scand* 1982; 71: 947-51.
- Sandbjerg Hansen M., Kaas Ibsen K. Concentrations of five plasma proteinase inhibitors in healthy school-age children and in children with familial risk of ischemic heart disease. *Scand J Clin Lab Invest* 1982; 42: 383-86.
- Skakkebæk NE, Berthelsen JG. Spermatogenesis. In: D. Innes Williams & C.G. Chrisholm (eds.). *Scientific Foundations of Urology*, 2nd Edition, Heinemann, London, 1982.
- Berthelsen JG, Müller J. Carcinoma in situ of the underscending testis. *The Urologic Clinics of North America* 1982; 9: 377-86.
 - Normal og forsinket pubertetsudvikling. *Månedsskrift for Praktisk Lægegerning* 1982; 60: 671-78.
- Skinhøj P., Kaas Ibsen K., Kryger P. Viral hepatitis in danish children. Disappearance of an infection from its previons reservoir. *Arc Dis Child* 1982; 57: 146-48.
- chronic lymphocytic leukaemia. *Scand J Haematol* 1982; 29: 405-10.
- Videbæk Aa, Christensen B.E., Jønsson V. The spleen in health and disease. København: FADL's forlag 1982.
- Neuromedicinsk afdeling:*
- Publikationer:*
- Bakke M., Tfelt-Hansen P., Olesen J., Møller E. Action of some pericranial muscles during provoked attacks of common migraine. *Pain* 1982; 14: 121-35.
- Clifford T., Lauritzen M., Bakke M., Olesen J., Møller E. Electromyography of pericranial muscles during treatment of spontaneous common migraine attacks. *Pain* 1982; 14: 137-47.
- Henriksen L., Krabbe A.Æ., Tfelt-Hansen P., Lauritzen M., Olesen J. Attacks of common migraine or Hortons headache may not be accompanied by changes in regional cerebral blood flow. In: Höfer R., Bergman H. eds., *Radioaktive Isotope in Klinik und Vorschung*. Vienna: H. Egerman 1982; 15: 143-49.
- Jensen K., Tfelt-Hansen P., Vendsborg P., Lauritzen M., Olesen J. Chlormezanone in the treatment of migraine attacks. A double blind comparison with diazepam and placebo. *Acta Neurol Scand* 1982; 65 Suppl 90: 81-82.
- Krabbe A.Æ., Olesen J. Effect of histamine on regional cerebral blood flow in man. *Cephalalgia* 1982; 2: 15-18.
- Lous I., Olesen J. Evaluation of pericranial tenderness and oral function in patients with common migraine, muscle contraction headache and 'combination headache'. *Pain* 1982; 12: 385-93.
- Olesen J. Effects of circulating monoamines and related substances on rCBF in man. In: Heistad DD, Marcus ML eds *Cerebral blood flow. Effect of nerves and neurotransmitters*. New York: Elsevier 1982; 183-88.
- Larsen B. Cerebral blood flow in migraine. Is ischemia involved ? In: Clifford Rose F., Amery W. eds. *Cerebral hypoxia in the pathogenesis of migraine*. London: Pitman 1982: 53-73.
 - Is ischemia involved in the pathogenesis of migraine? *Pathol Biol (Paris)* 1982; 30: 318-324.
 - Lauritzen M. Regional cerebral blood flow in induced and spontaneous attacks of common migraine. *Acta Neurol Scand* 1982; 65 Suppl. 90: 72-73.
- Skagen K., Jensen K., Henriksen O., Knudsen L. Sympathetic reflex control of subcutaneous blood flow in tetraplegic man during postural changes. *Clin Sci* 1982; 62: 605-09.
- Skärby T., Tfelt-Hansen P., Gjerris F., Edvinsson L.,

5: Klinisk sektion V: Københavns Amts sygehus i Gentofte

Medicinsk afdeling C:

Publikationer:

- Jacobsen V., Theilade K., Videbæk Aa. Two additional cases of coexisting polycythæmia vera and

- Olesen J. Characterization of 5-Hydroxytryptamine receptors in human temporal arteries; comparison between migraine sufferers and non-sufferers. *Ann Neurol* 1982; 12: 272-77.
- Tfelt-Hansen P., Eickhoff J.H., Olesen J. The duration of the biological effect of ergotamine tartrate. In: Critchley M., Friedman AP, Sicuteri F., Corini S eds *Adv Neurol* New York: Raven Press 1982; 33: 315-19.
- Eickhoff J.H., Olesen J. Mechanism of ergotamine induced decrease of peripheral systolic bloodpressure in man. *Acta Pharmacol Toxicol* 1982; 51: 122-25.
- Patologisk-anatomisk Institut:*
- Publikationer:*
- Harvald B., Hansen JPH, eds. Circumpolar Health 81. Proceedings of 5th International Symposium on Circumpolar Health. Oulu: Nordic Council for Arctic Medical Research, 1982.
- Kromann N., Nielsen NH, Hansen JPH. Skin cancer in Greenland. *J Cancer Res Clin Oncol* 1982; 104.
- Nielsen NH, Jens OA, Hansen JPH. Maligne øjnetumorer i Grønland. *Ugeskr læger* 1982; 144: 541-2.
- Hansen JPH. Lung cancer in Greenland. Selected epidemiological, pathological, and clinical aspects. *J Cancer Res Clin Oncol* 1982; 104: 295-305.
- Schrøder M., Willumsen H., Hansen JPH, Hansen OH. Peritoneal adhesion formation after the use of oxidized cellulose (Surgicel^R) and gelatin sponge (Spongostan^R) in rats. *Acta Chir Scand* 1982; 148: 595-6.
- Øjenafdelingen:*
- Publikationer:*
- Carstensen L.L., Frost-Larsen K., Fugleberg S., Nerup J. Does pregnancy influence the prognosis of uncomplicated insulin-dependent diabetes mellitus? *Diabetes Care* 1982; 5/1: 1-5.
- Frost-Larsen K., Starup K. The clinical value of nyctometry in children with long-standing insulin-dependent diabetes mellitus. A preliminary report. *Pediatr. adolesc. Endocr.* 1981; 9: 89-94.
- Gimsing P., Frost-Larsen K., Isager H., Manthorpe R., Prause J.U. Cobalamin-binding proteins in serum and saliva from patients with Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatology* 1982; 11: 1-4.
- Henning V., Flødelius H., Simonsen S.E. Bilateral symmetrical sectoral pigmentary retinopathy. A report on a case with 17-year follow-up and on a new case. *Acta Ophthalmol.* 1981; 59: 909-16.
- Isager H., Frost-Larsen K., Manthorpe R., Prause J.U. Sjögren's syndrome. *Ugeskr. f. L* 1981; 143/49: 3296-3301.
- Larsen H-W. The ocular fundus. W.B. Saunders Company, USA 1982.
- Lauritzen T., Frost-Larsen K., Larsen H-W et al. Effect of 6 month of strict metabolic control on eye and kidney function in insulin-dependent diabetics with background retinopathy. *The Lancet* 1982: 121-24.
- Manthorpe R., Frost-Larsen K., Isager H., Prause J.U. Sjögren's syndrome. A review with emphasis on immunological features. *Allergy* 1981; 36: 139-53.
- Manthorpe R., Frost-Larsen K., Isager H., Prause J.U. Lack of lacrimal gland improvement by NA-872 in Sjögren's syndrome. *Acta Ophthalmol.* 1981; 59: 428-29.
- Manthorpe R., 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 Rheumatology* 1981; 10: 177-80.
- Øreafdelingen:*
- Publikationer:*
- Bonding, P., Tos, M., Poulsen, G., 1982: Unilateral insertion of grommets in bilateral secretory otitis media. *Acta Otolaryng. Suppl.* 386, s. 161.
- Bretlau, P., Thomsen, J., Tos, M., Johnsen, N.J., 1982: Placebo Effect in Surgery for Menière's Disease. A Double-Blind Placebo-Controlled Study on Endolymphatic Sac Shunt Surgery. *Adv. Oto-Rhino-Laryng.* 28: s. 146.
- Causse, J.-B., Causse, J., 1982: Modification with NaF in Disequilibrium of Otospongiotic Origin. *Adv. Oto-Rhino-Laryng.* 28: s. 73.
- Chevance, L.G., Causse, J., Jørgensen, M. Balslev., 1982: Bone Resorption in Otospongiosis. *Amer. J. Otol.* 3: s. 209.
- Sørensen, C., Hjort, Jørgensen, M., Balslev, Dabelsteen, E., 1982: Bone resorption in human cholesteatomas. Experimental in vivo investigations in the immunodeficient »nude« mice. *Ann. Otol.* 92 (2): s. 131.
- Brünner, S., Berrett, A., Tos, M., 1982: Tomography and Xerotomography in Reconstructive Middle Ear Surgery of Cholesteatoma. *Eur. J. Radiol.* 2: s. 99.
- Causse, J., Uriel, J., Berges, J., Shambaugh, G.E., Bretlau, P., Causse, J.-B., 1982: The enzymic mechanism of the otospongiotic disease and NaF on the enzymatic balance. *Amer. J. Otol.* 3: s. 297.

- Hansen, O.P., Sørensen, Chr. Hjort, Astrup, L., 1982: Episodic autoimmune haemolytic anaemia and thrombocytopenia (Evans' syndrome) in selective IgA deficiency. *Scand. J. Haematol.* 29: s. 265.
- Hastrup, N., Bretlau, P., Kroghdahl, A., Melchior, H., 1982: Oncocytomas of the salivary glands. *J. Laryng. Otol.* 96: s. 1027.
- Holm-Jensen, S., Tos, M., Sørensen, Chr. Hjort, Plate, S., Thomsen, J., 1982: Pathology of the tympanic membrane in six-year old children. *Acta Otolaryng. Suppl.* 386: s. 152.
- Koefoed-Nielsen, B., Tos, M., 1982: Posttraumatic sensori-neural hearing loss. A prospective long term study. *ORL* 44: s. 206.
- Larsen, P., Tos, M., 1982: Development of the ciliary epithelium in human nose. *Rhinology*, 20: s. 138.
- Plate, S., Sørensen, Chr. Hjort, Holm-Jensen, S., Tos, M., 1982: Catarrhalia as a risk factor in the development of secretory otitis media in preschool children. *Acta Otolaryng. Suppl.* 386: s. 138.
- Rasmussen, N., Bentzen, K., Thomsen, J., Tos, M., 1982: Patient specific cell-mediated immunity against human acoustic neuroma extract. *Acta Otolaryng.* 94: s. 261.
- Siim, Chr., Valentin, N., Bretlau, P., 1982: Jet-ventilation til direkte laryngoskopi. *Ugeskr. Læg.* 144: s. 1606.
- Sørensen, Chr. Hjort, 1982: Secretory IgA enzyme immunoassay. Application of a model for computation of the standard curve. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 42: s. 577.
- 1982: The ratio of secretory IgA to IgA in middle ear effusions and nasopharyngeal secretions. *Acta Otolaryng. Suppl.* 386: s. 91.
- Holm-Jensen, S., Tos, M., 1982: Middle ear effusion and risk factors. *J. Laryng. Otol.* 11: s. 46.
- Thomsen, J., Saxtrup, O., Tos, M., 1982: Quantitated determination of proteins in perilymph in patients with acoustic neuromas. *ORL* 44: s. 61.
- Saxtrup, O., Tos, M., 1982: Spinal proteins in patients with acoustic neuromas. *ORL* 44: s. 66.
- Tos, M., Hancke, A.B., Melchior, H., 1982: Tympanometric screenings in children followed from birth to age 4. Results of eleven repetitive evaluations. *Acta Otolaryng. Suppl.* 386: s. 155.
- Tos, M., Nielsen, M., Jørgensen, M. Balslev., 1982: Bone destruction in inflammatory diseases of the ear. In: Sadé, J. (Ed.): Cholesteatoma and Mastoid Surgery. Kugler (Amsterdam): s. 397.
- Tos, M. 1982: Goblet cells and glands in the nose and paranasal sinuses. In: Proctor, D., Andersen, J. (Eds.): The Nose. Upper Airway physiology and the atmospheric environments. Elsevier, Amsterdam: s. 99.
- 1982: Short- and long-term results with ossiculoplasty in cholesteatomatous ears. In: Sadé, J. (Ed.): Cholesteatoma and Mastoid Surgery. Kugler (Amsterdam): s. 547.
- 1982: Should cholesteatoma be considered a dangerous disease? In: Sadé, J. (Ed.): Cholesteatoma and Mastoid Surgery. Kugler (Amsterdam): s. 73.
- 1982: Can cholesteatoma be prevented? In: Sadé, J. (Ed.): Cholesteatoma and Mastoid Surgery. Kugler (Amsterdam): s. 591.
- 1982: Mastoid pneumatization. A critical analysis of the hereditary theory. *Acta Otolaryng.* 94: s. 73.
- 1982: Treatment of cholesteatoma in children. A long-term study of results. *Amer. J. Otol.* 4: s. 189.
- 1982: Mellemørekirurgi. *Nordisk Medicin* 97: s. 20.
- 1982: Modification of combined-approach tympanoplasty in attic cholesteatoma. *Arch. Otolaryng.* 108: s. 772.
- 1981: The sites of secretion production in chronic otitis media. in: Surján, L., Bodó, G. (Eds.): Proceedings, XIIth World Congress, Budapest. Hung. Academy of Sciences, Budapest: s. 375.
- Holm-Jensen, S., Sørensen, Chr. Hjort, Mogensen, C. 1982: Spontaneous course and frequency of secretory otitis in four-year-old children. *Arch. Otolaryng.* 108: s. 4.
- Melchior, H., Thomsen, J., Plate, S. 1982: Changes of the drum in untreated secretory otitis and chronic tubal dysfunction. *Acta Otolaryng. Suppl.* 386: s. 149.

6: Klinisk sektion V: Københavns Amts sygehus i Glostrup

Medicinsk afdeling C:

Publikationer:

- International Collaborative Group: Circulating Cholesterol Level and Risk of Death From Cancer in Men Aged 40 to 69 Years. Experience of an international Collaborative Group. *JAMA* 1982; 248: 2853-59.
- Pedersen Asger, Schroll Marianne. Intervention ved iskæmisk hjertesygdom og myokardieinfarkt. I. Intervention gennem risikofaktorerne, *Ugeskrift for Læger*, 1982, 144; 2139-46.
- Schroll Holtnagel. Blood Pressure Response During Exercise: Proceedings from a Symposium in Ed.: Poul Ebbe Nielsen: *Acta Med. Scan. Supplementum* 1982; 670.
- Causes of hospitalisation in different age intervals A ten-year prospective study, 1964-1974, of car-

diovascular risk factors in men and women from the Glostrup population born in 1914. *Dan. Med. Bull.*, 1982; 29: 213-52.

A longitudinal epidemiological survey of relative weight, age 25, 50 and 60, in the Glostrup population of men and women, born in 1914. Ten-year mortality and ten-year incidence of cardiovascular manifestations in relation to relative weight, age 50 and 25. (Disputats, forsvaret 1982). *Dan. Med. Bull.*, 1981 28; 106-16.

Sørensen, K.H., Sivertsen J., Schroll M., Gjørup S. A socio-medical population study of the elderly in the city of Copenhagen 1978/79. *Dan. Med. Bull* 1982; 29: 274-80.

Medicinsk afdeling F:

Publikationer:

Andersen BN, Krarup T., Pedersen NT, Faber OK, Hagen C., Worning H. Beta cell function in patients with chronic pancreatitis and its relation to exocrine pancreatic function. *Diabetologia* 1982; 23; 86-89.

– de Magistris L., Rehfeld JF. Radioimmunochemical quantitation of sulfated and non-sulfated gaatrans in serum. *Clin Chim Acta* 1982; 126; 209-19.

– Pedersen NT, Scheel J., Worning H. Incidence of alcoholic chronic pancreatitis in Copenhagen. *Scand J Gastroent* 1982; 17; 247-52.

– Scheel J., Rune SJ, Worning H. Exocrine pancreatic function in patients with dyspepsia. *Hepato-Gastroenterol* 1982; 29; 35-7.

Pedersen NT, Andersen BN, Pedersen G., Worning H. Chronic pancreatitis in Copenhagen. A retrospective study of 64 consecutive patients. *Scand J. Gastroent* 1982; 17; 925-31,

7: Klinisk sektion V: Københavns Amts sygehus i Herlev

Fysiurgisk afdeling:

Publikationer:

Graudal H., Sørensen K. Reumatologi. – Munksgaard, København, 1982; 85-110.

Sørensen K. Seven years' therapy with tolfenamic acid. *VOX* 1982; 4; 61-66.

Gynækologisk-obstetrisk afdeling G:

Publikationer:

Andersen A.N., Schiøler V., Bennett P., Hertz. J. Effect of metoclopramide induced hyperprolactinemia of the gonadotrophic response to LRH and oestradiol. *Acta Endocrinol* 1982; 100: 1-9.

– Tabor A., PRL, TSH, LH and GH responses to metoclopramid and breast-feeding in normal and hyperprolactinemic women. *Acta Endocrinol* 1982; 100: 177-83.

– Schiøler V. Influence of breast-feeding pattern on the pituitary-ovarian axis of women in an industrialized community. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 673-7.

– Lund-Andersen C., Larsen JF et al. Suppressed prolactin but normal neurophysin levels in cigarette smoking breast-feeding women. *Clin Endocrinology* 1982; 17: 363-8.

– Pedersen H., Djursing H., Andersen BN, Friesen HG. Bioactivity of prolactin in a woman with an excess of large molecular size prolactin, persistent hyperprolactinemia and spontaneous conception. *Fertil Steril* 1982; 38: 625-8.

– Lund-Andersen C., Henriksen E., Vogelius J. Cigarettrygningens indflydelse på graviditet, fødsel, amning og amenoreperiode. *Ugeskr Læger* 1982; 144: 2115-8.

Andersen KV, Andersen SV, Munck O., Larsen JF, Nielsen SL, Kjeldsen H. Perfusion of the intervillous space of the human placenta measured with ^{99m} technetium labelled human serum albumin. *Clinical Physiology* 1982; 2: 89-95.

Bergert A., Larsen JF, Pedersen PH, Rank F. Cone Biopsy of Cervix by Laser. *Lancet* 1982; I: 222.

– Larsen J.F., Pedersen P.H., Olesen M.B., Aarup J. CO₂ laser i gynækologi. *Ugeskr Læger* 1982; 144: 3350-3.

Jacobsen B., Rasmussen K., Bostofte E. Svær akut præeklamsi. *Ugeskr Læger* 1982; 144: 2020-1.

Johansen K., Andersen AN, Kampmann JP, Hansen JM, Mortensen H. Excretion of methemazole in human milk. *European J Clin Pharmacol* 1982; 23: 339-41.

– Kampmann JP, Mølholm JH, Andersen AN, Helweg J. Udskillelsen af antithyroide stoffer i modermælk. *Ugeskr Læger* 1982; 144: 1635-7.

Larsen JF, Stigningen i frekvensen af kejsersnit og instrumentelle forløsninger. *Ugeskr Læger* 1982; 144: 414-5.

– , Bergert A., Pedersen PH, Olesen MB. CO₂-laser i gynækologi. *Ugeskr Læger* 1982; 144: 3346-9.

Meyhoff HH, Walter S., Gerstenberg T., et al. Incontinence Surgery in Females with Motor Urge Incontinence. In: Zinner NR, Sterling AM, eds. *Female Incontinence*. New York: Alan R Liss, 1982: 347-50.

Walter S., Olesen KP, Hald T., Jensen HK, Peder-
sen PH. Urodynamic Evaluation after Vaginal
Repair and Colposuspension. *Br J Urology* 1982;
54: 377-80.

Klinisk-kemisk afdeling:

Publikationer:

- Diedrich K., Evans SE, Gibitz HJ, Helbing AH,
Kynast G., Heinze T., Liedtke B., Lorenz U.,
Martens G., Schlebusch H., Schiøler V., Bouche-
louche P., Siggaard-Andersen O., Sirowey H.,
Weihs D., Kessler A.Ch, Beutler HO. Enzymati-
sche Lezithinbestimmung in Fruchtwasser zur an-
tepartalen Lungenreifeidiagnostik – Eine Multi-
zentrische Studie. *Z Geburtsh Perinat* 1982; 186:
19-26.
- Thode J., Børresen T., Nistrup Madsen S. Parathy-
reoidea hormons renale virkning hos normale og
patienter med pseudohypoparathyroidisme.
Ugeskr Læg 1982; 144: 1771-4.
- Nistrup Holmegaard S. Pseudohypoparathyroi-
dism type II? korrespondance, *Ugeskr Læg* 1982;
144: 2658-9.
- Wandrup J., Aas F., Siggaard-Andersen O. Evalua-
tion of a new semiautomatic electrode system for
simultaneous measurement of ionized calcium
and pH. *Scand J Clin Lab Invest* 1982; 42, 407-
415.

Medicinsk-gastroenterologisk afdeling C:

Publikationer:

- Andersen J., Hohwy E., Riis P. Lægeforeningens
publikationenquete 1981. *Ugeskr Læger* 1982;
144: 1503.
- Antonsen S., Hansen MGJ, Bukhave K., Rask-
Madsen J. The influence of a new selective 5-HT₂
receptor antagonist (ketanserin) on jejunal pro-
staglandin E₂ release and ion secretion due to ma-
lignant carcinoid syndrome (abstr). *Gut* 1982;
23:A 887.
- Binder V., Riis P. Colitis ulcerosa – blødende tyk-
tarmsbetændelse. *Månedsskr Prakt Lægegern*
1980; 60: 321-33.
- Riis P. International Symposium on Inflammato-
ry Bowel Diseases. *Ugeskr Læger* 1982; 144: 248-
9.
- Riis P. International Crohn's disease assessment
workshop. *Ugeskr Læger* 1982; 144: 1786-7.
- Bukhave K., Rask-Madsen J., Bekker C., Hess-
Thaysen E., Möllmann KM. Possible role of pro-
staglandins in Ménétrier's disease (abstr). *Scand*
J Gastroenterol 1982; 17/Suppl. 78: 46.

- Rask-Madsen J. The effect of ethacrynic acid on
the prostaglandin E₂ mediated active Cl secretion
by the isolated human jejunum (abstr). *Scand J*
Gastroenterol 1981; 16: 1100.

CIOMS. Proposed guidelines for biomedical re-
search involving human subjects: a joing project
of the World Health Organisation and the Council
for International Organizations of Medical Scien-
ces. Geneva: CIOMS 1982.

Den centrale videnskabetiske komité. Beretning for
1980-81. København: Forskningssekretariatet
1982.

Harder R, Riis P. Endoskopi med metalinstrumenter
uden »det kolde gys«. *Ugeskr Læger* 1982; 144:
484.

Hohwy E., Riis P. Tillykke med de 125 år. *Ugeskr*
Læger 1982; 144: 2549.

– Riis P. Bibliotek for Læger. *Ugeskr Læger* 1982;
144: 20-32.

Hovendal CP, Bech K., Bekker C., Bukhave K.,
Rask-Madsen J. Release of prostaglandin E₂ into
gastric juice during stimulation of muscarinic and
gastrinergic receptors in dogs and humans
(abstr). *Scand J Gastroenterol* 1981; 16: 1099.

– Bech K., Bukhave K., Rask-Madsen J. Effect of
indomethacin on prostaglandin E₂, gastric acid
secretion, and gastric antral motility of beagle
dogs (abstr). *Scand J Gastroenterol* 1982;
17/Suppl. 78:337.

Johansen KS, Borregaard N., Koch C., Taudorff, E.,
Wandall, JH, Repine JE. Chronic granulomatous
disease presenting as xanthogranulomatous pye-
lonephritis in late childhood. *J Pediatrics* 1982;
100: 98-100.

Rask-Madsen J., Bukhave K., Rørbæk Madsen PE,
Bekker C. Effect of carbenoxolone on prostaglan-
din E₂ levels in gastric juice during shamfeeding
and pentagastrin stimulation (abstr). *Scand J*
Gastroenterol 1982; 17/Suppl. 78:42.

Riis P. Videnskabetiske komiteer: baggrund og or-
ganisation. I: Jensen O., Juul P., eds. *Lægemidler:*
registrering og klinisk afprøvning. København:
MEDIF 1982; 86-93.

– How therapeutic decisions are motivated. I: Tyg-
strup N., Lachin JM., Juhl E., eds. *The randomi-
zed clinical trial and therapeutic decisions.* New
York – Basel: Dekker 1982:3-11.

– Etske konventioner og deklarationer: praktisk be-
tydning for læger og lægelige sammenslutninger.
Månedsskr Prakt Lægegern 1982; 60: 712-21.

– Journalindsigt: pro et contra. I: Vejlsgaard R., ed.
Medicinsk Årbog 1982. København: Munksgaard
1982: 41-3.

– Lægers samarbejde med medier. I: Vejlsgaard R.,
ed. *Medicinsk Årbog* 1982. København: Munks-
gaard 1982: 215-9.

– Scientific co-operation between developed and de-

- veloping countries. *Acta Med Scand* 1982; 211: 321-2.
- The Nordic scientific profile in medicine. *Acta Med Scand* 1982; 211: 145-6.
 - Experiences with committees and councils for research ethics in Scandinavia. *Det norske videnskapsakademi* 1982. Udg. i bogform af Alan R. Liss' forlag, New York.
 - Elitarisme og folkelighed i videnskab og kunst. Festforel. ved Århus universitets årsfest 1982. Offentliggjort i *Jyllandsposten* 4. sept. 1982.
 - Long-term management of ulcerative colitis: therapy - critical evaluation. Indledningsforedrag ved 7. verdenskongres i gastroenterologi, Stockholm 1982. Publiceres i bogform.
 - Scope of ethical review. I: Bankowski Z, Howard-Jones N., eds. *Human experimentation and medical ethics*. Geneva: CIOMS 1982: 226-30.
 - Etik og forskning i Grønland. *Ugeskr Læger* 1982; 144: 1629-30.
 - Forebyggelse mod akut bjergsyge. *Ugeskr Læger* 1982; 144: 1405.
 - Forskningsrådets folder og frister. *Ugeskr Læger* 1982; 144: 1044.
 - Globalt samarbejde om den medicinske videnskabetik. *Ugeskr Læger* 1982; 144: 1236-7.
 - Musfælde-teknikken. *Ugeskr Læger* 1982; 144: 3528.
- Wandall JH. Function of polymorphonuclear neutrophilic leucocytes: comparison of leucocytes from blood and exudate in healthy volunteers. *Acta path microbiol scand* 1982; (sect C) 90: 7-13.
- Binder V. Leucocytes function in Crohn's disease. Studies on the mobilization using a quantitative skin window technique and the function of circulating polymorphonuclear leucocytes in vitro. *Gut* 1982; 23: 173-80.
 - Binder V. Leucocyte function in ulcerative colitis: quantitative leucocyte mobilization to skin windows and in vitro function of blood leucocytes. *Gut* 1982; 23: 758-65.
 - Leucocyte mobilization and function in vitro of blood and exudative leucocytes after herniotomy. *Brit J Surg* 1982; 69: 669-72.
- and microbial antigens, and production of immunoglobulins stimulating thyroid adenylate cyclase in Graves' disease. *Acta Endocrinol* 1982; 100: 252-55.
- Bliddal H., Hansen J.M., Rogowski P., Johansen K., Friis T. & Siersbæk-Nielsen K. ¹³¹I treatment of diffuse and nodular toxic goitre with or without antithyroid agents. *Acta Endocrinol* 1982; 99: 517-21.
- Bech K., Feldt-Rasmussen U., Thomsen M., Ryder L.P., Hansen J.M., Siersbæk-Nielsen K. & Friis T. Thyroid-Stimulating Immunoglobulins in Hashimoto's Thyroiditis Measured by Radioreceptor Assay and Adenylate Cyclase Stimulation and Their Relationship to HLA-D Alleles. *J Clin Endocrinol and Metabolism* 1982; 55: 995-98.
 - Bech K., Petersen P.H., Siersbæk-Nielsen K. & Friis T. Evidence of a correlation between thyrotrophin receptor binding inhibition and thyroid adenylate cyclase activation by immunoglobulins in Graves' disease before and during long-term antithyroid treatment. *Acta Endocrinol* 1982; 101: 35-40.
- Boesen F., Andersen E.B., Kanstrup I.-L., Hesse B. & Christensen N.J. Behandling af invaliderende ortostatisk hypotension med pindolol ved diabetisk autonom neuropati. *Ugeskr Læger* 1982; 144: 2335-38.
- Andersen E.B., Kanstrup I.-L., Hesse B. & Christensen N.J. Treatment of diabetic orthostatic hypotension with Pindolol. *Acta Neurol Scand* 1982; 66: 386-91.
- Bouchenlouché P., Brocks K., & Godtfredsen J. Kardial status hos unge toptrænede sportsmænd. *Ugeskr Læger* 1982; 144: 2482-84.
- Christensen N.J. Katekolaminernes patofysiologi. *Ugeskr Læger* 1982; 144: 453-60.
- Sympathetic nervous activity and age (Editorial). *Eur J Clin Invest* 1982; 12: 91-92.
- Christensen N.J. Catecholamines and essential hypertension (Editorial). *Scand J Clin Lab Invest* 1982; 42: 211-15.
- Christiansen J.S., Gammelgaard J., Frandsen M., Ørskov H. & Parving H.-H. Kidney function and size in insulin-dependent diabetics before and during growth hormone administration for one week. *Diabetologia* 1982; 22: 333-37.
- Døssing M. & Andreassen P.B. Drug induced liver diseases. An analysis of 572 cases of hepatotoxicity reported to the Danish Board of Adverse reactions to drugs. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 205-11.
- Faris J., Agerskov K., Henriksen O., Lassen N.A. & Parving H.-H. Decreased distensibility of a passive vascular bed in diabetes mellitus: An indicator of microangiopathy. *Diabetologia* 1982; 23: 411-14.

Medicinsk-endokrinologisk afdeling F:

Publikationer:

- Andersen I., Christensen E.S. & Godtfredsen J. Thoraxkirurgi, 2. udgave. FADL's forlag 1982.
- Bech K., Feldt-Rasmussen U. & Madsen S.N. Acute changes in thyroid stimulating immunoglobulins (TSAb) during subtotal thyroidectomy. *Clinical Endocrinology* 1982; 16: 235-42.
- Andersen V. & Madsen S.N. In vitro lymphocyte proliferation in response to polyclonal activators

- Feldt-Rasmussen U., Bech K., Date J., Petersen P.H., Johansen K. & Madsen S.N. Thyroid stimulating antibodies, thyroglobulin antibodies and serum proteins during treatment of Graves' disease with radioiodine or propylthiouracil. *Allergy* 1982; 37: 161-67.
- Date J., Bech K. & Johansen K. A prospective study of serum thyroglobulin and its antibody during treatment with radioiodine or propylthiouracil of patients with Graves' disease. *Acta Endocrinol* 1982; 99: 379-85.
- Petersen P.H., Date J. & Madsen C.M. Serum thyroglobulin in patients undergoing subtotal thyroidectomy for toxic and non-toxic goitre. *J Endocrinol Invest* 1982; 5: 161-64.
- Blichert-Toft, Christiansen C. & Date J. Serum thyroglobulin and its antibody following thyroid resection for Graves' disease. *Eur J Clin Invest* 1982; 12: 203-08.
- Serum thyroglobulin and thyroglobulin antibodies in thyroid disorders. Methodological and clinical aspects. In: *Thyroid diseases*, Ed. C Beckers, Pergamon Press, France 1982: 59-73.
- Gjerris A., Jensen E., Christensen N.J. & Rafaelsen O.J. Adrenaline and noradrenaline in psychiatric disorders. In: *Biological Psychiatry* (Eds. C. Perris, G. Struwe & B. Jansson). Elsevier/North-Holland 1981; 565-68.
- Godtfredsen J. Atrial fibrillation: Course and prognosis, a follow-up study of 1212 cases. In: *Atrial fibrillation*. Ed. H.E. Kulbertus, S.B. Olsson and M. Schlepper. Hässle, Möllendal, Sweden 1982; 134-45.
- & Sigurd B. Hospitalsbehandling af akut myokardieinfarkt. In: *Akut myokardieinfarkt* (Ed.B. Sigurd) FADL's forlag 1982; 61-63.
- Behandling af hjerteinsufficiens ved akut myokardieinfarkt. In: *Akut myokardieinfarkt* (Ed. B. Sigurd) FADL's forlag 1982; 99-112.
- & Hjelms E. Kardiiovaskulære sygdomme. In: *Basisbog i medicin og kirurgi*, Munksgaard 1982; 263-316.
- Hegedüs L. & Nørgaard T. Retroperitoneal tumor som årsag til hypoglykæmi. *Ugeskr Læger* 1982; 144: 2866-67.
- Hertel J., Christensen N.J., Pedersen S.A. & Kühl C. Plasma noradrenaline and adrenaline in infants of diabetic mothers at birth and at two hours of age. *Acta Pædiatr Scand* 1982; 71: 941-45.
- Hilsted J., Galbo H., Christensen N.J., Parving H-H & Benn J. Hemodynamic changes during graded exercise in patients with diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia* 1982; 22: 318-23.
- Holmegaard S.N. Measurement of Cyclic AMP in Clinical Investigations. *Disputats*. *Acta Endocrinol* 1982; 101: suppl. 249.
- Ibsen H., Christensen N.J., Rasmussen S., Hollnagel H., Nielsen M.D. & Giese J. The influence of chronic high alcohol intake on blood pressure, plasma noradrenaline concentration and plasma renin concentration. *Clin Sci* 1981; 61: 377-79.
- Jensen G. & Sigurd B. Betablokade efter akut myokardieinfarkt. In: *Akut myokardieinfarkt* (Ed.B. Sigurd) FADL's forlag 1982; 185-91.
- Johansen K., Granlien M., Holst J.J., Dige-Petersen H., Jørgensen J.H., Østrup E.-L., Christiansen J.S. & Binder C. The effects of physical training on glucose tolerance, insulin and glucagon responses in non-insulin dependent diabetics. In: *Diabetes and Exercise*. Ed. Berger, Christacopoulos, Wahren. Current problems in clinical biochemistry: 11. Hans Huber Publ. Bern-Stuttgart-Vienna 1982.
- Andersen A.N., Kampmann J.P., Hansen J.M. & Mortensen H.B. Excretion of Methimazole in Human Milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 23: 339-41.
- Kampmann J.P., Hansen J.M., Andersen A.N. & Helweg J. Udskillelsen af antityreoide stoffer i modermælk. *Ugeskr Læger* 1982; 144: 1635-37.
- Jørgensen P.H. P-piller og thyreoideasygdom. *Ugeskr Læger* 1982; 144: 41-42.
- Kampmann J.P., Svendsen T.L., Skovsted L. & Hansen J.M. Beta-2-adrenoceptor agonists and thyroid hormones. *Brit J Clin Pharmacol* 1982; 14: 447-48.
- & Hansen J.M. Creatinine clearance, different methods of determination. A reply. *Brit J Clin Pharmacol* 1982; 13: 261-62.
- Lindholm J., Winkel P., Brodthagen U. & Gyntelberg F. Coronary Risk Factors and Plasma Sex Hormones. *Amer J Med* 1982; 73: 648-51.
- Madsbad S., Hilsted J., Krarup T., Sestoft L., Christensen N.J., Faber O.K. & Tronier B. Hormonal, metabolic and cardiovascular responses to hypoglycemia in type 1 (insulin-dependent) diabetes with and without residual B-cell function. *Diabetologia* 1982; 23: 499-503.
- Madsen J.K. & Sigurd B. Ventrikulære arytmier, hypokaliæmi og lidocainbehandling ved akut myokardieinfarkt. In: *Akut myokardieinfarkt* (Ed.B. Sigurd) FADL's forlag 1982; 71-75.
- Mogensen C.E., Christensen C.K., Christensen N.J., Gundersen H.J.G., Jacobsen F.K., Pedersen E.B. & Vittinghuus E. Renal protein handling in normal, hypertensive and diabetic man. *Contr Nephrol* 1981; 24: 139-52.
- Nielsen S.L., Parving H.-H. & Hansen J.M. Myxedema and Raynaud's phenomenon. *Acta Endocrinol* 1982; 101: 32-34.
- Pedersen A.K., Jakobsen P., Kampmann J.P. & Hansen J.M. Clinical Pharmacokinetics and Potentially Important Drug Interactions of Sulphinpyrazone. *Clin Pharmacokin* 1982; 7: 42-56.

- Pedersen E.B., Rasmussen A.B., Christensen N.J., Johannesen P., Lauritsen J.G., Kristensen S. & Wohler M. Plasma noradrenaline in preeclampsia, essentiel hypertension in pregnancy and normotensive pregnant control subjects. *Acta Endocrinol* 1982; 99: 594-600.
- Christensen N.J., Christensen P., Johannesen P., Kornerup H.J., Kristensen S., Lauritsen J.G., Leyssac P.P., Rasmussen A.B. & Wohler M. Prostaglandins, catecholamines, renin and aldosterone during hypertensive and normotensive pregnancy. *Clin and Exper Hyper - Theory and Practice* 1982; A4 (9 & 10): 1453-67.
- Perrild H., Hansen J.M., Hegedüs L., Rytter L., Holm B., Gundtofte E. & Johansen K. Triiodothyronine and thyroxine treatment of diffuse non-toxic goitre evaluated by ultrasonic scanning. *Acta Endocrinol* 1982; 100: 382-87.
- Ring-Larsen H., Hesse B., Henriksen J.H. & Christensen N.J. Sympathetic nervous activity and renal and systemic hemodynamics in cirrhosis: Plasma norepinephrine concentration, hepatic extraction, and renal release. *Hepatology* 1982; 2: 304-10.
- Sigurd B., Andersen E.D., Andersen J.D. & Sandøe E. Medikamentel arytmibehandling - Status og fremtidsperspektiver. *Nord Med* 1982; 97: 237-41.
- Sonne B., Galbo H. & Christensen N.J. Sympathoadrenal and metabolic responses to graded exercise in rats. *Int J Sports Med* 1981; 2: 212-15.
- Tode J., Børresen T. & Madsen S.N. Parathyreoideahormons renale virkning hos normale og patienter med pseudohypoparathyroidisme. *Ugeskr Læger* 1982; 144: 1771-74.
- Trap-Jensen J., Carlsen J.E., Hartling O.J., Svendsen T.L., Tangø M. & Christensen N.J. Beta-adrenoceptor blockade and psychic stress in man. A comparison of the acute effects of labetalol, metoprolol, pindolol and propranolol on plasma levels of adrenaline and noradrenaline. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 13: 391S-95S.

Røntgenafdelingen:

Publikationer:

- Brünner N., Spang-Thomsen M. Investigations on hormone dependency of human mammary carcinomas transplanted into nude mice. *Acta Obstet Gynecol* 1981; Suppl. 101: 37-38.
- Jensen LI, Sørensen TIA, Laursen K., Klein HC, Petersen O. Reliability of evaluation of gallbladder X-ray examinations. *Dan Med Bull* 1982; 29: 305-8.
- Meyhoff HH, Munck O., Juul C., Ingemann L., Nordling J., Hald T. The effect of prostatectomy on upper urinary tract function. *Scand J Urol Nephrol* 1982; 16: 97-103.
- Olesen KP. Descent of the female urinary bladder. A radiological classification based on colpo-cystourethrography (Disp.) København, Lægeforeningens forlag 1982.
- Pedersen JH, Gammelgaard J., Haubek A., Hancke S., Jensen LI, Burchart F. Ultrasonic localization of the porta hepatis prior to percutaneous transhepatic cholangiography. *RoeFo* 1982; 136: 260-61.
- Thomsen HS, Dorph S., Olsen S. Pyelorenal backflow in rabbits following clamping of the renal vein and artery. Radiologic and microscopic investigation. *Acta Radiol Diagn* 1982; 23: 143-48.
- Taylor Jr. A. Evaluation of renal ischemia with ^{99m}Tc-pyrophosphate. *Eur J Nucl Med* 1982; 7: 147-49.
- Larsen S., Talner LB. Pyelorenal backflow during retrograde pyelography in normal and ischemic porcine kidneys. A radiologic and pathoanatomic study. *Eur Urol* 1982; 8: 291-97.

Psykiatrisk afdeling R (Københavns Amts sygehus Nordvang):

Publikationer:

- Bjørndal, N., Remvig, J., Gottlieb, P.: Det maligne neuroleptika-syndrom. Antaget til *Ugeskrift for Læger*, 1982.
- Knudsen, P.: Kulturelle faktorerers indflydelse på depressionernes symptomatologi. *Agrippa, Psykiatriske tekster*, 1982; 2: 211-26.