

III: Det lægevidenskabelige Fakultet

Som tidligere år udgør de teoretiske institutter og de kliniske sektioner ved det lægevidenskabelige fakultet en forskningsmæssig enhed, og forskningsaktiviteten ved fakultetet er præget af tværfaglige forskningsaktiviteter. Trods fortsatte reduktioner i ressourcefordelingen er forskningsaktiviteten fortsat meget høj, hvilket har været muligt på grund af betydelig ekstern finansiering. Denne eksterne finansiering hidrører dels fra forskningsrådene, dels også i høj grad fra private fonds.

Der er i det forløbne år forsvaret 63 disputater og herudover erhvervet 2 licentiatgrader.

Fakultetet har arbejdet med et nyt studieplanforslag og i forbindelse med dette forslag blev fakultetet anmodet om at udarbejde en beregning over de økonomiske konsekvenser ved indførelse af den nævnte studieplan. Disse beregninger er tilendebragt og fakultetet har til Direktoratet for de videregående uddannelser fremsendt dets beregninger over de økonomiske konsekvenser af en opdateret studieplan. Forløbig er det samlede studieplanforslag med ledsagende økonomiske konsekvensberegninger nu til behandling i det faglige landsudvalg, men man håber snarest at kunne påbegynde den nye studieplan. Det var vort håb, at denne studieplan kunne effektueres fra efteråret 1984, men dette er ikke muligt og fakultetet har nu det håb at kunne påbegynde det nye studieforløb efteråret 1985.

Panumbyggeriet udvides fortsat og i det forgangne år er flere institutter fra det lægevidenskabelige fakultets 1. dels-institutter flyttet ind på Panum Institut. Endvidere er nu teoretiske institutter fra Københavns Tandlægehøjskole flyttet ind og et vist samarbejde omkring fællesfaciliteter i Panumbyggeriet er påbegyndt imellem fakultetet og Københavns Tandlægehøjskole. Fakultetet håber på fremtidigt forskningsmæssigt samarbejde med Tandlægehøjskolen ligesom de efterhånden begrænsede ressourcetilførsler til dels det lægevidenskabelige fakultet og dels til Tandlægehøjskolen vil nødvendiggøre undervisningsmæssigt samarbejde fremover. Et udvalgsarbejde omkring disse samarbejdsmuligheder er påbegyndt.

Fakultetet har fortsat gennemført de besparelser, der er os pålagt, men enten må betydelige strukturændringer etableres eller også forudser fakultetet afskedigelser af fastansat personale indenfor de nærmeste år. Da dette vil kunne bringe betydelige tab for forskningsmiljøer ligesom fakultetets aldersmæssige struktur vil blive ændret katastrofalt planlægges et omfattende arbejde omkring strukturændringer indenfor undervisningsområder med henblik på at kunne tilbyde erhvervstruede grupper supplerende uddannelser indenfor områder grænsende til lægelige arbejdsområder.

Eva Steiness

Anatomi

1: De medicinsk-anatomiske Institutter

Historie:

Anatomiundervisningen her i landet er blevet givet siden midten af 1500-tallet; til undervisningen anvendtes et lokale i Frue Kirke. Det første anatomiske institut oprettedes ved Københavns Universitet i året 1645 og ledes af den første egentlige professor anatomiae Simon Paulli. Bygningen lå ved Frue Plads, og dens indretning er beskrevet af Thomas Bartholin. Den kaldtes Domus Anatomica og var indrettet med Theatrum Anatomicum; den bestod som det medicinske fakultets undervisningssted for læger – men ikke for kirurger – indtil 1728, da bygningen med alt sit indhold ødelagdes ved Københavns brand. Anatomiprofessoren Georg Detharding tog initiativ til at få indrettet et anatomikammer i den efter branden genopførte kommunits- og auditoriebygning ved Nørregade, og undervisningen blev genoptaget i 1744. Fra 1736 havde kirurgen Simon Crüger, udgået fra bartskeerfaget, i et eget institut etableret undervisning af kirurgerne. Institutet, Theatrum Anatomico-Chirurgicum, var uafhængigt af universitetet, og det lå i Købmagergade. Ved Københavns bombardement i 1807 ødelagdes for anden gang universitetets Theatrum Anatomicum, og undervisningen blev henlagt til det hidtidige kemiske laboratorium i universitetets botaniske have, der lå langs Krystalgade. Her undervistes i anatomi indtil 1836. Efter meget langvarige forhandlinger forenedes i 1842 det medicinske fakultet med kirurgisk akademi til det lægevidenskabelige fakultet, der gav fællesundervisning for medicinere og kirurger. Herefter foregik al anatomiundervisning i Kirurgisk Akademi, Bredgade 62. Da undervisning i fysiologi, farmakologi og patologisk anatomi tog sin begyndelse, kom bygningen også til at rumme denne undervisning. I 1897 købtes Tietken's gård, hjørnejendommen Fredericiagade-Bredgade, og her indrettedes laboratorier bl.a. til antropologi. Desuden indrettedes studiesal, mikroskopisal, bibliotek, fakultetskontor m.m. I Bredgade 62 foregik anatomiundervisningen, indtil man i 1942 kunne flytte ind i det medicinsk-anatomiske institut i Universitetsparken. Instituttet havde da en lærerstab på 5 og var projekteret til en årlig tilgang af ca. 200 studerende. Instituttet blev imidlertid hurtigt for lille, dels fordi studentertilgangen til det lægevidenskabelige studium øgedes voldsomt, og dels fordi undervisningstilbuddet blev kraftigt udbygget. Hidindtil havde undervisningen bestået af forelæsninger, dissektionskursus og et kursus i mikroskopisk anatomi, men nu indførtes holdundervisning, hvor det fulde anatomi-

pensum blev gennemgået som en slags klasseundervisning. Institutets interne lærere (i 1959 stadig kun 5) kunne ikke magte denne store undervisningsbyrde, hvorfor et stort antal timelønnede studenterinstruktører blev ansat. Hovedparten af disse ekstramurale lærere var lægestuderende, der havde bestået første del af det lægevidenskabelige studium.

I 1966 blev instituttet opdelt i tre sideordnede institutter betegnet Medicinsk-anatomisk institut A, B og C hver med sin bestyrer og stab (professor dr.med. Erik Andreasen (A), professor dr. med. E. Landboe-Christensen (B), professor dr. med. H. Moe (C)). Endvidere etableredes en fællesafdeling, hvortil antropologisk laboratorium blev knyttet. Ved opdelingen udgjorde instituttets samlede lærerstab 23 stillinger (3 professorer, 5 afdelingsledere, 15 videnskabelige assistenter, samt 2 konservatorer, 1 portner, 3 laboratoriebetjente, 20½ ikke-videnskabelige assistenter og 1 medhjælper); hertil kom ca. 30 studenterinstruktører.

Adgangen til universitetsstudierne var fri, og et meget stort antal studerende søgte ind til det lægevidenskabelige studium. Således påbegyndte i 1967 550 studenter det lægevidenskabelige studium i København. Den intensive undervisning, som modtræk mod den for studenterne dyre privatmanuduktion, og det store antal studenter skabte alvorlig pladsmangel på instituttet. Dette løstes delvis ved, at sydflojen af bygningskomplekset blev medinddraget i 1966 (institutterne for almen zoologi og sammenlignende anatomi flyttede fra sydflojen til det nyopførte Zoologiske Centralinstitut), og ved at en fabriksejendom i Rådmandsgade blev indkøbt og indrettet med undervisningslokaler og laboratorier i 1967. I samme år indførtes en ny studieordning, og denne studieordnings forprøveundervisning i anatomi, omfattende cytologi, almen histologi og almen embryologi, gennemførtes her. Til at varetage denne undervisning oprettedes i 1974 et professorat i normal, medicinsk cytologi, som blev besat med O. Behnke, knyttet til institut C.

Undervisningsarbejdet inden for anatomifagområdet var kolossalt og præget af mange nødløsninger. Væsentlige dele af undervisningen måtte suspenderes, og kødannelse opstod ved de obligatoriske kurser. Forholdene var nogenlunde analoge ved de øvrige lægevidenskabelige teoretiske institutter; forelæsninger måtte afholdes i en nærliggende biograf. Planlægning af store udvidelser af de teoretiske institutter eller flytning til større lokaler med tidssvarende undervisningsfaciliteter og indrettet med moderne laboratorier påbegyndtes. Da den traditionelle ret skarpe opdeling af lægestudiets teoretiske fag var vigende, såvel inden for forskningen som inden for undervisningen, besluttedes det at forsøge at samle de teoretiske fag i ét stort bygningskompleks og helst i geografisk nærhed af Rigshospitalet, hvor en væsent-

lig del af den efterfølgende kliniske undervisning og tilhørende forskning var lokaliseret.

I 1970 påbegyndtes opførelsen af et stort institutkompleks på det nedlagte Blegdamshospitals grund. Bygningskomplekset skulle indeholde undervisningslokaler og forskningslokaler for samtlige det lægevidenskabelige fakultets teoretiske institutter og var oprindelig beregnet til en årlig optagelse af 750 studerende; dette tal blev senere reduceret til 470. Institutkomplekset fik navnet Panum instituttet (Peter Ludvig Panum, 1820-1885, professor i fysiologi og komparativ anatomi ved Københavns Universitet i 1864-1885). I takt med færdiggørelsen blev bygningen taget i brug, og de medicinsk-anatomiske institutter A B og C, antropologisk laboratorium og fællesafdelingen flyttede ind i årene 1980 til 1983. De anatomiske institutter blev herved etableret i moderne og velegnede forskningslaboratorier og undervisningslokaler.

I forbindelse med overflytningen har institutterne endvidere fået mulighed for at forny nedslidt undervisnings- og forskningsapparat. For det anatomiske fagområde er skabt optimale betingelser for undervisning og forskning, og det forventede tværfaglige samarbejde mellem de teoretiske fag er stigende og befrugtende.

Den i 1977 indførte adgangsregulering ved de videregående uddannelser kom også til at omfatte det lægevidenskabelige fakultet ved Københavns Universitet; således påbegyndte i 1982 kun 343 studenter det lægevidenskabelige studium i København. Det reducerede studentertal medførte en meget kraftig reduktion i behovet for ektramural lærerassistance. Siden 1978 er de medicinsk-anatomiske institutters stabe blevet reduceret med 5 videnskabelige stillinger og 15 teknisk-administrative stillinger. På grund af stillingsstop og indefrysning af ledigblevne stillinger har institutterne ikke kunnet nyansætte én eneste yngre forsker siden 1975. Den helt manglende tilgang af yngre forskere er stærkt foruroligende og er et truende problem for de medicinsk-anatomiske institutters fremtid og for fagområdets fortsatte virke til gavn for dansk lægevidenskab og lægeuddannelse.

Jørgen Rostgaard

De Medicinsk-Anatomiske Institutter består af en Fællesafdeling herunder Antropologisk Laboratorium 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 på Panum Institut.

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: Een videnskabelig medarbejder fra hvert instituts bestyrelse (fortrinsvis bestyreren) samt 3 af Fællesafdelingens teknisk-administrative medarbejdere. Medlemmerne i 1983 var: lektor, dr.med. lic.scient. Bo van Deurs, institut A (formand), afdelingsleder, cand.med. Frede Bro-Rasmussen, institut B, og cand.med. Karin Nilausen, institut C, samt laboratoriebetjent Flemming Grandt, inspektør Else Fangel og assistent Kirsten Krogh. Studenterobservatører har deltaget i Fællesbestyrelsens møder i 1983.

Stillinger under Fællesafdelingen:

1 inspektør, 1 extern lektor i røntgenanatomi. 1½ assistenter, 2 laboranter (heraf 1 deltids), 1 fotograf (deltids), 1 laboratoriebetjentformand, 3 laboratoriebetjente og 1 EFG-kontorelev.

Til varetagelsen 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 1983:

5 instruktører med embedseksamen

4 studenterinstruktører

Efterårssemesteret 1983:

11 instruktører med embedseksamen

9 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 lektor, cand.med. Jørgen Tranum-Jensen.

Bo van Deurs

2: Medicinsk-anatomisk Institut A

Stab:

Lektorer: H. Andersen, fratrådt 1.8.83; K. Borum; F. von Bülow; M. Claësson; B. van Deurs; C. Garbarsch; P. E. Høyer; M. E. Matthiessen; K. Møllgaard; C. Röpke. Adjunkter: S. B. Gjedde, fratrådt 1.2.83. Forskningsstipendiat: O. W. Petersen.

Teknisk-administrativt personale: Heltidsbeskæftigede: 9. 26 $\frac{2}{3}$ t. ugl.: 1.

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsvirksomhed centrerer sig om *cellebiologi*, og metoderne omfatter elektronmikroskopi, frysefraktur, immunocytochemi, kvantitativ enzymcytochemi, cellulær immunologisk metodik, flow cytometri og celledyrkning. Metoderne anvendes ved instituttets 3 afsnit (jf. tidligere årbøger): Elektronmikroskopisk afsnit (M. E. Matthiessen, K. Møllgaard, B. van Deurs og F. von Bülow), cyto- og histokemisk afsnit (C. Garbarsch og P. E. Høyer) og eksperimentel hæmatologisk afsnit (K. Borum, M. H. Claësson og C. Röpke). Endvidere foregår der ved instituttet klinisk immunologisk forskning samt medicinsk kvindeforskning. Instituttets enkelte projekter er omtalt nedenfor.

1. Eksperimentel hæmatologi og immunologi:

Projekterne inden for dette område har stort set været en fortsættelse af tidligere projekter som anført i årbøgerne 1979-82.

a. Cellekloning:

1. Efter fænotypisk karakterisering af de humane T celletyper, som er i stand til at danne kolonier i agar (se årbog 1982), er en nøjere karakterisering af disse celler fortsat. I 1983 afsluttedes undersøgelser af disse cellers følsomhed for hydrokortison, og suppleredes med resultater fra undersøgelser af hydrokortison-følsomheden af T kolonidannende celler fra forskellige organer i mus (M. H. Claësson og C. Röpke).

2. For både B og T celler gælder det, at visse faktorer – dannet af celler – skal være til stede, for at kolonidannelse skal finde sted. Vi har startet karakterisation af disse faktorer. Foreløbig har vi fundet molekyelvægten af en faktor, som er nødvendig for T kolonidannelse i mus og vist, at den svarer til IL-2, en faktor, som er nødvendig for fortsat vækst af T celler. Desuden er faktorer, som dels fremmer dels hæmmer B kolonidannelse i mus, blevet isoleret. Der fortsættes med forsøg, som skal identificere den/de celle(r), som producerer den B celle-stimulerende

faktor (M. H. Claësson og C. Röpke i samarbejde med M. H. Nissen, Finsen Institut).

3. Hovedsagelig ved hjælp af fluorescens-aktiveret celle-sortering, er den celle, som initierer T celle kolonidannelse i musen, blevet karakteriseret. Denne celle findes både i thymus og perifere lymfatiske organer. Af særlig interesse er det, at den sandsynligvis også findes i thymusbarken, hvor der kun findes ganske få funktionelle T celler. Cellen er identificeret som en relativ moden Lyt-2⁺ celle, og det foreløbige skøn er, at celler på forskellige stadier i udviklingen af cytotoxiske (celledræbende) Lyt-2⁺ celler kan induceres til T kolonidannelse. Der arbejdes videre med nøjere identifikation af denne celle i thymus og i milten, samt med undersøgelser af den kolonidannende celledyrkning under den postnatale udvikling (C. Röpke).

4. Undersøgelser af fænotyper og funktion af cellerne i T celle kolonierne er fortsat, idet vi hovedsagelig koncentrerer os om kolonier, som er dannet af celler fra enten thymusbarken, thymusmarven eller lymfeknuder. Vi håber herved at kunne belyse udviklingen af cytotoxiske celler (C. Röpke og M. H. Claësson).

b. Analyse og sortering med den fluorescens-aktiverede celledyrkning (FACS):

1. Som i de foregående 2 år bruges FACS til at analysere immunologisk funktionelle celler og disses forstadier, dels baseret på deres størrelse og dels baseret på deres overfladedeterminanter. Disse sidste detekteres ved hjælp af monoklonale antistoffer, som er fluorescensmærkede. Da forskellige typer af de immunologisk aktive celler og deres forstadier har forskellige typer og/eller forskellige mængder af overfladedeterminanter, har FACS været værdifuld i ovennævnte kloningsforsøg, dels til karakterisering af kolonidannende celler og dels til undersøgelse af koloncellerne. Af speciel betydning i dette arbejde har været FACS-apparatets evne til at sortere ønskede celletyper fra uønskede celler, hvorefter de sorterede celler kan dyrkes og undersøges funktionelt og fænotypisk (C. Röpke og M. H. Claësson).

2. Tidligere omtalt samarbejde med klinikere er fortsat, idet hovedvægten har ligget på undersøgelsen af blodlymfocyt-subpopulationer hos diabetes mellitus (type 1) patienter ved hjælp af monoklonale antistoffer og FACS (C. Röpke i samarbejde med K. Buschard, Patologisk Institut, Kommuneskolen, m.fl.).

c. Klinisk immunologiske undersøgelser:

1. Undersøgelse over kvindelige Hodgkin patienters paritet. Der registreres i Danmark ca. 100 nye tilfælde af Hodgkin's sygdom hvert år. Ca. 2/3 af tilfælde-

ne er mænd, 1/3 kvinder. Hodgkin patienter er blandt andet karakteriseret ved en nedsat cellulær immunitet. Fra dyreforsøg ved man, at graviditet og fødsel kan bringe en eksperimentelt påført immundefekt tilbage til næsten normale forhold. For at undersøge om graviditet og børnefødsler i en vis udstrækning kan beskytte kvinder mod at få Hodgkin's sygdom, er følgende undersøgelse iværksat: Samtlige kvindelige Hodgkin patienter, som blev registreret i 10-års perioden september 1971-september 1981 her i landet er opsporet. Hvor oplysningerne om børnefødslerne antal og tidspunkterne for disse ikke fremgår af sygehusenes journaler, er patienternes egen læge eller pårørende kontakten. Oplysningerne er nu indhentet og venter på statistisk bearbejdelse, der skal indebære en sammenligning mellem patienternes paritet og den tilsvarende normalbefolkning (Kirstine Borum i samarbejde med R. B. Andreassen, Rigshospitalet og A. M. Nordentoft, Århus Kommunehospital).

2. En kontrolleret klinisk undersøgelse over renfremstillet thymushormons virkning på aktiv arthritis rheumatoides. Patienter med rheumatoid arthritis fremviser immunologiske symptomer, der kan tolkes som en nedsat cellulær immunaktivitet. Ekstrakter fra thymus kan i dyreforsøg rekonstituere en nedsat cellulær immunitet til normale eller subnormale niveauer.

Dette er baggrunden for i en dobbeltblind randomiseret undersøgelse, foreløbig omfattende 10 patienter med aktiv arthritis rheumatoides, at undersøge effekten af thymushormon, da dette nu foreligger i renfremstillet form.

Patienterne skal opfylde en række kriterier, og de indgår i forsøget i løbet af oktober 1983 til januar 1984. Undersøgelsen finder sted på Rheumatologisk Afdeling, Hvidovre Hospital (Kirstine Borum i samarbejde med B. Danneskiold-Samsøe og R. Bach Andersen, Hvidovre Hospital, samt J. Petersen og K. Bendtzen, Rigshospitalet).

II. Endocytose i dyrkede celler:

Undersøgelser af forskellige former for endocytose, betydningen af endosomer (endocytosevakuoler) og membranrecycling fortsætter (jf. årbøgerne for 1981 og 1982).

De seneste års cellebiologiske forskning har vist, at endocytose er en overmåde væsentlig proces, såvel med hensyn til cellers optagelse af en lang række fysiologisk vigtige molekyler (receptormedieret endocytose) som internalisation af bakterietoksiner og visse virus. Endvidere er endocytose koblet med exocytose af stor betydning for regulationen af cellens overfladeareal og volumen. Der er endvidere i dag gode holdepunkter for, at endocytosevesikler (uanset disses »art«, f.eks. coatede eller glatte) fusionerer

med et surt, prælysosomalt kompartment i cytoplasmaet (endocytosevakuolen eller endosomet). Endosomet er det organel, hvori ligander afkobles fra deres specifikke receptor, hvor toksiner og andre molekyler translokteres, hvor virus-materiale får adgang til cytosolen, og hvorfra membran og receptorer »recycles« tilbage til celleoverfladen.

Der arbejdes for tiden med følgende problemer:

a. En generel strukturel karakterisering af en 2-kompartiment model (endosomer – lysosomer) for endocytose og membranrecycling (jf. Review-artiklen, Eur. J. Cell Biol., under trykning. B. van Deurs i samarbejde med E. I. Christensen, Anatomisk Institut, Aarhus Universitet).

b. Pinocytosekinetik belyst ved flow cytometri. Ved brug af en fluorescens-aktiveret »cell-sorter« (FACS) analyseres pinocytosekinetikken i dyrkede fibroblaster ved hjælp af FITC-Dextran. Denne metode er ny og udgør en forbedring i forhold til tidligere (biokemiske) metoder til kvantitering af pinocytose; blandt andet kan levende celler analyseres. Det er vist, at mens optagelsen af FITC-Dextran er ligefrem proportional med koncentrationen af dette molekyle, afviger optagelsen fra linearitet i forhold til tiden. Dette skyldes, at ca. 50 % af det internaliserede materiale hurtigt exocyteres fra cellen, hvorefter det resterende forbliver i cellen. Disse observationer fortolkes i relation til 2-kompartiment-modellen (først befinder de internaliserede molekyler sig i endosomer, hvorfra recycling foregår, derefter ender de resterende molekyler i lysosomer, hvorfra der ikke sker recycling) (B. van Deurs og C. Röpke i samarbejde med N. Thorball, Medicinsk-anatomisk Institut C).

c. Undersøgelser af coatede pits og vesikler ved hjælp af meget tynde (ca. 20 nm) seriesnit af dyrkede celler (L-929 og Swiss 3T3 fibroblaster, samt humane brystkræftceller MCF-7). Baggrunden for undersøgelsen er en løbende diskussion om, hvorvidt coatede pits giver ophav til egentlig frie, coatede pinocytosevesikler, der transporterer deres indhold (specifikke ligander) til endosomer, eller om coatede pits repræsenterer permanent overfladeforbundne strukturer, hvorfra der afsnøres et særligt organel, receptomet, der derefter i sig selv udgør det sure, prælysosomale kompartment (jf. Trends. Biochem. Sci., Vol. 8, No. 11, p. 400, 1983). Vores undersøgelser har styrket endosom-teorien ved at vise eksistensen af egentlig frie, coatede pinocytosevesikler, omend det dog er klart, at et flertal af tilsyneladende frie, coatede vesikler i et givent snit rent faktisk er overfladeforbundne (B. van Deurs og O. W. Petersen i samarbejde med M. Bundgaard, Medicinsk-fysiologisk Institut A).

d. Pinocytoseaktivitet og membranrecycling undersøges ved hjælp af elektronmikroskopi og flow cytometri i dyrkede humane brystkræftceller (jf. pro-

jekt III). Det vides, at østrogenpåvirkning af disse celler inducerer sekretorisk aktivitet, og ud fra teorien om membranrecycling (kobling af exocytose og endocytose) søger vi at korrelere den øgede exocytoseaktivitet (der er svær at påvise) med øget endocytoseaktivitet (O. W. Petersen, B. van Deurs og C. Röpke).

III. Dyrkning og karakterisering af humane brystkræftceller:

Etablering af kulturer fra primær human mammacancer har altid været forbundet med store vanskeligheder, og længerevarende dyrkning er kun beskrevet i få tilfælde. Problemer med identifikation af morfologisk identiske grupper af tumorceller og nonmaligne epitelceller, har yderligere bidraget til en svækkelse ved fortolkningen af dyrkningsresultater.

Det har således været udgangspunktet i arbejdet med kulturer fra humane mammacarcinomer at ansøge ovenstående problemer som uadskillelige.

De foreløbige resultater tyder på, at en identifikation i kulturen af mindst en population af carcinomceller er mulig. Denne er opnået ved en kombineret anvendelse af enzymhistokemi (jf. projekt IV, d), elektronmikroskopi og analyse af DNA-mønstret i én og samme kultur. Derudover er det for første gang blevet muligt at etablere monolagskulturer fra humane mammacarcinomer. En nyudviklet findelings-teknik har muliggjort et stort udbytte af et varieret spektrum af forskellige tumorceller. Forbedrede dyrkningsbetingelser har bevirket, at mammacarcinomceller i monolagskultur nu kan bringes til at proliferere uden en samtidig forstyrrende overvækst af fibroblaster. En fortolkning af dyrkningsresultaterne har kun været mulig i kraft af den beskrevne metode til identifikation af i hvert fald én tumorcellepopulation (O. W. Petersen, B. van Deurs og P. E. Høyer i samarbejde med P. Briand, Fibiger Laboratoriet).

IV. Kvantitativ og kvalitativ histo- og cytokemi:

a. Prænatal diagnostik:

Der arbejdes med dyrkede humane hudfibroblaster og fostervandsceller med henblik på at udvikle kvantitative cytokemiske metoder, der kan tjene til at nedsætte tidsintervallet mellem amniocentese og prænatal diagnose af medfødte stofskiftesygdomme og dermed fremskynde tidspunktet for eventuel legal abort (P. E. Høyer i samarbejde med T. Lund-Hansen og N. J. Brandt, Afdelingen for Klinisk Genetik, Rigshospitalet).

I de seneste år er det lykkedes at standardisere metoden til dyrkning af celler fra humane hudbiopsier eller fra amnionvæske således, at det nu er muligt at anvende disse celler efter kun 5 til 7 dages dyrk-

ning mod fra 3 til 6 uger ved traditionel biokemisk analyse. I det forløbne år er det kritiske trin mellem dyrkningen og den cytokemiske påvisning af arveligt betingede enzymdefekter blevet nærmere undersøgt. Det er lykkedes at modificere proceduren til påvisning af succinat dehydrogenase således, at cytokemiske og biokemiske undersøgelser giver overensstemmende resultater (H. Andersen i samarbejde med T. Lund-Hansen, Rigshospitalet).

Der foretages nu kvantitative cytokemiske undersøgelser af β -galactosidase i dyrkede humane amnioceller. Endvidere søges udviklet en kvantitativ cytokemisk metode til påvisning af α -galactosidase (P. E. Høyer i samarbejde med T. Lund-Hansen, Rigshospitalet).

b. Endokrinologi og reproduktionsbiologi:

Der søges udviklet kvantitative cytokemiske metoder til *in situ* påvisning af enzymers aktivitet, idet maksimal initial reaktionshastighed tilstræbes. Specielt undersøges enzymer af direkte eller indirekte betydning for dannelse, effekt eller nedbrydning af hormoner. På basis heraf bestemmes disse enzymers aktivitet i specifikke celletyper under forskellige fysiologiske, patofysiologiske og eksperimentelle forhold (P. E. Høyer).

Endvidere foretages lys- og elektronmikroskopiske undersøgelser af morfologien af kønsceller og somatiske celler i ovarier og testes fra fetale, juvenile og mature grise (P. E. Høyer i samarbejde med A. G. Byskov, Rigshospitalet og N. Björkman, Landbohøjskolen). Igangværende undersøgelser inden for disse områder har været udførligt omtalt i årbøgerne fra de sidste to år.

Perfusionsforsøg *in vivo* og biokemiske *in vitro* forsøg foretaget i de seneste år synes at vise, at cancerceller fra den humane brystkirtel kan syntetisere eller omsætte steroidhormoner. Imidlertid foreligger der ingen kvantitative cytokemiske undersøgelser af de enzymer, som har betydning for steroidhormoners metabolisme i mammavæv. Enzymet Δ^5 , 3β -hydroxysteroid dehydrogenase indtager en nøgleposition ved steroidhormoners syntese. Vi foretager nu kvantitative cytokemiske undersøgelser af dette enzym i mammacarcinomer, idet aktiviteten relateres til koncentrationen af østrogenreceptorer (O. W. Petersen og P. E. Høyer).

c. Kolloide stabilisatorers anvendelse i EM-cytokemi:

For at undgå fiksering, der ofte udelukker anvendelse af cytokemiske metoder, anvendes der kryostatsnit af væv, der er frosset straks efter udtagningen. Efter udførelsen af den cytokemiske reaktion, indlejres snittene i plastik (Epon) med henblik på tyndsnitning til elektronmikroskopi. En sådan fremgangsmå-

de rummer en række problemer, hvoraf et er løst med anvendelsen af »objektglas« af plastik i stedet for glas. Der arbejdes nu med en undersøgelse af hvorvidt kolloide stabilisatorer kan bevare vævets finstruktur og samtidig forhindre en diffusion af de stoffer, der ønskes påvist (P. E. Høyer og F. von Bülow).

d. Effekt på oxygen på aktiviteten af glucose-6-fosfat dehydrogenase i mammacarcinom, fibroadenomatose og normalt mammavæv:

Det vides, at aktiviteten af enzymet glucose-6-fosfat dehydrogenase (G6PDH) findes forhøjet i tumorcellerne fra ca. 50 % af primære humane mammacinomer. Aktiviteten er således oftest lavere i epitelceller fra f.eks. nonmalignt fibroadenomatosevæv. Det vides ligeledes, at man aldrig finder aktivitet i kar og stroma. Disse resultater er blevet bekræftet under det forløbne års undersøgelser på kryostatnit, med en inkubationsteknik, som sikrer mod enzymdiffusion og tager højde for tumorheterogenicitet med hensyn til lokalisering af NADPH-diaphorase (O. W. Petersen og B. van Deurs. Da det ikke med konventionelle lys- og elektronmikroskopiske teknikker er muligt at skelne normale mammaepitelceller fra carcinomeller i monolagskulturer, har det været hensigten at undersøge, om det var muligt at foretage en identifikation af maligne celler i monolagskulturer fra humane mammacarcinomer ved hjælp af G6PDH. De indledende forsøg har bestået i sammenlignende undersøgelser af G6PDH aktiviteten i histologiske snit og primærkulturer fra samme tumor, såvel fra carcinomer som fra fibroadenomatose. Ved disse kvalitative undersøgelser blev det med stor sandsynlighed vist, at i hvert fald celler med høj G6PDH aktivitet repræsenterer tumorceller, og at deres forekomst i kulturen modsvarer tilstedeværelsen i det tilhørende histologiske snit (O. W. Petersen og B. van Deurs i samarbejde med P. Briand, Fibiger Laboratoriet).

Vi undersøger nu kvantitativt effekten af ren oxygen atmosfære på aktiviteten af G6PDH i kryostatnit fra mammacarcinomer, fibroadenomatose og normalt mammavæv. Dette sker i håb om at kunne bidrage til udviklingen af en test til sikker identifikation af mammacarcinomceller i kryostatnit og senere i vævskulturer (O. W. Petersen og P. E. Høyer).

e. Påvisning af dyrkede mammacancer-cellers østrogenfølsomhed ved kvantitativ cytokemisk G6PDH bestemmelse:

Det er ofte forsøgt sandsynliggjort, at G6PDH, som almindeligt forekommende cytoplasmatiske protein, er følsomt for østrogen. Først efter de senere års udvikling – teknisk og histokemisk – er forudsætningerne til stede for at verificere eller afkræfte denne hypo-

tese for humane mammacarcinomer. Anvendelsen af monolagskulturer som model har blandt andet den fordel, at hormonet ved tilsætning til mediet har en minimal diffusionsvej til de enkelte celler. De foreløbige resultater tyder på, at flertallet af tumorceller fra østrogenreceptorpositive tumorer er følsomme for østrogenstimulation i monolagskulturer. Vi forventer ved detaljundersøgelser at finde ikke-responderende cellekloner i flere af kulturene som udtryk for tumorheterogenicitet. Det skal her anføres, at primære kulturer fra humane mammacarcinomer ikke forventes at repræsentere patientens totale tumor-masse med tilhørende heterogenicitet. Denne betragtning anlægges primært på trods af, at der ved en ny findelingsteknik og dyrkningsmetode (jf. projekt III) er opnået et relativt højt tumorcelleudbytte af levende celler. Det skal endvidere anføres, at den vedholdende interesse for dette emne bunder i en forestilling om, at der i den selekterede tumorcellepopulation fra en receptorpositiv primærkultur befinder sig en eller flere cellekloner, som er resistente for østrogen eller antagonist hertil. Oplysninger om tilstedeværelsen af hormon-antihormon resistente tumorcellekloner i primære monolagskulturer fra humane mammacarcinomer vil, særlig i lyset af en stigende opmærksomhed på tumorers heterogenicitet, udgøre et værdifuldt supplement til de biokemiske receptoranalyser (O. W. Petersen og P. E. Høyer).

V. Cellulær neurobiologi og embryologi:

Undersøgelser af den tidlige hjerneudvikling (jf. årbøgerne for 1981 og 1982) har også 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. Vi har tidligere vist, at den cellulære fordeling af forskellige plasmaproteiner kan relateres til bestemte celletyper på forskellige udviklingsstrin dels i nervevæv og dels i en række andre væv og organer. Vi har for nyligt været i stand til at vise, at nervebaner under etablering også rummer en karakteristisk fordeling af plasmaproteiner.

Plasmaproteiner kan også påvises forskellige steder i fosteranlægget før blodkredsløbet dannes (jf. Anat. Embryol. 168, 227-240, 1983), og fungerer muligvis som vækstfaktorer af betydning for den normale celledifferentiering. Fordelingen af et i humane sammenhænge nyligt erkendt føtalt plasmaprotein, fetuin, er i det forløbne år undersøgt og sammenlignet med fordelingen af andre plasmaproteiner. Fetuin findes i særlig høj koncentration i urinvejssystemet hos fostre samt i urinvejstumorer.

Undersøgelserne af degeneration og plasticitet i

det subcommissurale organ fortsættes. Innervationsforholdene er netop blevet grundigt belyst (jf. *Neuroscience* 10, 411-423, 1983).

a. Immunocytochemisk identifikation af forskellige plasmaproteiner i relation til den celledifferentiering, der ligger til grund for udviklingen af menneskets storhjernebark (udviklingen af neocortex) og lillehjernen under fosterudvikling (K. Møllgård i samarbejde med M. Jacobsen, Hvidovre Hospital).

b. Immunocytochemiske undersøgelser af fetuin, transferrin, alphafetoprotein og albumin i relation til den celledifferentiering, der ligger til grund for udviklingen af forhjernen hos grise og får (K. Møllgård i samarbejde med M. Cavanagh og M. Reynolds, University College London).

c. Immunocytochemiske undersøgelser af udvæksten af nervebaner i storhjerneanlægget med særligt henblik på funktionen af fetuin og transferrin (vækst af dendrittræet og synaptogenese?) (K. Møllgård i samarbejde med M. Jacobsen, Hvidovre Hospital samt M. Reynolds og N. R. Saunders, University College London).

d. Immunocytochemiske undersøgelser af fordelingen af D2-glykoprotein i nervesystemet hos humane fostre (K. Møllgård i samarbejde med E. Bock, Proteinlaboratoriet).

e. Udarbejdelse af en histokemisk metode til påvisning af nervegifte, der angriber serotonin-systemet (K. Møllgård i samarbejde med J. Lundberg, Rigshospitalet).

f. Fagocytoseaktive gliaceller i rottens subcommissurale organ (K. Møllgård i samarbejde med M. Stagaard, Nykøbing F. Sygehus).

g. Sekretionsprocesser i rottens subcommissurale organ – betydningen af serotonin og GABA (K. Møllgård i samarbejde med M. Didier, fransk statsstipendiat, Medicinsk-anatomisk Institut A).

h. Immunokemisk og immunocytochemisk identifikation af fetuin i en række væv og organer i humane fostre samt i nogle tumorer (K. Møllgård i samarbejde med E. Bock, Proteinlaboratoriet, M. Jacobsen, Hvidovre Hospital og N. R. Saunders, University College London).

i. Immunocytochemiske undersøgelser af fordelingen af plasmaproteiner i forskellige endokrine kirtler under fosterudviklingen (F. von Bülow, P. E. Høyer og K. Møllgård).

VI. Strukturelle undersøgelser af membraner og membranspecialiseringer (cellekontakter):

a. Undersøgelser af tight junctions struktur i relation til paracellulær permeabilitet (jf. tidligere årbøger) er nu afsluttet (F. von Bülow, K. Møllgård og B. van Deurs).

b. Undersøgelser af filipin-cholesterol interaktion, dels i non-cellulære systemer, dels i erythrocytmem-

braner (jf. årbog for 1982), nærmer sig sin afslutning. Det er vist, at den meget anvendte filipin-påvisning af mængde og fordeling af membrancholesterol er en overmåde problematisk teknik, og at tidligere undersøgelseres konklusioner i høj grad bygger på ukritisk fortolkede resultater (B. van Deurs i samarbejde med O. Behnke og J. Tranum-Jensen, Medicinsk-anatomisk Institut C).

c. Undersøgelser af den indre membran i nogle stammer af *E. Coli* med overproduktion af ATP-syntase. Det har blandt andet vist sig, at overproduktionen af dette protein medfører en forøgelse af det samlede overladeareal af den indre membran, idet der opstår invaginationer af denne (a la mitochondrie-cristae), der eventuelt afsnøres i cytoplasmaet (B. van Deurs i samarbejde med K. von Meyenburg, Mikrobiologisk Afdelingen, DTH).

d. Undersøgelser af membranspecialiseringer (gap junctions og »strap junctions«) i fosterhjernens vækstzone samt af hjernebarrieresystemernes struktur og funktion under fosterudviklingen fortsættes (jf. årbøgerne for 1981 og 1982) (K. Møllgård i samarbejde med N. R. Saunders, University College London).

VII. Kar- og granulationsvæv:

Undersøgelser af kar- og granulationsvæv med særlig henblik på fysiologiske og pathofysiologiske forhold samt farmakas indvirkning herpå fortsættes.

a. På tidligere udviklede modeller er man i færd med at undersøge, hvilken indflydelse immunisering af kaniner har på karvæggen efter eksperimentel læsion af denne (C. Garbarsch i samarbejde med I. Lorenzen og B. Anker Jensen, Hvidovre Hospital).

b. Histokemiske og morfologiske undersøgelser af arteritis temporalis foretages, og en eksperiment-model forsøges etableret med henblik på sammenligning med den humane karvægslidelse (C. Garbarsch i samarbejde med B. Collatz Christensen, Odense Universitet, I. Lorenzen, Hvidovre Hospital og L. H. Rasmussen, Amtssygehuset i Gentofte).

c. I fortsættelse af tidligere arbejder undersøges normalt aortaendothel fra kaniner. Endothelets morfologi under forskellige trykforhold søges analyseret, ligesom en forbedring af teknikken til fremstilling af aortaoverflader i forbindelse med disse undersøgelser forsøges (C. Garbarsch og B. van Deurs i samarbejde med N. Thorball og J. Tranum-Jensen, Medicinsk-anatomisk Institut C).

VIII. Elektronmikroskopiske undersøgelser af fostervæv:

a. 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 en emaljedannende væv. Som forsøgsdyr anvendes minipigs, hvis fostres lever og tandanlæg er udtaget i midten af graviditetsperioden til ultrastrukturelle undersøgelser, efter at mater har indtaget betydelige doser alkohol eller tetracyklin i en 2-ugers periode af graviditeten (M. E. Mathiessen i samarbejde med P. Rømert, Medicinsk-anatomisk Institut C).

b. Der er påbegyndt elektronmikroskopiske undersøgelser vedrørende påvisning af mangelfuld mineralisation af dentin (M. E. Mathiessen i samarbejde med P. Rømert, Medicinsk-anatomisk Institut C og tandlæge B. Søgård, Haderslev).

IX. Medicinsk kvindeforskning:

a. En undersøgelse af kvindelige og mandlige lægers forskningsmotivation og forskningsforhold i Danmark:

Der eksisterer ingen nutidig undersøgelse, der belyser forskningsvilkår og forskningsmotivation for danske læger.

Da forskningens vilkår er genstand for megen debat, også på ministerielt plan, med vidtrækkende konsekvenser, har vi fundet det påkrævet at foretage en undersøgelse af danske lægers forskningsvilkår. Undersøgelsen er lagt til rette som en spørgeskemaundersøgelse. Spørgeskemaet tænkes udsendt til samtlige kvindelige danske læger, samt til en repræsentativt udvalgt gruppe mandlige læger. Et 25 sider stort spørgeskema med detaljerede spørgsmål om studie- og uddannelsesforløb, om vedkommendes forskningssituation, herunder forskningsmotivation og forskningsvalg, samt om arbejdsforhold i hjem og på arbejdsplads er udarbejdet. Udsendelse af spørgeskemaet er planlagt at skulle foregå i begyndelsen af 1984 (Kirstine Borum i samarbejde med B. Danneskiold-Samsøe, S. Kroon og S. Mikkelsen, Hvidovre Hospital, K. Schmidt, K.A.S. Sct. Elisabeth og P. Stage, Kommunehospitalet).

b. En undersøgelse over kvindelige lægers forskning:

Medicinsk kvindeforskning er opstået i flere lande, også i Danmark, i de seneste år. En opgave inden for medicinsk kvindeforskning, som vi finder påkrævet at udføre, er en registrering af kvindelige lægers forskning i Danmark. Til det formål er et 5 sider stort spørgeskema udarbejdet, der tager sigte på at indhente oplysninger om kvindelige lægers forskning i øjeblikket, samt om de eventuelle kvinderelaterede aktiviteter, som disse læger er engageret i. Formålet er at opbygge et katalog over denne forskning og disse aktiviteter til støtte for læger og andre, som i fremtiden vil udføre medicinsk kvindeforskning. Det er planen, at spørgeskemaet skal udsendes til samtlige landets kvindelige læger i begyndelsen af 1984

(Kirstine Borum i samarbejde med B. Danneskiold-Samsøe, S. Kroon og S. Mikkelsen, Hvidovre Hospital, K. Schmidt, K.A.S. Sct. Elisabeth og P. Stage, Kommunehospitalet).

Redaktionsvirksomhed:

P. E. Høyer er medredaktør af *The Histochemical Journal*.

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

Særlige hverv:

Kirstine Borum er næstformand i »Danske Læger mod Kernevåben«.

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

K. Møllgård er medlem af det lægevidenskabelige fakultetsråd.

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

Kursusvirksomhed:

Medarbejdere ved instituttet har været medarrangører og undervisere ved 2 postgraduate kurser ved Det Lægevidenskabelige Fakultet i henholdsvis immunocytochemi (K. Møllgård) og elektronmikroskopi (B. van Deurs og F. von Bülow).

Rejser og gæster:

M. H. Claësson har fra 1.8.1983 arbejdet ved Ontario Cancer Institute, Toronto, Canada.

Cand.med. J. J. Lundberg, cand.med. M. Staagaard, cand.med. H. H. Strange-Vognsen og fransk statsstipendiat M. Didier er medarbejdere ved instituttets projekter.

Stud.med. O. Terkelsen og stud.med. T. N. Dam har ligeledes været tilknyttet instituttets projekter.

Publikationer:

Bock, E., Møllgård, K.: Immunocytochemical demonstration of the 'neuronal membrane marker' the D2-glycoprotein in human embryos. *Neuroscience Letters* 38, s. 5-9, Elsevier Scientific Publishers Ireland L 1983.

Buschard, K., Röpke, C., Madsbad, S., Mehlsen, J., Sørensen, T.B., Rygaard, J.: Alterations of peripheral T-lymphocyte subpopulations in patients with insulin-dependent (Type 1) diabetes mellitus. *J. Clin. Lab. Immunol.* 10, s. 127-31, U.K. Teviot Scientific Publications 1983.

- Röpke, C., Mehlsen, J., Madsbad, S., Birch, K., Rygaard, J.: A prospective study of lymphocyte

- subsets in newly diagnosed type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 25, s. 145, Vesttyskland 1983.
- , Röpke, C., Mehlsen, J., Birch, K., Madsbad, S., Rygaard, J.: A prospective study of lymphocyte subsets in newly diagnosed type 1 diabetics. *Diabetes* 32, suppl. 1, s. 153 A, USA 1983.
- , Röpke, C., Madsbad, S., Mehlsen, J., Rygaard, J.: T-lymphocyte subsets in patients with newly diagnosed type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: A prospective study. *Diabetologia* 25, s. 247-51, Springer Verlag 1983.
- Cavanagh, M., Cornelis, M., Dziegielewska, K., Evans, C., Lorscheider, F., Møllgård, K., Reynolds, M., Saunders, N.: Comparison of proteins in CSF of lateral and IVth ventricles during early development of fetal sheep. *Developmental Brain Research* 11, s. 159-167, Elsevier Science Publishers B.V. 1983.
- Claesson, M., Petersen, J., Sønderstrup-Hansen, G., Röpke, C., Sørensen, T.: Colony formation by subpopulations of human T lymphocytes. III. Antigenic phenotype and function of colony-forming cells, colony cells, and their expanded progeny. *Cellular Immunology* 81, s. 276-86, Academic Press 1983.
- , Röpke, C.: Colony formation by subpopulations of T lymphocytes. IV. Inhibitory effects of hydrocortisone on human and murine T cell subsets. *Clin. exp. Immunol.* 54, s. 554-60, Blackwell Scientific Publications 1983.
- Gjedde, S.: Correlation of growth morphology and clonability with malignancy of WEHI-7 T-cell lymphoma sublines. *Cancer Research* 43, s. 5360-64, 1983.
- : Host reactivity against clonable tumor cells and the total tumor cell population, studied in a syngeneic murine lymphoma system. *Acta Path. Microbiol. Immunol. Scand. Sect. C.* 91, s. 101-08, 1983.
- Hansen, T.L., Andersen, H.: Succinate Dehydrogenase activity in cultured human skin fibroblasts and amniotic fluid cells. A Methodological study. *Histochemistry* 78, s. 211-25, Springer Verlag 1983.
- Hansen, T.M., Garbarsch, C., Helin, G., Kofod, B., Lorenzen, I.: Effect of Cyclophosphamide and Azathioprine on Proteoglycans, DNA and RNA of Rat Granulation Tissue, Skin and Aorta. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 12, s. 49-58, 1983.
- Jacobsen, M., Møllgård, K.: Intracellular localization of some plasma proteins in human embryonic and fetal brain with special reference to the developing cerebellum. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* vol. 417, s. 330-343, 1983.
- , Møllgård, K., Reynolds, M., Saunders, N.: The choroid plexus in fetal sheep during development with special reference to intercellular plasma proteins. *Development Brain Research* 8, s. 77-88, 1983.
- Liger, L., Degueurce, A., Lundberg, J., Pujol, J., Møllgård, K.: Origin and influence of the serotonergic innervation of the subcommissural organ in the rat. *Neuroscience* 10, s. 411-23, Pergamon Press Ltd. 1983.
- Nilsson, J.R., van Deurs, B.: Coated pits and pinocytosis in Tetrahymena. *Journal of Cell Science* vol. 63, s. 209-22, Cambridge 1983.
- Petersen, O.W., van Deurs, B.: Serial-section analysis of coated pits and vesicles involved in adsorptive pinocytosis in cultured fibroblasts. *Journal of Cell Biology* vol. 96, s. 277-81, The Rockefeller University Press, USA 1983.
- Reynolds, M., Møllgård, K., Saunders, N.: The distribution of plasma proteins during early embryonic development in the sheep. *Anat. Embryol.* vol. 168, s. 227-40, Springer-Verlag 1983.
- Rømer, P., Matthiessen, M.E.: The effect of ethanol on hepatocyte ultrastructure. *J Ultrastruct Res* 81, s. 388, Academic Press, New York 1982.
- , Matthiessen, M.E.: Alcohol-induced injury of mitochondria in hepatocytes of mini-pig fetuses. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 399, s. 299-305, 1983.
- , Matthiessen, M.E.: Ethanol-induced changes of granular endoplasmic reticulum in hepatocytes of mini-pig fetuses. *Acta Path. Microbiol. Immunol. Scand. Sect. A.* Vol. 91, s. 413-17, 1983.
- van Deurs B., Petersen, O.W., Bundgaard, M.: Do coated pinocytic vesicles exist? *Trends in Biochemical Sciences* Vol. 8 (No. 11), s. 400-01, Elsevier Science Publ., Amsterdam 1983.
- : von Bulow, F., Møllgård, K.: Tight junctions: Architecture of plasma membranes at sites of cell-cell "fusion" in relation to paracellular permeability. *Tokai Journal of Experimental and Clinical Medicine* Vol. 7, s. 197-202, Tokai University, Japan 1983.
- : Endocytose. *Naturens Verden* 11, s. 423-30, Rhodos, København 1983.
- von Bülow, F., Høyer, P.E.: Use of epoxy resin slides for handling unfixed cryostat sections intended for histochemistry at the ultrastructural level. *The Histochemical Journal* 15, s. 825-27, London 1983.

Bo van Deurs

3: Medicinsk-anatomisk Institut B

Stab:

Professor: Jørgen Rostgaard. Lektorer: Afdelingsleder Frede Bro-Rasmussen; afdelingsleder Jørn Carstensen Egeberg; Knud Mogens Hansen; Morten Møller; Sosro Parapat; Poul Brix Poulsen, orlov fra den 15.5.83-14.11.83; Steen Seier Poulsen og Bente Wermuth.

Teknisk-administrative personale: Heltidsbeskæftigede: 7, heraf 1 på orlov 1.1.83-30.9.83. 30 t. ugl.: 1. 28.57 t. ugl.: 1. 25 t. ugl.: 1. 20 t. ugl.: 3.

Forskningsvirksomhed:

Institutets forskningsopgaver ligger inden for områderne embryologi, cytology, 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 inden for biologien under normale forhold. Desuden medinddrages morfologiske studier af celler, væv og organer under patologiske forhold og efter eksperimentelle påvirkninger, for herved at belyse kliniske, patofysiologiske og normale fysiologiske fænomener.

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

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

Den axillære karskede og dens relationer til nerverne i plexus brachialis:

På grund af det varierende udfald af plexus brachialis nerveblokader på patienter er der på cadavere injiceret gelatineopløsninger i den axillære karskede, og beliggenheden af nervegrenene fra plexus brachialis i relation til den injicerede og størknede gelatine er blevet undersøgt. Undersøgelserne har givet en anatomisk forklaring på det varierende udfald af plexusblokade. Undersøgelserne, der er gennemført i samarbejde med T. Vester Andersen og K. Broby Johansen, Anæstesiologisk afd., Rigshospitalet, er afsluttet (Frede Bro-Rasmussen).

Embryologi:

Fortsatte eksperimentelle undersøgelser af genitalorganernes udvikling (Frede Bro-Rasmussen).

Kromosomundersøgelser:

En kortlægning af forskellige forsøgsdyrs, husdyrs og zoodyrs karyotyper udføres ved anvendelse af båndfarvningsmetoder med henblik på studier af den cytogenetiske evolutionsmekanisme. Der er gennemført en optimering af laboratoriets dyrkningsmetode for hvide blodlegemer fra hest med henblik på en undersøgelse af kromosomabnormiteter hos nedsat frugtbar individer. Desuden er kromosomaberrationen »bovin autosomal tandem fusion translokation« undersøgt. Endvidere er udført en histologisk undersøgelse af tungens slimhinde med henblik på diagnosticering af patologiske forandringer (K. M. Hansen).

Undersøgelser af blodets celler:

T-lymfocytdifferentieringen i thymus og de forskellige differentierede T-lymfocytters placering og vandring i thymus undersøges. Ved hjælp af forskellige monoklonale antistoffer (rettet mod specifikke strukturer i T-lymfocytters cytoplasmamembraner) kan forskellige differentieringsstrin af T-lymfocytter markeres i thymus. Til påvisning af de antistofmærkede T-lymfocytter anvendes dels fluorescensmikroskopi dels elektronmikroskopi. Ved sidstnævnte metode anvendes antistoffer, hvortil kolloidalt guld er koblet. For at opnå kvantitative data over fordelingen af de forskellige typer T-lymfocytter isoleres cellerne og sorteres ved hjælp af en FACS cell-sorter. Undersøgelserne udføres i samarbejde med Carsten Röpke, Medicinsk-anatomisk Institut A. (Poul Brix Poulsen).

Mikromorfologien af salt- og vandtransporterende epitel:

Korrelerede morfologiske og funktionelle undersøgelser af nogle typiske salt- og vandtransporterende epitelier dels absorberende (bl.a. galdeblæreepitel, tyndtarmsepitel, nyretubuli), dels secernerende (bl.a. hepatocytter, plexus choroideusepitel) er udført. Undersøgelserne har specielt været fokuseret på en nøjere analyse af morfologien af det endoplasmatiske reticulum med henblik på dets mulige rolle i en transcellulær transportvej.

Endvidere er udført metode-kritiske studier af den elektronmikroskopiske præparationsteknik. Der er udført forsøg, hvor perfusionsfiksering af forsøgsdyr udføres med servostyret regulering af det vaskulære indløbstryk. Endvidere er udført en komparativ undersøgelse af effekten på cellevolumen og celleultrastrukturen efter frysetørring og efter kritisk-punkt-tørring, og efter en trinvis konventionel dehydreringsprocedure i forhold til en kontinuerlig procedure. Som testobjekt har været anvendt isolerede hepa-

toctytter, og undersøgelserne er udført v.h.a. lysmikroskopi, transmissions- og scanning-elektronmikroskopi og vurderet v.h.a. morfometri. Disse undersøgelser er udført i samarbejde med stud.med. Børge Nordestgaard.

Herudover er gennemført en lysmikroskopisk og scanning elektronmikroskopisk undersøgelse af biopsier fra vaginalslimhinden hos unge kvinder før og efter anvendelse af intravaginal tampon. Disse undersøgelser er udført i samarbejde med Gorm Wagner, Medicinsk-fysiologisk Institut B.

Med en afhandling med titlen »Om salt- og vandtransporterende epitel, en lys- og elektronmikroskopisk undersøgelse med funktionelle aspekter« erhvervedes i februar 1983 den medicinske doktorgrad (J. Rostgaard).

Gastroenterologiske undersøgelser:

Studier over lokaliseringen af EGF-hormoner – ved hjælp af immunhistokemiske metoder undersøges lokaliseringen af epidermal growth factor (EGF) i humant væv samt i væv og organer fra forsøgsdyr (rotter). Antistoffet er opnået ved oprensning af EGF fra henholdsvis spytkirtler fra rotte og urin fra homo. Hos rotte er der primært fundet positiv immunreaktion i spytkirtler, i Brunnerkirtler i duodenum samt i det juxtaglomerulære apparat i nyren. Undersøgelserne udføres i samarbejde med P. Skov Olsen, P. Kirkegaard og E. Nexø, Rigshospitalet (Steen Seier Poulsen).

Undersøgelser af eksperimentelt fremkaldte mavesår – ved hjælp af cysteamin kan hos rotter induceres duodenalsår, som penetrerer det ydre muskellag i tarmvæggen. Disse sår har et meget langvarigt ophelelsesforløb, idet de tidligst er ophelet efter 50 dage, og der stadig findes rotter med uophelede sår efter 200 dages forløb. Ved hjælp af behandling med cimetidin eller den nye brint-kalium ATPase hæmmer, omeprazol, kan ophelelsen fremskyldes betydeligt. Forløbet af ophelelsen hos de behandlede rotter studeres og adskiller sig på flere punkter fra forløbet af den spontane ophelelse. Undersøgelserne udføres i samarbejde med P. Skov Olsen, P. Kirkegaard og E. Nexø, Rigshospitalet (Steen Seier Poulsen).

Undersøgelser af Brunnerkirtler – ved hjælp af elektronmikroskopi undersøges Brunnerkirtlerne i duodenum hos normale rotter. Desuden studeres de morfologiske ændringer fremkaldt af VIP, acetylcholin og cysteamin. Undersøgelserne udføres i samarbejde med J. Rostgaard (Steen Seier Poulsen).

Diabetes og endocrine pancreas:

Vægttykkelsen i blodkapillærer i muskler hos patienter med sukkersyge kvantiteres for at undersøge,

hvorvidt optræning af muskulaturen har betydning for blodgennemstrømningen.

Endvidere undersøges de morfologiske forandringer, der indtræder i de Langerhans'ke øer i forbindelse med eksperimentelt fremkaldt sukkersyge hos forsøgsdyr (Jørn Egeberg).

Undersøgelser over koglekirtlen:

Undersøgelserne med henblik på at kortlægge og karakterisere de neuroanatomiske baner, der forbinder retina og corpus pineale, fortsætter.

I et samarbejde med den anatomiske afdeling på Justus-Liebig-Universitetet i Giessen har vi ved hjælp af neuroanatomiske læsionsteknikker og neuron enzym-tracermetoder vist, at corpus pineale hos ørkenrotten modtager en massiv innervation fra hjernen gennem stilken (central innervation) fra forskellige områder, deriblandt corpus geniculatum laterale, der er en vigtig del af synsbanen. Ved hjælp af immunhistokemi har vi påvist, at nogle af disse nervetråde er peptiderge, idet de indeholder vasoaktivt intestinallyt polypeptid (VIP). Det er også lykkedes ved elektronmikroskopi at demonstrere tilstedeværelsen af peptiderg-lignende nerveender i kirtlen.

Ved inkubation af hele corpora pinealia eller let fikserede kryostatsnit af corpora pinealia med J¹²⁵-mærket VIP har vi biokemisk kunnet påvise tilstedeværelse af en receptor for VIP på pinealocyttens cellemembran. Disse biokemiske undersøgelser er endvidere fulgt op med en autoradiografisk undersøgelse for at lokalisere selve receptoren.

Endelig er vi startet på at kortlægge synsbanen hos ørkenrotten med enzymtracere injiceret i glaslegemet med henblik på at vise evt. projektioner til andre neuroendokrine områder.

Udover de nævnte neuroendokrine studier udføres følgende studier: I samarbejde med Ole Steen Jørgensen (Psykokemisk institut, RH) udføres undersøgelserne over D2-proteinets lokalisering. I øjeblikket forsøger vi at lokalisere proteinet på dyrkede nerveceller ved hjælp af antistoffer mærket med kolloidalt guld.

I samarbejde med J. Hedemark Poulsen (Medicinsk-fysiologisk Institut A) og professor L. H. Smaje (Dept. of Physiol., Charing Cross Hosp. Med. School, London) studeres lokaliseringen af enzymet Na⁺K⁺ATPase i isolerede udførselsgange fra spytkirler fra kaniner.

I et samarbejde med Ulrik Abildgaard (Kardiologisk laboratorium, KASG, Hellerup) er nyrens karsforsyning hos hunde blevet undersøgt ved injektion af plastik i karsystemet og maceration af det omliggende væv. Blodforsyningen af nyrebarken er endvidere undersøgt ved injektion af mikrosfærer i karbanen (Morten Møller).

Gæster:

Dr. Horst W. Korf, Institutet für Anatomie und Zytobiologie, Giessen, har været gæst på instituttet i 2 mdr. for at arbejde med peptiderg innervation af corpus pineale.

Publikationer:

Bro-Rasmussen, F.: Die Anatomie des männlichen Orgasmus des Mannes. Hingabe über den Orgasmus des Mannes, Tor Nørretranders (ed.), s. 83-92, Hamburg 1983.

Danielsen, E.M., Cowells, G.M., Poulsen, S.S.: Biosynthesis of intestinal microvillar proteins. *Biochemical Journal* 216, s. 37-42, England 1983.

Jørgensen, O.S., Møller, M.: A testis antigen related to the brain D2 adhesion protein. *Developmental Biology* 100, s. 275-86, 1983.

Kirkegaard, P., Olsen, P.S., Poulsen, S.S., Nexø, E.: Exocrine secretion of epidermal growth factor from Brunner's glands. Stimulation by VIP and acetylcholine. *Regulatory Peptides* 7, s. 367-72, Amsterdam & New York 1983.

-, Olsen, P.S., Poulsen, S.S., Nexø, E.: Epidermal Growth Factor Inhibits Cysteamine-induced Duodenal ulcer. *Gastroenterology* 85, s. 1277-83, Baltimore 1983.

Korf, H., Møller, M.: Zentrale Innervation der Epiphysis cerebri bei verschaiden Saugetieren. *Verh. Anat. Ges.* 77, s. 707-08, Vesttyskland 1983.

Møller, M., Korf, H.: Central innervation of the pineal organ of the mongolian gerbil. A histochemical and lesion study. *Cell Tissue Research* 230, s. 259-72, Berlin 1983.

-, Korf, H.: The origin of central pinealopetal nerve fibers in the mongolian gerbil as demonstrated by the retrograde transport of horseradish peroxidase. *Cell Tissue Research* 230, s. 273-87, Berlin 1983.

Olsen, P.S., Kirkegaard, P., Poulsen, S.S.: The Effect of Ileotransversostomy on Carrageenan-Induced Colitis in Guinea Pigs. *Scand. J. Gastroenterol.* 18, s. 407-10, Oslo 1983.

Ottesen, B., Møller, M., Willis, E.: Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) and the urogenital tract. Systemic role of regulatory peptides, S.R. Bloom, J.M. Polak, E. Lindenlaub, s. 365-76, Stuttgart-New York 1983.

-, Møller, M., Willis, E., Fahrenkrug, J.: Vasoactive intestinal polypeptide (vip) and the urogenital tract. Systemic role of regulatory peptides, S.R. Bloom, J.M. Polak, E. Lindenlaub, s. 12, Stuttgart 1983.

Poulsen, S.S., Olsen, P.S., Kirkegaard, P.: The Effect of Ileotransversostomy on Carrageenan-Induced Colitis in Guinea Pigs. *Scandinavian Journal of*

Gastroenterology 18, s. 407-10, Universitetsforlaget, Oslo 1983.

Rostgaard, J.: Om salt- og vandtransporterende epithel. En lys- og elektronmikroskopisk undersøgelse med funktionelle aspekter. København 1983, 68 s.

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 Tranum-Jensen. Seniorstipendiat: Henrik Winther-Nielsen. Fondslønnet stipendiat: Niels Thorball.

Teknisk-administrativt personale: Heltidsbeskæftigede: 8, 25 timer ugentligt: 1, 22,9 timer ugentligt: 2, 20 timer ugentligt: 1, 17,1 time ugentligt: 2, 16 timer ugentligt: 1.

Lokaleforhold:

Den del af instituttet, som var lokaliseret på medicinsk-anatomisk institut i Universitetsparken, er nu flyttet ind på Panum instituttet.

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, proliferende og differenterende 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, remodelering 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, strukturelle og cytostrukturelle ændringer i arterioler ved forhøjet blodtryk:

Disse undersøgelser fortsættes, idet den eksperimentelle model, der anvendes, er kargebetet i tyndtarmsvæggen hos rotter med angiotensininduceret hypertension.

De videre undersøgelser baseres på resultater vedrørende: a) karpermeabilitet for FITC-dextraner under normale forhold (årbog 1982); b) den sequentielle morfologi af glat muskelcelledegeneration og celledød i arterioler, der under normale forhold befinder sig under en stadig omsætning (se ovenfor); c) tilsvarende forandringer induceret ved inaktivitet i et traditionelt »stabil« kargebet; d) endotelcelledød og -afstødning i arterioler, der under normale forhold befinder sig under stadig omsætning (se ovenfor); e) morfologien af endotelcellejunctions i normale kar som udtryk for størrelsen af intravaskulært tryk (årbog 1982) (N. Thorball i samarbejde med H. Moe, H. Winther-Nielsen, C. Garbarsch, J. Traunum-Jensen, J. Rostgaard, Bo van Deurs).

Med disse udgangspunkter er det muligt at klarlægge de strukturelle mediaforandringer ved den

eksperimentelle hypertension. Disse omfatter både akutte læsionelle og degenerative, reaktive forandringer. Yderligere er det muligt at klarlægge og korrellere den øgede permeabilitet, der sker både gennem normale fysiologiske permeabilitetsveje og gennem endotelåbninger – gaps –, til de strukturelle mediaforandringer i arteriolerne. Ved undersøgelse af arterioler fra dyr med hypertension af varierende sværhedsgrad og varighed bliver det derved muligt at undersøge sekvensen af permeabilitetsændringer og strukturelle forandringer. I de seneste år er der påvist en forbindelse mellem udviklingen af forhøjet blodtryk og perifer vaskulær natriummetabolisme, blandt andet indebærende en hæmning af ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$) ATPase. Der er ligeledes påvist en forbindelse mellem salt-vand-transport, ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$)ATPase og glat endoplasmatiske reticulum. Disse to forhold i forbindelse med, at vi nu kan undersøge morfologien af glat endoplasmatiske reticulum i normalt endotel (årbog 1982), danner grundlag for en morfologisk vurdering af en eventuel kvantitativt ændret forekomst af glat endoplasmatiske reticulum i arterielt endotel fra rotter med spontan hypertension (N. Thorball).

Uden forbindelse med ovennævnte er FITC-dextraner taget op til anvendelse ved undersøgelse af cellulær endocytose og membran recirkulation (Bo van Deurs, Carsten Røpke, N. Thorball).

Cajal's interstitialceller:

På et morfologisk grundlag er det sandsynliggjort (se tidligere årbøger), at tarmmuskulaturens interstitielle celler indgår som et vigtigt led i den basale regulering af tarmens motorik, med tarmens nerver som overordnede, koordinerende elementer. Som en arbejdshypotese foreslog vi, at en undertype af de såkaldte Cajal's interstitialceller, lokaliseret imellem tyndtarmens to muskellag, er tyndtarmens pacemakerceller, d.v.s. ophavsceller for tarmens basale elektriske rytme, oftest benævnt »slow waves«.

Bevisførelsen for denne hypotese vil indebære en eksperimentel registrering af den elektriske aktivitet fra netop disse celler. Med dette formål er indledt forsøg, hvorved den elektriske aktivitet registreres med mikroelektroder, efterfulgt af lys- og elektronmikroskopisk identifikation af målcellen. Et indirekte bevis for hypotesens holdbarhed er opnået ved mikroelektrodemålinger på tarmsegmenter, hvor Cajal's celler er selektivt vitalfarvede med methylenblåt. Der er fundet en entydig korrelation mellem optagelsen af farvestoffet i Cajal's celler og udviklingen af en abnorm følsomhed af den registrerbare elektriske aktivitet (slow waves) for ændringer i iltension og for lyspåvirkning.

Med G. Burnstock, University College London, er indledt et samarbejde med det primære formål at tilvejebringe celle- og vævskulturer, hvori Cajal's in-

terstitialceller kan identificeres. De foreløbige resultater er lovende, og disse kulturer vil tillade gennemførelsen af mere detaljerede undersøgelser af et samspil mellem Cajal's celler og glatte muskelceller (Lars Thuneberg, i samarbejde med Vibeke Johansen).

Med det formål at karakterisere andre interstitielle celler med sandsynlig regulatorisk funktion gennemføres lys- og elektronmikroskopiske undersøgelser af macrophag-lignende celler. Som mulig funktion af disse celler er hidtil kun foreslået en hypotetisk rolle ved opretholdelsen af en blod-nervebarriere i tarmen (i relation til Auerbach's plexus), medens det vides, at macrophager i andre væv og organer er funktionelt heterogene. Om der også i tarmen kan defineres subpopulationer af macrophag-lignende interstitialceller undersøges ved endocytose-studier (optagelse af fluorescerende dextran) og enzymhistokemiske påvisninger (Hanne Mikkelsen, i samarbejde med Niels Thorball og Lars 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 anvendes minipigs, hvis fostres lever og tandanlæg er udtaget i midten af graviditetsperioden til ultrastrukturelle undersøgelser, efter at mater har indtaget betydelige doser alkohol eller tetracyklin i en 2-ugers periode af graviditeten (P. Rømert, i samarbejde med M. E. Matthiessen, Medicinsk-anatomisk institut A).

Der er påbegyndt elektronmikroskopiske undersøgelser vedrørende påvisning af mangelfuld mineralisation af dentin (P. Rømert, i samarbejde med M. E. Matthiessen, Medicinsk-anatomisk institut A, og tandlæge Bo Søgård, Haderslev).

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. Når rotterne tilføres ekstra vand, er det ved morfometri vist, at antallet af sekretkorn bliver mindre, medens antallet øges, når rotterne tørstes (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 (F. Bojsen-Møller, i samarbejde med Ella Kristinsdóttir, Island).

Til bevægelsesregistrering er udviklet en lyssporsteknik med synkronisation mellem bevægelse og muskelkoordination. Med accelerometer, elektromyografi og kraftplatform undersøges fodens støddæmpning og afsæt, herunder støddæmpningen ved forskelligt udførte hæle på fodtøj. Yderligere undersøges bækkenets ligamenter og deres funktion i bækkenringen ved forskellige belastninger (F. Bojsen-Møller).

Eksperimentel-morfologiske undersøgelser af cellestruktur:

Filipin, et antibiotikum, som danner elektronmikroskopisk synlige forbindelser (komplexer) med cellemembraners cholesterol, har fundet stigende anvendelse i strukturelle undersøgelser af cholesterol's lokalisation og fordeling i cellemembraner. Der er gennemført en række undersøgelser over filipins virkning på kolesterolkrystaller og kunstige og naturlige membraner, og man har draget den – noget nedslående – konklusion, at metoden er behæftet med så mange ukontrollerbare parametre, at den må anses for praktisk uanvendelig. Arbejdet herefter afsluttet (O. Behnke, J. Tranum-Jensen, i samarbejde med B. van Deurs, Medicinsk-anatomisk institut A).

Der er fortsat eksperimentel-morfologiske undersøgelser i gang af en række kræftformer i kultur underkastet forskellige behandlinger (O. Behnke, i samarbejde med Lennart Olsson, Rigshospitalets Medicinsk afdeling A).

Der er ydet bistand ved Rigshospitalets evaluering af et ny heparin til anvendelse i hjerte-lunge maskine (O. Behnke, i samarbejde med H. Rahbek Sørensen, Rigshospitalets afd. R).

Cholesterol- og lipoproteinstofskiftet i humane celler:

Udvikling af åreforkalkning er betinget af kolesterol deponering i karvæggen. Denne kolesterol stammer fra et lipoprotein (LDL) i blodet. Jo højere blodets indhold af LDL er, jo større er risikoen for udvikling af åreforkalkningssygdomme som blodprop i hjertet, angina pectoris og pludselig død. LDL-koncentrationen i blodet afhænger af balancen mellem produktion og elimination, men hvorledes disse processer reguleres, er stort set ukendt. LDL elimineres både via en specifik cellulær LDL-receptor, og via en receptor-uafhængig proces. Hos individer med normal LDL-receptor funktion dominerer denne mekanisme, men hos individer med en arveligt betinget defekt receptor funktion, dominerer den receptor-uafhængige pathway. I forsøg på at lære mere om regu-

lationen af såvel den receptor-styrede som den receptor-uafhængige LDL-elimination har man undersøgt frisk-isolerede blodceller (monocyter og lymfocytter) fra patienter med og uden LDL-receptor defekt, før og efter cholesterolsenkende behandling. Ved anvendelse af både radioaktiv nativ LDL og modificeret LDL (som ikke erkendes af LDL-receptoren), har vi mulighed for direkte at måle den receptor-styrede og den receptoruafhængige LDL-degradering (Karin Nilausen, i samarbejde med H. Meinertz, Lipid- og Ernæringslaboratoriet, Rigshospitalet).

I forbindelse med elektronmikroskopiske undersøgelser af LDL fra raske individer og fra patienter med hypercholesterolæmi har vi udført en række metodologiske undersøgelser til belysning af form- og størrelsesvariation af de renfremstillede LDL-partikler (Karin Nilausen og J. Trantum-Jensen, i samarbejde med H. Meinertz, Lipid- og Ernæringslaboratoriet, Rigshospitalet).

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 sammenlignelige målinger på velegnede standardpræparater og kan kun udføres på ukontrasterede, ikke osmiumfixerede snitpræparater.

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

Membranbeskadigelse fremkaldt af serum-komplement og af poredannende bakterietoxiner:

I fortsættelse af tidligere rapporterede undersøgelser over serum-komplementproteinernes cytolytiske virkningsmekanisme (se årbøgerne 1977-1982) har man i indeværende år fortsat arbejdet med at karakterisere strukturen af de membranbundne C5b-7(m) og C5b-8(m) komplekser, samt de intermediære, ikke C9-mættede, C5b-9(m) komplekser. Ved kombinerede biokemiske og elektronmikroskopiske undersøgelser af sidstnævnte komplekser opdagedes det, at der ved komplementangreb på cellemembraner dannes C5b-9(m) komplekser i forskellige grader af mætning med hensyn til C9, også når C9 er til stede i overskud. Som led i disse undersøgelser udførtes en omfangsrig elektronmikroskopisk kvantitering af fordelingen og strukturen af komplementlæsioner på røde blodlegemer. Den opnåede karakterisering af de ikke C9-mættede komplekser, samt indkredsningen af deres dannelsesbetingelser, yder bidrag til afklaring af den gennem mange år uforklarede uoverensstemmelse mellem målinger af komplementlæsioners funktionelle og ultrastrukturelle porediametre.

Der er endvidere gennemført en undersøgelse af C5b-9(m) komplekser dannet fra kanin-serum og herunder påvist, at dannelsen af kompleksets karakteristiske hule cylinderstruktur ikke er obligat ledsaget af dannelsen af et C9 dimer.

For at bidrage til en forståelse af serum-komplements drabsmekanisme overfor bakterier med to cellemembraner har vi i indeværende år påbegyndt en elektronmikroskopisk undersøgelse af komplementlyse af *E. coli*. Ved parallelle undersøgelser af colistammer, der er yderst følsomme for komplement, og stammer der er næsten resistente, søges samtidigt en karakterisering af de egenskaber ved bakterierne, der betinger forskellen i følsomhed.

Vi har endvidere fortsat tidligere rapporterede undersøgelser af de poredannende bakterielle toxiner α -staphylolysin og streptolysin-O, bl.a. med henblik på karakterisering af to mulige undertyper af sidstnævnte (J. Trantum-Jensen, i samarbejde med S. Bhakdi, Institut for medicinsk mikrobiologi, Justus Liebig Universitet, Giessen, Vesttyskland).

Højopløsningselektronmikroskopi:

Under arbejdet med den strukturelle karakterisering af serum-komplement-komplekserne og af flere andre proteiner, der arbejdes med i laboratoriet, er kravene til den elektronmikroskopiske detailopløsning blevet stedse skærpede. For at imødekomme de stigende krav har vi i de senere år lagt en betydelig indsats i forbedring af de elektronmikroskopiske metoder, bl.a. gennem oparbejdning af metoder til korrektion af elektronoptiske afbildningsfejl og analyse

af elektronmikroskopiske optagelser ved filtrering af optisk fourier-transformerede fotografiske negativer. Vi har i det forløbne år for disse formål færdiggjort opbygningen af en større optisk processor, ligesom vi udfører en eksperimentel og teoretisk undersøgelse af grænserne for den svage fase approksimations gyldighed ved elektronoptisk billeddannelse (J. Tranum-Jensen, i samarbejde med Finn M. Poulsen).

Opgaver af anatomisk-historisk karakter:

Fortsat registrering og beskrivelse af anatomisk instituts historiske bogsamling (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:

H. Jessen er medlem af Forskningsrådenes Elektronmikroskopiudvalg.

Karin Nilausen er efor for universitetskollegiet Kvinderegensen.

Gæster:

Ella Kristinsdottir, docent ved Anatomisk Institut, Islands Universitet, Reykjavik, foretager elektromyografiske undersøgelser af koordinationen af benets posturale muskler ved forskellige belastninger (i samarbejde med F. Bojsen-Møller). Gæst fra 1.8.83 til 17.12.83.

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. Vibeke Johansen har i forårssemestret været tilknyttet instituttet som frivillig, ulønnet medarbejder (i samarbejde med Lars Thuneberg).

Rejser:

L. Thuneberg har været på studieophold ved University College London, Department of Anatomy and Embryology, i oktober 1983.

Publikationer:

Bhakdi, S., Tranum-Jensen, J.: Membrane Damage by Channel-forming Proteins. Trends in Biochemical sciences 8, s. 134-36, Elsevier Science Publishers, Amsterdam 1983.

-, Tranum-Jensen, J., Utermann, G., Füssle, R.: Binding and Partial Inactivation of Staphylococcus Aureus α -Toxin by Human Plasma Low Density Lipoprotein. Journal of Biological Chemistry Vol. 258, s. 5899-5904, USA 1983.

-, Tranum-Jensen, J.: On the Cause and Nature of C9-Related Heterogeneity of C5b-9 Complexes Generated on Erythrocyte Membranes Through the Action of Whole Human Serum. Immunobiology Vol. 164 no. 3-4, s. 212-13, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York 1983.

-, Tranum-Jensen, J.: Molecular Composition of the Terminal Membrane and Fluid-phase C5b-9 Complexes of Rabbit Complement. Biochemical Journal 209, s. 753-61, The Biochemical Society, Great Britain 1983.

-, Tranum-Jensen, J.: Membrane Damage by Complement. Biochemica et Biophysica Acta 737, s. 343-72, Elsevier Science Publishers B.V. 1983.

-, Tranum-Jensen, J.: Membrane Damage by Complement Components C5b-C9: Biochemical and Ultrastructural Studies. Biological Response Mediators and Modulators, J. Thomas August, editor, s. 141-62, New York 1983.

Bojsen-Møller, F.: Børnefødder og børnesko. Nordisk Medicin 98, s. 77-81, Helsingborg 1983.

-, Elementer af en holdningsanalyse. Klinisk Reumatologi, P. Helby Petersen, R. Bach Andersen, J. Friis, H. I. Lund og J. Sylvest (redigeret af), s. 245-62, København 1983.

-, Mechanical properties of ligaments and their possible significance for proprioception, pain and pain relief. Annual Meeting, 11-14. maj, Scandinavian Association for the Study of Pain, s. 43-44, København 1983.

-, Biomechanical effects of shock absorbing heels in walking. Biomechanical aspects of sport shoes and playing surfaces, Nigg, Benno M. and Kerr, Barry A. (eds.), s. 73-76, Biomechanics Laboratory, Univ. Calgary, 1983.

Midttun, A., Bojsen T.J., Bojsen-Møller, F.: Syndroma ligamenti sacrotuberalis - a case for Manual Therapy. Annual Meeting, 11-14. maj, Scandinavian Association for the Study of Pain, s. 45, København 1983.

Rømer, P., Matthiessen, M.E.: The effect of ethanol on hepatocyte ultrastructure. J Ultrastruct Res 81, s. 388, Academic Press, New York 1982.

-, Matthiessen, M.E.: Alcohol-induced injury of mitochondria in hepatocytes of mini-pig fetuses.

- Virchows Arch (Pathol Anat) 399, s. 299–305, 1983.
- , Matthiessen, M.E.: Ethanol-induced changes of granular endoplasmic reticulum in hepatocytes of mini-pig fetuses. Acta Path. Microbiol. Immunol. Scand. Sect. A. Vol. 91, s. 413–17, 1983.
- Thorball, N., Tranum-Jensen, J.: Vascular Reactions to Perfusion Fixation. Journal of Microscopy 129, s. 123–39, The Royal Microscopical Society, GB 1983.
- Thuneberg, L., Johansen, V., Rumessen, J.J., Andersen, B.G.: Interstitial cells of Cajal (ICC): Selective uptake of methylene blue inhibits slow wave activity. Gastroenterologie clinique et Biologique Vol. 7, nr. 8–9, s. 718–19, Masson, Paris 1983.
- Tranum-Jensen, J., Bjerrum, O.J.: Cellemembraner og serumkomplementsystemet. Naturens Verden nr. 3/1983, s. 108–20, Forlaget Rhodos, København 1983.
- , Bhakdi, S.: Freeze-fracture Analysis of the Membrane Lesion of Human Complement. The Journal of Cell Biology Vol. 97, s. 618–26, Rockefeller University Press 1983.
- Winther-Nielsen, H.: Preparation of Midsagittal Semithin Epon Sections of the entire Secretory Ameloblast Population of the Maxillary Rat Incisor. Scandinavian Journal of Dental Research 91, s. 431–38, Munksgaard, Copenhagen 1983.

Karin Nilausen

Iron Age man in Denmark: (J. Balslev Jørgensen).

Et meget stort videnskabeligt, monografisk arbejde omfattende samtlige skeletfund fra jernalderen i Danmark. Arbejdet er næsten afsluttet og forberedes nu til trykning.

Danmarks befolkning i ældre Stenalder: (J. Balslev Jørgensen).

Der forberedes en større gennemgang af fundene fra ældre stenalder, idet de sidste års udgravninger har bragt et væsentligt materiale for dagen. Dette arbejde er i øjeblikket på det forberedende stadium.

Kulturelt samarbejde med Bulgarien: (J. Balslev Jørgensen).

Et større videnskabeligt projekt udføres i samarbejde med Universitetet i Plovdiv i Bulgarien, som led i det kulturelle samarbejde med østlandene. Projektet omfatter målinger af flere tusinde børn op til 14-års alderen. Indsamling af materiale i Danmark er godt i gang og en tilsvarende indsamling foregår i Bulgarien. Når indsamlingen er afsluttet, vil materialerne blive sammenarbejdet og sammenlignet.

Cand.mag.scient. Pia Bennike har i årets løb afsluttet et større arbejde om sygelige forandringer på skeletdele fra Danmarks Oldtid.

Odontologiske undersøgelser af eskimokranier, danske historiske personer m.v.: (P. O. Pedersen).

Har siden 1934 været knyttet til antropologisk laboratorium som (ulønnet) odontologisk medarbejder. Nuværende undersøgelser angår grønlandske tandforhold incl. sådanne hos gamle vestgrønlandske eskimo-mumier samt – i samarbejde med overlæge Balslev Jørgensen – danske historiske personer bl.a. konger og dronninger.

Growth pattern of Children from Ancient Nubia: (Ole Vagn Nielsen).

Projektet omfatter antropometriske undersøgelser af et stort antal barneskeletter fra Nubien. Skeletterne dateres til forskellige perioder, lige fra 3000 BC til ca. 500 AD.

Spormetalindhold i skeletter: (Ole Vagn Nielsen).

Spormetalindhold i skeletter fra forskellige tidsperioder i både Danmark og Færøerne. Det drejer sig

5: Antropologisk laboratorium

Stab:

J. Balslev Jørgensen, dr.med., Ole Vagn Nielsen, dr.med., odontologisk konsulent, professor emiritus, dr.odont. P. O. Pedersen.

Laboratoriet er i løbet af 1983 flyttet fra Nørre Allé 63 til Panum Institut, Blegdamsvej 3, 2200 København N.

Forskningsaktivitet:

Aktiviteten på laboratoriet har omfattet dels løbende antropologiske undersøgelser af skeletfund, indsendt af Nationalmuseet og provinsmuseerne i forbindelse med arkæologiske udgravninger.

både om sammenligninger af det reelle indhold af blandt andet bly og cadmium. Endvidere fastlæggelse af analysernes reproducerbarhed.

Palæo-patologiske studier:
(Ole Vagn Nielsen).

Palæo-patologiske studier af de gamle nubiere. Det drejer sig om detailstudier af visse sygdomme. Endvidere total gennemgang af hele det meget omfattende materiale, som dækker et tidsrum på ca. 4000 år.

Rejser:

J. Balslev Jørgensen har i februar og marts 1983 deltaget i University of Connecticut's biologiske ekspedition til Alaska (Bethel og Kodiak Island), hvor man har foretaget human biologisk undersøgelse af den indfødte befolkning. Deltagelsen er sket efter invitation fra University of Connecticut og udgifterne afholdt derfra.

J. Balslev Jørgensen

Fysiologi

I: Medicinsk-fysiologisk Institut A

Historie:

P. L. Panum forlod Kiel med sidste skib i 1864 for at overtage det københavnske professorat i fysiologi og sammenlignende anatomi efter Eschricht. Han betingede sig dog tidssvarende arbejdsforhold. Efter tegninger af arkitekt Christian Hansen opførtes 1866-67 et 3-etagers Fysiologisk Laboratorium i gården bag Kirurgisk Akademi (Bredgade 62, indgang fra porten i Fredericiagade). Christian Bohr var laboratoriets leder fra Panums død i 1885 til 1911, da professoratet overtoges af Valdemar Henriques. På initiativ af dyrefysiologen og Nobelpristageren August Krogh (elev af Christian Bohr) lod Rockefeller Foundation opføre en ny laboratoriebygning på Juliane Mariesvej 28-32, hvor det Medicinsk-fysiologiske Institut i 1928 fik lokaler side om side med de zoofysiologiske laboratorier. Einar Lundsgaard overtog det fysiologiske instituts ledelse i 1934. I 1967 overtog Christian Crone professoratet efter Lundsgaard. I 1964 oprettedes Fysiologisk Institut B og i 1967 Fysiologisk Institut C, hvor professorater tilfaldt henholdsvis Poul Kruhøffer og Niels A. Thorn. Som en udløber af det Gymnastikteoretiske Laboratorium oprettedes i 1952 Neurofysiologisk Institut under ledelse af professor Fritz Buchthal (støttet af Michelsenfonden), der i 1980 efterfulgtes af Hans Hultborn. Til instituttet knyttedes i 1969 et professorat i adfærdsfysiologi, der indehaves af A. Mosfeldt Laursen. I 1976 begyndte den lokale mæssige genforening af institutterne ved indflytningen i Panum Institutttet på Blegdamsvej.

Stab:

Professor: C. Crone. Lektorer: N. Bindslev, H. E. Brøndsted, M. Bundgaard, M. Colding-Jørgensen, M. Folke, J. Funder, A. Gjedde, B. G. Munck, J. Hedemark Poulsen, E. Skadhauge (tiltrådt som professor ved den kgl. Veterinær- og Landbohøjskole 1.4.83), T. Zeuthen. Civilingeniør: O. Christensen. Seniorstipendiat: M. Lauritzen (kand.stip. indtil 31.8.83). Kandidatstipendiat: J. H. Bærentsen (tiltrådt 1.3.83), J. Gyning, P. Koch Jensen (fratrådt 31.7.83). Niels-Bohr-Stipendiat: J. Frøkjær-Jensen (seniorstip. indtil 31.8.83). Stipendiat aflønnet af Vett's fond: S.-P. Olesen. Stipendiat aflønnet af Weimanns legat: A. J. Hansen.

Teknisk-administrativt personale: Heltidsbeskæftigede: 6, 32 t. ugl.: 4, 24 t. ugl.: 2, 22,86 t. ugl.: 1, 20 t. ugl.: 2, 16 t. ugl.: 3, 15 t. ugl.: 1.

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsvirksomhed er organiseret på den måde, at flertallet af de videnskabelige medarbejdere samarbejder i forskergrupper, der koncentrerer sig om løsning af opgaver indenfor specificerede felter, således at de enkelte medlemmer af arbejdsgruppen belyser hovedproblemet fra forskellige side. Grupperne er ikke hierarkisk opbygget, men forskerne er sidestillet og forenet i en fælles interesse om et emne. Til grupperne er der foruden det fastansatte videnskabelige personale knyttet gæsteforskere fra ud- og indland, stipendiater samt studenter.

Hvert år udgiver instituttet en detaljeret intern årsrapport over det videnskabelige arbejde, hvor hver enkelt medarbejder redegør for forløbet af sin forskning. Denne årsrapport kan rekvireres af interesserede ved henvendelse til instituttets sekretariat.

Som helhed ligger instituttets samlede forskningsemner indenfor området membrantransport, der omhandler stofbevægelse over en lang række forskellige membranfaser i organismen, under såvel normale som patologiske forhold. Til dette formål foretages undersøgelser på hele organer, vævsfragmenter, enkelte cellelag eller enkelte celler. Som det fremgår af de nedenstående redegørelser er der en kapillærfysiologisk arbejdsgruppe, foruden en neurobiologisk. Desuden en gruppe vedr. epitheltransport. Der arbejdes også med projekter på individuel basis. De fleste af forskergrupperne har nær kontakt med forskere indenfor felter i udlandet ganske særlig i England og USA. Der er afholdt 37 institutseminarer i årets løb, hvoraf 18 er givet af udenlandske gæster.

Kapillærfysiologisk arbejdsgruppe:

Kapillærene eller hårkarrerne 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. Hårkarrerne er ca. 1 mm lange og nogle få tusinddele 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 hårkarrernes væg. Formålet er i sidste instans at forstå udvekslingsprocesserne i relation til den struktur, som kapillærvæggen har. I kapillærfysiologien skelnes mellem transport af »små« molekylær og af »store« molekyler, hvor grænsen ligger ved en molekylstørrelse på ca. 30 Å. Medens forståelsen af »små« molekyler 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 kapillærerne.

I betragtning af, at *cellemellemrummene mellem endothelcellerne* sandsynligvis er passagevej for diffusionen af små molekyler fra blod til vævsceller, er der foretaget en nøjere elektronmikroskopisk analyse af strukturen af disse »junctions«. Dette er sket ved seriesnitning af ultratynde snit (ca. 150 Ångström tykke). Herved er der påvist en kompliceret tredimensionel opbygning af junction, der indeholder ribber og kanaler, der tilsammen lader et labyrintagtigt vejnet opstå igennem hvilket små molekyler og ioner kan passere. Dette noget uventede billede bekræfter poremodellen for kapillærpermeation, men porerne fremkommer via en anden mekanisme end tidligere antaget, idet de ligger »gemt« i endothelcellemellemrummenes detalstruktur. Denne undersøgelse har været muligjort p.gr. af en gennem flere år opbygget ekspertise indenfor ultratynd seriesnitning.

I fortsættelse af undersøgelserne over *endothelcellernes vesiculære struktur* er det undersøgt, om invaginationerne af cellemembranerne kan opfattes som en membranreserve, der benyttes under forhold, hvor blodkapillærerne udsættes for forøget tryk eller relaxeres. Resultaterne har været negative, hvilket har ført undersøgelserne ind i en anden retning, hvor tilstedeværelsen af membranspecifikke proteiner i invaginationsmembranerne undersøges ud fra den tanke, at endothelcellernes »metaboliske« funktion udspilles her. Dette arbejde foregår i samarbejde med en amerikansk forskergruppe.

Betændelsesreaktioner i blodkapillærer:

Det er velkendt, at blodkapillærerne dilateres under betændelse, ligesom de bliver gennemtrængelige for plasmas æggehvide-stoffer. Disse kar-reaktioner har hidtil været anset for at være uspecifikke, men formentlig er der tale om meget specifikke processer, der igangsættes via aktivering af receptorer i endothelcellens overflade.

På frøhjernes kar er virkningen af en betændelsesmediator, serotonin, undersøgt. Tidsstudier med elektrodeteknik har vist, at der i løbet af få sekunder sker en åbning af endothelcellemellemrummene, som klinger af i løbet af en time. Denne åbning kan elimineres ved indgift af serotoninantagonisten, ketanserin. Dette fund tyder stærkt på tilstedeværelsen af meget specifikke receptorer i endothelcellemembranen.

Det har ikke før været kendt, at hjernekapillærer-

ne, der er særdeles tætte kan åbnes som led i betændelsesreaktioner. Det har nu vist sig, at åbning af kraniekaviteten, hvis dette ikke sker yderst forsigtigt, fører til utætheder i hjernekarrene, hvorved makromolekyler kan trænge ind i hjernen. Denne åbning af blodhjerne-barrieren kan have uheldige sygdomsfremkaldende virkninger. Om der er tale om et system, der regulerer permeabiliteten, vil blive undersøgt i det kommende år.

Mekanismen ved ændringer af modstandskarrenes diameter:

Ændringer i modstandskarrenes diameter er den afgørende parameter, der regulerer blodgennemstrømningen gennem organerne. Særligt vigtig er muskelvævet i denne forbindelse, idet der her ses de største ændringer i blodforsyningen. Trods ihærdig søgen efter faktorer, der udløser denne kraftige dilatation, er der endnu ikke klarhed over mekanismerne. Forholdene er undersøgt ved hjælp af en lille gennemskinnelig frømuskel, m. cutaneus pectoris, hvis totale blodforsyning kan observeres i mikroskopet under naturlige forhold. Det er vist, at adrenalin fremkalder arteriolekontraktion i koncentrationer på 10 ng/ml. Desuden at adrenalin er den eneste sympatikuksmitter hos frøen, der synes at være uden noradrenalin. Dette er vist på mange forskellige væv fra frøen. Præparatets gennemblødning er maksimal trods det, at musklen er i hvile. Ukendte forhold udløst af exponeringen udløser denne vasodilatation, som også vil blive underkastet nærmere undersøgelse. Kardilatationer er som bekendt led i betændelsesreaktioner, således, at det kan tænkes, at fremlæggelsen af musklen starter lignende reaktioner, som der ses ved inflammation. (M. Bundgaard, C. Crowe, J. Frøkjær-Jensen, S.-P. Olesen, Annette Fuglsang).

Neurobiologisk arbejdsgruppe:

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, cerebrosignalvæskens o.lign. Området ligger udenfor det klassiske neurofysiologiske område, hvor der især arbejdes med elektrofysiologisk teknik, men ikke mindst gennem Sokoloff's autoradiografiske metode til måling af regionale stofskiftehastigheder i hjernen er humoral neurobiologi et område i vækst. Oprindeligt er interessen for disse forhold udsprunget af studierne over blodhjernebarrierens transportfysiologi, og kendskabet til hvorledes hjernens vigtigste næringssubstrat, glukose, passerer ind i hjernen fra blodet ved en lang række forskellige tilstande (anæstesi, adaption til sult og for-

højede blodglukose-koncentrationer) er væsentligt udvidet i de seneste år gennem arbejdsgruppens indsats.

Passageforholdene over blod-hjernebarrieren:

Såvel i *nerveceller* som i *gliaceller* findes specifikke glukosetransportmolekyler indlejret i cellemembranen. Da glukosetransporten over blodhjernebarrieren sker overordentlig hurtigt i modsætning til transporten af nærtstående hexoser, må lignende specifikke transportører findes her. I et samarbejde med Lennart Olsson (Rigshospitalet) arbejdes der på, at udvikle monoklonale antistoffer rettet mod glukosetransportmolekylet. Forsøg med immunisering af mus med hjerne-endothelceller er endnu inkonklusiv, medens immuniseringsforsøg med humane røde blodlegemer, der også indeholder glukosetransportmolekylet synes at falde mere positivt ud. Bevis for at hybridomerne producerer det specifikke antistof rettet mod glukosetransportmolekylet er endnu ikke opnået.

Glukosetransportens specificitet er undersøgt i forsøg, hvor interaktionen med andre sukkerarter er bestemt. Der er gensidig hæmning mellem glukose, mannose, galaktose, 3-0-metylglukose og 2-deoxyglukose, der må antages at transporteres med samme carriersystem. Udredning af glukosetransporten over blod-hjernebarrieren kan på længere sigt tænkes at få betydning for aldersbetingede reduktioner af hjernens funktion, såfremt disse forudgås eller ledsages af ændringer af glukosetransporten, evt. i lokaliserede regioner i hjernen, såvel i perioden efter fødslen som i alderdommen.

Galaktosæmi:

Galaktosæmi fremkalder hjerneskada hos nyfødte og børn. Mekanismen er ikke kendt. Det kan tænkes, at tilstedeværelsen af galaktose hæmmede glukosetransporten og at hjernen således fik tilført utilstrækkelige mængder af sit energisubstrat. Der er nu eksperimentelt påvist en interaktion mellem glukose og galaktose, således at tilstedeværelse af galaktose i nogen grad hæmmer glukosetransporten under såvel akutte som kroniske forhold, men hæmningen er ikke så betydelig som hos nyfødte. En hæmning af hjernens glukoseoptagelse er også påvist med røntgenkontraststoffet *metrizamid*, som er strukturelt beslægtet med glukose.

Meningitis:

Alvorlig infektion af hjernebinderne kan fremkalde svære forstyrrelser af hjernens funktion, antagelig ved at øge trykket i hjernevæsken. Mekanismen ved denne trykforøgelse er studeret, og det er fundet at der sker en hindring af afløbet fra subarachnoidel-

rummet. Som led i denne undersøgelse er der udviklet en ny metode til måling af udløbsmodstanden.

Iltmangel i hjernen:

Det er velkendt, at iltmangel hurtigt fører til irreversible skader på hjernen. Årsagen hertil er gennem flere år studeret på laboratoriet. En tilstand, der ligner hjerneanoxi kan udløses ved punktformede irritationer af hjernebarken. Disse irritationer giver anledning til en bølgeformet udbredning af en »lammelse« af hjerneaktiviteten (»spreading depression«), hvori indgår en forhøjelse af kaliumkoncentrationen i hjernevæsken samt forskydninger af dens surhedsgrad. Ved hjælp af mikrometoder er det muligt at måle pH-forskydningerne i lokaliserede områder af hjernen, hvilket ikke tidligere har kunnet gøres. Ved den bølgeformede lammelse sker der en kraftig ændring af pH, der kan forstærkes ved applikation af et stof, der hæmmer udvekslingen af chlorid og bikarbonat. Det er sandsynligt, at pH-regulationen i hjernen omfatter et cellulært udvekslingssystem, hvor gliacellerne formentlig spiller en hovedrolle. Som led i de fortsatte undersøgelser udvikles for øjeblikket en glukosefølsom mikroelektrode, der såfremt forsøgenes lykkes, vil kunne give vigtige oplysninger om ændringerne i glukosekoncentrationen under iltmangel i hjernen.

Migræne:

Som led i studiet af den patogenetiske mekanisme udforskes ændringerne af blodforsyningen ved den ovenfor omtalte »spreading depression«. Der er indici for at den kan indtræffe hos mennesket ved migræneanfald og dens udforskning kan derfor få konsekvenser for behandlingen af denne sygdom. Det er karakteristisk for hjernen, at dens blodforsyning er under speciel kontrol (autoregulation). Det viser sig, at i følgetilstanden efter en »spreading depression« er autoregulationen normal og den normale pH-følsomhed nedsat. (L. Bech, H. E. Brøndsted, M. Bundgaard, C. Crone, J. Frøkjær-Jensen, A. Fuglsang, A. Gjedde, J. Gyiring, A. J. Hansen, M. Lauritzen, M. Lomholt, A. Mutch, U. Ryan, S.-P. Olesen, L. Olsson, J. O. Wieth).

Arbejdsgruppe vedrørende stoftransport gennem celle- og epitelmembraner:

Alle celler er omgivet af en cellemembran, som besidder evne til at udføre såvel passiv som aktiv transport af stoffer. Det drejer sig dels om optagelse af næringsstoffer og udskillelse af affaldsstoffer og dels om opretholdelsen af kritiske koncentrationer og mængder af ioner i cellerne. I simple celler som f.eks. røde blodlegemer, er de for stoftransport nødvendige

specifikke proteinmolekyler fordelt nogenlunde jævnt over cellemembranen. Derimod foreligger der i de epitelceller, som findes i organismens slimhinder, en polarisering, idet naboceller er indbyrdes forbundet ved hjælp af de såkaldte 'tight junctions', der opdeler cellemembranen i den mod et hulrum (lumen) vendende lumenale membran og den mod blodsiden vendende basolaterale membran. Denne opbygning af epitelceller – kombineret med en asymmetrisk fordeling af transportproteinmolekyler mellem de to membraner – muliggør en vektoriel (trans-epitelial) transport af stoffer gennem slimhinden. Mange observationer tyder på, at en række af de transportsystemer, som er ansvarlige for enkeltcellers stofudveksling med omgivelserne, også er impliceret i transepitelial transport f.eks. optagelsen af aminosyrer, salte og vand gennem tarmepitelet. Derfor kombinerer gruppen studier af intakte epitelier med studier af kunstigt isolerede lever- og kirtelceller, røde blodlegemer samt membranfragmenter.

De anvendte eksperimentelle teknikker er i høj grad elektrofysiologiske: måling af membranpotentialer og -modstande med mikroelektroder, måling af intra- og ekstracellulære ionkoncentrationer ved hjælp af specifikke, ionfølsomme mikroelektroder, bestemmelse af spændingsforskelle og kortslutningsstrømme dels på isolerede epitelier med Using-kammer-teknik og dels på fragmenter af enkelte cellemembraner ved såkaldt »patch-clamp«-teknik. Endvidere bestemmes transporthastigheder gennem celle- og epitelmembraner ved hjælp af radioaktive isotoper. Ydermere anvendes lysmikroskopi i forbindelse med autoradiografi og specifikke farvningsmetoder. Endelig anvendes radioimmunoassay til bestemmelse af hormoner, som indgår i kontrollen af transportprocesser. Som et særligt hjælpemiddel er der udviklet en computeriseret numerisk epitelcellemodel.

Cellers volumenregulation:

Visse fysiologiske såvel som patofysiologiske påvirkninger kan give anledning til at celler optager osmotisk aktive stoffer (uorganiske ioner, lavmolekylære organiske elektrolyter og nonelektrolyter) og som følge heraf også vand. Forskellige celletyper er ved eksperimenter i det forløbne år blevet udsat for sådanne belastninger, hvorefter adaptationsmekanismer, som skal forhindre at cellerne forstørres i faretruende grad, er blevet undersøgt. På *galdeblæreepitelceller* er den aktive transport af natrium og kalium blevet hæmmet med den specifikke inhibitor ouabain. Dette har medført en nettooptagelse af natrium, klorid og vand gennem den lumenale cellemembran via et transportsystem, som er følsomt for det vanddrivende stof bumetanid. Sekundært skrumper cellerne igen, idet de taber kalium, klorid og vand igennem

den basolaterale cellemembran. *Røde blodlegemer* fra hunden, der er særegne ved at have en høj intracellulær natriumkoncentration, er blevet udsat for en volumenformindskelse ved overførsel til et hypertont medium (d.v.s. et medium med en højere koncentration af osmotisk aktive stoffer end blodplasma). Som reaktion herpå øges cellemembranpermeabiliteten (gennemtrængeligheden) for natrium- og brintioner. Ved hæmning af cellernes aniontransportsystem med stoffet DIDS har det været muligt at demonstrere, at den observerede transport af natrium og brintioner ikke er direkte koblet, men må antages at finde sted via kanaler, som har vist sig at kunne blokeres med det vanddrivende stof, amilorid. Følgelig må det antages, at de kationkanaler, der aktiveres under en volumenformindskelse, kan være af samme type som dem der findes i frøhud. I isolerede *leverceller*, som udsættes for moderat forhøjede koncentrationer af aminosyren alanin, sker der en opkoncentrering af alanin sammen med natriumioner. Der trækkes derfor ved osmose vand ind i cellerne, som derved primært svulmer. Sekundært udløses bl.a. en forøgelse af cellemembranens permeabilitet for kalium, hvorved der sker et nettotab af denne ion samt af vand, hvorved cellevolumen stabiliseres. (Det ser ud til, at der foreligger en parallel til dette fænomen *in vivo* efter kirurgisk fjernelse af en større del af leveren. Denne situation medfører en forhøjet plasma-koncentration af leverens normale substrater – herunder aminosyrer – hvorved den samme tendens til svulmen kompensatorisk medfører en forhøjet permeabilitet af cellemembranerne for kalium).

Støkiometrien (det molekylære regnskab) for iontransport gennem cellemembraner:

Eksperimenter med ionselektive mikroelektroder har vist, at den elektroneutrale optagelse af natrium og klorid gennem *galdeblæreepitelcellers* lumenale membran (en proces, som ligger til grund for galdeblærens evne til at reabsorbere vand og derved opkoncentrere visse gladebestanddele) sker ved hjælp af to ionudvekslingsmekanismer: en for Na^+/H^+ og en for $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$. Disse to eksperimenter er afledt af og i overensstemmelse med en her på instituttet udviklet numerisk epitelcellemodel.

I et forsøg på at vurdere hvorvidt den co-transport, som indgår i *spyt-kirtelacinuscellers* dannelse af iosont primærsekret, har en støkiometri på $1 \text{ Na}^+ : 1 \text{ Cl}^-$ eller $1 \text{ Na}^+ : 1 \text{ K}^+ : 2 \text{ Cl}^-$, er intakte kirtlers iltoptagelseshastighed blevet sammenholdt med deres iontransport. Den fundne meget høje effektivitet – 31 ioner transporteret pr. molekyle ilt – er vanskeligt at forene med den simple støkiometri, men er i god overensstemmelse med at co-transportssystemet under én cyklus transporterer 1 Na^+ , 1 K^+ og 2 Cl^- . Et vigtigt led i spytdannelsen er en forøgelse af klo-

ridpermeabiliteten i acinuscellernes lumenale membraner. Da den sekretionsudløsende neurotransmitter acetylcholin påvirker receptorer lokaliseret til cellernes basolaterale membraner, er der behov for en intracellulær transmitter. Forsøg med bl.a. et stof som øger cellemembraners permeabilitet for calcium, tyder på, at denne ion medvirker ved kontrollen af den lumenale cellemembrans kloridpermeabilitet.

I fragmenter af den lumenale cellemembran i *plexus choroideus* (der er dannelsesstedet for cerebrospinalvæsken) er der ved »patch-clamp«-teknik påvist tilstedeværelsen af en ionkanal med en meget høj ledningsevne for specielt kalium. Muligvis indgår calcium også i kontrollen af denne kanals funktion.

Transport af aminosyrer og uorganiske ioner gennem celle- og epitelmembraner:

Undersøgelser af levercellers optagelse af aminosyren alanin er beskrevet ovenfor. Optagelsen af aminosyrer i *tyndtarmen* er blevet undersøgt i isolerede epiteler fra forskellige dyrearter. I kaninen er der påvist et hidtil ukendt transportsystem, hvorved der nu kan beskrives i alt 6 forskellige systemer for aminosyretransport i dette dyrs tarm, hvor der i øvrigt synes at gøre sig betydelige topografiske forskelle pågældende. Det konkluderes, at der eksisterer betydelige, hidtil upåagtede forskelle i bestykningen med aminosyretransportsystemer mellem de mest anvendte forsøgsdyr: kanin, rotte og marsvin. Ved hjælp af lysmikroskopisk autoradiografi er transporten af radioaktivt mærkede aminosyrer blevet karakteriseret i intakte *spytktirtler*. Optagelsen af fenylalanin i én celletype (de centrale acinusceller) reduceres under fravær af natrium i ekstracellulærvæsken, hvorimod optagelsen i en anden celletype (de serøse halvmåneceller) forøges under disse betingelser, hvilket viser, at det er helt forskellige transportsystemer, der er ansvarlige for optagelsen af fenylalanin i de to celletyper.

Elektrofysiologiske og lysmikroskopiske studier af *hud fra amfibier* (frø m.fl.) tyder på at den transepitelliale transport af klorid finder sted via en særlig celletype (de mitokondrierige celler), hvorimod den velkarakteriserede transport af natrium sker via de mere talrige granulosumceller.

Regulationen af salt- og vandtransport i tarmen hos fugle:

Hos fugle føres urinen fra nyrerne gennem urinlederne til bagtarmen. Blandt andet af denne grund er transporten af salte og vand gennem tarmepitelet af særlig stor betydning for denne dyregruppe. Transporten står under hormonal kontrol, og det er ved undersøgelser af *hønsens coprodeum* demonstreret, at der findes intracellulære receptorer for hormonet aldosteron. Under saltbelastning øges receptorernes

affinitet for aldosteron samtidig med at bindingskapaciteten fordobles. Forsøg udført på *californiske* spurves kloak viser, at dette epitel besidder en usædvanlig lav osmotisk vandpermeabilitet, hvilket er hensigtsmæssigt, eftersom den stærkt hypertone urin ellers ville kunne fremkalde et tab af vand. Det er påvist, at *hønsens blindtarme (coeca)* udfører en meget betydelig reabsorption af salt og vand. Absorptions-hastigheden er afhængig af saltindtagelsens størrelse, og der er holdepunkter for, at hormonet aldosteron formidler effekten. (S. S. Arnason, N. Bindslev, J. H. Bærentsen, O. Christensen, M. Folke, J. Funder, P. Koch Jensen, L. Østergaard Kristensen, T. Machen, G. Mann, B. G. Munck, M. Møller, B. Nauntofte, J. Hedemark Poulsen, E. Skadhauge, L. H. Smaje, H. H. Ussing, J. O. Wieth, N. Willumsen og T. Zeuthen).

Calciumioners betydning for nervecellens impulsudsendelse:

Det er tidligere vist, at der under en nervecelles aktivitet (kæmpenervceller fra vinbjergsnegle) sker en indstrømning af calciumioner gennem cellemembranen, og at koncentrationen af calciumioner lige indenfor membranen har en stor indflydelse på impulsudsendelsen. Koncentrationen kan tænkes at afhænge af mindst følgende fire forhold:

1. Indstrømningen af calciumioner gennem særlige kanaler, hvis åbning er potential- og tidsafhængig.
2. En diffusion af calciumioner ind mod cellens centrum som følge af de opståede koncentrationsforskelle.
3. En fjernelse af calcium som frie ioner, enten ved at de optages i visse organeller (mitochondrier, cisterner), eller ved at de bindes til proteiner i cytoplasmaet.
4. En mere eller mindre aktiv udpumpning af calciumioner over cellemembranen som modvægt mod indstrømningen.

Det første forhold er belyst gennem en række eksperimenter, der dog endnu er ufuldstændige, hvorimod det andet forhold er vanskeligt at belyse – i det mindste ved direkte målinger. En matematisk model over diffusionen er under opstilling, og det er muligt, at denne kan give et fingerpeg om, hvilken betydning selve diffusionen har for impulsudsendelsen. Modellen kompliceres af, at der ikke alene sker en tidsafhængig indstrømning af calciumioner, men at også bindingen til organeller og udpumpningen øver en betydelig indflydelse på diffusionen.

Med hensyn til de to sidste forhold, der begge bidrager til at mindske koncentrationen af calciumioner, ser det ud til at være muligt at skille dem ad, så de kan studeres hver for sig. Det har kunnet vises, at fjernelsen af calciumionerne afhænger af membranpotential, hvilket tyder på en proces, der foregår over cellemembranen. Antages det, at den

potentialafhængige del af fjernelsen skyldes transporten over membranen, vil den resterende del skyldes fjernelsen ind i organellerne. Det ser dog ud til, at adsorptionen til proteiner i cytoplasmaet sker så hurtigt, at den nuværende metode ikke slår til. Andre metoder til adskillelse af de to forhold vil blive forsøgt, herunder temperaturændringer, hæmning af pumpen med giftstoffer o.lign., men foreløbige forsøg har ikke været lovende (M. Colding-Jørgensen).

Leverens glykogensyntese hos normale og sukkersyge rotter:

Glykoenomsætningen i leveren er et vigtigt led i blodsukkerregulationen og styres af to enzymer: en synthase som virker opbyggende, og en phosphorylase som virker nedbrydende på leverglykogenet. Aktiviteten af af de to enzymer styres igen på komplekse måde af næringsstoffer og hormoner. Vi har undersøgt forholdene i de første 4 timer under genfodring, dvs. fodring af rotter som forud havde næsten glykogentom lever efter faste. Det viste sig, at opbygningen af leverglykogenet under genfodring af normale rotter udelukkende beror på en inaktivering af det nedbrydende enzym, hvilket ikke tidligere har været erkendt. Diabetiske rotter reagerede omvendt, dvs. med aktivering af det opbyggende enzym. Diabetiske rotter i insulinbehandling reagerede noget overraskende ikke som normale, men med voldsomme ændringer efter det diabetiske mønster. Overført til mennesker kan disse resultater måske øge forståelsen af den ustabile stofskiftemæssige situation hos insulinbehandlede diabetikere (M. Folke, L. Sestoft og L. Ø. Kristensen i samarbejde med G. van de Werve, Ph. D., Geneve).

Udgivervirksomhed m.m.:

J. Frøkjær-Jensen er »consultant editor« ved tidskriftet *Tissue & Cell*.

A. Gjedde er redaktør ved *Journal of Cerebral Blood & Metabolism*.

C. Crone har modtaget NOVO-prisen 1983.

I 1983 forsvarede lektor Albert Gjedde og forskningsstipendiat Anker Jørn Hansen afhandlinger for den medicinske doktorgrad (s.d.).

Gæster og rejser:

Dr. C. van den Berg, University of Groningen, Holland.

Dr. Wolfgang Clauss, Universität Hohenheim, Stuttgart, Vesttyskland.

Prof. Lester Drewes, University of Minnesota, USA.

Prof. Terry Machen, University of California, USA.

Dr. G. Mann, University of London, England.

Dr. Alan Mutch, University of Winnipeg, Manitoba, Canada.

Prof. Laurence Smaje, University of London, England.

Hanne Blæhr, Rigshospitalet; Morten D. de la Cour, stud.med.; Anette Fuglsang, stud.med.; Lars Bech, stud.med.; Peter Koch Jensen, Rigshospitalet; Lars Østergaard Kristensen, FAC Hillerød; Margrethe Lomholt, stud.med.; Birgitte Nauntofte, Tandlægehøjskolen; Leif Sestoft, KAS Herlev; Niels Wilmsen, Zoofysiol. Lab. A., København.

Niels Bindslev: 2½ årigt studieophold ved Dept. Physiology, UCLA, USA.

Christian Crone: 2½ mdr. studieophold ved University Medical Clinic, Montreal, Canada.

Jørgen Frøkjær-Jensen: påbegyndt 1-årigt studieophold ved Dept. of Medicine, University of Miami, USA.

Albert Gjedde: indenfor rammerne af den dansk-østtyske kulturaftale officielt besøg ved Karl-Marx-Universität, Leipzig, Østtyskland i oktober 1983.

Peter Koch Jensen: afsluttet 1-årigt studieophold ved National Institutes of Health, Bethesda, USA.

Gæsteforelæsninger efter indbydelse:

M. Bundgaard har forelæst ved »Advanced Course in Microcirculation«, Paris.

C. Crone har tilrettelagt: »Advanced Course in Microcirculation«, Paris; Symposium on Capillary Permeability« ved 29. Internationale Fysiologkongres, Sydney. Været chairman ved Symposium om Vasomotoriske Mekanismer, III. Bodensee Conference. Har forelæst ved Symposium om Tørstregulation, Evian, Frankrig; ved Dept. of Physiology, Tucson, Arizona, USA; ved Dept. of Physiology, McGill University, Montreal, Canada.

A. Gjedde har forelæst ved Tiflis-konference, Tbilisi, USSR; Nobel-konference, Stockholm, Sverige; CIRCE-møde, Liege, Frankrig.

J. Frøkjær-Jensen har forelæst ved »Advanced Course in Microcirculation«, Paris; ved University of Miami School of Medicine, USA.

P. Koch Jensen har holdt forelæsning ved W.B. Kinter Memorial Lecture, Jackson Lab., Maine, USA og har forelæst ved Cornell University, New York, USA.

S.-P. Olesen har forelæst ved »Advanced Course in Microcirculation«, Paris; ved Symposium om ionfølsomme elektroder, Erlangen, BRD.

Kollegiale organer:

M. Bundgaard: Formand for Panuminstitutts fottoudvalg.

C. Crone: Formand for Dansk Nationalkomité for Fysiologi; Vicepræsident i »International Union of

Physiological Sciences«; Formand for International Commission for Microcirculation; Sekretær i Videnskabernes Selskab.

J. Funder: Bestyrer for Panuminstituttets fællesafdeling.

A. Gjedde: Sekretær i Dansk Selskab for Teoretisk Medicin; Undervisningskoordinator for faget fysiologi.

J. Hedemark Poulsen: Medlem af det lægevidenskabelige fakultetsråd og af fakultetsrådets stipendieudvalg.

Publikationer:

Abbott, N.J., Bundgaard, M., Cserr, H.: Evidence for a glial blood-brain barrier in a cephalopod mollusc. *Proc. Internat. Union Physiol. Sciences.* vol. 15, s. 199, Australien 1983.

Bundgaard, M., Hagman, P., Crone, C.: The three-dimensional organization of plasmalemmal vesicles in the endothelium of rat heart capillaries. *Microvasc. Res.* vol. 25, s. 358-68, USA 1983.

- : Vesicular transport in capillary endothelium - does it occur? *Federation Proceedings* vol. 42, s. 2425-30, USA 1983.

- : A critical evaluation of the concept of vesicular transport across endothelial cells. The Pathogenicity of Cationic Proteins. Lambert, P.P., Bergman, P. and Beauwens, R. (ed.), s. 89-99, Raven Press, New York 1983.

- : Evidence for tortuous pathways accessible to macromolecules through the junctional region of capillary endothelium. *J. Physiol.* vol. 345, 48 s., London 1983.

- : Serial sectioning in electron microscopy. *Nouvelles methodes d'etude de la microcirculation*, C. Crone (ed.), s. 56-71, Paris 1983.

Bærentsen, H., Giraldez, F., Zeuthen, T.: Influx mechanisms for Na⁺ and Cl⁻ across the brush border membrane of leaky epithelia: A model and micro-electrode study. *J. Membr. Biol.* 75, s. 205-18, New York 1983.

Colding-Jørgensen, M.: The participation of influx, diffusion, and elimination of calcium ions in the control of nerve cell firing rythm. *Acta physiol. Scand.* vol. 118, s. 4A, Uppsala 1983.

- : A Model for the Firing Pattern of a paced nerve cell. *Journal of Theor. biol.* vol. 101, s. 541-68, Academic press. London 1983.

Crone, C., Frøkjær-Jensen, J.: Permeability of single capillaries in muscle and mesentery. *Proc. Internat. Union Physiol. Sciences.* Vol. XV, s. 112, Sydney 1983.

Diemer, N.H., Gjedde, A.: Autoradiographic determination of brain glucose content and visualization of the regional lumped constant. *J. Cerebr. Blood Flow & Metabol.* 3, suppl. 1, s. 79-80, 1983.

Frøkjær-Jensen, J.: Ion permeability of single capillaries. *Nouvelles methodes d'études de la microcirculation*, C. Crone (ed.), s. 132-50, Inserm Paris 1983.

- : The plasmalemmal vesicular system in capillary endothelium. Conventional EM thin sections compared with the picture arising from ultrathin (140Å) serial sectioning. *Prog. Appl. Microcirc.* 1, s. 17-34, Karger, Basel 1983.

Gjedde, A., Lassen, N.: Kinetic analysis of the uptake of glucose and some of its analogs in the brain using the single capillary model: Comments on some points of controversy. *Tracer Kinetics and Physiologic Modeling. Lecture Notes in Biomathematics*, bind 48., redigeret af R.M. Lambrecht & A. Rescigno, s. 384-407, Berlin 1983.

- , Drewes, L.R., Christensen, B.: Comparison of flunitrazepam, water, and iodoantipyrine transfer across the blood-brain barrier. *J. Cerebr. Blood Flow & Metabol.* 3, suppl. 1, s. 73-74, Raven Press, New York 1983.

- , Diemer, N.H.: Autoradiographic determination of regional brain glucose content. *J. Cerebr. Blood Flow & Metabol.* 3, s. 303-10, 1983.

- , Ingvar, M., Nevander, G., Siesjö, B.: Unidirectional glucose transport into the brain during bicuculine-induced status epilepticus: Correlation with local cerebral blood flow and glucose utilization. *J. Cerebr. Blood Flow & Metabol.* 3, suppl. 1, s. 240-41, Raven Press, New York 1983.

- , Crone, C.: Biochemical modulation of blood-brain barrier permeability. *Acta Neuropath. Suppl.* VIII, s. 59-74, Berlin 1983.

- : Modulation of substrate transport to the brain. *Acta Neurol. Scand.* 67, s. 3-25, København 1983.

Hansen, A.: Ionbevægelser i hjernen ved cerebral anoxi. *Med.-fysiol. Inst. A, Københavns Universitet* 1983, 62 s.

Hansen, B.A. Sørensen, P.S., Lauritzen, M., Iversen, J. Laulund, S., Petrera, J.E., Nielsen, J.B., Paulson, O.B.: A case of malignant lymphoma and myasthenia gravis. *Scand. J. Haematol.* 31, s. 155-60, 1983.

Kristensen, L.Ø., Folke, M.: Coupling ratio of electrogenic Na⁺-alanine cotransport in isolated rat hepatocytes. *Biochem. J.* 210, s. 621-624, London, Great Britain 1983.

- , Sestoft, L., Folke, M.: Concentrative uptake of alanine in hepatocytes from fed and fasted rats. *Am. J. Physiol. (Gastrointestinal and Liver Physiology)* 244, s. G491-G500, Washington, D. C., USA 1983.

Lauritzen, M.: Cerebral blood flow regulation after spreading depression. *J. Cerebr. Blood Flow & Metabol.* 3, (Suppl. 1), s. 254-55, New York 1983.

- , Olsen, T.S., Lassen, N., Paulson, O.: The regula-

- tion of regional cerebral blood flow during and between migraine attacks. *Ann. Neurol.* 14, s. 569–72, Boston 1983.
- Long, S., Skadhauge, E.: The role of urinary precipitates in the excretion of electrolytes and urate in the domestic fowl. *J. exp. Biol.* 104, s. 41–50, Great Britain 1983.
- , Skadhauge, E.: Renal acid excretion in the domestic fowl. *J. exp. Biol.* 104, s. 51–58, Great Britain 1983.
- Machen, T., Zeuthen, T.: $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ stimulates Na^+/H^+ and $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ exchange in the mucosal membrane of *Necturus gallbladder* epithelium. *J. Physiol. Lond.* 342, s. 15P–16P, England 1983.
- Midtgård, U., Arad, Z., Skadhauge, E.: The rete ophthalmicum and the relation of its size to the body-to-brain temperature difference in the fowl (*Gallus domesticus*). *J. Comp. Physiol.* 153, s. 241–46, Tyskland 1983.
- Munck, B.: A new carrier of amino acids in distal rabbit ileum. *Gastroenterologie Clin. Biol.* 7, s. 509, Frankrig 1983.
- : Comparative aspects of amino acid transport in guinea pig, rabbit and rat small intestine. *Intestinal transport. Fundamental and comparative aspects.*, M. Gilles-Baillien & R. Gilles (eds.), s. 260–83, Springer Verlag, Berlin 1983.
- Olesen, S.P., Bundgaard, M.: Permeability of single microvessels in the frog skin. *Acta Physiol. Scand.* 118, 8A, Stockholm 1983.
- : Electrical resistance of capillary walls. *Nouvelles methodes d'etude de la microcirculation.*, C. Crone (ed.) s. 151–68, Inserm Paris 1983.
- , Bundgaard, M.: Electrical resistance of brain postcapillary venular endothelium of known morphology. *The Cerebral Veins*, eds. L.M. Auer and F. Loew, s. 105–09, Wien 1983.
- Olesen, S., Crone, C.: Electrical resistance of muscle capillary endothelium. *Biophys. J.* 42, s. 31–41, U.S.A. 1983.
- Skadhauge, E., Thomas, D.H., Chadwick, A., Jallageas, M.: Time course of adaptation to low and high NaCl diets in the domestic fowl. Effects on electrolyte excretion and on plasma hormone levels (aldosterone, corticosterone and prolactin). *Pflügers Arch* 396, s. 301–07, Vesttyskland 1983.
- van Deurs, B., Petersen, O., Bundgaard, M.: Do coated pinocytotic vesicles exist? *Trends in Biochemical Sciences* Vol. 8, s. 400–01, England 1983.
- Zeuthen, T.: Ion activities in the lateral intercellular spaces of gallbladder epithelium transporting at low external osmolarities. *J. Membr. Biol.* 76, s. 113–22, USA 1983.

J. Hedemark Poulsen

2: Medicinsk-fysiologisk Institut B

Historie:

Oprettet 1. august 1964 (med begrænset annuum).

En stab på 1 professor (udnævnt 1. januar 1964) og 2 videnskabelige assistenter huset midlertidigt i daværende (eneste) Medicinsk Fysiologisk Institut.

Juni 1965 tildelt midlertidige egne lokaler i Juliane Mariesvej 26. 1. sal (villaen) og oktober 1965 permanente lokaler i Juliane Mariesvej 30, stue og kælder. 1973-74 lokaleudvidelser i Juliane Mariesvej 32, stue og kælder. 1. februar 1980 flyttet til nuværende lokaler i Panum Institut, blok 18, 5. og 6. sal.

Instituttet kan kun i begrænset forstand siges at være opstået ved deling af Medicinsk Fysiologisk Institut, da hovedparten af de medarbejdere, der inden for få år blev ansat ved B-Instituttet, ikke havde været ansat ved Medicinsk Fysiologisk Institut.

Stab:

Professor: Poul W. Kruhhøffer. Lektorer: H. Galbo, Fl. Gjedde, S. Nybo Rasmussen, P. Sejrson, G. Wagner, J. Vinten. Kandidatstipendiater: K. Mikines, B. Sonne. Seniorstipendiat: Erik A. Richter. Fondslønnede gæsteforskere: B. Ottesen, R. Levin. Begge oktober måned.

Teknisk-administrativt personale: Heltidsbeskæftigede: 8. 32 t. ugl.: 1. 22.86 t. ugl.: 1. 20 t. ugl.: 3. 17,14 t. ugl.: 2. EFG-praktikanter: 2.

Instituttets forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsvirksomhed omfatter flere aspekter af fysiologien, såvel af basal som af mere anvendt art, og falder (hovedsageligt) inden for områderne arbejdsfysiologi, endokrinologi-stofskifte, kredsløbsfysiologi, nyrefysiologi og reproduktionsfysiologi. Som det fremgår nedenfor udføres hovedparten af arbejdet i forskergrupper, samlede omkring konkrete projekter. Disse grupper omfatter i næsten alle tilfælde også adskillige forskere med ansættelse uden for Instituttet samt videnskabeligt interesserede studenter.

Hormonal regulation under muskelarbejde:

I forsøg med rotter og mennesker undersøges, hvilke faktorer, der er ansvarlige for ændringer, der indtræder med hensyn til hormonsekretion dels under akut muskelarbejde og dels som følge af fysisk træning. Det undersøges endvidere, hvilke »stofskifteændringer« de omtalte ændringer i hormonsekretion foranlediger. Endelig undersøges regulationen af glukosestofskiftet efter arbejde.

a) I forsøg med anvendelse af den isolerede, perfunderede bagkrop fra rotter, hvis muskler arbejder in vivo eller in vitro har vi vist, at musklernes glykogenopbygning efter en arbejdsperiode forløber i to faser: I fase et er muskelglykogenkoncentrationen lav, både den insulinstimulerede glukoseoptagelse og glukoseoptagelsen uden tilstedeværelse af insulin er øget, hvilket medfører hastig glykogenrepletering. Den øgede glukoseoptagelse skyldes en øget glukosetransport over cellemembranen. Det synes således som om glykogenindholdet i musklerne er af betydning for cellemembranens permeabilitet for glukose. I fase to er glykogenniveauet ikke mindre, end det var før arbejde, og kun øgning i insulinsensitivitet (og ikke i ustimuleret glukoseoptagelse) persisterer. Denne fører imidlertid til glykogen-»superkompensation« (højere glykogeniveau end før arbejde). Øget insulinsensitivitet er øjensynlig ikke en følge af øget insulinbinding til muskelcellerne. I modsætning til den hidtidige opfattelse fandt vi, at virkningen på hexosetransporten af maksimalt stimulerende insulin-koncentrationer og muskelaktivitet er delvist additive, tydende på, at disse stimuli påvirker glukosetransporten via i hvert fald delvist forskellige mekanismer. Interessant er det også at elektrisk stimulation af soleus musklen ikke øgede membrantransporten af hexose, når kontraktion ikke ledsagedes af glykogenepletering. Det synes derfor som om glukosetransporten over muskelcellemembranen under såvel som efter arbejde kun øges såfremt glykogenkoncentrationen under arbejdsperioden falder. Dette fund er i modstrid med den tidligere opfattelse, at muskelkontraktioner uafvendeligt følges af øget glukoseoptagelse. De påviste arbejdsinducerede ændringer i glukosemetabolismen skyldes lokale, kontraktionsrelaterede mekanismer i musklerne og ikke systemiske (for eksempel hormonale) faktorer. Tilstedeværelse af insulin er ikke nødvendig under kontraktioner for at disse kan udløse øget glukosemetabolisme under og efter kontraktionerne.

b) Ved isotop undersøgelser af rotter før, under og efter løb af forskellig intensitet foretaget ved forskellige udgangsglykogenkoncentrationer i leveren fandt vi, at in vivo er den øgede glukoseoptagelse i arbejdende muskulatur ikke alene betinget af ændringer i denne (øget clearance forårsaget af øget membrantransport, kredsløbsændringer m.m.) men også af størrelsen af leverens glukoseproduktion, der i modstrid med den almindelige opfattelse øges primært og ikke sekundært til den øgede glukoseoptagelse. I overensstemmelse med vore bagkropsstudier var her en øget glukoseoptagelse efter arbejde dels overvejende til stede i det tidsrum, i hvilket glykogenopbygning fandt sted i musklerne, og dels alene lokaliseret til de muskler, der havde deltaget i arbejdet.

c) Hos trænede personer er adrenalinkoncentrationen under et givet arbejde lavere end hos utrænede.

Vi har nu ved infusion af ^3H -mærket adrenalin vist, at adrenalinclearance er øget lidt (20 %) ved let arbejde og er lidt under hvileniveau (20 %) ved svært arbejde. Dette betyder, at den stigning arbejde medfører i adrenalinkoncentration (op til ca. 10 gange) langt overvejende skyldes øget sekretion. Forskelle i clearance bidrager til de omtalte forskelle i adrenalinkoncentration mellem trænede og utrænede.

d) K. Mikines har i perioden 1.9.82 til 1.7.83 været på studieophold (finansieret af Rotary Foundation) i professor Martin Sonenbergs laboratorium (Membrane regulation), Memorial Sloan-Kettering Cancer Research Center, New York, USA. Forskellige teknikker i forbindelse med studier af cellemembranens signalrespons kobling indlærtes. Herunder: 1. Non-invasive studier af cellemembranpotentialer med TPMP^+ (TriPhenylMethylPhosphonium) i fedtcelle-»ghosts« (plasmamembranvesikler) og påvirkninger herpå ved stimulation med hormoner, for hvilke der vides at være receptorer på cellemembranen (insulin, adrenalin, væksthormon). 2. Studier over udvikling af hypersensitivitet i leveren hos rotter efter overskæring af leverens autonome nerveplexus ved bestemmelse af antal og affinitet af alpha-adrenerge receptorer på levercellemembraner fra denerverede dyr.

Fra 1.8.83 har K. Mikines påbegyndt undersøgelser af levernervernes betydning for regulationen af leverens glukoseproduktion under arbejde. (H. Galbo, E. A. Richter, B. Sonne, K. Mikines, M. Kjær, T. Ploug).

Isolering og karakterisering af det insulinbindende alfa-et globulin:

Efter injektion af radioaktivt mærket insulin vil omkring 15 % af radioaktiviteten bindes til et alfa-et serumglobulin, der omsættes langsommere og fordeles sig anderledes end frit insulin. For at undersøge den fysiologiske rolle af dette protein er en renfremstilling nødvendig, dels for at kunne karakterisere komponenterne efter partiel nedbrydning, og dels for at kunne fremstille antistoffer mod proteinet med henblik på bestemmelser af plasmakoncentrationer under forskellige fysiologiske forhold.

a) For at øge udbyttet og nedsætte denatureringsgraden af serumproteinet ved isoleringen er en ny rensningsprocedure udarbejdet (se Årbogen 1982). Ved denne metode skilles først serumproteinerne efter størrelse ved gelfiltrering på Sephacryl S 200, og fraktionen med molekylvægt 80000 til 40000, der indeholder det eftersøgte alfa-et globulin, isoleres sammen med adskillige andre proteiner. Fraktionen renses nu ved to efterfølgende gelfiltreringer gennem Blue Sepharose og Con A Sepharose fra den største mængde albumin og glykoproteiner og retineres på

en Octyl Sepharose søjle efter tilsætning af ammoniumsulfat. Efter eluering med etylenglykol indeholder fraktionen foruden det radioaktive globulin betydelige mængder albumin, orosomucoid og et ikke identificeret alfa globulin, som har fælles træk med det eftersøgte globulin med hensyn til opløselighed, molekylstørrelse og isoelektrisk punkt, hvorfor en fuldstændig adskillelse har været vanskelig.

Det har været forsøgt at opnå en renfremstilling ved hjælp af en jonbytning med pH og saltgradient og DEAE Saphacel og med kromatofokusering på PBE 94 søjle uden tilfredsstillende resultater.

Derimod har det i årets løb vist sig, at kromatografi af fraktionen på hydroxyapatit a.m. Tiselius giver en effektiv rensning og et godt udbytte. Den efterfølgende nødvendige koncentration ved hjælp af frysetørring medfører dog betydeligt tab på grund af denaturering af det labile protein. Det rensede alfa-et globulin synes at være rent bedømt med almindelige kriterier som immun-, polyacrylamid- og agarelektroforese.

b) Efter immunisering af kaniner med præparationer af det rensede insulin-bindende globulin er de opnåede antistoffer anvendt til en immunologisk målemetode. De hidtil vundne antistoffer har dog vist sig mindre velegnede til måling af plasmakonzentrationer under normale forhold ved hjælp af raketimmunelektroforese, på grund af for ringe aviditet.

c) Ved at udsætte det rensede alfa-et protein for gentagne genfiltreringer har det vist sig, at det er labilt og spaltes ved opbevaring i saltvand i to til tre lavmolekylære komponenter, der alle reagerer med antistoffer mod proteinet. Hvorvidt dette skyldes enzymatisk virksomhed eller en ustabilitet i strukturen er ikke afklaret.

Ved hjælp af gradient gelelektroforese i polyakrylamidgel søges spaltningsprodukterne karakteriseret. (Fl. Gjedde).

Nyrens rolle i regulationen af den extracellulære væskefases volumen:

Med udviklingen af en teknik, som tillader direkte og fortløbende bestemmelse af gennemblødningen i kat-tenyrens to venøse drainageområder med nyren in situ, er vi nu i stand til ved hjælp af den glomerulære filtrationsfraktion (FF) at beregne den glomerulære filtrationshastighed (GFR) for hvert område.

I det forløbne år har vi afsluttet to undersøgelser over effekten af intravenøs tilførsel af isosmotisk saltvand (Ringervæske), som begge demonstrerer de to drainageområders ulige reaktivitet:

1) Ved infusion af Ringervæske svarende til 2.5 % af legemsvægten i løbet af 10-15 min. ses i begge områder en stigning i blodgennemstrømningen. Denne er mere udtalt i det dybe end i det overfladiske område. Ved kombination med tidligere resulta-

ter vedrørende filtrationsfraktionen opnået under tilsvarende omstændigheder finder vi, at saltvandsinfusionen medfører en stigning i GFR, som er mere udtalt i det overfladiske end i det dybe område.

2) Ved infusion af Ringervæske med konstant, beskeden hastighed (1-2 ml. pr. min) ses tilsvarende ændringer i både blodgennemstrømningen og den glomerulære filtrationshastighed, som her bestemtes samtidigt. Virkningen af saltvand på gennemblødningen er uafhængig af, om infusionen sker direkte i nyrearterien eller systemisk via en vene, hvorfor der ikke kan være tale om en direkte effekt af saltvand på den regionale gennemblødning. Den i tidligere undersøgelser over filtrationsfraktionen påviste direkte effekt af saltvand må således være resultatet af en virkning på GFR. (S. Nybo Rasmussen, O. I. Nissen og J. S. Andersen).

Undersøgelser over blodgennemstrømning, kapillærpermeabilitet og diffusion:

1) I samarbejde med William Paaske og Ole Henriksen er udført undersøgelser over kapillærpermeabilitet i skeletmuskulatur for ^{131}I -albumin på gastrocnemius muskler perfunderet med Ringervæske tilsat albumin (5 %). Forsøgene er udført på kattegastrocnemius.

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 og hjertemuskulatur. Disse undersøgelser er udført i samarbejde med Stig Haunsø.

3) I samarbejde med Poul Jaszcak er udført en række målinger med henblik på at vise, at epidermis-membranen har betydning ved måling med en O_2 -elektrode til transcutan O_2 måling.

4) I samarbejde med Jørgen Bojsen, Klaus Kølen-dorft og Bent Staberg er udført en sammenligning af udvæksningshastigheder for ^{133}Xe fra muskelvæv på mennesker målt med en Cadmium-tellurid detektor og en scintillationsdetektor.

5) I samarbejde med William Paaske og Ole Henriksen er udført undersøgelser over kapillærpermeabilitet i skeletmuskulatur for ^{125}I -fibrinogen og ^{131}I -albumin på underarmen på mennesker på Klinisk-Fysiologisk afdeling, Bispebjerg Hospital. (P. Sejrsen).

Reproduktionsfysiologiske undersøgelser:

I 1983 har studier af vaginas aminosyreindhold, mobilitet og ilttension under forskellige faser af menstruationscyklus været undersøgt. Vi har demonstreret en kraftig stigning i ilttension ved indsættelse af pesssar og er gået videre i teorien om, at oxygen kan

være medvirkende til toxinproduktion og dermed udvikling af toxic shock syndrom (TSS). Elektronmikroskopiske undersøgelser af vaginalvæggen under menstruation med og uden tamponanvendelse er udført i samarbejde med professor Rostgaard, Medicinsk Anatomisk Institut B. Undersøgelser af IgA-indhold og IgAse aktivitet foregår i samarbejde med professor Kilian, Mikrobiologisk afdeling, Tandlægehøjskolen, Århus.

Sammen med R. Virag, Paris er foretaget undersøgelser af vasoaktiv polypeptids indvirken på blodgennemstrømning af penis hos normale og impotente mænd. En primær øgning i flow og volumenøgning blev påvist i begge grupper. Dette underbygger vor teori om VIP's medvirken ved den normale peniserektion. Lene Bohr, B. Ottesen, R. Levin og P. Wagner har været medarbejdere.

G. Wagner er blevet udnævnt til præsident for International Academy of Sex Research, desuden associeret fakultetsmedlem og professor i Clinical Sexology ved Institute for Advanced Study of Human Sexuality, San Francisco, USA. Har fremstillet filmen: »Diagnostic methods in male impotence«, farve, 16 mm, 15 min. Med Ole Vedel Rasmussen som medforfatter udgivet »Om Tortur«. Hans Reitzels Forlag, København. Har under orlov i september og oktober været på rundrejse i Australien, Filipinerne, Indonesien, Japan og USA, herunder FN, for at foredrage og vise film om det globale fænomen tortur og dets mulige bekæmpelse. (G. Wagner).

Insulinfølsom sukkertransport i fedtceller:

1) Ved undersøgelser i 1982 af sukkertransport i fedtceller lykkedes det at påvise asymmetri af transportmekanismen. I fortsættelse af dette arbejdes på at karakterisere asymmetriens temperaturafhængighed.

2) Tidligere undersøgelser har vist, at insulin-effekten på sukkertransport i fedtceller fra trænedede rotter er større end effekten på sukkertransport i fedtceller fra utrænede rotter. Ved måling af indholdet af glukose-transport-protein (identificeres ved hæmning af cytochalasin B-binding med glucose) i subcellulære fraktioner fra trænedede rotters fedtceller er det lykkedes at vise, at ikke-insulinstimulerede fedtceller har et forøget intracellulært depot af glukose-transport-protein, og at dette forøgede depot mobiliseres til plasmamembranfraktionen ved insulinstimulation. Denne, af fysisk træning fremkaldte, adaptive ændring i fedtcellerne må antages at bidrage til den forebyggende og helbredende virkning, som fysisk træning udøver overfor visse sygelige ændringer af organismens fedt- og kulhydratstofskifte.

3) I samarbejde med Lennart Olsson, Rigshospitalet, forsøges det ved hjælp af monoklonale antistoffer at identificere fedtcelleoverfladeantigener med re-

lation til glucosetransportmekanismen. (J. Vinten, Lone Nørgaard Petersen).

Udgivervirksomhed:

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.

Gæsteforelæsninger:

H. Galbo: American Diabetes Association, Vermont, Int. Union of Physiological Sciences, Sydney, Garvan Institute of Medical Research, Sydney.

P. Sejrsen: Universitetet i Linnköping, Sverige. Århus Universitet.

G. Wagner: Université de Geneve, Georgetown, Washington, Université de Paris, University Perth, Sydney, Melbourne. University of Toho, Tokio, Japan. Columbia University, USA Riksstämman, Stockholm, Sverige.

Publikationer:

Abildgaard, U., Amtorp, O., Haunsø, S., Rosenkilde, P., Sejrsen, P.: The local xenon washout method applied to the study of blood flow in subcapsular cortex of the canine kidney. Pflügers archiv 396, s. 182-83, Berlin, Heidelberg 1983.

Allenberg, K., Holmquist, N., Johnsen, S., Bennett, P., Nielsen, J., Galbo, H.: Effect of exercise and testosterone on the active form of glycogen synthase in human skeletal muscle. Biochemistry of Exercise V, Knuttgen, H.G., Vogel, J.A., s. 625-30, Champaign, Illinois 1983.

Fahrenkrug, J., Gammeltoft, S., Staun-Olsen, P., Ottesen, B., Stjernquist, A.: Multiplicity of Receptors for vasoactive intestinal polypeptide (VIP): Differential effects of apamin on binding in brain, uterus and liver. Peptides 4, s. 133-36, USA 1983.

Galbo, H., Kjær, M., Mikines, K.J., Christensen, N.J., Tronier, B., Sonne, B., Hilsted, J., Richter, E.A.: The influence of physical training on glucose turnover and hormonal responses in insulin-induced hypoglycemia. Biochemistry of exercise V, Knuttgen, H.G., Vogel, J.A., s. 675-80, Champaign, Illinois 1983.

-, Christensen, N.: Sympathetic nervous activity during exercise. Ann. Rev. Physiol. 45, s. 139-53, USA 1983.

- : Hormonal and metabolic adaptation to exercise. Stuttgart-New York 1983, 116 s.
- Garetto, L.P., Richter, E.A., Goodman, M.N., Ruderman, N.B.: Enhanced insulin sensitivity of skeletal muscle following exercise. *Biochemistry of Exercise* Eds: Howard G. Knuttgen, James A. Vogel and Jaques Poortmans, s. 681-87, Champaign, Illinois 1983.
- Henriksen, O., Sejrsen, P., Paaske, W., Eickhoff, J.: Effect of chronic sympathetic denervation upon the transcapillary filtration rate induced by venous stasis. *Acta Physiol. Scand.* 117, s. 171-76, Stockholm 1983.
- Jensen, S.B., Colstrup, H., Wagner, G.: Erektiv dysfunktion. *Ugeskrift for læger* 145, s. 158-62, København 1983.
- , Colstrup, H., Wagner, G., Nystrup, J., Hertoft, P.: Erektiv dysfunktion, En evaluering af et screeningsprogram for undersøgelser med særlig henblik på urodynamiske og hormonelle faktorerets betydning. *Ugeskrift for læger*. vol. 145, s. 158-62, København 1983.
- Kjær, M., Christensen, N.L., Galbo, H.: Epinephrine clearance at rest and during exercise, *Acta Physiol. Scand.* vol. 118, s. 19A, 1983.
- Kruhøffer, P.W.: Handling of inspired vaporized ethanol in the airways and lungs (with comments on forensic aspects). *Forensic Science International* VOL. 21, s. 1-17, Dublin 1983.
- : Einar Lundsgaard. *Ugeskrift for Læger* Nr. 10, s. 717-22, København 1983.
- Lassen, N.A., Henriksen, O., Sejrsen, P.: Indicator methods for measurement of organ and tissue blood flow. *Handbook of physiology* section:2 The Cardiovascular system. Volume III peripheral circulation and organ blood flow part 1., John, T. Shepherd, Francois M. Abboud, American Physiological Society., s. 21-63, Baltimore 1983.
- Lebech, P., Ottesen, B.: Sex hormones and related compounds, including oral contraceptives. Side effects of drugs. *Annual* 7, Eds. MNG Duhes, s. 382-96, Amsterdam 1983.
- Levin, R.J., Wagner, G.: Quantitative analysis of amino acids in human vaginal fluid during the menstrual cycle. *J. Physiol* 343, s. 87, London 1983.
- , Wagner, G.: Human vaginal motility during the menstrual cycle. *J. Physiol* 342, s. 24-25, London 1983.
- Metz, P., Ebbenhøj, J., Uhrenholdt, A., Wagner, G.: Peyronie's disease and erectile failure. *J. Urol.* 1983, s. 1103-104, 1983.
- Ottesen, B., Møller, M., Willis, E., Fahrenkrug, J.: Vasoactive intestinal polypeptide (vip) and the urogenital tract. Systemic role of regulatory peptides, S.R. Bloom, J.M. Polak, E. Lindenlaub, s. 12, Stuttgart 1983.
- , Einer-Jensen, N., Carter, A.: Vasoactive intestinal polypeptide and endometrial blood flow in the goat. *Animal Reproduction Science* 6, s. 217-21, Nederlandene 1983.
- , Gram, B.R., Fahrenkrug, J.: Neuropeptides in the female genital tract: Effect on vascular and non-vascular smooth muscle. *Peptides* 4, s. 387-92, USA 1983.
- : Vasoactive Intestinal polypeptide as a neurotransmitter in the female genital tract. *Am. J. Obstet Gynec* 147, s. 208-24, New York 1983.
- Ploug, T., Galbo, H., Sonne, B., Richter, E.A.: Muscle glucose metabolism following exercise: Increased sensitivity to insulin in diabetic rats. *Acta Physiol. Scand.* 118, s. 18A, Stockholm 1983.
- Rasmussen, S.N., Andersen, J.S., Nissen, O.I.: Direct recording of blood flow in the superficial and deep venous drainage area of the cat kidney. *Acta physiologica Scandinavica* 118, s. D38, Stockholm 1983.
- Richter, E.A., Garetto, L.P., Goodman, M.M., Ruderman, N.B.: Muscle glucose metabolism following exercise: Relationship to glycogen depletion. *Acta physiol. Scand.* 118, s. 12a, Stockholm 1983.
- , Ruderman, N.B., Galbo, H.: Alpha and beta adrenergic effects on muscle metabolism in contracting, perfused muscle. *Biochemistry of Exercise*, Eds: Howard G. Knuttgen, James A. Vogel and Jaques Poortmans, s. 766-72, Champaign, Illinois 1983.
- Sonne, B., Galbo, H.: Glucose turnover in rats at rest, during and after running. *Acta Physiol. Scand* 118, s. 18 A, Sverige, (Stockholm) 1983.
- Søndergaard, F., Ottesen, B., Detlefsen, G., Pederesen, S., Schierup, L., Lebech, P.: Treatment with progesterone in threatened abortion and low level of serum progesterone. *Sterility Fertility* ??, s. 3, U.S.A. 1983.
- Vinten, J., Galbo, H.: Effect of physical training on transport and metabolism of glucose in adipocytes. *American Journal of Physiology* 244, s. E129-34, U.S.A. 1983.
- Virag, R., Wagner, G.: Comment comprendre l'érection. *Gazette Médicale de France* 90, s. 1995-98, Paris 1983.
- Wagner, G., Rasmussen, O.V.: Om Tortur. København 1983, 167 s.
- , Rasmussen, O.V.: Torturudøvere. Månedsskrift for praktisk lægegerning 61, s. 167-78, København 1983.
- , Ottesen, B., Fahrenkrug, J.: Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) increases vaginal blood flow and inhibits uterine smooth muscle activity in women. *Eur. J. Clin. Invest* 13, s. 321-24, København 1983.
- : Sexologiserie 1-32. Notabene, *Ugeskrift for Læger*, København 1983.

Willis, E.A., Ottesen, B., Wagner, G.: Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) as a putative neurotransmitter in penile erection. *Life Sciences* 33, s. 383-91, Dallas 1983.

Jørgen Vinten

Afdelingen Medicinsk-Fysiologisk Institut B, Juliane Maries Vej 30:

Stab:

Lektor: afdelingsleder Poul-Erik Paulev.

Teknisk-administrativt personale: 2.

Forskningsvirksomhed:

Dermal ekskretion af jern:

Sammen med Robert Jordal og Nils Strandberg Pedersen er der foretaget målinger på sved fra arbejdende mennesker. I to grupper á 10 distanceløbere har vi målt jernkoncentrationen i sved og i serum sammen med relaterede variable (transferrin, ferritin, m.v.). I den første gruppe samledes ukklar sved fra atleternes dorsalregion under cykling. Jernkoncentrationen var ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) $5,2 \pm 1,0 \mu\text{mol/l}$ i sveden. I den anden gruppe blev første svedprøve elimineret, hvorpå 3 konsekutive prøver blev opsamlet: $3,6 \pm 1,1 - 2,3 \pm 0,2$ og $2,4 \pm 0,3 \mu\text{mol/l}$. Disse resultater er i overensstemmelse med de laveste resultater i den øvrige litteratur. Der fandtes ingen korrelation mellem jernkoncentrationen i sved og i serum hos de 20 personer, hvoraf 7 (iflg. transferrin- og ferritin-koncentrationerne) havde jernmangel. Et dagligt tab i sved af mere end $18 \mu\text{mol}$ (1 mg) jern er mulig hos disse løbere, der træner 125-350 km/uge hele året rundt. Det dominerende jerntab hos mandlige distanceløbere sker sandsynligvis gennem sveden, medens kvinde-atleter mere end fordobler jerntabet i menstruationsperioden.

Muskelcelle-lækage ved distancetræning:

Sammen med Jens Bjerre-Knudsen, Uffe Brodthagen, Robert Jordal og Knud Nørregaard Hansen har vi fundet overraskende permeabilitetsændringer under human muskelaktivitet først i røde blodlegemer's membran og senere i membranen omkring muskelceller og myokardieceller.

Frit hæmoglobin og abnorm myoglobinæmi (over $77 \mu\text{g/l}$) fandtes i plasma hos 16 løbere og hos ni ikke-løbere umiddelbart efter distanceløb. Samme abnormiteter fandtes hos seks elite-roere efter ro-

ning. Sammen med stigningen i fri hæmoglobin og i myoglobin fandtes en stigning i serum-koncentrationerne af celle-enzym (LDH, CK, ASAT, alkalisk fosfatase) og af forskellige metabolitter. Kompetitive løb fremkaldte stigning i serum-koncentrationer af den myokardie-specifikke fraktion af kreatinkinase hos syv af ni (sunde) eliteløbere. De abnorme fund er kun forklarlige på basis af protein-lækage fra muskelcellerne til blodet hos iøvrigt sunde og veltrænede personer. Myoglobinæmi og en transient rhabdomyolysis er et alment fænomen ved distanceløb, men det findes også hos roere. Tidligere hypoteser om mekanisk celletraume gr. føddernes anslag mod underlaget holder ikke, da såvel roere som svømmere udviser samme fænomen som løbere. Tre måneders løbetræning forhindrede størstedelen af muskellækagen efter afslappet jogging hos tidligere ikke-løbere. Hverken den observerede myoglobinæmi eller hæmoglobinæmi resulterede i noget signifikant jerntab i urinen.

Blodpladefunktion, fibrinolytisk aktivitet og faktor VIII efter distance-løb:

Jens Bjerre-Knudsen, Uffe Brodthagen, J. Gormsen, Robert Jordal, Knud Nørregaard Hansen og undertegnede har undersøgt 6 løbere fra den danske marathon-elite og 6 ikke-løbere i forbindelse med testløb på 28 og på 12 km, respektive. Alle personer havde samme principielle ændring af blodpladefunktionen. Vi fandt en signifikant sænkning af den ADP-inducerede plade-aggregabilitet, en nedsat serotonin-frigørelse fra pladerne induceret af ADP og kollagen og en forøgelse af blodplade-faktor 4 straks efter løb. Antithrombin III-koncentrationen forblev konstant. Euglobulin-lysis-tiden blev reduceret med ca. 50 % og plasminogen-koncentrationen steg signifikant.

De sidste 2 fund angiver en ligelig forøgelse af den fibrinolytiske aktivitet under distanceløb i de 2 grupper.

Selv om kortvarig, anstrengende muskelaktivitet af anaerob karakter inducerer blodplade-hyperaggregation, så synes distanceløb (af aerob karakter) at inducere en tilstand, hvor plade-aggregationskapaciteten udmattes.

Der er rapporteret en stigning i faktor VIII prokoagulant-aktiviteten ved muskelaktivitet. Stigningen skyldes enten aktivering af allerede cirkulerende faktor VIII fra en inaktiv form eller forøget syntese.

»Exercise hyperæmi« og terapeutisk motion ved essentiel hypertension arterialis:

Undersøgelsen er udført af Robert Jordal, Ole Kristensen, Jørgen Ladefoged og undertegnede.

Hos 10 kvinder med marginal hypertension har vi

fundet en gunstig virkning på middelblodtryk og estimeret total perifer resistance. Virkningen holder sig i mindst 4 timer efter 20 minutters let muskelaktivitet (arbejdspuls 130).

Den påviste reduktion af den totale, perifere resistance er et væsentligt naturfænomen, som kan udnyttes direkte.

Forklaringen på den klassiske »exercise hyperæmi« med nedsat modstand synes inden for rækkevidde alene på basis af klassiske, fysiologiske mekanismer, hvis eksistens er alment accepterede.

Rejser:

Poul-Erik Paulev har været på rejse til Institute of Naval Medicine, Kronshagen, Kiel.

Publikationer:

Døssing, M., Paulev, P.: Blood-and air-lead concentrations during five years of occupational exposure: The effectiveness of an occupational hygiene program and problems due to welding operations. *Ann. Occup. Hyg.* 27 (4), s. 367-72, GB. 1983.

Krebs, H.J., Paulev, P.: "Løsningsforslag til essay- og spørgsmålskønsamen i skriftlig fysiologi 1980-1983". Værløse 1983, 63 s.

Paulev, P.E.: "Kroppen - sådan fungerer den". København 1983, 148 s.

-, Hunding, A.: Måling af den maximale iltoptagelse ud fra hastigheden ved stabilt løb. *Focus. Idræt* nr 5 - 7. Årgang, s. 201-03, Risskov 1983.

-, Jordal, R., Pedersen, N.S.: "Dermal excretion of iron in intensely training athletes". *Clinica Chimica Acta* 127 19-27, s. 19-27, Holland 1983.

Poul-Erik Paulev

3: Medicinsk-fysiologisk Institut C

Historie:

Instituttet blev oprettet 1. september 1967 i midlertidige lokaler i Juliane Mariesvej 28. Februar 1968 flyttede man ind i lokalerne i Rådmandsgade komplekset, hvis planlægning og indretning professor N. A. Thorn havde deltaget i.

September 1976 overflyttede man til lokalerne i Panuminstitutets bygning 12, etage 2 og 3.

Stab:

Professor: Niels Anker Thorn. Lektorer: Peter Bie, Jens Juul Holst, afdelingsleder Joop Madsen, Hans

Valhardt, Jørgen Warberg og Marek Treiman (orlov). Kandidatstipendiater: Arne Astrup, Thure Krarup og Torben Særmærk.

Teknisk-administrativt personale: 11 4/10 (heraf 1 orlov).

Forskningsvirksomhed:

Institutets 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 i nerveenderne (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 fedtsyremobiliseringen samt med 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 polypeptid signalmolekyler fra celler:

Det antidiuretiske hormon (vasopressin), som er det længst kendte signalpeptid i nerver, anvendes som model. Det søges klarlagt, i hvilken form signalpeptidet dannes og oplagres. Stoffet forlader oplagringskornene og frigøres til blodbanen ved stimulation. Herved spiller calciumionen og calmodulin, et specifikt calciumbindende regulationsprotein, en væsentlig rolle. Mekanismerne herved undersøges. Årets arbejde kan resumeres på følgende måde.

1.1 Studier over naturen af calmodulinbindende proteiner på cytoplasmasiden af neurosekretoriske oplagringskorn:

Tilstedeværelsen af sådanne proteiner, som tidligere er påvist af gruppen, kan være væsentlig i frigørelsesmekanismen. Karakteristika for 2 klasser af bindingsproteiner er undersøgt i årets løb. Undersøgelserne fortsættes (J. Slaninova, stud.med. H.-L. Chenoufi og N. A. Thorn).

1.2 Studier over Ca^{2+}/Mg^{2+} ATPaser i sekretkorn og mikrovæskler:

I samarbejde med professor M. Gratzl, Universität Ulm, er det vist, at der i mikrovæskler findes en

$\text{Ca}^{2+}\text{Mg}^{2+}$ ATPase, der synes at spille en væsentlig rolle for disse organellers funktion i Ca^{2+} regulationen. Derimod har sekretkorn meget ringe ATPase aktivitet. Ionudvekslinger over deres membran kan forklares uden tilstedeværelse af dette system. En række undersøgelser herover er foretaget i årets løb (T. Særmærk og N. A. Thorn).

1.3 Udvikling af radioimmunologisk metode til måling af calmodulin:

Ved hjælp af en ny type antigen konjugering til N-acetyl-muramyl-L-alanyl-D-isoglutamin (som bindes til aminogrupe og kun ændrer calmodulinets native struktur lidt) har vi, i samarbejde med en gruppe ved Inst. Organ. Chemistry og Biochemistry, Nat. Acad. Sci., Prag, fremstillet et antisof mod calmodulin, som selv er en svag antistofdannende. Antistoffet kan anvendes til en sensitiv analyse for calmodulin (J. Slaninova og N. A. Thorn).

1.4 Studier over den eventuelle betydning af proteinkinase C systemet i frigørelsesmekanismen for vasopressin:

Vor hidtidige opfattelse: at Ca^{2+} /calmodulin er det dominerende regulationssystem, er bekræftet af, at vi ikke har fundet nogen hormonfrigørende effekt af en forbolester, som stimulerer proteinkinase C (stud.med. M. Tiefenthal og N. A. Thorn).

1.5 Karakterisering af »færdiggørelsesenzym« i neurosekretoriske sekretkorn:

Vi har fortsat samarbejdet med Dr. Derek Smyth, Nat. Inst. f. Med. Res., London, især om karakterisering af en endoaminoxidase i disse sekretkorn.

1.6 Forekomst og evt. funktionel betydning af gastrin og cholecystokinin i hypofyseneuroner:

I et samarbejde med J. Fr. Rehfeld, L.-I. Larsson m.fl. er det med anvendelse af en række metodikker, påvist, at gastrin findes i hypothalamus-hypofyse neuroner i næsten ens koncentration hos mennesker, køer, svin, kat og mus, medens cholecystokinin findes i høj koncentration hos køer, men meget lav koncentration hos gris og kat. Denne forskel kunne være forbundet med væsentlig forskellig funktion for de 2 polypeptider. Dette undersøges nærmere.

1.7 Påvisning af at en kemiosmotisk mekanisme næppe forekommer i frigørelsen af vasopressin:

Stud.med.erne E. Lund og M. Axelsen har sammen med N. A. Thorn i en række eksperimenter vist, at stærk hyperosmolaritet i mediet har ringe effekt på en kaliuminduceret hormonfrigørelse.

1.8 Studier over præterminal dopaminregulation af sekretion af vasopressin og oxytocin:

Der har været en række meddelelser om en sådan regulation, men den har aldrig kunnet påvises på andet end intakte dyr. Vi har påvist, at isolerede neurosekretosomer stimuleret med K^{+} , frigør langt mere hormon, hvis stimulationen sker i tilstedeværelse af propranolol. Herved blokeres sandsynligvis hæmmende dopaminerge synapser. Det skal yderligere klarlægges, hvilke andre præterminale regulationer, der findes i dette system (J. Slaninova og N. A. Thorn).

2. Perifere effekter af vasopressin og oxytocin:

2.1 Myometriets biokemi:

I forbindelse med studiet af oxytocins binding til isolerede plasmamembraner fra myometrieceller har vi indledt studier af membranernes ATPase aktivitet. Især calciumaktiveret ATPase forekommer med en meget høj specifik aktivitet (A. Atke og H. Vilhardt).

2.2 Gastrointestinal absorption af vasopressin:

I samarbejde med lektor Peter Bie har vi tidligere påvist, at vasopressin og analoger kan absorberes fra tarmkanalen hos hunde. Disse forsøg er nu udvidet til mennesker. Hydrerede normalpersoner har fået indgivet den syntetiske vasopressin analog DDAVP opløst i drikkevand og har reageret med et dosisrelateret antidiuretisk respons. I samarbejde med dr. Mogens Hammer, med. afd. P, Rigshospitalet er nogle få patienter med diabetes insipidus (mangel på vasopressin) blevet behandlet med peroral DDAVP med lovende resultater (H. Vilhardt).

2.3 Oxytocins effekt på blodsukkeret:

I samarbejde med lektor Jens J. Holst, lektor Peter Bie og dr. Thure Krarup har fortsatte undersøgelser på hunde vist, at oxytocins blodsukkerøgende virkning primært skyldes en frigørelse af glucagon fra bugspytkirtel og tarm. Det er ved infusionsforsøg med oxytocin vist, at plasmakoncentrationer af dette peptid indenfor det fysiologiske område er i stand til at øge blodsukkerkoncentrationen.

2.4 Vasopressin og blodhjernebarrieren:

I samarbejde med dr. Per Soelberg Sørensen og overlæge Flemming Gjerris, neurokir. afd., Rigshospitalet har vi hos patienter med normaltrykshydrocephalus undersøgt, om vasopressin analogen DDAVP passerer fra blodet over i cerebrospinalvæ-

sken i lateralventriklerne. Dette viste sig ikke at være tilfældet selv ved meget høje plasmakoncentrationer af DDAVP (H. Vilhardt og J. Warberg).

2.5 Vasopressins virkning på koagulationssystemet:

I samarbejde med professor Inga Marie Nilsson, Malmö Almänna Sjukhuset og lektor Peter Bie, er en række pilotforsøg udført for at afgøre om en ny og enklere substratmetode til bestemmelse af koagulationsfaktor VIII kan anvendes på hundeplasma. Resultatet af disse forsøg vil være afgørende for, om vi fremover kan anvende hunde til koagulationsstudier (H. Vilhardt).

2.6 Indgift af en vasopressin-antagonist til kvinder med menstruationssmerter:

I samarbejde med docent Mats Åkerlund, Kvinne-kliniken, Lunds Lazarett, har vi vist, at infusion af små mængder vasopressin til normale kvinder fremkalder livmoderkontraktioner ledsaget af smerter. Disse effekter kan blokeres ved samtidig indgift af en vasopressin antagonist. Da det har vist sig, at kvinder med menstruationssmerter har forhøjede plasmakoncentrationer af vasopressin (selv når de behandles med smertestillende midler), er det tanken at afprøve antagonisten på sådanne patienter med henblik på at opnå smertelindring (H. Vilhardt).

3. Sekretionsmekanismen for hypothalamushormoner:

Sekretionen af hormoner fra hypofysens kirteldel styres af polypeptider og aminer, der afgives fra nerveender i hypothalamusdelen af storhjernens og føres til hypofysen via et specielt karsystem (hypofysens portale kar). Gennem vore undersøgelser ønsker vi at belyse hvilke faktorer, der betinger en afgift af disse hypothalamushormoner samt mekanismen herved. Årets arbejde har centreret sig omkring følgende projekter:

3.1 Histaminerg regulation af hypothalamus- og hypofysehormonsekretionen:

Ved indsprøjtning af histamin (en neurotransmitter i centralnervesystemet (CNS)) i hjernens cerebrosplinalvæske hos bedøvede rotter har vi fundet en dosisafhængig stimulation af prolaktin (PRL) frigørelsen. Denne effekt varierer med det anvendte anæstetikum, men kun i ringe grad med histamins ionisering. Foreløbige undersøgelser med selektiv stimulation eller blokering af histamin H_1 (H_1) eller H_2 receptorer tyder på, at histamin-induceret PRL frigørelse medieres gennem H_2 -receptorer. Vi har desuden påbegyndt forsøg til belysning af histamins mulige effekt på dopaminsekretionen til hypofysens portale

blod og har i forbindelse hermed etableret en målemetode for katecholaminer. Der er endvidere udført forsøg med histamin på ubedøvede rotter (U. Knigge, S. Matzen og J. Warberg).

3.2 Mekanismen ved prostaglandin-induceret frigørelse af hypothalamus- og hypofysehormoner:

Ved indgift af naloxone, der blokerer opiatreceptorer, har vi fundet, at prostaglandin E_2 (PGE_2)-stimuleret frigørelse af LH hos rotter næppe medieres af endogene opiat, medens disse måske spiller en rolle for PGE_2 -induceret PRL frigørelse. Vi har studeret den termogene effekt af PGE_2 med henblik på en belysning af dennes mulige rolle for hormonfrigørelsen under PG stimulation. Påbegyndt studier af PGD_2 's effekt på LH og PRL sekretionen hos kastrede og intakte hanrotter (L. Wogensen og J. Warberg).

3.3 Virkningen af bedøvelse på LH og PRL sekretionen:

Bedøvelse af rotter med 4 forskellige anæstetika (urethan, pentobarbital, ketamin og althesin) har vist, at PRL sekretionen hæmmes kraftigt under bedøvelse, mens effekten på LH er mindre udtalt (S. Matzen og J. Warberg).

3.4 Virkningen af simulerede G-påvirkninger på endokrine funktioner hos mennesket:

I samarbejde med F. Bonde-Petersen, P. Norsk og N. H. Secher har vi fortsat studierne af vasopressin og aldosteron sekretionen under simuleret vægtløshed og forøget gravitation (P. Bie, J. Warberg).

4. Renal osmo- og volumenregulation:

Legemets indhold af vand og salt er reguleret overordentligt nøjagtigt ved et kompliceret samspil mellem mange regulationssystemer. Nyrenes ekskretion af vand og natrium-ioner styres hovedsageligt via koncentrationerne af en række hormoner i plasma og via aktiviteten i de efferente nyrenerver. Disse mekanismer påvirkes dog af variationer i det arterielle blodtryk. Det har i mange år stået klar, at vasopressin er langt den vigtigste faktor i styringen af vandudskillelsen. Derimod har det ikke været muligt at opnå en tilfredsstillende forklaring på mekanismen bag en række af de ændringer i Na^+ udskillelsen, som ses specielt under eksperimentelle forhold, omend det længe har været åbenbart, at de mineralocorticoide hormoner spiller en væsentlig rolle for disse regulatoriske processer. I 1983 er udført en række forskelligartede undersøgelser på mennesker og på hunde med det overordnede formål at udfylde de største huller i vor viden vedrørende de kontrolsystemer,

som via ændringer i hormonkoncentrationer i plasma styrer nyrernes udskillelse af vand og natrium-ioner.

4.1 Ved anvendelse af trænede hunde er med eller uden moderat vandbelastning blevet demonstreret, at udskillelshastigheden for natrium-ioner falder markant og kontinuerligt gennem de første 2-3 timer efter undersøgelsesnes påbegyndelse om morgenen. Faldet sker også under omstændigheder, hvor der ikke kan konstateres målelige ændringer i plasmaets sammensætning med hensyn til osmolalitet, elektrolytkoncentrationer, renin-aktivitet, aldosteronkoncentration eller i den glomerulære filtrationshastighed. Denne 'spontan' udviklede antinatriuretiske tilstand, som altså optræder uafhængigt af hydreringstilstanden, er nu genstand for nærmere undersøgelser udfra den arbejdshypotese, at der er tale om et catecholaminudløst respons i forbindelse med et beskedent fald i legemstemperaturen på grund af den relative immobilisation (M. Munksdorf og P. Bie).

4.2 Undersøgelserne af virkningerne af hypofysære peptider på den trænede, vanddiuretiske hunds nyrefunktion er blevet fortsat. Det er bl.a. vist, at selv i et meget lavt dosisområde (10 pg/min per kg, som øger plasmavasopressin med ca. 0.25 pg/ml) udøver vasopressin en kraftig virkning på den renale vandudskillelse. Det fandtes endvidere, at sådanne små doser, i modsætning til større, men dog stadig submaksimale doser (se Årbogen 1982), virker selektivt på vandudskillelsen, idet der ikke konstateredes en samtidig natriurese. En større systematisk undersøgelse er netop afsluttet for så vidt angår den eksperimentelle del, men de mange analyser af plasma og urin er endnu ikke udført (J. Warberg og P. Bie).

4.3 Gennem de seneste år har en hidtil hypotetisk natriuretisk faktor tiltrukket sig stadigt stigende international interesse, særligt p.g.a. en række canadiske arbejder udført på rotter. Vore fortsatte undersøgelser har koncentreret sig om atrieekstrakter fra rotte og hund og på det seneste også fra kvæg. Ekstrakterne er blevet oprensede under vejledning af bioassays for natriuretisk aktivitet udført såvel på bedøvede rotter som på trænede hunde. Det er ved årets slutning lykkedes at nå frem til ekstrakter med betydelig natriuretisk aktivitet foreløbigt dog under ukontrollerede omstændigheder. Der foregår et betydeligt og ressourcekrævende arbejde før den fortsatte oprensning resulterer i et materiale, som er egnet som grundlag for en biokemisk og fysiologisk karakteristik (Chr. Torp Pedersen, M. Munksdorf, H. Vilhardt og P. Bie).

4.4 Ved anvendelse af raske forsøgspersoner er gen-

nemført flere serier af undersøgelser over stillingsbetingede ændringer i karsagens vandindhold, intrahorakale blodtryk og plasmakoncentrationer af angiotensin, aldosteron, vasopressin og pankreatisk polypeptid. Det er vist, at angiotensin-aldosteron systemet responderer på beskedne intravaskulære tryk/volumen forskydninger, medens vasopressin sekretionen kun i ringe omfang forøges. Påvirkninger, som medfører fald i det arterielle middelblodtryk, er derimod ledsaget af meget markante stigninger i plasma vasopressinkoncentration. Det er karakteristisk, at såfremt fald i arterietrykket forekommer, da er det ledsaget af et fald i hjerterefrekvensen. Preliminære resultater af samtidig måling af koncentrationen af pankreatisk polypeptid antyder, at bradykardien forekommer samtidig med en pludselig, kraftig aktivitetsforøgelse i det parasympatiske nervesystem. En lang række forsøg, herunder en serie i hvilke der blev infunderet angiotensin II intravenøst med tre forskellige hastigheder, er afsluttede men ikke gennemanalyserede. Disse undersøgelser er gennemført i samarbejde med reservelæge Niels H. Secher, reservelæge Kåre Sander Jensen, klinisk assistent Thue Schwartz, overlæge Jørn Giese samt overlæge Niels Juel Christensen (A. Astrup, J. Warberg og P. Bie).

5.1 Peptider i den nervøse og parakrine styring af mave-tarmkanalens funktion:

De seneste års forskning har vist, at regulatoriske peptider, foruden at deltage i den hormonale regulation af en lang række organers funktion, også udøver effekt som henholdsvis parakrine transmittorer (virkning på naboceller efter lokal diffusion) og egentlige neurotransmittorer (neuromodulatorer). Afgrænsningen af den fysiologiske betydning af disse sidste peptid-effekter overfor »etablerede« kontrolsystemer frembyder store tekniske problemer.

Ud fra resultater af arbejdet med forskellige eksperimentelle modeller til belysning af især ventrikulens og pankreas' funktion har vi kunnet redegøre for følgende systemer (hos svinet): 1) den parakrine funktion af og styringen af somatostatin-sekretionen i ventrikel og pankreas, 2) betydningen af neuropeptidet VIP for pankreas væske- og bikarbonat-sekretion, 3) betydningen af neuropeptidet (GRP (Gastrin Releasing Polypeptide - »mammalian bombesin«) for ventrikul- og pankreas-funktion. Det har herigennem vist sig, at peptiderg transmission dels ligger bag en række, tidligere observerede, »uforklarede fænomener« (f.eks. atropinresistens af den nervøse styring af gastrin-sekretionen og den eksokrine pankreas-sekretion), dels indgår i styringen af en række sekretoriske processer, hvor et sådant bidrag ikke var forudset. (J. J. Holst, S. L. Jensen, O. V. Nielsen, og S. Knuhtsen).

5.2 Den fysiologiske betydning af »intervening peptide sequences« (restpeptider i hormonforstadier):

Det er vist, at de regulatoriske peptider, og herunder pankreashormonerne glucagon og somatostatin samt neuropeptidet VIP, i organismen syntetiseres via højmolekylære forstadier, de såkaldte (pre)prohormoner, hvorfra de senere fraspaltes. »Resterne« af propeptidet udskilles sammen med hormonet, men herudover kendes intet til betydningen af rest-peptiderne, de såkaldte »intervening sequences«. Ud fra kendskabet til strukturen af det for de nævnte tre peptider kodende genetiske materiale (mRNA, cDNA eller genet) og syntetiske peptider fremstillet på basis heraf, udvikler vi målemetoder for dele af disse »intervening sequences«, og vi undersøger med dette værktøj den faktiske forekomst af peptiderne i ekstrakter af tarmslimhinde og pankreas fra menneske og svin. Ved hjælp af analyserne undersøger vi sekretionen af de identificerede peptider fra egnede fysiologiske modeller, f.eks. den isolerede perfunderede svinepankreas. Endvidere undersøger vi effekten af nye peptider dels på pankreas, dels på den intakte organisme ved infusion på grise. Vi har foreløbig studeret proglucagon 1-30 (GRPP), proglucagon 50-65, humant proglucagon 15-40; endvidere arbejder vi med peptiderne GLP-1 (proglucagon 72-108) og GLP-2 (proglucagon 126-158); Prosomatostatin 63-80 (somatostatin-28) prosomatostatin 63-77, og prosomatostatin 1-77. Og endelig pre-pro-VIP 81-108, som formentlig er identisk med peptidet PHI. (J. J. Holst, F. Baldissera, Sheikh, og Fahrenkrug).

6. Heterogeniteten af »gastric inhibitory polypeptide (GIP)« specielt med henblik på forholdene ved diabetes mellitus:

Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP) er et tarmpeptid, der potentiiserer glucoseinduceret insulinfrisætning. Nyopdagede Diabetikere har et nedsat GIP-responset efter måltider, hvilket kan være en medvirkende årsag til deres nedsatte insulinsekretion. Efter 6-9 måneders insulinbehandling normaliseres GIP-responset. GIP synes dog ikke i denne situation at spille en regulatorisk rolle for insulin-sekretionen, idet GIP-niveauet i plasma ikke ændres ved ændret metabolisk kontrol.

GIP måles ved radioimmun-analyse. Ved hjælp af 5 forskellige antiserer, der anvendes i de forskellige GIP-laboratorier i verden, har vi undersøgt heterogeniteten af GIP i menneske- og svine-tarm, samt i periferet plasma. Herved er en ny immunoreaktiv GIP-komponent blevet identificeret, og vi har vist at porcint og humant GIP ikke er identiske. En karakterisering af de cirkulerende former hos diabetikere pågår i øjeblikket. Virkningen af GIP på insulin-

sekretionen hos diabetikere er undersøgt ved infusion af højtrænet porcint GIP på insulin-krævende og ikke-insulinkrævende diabetikere. Analysearbejdet er under afslutning (T. Krarup).

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

Under længerevarende muskelarbejde stiger arterieblodets koncentration af frie fedtsyrer, som udtryk for at mobiliseringen overstiger forbruget. Ved kunstig gennemblødning af hundens underhudsfedt er det under stimuleret lipolyse (nedbrydning af depotfedt) vist, at en stigning i arterieblodes fedtsyrekoncentration hæmmer fedtsyremobiliseringen fra vævet uden at påvirke lipolysen, idet genindbygningen af frigjorte fedtsyrer i depotfedtet fremmes. I samme system øges kredsløbsmodstanden betydeligt, når forholdet mellem fedtsyre- og albuminkoncentrationerne i arterieblodet overstiger ca. 3. Disse fund demonstrerer funktionen af 2 feed-back mekanismer i fedtvævet, der begge regulerer fedtsyremobiliseringen efter forbruget (J. Madsen, J. Bülow og N. E. Nielsen).

Også i intakte hundes fedtdepoter er en stigning i kredsløbsmodstanden påvist, når forholdet mellem fedtsyre- og albuminkoncentrationen øges (J. Bülow og A. Astrup).

Det er fundet, at hvilende skeletmuskulatur optager ca. 20 % af den fedtsyremængde, som blodet transporterer til muskelen. Undersøgelserne fortsættes med målinger under forskellige grader af muskelaktivitet (J. Bülow, J. Madsen og O. Henriksen).

¹³³Xe-udvaskningsteknikken er i brunt fedtvæv sammenlignet med microsphere metoden under 60 fold variation af gennemblødningen. En god korrelation er fundet i hele intervallet (A. Astrup, J. Bülow og J. Madsen).

En forsøgsserie til belysning af forskellige anæstetisiformers indflydelse på vasomotorikken er i årets løb afsluttet (J. Bülow og O. Henriksen).

8. Undersøgelser over lokalisation og mekanisme ved nonshivering thermogenese:

Det er vist, at efedrin-induceret thermogenese ikke kan henføres til et øget stofskifte i det formodede interskapulære brune fedtvæv (BAT), idet undersøgelser har vist, at de efedrin-fremkaldte høje interskapulære hudtemperaturer skyldtes en kombination af dels en øgning af den subkutane gennemblødning, dels at hudens isolationsværdi interskapulært er lav. Biopsier udtaget fra de undersøgte områder indeholdt ikke BAT (A. Astrup, J. Bülow, N. J. Christensen og J. Madsen).

Retsmedicinske undersøgelser har bekræftet, at interskapulært BAT er sjældent hos voksne personer,

hvorimod perirenalt BAT fandtes at være til stede hos majoriteten (A. Astrup).

Igangværende undersøgelser af gennemblødning og varmeproduktion i perirenalt BAT under efedrinstimulation tyder ikke på, at dette væv hos mennesker har nogen kvantitativ betydning ved nonshivering thermogenese. Samtidige undersøgelser viser derimod, at muskeltvæv spiller en væsentligere rolle (A. Astrup, J. Bülow, N. J. Christensen og J. Madsen).

Indgift gennem 3 måneder af efedrin til let adipøse viser, at den thermogene effekt af efedrin forøges betydeligt under behandlingen, medens der for bivirkningerne er toleranceudvikling. I et andet arbejde er effekten af efedrinbehandling på den glucose-inducerede thermogenese undersøgt (A. Astrup, K. Lunds-gaard, N. J. Christensen og J. Madsen).

En forsøgsrække er indledt, i hvilken man ved kate-terisation af forskellige organer samt ved arterio-venøse differensmålinger på bedøvede dyr vil søge at lokalisere organer og væv i hvilke den efedrin-indu-cerede thermogenese er særligt udtalt (A. Astrup, J. Bülow og J. Madsen).

En metode til kontinuerlig måling af gennemblødning i rotters interskapulære BAT er blevet udviklet.

9. Dykkermedicin:

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

J. Madsen har efter invitation holdt foredrag ved et Nordic Council for Arctic Medical Research Symposium i Reykjavik.

Gæsteforelæsninger:

N. A. Thorn har holdt gæsteforelæsning ved Sydneys Universitet, Uppsala Universitet og Universität Ulm.

P. Bie har holdt gæsteforelæsninger ved University of Kansas, University of Tennessee og University of Wisconsin.

Redaktion af videnskabelige tidsskrifter:

N. A. Thorn er dansk redaktør af *Acta Physiologica Scandinavica*. Har en del af året været dansk redaktør af *Acta Endocrinologica* og er medlem af redaktionskomiteen af andre faglige tidsskrifter.

Gæster:

J. Bülow, N. H. Secher, Chr. Torp Pedersen, K. San-der Jensen, U. Knigge.

Publikationer:

Bülow, J., Madsen, J.: Denervation and dog subcu-taneous adipose tissue blood flow during exercise. *Acta Physiol. Scand.* vol. 118, s. 20A, Stockholm 1983.

—: Adipose Tissue Blood Flow during Exercise. *Dan. Med. Bull.* 30, s. 85–100, København 1983.

Bünger, C., Hjerminde, J., Bülow, J.: Hemodynamics of the juvenile knee in relation to increasing intra-articular pressure. *Acta orthop. scand.* 54, s. 80–87, København 1983.

—, Bülow, J., Hjerminde, J., Harving, S.: Hemodyna-mics of the juvenile dog knee in relation to increa-sed venous outlet resistance. *Pflügers Arch* 399, s. 129–33, Berlin, Heidelberg 1983.

Baldisserra, F., Munoz-Perez, A., Holst, J.J.: Soma-tostatin 1–28 is circulating in human plasma. *Re-gulatory Peptides* vol.6, s. 63–69, Amsterdam 1983.

Bie, P., Warberg, J.: Effects on intravascular pressu-res of vasopressin and angiotensin II in dogs. *American Journal of Physiology (Regulatory Inte-grative Comp. Physiol.)* Vol.: 245 (14), s. R906–14, Bethesda, MD, USA 1983.

—, Warberg, J., Secher, N.H.: Slow passive tilting in normal man: Cardiovascular and hormonal res-ponses. *Acta Physiologica Scandinavica* Vol.: 118, s. 11A, Stockholm 1983.

—: Regulation af nyrernes ekskretoriske funktion på basis af ekstracellulærvæskens indhold af vand og natrium-ioner. *Disputats. Gentofte* 1983, 41 s.

—, Lund, Y., Warberg, J.: Effects of vasopressin and angiotensin II on vascular pressures in conscious dogs. *Acta Medica Scandinavica Suppl.* 677, s. 48–51, Stockholm 1983.

El-Munshid, H., Holst, J.J., Lundquist, I., Lund-quist, G., Schaffalitzky-de-Muckadell, O.B., Håkanson, R.: Role of the kidney in elimination of glucagon, secretin and somatostatin in the rat. *Acta Physiol Scand.* 117, s. 27–32, Stockholm 1983.

Gale, E.A.M., Bennet, T., MacDonald, I.A., Holst, J.J., Mathews, J.A.: Insulin-induced hypoglyce-mia: responses at different levels of severity in man. *Clinical Science* 65, s. 263–71, Oxford 1983.

Gratzl, M., Russell, J., Thorn, N.A.: Stimulation-dependent uptake of an extracellular marker to subcellular fractions of isolated neurohypophysial tissue. *Experientia* 39, s. 1007–9, Basel 1983.

Grønholt, R., Holst, J.: Stripping of endogenous li-gands from antisera against glucagon. *J. Immunol Meth.* vol. 58, s. 83–91, Amsterdam 1983.

Holst, J.J.: Molecular heterogeneity of glucagon in normal subjects and in patients with glucagon-producing tumours. *Diabetologia* vol. 24, s. 359–65, Springer-Verlag Berlin 1983.

- : Radioreceptorassays for glucagon. Handbook of Experimental Pharmacology vol 66/1: Glucagon, ed: Lefebvre P.J., s. 245-61, Berlin 1983.
- : Glucagon in obesity. Handbook of Experimental Pharmacology vol 66/2: Glucagon, Ed: Lefebvre, P.J., s. 507-22, Berlin 1983.
- , Pedersen, J.H., Baldissera, F., Stadil, F.: Circulating glucagons after total pancreatectomy in man. Diabetologia vol.25, s. 396-99, Springer-verlag Berlin 1983.
- , Aggestrup, S., Loud, F., Olesen, M.: Somatostatin- and glucagon-like immunoreactivity in fundic mucosa. J.Clin Endocrinol Metab. vol.56, s. 729-32, The Endocrinol Society 1983.
- , Jensen, S.L., Knuhtsen, S., Nielsen, O.V., Rehfeld, J.F.: Effect of vagus, gastric inhibitory polypeptide, and HCL on gastrin and somatostatin release from perfused pig antrum. Am J Physiol 244, s. G515-22, Washington 1983.
- , Schwartz, T.W., Løvgreen, N.A.: Diurnal profile of Pancreatic Polypeptide, pancreatic glucagon, gut glucagon and insulin in human morbid obesity. Int. J. Obesity vol.7(6), s. 529-38, London 1983.
- , Jensen, S.L., Knuhtsen, S., Nielsen, O.V.: Autonomic nervous control of pancreatic somatostatin secretion. Am.J.Physiol 245, s. E542-48, Washington 1983.
- : Glucagon - how to prove its role in amino acid metabolism. Eur. J. Clin.Invest vol.13, s. 107-08, 1983.
- : Gut glucagon, enteroglucagon, gut GLI, glicentin - current status. Progress article. Gastroenterology 84, s. 1602-13, Elsevier, New York 1983.
- , Knuhtsen, S., Jensen, S.L., Fahrenkrug, J., Larsson, L.I., Nielsen, O.V.: Interrelation of nerves and hormones in stomach and pancreas. Scand. J. gastroenterol vol. 18 (suppl. 82), s. 85-99, 1983.
- Jensen, S.L., Christiansen, L., Holst, J.J., Oxholm, A.M.: Duodenal somatostatinoma. Brit.J.Surg 71, s. 159-60, 1983.
- Knigge, U., Knuhtsen, S., Holst, J.J., Christiansen, P.M.: The effect of the peptides THR and GRP on gastric acid secretion in normal man. Scand J. Gastroenterol. vol.18 (suppl. 82), s. 183, Oslo 1983.
- Krarup, T., Madsbad, S., Moody, A.J., Regeur, L., Faber, O.K., Holst, J.J., Sestoft, L.: Diminished Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP) response to a meal in newly diagnosed type I (insulin dependent) diabetics. J.Clin.Endocrinol.Metab vol. 56, s. 1306-12, 1983.
- Kühl, C., Holst, J.J.: Glucagon and Pregnancy. Handbook of Experimental Pharmacology vol 66: Glucagon, Lefebvre, P.J. (ed.), s. 239-50, Berlin 1983.
- Madsen, J., Malchow-Møller, A.: Effects of glucose, insulin and nicotinic acid on adipose tissue blood flow in rats. Acta Physiol. Scand. vol. 118, s. 175-80, Stockholm 1983.
- Munksdorf, M., Warberg, J., Bie, P.: Effects of AVP on renal function in hydrated conscious dogs. Acta Physiologica Scandinavica Vol.: 118, s. 37A, Stockholm 1983.
- Olsen, F.S., Slaninova, J., Treiman, M., Særmærk, T., Thorn, N.A.: Calmodulin binding to secretory granules isolated from bovine neurohypophyses. Acta physiol scand. 118, s. 355-59, Stockholm 1983.
- Slaninova, J., Thorn, N.A.: Production of a high affinity antibody specific to the calcium-free form of calmodulin, using N-acetyl-muramyl-L-alanyl-D-isoglutamine-calmodulin conjugate. J. Immunoassay 4, s. 395-406, New York 1983.
- Særmærk, T., Thorn, N.A., Gratzl, M.: Calcium/Sodium exchange in purified secretory vesicles from bovine neurohypophyses. Cell Calcium 4, s. 151-70, Edinburgh 1983.
- , Krieger-Brauer, H., Thorn, N.A., Gratzl, M.: Ca^{2+} uptake to purified secretory vesicles from bovine neurohypophyses. Biochim, Biophys, Acta. 727, s. 239-45, Amsterdam 1983.
- Sørensen, T.I.A., Andersen, A.N., Lauritsen, K.B., Holst, J.J., Stadil, F., Andersen, B.: Gut hormone profile after jejunoileal bypass with 3:1 or 1:3 jejunoileal ratio. Digestion 26, s. 137-45, Basel 1983.
- Treiman, M., Weber, W., Gratzl, M.: cAMP- and Ca^{2+} calmodulin-dependent endogenous phosphorylation activity in chromaffin secretory vesicle membranes: Identification of two phosphorylated components as tyrosine hydroxylase and protei. J. Neurochemistry. 40, s. 661-69, New York 1983.
- Tøndevold, E., Bülow, J.: Bone Blood flow is cascious dogs at rest and during exercise. Acta orthop. scand. 54, s. 53-57, København 1983.
- Vilhardt, H., Bie, P.: Antidiuretic response in conscious dogs following peroral administration of arginine vasopressin and its analogues. Eur. J. pharmacol. 93, s. 201-04, Holland 1983.
- Åkerlund, M., Strömberg, P., Forsling, M., Melin, P., Vilhardt, H.: Inhibition of vasopressin effects on the human uterus by an oxytocin analogue. Obstetrics and gynecology 62, s. 309-12, USA 1983.
- , Kostreżewska, A., Laudanski, T., Melin P., Vilhardt, H.: Vasopressin effects on isolated non-pregnant myometrium and uterine arteries and their inhibition by deamino-ethyl-lysine-vasopressin and deamino-ethyl-oxytocin. Brit. J. obstet. gynaecol. 90, s. 732-38, U.K. 1983.

Niels Anker Thorn

4: Neurofysiologisk Institut

Historie:

Neurofysiologi omhandler funktionen af centralnervesystemet, perifere nerver og muskler. I Danmark voksede forskningsfeltet frem omkring Fritz Buchthal i årene efter 1933 med tilknytning til Universitetets gymnastikteoretiske Laboratorium og Rigshospitalets neuromedicinske Afdeling. Fagets selvstændige status ved universitetet anerkendes officielt med oprettelsen af Neurofysiologisk Institut 1. april 1946 og udnævnelsen af Fritz Buchthal som direktør. Fra spredte lokaler udlånt af Gymnastikteoretisk Laboratorium og Medicinsk-Fysiologisk Institut samledes instituttets aktivitet i 1952 på Michaelsen Instituttet opført med støtte fra Michaelsen Fonden, Carlsbergfondet og The Rockefeller Foundation. I 1955 blev Fritz Buchthal udnævnt til professor for et forskningsområde i stadig vækst. Relationen til tilgrænsende kliniske områder blev formaliseret og styrket i 1965 med udnævnelsen af Fritz Buchthal til overlæge ved Rigshospitalets Laboratorium for klinisk Neurofysiologi. Den voksende interesse for centralnervesystemets funktion udmøntedes i 1969 i oprettelsen af et ekstraordinært professorat i adfærdsfysiologi til A. Mosfeldt Laursen og videreførtes ved Fritz Buchthals afgang på grund af alder med udnævnelsen i 1980 af Hans Hultborn som efterfølger. Samtidig flyttedes instituttet, som nu er en del af Panum Instituttet.

Udviklingen af det neurofysiologiske forskningsfelt har været præget af en bevidst satsen på at fastholde kontinuiteten samtidig med at nye områder blev inddraget. Instituttets arbejde nåede tidligt international status inden for basal muskelfysiologi og perifere nervers og muskulaturens patofysiologi. Disse områder er fortsat en vital del af Instituttets aktivitet. Centralnervesystemets fysiologi blev tidligst inddraget ved studier af synsbarkens cellulære mekanismer og yderligere forstærket gennem udviklingen af adfærdsfysiologien. Disse udviklingslinier har i de seneste år bidraget væsentligt til at muliggøre en koncentreret indsats på områderne motorisk funktion, cellulær neurofysiologi og centralnervesystemets udvikling. Den metodologiske bredde giver instituttet særlige muligheder for at yde et aktivt bidrag til den hurtige udvikling inden for neurobiologien, som i disse år er igang. Metodeudvikling har historiske traditioner på Neurofysiologisk Institut. Instituttets stimulator og forstærkerdesign blev udnyttet på hospitaler og af den medicotekniske industri. Man var blandt de første til at udnytte elektronmikroskopi og computerteknik i praktisk forskning.

Fra instituttets start har forskningsaktiviteten haft stor betydning for undervisning og uddannelse. Neu-

rofysiologisk Institut var således igangsætter for kompetanceopbygningen inden for klinisk neurofysiologi ved danske hospitaler og instituttet har haft en tæt relation til den kliniske forskning inden for neurologi og klinisk neurofysiologi, som blandt andet afspejler sig i, at en lang række kliniske læger har udført deres disputatsarbejde ved instituttet.

I de senere år har instituttet i stigende grad også varetaget undervisningen i neurofysiologi for lægestuderende. Endvidere får mange studerende idag på frivillig basis deres første forskningsintroduktion på instituttets laboratorier.

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. Scholarstipendiat: Dan Nielsen.

Teknisk-administrativt personale: 13, heraf fuldtids-beskæftigede: 7, 34 t. ugl.: 1, 32 t. ugl.: 1, 28 t. ugl.: 1, 22 t. ugl.: 1, 17 t. ugl.: 1, 16 t. ugl.: 1.

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskning belyser centralnervesystemets funktion ved at fokusere på nogle få hovedemner, der angribes fra forskellige synsvinkler i en række delprojekter.

Motorisk funktion belyses i projekter, der omhandler: de motoriske kontrolsystemers funktion under bevægelser, den cellulære organisation og cellulære mekanismer i rygmargens motoriske system, celledød og mulighederne for reinnervation under udviklingen af det neuromuskulære system hos nyfødte rotter samt morfologisk og histokemisk analyse af perifere nerver og muskler ved patologiske tilstande hos mennesket.

Hjernebarkens funktion undersøges i projekter, der omhandler aktivitetsmønstre hos enkeltceller i synsbarken ved belysning af øjet med lys af forskellige bølgelængder, infratemporallappens betydning for form- og ansigtsdiskrimination, samt kortikale og subkortikale hjerneområders anatomiske og funktionelle interaktion.

Hjernerellers membranegenskaber undersøges i projekter, der omhandler cellespecifikke impulsmønstre, synaptisk transmission og virkningen af transmitterstoffer på enkeltceller i centralnervesystemet samt differentiation af cellespecifikke membranegenskaber og synaptiske forbindelser i hjernetransplanter.

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

*Motorisk funktion:**Undersøgelse af kontrollen af bevægelser hos vågne dyr og hos mennesker:*

Når et individ lander fra et spring skal bevægelsesenergien absorberes for at opnå en optimal opbremsning af faldet. Vi er igang med at undersøge styringen af landingsmekanismen hos aber. Aktiviteten i de muskler omkring albueledet, der deltager i kontrollen af landingen er meget præcist styret efter et program, der er fastlagt allerede, når aben sætter af. Den nervøse aktivering af musklerne sker i kortvarige byger alternerende mellem bøje- og strækmuslerne og timingen til landingsøjeblikket er meget præcis. Længden af albueledets muskler under landingen er målt og drejningsmomentet i albueledet beregnet. Dernæst blev stivheden af albueledets strækmuskel beregnet. Den viste sig at stige lige efter landingen for dernæst at falde og blive negativ ved afslutningen af landingsbevægelsen, hvor musklen stadig var aktiv. På grund af den negative stivhed resterer kun ringe kraft i strækmusklen som skal udbalancere bøjemusklen efter landingen. Vi mener, at den negative stivhed er meget vigtig for en glat landing og at denne negative stivhed er forårsaget af den ekstremt hurtige bevægelse i forbindelse med det specielle aktiveringsmønster i musklen lige efter landingstidspunktet.

Vi er i gang med at udrede hvilke områder i centralnervesystemet, der har betydning for styringen af aktivitetsmønstret, foreløbig ser det ud til at hverken pyramidebanerne eller den primære motoriske cortex har betydning for initieringen eller vedligeholdelsen af mønstret. (Poul Dyhre-Poulsen og Arne Mosfeldt Laursen).

For at undersøge, om en nøjagtig styring af muskelaktivitet skyldes øvelse eller anlæg er muskelaktiviteten under spagat-spring undersøgt hos gymnaster af varierende dygtighed og talent. Jo længere gymnasterne havde trænet jo bedre blev deres spagat-spring, men der var ingen sammenhæng mellem præcisionen i styringen af muskelaktiviteten og udførelsen af springet. Derimod havde talentfulde gymnaster, d.v.s. de bedste gymnaster og gymnaster, der hurtigt havde opnået gode resultater trods kort træning et mere ensartet og præcist styret aktivitetsmønster i underbenets muskler. Der er således sammenfald mellem en træner og dommers bedømmelse af gymnasternes talent og den fysiologiske målte styring af muskelbevægelsen. (Poul Dyhre-Poulsen).

Styringen af følgebevægelser undersøges hos aber og mennesker, der er trænet til at holde konstant tryk mod et håndtag, 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 individet her styre sine bevægelser ef-

ter trykket mod hånden for at kompensere håndtagets bevægelse. Formålet er at udvikle en følsom metode til at kvantitere udførelsen af bevægelser. (Poul Dyhre-Poulsen).

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

Motorneuroners axoner afgiver i rygmærven kollateraler, som aktiverer en speciel type interneuron (Renshawceller). 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 tilbagekobling i selve »udgangstrinet« fra rygmærven. Vi har fundet, at distributionen af rekurrent inhibition mellem tidligt og sent rekrutterede motorenheder (langsomme »røde«, respektive hurtige »hvide«) er betydeligt mere homogen og gensidig end tidligere antaget. Delprojektet vedrørende distributionen af rekurrent inhibition er nu afsluttet og en serie afhandlinger er ved at blive færdiggjort. Projektet blev beskrevet i detaljer i sidste års rapport. (H. Hultborn, R. Katz og R. Mackel).

Langvarig excitabilitetsøgning af motorneuroner fra muskeltenenes Ia afferenter:

Man har i lang tid ment, at Ia afferenternes væsentligste effekt på motorneuronerne bestod i den direkte monosynaptiske forbindelse, som bl.a. formidler de velkendte »senerefleks«. For ca. 6 år siden opdagede vi, at en kortvarig aktivitetsbølge i Ia afferenterne hos ubedøvede, decerebrerede dyr kunne medføre en meget langvarig excitabilitetsøgning, som vilkårligt kunne ophæves ved stimulering af visse andre fibergrupper (gr. II og III-afferenter). Dette tolkedes som en polysynaptisk Ia excitation og den langvarige effekt forklaredes hypotetisk med en reverbererende aktivitet i lukkede interneuronkredse. I årets løb har en analyse med intracellulær afledning vist, at de individuelle motorneuroners interne egenskaber er ansvarlige for den langvarige excitabilitetsøgning. Med stor forbavselse har vi konstateret, at motorneuronet – the final common pathway – har bistabile egenskaber, således at en kortvarig depolarisation igangsætter en vedvarende plateaudepolarisering, som kan ophæves ved en kortvarig hyperpolarisering hvorefter det oprindelige membranpotential atter nås. Endvidere har vi påvist, at den bistabile egenskab afhænger af tilstedeværelse af transmitterstoffet serotonin. Det kan forudses, at sådanne regulerbare bistabile egenskaber hos spinale neuroner vil være en afgørende mekanisme i den neuronale kontrol af visse basale bevægelsesmønstre (»pattern generators«). (J. Hounsgaard, H. Hultborn, B. Jespersen og O. Kiehn).

Sen-forandringer af rygmarvsreflekser efter spinale skader:

Beskrivelser af de såkaldte »øvre motorneuroner« i storhjernens og hjernestammen 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 det aktuelle projekt har vi på forsøgsdyr undersøgt, 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 en serie afhandlinger. (H. Hultborn og J. Malmsten).

Analyse af en aktivitetsafhængig retrograd transsynaptisk transport af wheat-germ-agglutinin hos rødt mus peroxidase:

Retrograd transsynaptisk transport af tracers er anvendt i et metodeudviklingsarbejde for at lokalisere specifikke grupper af interneuroner, som projicerer til en defineret motorneurongruppe. Vi har påvist retrograd transsynaptisk mærkning af indskudsneuroner efter injektion af wheat-germ-agglutinin hos rødt mus peroxidase i perifere motoriske nerver. Efter selektiv aktivering af en specifik refleksbane, hvor interneuronens lokalisering på forhånd var kendt, fandtes at disse viste en meget stærkere peroxidase-reaktion end de, som ikke blev aktiverede. Den retrograde transsynaptiske transport synes altså at være aktivitetsafhængig. (H. Hultborn, E. Jankowska og B. Stora).

Celledød i en kritisk fase i det neuromuskulære systems udvikling:

Den første del af en eksperimentel undersøgelse, som viser at alle motoriske nerveceller hos rotter dør hvis ischiasnerven overskæres kort efter fødslen, er afsluttet. Denne iagttagelse viser, at en bestemt fase i muskulaturens udvikling har afgørende betydning for nervesystemets modning. Denne »følsomme« fase falder sammen med den »naturlige« nervecelledød under udviklingen. Man har kendt fænomenet fra amfibier og kyllingeembryoner, men antaget af denne periode hos rotter lå i fostertiden. Den anden del af forsøgene skal vise, hvilken rolle den »naturlige« nervecelledød har ved de motoriske enheders udvikling som hos rotter foregår i samme tidsrum, d.v.s. kort efter fødslen. Fordelen ved nyfødte rotter som undersøgelsesobjekt er at disse med hensyn til udvikling af det neuromuskulære system svarer til menneskefoster. Vi håber at kunne bidrage til forståelsen af den infantile spinale muskeltrofie Werdnig-Hoffmann, som begynder i fostertiden med tab af motoriske nerveceller og i de fleste tilfælde fører til barnets død i det første leveår.

Histokemisk og ultrastrukturel analyse af humane muskelsygdomme:

To undersøgelser af henholdsvis den tredimensionale struktur af muskelfibre hos patienter med muskelsvind af typen Duchenne, og af en hidtil ukendt muskelsygdom hos ældre kvinder med abnorme muskelmitokondrier og øjenmuskellammelser (i samarbejde med O. Sjö, Rigshospitalets øjenafdeling) er afsluttet.

Materiale fra omkring 500 muskelbiopsier fra patienter er ved at blive bearbejdet med henblik på at afgøre, hvilke sygdomme der specifikt angriber hurtige eller langsomme muskelfibre. (H. Schmalbruch og Z. Kamieniecka).

Afdeling for histokemi og elektronmikroskopi har fortsat stillet sine tekniske muligheder og ekspertise til rådighed for neurologiske og pædiatriske hospitalafdelinger og har undersøgt muskel- og nervebiopsier fra patienter med neuromuskulære sygdomme som ikke kunne diagnosticeres ved hjælp af rutinemetoder. H. Schmalbruch er blevet sagkyndigt medlem af »Referenzzentrum für neuromuskuläre Krankheiten« som er grundlagt af det tyske selskab for neuropatologi for at bistå med bedømmelsen af muskelbiopsier i særligt vanskelige tilfælde.

H. Schmalbruch er på opfordring af Springer-Verlag i gang med at skrive en ny udgave af muskelbindet til håndbogen for mikroskopisk anatomi. Forfatteren til de to første udgaver i 1931 og 1956 var Häggquist. (Z. Kamieniecka, H. Schmalbruch).

*Hjernebarkens Funktion:**Undersøgelse af synsbarkens funktion ved opfattelse af farver:*

Vi har fortsat undersøgelsen af, om sekundær synsbark hos aber kan opdeles i underområder, i hvilke cellerne kun behandler enkelte af de stimulusparametre, der er virksomme for nærtliggende celler i de mere perifere centre for synsopfattelsen. Specielt undersøger vi, om en videre behandling af farveindtryk i særlig grad er knyttet til området V4.

Foruden områderne V2, V3 og V4A (se årsrapport 1982) har vi i år undersøgt området V4B, der ligger i gyrus prælunatus inden for ca. 1 cm fra afslutningen af sulcus occipitalis. Vi har i V4B fundet celler, der må karakteriseres som farvespecifikke, idet de kun reagerede inden for et snævert bølglængdeområde ($< 10\%$ af området for synligt lys). Desuden kunne de påvirkes af bølglængden af den adapterende baggrund, mens orientering og form af lysglimt samt retning af bevægelse ikke kunne ændre spektralsvaret. Det er endvidere sandsynligt, at cellerne har modtagefelter, som dækker en hel synsfeltkvadrant, idet vi for en del celler har fundet samme

spektralsvar nær fovea og op til 10 grader fra denne. Begge øjne viste samme reaktionsmønstre.

Det er fornyligt blevet hævdet fra andre forskergrupper, at V4 ikke har større betydning for farveopfattelsen end f.eks. den primære synsbark (V1), fordi man i begge områder finder celler med snæver spektralfølsomhed. For V1 har vi selv tidligere vist, at der er en sammenhæng mellem orientering og farve, og C. R. Michael har beskrevet farvefølsomme underfelter, der især nær fovea er forholdsvis små. De farvefølsomme celler, vi nu har fundet i V4B, er derfor kvalitativt helt forskellige fra de farvefølsomme celler i V1. (V. O. Andersen, C. Guld, D. Nielsen, O. Sjö).

Komplekse synsfunktioner i temporallappen:

De fleste neuroner i temporallappens gyrus og sulcus temporalis superior samt i infratemporal cortex (area 21) har tilsyneladende en visuel funktion da de aktiveres som svar på visuelle stimuli. Neuronerne har meget store synsfelter og det har ikke været muligt at fastslå hvilken synsfunktion disse neuroner har ved registreringsforsøg. Fjernelse af infratemporal cortex på begge sider fremkalder hos aber langsom indlæring af opgaver, der kræver visuel skelnen mellem objekter. Visuel skelneevne er imidlertid kun påvirket i let grad i direkte prøver (se tidligere årsrapporter).

Et spor viste sig for nogle år siden, da man i elektrofysiologiske undersøgelser fandt at neuroner i bunden af sulcus temporalis superior svarede selektivt, når aben blev præsenteret for ansigter. Det kunne enten være virkelige ansigter fra aber eller mennesker eller billeder.

Jeg har undersøgt lokalisation og udbredning af disse neuroner med C₁₄ mærket 2-deoxyglucose og autoradiografi, som beskrevet i sidste års rapport. Jeg har bekræftet, at der findes neuroner i sulcus temporalis superior som aktiveres, når aben har været intens beskæftiget med at skelne ansigter. Overraskende viste det sig, at disse neuroner forekom samlet i klynger. Tilsvarende klynger var ikke til stede i hjernen fra kontrolaberne.

Jeg har dernæst undersøgt om skelneevnen for ansigter påvirkes, når væv fra temporallappen fjernes på begge sider. Fjernelse af det oprindeligt beskrevne område i bunden af sulcus temporalis sup. havde ingen virkning. Heller ikke ablationer, som strakte sig frem mod temporalpolen havde nogen indflydelse på skelneevnen for ansigter. I den sidst opererede abe med en ablation, der medinddrager infratemporal cortex helt frem til temporalpolen, er der imidlertid en skelndefekt. Samtidig er der som ventet en forringet tærskel for skelnen mellem cirkler og ellipser.

Manglende skelneevne mellem kendte ansigter

findes hos visse neurologiske patienter og symptomer betegnes aprosopagnosia. Det strukturelle grundlag for denne lidelse er ikke klarlagt. Denne undersøgelse på aber kan belyse problemet og den er således motiveret af både teoretiske og praktiske interesser. (A. Mosfeldt Laursen).

Prosencephaliske systemers kemi, struktur og funktion:

Dele af vort hidtidige arbejde synes at vise, at prosencephalon kan inddeles i »systemer«. Disse »systemer« er en »vertikal« inddeling, som består af et corticalt område og dets associerede dele af thalamus og neostriatum. »Systemerne« menes at være anatomisk-funktionelle realiteter i lige så høj grad som de prosencephaliske »lag«: thalamus, neostriatum og cerebral cortex. Relationen mellem »systemerne« og »lagene« i prosencephalon minder om forholdet mellem »søjlerne« og lagene i cortex.

Vort igangværende arbejde søger at belyse disse »systemers« kemi, struktur og funktion – vor største indsats er koncentreret omkring det præfrontale system (som består af den mediodorsale thalamiske kerne, præfrontal cortex og den tilhørende del af neostriatum).

Blandt vore nyeste resultater kan nævnes: (1) epileptisk aktivitet i et corticalt område spredes i visse tilfælde ikke straks til hele den tilhørende del af neostriatum, men derimod først til visse »moduler« inden for det neostriale »område« – til tider derefter til resten af »området«, (2) vedvarende epileptisk aktivitet i et corticalt område blokerer (eller reducerer betydeligt) både den anterograde og retrograde axonale transport af horseradish peroxidase i de neuroner, som er reciprok forbundne med det aktive område, (3) det auditive system – som hos alle undersøgte non-humane arter er »overaktivt« (i forhold til andre sensoriske systemer) i det normale individ – er hos rotter fundet at bevare »overaktiviteten« selv i dyr, som er fuldt habituerede til undersøgelsessituationen, (4) hos rotter med læsioner af redefinerede subdivisioner af præfrontal cortex er det fundet, at en ny test, som måler evnen til at udføre en given adfærdsskvens, er følsom for læsion af »orbital« og (i mindre grad) dorsomedial præfrontal cortex, (5) to varianter af »delayed alternation«-testen er fundet ikke at være ækvivalente for rotter med læsion af »præfrontal neostriatum« – dyrets mulighed for at opbygge »kompenserende adfærd« i den ene variant synes at eliminere det »præfrontale symptom« i denne test, (6) ved undersøgelse af indlæring og genkaldelse af en »præfrontal opgave« (»delayed alternation«) før og efter læsion af præfrontal cortex hos unge og »midaldrende« rotter er det fundet, at alderen svækker genkaldelsen, men ikke indlæringen, (7) i en ny indlæringstest til undersøgelse af engangsbehandling og generalisering er virkning af d-amfeta-

min undersøgt, og det er fundet, at både de i testen undersøgte »rumlige« og »temporale« adfærdsmønstre bliver dosisrelateret modificeret af d-amfetamin. (Ivan Divac og Jesper Mogensen).

Hjernecellers membranegenskaber:

Nervecellers elektrofysiologi i thalamus og substantia nigra:

Introduktionen af *in vitro* metoder, specielt slice-teknikken, har betydet, at man er blevet klar over, at cellerne i pattedyrs centralnervesystem har forskellige elektriske egenskaber. Dette betyder bl.a., at synaptiske potentialer integreres forskelligt i de forskellige celletyper. F.eks. kan et givet aktivitetsmønster i en gruppe afferente fibre til forskellige cellegrupper udløse helt forskellige svar fra de to populationer.

I årets første halvdel har jeg arbejdet på Department of Physiology & Biophysics, New York University Medical Center og færdiggjort et studie af thalamiske neuroners membranegenskaber. De tids- og spændingsafhængige membrankonduktanser sætter cellerne i stand til at svare på stimulation med enten en kort og hurtig byge af aktionspotentialer eller med repetitiv firing, der varer lige så længe som stimulationen. Det er det initiale membranpotential, der afgør om den ene eller den anden type af svar udløses. Under visse omstændigheder kan neuronerne endvidere give sig til at oscillere, d.v.s. fyre spontant med en bestemt frekvens. De dominerende frekvenser ser ud til at falde sammen med frekvensen af alfa- og theta rytmen i EEG-et. De thalamiske neuroners membranegenskaber kan således indgå i en forklaring af EEG-ets opståen. Det viste sig endvidere noget uventet, at alle celler i thalamus synes at have de samme egenskaber (H. Jahnsen sammen med R. Llinas, New York).

Cellerne i substantia nigra er ligeledes blevet undersøgt ved hjælp af slice-teknikken. Disse celler viser sig at kunne generere forskellige typer af Ca^{++} aktionspotentialer i dendritterne foruden de sædvanlige Na^{++} aktionspotentialer i soma og axon. Ca^{++} -aktionspotentialerne spiller muligvis en rolle for differential transmitterfrigørelse for dendritterne – en mulighed, der i øjeblikket undersøges (H. Jahnsen sammen med R. Llinas, New York og S. Greenfield, Oxford).

Analyse af nervecellers membranegenskaber i de dybe cerebellarkerner:

På Neurofysiologisk Institut har jeg i efteråret startet en forsøgsserie, der skal klarlægge membranegenskaberne af celler i de dybe cerebellarkerner, neuroner, hvormed der vides meget lidt, fordi deres beliggenhed i CNS gør det vanskeligt at registrere fra dem. Cel-

lerne er interessante, fordi de generer cerebellums eneste efferente aktivitet og fordi de har et massivt GABA-ergt input for cerebellar cortex. Studiet af GABA-erge transmissionsmekanismer er et fortløbende projekt på Neurofysiologisk Institut (se tidl. årsrapporter). Foreløbige resultater har vist, at neuronerne i de dybe cerebellarkerner har egenskaber, der minder om dem, man finder hos Purkinje-celler i cerebellar cortex. I denne forbindelse er det interessant, at de to celletyper ontologisk er nært knyttet til hinanden (H. Jahnsen).

Elektrisk kobling mellem pyramideceller i hippocampus:

I tidligere arbejder (se bl.a. H. Schmalbruch og H. Jahnsen, årbog for 1981) er det vist, at visse pyramideceller er koblet via gap-junctions. Endvidere kan flere celler farves ved at injicere farvestof i en enkelt celle gennem en mikropipette. Dette antages at ske ved at farvestoffet spredes via gap-junctions fra celle til celle (dye-coupling). I en 'follow-up' undersøgelse testes om dye-coupling kan forhindres ved at acidificere cellernes cytoplasma. Dette vides at nedsætte permeabiliteten af gap-junctions. Mod forventning var frekvensen af dye-coupled celler lavere end den der er publiceret af andre laboratorier. Det ser ud som om acidificering giver en vis reduktion af dye-couplingen i hippocampus (H. Jahnsen og B. MacVicar, Calgary, Canada).

Intakte nervenetværk in vitro:

Mange aspekter af hjernens fysiologi kan med fordel studeres *in vitro*. Vi har fundet at større isolerede hjerneområder fra koldblodede hvirveldyr er funktionelt intakte *in vitro* og har således undgået de drastiske tab af synaptiske forbindelser, der er forbundet med anvendelse af snitpræparater fra pattedyr. I et præparat fra skildpadder bestående af hjerne-stammen og cerebellum en bloc undersøges Purkinje-cellernes membranegenskaber og disse egenskabers betydning for synaptisk integration. Desuden er der udviklet et præparat bestående af flere rygmarvssegmenter med tilhørende for- og bagrødder (J. Hounsgaard og J. Midtgaard).

Komplekse transmittervirkninger i centralnervesystemet:

Synaptiske transmitterstoffer kan påvirke postsynaptiske cellers aktivitet ved en lokaliseret membran-konduktans ændring (der som regel ændrer membranpotential). Der er dog god grund til at antage, at nogle transmitterstoffer også har en række metaboliske, trophiske og 'modulerende' virkninger. I forsøg omtalt andetsteds i denne årsrapport fandtes en serotoninafhængig bistabilitet for motorneuronets membranpotential, som bedst kan forklares ved at

serotonin, uden at påvirke membranpotentiallet, reducerer en spændingsafhængig kaliumkonduktans over en stor del af motorneuronets membran (muligvis via cyklisk AMP). For nøjere at klarlægge den cellulære virkningsmekanisme forsøges i en række af ovennævnte in vitro præparater at finde en egnet celletype for nærmere analyse. (J. Hounsgaard, H. Jahnsen og J. Midtgaard).

Synaptiske forbindelser og cellespecifikke membranegenskaber i hjernetransplantater:

Som omtalt i sidste årsrapport undersøges transplanterede nerveceller med henblik på at klarlægge hvilke faktorer, der påvirker udviklingen af cellespecifikke membranegenskaber og synaptiske forbindelser. Vi har vist, at ikke blot umodne nerveceller i transplantatet, men også celler, der dannes fra stamceller efter transplantationen, udvikler membranegenskaber, der ikke kan skelnes fra de egenskaber disse celletyper har i den normale hjerne. Da vi har vist, at de transplanterede celler synaptisk er i kontakt med helt andre celler end i den normale hjerne må det antages, at membranegenskaberne udvikles uafhængigt af de synaptiske forbindelsers identitet.

I de fortsatte forsøg undersøges sammenhængen mellem de transplanterede cellers morfologiske og fysiologiske udvikling, specificiteten og omfanget af synaptisk interaktion mellem værtshjernen og transplantatet samt hvilke af de normale funktionelle interaktioner mellem nerveceller, der reproduceres i transplanteret hjernevæv. (J. Hounsgaard, J. Midtgaard og Y. Yarom).

Redaktion af videnskabelige tidsskrifter:

H. Hultborn, coeditor for Exp. Brain Res.
J. Hounsgaard: Editorial Board for Neuroscience.
I. Divac: Editorial Board for Acta Neurobiologia Experimentalis.

Gæster og rejser:

Brian MacVicar. Ph.D. (Calgary). Y. Yarom. Ph.D. (Jerusalem). R. Katz, Ph.D. (Paris). S. Marinkovic, docent (Beograd). B. Jespersen, stud.med. O. Kiehn, stud.med. J. Midtgaard, stud.med. J. Mogensen, stud.mag.art. H. Jahnsen, New York University (6 mdr.). J. Hounsgaard, Hebrew University, Jerusalem (2 mdr.).

Gæsteforelæsninger:

H. Hultborn: Brain Research Institute, Zürich.
I. Divac: I.U.P.S. Satellit Symposium, Lorne, Australien; Conference Ganglions de la Base, Mar-

seille; CIBA Foundation Symposium om basalganglierne, London.

H. Jahnsen, European Neuroscience Congress, Hamburg.

Andet:

Et blandingsapparat til toksiske stoffer er blevet udviklet på instituttets værksted.

Publikationer:

- Alheid, G.F., Mogensen, J., Divac, I., Heimer, L.: Aphagia after unilateral microinjections of a retrograde fluorescent tracer in rat hypothalamus or globus pallidus. Society for Neuroscience Abstracts, Volume 9. Part 1, Society for Neuroscience, s. 189-89, Bethesda, Maryland, USA 1983.
- Andersen, V., Guld, C., Sjö, O.: Colour processing in prestriate cortex of the vervet monkey. Colour Vision Physiology and Psychophysics, J.D. Mollon and L.T. Sharpe, The Psychological Laboratory, Univ. of Cambridge, s. 5, 24/28 Oval Road, London NW1 1983.
- Crone, C., Hultborn, H.: Spinal pathophysiology of spasticity. Actual Problems in Multiple Sclerosis Research, Ejner Pedersen, Jørgen Clausen & Lis Oades, s. 87-95, København, Århus, Odense. 1983.
- , Hultborn, H., Malmsten, J., Mazieres, L.: Tonic stretch reflexes and their dependence of polysynaptic excitation from muscle spindle Ia afferents. Actual Problems in Multiple Sclerosis Research, Ejner Pedersen, Jørgen Clausen & Lis Oades, s. 99-105, København, Århus, Odense 1983.
- Divac, I.: Two levels of functional heterogeneity of the neostriatum. Neuroscience Vol. 10, s. 1151-55, Great Britain 1983.
- Dyhre-Poulsen, P., Laursen, A.M.: Negative Stiffness of the elbow joint in monkeys landing from a leap. Neuroscience Letter Supplement 14, s. 101-02, Elsevier, Holland 1983.
- Göbel, H., Schmalbruch, H., Schröder, J.: Die diagnostische Muskelbiopsie. Aktuelle Neurologie 3, s. 104-05, Stuttgart-New York 1983.
- Hounsgaard, J., Nicholson, C.: Potassium accumulation around individual Purkinje cells in cerebellar slices from the guinea-pig. Journal of Physiology 340, s. 359-88, London 1983.
- , Nicholson, C.: Diffusion in the slice microenvironment and implications for physiological studies. Federation Proceedings 42, s. 2865-68, USA 1983.
- , Yarom, Y., Midtgaard, J.: Functional properties of neurons in brain transplants. Neuroscience Letters Supplementum 14, s. 172, Elsevier, Holland 1983.

- Hultborn, H., Malmsten, J.: Changes in segmental reflexes following spinal cord hemisection in the cat. *Acta Physiol Scand* 119, s. 423–33, 1983.
- , Malmsten, J.: Changes in segmental reflexes following chronic spinal cord hemisection in the cat. *Acta Physiol Scand* 119, s. 405–22, 1983.
- , Malmsten, J.: Changes in segmental reflex transmission following chronic spinal hemisection in the cat and the rat. *Actual Problems in Multiple Sclerosis Research*, Ejner Pedersen, Jørgen Clausen & Lis Oades, s. 96–98, København, Aarhus, Odense. 1983.
- , Katz, R.: Amount of recurrent inhibition in type-identified motoneurons. *Acta physiol. Scand.* Vol. 118, s. 31A, Stockholm 1983.
- , Malmsten, J.: Changes in segmental reflexes following chronic spinal cord hemisection in the cat. I. Increased monosynaptic and polysynaptic ventral root discharges. *Acta Physiologica Scandinavica* 119, s. 405–22, Stockholm 1983.
- , Malmsten, J.: Changes in segmental reflexes following chronic spinal cord hemisection in the cat. II. Conditioned monosynaptic test reflexes. *Acta Physiologica Scandinavica* 119, s. 423–33, Stockholm 1983.
- Jahnsen, H., Laursen, A.M.: Brain slices. Current methods in cellular neurobiology, Vol. 3: Electrophysiological and optical recording techniques (chapter 7: Brain Slices), Editors: J.L. Barker & J.F. McKelvy, s. 190–224, New York 1983.
- Kamieniecka, Z.: Ptosis, ophthalmoplegia and mitochondrial abnormality: clinical, morphological and electrophysiological findings in 46 patients. *Mitochondrial Pathology in Muscle Diseases*, G. Scarlato, C. Cerri (Eds.), s. 71–85, Piccin Medical Books, Padua, Italy 1983.
- Laursen, A.M.: Discrimination of familiar faces studied with C 14 2-DOG and with temporal lesions in monkeys. *Proceedings of the European Brain and Behaviour Society*. s. 63, Marseille 1983 1983.
- : Choosing between CO₂ and electrical stunning of pigs a preliminary examination of stress and ethics. *Stunning of animals for slaughter*, s. 64–72, Boston, The Hague, Dordrecht, Lancaster 1983.
- Malmsten, J.: Time course of segmental reflex changes after chronic spinal cord hemisection in the rat. *Acta Physiol.Scand.* 119, s. 435–443, Stockholm 1983.
- Mogensen, J., Williams, G., Divac, I.: Activity of the auditory system in rats habituated to a test chamber: A 2-deoxyglucose study. *Acta Neurobiologiae Experimentalis* Vol. 43, nr. 4–5, s. 283–90, Warszawa 1983.
- Nielsen, D.E.: A functional model of the wiring of the simple cells of visual cortex. *Biological Cybernetics* 47, s. 213–22, Berlin 1983.
- Pierrot-Deseilligny, E., Katz, R., Hultborn, H.: Functional Organization of Recurrent Inhibition in Man: Changes preceding and accompanying voluntary movements. *Advances in Neurology*, vol. 39 Motor Control Mechanisms in health and disease, John E. Desmedt, s. 443–57, New York 1983.
- Schmalbruch, H., Kamieniecka, Z.: Zur morphologischen Differentialdiagnose nekrotisieren der Myopathien. *Aktuelle Neurologie* 3, s. 83–88, Stuttgart–New York 1983.
- : Nekrose und Regeneration von Skelettmuskelfasern bei myogenen Erkrankungen. *Wiss. Ztschr. Friedrich-Schiller-Univ. Jena, Math.-Naturwiss. R.*, 2. Jg (1983), H. 4/5.
- : Freeze-fracture studies of experimentally damaged skeletal muscle fibers. *Disorders of the Motor Unit*. D.L. Schotland (Ed.) John Wiley & Sons.
- : The fine structure of mitochondrial abnormalities in muscle diseases. *Mitochondrial Pathology in Muscle Diseases*, G. Scarlato, C. Cerri, s. 39–56, Piccin Medical Books, Padua, Italy 1983.

Jørn Hounsgaard

5: Institut for Biofysik

Historie:

Inden for de sidste 30 år har faget biofysik udviklet sig som en selvstændig disciplin inden for den almene fysiologi. I Danmark etableredes faget biofysik som led i opbygningen af studieplanen af 1967 for de lægevidenskabelige fakulteter under Københavns og Århus universiteter. Ved denne omlægning og fornyelse af fysiologiundervisningen – som var et af studieplanens resultater – pålagdes det et Institut for Biofysik at tilrettelægge og varetage et biofysisk orienteret kursus i almen cellefysiologi som introduktion til den efterfølgende mere organ- og organisme orienterede fysiologiundervisning.

Det første professorat i biofysik besattes i 1965 med Ove Sten-Knudsen (1919–), som samtidig pålagdes opgaven at planlægge indretningen af Institut for Biofysik i de lokaler på 2. salen af Rockefellerinstituttets sydføj (Juliane Mariesvej 28), der blev tilgængelige ved nedlæggelsen af gæsteværelser og en embedsbolig. En endnu ikke fuldtallig stab tog instituttet i brug i februar 1967 og iværksatte i den følgende tid instituttets forskningsopgaver og forberedte den kommende studenterundervisning – herunder en omfattende opbygning af øvelsesapparat. Ved studenterundervisningens begyndelse til september 1969 var staben næsten fuldtallig.

I december 1976 overflyttedes instituttet til de nye lokaler på Panuminstituttet.

Stab:

Professor: Ove Sten-Knudsen. Lektorer: Jesper Brahm, afdelingsleder Jens Jensen-Holm, H. P. Nissen-Petersen (ingenør), Jørgen Skydsgaard, Munthe Suenson og afdelingsleder Jens Otto Wieth. Kandidatstipendiat: Karen G. Eskesen. Forskningsstipendiat: P. J. Bjerrum og P. Haugen (fondslønnede). Teknisk-administrativt personale: Heltidsbeskæftigede: 5. 17,14 t. ugl.: 1. 20 t. ugl.: 2. 24 t. ugl.: 2.

Forskningsvirksomhed:

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

1. 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. Filamenterne er orienteret parallelt med muskelfiberens længderetning og er arrangeret i identiske enheder, *sarcomerer* (længde 2-3,6 μm), der gentages i hele muskelfiberens længde. 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 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. Under kontraktionsprocessen antages disse tværbroer at gennemløbe tilstandsændringer, hvorved de søger at trække de to typer filamenter længere ind mellem hinanden. Vekselvirkningen mellem de to filament-systemer styres af den sarcoplasmatiske koncentration af calciumioner. Da de to filamentsystemer udviser forskellig brydningsindeks, fremkommer den

tværstribning, der kan iagttages under mikroskop. Af samme årsag virker muskelen som et optisk bøjningsgitter. Dette forhold udnyttes i en laser diffraktionsteknik, udviklet ved instituttet (Haugen & Sten-Knudsen, 1976, jfr. Årbogen 1975-76). Ved hjælp af denne teknik kan sarcomerlængden (2-3,6 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. Kraftudviklingens afhængighed af sarcomerlængdeændringer under kontraktionsforløbet:

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 maximale translatoriske kraftudvikling i tværbroerne. Denne kraft svarer til intensiteten af active state, således som defineret af A. V. Hill (1949). Under isometriske betingelser, dvs. 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.

I Årbogen for 1982 omtalte vi en teknik, hvormed ændringer i sarcomerlængden under et kontraktionsforløb kan reduceres væsentligt. Denne teknik udnytter laser diffraktion til opnåelse af et elektrisk signal, der varierer analogt med ændringer i sarcomerlængden. Dette signal anvendes til at styre en elektromekanisk længdetransducer, hvortil muskelfiberens ene sene er fæstet, således at en forkortning af sarcomererne medfører et tilsvarende træk i muskelfiberens sene, som modvirker denne forkortning. Teknikken indebar imidlertid i sin oprindelige form muligheden for fremkomsten af visse fejlkilder. Dette er der nu taget højde for. Dertil er der foretaget nogle yderligere forbedringer i tilbagekoblingssystemet. Vi er således i stand til at fastholde sarcomerlængden mere pålideligt og med større præcision end tidligere.

re. Endvidere kan vi nu også foretage små kontrolrede sarcomerlængdeændringer. Ved hjælp af den forbedrede teknik har vi kunnet bedømme effekten af de ovenfor omtalte fejlkilder. Det har vist sig, at disse har været af så lille betydning, at pålideligheden af de tidligere rapporterede resultater (Årbogen 1982) er bekræftet: Kraftudviklingen under en enkeltkontraktion ved fastholdt sarcomerlængde er kun lidt hurtigere end ved den sædvanlige isometriske kontraktion og når kun en lidt højere maksimalværdi. Den active state kurve, der registreres under fastholdt sarcomerlængde, adskiller sig således væsentligt fra de active state kurver, der har været opnået ved tidligere målemetoder, og som findes i de fleste lærebøger. En tidsskriftsartikel er under udarbejdelse. (P. Haugen & O. Sten-Knudsen).

b. Tidsafhængigheden for relationen mellem isotonisk forkortningshastighed og belastning:

For den isotoniske kontraktion (forkortning mod en konstant belastning) gælder, at forkortningshastighedens afhængighed af belastningen kan beskrives ved en simpel relation (Hill's ligning). Den isotoniske kontraktion er karakteriseret ved, at muskelen først udvikler kraft under isometriske betingelser, indtil den netop kan bære den givne belastning, hvorpå muskelen derefter forkorter sig mod denne belastning. Da muskelens kraftudvikling tager tid, vil den initiale forkortningshastighed for forskellige belastninger derfor skulle måles på forskellige tidspunkter. I de foreliggende undersøgelser er måleteknikken blevet modificeret, således at man lader muskelen kontrahere sig isometrisk til et givet tidspunkt, hvorefter muskelen tillades at forkorte sig mod forskellige belastninger, som enten er identiske med eller mindre end den isometriske kraft, der er udviklet umiddelbart inden forkortningen. Derved er det muligt at opnå en belastning-forkortningshastigheds relation for et givet tidspunkt. Man kan derefter sammenholde sådanne relationer opnået til forskellige tidspunkter under forløbet af en kontraktion. Fremstilles forkortningshastigheden ved en given belastning som funktion af tiden efter stimulationen, viser det sig, at den når sin maksimale værdi på et tidspunkt omtrent svarende til, at den isometriske kraft vokser hurtigst. Derefter falder forkortningshastigheden næsten lineært med tiden, således at den bliver nul svarende omtrent til det tidspunkt, hvor den isometriske kraft begynder at falde eksponentielt med tiden. På dette tidspunkt bærer muskelfiberen under isometriske betingelser en betragtelig del af den maksimale kraft, den udviklede under kontraktionen. Forløbet af forkortningshastigheden svarer nogenlunde til tidsforløbet for den sarcoplasmatiske koncentration af calciumioner, der har været stude-

ret ved andre laboratorier. Ved forsøg under de ovenfor beskrevne modificerede isotoniske betingelser kan man også undersøge, hvilken belastning muskelfiberen netop kan bære, når den har været udsat for en hurtig længdeændring. Foreløbige forsøg viser, at denne kritiske belastning følger et tidsforløb, der ligner forløbet for den initiale forkortningshastighed. Den kritiske kraft afviger således væsentligt fra den kraft, muskelfiberen bærer, når sarcomerlængden holdes konstant under hele kontraktionsforløbet. Forkortningshastigheden ved nul belastning måles ved en anden teknik (slack test). Denne hastighed kan godt variere noget fra fiber til fiber, men den synes at være uafhængig af tidspunktet efter stimulationen. Foreløbige forsøg viser, at fremstilles forkortningshastigheden som funktion af belastningen udtrykt i forhold til den kritiske belastning på det givne tidspunkt, så er denne funktion uafhængig af tiden efter stimulationen. Disse resultater er forenelige med den hypotese, at den calciumafhængige regulation kun styrer antallet af tværbroer, der gennemløber kontraktionscyklus og ikke de individuelle tværbroers dynamiske egenskaber. (P. Haugen).

II. Hjertemuskulaturens elektriske egenskaber og intracellulære pH:

Den i årsberetningen for 1982 omtalte undersøgelse af vekselvirkningen mellem hjertemuskelceller under den initiale aktivering er blevet afsluttet. I dette arbejde forudsattes koblingen mellem de enkelte hjertemuskelceller konstant i undersøgelsesperioden. Denne sammenkobling, der beforder elektrisk og metabolisk koordinering mellem cellerne, knytter sig til specialiserede cellekontakter (gap junctions).

Undersøgelser af andre væv samt af pattedyrhjertets Purkinjefibre har vist, at ledningsevnen af gap junctions varierer med den intracellulære calciumkoncentration og/eller med det intracellulære pH, mens tilsvarende undersøgelser ikke foreligger for egentligt hjertemuskelvæv. Etablering af første led i en sådan undersøgelse omfattende indarbejdning af den fra andre laboratorier kendte dobbeltløbende pH-mikroelektrodeteknik er afsluttet og giver iøvrigt grundlag for undersøgelser af myokardiets pH-regulation. Den hvilende hjertemuskelcelles (marsvin) indre pH er mellem 7.1 og 7.2 ved et ekstracellulært pH på 7.4. Ved at ændre ekstracellulærvæskens sammensætning (e.g. NH_4Cl tilsætning og fjernelse) forskydes det intracellulære pH forbigående op til 0.25 pH-enhed i henholdsvis basisk og sur retning. Andet led af undersøgelserne vil tilstræbe samtidigt udførte målinger af det intracellulære pH og ledningsevnen mellem myokardiets celler, omend de hermed forbundne tekniske vanskeligheder er betydelige. (M. Suenson).

III. Kemisk impulstransmission:

Overførsel af en nerveimpuls (et aktionspotential) fra en nervefibre til et neuron eller til et organ formidles almindeligvis via frigørelsen af en kemisk forbindelse, der er oplagret i præformerede blærer (vesikler). En af disse substanser er acetylcholin.

a. Kvantitativ bestemmelse af acetylcholin:

Selv om den kemiske metode, der bygger på udfældning af acetylcholin-polyjodid og katalyse af et ceriarseno redox-system, er afsluttet, resterer stadig vanskeligheder med kvantitativt at isolere små mængder af biologisk forekommende acetylcholin. (J. Jensen-Holm).

b. Enzymatisk hydrolyse af suksameton og succinylmonocholinester:

Det er i årets løb bekræftet, at uspecifik cholinesterase spalter dicholinesteren med en hastighed, der er langt større end hydrolysen af monocholinesteren. Ved aftagende substratkoncentration øges forholdet betydeligt som udtryk for, at dicholinesteren hæmmer sin egen spaltning.

Specifik cholinesterase spalter kun i meget beskedent omfang dicholinesteren, medens den er i stand til at varetage hydrolysen af monocholinesteren.

Alle de omtalte hydrolysehastigheder er dog langt lavere sammenlignet med hastigheden, når acetylcholin er substratet. (J. Jensen-Holm).

c. Tubokurarin:

I forbindelse med et bedømmelsesarbejde er der foretaget en titrimetrisk måling af d-tubokurarin's pk-værdier. Ved lav saltkoncentration fandtes for den tertiære amingruppe og for de to fenolgrupper henholdsvis 7.6-8.3 og 8.8. Ved en saltkoncentration sv.t. 0.9 % NaCl fandtes 7.7-8.0 og 8.5. Tilsvarende værdier er i litteraturen, med andre metoder, angivet til 8.0-8.0 og 9.3. Den lave værdi på 7.6-7.7 af amingruppen er af biologisk betydning. (J. Jensen-Holm).

d. Endepladepotentialer:

I nogle få forsøg er der foretaget måling af endepladepotentialer med varierende koncentrationer af acetylcholin, suksameton og succinylmonocholin. Ved lave koncentrationer af de to første stoffer fandtes en langsom, men persisterende depolarisering, medens høje koncentrationer medførte en hurtig depolarisering, fulgt af en spontan repolarisering. Dette kan delvis forklares med den meget korte åbnings-tid af et fuldt aktiveret receptorkompleks' ionofore komponent, fulgt af desensibilisering.

Med hensyn til succinylmonocholin ser det ud til, at den svage virkning har identitet med en kompetitiv blokade. (J. Jensen-Holm og J. Skydsgaard).

IV. Undersøgelser af erythrocytmembranens gennemtrængelighed for opløste stoffer:

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

Enhver af organismens celler er omgivet af en tynd hinde, cellemembranen, der er opbygget af lipid og protein. Cellemembranens transportfunktioner er afgørende 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.

Erythrocytmembranens aniontransportprotein:

Klorid/bikarbonat udvekslingen over blodlegememembranen er en vigtig delproces i transporten af kuldioxid fra væv og lunger. Transporten, der er en faciliteret diffusionsproces, formidles af et stort glycosyleret membranprotein, der er indlejret i membranens lipidfase. Fordi proteinmolekylet let kan isoleres, er transportsystemet velegnet til korrelerede proteinkemiske og transportfysiologiske undersøgelser.

Det hidtidige arbejde har ført til identifikation af nogle funktionelt essentielle aminosyre-sidekæder i transportsystemet. Ved kemisk modifikation af transportsystemet har vi kunnet vise, at både positivt ladede guanidino-grupper samt negativt ladede carboxylgrupper er vigtige for transportfunktionen. I disse undersøgelser, (der er detaljeret omtalt i Årbogen for 1982, og publiceret i 1983), har vi demonstreret, at modifikation af en enkelt af proteinmolekylets 44 arginingrupper er tilstrækkelig til at ophæve transportfunktionen. Denne argininsidekæde, der indeholder en positiv guanidinogruppe, er sammen med en negativt ladet carboxylgruppe lokaliseret til cellemembranens udside og indgår formentlig i transportsystemets ydre munding. Undersøgelser fo-

retaget i det forløbne år har vist, at en eller flere tilsvarende guanidino-grupper kan identificeres svarende til membranens indside.

Transportproteinet kan ved hjælp af proteolytiske enzymer spaltes i en række mindre fragmenter, og det er lykkedes at identificere større peptidfragmenter, der indeholder de kemisk modificerede sidekæder. I arbejdets nyeste fase har vi påbegyndt en yderligere karakterisering af de modificerede grupper placering i transportproteinet efter nedspaltning af proteinet til mindre peptidfragmenter. Disse peptidfragmenter vil efter oprensning være velegnede til aminosyre-sekvensbestemmelse. Isoleringsarbejdet har været vanskeligt, fordi transportproteinet er et glycoprotein med en kulhydratdel, der varierer i opbygning og molekylvægt. Peptider, der indeholder transportproteinets kulhydratdel, har derfor kun vanskeligt kunnet identificeres og oprenses.

De metodologiske problemer er blevet løst ved hjælp af et specifikt enzym, der fjerner kulhydratdelen fra transportproteinet. Metoden, der vil få generel betydning for undersøgelser af kulhydratbærende membranproteiner, har givet værdifulde resultater.

Under arbejdet med identifikation af essentielle carboxylgrupper i transportproteinet har vi fundet, at transportsystemet kan hæmmes ved modifikation af en enkelt carboxylgruppe, der er lokaliseret til membranens udside. Lokalisationen af den modificerede gruppe er blevet yderligere undersøgt efter spaltning af proteinet med det proteolytiske enzym papain. Ved papain-behandling fjernes et segment af proteinet med en molekylvægt på ca. 4000, samtidig med at proteinets transportfunktion ændres. De foreløbige kinetiske og proteinkemiske undersøgelser tyder på, at den modificerede carboxylgruppe findes inden for det omtalte segment af proteinet. Resultatet er under udarbejdelse til en artikel.

De her beskrevne resultater vedrørende transportproteinet, der viser, at både positive og negative carboxylgrupper indgår i transportvejen, har ført til den arbejdshypotese, at transportsystemets specielle kinetiske egenskaber skyldes, at anioner under deres passage gennem transportproteinet bryder en række intramolekylære saltbroer og hydrogenbindinger, som etablerer en tæt tillukning af transportvejen, når denne er tom for ioner. Med baggrund i arbejdshypotesen har vi opstillet en kinetisk model for aniontransporten, der samtidig redegør for de ændringer af transportfunktionen, som observeres ved sure og basiske pH-værdier i den extracellulære væske. Denne model afprøves ved transportkinetiske forsøg. (P. J. Bjerrum og J. O. Wieth).

Reversibel hæmning af aniontransport:

Anvendelse af kemiske forbindelser, der hæmmer transportfunktionen specifikt og komplet, er et nyt-

tigt redskab ved karakterisering af membranens transportproteiner. Vi har undersøgt den specifikke, reversible binding af en stilbenforbindelse, der har en særlig høj affinitet til aniontransportproteinet. DIDS (di-isothiocyano-stilbendisulfonat) hæmmer transportproteinets funktion komplet. Tidligere undersøgere har foreslået, at den høje bindingsaffinitet skyldes, at DIDS-molekylet låses fast inde i membranproteinmolekylet, fordi bindingen udløser en langsom konformationsændring, der forhindrer fraspaltning af DIDS. Vore undersøgelser viser, at der er tale om en simpel bimolekylær bindingsreaktion, hvor ligevægtsbindingen er en simpel funktion af de hastigheder, hvormed DIDS-molekylet bindes til og dissocieres fra proteinmolekylet. Bestemmelsen af hastighedskonstanter er udført af vor polske udvekslingsstipendiat T. Broda, der nu bearbejder undersøgelserne med henblik på forsvar for doktorgraden ved Universitetet i Wrocław. (T. Broda og J. O. Wieth).

b. Transport af nonelektrolytter og vand gennem blodlegememembranen:

Transportvejen for vand gennem blodlegememembranen:

For mere end 20 år siden blev det vist, at erythrocytmembranens gennembrængelighed (permeabilitet) for vand var større i tilstedeværelse af osmotisk uligevægt (osmotisk vandpermeabilitet, P_f) end under osmotisk ligevægt (diffusionsvandpermeabilitet, P_d) bestemt med radioaktivt mærket vand. Det blev senere foreslået, at forskellen mellem P_f og P_d var en følge af vandtransport gennem porer i membranen, og at porestørrelsen med visse antagelser kunne beregnes ud fra forholdet P_f/P_d (»den ækvivalente poreteori«). Porerne med den beregnede diameter på $9 \text{ \AA} = 9 \times 10^{-8} \text{ cm}$ formodedes også at kunne transportere små nonelektrolytter, som f.eks. urinstof, med molekyl diameter mindre end porediameteren.

For nyligt er det desuden blevet postuleret, at det integrale membranprotein, som findes i et antal på ca. 1 million pr. erythrocytmembran, og som formidler udveksling af klorid og bikarbonat (se Årbogen for 1982), danner disse porer og dermed skaber en fælles transportvej for såvel anionerne som vand og små nonelektrolytter. Såfremt dette er tilfældet, skal permeabiliteten for disse anioner og nonelektrolytter variere afhængigt af, om der foregår en samtidig osmotisk betinget transport af vand eller ej.

Vi har foretaget en fornyet vurdering af de tidligere bestemmelser af P_f og P_d og sammenholdt dem med senere undersøgelser af P_f og P_d foretaget blandt andre af os. Forbedrede teknikker har medført, at de nyere bestemmelser af P_f er fordoblet, medens P_d er halveret, således at forholdet P_f/P_d er blevet firedoblet. Fornyeede beregninger af porestør-

relsen baseret på den ækvivalente poreteori giver en porediameter på 18-25 Å. Vi konkluderer, at porer af denne størrelse ikke er forenelige med den humane erythrocytmembrans morfologi og permeabilitet for ioner og nonelektrolytter. Den ækvivalente poreteori må derfor anses for uanvendelig til beregning af porerestørrelser i isolerede cellers membraner. Resultatet og konklusionen af vort litteraturstudium er sammenskrivet i artikelform og indsendt til publikation.

Vore eksperimentelle undersøgelser havde til hensigt at vise, om erythrocytmembranens permeabilitet for klorid og urinstof var påvirkelig af osmotisk vandtransport. Vore resultater viser, at gennemtrængeligheden for klorid og urinstof ikke ændres som følge af osmotisk vandtransport. Dette taler imod en vekselvirkning mellem klorid eller urinstof og vand under deres passage gennem membranen. Ligeledes taler det imod, at stofferne benytter en fælles transportvej. Resultaterne er under sammenskrivning i artikelform. (J. Brahm i samarbejde med gæsteforskeren W. R. Galey, University of New Mexico, Albuquerque, USA).

Glukosetransport gennem blodlegememembranen:

Glukose er et sukkermolekyle, der spiller en afgørende rolle for energiomsætningen i organismens celler. Røde blodlegemer er velegnede til studiet af den molekylære mekanisme ved den specifikke transportproces, der tillader glukosemolekylets passage gennem cellemembranen ved såkaldt faciliteret diffusion. Transportsystemet besidder alle de specielle egenskaber, som man har fundet ved undersøgelser af talrige andre vandopløselige molekylers transport gennem cellemembraner. Undersøgelser af glukosetransport vil derfor kunne give almene oplysninger om de faciliterende transportsystemers struktur og funktion. Vore undersøgelser omfatter karakterisering af transportprocessens kinetik, kemisk modifikation og isolation af transportmolekylet, samt udarbejdelse af en modelbeskrivelse, der kvantitativt kan redegøre for transportprocessens specielle egenskaber. (P. J. Bjerrum, J. Brahm, O. Sten-Knudsen og J. O. Wieth).

c. Udveksling af natrium og brintioner gennem blodlegememembraner:

Organismens celler er i stand til at regulere deres volumen. Hundebloodlegemer, der bringes til at skrumpe i en koncentreret saltopløsning, svulmer hurtigt igen ved hjælp af en reguleret transportmekanisme, som tillader indløb af natrium-ioner. Foreløbige undersøgelser viser, at denne natriumoptagelse ofte ledsages af et tab af brintioner fra cellerne. John Parker (University of North Carolina) har fore-

slået, at ionbevægelserne skyldes en tæt koblet udvekslingsdiffusion af natrium- og brintioner. Vore undersøgelser viser, at brintiontransporten ikke er nødvendig for natriumoptagelsen. Resultaterne af vore hidtidige undersøgelser er forenelige med en hypotese, der antager, at transporten skyldes elektrodifusion af Na^+ og H^+ gennem kanaler i cellemembranen, der er selektivt gennemtrængelige for natrium- og brintioner. (J. O. Wieth i samarbejde med J. Funder, Medicinsk Fysiologisk Institut A og John Parker, University of North Carolina).

V. Undersøgelser af kloridtransport gennem skeletmuskelfiberens membran:

Kloridtransport gennem muskelfiberens membran formidles af mindst to mekanismer hver med sin fysiologiske betydning: (i) en nettotransport af Cl^- ioner, som bærer en elektrisk strøm, og som er af betydning for en tilstrækkelig hurtig afvikling af det elektriske signal (aktionspotential) på cellens overflade, der udløser kontraktion: (ii) en $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ »udvekslingsdiffusion«, som ikke bærer elektrisk strøm, men som medvirker til regulationen af surhedsgraden (pH) i cellens indre. De to transportmekanismer er formentlig knyttet til samme transportsystem. Den – eller de – membranstrukturer, som betinger og kontrollerer membranens gennemtrængelighed for kloridioner, er ikke identificeret. Det har imidlertid længe været kendt, at surgøring af den omgivende væske nedsætter gennemtrængeligheden for klorid således, at transportfunktionen synes afhængig af en titrerbar gruppe (pK nær 7) i et membranprotein. Hidtil har den hypotese været fremherskende, at klorid transporteres af et system med positivt ladede grupper, som reversibelt binder kloridioner under membranpassagen, og som ved forøgelse af den positive ladning under binding af H^+ -ioner i surt medium får større affinitet til klorid og derved forsinket kloridpassagen. Undersøgelser udført i dette laboratorium (jf. Årbogen 1981 og 1982) vedrørende kloridudvekslingens koncentrations- og pH-afhængighed viser imidlertid, at denne hypotese ikke kan opretholdes. Resultaterne har vist, at kloridudvekslingen under kloridligevægt har et pH-optimum omkring pH 8.5, og at en alkalisk gruppe (pK over 10, sandsynligvis en guanidinsidekæde fra arginin) skal være positivt ladet (protoneret), for at transporten kan foregå, mens protonering af »pK-7-gruppen« sandsynligvis blokerer dannelsen af det klorid-protein-kompleks, som må antages at være forudsætningen for transport. Der er grundlag for en alternativ hypotese, hvor transportprocessen i lighed med en række enzymatiske processer og med aniontranslokation i røde blodlegemer antages at blive katalyseret af et titrerbart »aktivt center« i transportproteinet. Denne hypotese er blevet beskrevet

vet i tre arbejder, som er færdige til indsendelse til publikation.

Den strømbærende nettotransport af klodrid gennem skeletmuskelfiberens membran adskiller sig fra klodridudvekslingen under klodridligevægt ved bl.a. ikke at vise måtningskinetik. Under visse omstændigheder (stationær tilstand ved neutralt ydre pH) ligner nettotransporten simpel elektrodiffusion. Der er ingen grund til at antage, at ligevægtsudveksling og nettotransport af klodrid formidles af adskilte transportsystemer. Begge transportformer hæmmes ved mediets surgøring, og det er i det forløbne år ved hjælp af en mikroelektrodeteknik vist, at stilbendisulfonaterne SITS og DNDS (kompetitive hæmmere af klodridudvekslingen) begge hæmmer nettotransporten af klodrid. Det er imidlertid stadig et ubesvaret spørgsmål, om positivt ladede argininsidekæder i membranen er essentielle også for nettotransport af klodrid. Der er med nævnte mikroelektrodeteknik udført forsøg for at undersøge virkningerne på nettotransporten af (i) deprotonering af arginin-sidekæder ved alkalisering af mediet, og (ii) modifikation af membranerne med det arginin-specifikke reagens phenylglyoxal. Der er påvist en tendens til, at begge påvirkninger nedsætter membrankonduktansen, men der er endnu uløste problemer med hensyn til at etablere specifikke virkninger på klodridkonduktansen af både alkalisering og phenylglyoxalering. (J. Skydsgaard).

VI. Non steady state flux ratio målinger til undersøgelse af transportveje for ioner over epitheler:

Teoretisk analyse af flux ratio under non steady state forhold har vist, at såfremt en transepithelial flux af ioner går over mere end een 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 den transepitheliale transport af natrium og bromid over frøskind. I det forløbne år er metoden anvendt til undersøgelse af bromid fluxen over tudseskind. Som for frøskindet fandtes en tidsinvariant flux ratio, hvilket viser, at der kun er een transportvej for bromid, subsidiært at øvrige transportveje er kvantitativt betydningsløse. Desuden er metoden søgt anvendt til undersøgelse af transportveje for natrium fluxen over et læk epithel. Lække epitheler (som galdeblære) adskiller sig fra tætte epitheler (som frøskind), idet passiv transport over den paracellulære shunt vej dominerer den transepitheliale ion permeabilitet. I projektet indgår at finde et velegnet læk epithel og at afpasse metoden, således at det bliver muligt at følge tidsafhængige fluxe og dermed flux ratio. Primært er flux ratio for Na^+ over galdeblæren fra *R. Esculenta* blevet beregnet. Med de

anvendte forsøgsbetingelser er det ikke lykkedes endeligt at vise, om flux ratio er tids-invariant eller varierende. (K. Eskesen).

Redaktion af videnskabelige tidsskrifter:

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

J. O. Wieth er fra 1.10. 1983 medlem af Det Lægevidenskabelige Forskningsråd.

Gæster:

T. Broda, Department of Biophysics, Agricultural University of Wroclaw, (udvekslingsstipendiat fra undervisningsministeriet 1.9.1982-28.2.1983).

William R. Galey, Jr., Department of Physiology, University of New Mexico, School of Medicine, Albuquerque, New Mexico, U.S.A. (27.7.-20.12.1983).

Publikationer:

Bjerrum, O.J., Bjerrum, P.J., Larsen, K.P., Norrild, B., Bhakdi, S.: Immunoprecipitable protein antigens of the human erythrocyte membrane. *Electroimmunochemical Analysis of Membrane Proteins*, Bjerrum, Ole J., s. 173-200, Amsterdam 1983.

Bjerrum, P.J.: Identification and location of amino acid residues essential for anion transport in red cell membranes. *Structure and Function of Membrane Proteins*, E. Quagliariello and F. Palmieri, s. 107-15, Amsterdam 1983.

-, Wieth, J.O., Borders, C.J.: Selective phenylglyoxalation of functionally essential arginyl residues in the erythrocyte anion transport protein. *J. Gen. Physiol.* vol. 81, s. 453-84, The Rockefeller University Press 1983.

Brahm, J.: Permeability of human red cells to a homologous series of aliphatic alcohols. *Limitations of the continuous flow tube method*. *J. General Physiology* vol. 81, s. 283-304, New York 1983.

-, Kinetics of glucose transport in human erythrocytes. *J. Physiology* 339, s. 1-16, London 1983.

-, Urea permeability of human red cells. *J. General Physiology* vol. 82, s. 1-23, New York 1983.

-, Water transport through the red cell membrane. *Periodicum Biologorum* vol. 85, No. 2, s. 109-15, Yugoslavia 1983.

Haugen, P.: Latency relaxation and short-range elasticity in single muscle fibres of the frog. *Acta Physiologica Scandinavica Supplementum* 519, s. 1-48, København 1983.

-, The stiffness of isolated frog muscle fibres during single contraction after a quick stretch as compared with isometric conditions. *Acta Physiologica*

- Scandinavica vol. 118, s. 11A, Stockholm 1983.
- Jensen-Holm, J.: Baseose efter større indtagelse af acetylsalicylsyre-brusetabletter (Albyl-Selters). Ugeskrift for Læger 145, s. 2868-69, København 1983.

- Wieth, J.O., Bjerrum, P.J.: Transport and modifier sites in capnophorin, the anion transport protein of the erythrocyte membrane. Structure and Function of Membrane Proteins, E. Quagliariello and F. Palmieri, s. 95-106, Amsterdam 1983.

Jens Jensen-Holm

Kemi og biokemi

I: Biokemisk Institut A

Historie:

Det biokemiske institut blev oprettet i 1928 og havde frem til 1975 til huse i Rockefeller komplekset, Julianes Maries Vej 28-30. I 1965 blev instituttet delt i to selvstændige afdelinger, A og B, idet de tidligere boliger for professorerne i biokemi og fysik blev indrettet til midlertidigt at huse biokemisk institut B, samtidig med en udvidelse af biokemisk institut A. Denne udvidelse omfattede væsentligst øvelseslokaler, der blev taget i brug i september 1965. I februar 1968 blev et tredje biokemisk institut (C) taget i brug. Dette institut havde til huse i Universitetets bygning i Rådmandsgade.

Ved efterårssemestrets start i 1974 var undervisningen i biokemi flyttet til Panum Institutet og i løbet af efteråret 1974 og begyndelsen af 1975 blev de tre biokemiske institutter samlet på Panum Institutet.

Stab:

Professor: Frank Lundquist. Afdelingsledere: John Dich, Carl Jørgen Hedeskov. Lektorer: Kirsten Capito; Stig E. Damgaard (indtil 30/7); Hans Flodgaard; Bent Formby, fratrådt 15.6.83; Niels Grunnet; Svend E. Hansen; Bjørn Quistorff; Inger Rubin; Arne Schousboe; Herluf Thieden. Seniorstipendiater: Eddi Meier; Constance Vind. Kandidatstipendiater: Henning L. Iversen; Peter Thams. Forskningsrådsstipendiater: Arne A. Olsen, 1.2. til 30.9.83; Jørgen Drejer, fratrådt 30.9.83. Andre stipendiater: Arne A. Olsen, til 31.1.83 (Vett's fond), 1.10. til 30.11.83 (F. L. Schmidt's fond). Specialestudierende: 3.

Teknisk-administrativt personale: Heltidsbeskæftigede: 11, heraf 1 tilbage fra orlov 1.12.83. 32 timer ugentlig: 3. 30 timer ugentlig: 1. 28 timer ugentlig: 3. 23 timer ugentlig: 1. 20 timer ugentlig: 1. 17 timer ugentlig: 1.

Fondslønnet teknisk-administrativt personale: Heltidsbeskæftigede: 2. 20 timer ugentlig: 1 tiltrådt 1.5.83. 6 timer ugentlig: 1. Eftg-elever: 2, heraf 1 tiltrådt 3.10.83.

Forskningsvirksomhed:

Institutts forskningsvirksomhed falder indenfor områderne: Neurokemi (A), leverstofskifte (B-G), alkohols farmakokinetik (H), vækstfaktorer og nucleotider i blodplader (I), blodtryksregulation (J), insulinsekretion i isolerede Langerhanske øers beta-

celler (K), histaminbestemmelse (L) og eksamensevaluering (M).

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 neurotransmittere.

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, Department of Pharmacology, University of Saskatchewan, Canada).

Ved brug af radioaktivt mærkede GABA-analoger såsom 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 substratsspecificitet i GABA-transportmekanismen, men der er også en vis heterogenitet i GABA-transportmekanismen indenfor hver enkelt celletype. Således transporteres cis-4-hydroxynipecotinsyre, RS-nipecotinsyre og GABA med forskellig intensitet i neuroner. Ligeledes opfører astrocytterne sig forskelligt med hensyn til at transportere disse tre stoffer. Det er tidligere vist, at GABA-analogen THPO (4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo[4,5-c]pyridin-3-ol), som selektivt hæmmer GABA optagelse i astrocytter, virker som et krampe-dæmpende middel. Vi har i årets løb fået dette stof radioaktivt mærket (med tritium) og kan nu starte undersøgelser af korrelation mellem stofkoncentration i hjernen og anti-konvulsiv virkning.

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 tilstæning af GABA til dyrk-

ningsmediet for disse neuronkulturer fører til dannelse af lavaffinitive GABA-receptorer på granulacellerne. Disse undersøgelser er blevet fortsat med studier af den fysiologiske funktion af høj- og lavaffinitive GABA-receptorer i dyrkede granulaceller. Granulaceller er karakteriseret ved at være glutamaterge, d.v.s. 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. De farmakologiske egenskaber af GABA's hæmning af stimuleret glutamatfrigørelse er blevet undersøgt. Det har vist sig, at stoffet bicucullin blokerer effekten af GABA samt en GABA analogerne muscimol og THIP (4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo[5,4-c]pyridin-3-ol) har samme effekt som GABA. På den anden side har stoffet Baclofen ingen effekt. Dette klassificerer GABA-receptorerne som såkaldte GABA_A-receptorer.

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 forskellige 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 monoklone antistoffer mod disse proteiner vil man være i stand til at skelne mellem de GABA-bindende proteiner og karakterisere dem individuelt samt studere disse proteiners 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. Som et bi-produkt af disse bestræbelser kan det nævnes, at der er opnået cloner, som producerer antistof mod overflade komponenter af granulaceller.

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

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

Glutamat/glutaminstofskiftet er overordentligt betydningssfuldt 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 ¹⁴C-mærket glutamat i astrocytter og neuroner har vist, at en sådan glutamat/glutaminacyclus næppe fungerer 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 CO₂-fixering ved hjælp af enzymet pyruvatcarboxylase. Det er imidlertid blevet vist, at pyruvatcarboxylase ikke er aktiv i neuroner, men kun i astrocytter.

I relation til denne problemstilling er betydningen af ammoniak for glutamatomsætningen i astrocytter undersøgt. Ammoniak's neurotoxicitet taget i betragtning var det overraskende, at astrocytternes glutamatstofskifte og især deres glutaminsyntese kun i ringe grad var påvirket af ammoniak i patologiske koncentrationer (1-3 mM).

V. Undersøgelser af årsager til neuron-død, induceret af kortvarig ischemi:

(J. Drejer og A. Schousboe i samarbejde med H. Benveniste og N. H. Diemer, Neuropatologisk Institut, Teilm-bygningen).

Det er kendt, at kortvarig ischemi fører til død af visse neurontyper som f.eks. pyramideceller i hippocampus. For at undersøge, hvilke faktorer som kunne være involveret i induktionen af denne neuron-død, har vi ved hjælp af en tynd dialyseslange anbragt gennem hippocampus på bedøvede rotter kunnet bestemme hvilke aminosyrer, som frigøres til extracellulærrummet under ischemi. Det har vist sig,

at specielt store mængder glutamat frigøres. Dette er interessant, idet glutamat, som er en excitatorisk neurotransmitter, vides at være neurotokisk, hvis stoffet forekommer i for høje koncentrationer.

VI. GABA som neuron-trophisk faktor:

(E. Meier, G. H. Hansen og A. Schousboe).

Vi observerede sidste år, at tilsætning af små mængder GABA til dyrkningsmediet virkede fremmende på den morfologiske udvikling af cerebellare granuleceller i kultur. Disse undersøgelser er i årets løb udvidet til at omfatte en elektronmikroskopisk karakterisering af cellerne. Det er påvist, at GABA stimulerer dannelsen af ultrastrukturer som Golgi apparat, neurotubuli, ru endoplasmatiske reticulum og 'coated vesicles'. Dette er strukturer, som formodes at være af betydning for syntese og intracellulær transport af membranproteiner. Fundene passer altså med observationen, at GABA fremmer dannelse af GABA-receptorer på disse celler (II).

VII. Specifikke GABA-transaminase hæmmere som anti-epileptika:

(A. Schousboe i samarbejde med O. M. Larsson, Nuclearmedicinsk Afd., Rigshospitalet og L. Gram, Neurologisk Afd., Bispebjerg Hospital).

Kliniske undersøgelser har vist, at de to GABA-transaminasehæmmere valproat (VPA) og gamma-vinyl-GABA (GVG) har anti-epileptisk virkning. I forbindelse hermed er vi i færd med at undersøge akut- såvel som langtids-virkning af disse stoffer på GABA-transaminase i neuroner og astrocytter. I overensstemmelse med, at disse stoffer *in vivo* tilsyneladende fortrinsvis påvirker den neuronale GABA-omsætning, har det vist sig, at neuronerne er lidt mere følsomme end astrocytterne overfor GVG.

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

Vi har fulgt omsætningen af $[2\text{-}^3\text{H}]\text{Xylitol}$, $(1\text{R})[1\text{-}^3\text{H}]\text{-ethanol}$ eller $[2\text{-}^3\text{H}]\text{laktat}$ i isolerede hepatocytter fra fodrede, ubehandlede og trijodthyroninbehandlede rotter. Omsætningen af de tritium-mærke-

de 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 ($1\text{-}6\text{ }\mu\text{mol/min g wet wt.}$) er kun få procent af den maksimale aktivitet af enzymet ($200\text{ }\mu\text{mol/min g wet wt.}$).
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 hydroxyleeringsreaktionen 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 $[2\text{-}^3\text{H}]\text{xylitol}$ og $(1\text{R})[1\text{-}^3\text{H}]\text{ethanol}$ i leverceller fra samme rotte. Da xylitol kun kan omsættes via den NAD⁺ afhængige xylitoldehydrogenase, mens ethanol både kan omsættes via den NAD⁺-afhængige alkoholdehydrogenase og det mikrosomale farmaka metaboliserende system, vil dette give os oplysninger om hvor stor en del af ethanol, der omsættes af de forskellige veje.

Det er endvidere vor hensigt at underbygge modellen ved bestemmelse af frit cytoplasmatiske 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. Alkohol dehydrogenase kinetik i leverceller:

(I. C. Vind og N. Grunnet).

Kinetiken for isoleret dehydrogenase er grundig studeret og beskrevet, men kendskabet til dehydrogenasen's kinetik i den intakte levercelle er mangelfuld.

Ved at følge omsætningen af $[2\text{-}^3\text{H}]\text{laktat}$ i isolerede leverceller har vi fundet, at tritium foruden at genfindes i vand og glukose også indgår i ethanol, som resultat af en reduktion af acetaldehyd med NAD⁺H. Ved at beregne den specifikke radioaktivitet af NADH efter omsætningen af $[2\text{-}^3\text{H}]\text{laktat}$ kan vi ud fra mærkningen i ethanol bestemme oxidations-

hastigheden af NADH katalyseret af alkohol dehydrogenase.

Vi er nu ved at få etableret et computerprogram til beregning af den specifikke radioaktivitet af NADH og dennes flux ud fra vore måleresultater (specifikke radioaktiviteter i afhængighed af tiden) og en simpel model for omsætningen af NADH i leverceller.

Med denne metode er vi igang med at undersøge hvilke faktorer, som har indflydelse på hastigheden af acetaldehyd reduktion (f.eks. acetaldehydkoncentrationen, NADH/NAD⁺ forholdet, fruktose omsætning).

D. Undersøgelser af isotop-effekter 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).

Studierne over den kinetiske isotop-effekt ved oxidation af ethanol (almindelig alkohol) til acetaldehyd er fortsat også efter Stig Damgaards død 30/7 83. »Isotop-effekten« viser sig ved, at alkoholomsættningens hastighed afhænger af hvilken hydrogen isotop (»almindelig« hydrogen, deuterium eller tritium), der er anbragt i alkohol molekylet i den stilling, som reagerer ved oxidationen, således at den pågældende isotop fraspaltes. Isotopeffekt måles som den faktor, hvormed hastigheden nedsættes, når almindelig hydrogen erstattes af hydrogen isotoper (deuterium eller tritium). Størrelsen af effekten afhænger af, hvilket enzym der katalyserer alkoholoxidationen. Det af Stig Damgaard udviklede princip i målemetoden er beskrevet i Universitets årbog 1982. Studier med isolerede leverceller fra grise, rotter og kyllinger har muliggjort en nøjere kvantitativ beskrivelse af det fænomen, at den tilsyneladende isotop-effekt sommetider falder med tiden, medens den i andre tilfælde holder sig fuldstændig konstant. Årsagen hertil har vist sig at være ophobning af acetaldehyd, hvorved den tilbagegående reaktion forløber med øget hastighed. Med den anvendte teknik giver dette sig udslag som et tilsyneladende fald i den målte isotop-effekt. Dette fænomen ses kun for den ene af de tre oxidationsenzymer, der kan omsætte alkohol i leverceller. Det har vist sig ved hjælp af den af Iversen udviklede metode til bestemmelse af acetaldehyd, at den tilbagegående hastighed er proportional med acetaldehydkoncentrationen indenfor et betydeligt koncentrationsområde. Undersøgelserne har vist, at der sker en hurtig udveksling af alkohol og acetaldehyd, også selvom processen foregår ganske langt fra ligevægt. Under betingelser hvor aldehydkoncentrationen er lav i blod og celler er det muligt at bestemme bidraget fra de tre enzymsystemer til den samlede alkoholoxidation. De anvendte teknik-

ker åbner mulighed for en indirekte bestemmelse af acetaldehydkoncentrationen i leveren *in vivo*.

Damgaard har sammen med Ochs udarbejdet en metode til bestemmelse af forholdet mellem frit NAD og NADH i levervæv ved hjælp af radioaktivt cyclohexanol. Han har endvidere under sit Amerikaoophold forsøgt at udarbejde en metode til måling af bidraget fra glycerolfosfat til transporten af reduktionsequivalenter fra cytoplasma til mitochondrier. Metoden bygger på måling af isotopeffekter.

Henning Iversen har udover de nævnte opgaver arbejdet med opklaring af fruktosens virkning på acetaldehydkoncentrationen under alkoholomsætning i leverceller.

E. Den alkohol-inducerede fedtlever. En in vitro model:

(John Dich, Niels Grunnet, Flemming Jensen i samarbejde med Jens Kondrup, Medicinsk Afd. A, Rigshospitalet).

Indtagelse af en enkelt større dosis alkohol eller indtagelse af moderate doser gennem længere tid medfører ophobning af fedt i leveren såvel hos mennesker som hos forsøgsdyr. Fedtophobningen sker i form af cytoplasmatiske fedtdråber, der hovedsagelig består af triacylglycerol (triglycerid). Ud fra danske undersøgelser kan det skønnes, at mellem 140.000 og 280.000 danskere har et alkoholforbrug, som kan give anledning til fedtophobning i leveren.

Fedtophobningen efter indtagelse af en enkelt større mængde alkohol synes hovedsageligt at være forårsaget af en hormon-medieret perifer fedtsyre frigørelse, som herefter øger leverens optagelse af fedtsyre og dermed akkumulationen. En direkte virkning af alkohol på leverstofskiftet som medvirkende årsag til fedtophobningen kan dog ikke udelukkes. Årsagen til fedtophobningen efter langvarig mere moderat alkoholindtagelse er derimod uafklaret. Således er fedtophobningen i denne situation ikke korreleret til et øget fedtsyretilbud til leveren, men kan med en vis sandsynlighed antages at være en følge af en direkte virkning af alkohol på leverstofskiftet. Denne antagelse er bekræftet af forsøg med levercellekulturer, hvor det er lykkedes at opnå alkohol-induceret fedtophobning under veldefinerede *in vitro* betingelser. Efter 1-4 døgn alkohol exposition fandtes således en øgning på 90 % i ophobningen af triglycerid, og foreløbige resultater synes at vise, at 3-6 timers exposition for alkohol er nødvendig, før denne øger ophobningen af triglycerid. Dette sidstnævnte resultat forklarer også, at korttids forsøg med perfunderet rottelever eller isolerede leverceller ikke har givet resultater, der kvantitativt har kunnet forklare den fedtophobning, der ses *in vivo* efter længerevarende alkoholindtagelse.

En konstatering af at alkohol øger ophobningen af triacylglycerol siger intet om, hvorledes alkohol for-

årsager denne ophobning. Forsøgssopstillingen med dyrkede leverceller muliggør imidlertid en afklaring heraf. Preliminære undersøgelser tyder på, at den cellulære optagelse af fedtsyrer, såvel som *de novo* syntesen af fedtsyrer er upåvirket af alkohol. Undersøgelserne har endvidere vist, at alkohol hæmmer sekretionen af triglycerid fra levercellerne. Denne hæmning kan forklare ca. 40-50 % af ophobningen af triglycerid i cellerne. Fortsatte undersøgelser har endvidere vist, at alkohol hæmmer syntesen af det protein (VLDL-apoprotein), der transporter triglycerid ud af levercellerne, hvilket er i overensstemmelse med den observerede hæmning af triglycerid-sekretionen. Herudover synes alkohol at hæmme oxidationen af fedtsyre.

De videre undersøgelser med radioaktivt mærket fedtsyre skal i parallelle forsøg søge at redegøre for alkohols indvirkning på følgende parametre: Fedtsyreoptagelse, fedtsyresyntese, fedtsyreforbrænding, fedtsyreesterifikation og sekretion af triacylglycerol. Samtidig vil man søge at måle syntesen af det nævnte VLDL-apoprotein ved inkubering med radioaktivt mærket aminosyre.

F. Metabolisk zonering i pattedyrlever:

Stofskifteaktiviteten i et organ som f.eks. lever vil give anledning til, at der langs det enkelte kapillær i leveren opstår koncentrationsgradienter af hormoner såvel som substrater og produkter af organets samlede stofskifte. Sådanne gradienter vil påvirke den metaboliske aktivitet i cellerne langs kapillæret og vil under visse omstændigheder kunne forårsage en kvalitativ ændring af stofskiftet langs kapillæret. En sådan stofskiftemæssig opdeling i et organ benævnes metabolisk Zonering. I organer som f.eks. muskel og hjerne er kapillær-nettet indrettet således, at den zonerende effekt minimeres ved, at parallelle kapillærer typisk er perfunderet i modsat retning. I pattedyrleveren derimod synes microcirkulationen at være organiseret på en sådan måde, at den longitudinelle koncentrationsgradient i kapillærene opnår maximal zonerende virkning. Parallelle nabokapillærer er således typisk perfunderet i samme retning, yderligere er den lineære strømningshastighed lav, samtidig med at stofskifteaktiviteten er relativ høj. Mens man længe har været klar over, at patologiske processer har en nøje relation til leverens microcirkulatoriske organisation, er erkendelsen af en mulig metabolisk zonering som årsag hertil først kommet meget senere. Først inden for de seneste 5-6 år er der ved hjælp af kvantitative histokemiske metoder demonstreret betydelige aktivitetsforskelle for en række nøgle enzymer i forskellige stofskifteveje. Disse resultater tyder således på en metabolisk zonering under normale fysiologiske forhold. F.eks. antages det at hepatocytter i den periportale del af si-

nusoidet fortrinsvis varetager gluconeogenese og urinstofsyntese mens processer som glycolyse og fedtsyresyntese fortrinsvis foregår i perivenøse hepatocytter.

De fleste spørgsmål vedr. metabolisk zonering er imidlertid stadig ubesvarede, bl.a. zoneringens rolle ved udviklingen af alkoholiske leverskader.

En af vanskelighederne ved at undersøge metabolisk zonering er, at de gængse biokemiske undersøgelsesmetoder integrerer det stofskiftemæssige respons fra samtlige celler i leveren og derfor normalt ikke tillader en isoleret undersøgelse af forskellige populationer af leverceller. Bortset fra den kvantitative histokemiske metode, har der ikke foreligget egnede experimentelle muligheder til at undersøge denne problematik. En væsentlig del af projektet har derfor været koncentreret om udvikling af metoder som tillader biokemiske studier af forskellige cellepotioner i leveren.

Der arbejdes med følgende del-projekter, alle indenfor emnekredsen metabolisk zonering:

I. 3-D redox-ratio scanning:

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

Der er udviklet en computerstyret mekanisk-optisk scanning-teknik, som muliggør 3-dimensional udlæsning af intracellulære redox potentialer i lever *In Vivo* med en rumlig opløsning på 2×10^6 ml væv. D.v.s. scanning af 1 g lever vil involvere måling af redox-parametre i 5×10^6 enkeltpunkter. Scanningen foregår ved -200°C på biopsier opnået ved *In Situ* freeze-clamping.

Det er muligt, at rekonstruere redox målingerne rumligt og derved opbygge en 3-D metabolisk model af den pågældende biopsi. Vore resultater har demonstreret, at leverens stofskifte er organiseret rumligt svarende til den acinære microcirkulatoriske organisation, og støtter således antagelsen af en metabolisk zonering af leverens normale stofskifte samt en 3-D stofskiftemæssig organisation.

II. Undersøgelse af metabolisk zonering ved hjælp af 31-P NMR:

(B. Quistorff i samarbejde med E. J. Petersen, Kemisk Lab. V, HCØ Inst.).

Foruden den ovenfor beskrevne redox-ratio scanning teknik har vi anvendt 31-P NMR til at undersøge metabolisk zonering *In Vivo* i lever, specielt m.h.p. at belyse en eventuel zonering af leverens alkohol oxidation. NMR er i de senere år i stigende grad blevet anvendt til undersøgelser af biokemiske forhold i intakte organismer, isolerede, perfunderede organer eller celsuspensioner, idet man med denne

teknik kan måle uorganisk fosfat og en lang række organiske fosfatforbindelser uden at gribe ind i organismens eller det isolerede organs metabolisme. Da NMR signalet for et givet fosforatom er afhængig af dets kemiske omgivelser, såsom naboatomer, pH, ionmiljø etc., kan man omvendt i et spektrum optaget *In Vivo* få oplysning om disse forhold i den levende celle, ved at analysere signalets frekvens og udseende.

Et problem i forbindelse med NMR spektroskopi af et organ som lever *In Vivo*, er at undgå kontamination med signal fra det omgivende væv. Den tilgængelige overfladespole teknologi giver ikke en tilstrækkelig god rumlig opløsning hos forsøgsdyr som rotter og mus. Desuden er signal/støj forholdet for disse spoler for lavt til kortvarige *In Vivo* forsøg. Vi arbejder derfor med at udvikle NMR spoler, som kan implanteres i leveren. Hermed elimineres organspecificitet problemet, samtidig har det vist sig, at disse spoler giver et væsentligt bedre signal/støj forhold end overfladespolerne. Foreløbige resultater med implanterede spoler i leveren, har vist, at der under visse forhold tilsyneladende kan iagttages 2 pools af uorganisk fosfat (P_i) af nogenlunde samme størrelse, men med forskelligt kemisk skift (0.3-0.7 ppm), svarende til en pH forskel på ca. 0.5 pH enh. Det er imidlertid ikke lykkedes at identificere disse P_i pools. En mulighed er, at de to pools repræsenterer to intracellulære compartments (cytoplasmatisk og mitochondrielt P_i), en anden er, at to cellepopulationer observeres. Et andet interessant resultat er at ethanol synes at ændre resonansfrekvensen for b-ATP. Da en pH effekt kan udelukkes i disse forsøg kunne resultatet tyde på, at alkohol oxidation medfører et fald i den intracellulære magnesium koncentration, idet b-ATP netop er følsom for magnesium koncentrationen. En ændring af det kemiske skift af de to P_i pools ses derimod ikke under ethanol oxidation. Disse forhold undersøges nu på perfunderet lever, hvor de fysiologiske forhold lettere lader sig kontrollere og manipulere.

III. Undersøgelse af oxygengradientens betydning for zoner i leveren ved hjælp af en lever-sinusoid model:

(B. Quistorff, C. Bisgaard, M. Høst-Rasmussen).

Med det formål at opnå en detaljeret analyse af bl.a. oxygengradientens betydning for levercellernes metaboliske funktion, har vi udviklet en macro-model af et enkelt leversinusoid: Hepatocytter isoleres fra rottelever med collagenaseteknik og pakkes på en polyacrylamid søjle, hvorved cellerne fixeres og muliggør perfusion under perfusion af søjlen. Modellen tillader udtagning af celle og/eller perfusat prøver fra forskellige afsnit af søjlen under perfusionen med henblik på måling af enzymaktiviteter og metabolit-

koncentrationer samt histologisk undersøgelse. Med passende valg af substrater, cellekoncentration, samt perfusions hastighed er det muligt at simulere både normale og patologiske forhold i et leversinusoid. De foreløbige resultater viser, at modellen fungerer med samme metaboliske kapacitet som en perfunderet lever hvad angår iltoptagelse, gluconeogenese, glycolysensyntese og alkoholoridation. Desuden observeres en zoner af glycolysensyntesen efter 1-2 timers perfusion afhængig af oxygengradienten over søjlen. For to inducerbare enzymer glucokinase (GK) og ornithin decarboxylase (ODC), har vi vist at der under tilsvarende forsøgsbetingelser kan etableres en aktivitetgradient over søjlen som ligeledes er afhængig af oxygengradienten. For ODC med højest aktivitet i den periportale ende, mens GK aktivitetgradienten har modsat retning. Det er interessant, at man i den intakte lever kan måle en tilsvarende perivenøs-periportal aktivitetgradient for GK. Den fysiologiske betydning heraf er ikke kendt.

Toxiciteten af en række chlorerede carbohydrider har vist sig at være stærkt zoneret *in Vivo*. F.eks. ses nekroser efter carbontetrachlorid primært i den perivenøse del af sinusoidet. Det undersøges om denne zoneret *In Vivo* kan reproducere på sinusoid modellen.

IV. Regulation af glucokinase aktivitet i lever:

(B. Quistorff og J. Dich).

I dette projekt undersøges mekanismen for induktion af glucokinase (GK) i lever. Forsøgene udføres på primærkulturer af isolerede rottelever hepatocytter. Leverens blodsukkerregulerende funktion afhænger bl.a. af organets samlede glucosefosforylerende, i.e. hexokinase aktivitet. Der er ialt 4 forskellige isoenzymer af hexokinase hvor K_m for glucose for de 3 er lavt sammenlignet med normal plasma glukosekoncentration; mens K_m for hexokinase IV (glucokinase) er ca. 5 mM. Aktiviteten af GK er reguleret ved nysyntese, styret af en kompleks mekanisme som involverer både insulin og glucose. I foetale leverceller er glucoseeffekten, men ikke insulineffekten hæmmet af actinomycin D. Insulineffekten derimod hæmmes af cycloheximid. Man kan således forestille sig, at glucose regulerer transcriptionsprocessen eller en anden prætranslatorisk proces i GK syntesen, mens insulin er nødvendig for selve translationen.

Vores hidtidige resultater tyder på, at denne mekanisme kan være operationel også i 'voksne' hepatocytter, idet vi finder at GK induktionen i cellekulturerne er en 2-faset proces, hvor glucose, men ikke insulin stimulerer den første fase med et maximum efter 2-3 timer, mens insulin men ikke glucose er nødvendig for den sekundære fase af GK induktionen. Der arbejdes for tiden med at klarlægge glukosestimulationens mekanisme nøjere.

V. Frigørelse af intracellulært materiale fra specifikke micro-circulatoriske zoner i den intakte lever, ved hjælp af digitonin perfusion:

(B. Quistorff, N. Grunnet i samarbejde med N. Cornell, Laboratory of metabolism NIAAA, Washington USA).

Det har længe været kendt at man med stoffet digitonin, kan gøre cellemembraner permeable, formentlig p.g.a. stoffets evne til at binde cholesterol. Metoden har især været anvendt på isolerede leverceller, med det formål at studere intracellulær compartmentering af enzymer og metabolitter. Vi har i det forløbne år udviklet en teknik hvor vi ved hjælp af digitonin perfusion af den intakte lever kan frigøre intracellulært materiale fra forskellige cellepopulationer i leveren. Vores resultater viser at det, ved at variere perfusionsretning, digitonin koncentration og perfusionstid er muligt at opnå cytoplasmafraktioner fra periportale og perivenøse hepatocytter med mindre end 10 % kontamination af cytoplasma fra den modsatte celle population. Det har desuden vist sig muligt, at isolere en periportal mitochondriel fraktion som indeholder mindre end 10-20 % af cytoplasmatiske materiale. Der arbejdes i øjeblikket med at fastlægge experimentelle betingelser, hvorved man kan opnå separate og rene fraktioner af cytoplasmatiske og mitochondrielle compartments fra både periportale og perivenøse hepatocytter fra én og samme lever.

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

(Herluf I. D. Thieden i samarbejde med Erik Richter, 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.

H. Undersøgelser over alkohols farmakokinetik:

(Herluf I. D. Thieden i samarbejde med Jens Aas Jansen, Farmakologisk Institut, og Kirstine Münster, Med. Afd. B, Frederiksberg Hospital).

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 alkoholormsætningen i den dyriske og menneskelige organis-

me bedst kan beskrives ved en 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 $\frac{1}{2}$ 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 anvendes til at bestemme alkohols eliminationshastighed hos mennesker.

I. Blodpladers indhold af vækstfaktorer og af ribonucleotider:

(Hans Flodgaard i samarbejde med Hans Klenow, Biokemisk Institut B).

1. Det har i mere end et halvt århundrede været kendt, at vækst og DNA-syntese i de fleste dyreceller i kultur kræver tilstedeværelse af serum. I de senere år har man erkendt, at én eller flere af vækstfaktorerne i serum stammer fra blodpladerne. Under serumdannelsen udtømmes indholdet af forskellige typer granula fra blodpladerne. En af de udtømte faktorer er for nylig i andre laboratorier blevet renfremstillet og vist at være et protein med en molekylvægt på ca. 30.000. Dette protein (platelet derived growth factor, PDGF) er i stand til sammen med en hidtil ukendt komponent fra serum at inducere DNA syntese i serum-sultede celler i kultur.

I vore forsøg er det blevet vist, at igangsætning af DNA syntese i serum-sultede fibroblaster kan ske ved tilsætning af ufraktioneret ekstrakt af blodplader. Ved anvendelse af relativt lave koncentrationer af ekstrakt sker der næsten en fordobling af DNA-mængden i cellekulturerne. Denne effekt udebliver, hvis lavmolekylære forbindelser fjernes ved dialyse. DNA-syntesen restitueres imidlertid ved tilsætning af hypoxanthin eller adenosin til det dialyserede ekstrakt. Ved enkelt-celle analyser foretaget ved hjælp af en fluorescence-aktiveret cellesorteringsmaskine er det i samarbejde med prof. Lennart Olsson blevet vist, at en overvejende del af cellepopulationen under disse omstændigheder fordobler DNA-mængden og passerer fra den såkaldte G₁-fase igennem S-fasen og over i G₂-fasen. Analyse af inkorporeringen af ³H-mærket thymidin i DNA har sandsynliggjort, at virkningen af de højmolekylære komponenter i blodpladeekstrakt skyldes PDGF alene eller et samspil mellem PDGF og et eller flere andre proteiner. For at få belyst hvilke mekanismer der ligger bag effekten af adenosin og hypoxanthin, er de ovennævnte forsøg med ³H-thymidin blevet gentaget med en mutant af fibroblaster. Mutanten mangler

den enzymaktivitet, som er ansvarlig for indbygning af hypoxanthin i nucleotid-puljen. Disse forsøg har vist, at medens adenosin i tilstedeværelse af PDGF stimulerer ^3H -thymidin-inkorporering i DNA har hypoxanthin i disse celler ingen effekt. Denne iagttagelse har sandsynliggjort, at hypoxanthinets effekt skyldes, at det fungerer som et direkte forstadium til en pulje af nucleotider, som er specifikt relateret til syntesen af DNA. De fleste celler har enzymaktiviteter, som kan katalysere nedbrydningen af ATP til adenosin og hypoxanthin. Et muligt fravær af en eller flere af disse aktiviteter i serum-sultede celler vil i forbindelse med induktion af DNA syntese kunne forklare kravet om tilstedeværelse af adenosin eller hypoxanthin i sådanne celler, der er behandlet med PDGF.

2. Analyser af blodpladers indhold af det regulatoriske ribonucleotid diadenosintetraphosphat (Ap_4A) er blevet fortsat og udbygget gennem et samarbejde med dr. Paul Zamecnik, Worcester, USA. Analyserne foretoges dels ved højtryksskromatografi dels ved enzymatiske målinger. De har vist, at blodplader ikke kun fra mennesker, men også fra andre pattedyr indeholder betydelig større mængder Ap_4A , end man normalt finder i celler. Undersøgelse af katte, der lider af Chediak-Higashi's sygdom, viste, at disse blodplader ikke indeholder påviselige mængder af Ap_4A . Da denne sygdom bl.a. er karakteriseret ved, at blodpladerne mangler tætte granula, støtter dette fund vore tidligere fremsatte formodninger om, at Ap_4A i blodplader udelukkende findes i de tætte granula. Måling af Ap_4A i blodplader vil blive søgt anvendt ved diagnosen af Chediak-Higashi's sygdom og evt. andre blodpladeanomalier.

En strukturanalog af Ap_4A ($3', 3''$ -dideoxy Ap_4A) er ved at blive fremstillet ved enzymatisk og kemisk syntese.

J. Undersøgelser over renin-angiotensin-systemet:

(Inger Rubin, Arne Agerlin Olsen i samarbejde med Stig Lykkegaard, Rigshospitalet og Edgar Lauritzen, Statens Seruminstitut).

Det overordnede formål med projektet er at bidrage til opklaring af blodtrykkets regulation og nyrenes opretholdelse af organismens vand- og saltbalance ved undersøgelser af enzym-hormon-systemet, *i.e.* renin-angiotensin-systemet. Udforskningen af renin-angiotensin-systemets biokemi er centralt for arbejdet med diagnostik og behandling af forhøjet blodtryk, hvis årsag er ukendt i 85 % af sygdomstilfældene.

Renin-angiotensin-systemet har ved de senere års undersøgelser vist, at systemet er komplekst med flere former for aktivt og inaktivt renin i plasma og i nyrevæv samt flere former af aktivt angiotensinogen,

renin substrat, i plasma. Disse former, de aktive og inaktive reninformer samt angiotensinogenformerne agter vi at isolere med henblik på at undersøge deres fysiologiske betydning for blodtrykkets hormonale regulation.

1. Formålet med arbejdet er at anvende den monoklone antistofteknik til fremstilling af monoklont antistof til immunoaffinitetskromatografisk oprensning og præparation af de heterogene renin- og angiotensinogenformer. Der er fremstillet monoklont antistof mod humant angiotensinogen. Blod fra kvinder, der tager P-piller, er anvendt til præparation af angiotensinogen. Denne præparation, der er 20-30 % rent antigen, er blevet anvendt til immunisering. Balb/c mus er blevet immuniseret i 3 måneder med antigen og Freund's incomplete adjuvans, 1:1. Een uge før hybridisering blev musene hyperimmuniseret i fem dage med antigen og Freund's complete adjuvans, 1:1. Monoclonal antistoffer, rettet mod humant angiotensinogen, er blevet identificeret ved hjælp af natriumdodecylsulfat polyacrylamid gelelektroforese (SDS-PAGE) og immunoblotting teknikken.

2. Undersøgelser har vist, at den enzymatiske reninaktivitet i nyrevæv fra rotte og menneske forekommer i 2-5 isoformer, karakteriseret ved forskellige molekylvægte i området 40-85 kD. Den fysiologiske betydning af disse isoformer er ukendt, men det er vist, at høj- og lavmolekylær renin i rottenyrevæv har samme K_m -værdi. Idet vi har vist, at den observerede heterogenitet ikke er en følge af proteolyse under præparationen af rotterenin, kan heterogeniteten afspejle at renin syntetiseres i forskellige former eller at der posttranslatorisk sker ændringer i reninmolekylet. De aktive reninformer i humant serum har molekylvægte på 40-52 kD, den inaktive form har en molekylvægt på ca. 60 kD. Det inaktive høj-molekylære renin er aktiverbart *in vitro* og udgør 60-90 % af den totale reninaktivitet i normalt plasma. Rotterenin og humant renin er anvendt til opimmunisering af Balb/c mus, og efter samme procedure som nævnt i pkt. 1, er der fremstillet antistoffer mod disse reninformer. De kloner, der producerer antistoffer er under testning for specificitet og antistofform.

3. Angiotensinogen, renin substrat, bliver spaltet af det proteolytiske nyreenzym renin til angiotensin I (AI), et decapeptid med molekylvægt 1 300 Dalton. Angiotensinogen er et α_2 -globulin, der findes i blodet. Ved udarbejdning af radioimmunoassay for AI har man kunnet vise at der i plasma findes proteiner, der interfererer med kvantiteringen af AI.

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. De AI immunoaktive proteiner er blevet separeret ved

hjælp af polyacrylamid gelelektroforese, med natriumdocylsulfat (SDS), under denaturerende og reducerende omstændigheder. Proteinet 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. Disse forsøg viser, at AI reagerer med et serum protein og danner et stabilt kompleks med høj molekylvægt 25 000 Dalton, hvor AI i sig selv har en molekylvægt på 1 300 Dalton. Forsøg med radioaktivt mærket angiotensin I, mærket med ^{125}J od og ^3H viser, at højmolekylært AI, AI-25 000, ligeledes kan isoleres efter søjlechromatografi på G-100 Sephadex.

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

I. Insulinsekretionens afhængighed af de frie koncentrationer af nikotinamid-adenin-dinukleotider i β -cellernes cytoplasma:

(C. J. Hedeskov i samarbejde med Peter Thams og Kirsten Capito).

De frie koncentrationer af disse nikotinamid-adenin-dinukleotider i isolerede Langerhansske øers cytoplasmatiske fraktion er blevet beregnet udfra målinger af malat/pyruvat forhold samt laktat/pyruvat forhold i øerne, efter at vi har vist, at enzymerne laktat dehydrogenase og 'malic'enzyme hovedsageligt er lokaliserede til cytoplasma. Stimulation af øernes insulin sekretion med 20 mM glucose er ledsaget af en 115 % stigning i NADPH/NADP⁺ forholdet men ikke af nogen stigning i NADH/NAD⁺ forholdet. En øgning af den extracellulære glucose koncentration fra 3 mM til 7 mM, hvilket udløser depolarisering af β -cellens plasma-membran og giver en kraftigt øget insulin biosyntese, er ledsaget af en stigning i NADPH/NADP⁺ forholdet på 29 %. Man må derfor konkludere, at en stigning i β -cellernes cytoplasma af forholdet mellem de frie nikotinamid-adenin-dinukleotid fosfater NADPH/NADP⁺ muligt kan være involveret i koblingen mellem β -cellens glucose stofskifte og insulin sekretion/insulin biosyntese. Vore undersøgelser har også vist, at en stigning i det cytosolære forhold mellem frit NADPH/NADP⁺ eller NADH/NAD⁺ ikke er en nødvendig forudsætning for stimulation af insulin sekretion med 10 mM leucin eller med (3mM glucose + 20 mM fruktose). Man må derfor antage, at fremkaldelse af depolarisering med følgende stigning i koncentrationen af frit ioniseret Ca^{++} i β -cellernes cytoplasma er en multifaktoriel proces og kan udløses ved flere forskellige mekanismer. Det er da også for ganske nylig af andre vist, at f.eks. cyklisk AMP

kan påvirke øernes elektriske aktivitet og give anledning til øget influx af Ca^{++} .

II. Insulinsekretionens relation til phosphatidyl-inositol omsætning og Ca^{++} -calmodulin og Ca^{++} -phospholipid stimuleret protein kinase aktivitet:

(Peter Thams i samarbejde med Kirsten Capito og Carl Jørgen Hedeskov).

Forsøgene er udført på fuld-homogenater af Langerhansske øer samt på en cytosolær fraktion og en membran fraktion opnået ved centrifugering ved $27.000 \times g$. Vi har vist, at Ca^{++} -calmodulin stimulerer fosforyleringen af især 2 endogene proteiner med molekylvægte på henholdsvis 53.000 og 100.000 dalton. Proteinet med molekylvægt på 100.000 fandtes i den cytoplasmatiske fraktion, mens fosfoproteinet på 53.000 dalton var lokaliseret til cellens membran fraktion. En Ca^{++} -phospholipid (især af phosphatidylserin) stimuleret protein kinase kunne også påvises i øerne. I nærvær af Ca^{++} stimulerede phosphatidylserin phosphorylering af 15 endogene proteiner, alle lokaliserede i cytoplasmaet og med molekylvægte spændende fra 17.000 til 190.000 dalton. Undersøgelse af cyklisk AMP stimuleret protein phosphorylering viste, at der i den cytoplasmatiske fraktion fandtes 5 endogene substrat proteiner med molekylvægte fra 23.000 til 72.000 dalton. Ca^{++} -calmodulin stimuleret protein kinase havde ingen protein substrater fælles med Ca^{++} -phospholipid stimuleret protein kinase. Sidstnævnte protein kinase aktivitet potenseredes af diacylglycerol, som dannes ved stimulation af phosphatidyl-inositol omsætningen. Koncentrationen af frit ioniseret Ca^{++} og af cyklisk AMP i cytoplasma stiger, når β -cellerne stimuleres til insulin sekretion, og det må derfor antages, at ovennævnte phosphorylerings-systemer spiller en central rolle i regulationen af insulin sekretionen. Vi ønsker at fortsætte disse undersøgelser med studier over protein phosphoryleringen i intakte Langerhansske øer samt ved forsøg på at identificere protein-substraterne for disse Ca^{++} -stimulerede og cyklisk AMP-stimulerede proteinkinaser.

III. Virkningen af aminosyre-O-metylestre og dipeptider på insulin sekretionen og på glutamatdehydrogenasen i de Langerhansske øer:

(C. J. Hedeskov i samarbejde med H. Kofod, P. Knudsen og Å. Lernmark, Hagedorn Forskningslaboratorium, Gentofte).

Der er fremsat den hypotese, at den ikke-metaboliserbare leucin-analog, BCH, (bicycloheptan-carboxylsyre) stimulerer insulin sekretionen ved at aktivere β -cellernes glutamatdehydrogenase og herved øge NAD(P)H/NAD(P)⁺ forholdet i β -cellerne. Vi har tidligere vist, at også leucin-O-metyl ester stimu-

lerer både insulin sekretionen og glutamat dehydrogenasen. Undersøgelser i år har vist, at phenylalanin-O-metyl ester samt gly-leu-O-metyl ester også stimulerer insulin sekretionen og samtidig har en aktiverende effekt på glutamat dehydrogenase aktiviteten. Effekten er dog mindre udtalt end for leucin-O-metyl ester. Et peptid, G 39, samt serin-O-metyl ester har ingen effekt på hverken insulin sekretionen eller på glutamatdehydrogenasen. Resultaterne støtter således hypotesen om, at BCH's effekt på insulin sekretionen afspiller sig over en effekt på glutamat dehydrogenasen, men om ændringer i glutamat dehydrogenase aktiviteten fører til ændringer i β -cellernes redoxforhold må siges at være et åbent spørgsmål, idet vi som tidligere omtalt ikke har været i stand til at påvise nogen effekt af glutamat dehydrogenase aktivatoren leucin på forholdet mellem de frie koncentrationer af nikotinamid-adenin-dinukleotiderne NADPH/NADP⁺ eller NADH/NAD⁺ i de Langerhansske øers cytoplasma.

IV. ATP – pyrophosphohydrolase aktivitet i langerhanske øer:

(Kirsten Capito i samarbejde med C. J. Hedeskov og P. Thams).

Koncentrationen af calciumioner i β -cellens cytosol anses for at være bestemmende for den hastighed hvormed insulin udskilles. Fordelingen af calciumioner i cellen er derfor af afgørende betydning for regulationen af insulinsekretionen. Det er stadig ikke kendt hvorledes denne fordeling foregår ligesom det ikke er kendt hvorledes calciumionerne udøver deres virkning. Som led i en række undersøgelser over disse problemer undersøger vi fortiden regulationen af enzymet ATP-pyrophosphohydrolase. Aktiviteten af dette enzym i de langerhansske øer er af samme størrelsesorden som f.eks. de glucosephosphorylerende enzymer. Enzymets funktion er ikke kendt. Et lignende enzym er beskrevet i tarmepithelceller, hvor det antages at medvirke ved fordøjelsen. I de langerhansske øer findes enzymet med størst specifik aktivitet i insulin granula. Enzymet er Zn²⁺-krævende og aktiveres af Ca²⁺, Mn²⁺ og Ni²⁺, hvorimod Mg²⁺, Na⁺ og K⁺ ingen effekt har. Præliminære forsøg antyder endvidere at cAMP og IBMX, der potenserer insulinsekretionen, aktiverer enzymet. Det calciumbindende protein calmodulin, der antages at formidle en række af calciums funktioner påvirker tilsyneladende ikke enzymet. Det er tanken at vurdere enzymets eventuelle betydning for regulationen af insulinsekretionen ved at undersøge om der er nogen korrelation mellem regulationen af enzymets aktivitet og regulationen af insulinsekretionen, subsidiært mellem regulationen af enzymets aktivitet og optagelsen af ⁴⁵Ca²⁺ i insulingranula. Sidstnævnte forsøg er udført tidligere.

V. Regulationen af cAMP-phosphodiesterase aktivitet i Langerhansske øer:

(Kirsten Capito i samarbejde med C. J. Hedeskov og P. Thams).

Cyklisk AMP antages at have en regulerende virkning på den hastighed hvormed insulin udskilles fra de Langerhansske øer. Koncentrationen af dette stof i cellerne reguleres af 2 enzymer, adenylat cyclase og phosphodiesterase (PDE). Vi har tidligere undersøgt egenskaberne af førstnævnte enzym og har nu afsluttet en række undersøgelser om regulationen af PDE. Dette enzym aktiveres af calciumioner og det calciumbindende protein, calmodulin. I modsætning til hvad der er fundet i en række andre væv, hæmmes enzymet af en række phospholipider, bl.a. phosphatidylserin. Effekten af en række stoffer, der påvirker insulinsekretionen (bl.a. nucleosidtriphosphater, glucose, insulin) er ligeledes undersøgt, men ingen af disse påvirker PDE. Det kan konkluderes, at PDE har egenskaber, der muliggør, at enzymet via påvirkning af kendte intracellulære regulatorer af insulinsekretionen har en aktiv funktion i regulationen af insulinsekretionen.

L. 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 astma 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 målinger 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 er færdigudarbejdet for rene histaminopløsnings- og den resulterende artikel accepteret for publikation. Ekstraktionsproceduren er derimod endnu ikke færdig-indkørt, idet spredningen stadig skønnes for stor.

M. Arbejdsgruppe vedr. anvendelse af videnskabelig metodik i evaluering af eksamenspræstationer:

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

Arbejdsgruppen har beskæftiget sig med muligheden af at anvende videnskabelig metodik i ovenstående sammenhæng. Det foreliggende arbejde er endnu upubliceret, men vil blive inddraget i en mere overordnet sammenhæng.

Redaktionsvirksomhed:

Arne Schousboe er Co-editor af Experimental Brain Research samt medlem af Editorial Board på International Journal of Developmental Neuroscience. Endvidere har A. Schousboe været med-redaktør af bogen: Glutamine, Glutamate and GABA in the Central Nervous System (L. Hertz, E. Kvamme, E. G. McGeer & A. Schousboe, eds.). Alan R. Liss, Inc., New York, 1983.

Andet:

Frank Lundquist har indtil 1.10.1983 været medlem af Statens lægevidenskabelige forskningsråd og desuden af en arbejdsgruppe nedsat af Undervisningsministeriet vedrørende dansk ernæringsforsknings status og fremtid.

Rejser:

Hans Flodgaard har i perioden 12.9. til 11.10.1983 været gæsteforsker ved Worchester Foundation for Experimental Biology, USA.

Bjørn Quistorff har i perioden 22.7. til 13.8.1983 været gæsteforsker ved Johnson Research Foundation, University of Pennsylvania, USA og i perioden 30.11. til 24.12.1983 ved Flinders University of South Australia. Han har endvidere holdt gæsteforelæsning de to nævnte steder.

Arne Schousboe har gæsteforelæst følgende steder: European Science Foundation Training Course in Neurotransmission, Strasbourg samt Department of Physiology, University of Basel.

Gæster:

Dr. M. Lopes-Cardozo, Laboratory of Veterinary

Biochemistry, University of Utrecht, Holland har været gæst ved instituttet i maj-juni, 1983.

Dr. J. S. Wassenaar, University of Groningen, Laboratory of Animal Physiology, Groningen, Holland har været gæst ved instituttet i perioden 3.11.-26.11.1983.

Dr. Neal Cornell, Laboratory of Metabolism, NIAAA, Washington, USA har været gæst på instituttet i perioden 11.4. til 22.5.1983.

Publikationer:

Dich, J., Grunnet, N., Jensen, F., Kondrup, J.: Ethanol-induced fatty liver in cultured rat hepatocytes: Its relation to fatty acid synthesis, VLDL production, glycerol 3-phosphate, lactate and glycolysis. *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 53, suppl. II, s. 1, København 1983.

-, Bro, B., Grunnet, N., Jensen, F., Kondrup, J.: Accumulation of triacylglycerol in cultured rat hepatocytes is increased by ethanol and by insulin and dexamethasone. *Biochemical Journal* 212, s. 617-23, London, England 1983.

-, : Effect of ethanol and oleate on protein metabolism in cultured hepatocytes. *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 53, suppl. II, s. 1, København 1983.

Diemer, N.H., von-Lubitz, D.K.J., Johansen, F.F., Jørgensen, M.B., Benveniste, H., Drejer, J., Schousboe, A.: Ischemic damage of hippocampal CA-1 neurons. Possible neurotoxicity of glutamate released during ischemia. *Acta Neurol Scand* 67, s. 200, København 1983.

Drejer, J., Larsson, O., Schousboe, A.: Characterization of uptake and release processes for D- and L-aspartate in primary cultures of astrocytes and cerebellar granule cells. *Neurochemical Research* 8, s. 231-43, USA 1983.

-, Meier, E., Schousboe, A.: Novel neuron-related regulatory mechanisms for astrocytic glutamate and GABA high affinity uptake. *Neuroscience Letters* 37, s. 301-06, Holland 1983.

Flodgaard, H., Klenow, H.: Abundant amounts of diadenosine 5',5'''-P¹,P⁴-tetraphosphate are present and releasable, but metabolically inactive, in human platelets. *Biochem J.* 208, s. 737-42, London 1982.

Grunnet, N.: α -adrenergic stimulation of hepatocytes prevents inhibition of gluconeogenesis by ethanol. *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 53, suppl. II, s. 29, Danmark 1983.

-, Kondrup, J., Vind, C.: The use of ¹⁴C-labelled fatty acids to determine the rate of β -oxidation and of ³H-labelled substrates to elucidate NADH compartmentation in hepatocytes. Isolation, Characterization and Use of Hepatocytes, Harris, R.A.

- & Cornell, N.W., s. 531–36, New York 1983.
- , Kondrup, J.: Effect of ethanol, noradrenalin and 3',5'-cyclic AMP on oxidation of fatty acids and lipolysis in isolated rat hepatocytes. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 18, suppl. 1, s. 245–50, USA 1983.
- Hedekov, C.J., Capito, K., Thams, P.: Effects of glucose and other secretagogues on the cytosolic ratios of free NADH/NAD⁺ and free NADP-H/NADP⁺ in mouse pancreatic islets. *Diabetologia* 25, s. 163, 1983.
- Hertz, L., Yu, A.C., Potter, R.L., Fisher, T.E., Schousboe, A.: Metabolic fluxes from glutamate and towards glutamate in neurons and astrocytes in primary cultures. *Glutamine, Glutamate, and GABA in the Central Nervous System*, L. Hertz, E. Kvamme, E.G. McGeer & A. Schousboe, s. 327–42, New York 1983.
- Iversen, H.L., Damgaard, S.E.: Determination of acetaldehyde in human blood using thiourea to inhibit ethanol interference. *Clin. Chem. Acta*, 135, s. 151–58, Holland 1983.
- Keiding, S., Christensen, N.J., Damgaard, S., Dejgård, A., Iversen, H.L., Jacobsen, A., Johansen, S., Lundquist, F., Rubinstein, E., Winkler, K.: Ethanol metabolism in heavy drinkers after massive and moderate alcohol intake. *Biochemical Pharmacology* s. 6, Great Britain 1983.
- Klenow, H., Flodgaard, H.: Both hypoxanthine and adenosine stimulate DNA synthesis independently in serum-starved L cells treated with platelet protein. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 80, s. 7420–23, Washington DC 1983.
- Knudsen, P., Kofod, H., Lernmark, Å., Hedekov, C.J.: L-Leucine methyl ester stimulates insulin secretion and islet glutamate dehydrogenase. *Am.J.Physiol.* 245, s. E338–46, 1983.
- Larsson, O., Johnston, G., Schousboe, A.: Differences in uptake kinetics of cis-3-aminocyclohexane carboxylic acid into neurons and astrocytes in primary cultures. *Brain Research* 260, s. 279–85, Holland 1983.
- , Drejer, J., Schousboe, A., Hertz, L.: Ion dependency of uptake and release of GABA and (RS)-nipecotic acid studied in cultured mouse brain cortex neurons. *Journal of Neuroscience Research* 9, s. 291–302, USA 1983.
- Lauritzen, E., Rubin, I.: An angiotensin I-protein complex isolated by SDS-polyacrylamide gel electrophoresis from rat serum incubated with angiotensin I. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 43, s. 715–21, Oslo 1983.
- , Rubin, I.: A high molecular weight form of an angiotensin I is generated in rat serum incubated with synthetic and native angiotensin I. *Acta Medica Scandinavia Suppl.* 677, s. 76–79, Stockholm 1983.
- Meier, E., Drejer, J., Schousboe, A.: Inhibition by GABA of evoked glutamate release from cultured cerebellar granule cells. *Glutamine, Glutamate and GABA in the Central Nervous System*, L. Hertz, E. Kvamme, E.G. McGeer & A. Schousboe, s. 509–16, New York 1983.
- , Drejer, J., Schousboe, A.: Trophic actions of GABA on the development of physiologically active GABA receptors. *CNS Receptors: From Molecular Pharmacology to Behavior. Advances in Biochemical Psychopharmacology* vol. 37, P. Mandel and F.V. DeFeudis, s. 47–58, New York 1983.
- Quistorff, B., Dich, J.: Induction of glucokinase in cultures rat hepatocytes. Effect of ethanol. *Acta Pharmacologica et Toxicologica* Vol 53, Suppl. II, s. 28, Copenhagen, Munksgaard 1983.
- : The use of a hepatocyte column in the study of metabolic zonation in the liver. Isolation, characterization and use of hepacytes., Eds: R.A. Harris & N.W. Cornell, s. 131–38, New York 1983.
- , Engkagul, A., Chance, B.: 31-P NMR in the study of liver metabolism In *Vivo. Pharmacol. Biochemistry & Behavior* Vol. 18, Suppl. 1, s. 241–44, New York 1983.
- , Schaumburg, K.: Forskningen på vippen. *Kronik i Politiken* d. 28.3.83.
- : Styrelsesloven – og den ny studieplan for det lægevidenskabelige studium ved Københavns Universitet. *Ugeskrift for Læger* 145(51), 4043–44, 1983.
- Rubin, I., Lauritzen, E.: Enzyme Inhibitors are not helpful in preserving big Renin in the rat kidney. *Hypertension*, udgives i 1983 som bog Vol. A4, s. 2107–20, New York 1982.
- Schousboe, A., Hertz, L.: Regulation of glutamatergic and GABAergic neuronal activity by astroglial cells. *Dale's Principle and Communication Between Neurones*, Osborne, N.N, s. 113–41, England 1983.
- , Larsson, O., Krogsgaard-Larsen, P., Wood, J.: Transport and metabolism of α -aminobutyric acid in neurons and glia: Implications for epilepsy. *Epilepsia* 24, s. 531–38, USA 1983.
- , Larsson, O.M., Drejer, J., Krogsgaard-Larsen, P., Hertz, L.: Uptake and release processes for glutamine, glutamate and GABA in cultured neurons and astrocytes. *Glutamine, Glutamate and GABA in the Central Nervous System*, L. Hertz, E. Kvamme, E.G. McGeer & A. Schousboe, s. 297–315, USA 1983.
- Thams, P., Capito, K., Hedekov, C.J.: Calcium-dependent stimulation of protein phosphorylation by calmodulin and phosphatidylserine in mouse pancreatic islets. *Diabetologia* 25, s. 198, 1983.
- Vind, C., Grunnet, N.: Interaction of cytoplasmic dehydrogenases. Quantitation of pathways of et-

- hanol metabolism. Pharmacol.Biochem.Behav 18, suppl. 1, s. 209-13, 1983.
- , Grunnet, N.: Interaction of cytoplasmic dehydrogenase systems. Acta Pharmacol. et Toxicol. 53 suppl.II, s. 16, Danmark 1983.
- Wood, J., Johnson, D., Krogsgaard-Larsen, P., Schousboe, A.: Anticonvulsant activity of the glial-selective GABA uptake Inhibitor, THPO. Neuropharmacology 22, s. 139-42, England 1983.
- Yu, A.C., Drejer, J., Hertz, L., Schousboe, A.: Pyruvate carboxylase activity in primary cultures of astrocytes and neurons. J. Neurochem. 41, s. 1484-87, USA 1983.

John Dich

2: Biokemisk Institut B

Historie:

Biokemisk Institut B oprettedes i 1964 og fik samme år lokaler på Juliane Maries Vej nr. 30, II.

I 1974 flyttede instituttet til Panum Institutet, Blegdamsvej 3C.

Stab:

Professor: Hans Klenow. Afdelingsleder: Sune Frederiksen. Lektorer: Jan Engberg. Per Hellung-Larsen og Vagn Leick. Gæsterforsker: Helge Andersen. Seniorstipendiat: Vilhelm Bohr. Niels Bohr-stipendiat: Peter Nielsen. Forskningsrådsstipendiat: Nina Pedersen.

Teknisk-administrativt personale: Heltidsbeskæftigede: 7. 25 t. ugl.: 1. 17 t. ugl.: 1 (fratrådt 1.9.83).

Forskningsvirksomhed:

Hovedparten af instituttets aktivitet er centreret omkring studiet af, hvordan biosyntesen af en række makromolekuler reguleres. Dette foregår dels ved studiet af hele celler, dels ved analyser foretaget på chromatin- eller på genniveau. Før hver celledeling sker der inden for en nøje afgrænset tidsperiode (i S-fasen af cellens livscyklus) en fordobling af mængden af cellekernens totale indhold af genetisk materiale, deoxyribonucleinsyrer (DNA); denne proces betegnes DNA replikation. Den genetiske information som specificeres af sekvensen af nucleotider i en celledens DNA, afgives ved, at der sker en enzymatisk syntese af kopier af bestemte områder af DNA svarende til bestemte gener. Processen betegnes ofte transcription og er karakteriseret ved, at der i en given celle i en given del af cellecyklus kun sker kopiering af be-

stemte gener med en bestemt hastighed. Produktet af transcriptionsaktiviteten er ribonucleinsyrer (RNA). Nogle typer af RNA-molekuler har i sig selv regulatorisk funktion, medens andre direkte eller indirekte deltager i syntesen af proteiner, en proces der ofte betegnes som translation. Ved instituttet foregår der desuden undersøgelse af, hvorledes forskellige kemiske forbindelser påvirker cellers evne til at bevæge sig i en bestemt retning; fænomenet betegnes kemotaksi.

Faktorer der regulerer transcriptionen i eukaryote celler:

Det er velkendt, at transcriptionen af gener i højere celler reguleres af en række extra- og intracellulære faktorer, men de regulatoriske mekanismer er stort set ukendte. Forskellige grupper i udlandet har i disse år haft held til at konstruere *in vitro* transcriptions-systemer, der kan benyttes til at studere og karakterisere de proteiner og peptider, der er nødvendige faktorer i transcriptionsprocessen, og blandt hvilke det vil være nærliggende at søge de intra- og måske også intercellulære regulatorer, som de intakte celler benytter sig af. Der er imidlertid lang vej, før vi får et klart billede af, hvordan reguleringen finder sted.

Som værktøj i undersøgelser af disse problemer har den encellede organisme *Tetrahymena* iøjnefaldende fordele. Blandt disse kan nævnes, at næppe nogen anden eukaryot celle kan vise større variationer i transcriptionshastigheden, når den vokser med konstant formeringshastighed. Vi har således fundet, at den hastighed, hvormed de ribosomale gener i *Tetrahymena* transcriberes kan variere med en faktor 10, både når dette måles i intakte celler eller i isolerede nucleoler, *in vitro*. Vi ved, at det vækstmedium på hvilket cellerne dyrkes har en afgørende indflydelse på transcriptionshastigheden, eller for at være mere præcis, vi ved, at peptider i vækstmediet virker meget kraftigt stimulerende på cellernes RNA syntese. Når cellerne podes på et peptidholdigt medium (f.eks. proteose-pepton) vil der initialt ske en stærk stigning i RNA syntesen. Efter en vis periode vil cellerne regulere transcriptionshastigheden ned, og i forbindelse hermed akkumuleres extracellulært i kulturen et eller flere peptider, der virker hæmmende på transcriptionen. Vi har søgt at isolere det transcriptionshæmmende peptid for nærmere karakterisering.

Med henblik på isolering har vi benyttet os af, at cellerne også efter overførsel fra vækstmediet til et uorganisk medium udskiller hæmmerpeptider, der nu er fri for vækstmediets høje indhold af andre peptider. Imidlertid udskiller cellerne efter overførsel til uorganisk medium en slim (mucos), som binder hæmmerpeptidet, og fra hvilket vi ikke har kunnet frigøre aktiviteten. For at undgå dette problem har vi benyttet en mutant af *Tetrahymena*, der ikke kan danne mucos ved 37°C. Fra denne mutant, som vi

har fået fra lektor P. Suhr-Jessen, Odense Universitet, kan vi opsamle langt mere hæmmer end fra tidligere benyttede vild-type celler, og vi har derfor nu god mulighed for at isolere hæmmeren til en nærmere karakterisering. (Helge A. Andersen).

Transcription af gener i eukaryote organismer:

Projektet har til formål at belyse nogle af de molekulære mekanismer, som medvirker ved korrekt udtryk af gener fra eukaryote organismer. Det biologiske modelsystem er de extrachromosomale ribosom RNA gener fra protozoen *Tetrahymena*. Disse gener kan renfremstilles, og vi har lokaliseret områderne for initiering og terminering af transkriptionen samt bestemt den primære DNA sekvens af områderne. Dette muliggør, at vi ved hjælp af gen-teknologiske metoder er i stand til at undersøge, hvilke sekvenser, der er nødvendige for korrekt transkriptions-initiering og -terminering. (Stud.scient. Claus Jeppesen og Jan Engberg).

I lighed med størsteparten af de undersøgte eukaryote gener er generne for rRNA fra *Tetrahymena* opbygget af kodende regioner (exons) afbrudt af ikke-kodende regioner (introns). RNA sekvensen svarende til intronregionen bliver elimineret fra det primære transkriptionsprodukt i en proces, som kaldes RNA splejsning. Det er muligt at få denne proces til at foregå i et reagensglas, hvilket muliggør en detaljeret undersøgelse af reaktionsmekanismen. (Jan Engberg i samarbejde med Dr. Tom Cech, USA).

Påvisningen af konjugerbare *Tetrahymena* stammer, som enten indeholder eller ikke indeholder en intron i deres rRNA gener har muliggjort undersøgelser af arvegangen af dette specifikke genelement på det molekulære plan. Det har endvidere været muligt at anvende disse stammer til undersøgelse af fænomenet »allel disortering«, som er et biologisk fænomen, som finder sted under a-mitotisk kernerdeling. Vi er i gang med at bestemme den primære DNA sekvens af intronregionen i forskellige *Tetrahymena* stammer med henblik på at få et indtryk af graden af deres evolutionsmæssige divergens. De ovenstående undersøgelser har til fælles at skaffe informationer, som vil give indblik i funktionen af intronregionen. (Stud.scient. Henrik Nielsen og Jan Engberg i samarbejde med Dr. Ellen Simon, USA).

Funktion af lavmolekulære RNA komponenter:

Eukaryote celler indeholder foruden ribosom RNA, transfer RNA og messenger RNA også 10-15 lavmolekulære RNA komponenter (LMW RNA), med kædelængde på 80-300 nucleotider. Komponenterne har forskellige funktioner. En er involveret i RNA splejsning, en anden er nødvendig for korrekt binding og

af læsning af messenger RNA og for transport af det syntetiserede protein ind i det endoplasmatiske reticulum. Et tredje er af betydning for normal funktion af nucleoli. Funktionen af de øvrige er ukendt.

Vore projekter sigter på at få en forståelse af funktionen af LMW RNA. Følgende undersøgelser foretages:

1. Fordelingen af generne for LMW RNA komponent U3 mellem nucleolerne og nucleoplasmata. Fra isolerede cellekerner adskilles nucleoler og nucleoplasmata ved differentialcentrifugering. DNA fra de to fraktioner bindes til filtre på hvilke der foretages DNA:RNA hybridisering. Hertil anvendes dels U3 LMW RNA, dels ribosomalt RNA som begge ved enzymatiske metoder er blevet mærket med radioaktivt fosfat.

2. Metafasekromosomers indhold af LMW RNA. Nogle typer af LMW RNA er muligvis medvirkende ved den kraftige kondensering af kromatinet, som foregår under dannelsen af metafasekromosomer. Kromosomer fra colchicin behandlede celler bliver derfor isoleret og deres indhold af RNA analyseret. RNA er i forvejen blevet radioaktivt mærket.

3. Kloning og karakterisering af 5S gener i mus. 5S genernes struktur i højerestående eukaryote celler har ikke før været karakteriseret i detaljer. Med henblik på en karakterisering er oprenset muse DNA blevet behandlet med restriktionsenzymet E. co RI og DNA fragmenterne klonet i E. coli ved hjælp af lambda bacteriophager. Recombinant bacteriophager findes ved hybridisering med radioaktivt 5S RNA, og recombinant-DNA nedbrydes ved hjælp af forskellige restriktionsenzym. DNA fragmenterne analyseres ved gelelektroforese og 5S genstrukturen er blevet karakteriseret ved restriktionskort og ved bestemmelse af nucleotidsekvens (samarbejde med Jan Engberg). Resultaterne tyder på, at 5S generne i mus findes som enkelte gener og ikke som tandem repeterede enheder af gener og pseudogener. 5S gener, som er karakteriseret på denne måde, er anvendt ved undersøgelser af kromosomtranslokation som omtalt nedenfor.

4. Undersøgelse af translokation mellem chromosom nr. 1 og nr. 7 i humane celler. Det er på Kennedy Instituttet blevet vist, at der hos visse personer kan ske en flytning (translokering) af den distale del af chromosom nr. 1 til chromosom nr. 7. Det pågældende område af chromosom nr. 1 er karakteriseret ved at indeholde ca. 2000 kopier af genet for 5S RNA. Ved hjælp af DNA:DNA hybridiseringsteknik er det hensigten med de igangværende forsøg at bestemme hvorledes 5S RNA-generne er fordelt på de to chromosomer efter translokering. Hybridiseringen foretages på fixerede celler i metafase under anvendelse af 5S DNA, som er blevet klonet og radioaktivt mærket. (Samarbejde med cand.med. Niels Tommerup, Kennedy Instituttet).

5. Indhold af generne for LMW RNA i minichromosomer i visse typer af cancerceller. Cancerceller kan ved lang tids behandling med lave doser af cancerkemoterapeutika blive resistente over for de pågældende stoffer. I visse tilfælde skyldes resistensen, at der er opstået mange kopier af et gen, som koder for et bestemt enzym. Dette enzym kan f.eks. katalysere inaktivering af det pågældende kemoterapeutikum. Vi har isoleret sådanne minichromosomer og er i samarbejde med dr. G. Levan, Göteborg i færd med at undersøge, om de også indeholder flere kopier af generne for LMW RNA. (Stud.scient. Elisabeth Gottschalk, stud.scient. Pernille Sørensen, stud.scient. Robert Leah og Sune Frederiksen).

6. Transportfunktionen for nucleoproteiner indeholdende LMW RNA? Ifølge litteraturen er det sandsynligt, at nogle LMW RNA-komponenter transporteres mellem cellekernen og cytoplasmaet i form af nucleoproteiner. Forsøg er derfor blevet udført med cellekerner isolerede fra Ehrlich ascites tumor celler og fra *Tetrahymena pigmentosa* for at måle, om der sker en preferentiel hurtig eluering af visse LMW RNA i proteinbundet form. Foreløbige resultater viser, at dette er tilfældet for komponent U4 fra Ehrlich cellekerner og formentlig komponent K_F fra *Tetrahymena*. Den preferentielle eluering synes at være afhængig af tilstedeværelse af ATP. Denne type forsøg er teknisk vanskelige at udføre, dels fordi den enkelte LMW RNA-komponent kun udgør ca. 1 % af kernens samlede mængde RNA, dels fordi der under forsøgene maksimalt elueres ca. 10 % af den hurtigst eluerende LMW RNA-komponent. (Stud.scient. Anders Christensen og Per Hellung-Larsen).

7. LMW RNA i *Tetrahymena*. I protozoen *Tetrahymena pigmentosa* er der udover tRNA, 5S rRNA og 5.8S rRNA blevet påvist to cytoplasmatiske og 11 nucleære typer af LMW RNA. Af de to sidstnævnte er 4 eller måske 5 fundet at være lokaliseret i nucleolerne. Den enkelte type af LMW RNA er blevet karakteriseret med hensyn til størrelse og med hensyn til, om de indeholder en speciel struktur i 5'-endegruppen (en såkaldt »capstruktur«). De sidstnævnte undersøgelser er foretaget ved hjælp af affinitetschromatografi. For at undersøge om der kodes for nogle typer af LMW RNA inden for gen-områderne for rRNA, er der i samarbejde med Jan Engberg indledt hybridiseringsforsøg. Hertil anvendes dels specifikke fragmenter af rDNA-generne, som er radioaktivt mærkede, dels forskellige typer af LMW RNA. Det er herved blevet påvist, at genet for en af de nucleolære typer LMW RNA er lokaliseret i et af de såkaldte intronsegmenter i det DNA-område, der indeholder generne for ribosomalt RNA.

Med henblik på at påvise om en type LMW RNA kan omdannes til en anden type, er *Tetrahymena* blevet behandlet i varierende, korte tidsperioder med radioaktive forstadier til RNA. De hidtidige resulta-

ter tyder på, at komponent K_{J-1} er et forstadium til 5.8S rRNA, medens forstadier til de øvrige komponenter endnu ikke har kunnet påvises.

I håb om at kunne fastlægge om generne for de forskellige typer af LMW RNA er væsentlig længere end de endelige genprodukter er følgende forsøg udført. *Tetrahymena*-kulturer er blevet bestrålet med ultraviolet lys i korte tidsrum og derefter behandlet med radioaktive forstadier til RNA. Analyse af det dannede RNA viser, at ultraviolet belysning resulterer i en uspecifik reduktion af syntesehastigheden for alle typer RNA. (Nina Pedersen og Per Hellung-Larsen).

Blodpladers indhold af vækstfaktorer og af ribonucleotider:

1. Det har i mere end et halvt århundrede været kendt, at vækst og DNA-syntese i de fleste dyreceller i kultur kræver tilstedeværelse af serum. I de senere år har man erkendt, at én eller flere af vækstfaktorerne i serum stammer fra blodpladerne. Under serumdannelsen udtømmes indholdet af forskellige typer granula fra blodpladerne. En af de udtømte faktorer er fornylig i andre laboratorier blevet renfremstillet og vist at være et protein med en moleculærvægt på ca. 30.000. Dette protein (platelet derived growth factor, PDGF) er i stand til sammen med en hidtil ukendt komponent fra serum at inducere DNA syntese i serum-sultede celler i kultur.

I vore forsøg er det blevet vist, at igangsætning af DNA syntese i serum-sultede fibroblaster kan ske ved tilsætning af ufraktioneret ekstrakt af blodplader. Ved anvendelse af relativt lave koncentrationer af ekstrakt sker der næsten en fordobling af DNA-mængden i cellekulturerne. Denne effekt udebliver, hvis de lavmolekulære forbindelser er fjernet ved dialyse. DNA-syntesen restitueres imidlertid ved tilsætning af hypoxanthin eller adenosin til det dialyserede ekstrakt. Ved enkelt-celle analyser foretaget ved hjælp af en fluorescens-aktiveret cellesorteringsmaskine er det i samarbejde med prof. Lennart Olsson blevet vist, at en overvejende del af cellepopulationen under disse omstændigheder fordobler DNA-mængden og passerer fra den såkaldte G₁-fase igennem S-fasen og over i G₂-fasen. Analyse af inkorporeringen af ³H-mærket thymidin i DNA har sandsynliggjort, at virkningen af de højmolekulære komponenter i blodplade-ekstrakt skyldes PDGF alene eller et samspil mellem PDGF og et eller flere andre proteiner. For at få oplyst om hvilke mekanismer der ligger bag effekten af adenosin og hypoxanthin, er de ovennævnte forsøg med ³H-thymidin blevet gentaget med en mutant af fibroblaster. Mutanten mangler den enzymaktivitet, som er ansvarlig for indbygning af hypoxanthin i nucleotid-puljen. Disse forsøg har vist, at medens adenosin i tilstedeværelse af PDGF stimulerer ³H-thymidin-inkorporering i DNA har

hypoxanthin i disse celler ingen effekt. Denne iagttagelse har sandsynliggjort, at hypoxanthinets effekt skyldes, at det fungerer som et direkte forstadium til en pulje af nucleotider, som er specifikt relateret til syntesen af DNA. De fleste celler har enzymativiteter, som kan katalysere nedbrydningen af ATP til adenosin og hypoxanthin. Et muligt fravær af én af disse aktiviteter i serumultede celler vil i forbindelse med induktion af DNA syntese kunne forklare kravet om tilstedeværelse af adenosin eller hypoxanthin i sådanne celler, der er behandlet med PDGF.

2. Analyser af blodpladers indhold af det regulatoriske ribonucleotid diadenosintetraphosphat (Ap_4A) er blevet fortsat og udbygget gennem et samarbejde med dr. Paul Zamecnik, Worcester, USA. Analyserne foretages dels ved højtryksskromatografi dels ved enzymatiske målinger. De har vist, at blodplader ikke kun fra mennesker, men også fra andre pattedyr indeholder betydelig større mængder Ap_4A , end man normalt finder i celler.

Undersøgelse af katte, der lider af Chediak-Higashi's sygdom, viste, at disse blodplader ikke indeholder påviselige mængder af Ap_4A . Da denne sygdom bl.a. er karakteriseret ved, at blodpladerne mangler tætte granula, støtter dette fund vore tidligere fremsatte formodninger om, at Ap_4A i blodplader udelukkende findes i de tætte granula. Måling af Ap_4A i blodplader vil blive søgt anvendt ved diagnosen af Chediak-Higashi's sygdom og evt. andre blodplade-anomalier.

En strukturanalog af Ap_4A (3',3''-dideoxy Ap_4A) er ved at blive fremstillet ved enzymatisk og kemisk syntese. (Hans Klenow i samarbejde med Hans Flodgaard, Biokemisk Institut A).

Kemotaksi hos ciliater:

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

En simpel kvantitativ metode til måling af kemotaksi hos ciliaten *Tetrahymena* er blevet udviklet og har vist at forskellige stofgrupper har en effekt. Specielt proteiner og peptider, som stimulerer væksten af *Tetrahymena* har en positiv kemotaktisk effekt. Således har muskelproteinhydrolysat (»Proteose pepton«) en kraftig tiltrækkende virkning på sultede *Tetrahymena* celler. Det kemotaktiske respons kan hæmmes med antibiotikummet cycloheximid. Dette gælder dog ikke i stammer, der er cycloheximidresistente; hvilket kunne tyde på, at der er en vis sammenhæng mellem cellevækst og kemotaksi.

Endvidere er det fundet, at et væksthormon udvundet fra blodplader (PDGF) har en kraftig kemotaktisk effekt i pikomolære koncentrationer. Også dette kunne tyde på en vis sammenhæng mellem processer i cellen, der leder til ændret adfærd (kemotaksi) og processer, der leder til en forøget genaktivitet og dermed cellevækst. (Vagn Leick).

Reparation af psoralen inducerede DNA skader i eukaryote celler:

Psoralener er phototoksiske forbindelser, som bl.a. anvendes i photokemoterapien (PUVA-behandlingen) af hudlidelser, såsom psoriasis og mycosis fungoides. Disse forbindelser photoreagerer med cellens DNA og kan derved virke lethalt, mutagent og sandsynligvis også carcinogent. Cellens muligheder for at undgå disse effekter består i reparation af de opståede skader på DNA'et. Som modelsystem til undersøgelse af psoralen inducerede DNA skader i eukaryote celler anvender vi ciliaten *Tetrahymena thermophila* samt kulturer af museleukæmiceller L1210. Vi har fundet, at de inducerede skader bl.a. forårsager brud på DNA-kæderne. Reparaionsprocesserne måles ved hastigheden hvormed de fremkomne DNA-fragmenter knyttes sammen igen. På grundlag af de foreløbige resultater har vi kunnet opstille en model for reparationen i *Tetrahymena*, og vi forsøger nu at udvide den til også at omfatte højere eukaryote celler. (Vilhelm Bohr og Peter Nielsen).

Undersøgelse af struktur/funktions relationer for chromatin:

Strukturen af chromatin, det genetiske materiale i eukaryote celler, er efterhånden yderst velbeskrevet. Imidlertid bruges kun en mindre del af dette chromatin i de cellulære processer i individuelle celler og hvilken del er afhængig af celletypen (differentieringen) og tidspunktet i cellens livscyclus. Det vides, at chromatinets aktivitet som template for RNA-transcriptionen afspejles i dets struktur; men de molekylære mekanismer bag denne struktur-funktions sammenhæng er stadig meget ufuldstændigt belyst. Ved hjælp af to nyere teknikker, dels photoaffinitetsmærkning, som giver oplysninger om protein-DNA vekselvirkningen, dels flow linear dichroisme, som bruges til analyse af DNA conformationen, forsøger vi at bidrage til besvarelsen af disse grundlæggende spørgsmål vedrørende det genetiske materiales funktion. Foreløbig har vi opnået resultater, der viser, at de to teknikker kan bruges i analysen af chromatin-strukturer, og som også antyder, at forskellig chromatinfraktion ikke har samme struktur. Tydningen af målingerne på molekylært plan af disse forskelle er imidlertid endnu ikke mulig. (Peter Nielsen i samarbejde med prof. Bengt Nordén, Chalmers Tekniske Høskola, Göteborg, Sverige).

Rejser:

Seniorstipendiat Vilhelm Bohr har i hele året arbejdet ved Stanford University, USA.

Publikationer:

- Bohr, V., Køber, L.: The effect of Aphidicolin on DNA repair in resting and mitogen stimulated human lymphocytes. *Biochemical and Biophysical Research Commun* Vol. 108 no. 2, s. 6, USA 1982.
- Engberg, J.: Strong sequence conservation of a 38 bp region near the center of the extrachromosomal rDNA palindrome in different *Tetrahymena* species. *Nucl. Acids. Res.* 11, no. 14, s. 4939-46, 1983.
- Ferral, N.: Undersøgelser over RNA-syntesehæmmende stoffer fra ciliaten *Tetrahymena pyriformis*. Specialrapport ved Det naturvidenskabelige Fakultet 1983, 115 s.
- Flodgaard, H., Klenow, H.: Abundant amounts of diadenosine 5',5'''-P¹,P⁴-tetrphosphate are present and releasable, but metabolically inactive, in human platelets. *Biochem J.* 208, s. 737-42, London 1982.
- Frederiksen, S., Hellung-Larsen, P., Leah, R.: Dimers of 5S RNA and 5.8S RNA in low molecular weight RNA preparations. *Biochim. Biophys. Acta* 761, s. 204-07, 1983.
- Hansen, J.B., Koch, T., Buchardt, O., Nielsen, P.E., Wirth, M., Norden, B.: Acridin-Psoralen amines and their interaction with DNA. *Biochemistry* 22, s. 4878, American Chemical Society 1983.
- Hellung-Larsen, P., Helleberg, L., Hansen, M.: *Biokemisk Terminologi*. FADL's Forlag, København 1983, 168 s.
- , Lundgren, J., Helleberg, L., Hansen, M.S.: *Det humane stofskifte - en planchesamling*. Akademisk Forlag, København 1983, 24 s.
- Klenow, H., Flodgaard, H.: Both hypoxanthine and adenosine stimulate DNA synthesis independently in serum-starved L cells treated with platelet protein. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 80, s. 7420-23, Washington DC 1983.
- Kramhøft, B., Andersen, H.A.: The effect of transcription inhibitors on uptake of uracil and uridine by *Schizosaccharomyces pombe*. *Carlsberg Res. Commun.* 48, s. 345-49, Carlsberg Laboratoriet 1983.
- Leah, R.: Karakterisering af generne til lavmolekylære RNA komponenter i eukaryote celler. Specialrapport ved Det naturvidenskabelige Fakultet 1983, 55 s.
- Leick, V., Helle, J.: A quantitative assay for ciliate chemotaxis. *Anal. Biochem.* 135, s. 466-69, Academic Press, N.Y 1983.
- Nielsen, H.: Intron⁺ og intron⁻ rDNA i *Tetrahymena pigmentosa*. Specialrapport ved Det naturvidenskabelige Fakultet 1983, 128 s.
- Nielsen, P.E., Linnane-Jr., W.P.: Differentiated inhibition of DNA, RNA and protein synthesis in L1210 cells by 8-methoxypsoralen. *Biochem. Biophys. Res. Comm* 112, s. 965-71, Academic Press, New York 1983.
- , Bohr, V.: Phototoxic effects of four psoralens on L1210 cells. The correlation with DNA interstrand cross-linking. *Photochem. Photobiol* 38, s. 653-57, Pergamon Press Oxford 1983.
- , Hansen, J.B., Thomsen, T., Buchardt, O.: Reagents for photoaffinity labeling. 1. Photobinding efficiency of aryl azido-, diazocyclopentadienyl- and ethyl diazomalonyl derivatives of 9-aminoacridine. *Experientia* 39, s. 1063-72, Birkhauser Verlag, Basel 1983.

Hans Klenow

3: Biokemisk Institut C*Historie:*

Instituttet er oprettet i 1968 som led i udbygningen af det lægevidenskabelige fakultets teoretiske institutter. Det fik midlertidigt til huse i Rådmandsgade 71, og som instituttets første professor udpegedes phil.dr. Herrick Baltscheffsky, Stockholm, som imidlertid i december 1968 meddelte, at han alligevel ikke ønskede at påtage sig hvervet. Efter fornyet opslag ansattes fra 1.8.1969 med.dr. Lars Josefsson som professor og bestyrer. I 1974 flyttedes instituttet sammen med fakultetets to andre biokemiske institutter til Panum Institutet.

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, M. Staun og N. Horn. Seniorstipendiat: M. Danielsen. Kandidatstipendiat: K. R. Svendsen. Forskningsstipendiater: E. Demant og Gillian Cowell. Andre stipendiater: S. U. Friis og G. Hansen. Teknisk-administrativt personale: 23.

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsaktivitet omfatter studier af normale og patologiske processer, knyttet til biologiske membraner samt undersøgelser af molekulære forandringer, især med henblik på studier af nucleo-

tidstofskiftet, der opstår ved stimulering og hæmning af cellevækst. Sigtet med en del af instituttets forskning er at belyse basale cellebiologiske fænomener, som vedrører biosyntese og intracellulær transport af membranlipider, membranproteiner og pigmenter samt interaktion mellem serum proteiner og lipid-membraner. En sådan forøget viden er af betydning for forståelsen af opståelsen af normale og patologiske cellers fenotype samt vil kunne bidrage til forståelsen af serumproteiners funktion. Institutets forskningsaktivitet kræver udvikling af målemetoder og disse vil også kunne bruges som grundlag for diagnostik og udforskning af patogenetiske mekanismer. Institutets grundforskning indenfor områderne proteinkemi, lipidkemi og enzymologi er således relateret til forskningsfelter, som ernæringsforskning, koagulationsforskning og cancerforskning.

Studier over indsætningen af nysyntetiserede proteiner i membranen:

Der er i de seneste år gjort mange fremskridt der har ført til en bedre forståelse af den biologiske membrans struktur. Hvordan membraner syntetiseres er derimod mindre vel forstået, selvom membransyntese er af overordentlig stor betydning ved en række processer i cellen.

Vi har i en årrække beskæftiget os med membraners struktur og biosyntese og har udviklet en metode til indsætning af proteiner i en kunstig fremstillet membran (rekonstitution), nemlig fusion mellem protein-lyso-phospholipid miceller og lipid vesicler (liposomer). Denne metode anvendes nu i studiet over hvorledes nysyntetiseret protein, specielt fra det endoplasmatiske reticulum, indsættes i denne membran.

Cytochrome b_5 og cytochrome b_5 -NADH-reduktase 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 cytochrome b_5 -reduktase syntetiseres på frie polysomer og skal herfra transporteres til det endoplasmatiske reticulum, hvor de associeres med membranen. Vi antager at der sammen med protein syntesen foregår en lyso-phospholipid syntese. Lysophospholipider, der både er vand-opløselige og membran-opløselige forbindelser, vil i cytoplasmaet kunne beskytte de hydrophile dele af et amphiphilt protein og derved forhindre aggregering.

Disse protein-lipid miceller vil herefter kunne fusionere med membranen, hvorved proteinet bliver indsat i membranen. Det af membranen optagne lyso-phospholipid vil kunne acyleres og derved omdannes til phospholipid af de phospholipid syntetiserende enzymer i det endoplasmatiske reticulum.

Amphiphilt cytochrome b_5 er blevet oprenset fra

svinelever. Fjernes detergentet vil proteinet aggregerer til en octamer, men i modsætning til de fleste andre amphiphile proteiner forblive i opløsning. Vi har vist, at det er muligt at danne cytochrome b_5 -lyso-phospholipid miceller med mol forholdet 1:180 ved behandling af detergent fri cytochrome b_5 med overskud af lyso-phospholipid. Cytochrome b_5 kan rekonstitueres efter vor metode ved fusion af cytochrome b_5 -miceller og liposomer, fremstillet ud fra den naturlige lipidblanding fra det endoplasmatiske reticulum. Forsøg har vist at cytochrome b_5 associeres med liposomerne, og at inkorporering af cytochrome b_5 -lyso-phospholipid miceller i det endoplasmatiske reticulum fører til acylering af lyso-phospholipidet og omdannelse af dette til phosphatidylcholine. Vi forsøger i øjeblikket at vise at det således indsatte cytochrome b_5 er forankret i liposomerne på samme måde som i den native membran, dvs. på en form, der ikke er transferabel og hvor ankerdelens C-terminale peptidkæde ikke er tilgængelig på membranens overflade.

For at lette oprensningen og detergent skift til lyso-phospholipider arbejder vi på at fremstille antistoffer, der skal bruges til at udvikle en immunoadsorberende teknik. Cytochrome b_5 er et ringe antigen på grund af dets strukturelle konservatisme under evolutionen og det er da heller ikke lykkedes os at rejse antistoffer mod det i kanin. Vi forsøger i stedet at rejse antistoffer i en phylogenetisk fjernere dyreart nemlig høne, hvorfra eventuelle antistoffer let kan udvindes fra æg. Som antigen benyttes den hydrophile del af cytochrome b_5 dels alene dels konjugeret til muramylpeptid for at forøge cytochromets antigenitet. (Jens Carlsen & Kirsten Christiansen).

Studier på tarmepitelceller især med henblik på disse cellers biosyntese og ekspresion af mikrovillusmembranproteiner:

Tyndtarmsepitelcellen (enterocytten) danner fordøjelses og absorptionsoverfladen i tyndtarmen. Mikrovillusmembranen, der er denne celles luminale flade, deltager i assimilationen af næringsstoffer. Epitelcellen transporterer og nedbryder yderligere de over mikrovillusmembranen transporterede forbindelser. Tyndtarmsepitelcellen er en højt organiseret celle, idet cellens plasmamembran er delt op i specialiserede domæner. Den luminale mikrovillusmembran indeholder disakkaridaser og peptidaser, der deltager i fordøjelsen. Den basolaterale membran indeholder blandt andet Na/K-ATPase, der er af betydning for transporten ind i cellen af næringsstoffer. Ved at tyndtarmsepitelcellen har denne organisation er den en egnet model for studier af mekanismerne bag dannelsen af specialiserede celler, et fundamentalt problem indenfor cellebiologien.

Følgende delprojekter indgår i studierne af enterocytten:

1. Fortsatte studier over mikrovillusmembran proteinerne biosyntese med tyngdepunktet på deres intracellulære transport og sortering.
 2. Fortsatte strukturelle studier på udvalgte mikrovillusmembran enzymer for at studere disse enzymeres kvaternære struktur og relation til membranen.
 3. Fortsatte studier på identificeringen af den neutrale aminosyre carrier.
 4. Indledende forsøg på at tage DNA-rekombinant teknikken i brug for at få yderligere oplysninger om mikrovillusmembran proteinerne struktur men også for på længere sigt at skabe muligheder for at studere mekanismerne for reguleringen af deres ekspression.
 5. Indledende forsøg på at studere de patogenetiske mekanismer ved coeliaci.
 6. Undersøgelser af kromosomlokalisering af peptidase gener.
 7. Undersøgelser af Maillard produkters indflydelse på enterocytens fordøjelsesenzymer.
- (G. Cowell, M. Danielsen, S. U. Friis, S. U. Gorr, O. Norén, H. Sjöström og H. Skovbjerg).

Ad 1:

Pulsmærkningsforsøg på dyrkede explanter af tarmmukosa har i det forløbne år givet yderligere information om mekanismerne bag den intracellulære transport og modificering af mikrovillusmembranens proteiner. Forsøg med mannosidase hæmmeren swainsonine (i samarbejde med Dr. Peter Dorling, Murdoch University, Australien) er blevet afsluttet. De har godtgjort, at den N-bundne glycosylering, som finder sted i Golgi apparatet, ikke er af afgørende betydning for den korrekte sortering og transport til mikrovillus membranen. Det er endvidere blevet sandsynliggjort, at en anden type af post-translational modifikation, O-buden glycosylering, også finder sted i Golgi apparatet, hvorimod acylering, dvs. kovalent binding af fedtsyrer ikke forekommer.

Ved brug af proteolysehæmmeren leupeptin er mekanismen for syntese og transport af lactase-phlorizin hydrolase yderligere blevet studeret. Enzymet syntetiseres som en stor peptidkæde, der glycosyleres, ligesom de tidligere studerede mikrovillus hydrolaser. Imidlertid spaltes enzymet proteolytisk intracellulært, sandsynligvis sent i Golgi apparatet, således at den modne dimerstruktur dannes.

Leupeptin er også blevet brugt i kombination med tunikamycin, der hæmmer al N-glycosylering. Det er herved lykkedes at påvise non-glycosylerede former. Da tilstedeværelsen af leupeptin er nødvendig for at genfinde disse, tyder resultatet på at cellen normalt har et nedbrydningsystem for proteiner med unormal glycosylering.

Gennem sekventiel frysesejning af pulsmærkede

tarm eksplanter er det blevet muligt at sammenligne biosyntesen af aminosyresaminopeptidase i kryptor og villi. Undersøgelserne har vist at fraværet af enzym i kryptor skyldes manglende biosyntese snarere end hurtig nedbrydning af nysyntetiseret protein, en mekanisme som er blevet påvist for andre typer af mikrovillus proteiner.

Undersøgelser over den enzymatiske aktivitet af intracellulære pro-former er vanskeliggjorte af problemet med separation af intracellulære high-mannose former fra intracellulære kompleks-glycosylerede former. Ved behandling af en intracellulær membranpræparation med papain kunne high-mannose formerne imidlertid oprenses. Ved sammenligning af enzymatisk og immunologisk aktivitet er det vist at high-mannose formerne af maltase-glucoamylase og aminosyresaminopeptidase N har samme specifikke aktivitet som de tilsvarende modne mikrovillus enzymer, hvorimod tilsvarende sucrase-isomaltase har tre gange lavere specifik aktivitet. Således synes glycosyleringen at påvirke dette enzyms aktivitet.

Forsøg på at isolere coated vesicles fra tyndtarm er fortsat. Projektet sigter på at demonstrere disse vesiklers betydning for transporten af nysyntetiseret protein til mikrovillus membranen. Et antistof overfor clathrin er blevet fremstillet, men den oprindeligt planlagte immunologiske oprensning har vist sig vanskelig at gennemføre. Vi har i stedet udviklet en alternativ oprensningsmetode, der efter centrifugering og detergent behandling består af kromatografi på Sephacryl S-1000. Herved fås præparationer der, bedømt ved elektronmikroskopi, er 95-99 % rene. Forsøg er i gang med henblik på at karakterisere præparationens indhold af mikrovillus hydrolaser.

I det forløbne år er det også forsøgt at påvise en intracellulær receptor, der binder intracellulære pro-former og som kunne have betydning (eventuelt i kombination med coated vesicles) for den intracellulære transport og sortering. Udfra en sådan hypotese har vi etableret en eksperimentel angrebsvinkel, der sigter mod at påvise alle bindinger mellem intracellulære former af mikrovillusmembranens proteiner og andre intracellulære membranbundne proteiner. Vi har således bundet et antiserum overfor mikrovillusmembran proteinerne til Sepharose. Solubiliserede intracellulære membranproteiner er blevet kromatograferet på en sådan kolonne. Herved bindes intracellulære former af mikrovillus proteinerne immunologisk. Proteiner, der interagerer med disse vil herved bindes. Systematisk variation af betingelserne for binding og eluering er blevet udført. Et protein med en molekylvægt på 80 000 dalton, der lader sig eluere med galactose er blevet isoleret. Det er blevet sandsynliggjort, at proteinet ikke bindes til uderivatiseret Sepharose, men bindes via proteiner, bundet til det koblede antiserum. Specifitetten i desorptionen understøttes yderligere af at den fore-

tages uden skift i hverken jonstyrke, pH, temperatur, osmolaritet eller detergent koncentration, samt at proteinet i den applicerede prøve forekommer i lav koncentration. Et antiserum er blevet fremstillet og vi arbejder nu ved hjælp af affinitetskromatografi med at oprense proteinet for nærmere at karakterisere dette.

Ad 2:

De strukturelle studier af mikrovillusmembran enzymerne er fortsat med det sigte at klarlægge deres relation til membranen samt at fastlægge den kvaternære struktur i membranen. Arbejdsgruppen har tidligere undersøgt primærstrukturen af den N-terminale membran bindende del af sukrase-isomaltase. Herved har vi fundet en interessant analogi med tilsvarende del af et erythrocyt membranprotein (glycophorin). Dette segment kunne udgøre en sorteringssignal af betydning for den intracellulære transport af mikrovillusmembran proteiner til mikrovillusmembranen.

I det forløbne år har arbejdet med at undersøge også andre mikrovillusmembran proteins N-terminale primærstruktur været koncentreret omkring maltase-glucoamylase og aminopeptidase N for at undersøge generaliteten af ovennævnte homologi samt for det førstnævnte enzyms vedkommende, at fastlægge hvilken del der er associeret til membranen. Indledningsvis er disse enzymer forsøgt sekveneret med Edman-teknik i en 'Spinning cup' sekvenator, dels i samarbejde med Dr. E. Rickli, Institut für Biochemie, Bern, og dels i samarbejde med dr. J. Stenflo, Malmö Allmänna Sjukhus, Malmö. På grund af bl.a. opløsningsvanskeligheder måtte denne teknik opgives og erstattes med Edman Sekvenering i 'Gas-fase' sekvenator. I samarbejde med Dr. Johan Sundelin, Wallenberglaboratoriet, Uppsala, er det lykkedes at bestemme primærstrukturen i den N-terminale del af maltase-glucoamylase (23 aminosyrer). I denne del findes ikke noget homologt afsnit til sukrase isomaltase/glycophorin afsnittet, hvorfor tankegangen om dette afsnits betydning for den intracellulære sortering er mindre sandsynlig. Der arbejdes nu med at fastlægge at det er den N-terminale del af maltase-glucoamylase, der binder enzymet til membranen. Dette forudsætter fremstilling af enzymet på hydrofil - 'en-polypeptid-kæde-form'. En sådan metode er blevet udviklet og oprenset hydrofilt enzym skal sekveneres.

Studierne over mikrovillusmembran enzymernes kvaternære struktur i membranen er fortsat i samarbejde med lektor Jørgen Tranum Jensen, Medicinsk Anatomisk Institut C og Dr. Hans Wacker, ETH, Zürich. For sukrase-isomaltases vedkommende er det fastlagt, ved hjælp af gelfiltration, rekonstitution og elektronmikroskopi, at dette enzym foreligger i

membranen som et kompleks med en molekyelvægt på ca. 500 000 bestående af to sukrase-isomaltase enheder. Arbejdet med at fotomærke de(n) intramembranelle del(en) af pro-sukrase-isomaltase og færdigt sukrase-isomaltase med et hydrophob probe (TID) har vist at pro-sukrase-isomaltase indeholder et ekstra hydrophob segment, der ikke findes i det færdigprocessede enzym. Undersøgelser foregår nu med at fastlægge placeringen af dette hydrophobe segment.

For maltase-glycoamylases vedkommende har yderligere studier ved hjælp af rekonstitution og elektronmikroskopi vist at også dette enzym foreligger som et 500 000 molekyelvægts kompleks i membranen; det vil sige som en dimer af to peptidkæder.

Ad 3:

Forsøg på at identificere den neutrale aminosyre carrier i mikrovillusmembranen er tidligere blevet udført med et fotoreaktivt aminosyrederivat (azidophenylalanin). Herved blev et 10-tal protein komponenter mærket. For at komme videre med identificeringsarbejdet forsøges også en immunologisk angrebsvinkel med immunisering af kaniner med forskellige fraktioner af mikrovillusmembran proteiner. IgG fraktionen isoleres og der fremstilles F_{ab} -fragmenter og disses påvirkning på aminosyreoptagelsen undersøges. Der er hidtil studeret forskellige anti sera hvoraf et har en stimulerende effekt på aminosyretransporten. Denne effekt skal nærmere undersøges og forsøg på at identificere de involverede proteiner skal udføres med elektroimmunoblotting.

Ad 4:

Et langsigtet arbejde med mere dybtgående studier over mikrovillusmembran proteinernes struktur og studier over reguleringsmekanismerne bag disse proteins ekspression er påbegyndt. Her er det nødvendigt at anvende gensplejsningsteknologi. I samarbejde med lektor Jan Engberg, Biokemisk Institut B, arbejdes der på i første omgang at fremskaffe specifikke cDNA for de seks mikrovillusmembran enzymer, som gruppen tidligere har oprenset og karakteriseret. I arbejdsplanen indgår tre muligheder som hver for sig eller i kombination kan føre til specifikke cDNA for enzymerne:

1. Preparation og cloning af cDNA fra immunooprenset intestinally mRNA.
2. 'Oligo-nucleotide-primed'-cDNA syntese med partielt oprenset intestinally cDNA efterfulgt af cloning.
3. Cloning af cDNA til partielt oprenset intestinally mRNA ved hjælp af ekspressionsvektor.

Arbejdsgruppen er i de seneste måneder startet på at etablere den delvis ny metodologi. Projektet må an-

ses for at være lovende, da gruppen behersker isoleringen af translaterbart intestinalt mRNA, disponerer over specifikke antistoffer, har delvise primærstrukturer på to proteiner og disponerer over to forskellige ekspressionsvektorer.

Ad 5:

Gluten-sensitiv enteropati (coeliac), der karakteriseres af en avilløs tyndtarmsslimhinde, udløses af visse kornproteiner (s.k. gliadiner). Sygdomsudredningen vanskeliggøres af en manglende diagnostisk *in vitro* metode. Der vides meget lidt om gliadins omsætning under normale forhold og om patogenesen for udviklingen af det fulminante sygdomsbillede. Tre forskellige hypoteser, enzym mangel hypotesen, den immunologiske hypotese og den cytotoxiske hypotese, er blevet fremsat for at forklare sygdommens opståen. Den første må anses for afkræftet og den anden for mindre sandsynlig. Patienter med sygdommen har cirkulerende antistoffer overfor gliadin, og på basis af en nærmere karakterisering af disse vil en diagnostisk *in vitro* metode søges etableret. Projektet sigter endvidere mod at belyse især muligheden for den cytotoxiske hypotese, idet gliadins eventuelle binding til celleoverfladen og/eller optagelse i cellen skal studeres. Optages gliadin vil dets relation til intracellulære strukturer blive undersøgt.

Gliadin er uopløseligt i vand med neutralt pH og derfor vanskeligt at arbejde med udfra gængs proteinemisk metodik. Der er i samarbejde med læge Claus Schäfer Nielsen, Proteinlaboratoriet, udviklet et gelelektroforetisk diskontinuerligt system ved pH 3, hvor gliadinerne er vandopløselige. Antistoffer overfor gliadin er blevet rejst og et elektroforetisk blottingsystem, egnede til karakterisering af forskellige patientsera er udarbejdet. Endvidere er en let modificeret, vandopløselig form af gliadin blevet fremstillet ved forsigtig behandling med pepsin ved lavt pH. Vi har således etableret nødvendig metodologi og forsøg på at studere gliadins binding til mikrovillumembranen er blevet indledt.

Ad 6:

Arbejdsgruppen har gennem en årrække oprenset og karakteriseret fem peptidaser (to cytosolære og tre microvillus-lokaliserede). Der er ikke kendt noget om disse enzyms genlokalisering på kromosomer. Imidlertid er flere peptidaser fra humane erythrocytter velkarakteriserede med henblik på kromosomlokalisering. Da der findes god grund til at antage at forskellige væv har overlappende peptidasetyper, er peptidaseanalyser på kromosomdeletioner motiverede. Sådanne analyser er blevet foretaget i samarbejde med klinisk genetisk afdeling, Lasarettet i Lund.

Analyserne er blevet udført på dyrkede fibroblaster. Vi har herved fundet at deletion af kromosom 18, der er blevet rapporteret at nedsætte aktiviteten af peptidase A i erythrocytter, også har nedsat aktivitet i fibroblaster, og at peptidase A i erythrocytter sandsynligvis svarer til det af os tidligere karakteriserede glycyl-leucin dipeptidaset i tyndtarm.

Ad 7:

Det er blevet demonstreret ved Institutionen för Näringslära ved Lunds Universitet att Maillard-produkter (polymerisationsprodukter af kulhydrat og protein som opstår ved varmebehandling, f.eks. stegning) virker nedsættende på proteinassimilationen. I et samarbejde med dette institut har vi i det forløbne år undersøgt indvirkningen af sådanne produkter på forskellige enzymer, der deltager i proteinfordøjelsen. Maillardprodukter fremstillet ved kogning af en blanding af glucose og lysin er blevet oprenset ved gelfiltration og tyndtlagtskromatografi, og fraktionerne testet for eventuel hæmmende virkning. Vi har indtil nu fundet hæmning i nogle fraktioner især aminopeptidase N, der er en af tarmens vigtigste peptidaser. Strukturel identifikation og sammenligning med kendte forbindelser har vist at især (2-formyl-5-hydroxyetyl)-pyrrol-1-norleucin, dimetylpyrrol-eddikesyre og pyrrol-eddikesyre er kompetitive hæmmere med et K_i i størrelsesorden 1 mM.

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

Vi har tidligere vist, at komplekser bestående af adriamycin og ferri-ioner (adriamycin-Fe (III)) er i stand til at igangsætte fri-radikal kædereaktioner i hjertemitochondrier, og at disse reaktioner kan føre til destruktion af lipidkomponenter i mitochondriernes membraner.

Ved anvendelse af et hexan-vand tofasesystem har vi kunnet vise, at adriamycin-Fe (III) binder sig kraftigt til mitochondrielipidet cardiolipin. Vi har også kunnet vise, at tilstedeværelse af cardiolipin i liposommembraner fremkalder en kraftig øgning af deres kapacitet for binding af adriamycin-Fe (III). Vi foreslår på baggrund af disse resultater en mulig rolle for cardiolipin som receptor ved binding af adriamycin-Fe (III) til mitochondriemembraner.

Jern-ioner (Fe (III)) findes lagret i hjertemuskelceller bl.a. bundet til proteinet ferritin, hvorfra de kan mobiliseres til brug ved syntese af mitochondriernes jernholdige respirationskædezymer. Vi har kunnet vise, at adriamycin fremkalder oxidativ destruktion af hjertemitochondriemembraner under inkubation med ferritin, og at adriamycin-Fe (III) dannes i det pågældende system. (Erland J. F. De-mand & Poul K. Jensen).

Undersøgelse af den transiente kinetik for cyanidhæmning af iltoptagelse i isolerede hjertemitochondrier og E. Coli. Membranvesikler:

Det er undersøgelsens formål at belyse reguleringen af cellers iltoptagelse (respiration) og specielt den del af reguleringen, som antages at være knyttet til enzymet cytochromoxidase. Dette enzym er sidste led i en række respirationsenzymer (respirationskæden), der medvirker ved cellernes forbrænding af næringsstoffer og den dermed forbundne energiproduktion. Det er cytochromoxidases funktion at overføre elektroner fra respirationskæden til ilt, der derved reduceres og med brintioner danner vand. Cyanid formodes at blive bundet til cytochromoxidasen på en sådan måde, at elektronoverførslen til ilt ikke kan finde sted, og cellernes iltoptagelse derfor hæmmes.

Respirationsenzymerne er i cellerne bundet til membraner. I højere organismer findes disse membraner i specielle cellestrukturer, mitochondrier, mens de i bakterier udgør den membran, som indenfor bakterievæggen omslutter hele bakteriens cytoplasma. Når suspensioner af mitochondrier eller membranvesikler fra bakterier får tilført bestemte stoffer (substrater), optager de ilt med en hastighed, der afhænger af forsøgsomstændighederne. Ved at måle hvor hurtigt denne hastighed aftager som følge af cyanidtilsætning, kan man få et mål (hastighedskonstanten) for cyanids reaktion med cytochromoxidasen. Ved at variere forsøgsomstændighederne systematisk (bl.a. substrat- og cyanidkoncentrationer) kan man ved sådanne målinger af den transiente kinetik for cyanidhæmning af iltoptagelsen opnå resultater, der kan belyse mekanismen ved cytochromoxidases funktion og dennes regulering.

I det forløbne år er det bl.a. blevet forsøgt at klarlægge, hvilken indflydelse mitochondriernes funktionstilstand har på den transiente kinetik for cyanidhæmningen. Sættes stoffet ADP til en suspension af mitochondrier, der i forvejen er forsynet med substrat, sker der en energiproduktion ved omdannelse af ADP til stoffet ATP og herunder optages ilt med forøget hastighed. Resultaterne viser, at cyanidhæmningen under disse omstændigheder indtræder hurtigere end når der ikke finder nogen energiproduktion sted. Iltoptagelseshastigheden før cyanidtilsætning er et mål for den hastighed, hvormed elektroner overføres fra substrat til ilt gennem respirationskæden (elektronflux) og det viser sig altså, at denne er bestemmende for hastighedskonstanten for den reaktion mellem cyanid og cytochromoxidase, der fører til, at iltoptagelsen hæmmes. Disse resultater er således helt i overensstemmelse med hvad der tidligere er vist for cyanidhæmningen af iltoptagelse i suspensioner af E. Coli membranvesikler, hvor der fandtes at være proportionalitet mellem hastighedskonstant

for cyanidhæmning og elektronflux.

Resultaterne tyder på, at der som led i cytochromoxidases funktion sker en ændring af enzymet, som foruden en reduktion af enzymet på grund af elektrontilførsel, tillige omfatter en ændring af enzymets struktur (konformation), og at det er denne ændrede form af enzymet, som cyanid bindes til. Dertil kommer, at omfanget af denne konformationsændring synes bestemt af den hastighed, hvormed cytochromoxidasen får tilbudt elektroner gennem respirationskæden. Resultaterne støtter således hypoteser, der til dels er udviklet udfra helt andre typer af undersøgelser, men som også antager at konformationsændringer indgår i cytochromoxidases reaktionsmekanisme. (Poul K. Jensen).

Studier over en carboxylesterase fra humane røde blodlegemer:

Røde blodlegemer indeholder forskelligartede carboxylestaser, hvis fysiologiske funktion man ikke kender. Som tidligere beskrevet har vi oprenset og karakteriseret en butyrylsterase fra humane røde blodlegemer. Det er påvist at enzymet er en serinesterase, hvilket betyder, at det indeholder aktive OH-grupper, som deltager i enzymets katalytiske proces. Enzymet indeholder desuden essentielle sulphydrylgrupper, hvilket er ukarakteristisk for serin-carboxylestaser. Vi har påvist, at kun ganske få af enzymets mange SH-grupper er essentielle for den katalytiske funktion. Meget tyder dog på, at de essentielle SH-grupper ikke direkte deltager i enzymets katalytiske reaktion, men evt. har betydning for strukturen i enzymets aktive område.

I serin-hydrolaser påvises der ofte histidin-grupper, som har betydning for enzymernes katalytiske funktion. Ved reaktion med diethylpyrocarbonat (DEP), som reagerer irreversibelt med histidin-grupper i proteiner ved pH 6, inaktiveres butyrylsterasen ved en meget hurtig reaktion, men reaktiveres ved henstand i kortere tid. Selv om reaktiverings-hastigheden øges kraftigt med hydroxylamin, er dette reaktionsmønster ikke typisk for reaktionen mellem DEP og histidin-grupper.

Tilsvarende resultater opnås ved reaktion mellem DEP og et para-mercuribenzoat blokeret enzym. Dette udelukker, at inaktivering med DEP skyldes en reaktion med essentielle SH-grupper. Ligeledes udelukkes muligheden af en reaktion med aktive seringrupper, da disse er inaktiveret i et para-mercuribenzoat blokeret enzym.

Hvorvidt inaktivering af butyrylsterasen med DEP kan forklares ved en reaktion med histidin-grupper i enzymets aktive område vil blive undersøgt nøjere.

Ved fotooxidation med Rose Bengal inaktiveres enzymet ved en første ordens reaktion. Da enzymets

essentielle SH-grupper holdes reduceret ved hjælp af dithiotreitol, og da det er påvist, at mængden af frie SH-grupper i enzymet før og efter fotooxidationen er identisk, tyder den fotooxidative inaktivering på forekomsten af histidin i enzymets aktive område (Nina Højring).

Neurosekretede peptidhormoner:

Undersøgelserne af vore tidligere oprensede og karakteriserede neuropeptid hormoner fra forskellige krebsdyr og insekter er fortsat og har i det forløbne år været fokuseret på en kortlægning af hormonernes effekt på forskellige target celle systemer.

Vi har derved kunnet vise, at den af os tidligere opdagede antagonistiske virkning mellem det pigment-koncentrerende hormon og det pigment-disperserende hormon på transporten af de røde pigmenter i tangrejens kromatoforceller også er til stede hos mange andre krebsdyr, og at den er uafhængig af typen af kromatoforpigment. Det er derfor nu muligt at konkludere, at disse to hormoner udgør det generelle reguleringssystem for krebsdyrenes adaptation til baggrunden.

Det er tidligere vist, at det pigment-disperserende hormon også regulerer pigmenttransporten i rejernes øjenceller og derved svarer for dyrenes adaptation til lys, medens man trods mange forsøg ikke kunne påvise noget neurohormon, der regulerer transporten af dette pigment i den modsatte retning, dvs. eksistensen af et mørkeadapterende hormon. Med vore rene hormoner har vi imidlertid nu kunnet vise, at det pigment-koncentrerende hormon også i dette target system fungerer som en antagonist til det lysadapterende hormon, og derved foruden sin effekt på kromatoforpigmenter, også svarer for dyrenes mørkeadaptation ved at transportere øjenpigmentet i en proximal retning. De to neurohormoner svarer således for reguleringen af krebsdyrenes begge pigmentstyrede adaptive systemer. (Lars Josefsson).

Karakterisering og funktion af serumproteinet β_2 -glycoprotein I:

Karakteriseringen af proteinet her i laboratoriet fortsætter med henblik på at beskrive proteinets glycanstruktur/er. Interessen for at undersøge denne er baseret på den observation at den relative kulhydrat sammensætning i β_2 -glycoprotein I er anderledes end kulhydratsammensætningen i andre serumproteiner, hvis glycan struktur for en stor dels vedkommende allerede er undersøgt og fundet relativt konservativ. Undersøgelsen af β_2 -glycoprotein I's glycanstruktur forudsætter disposition af temmelig store mængder oprenset protein. Denne oprensning er blevet påbegyndt. Det oprensede protein vil blive

spaltet i peptider, glycopeptiderne vil blive isoleret og separeret og kulhydratsekvensen bestemt ved NMR-spektrometri. (Arbejdet foretages i samarbejde med lic.tech. Klaus Bock, Organisk Kemisk Inst. Polyteknisk Lærestalt).

I forsøg på at finde ud af hvilken funktion β_2 -glycoprotein I har i blodbanen har vi igennem flere år undersøgt proteinets bindingsegenskaber, for at den vej at forsøge at indsnævre funktionsmulighederne. β_2 -Glycoprotein I kan inducere mitochondrier til at sedimentere. Bortset fra visse patologiske tilstande, hvor mitochondrier fra ødelagt væv kan forekomme i blodbanen, må interaktionen mellem β_2 -glycoprotein I og mitochondrier betegnes som værende ufysiologisk. En undersøgelse af interaktionen mellem mitochondrier og proteinet på molekylært niveau har imidlertid givet nogle værdifulde oplysninger om proteinets egenskaber. Disse undersøgelser har vist, at proteinets histidengrupper bindes til negativt ladede komponenter (phospholipider) i membranen ved en ionisk binding.

Denne bindingstype synes også at være ansvarlig for bindingen af β_2 -glycoprotein I til galdesalte, til aktiverede blodplader, til Intralipid[®], og til DNA og phosphocellulose. Desuden bindes β_2 -glycoprotein I, som de fleste complementfaktorer, som nogle af proteaseinhibitorerne og som få af transport- og celleoverflade proteinerne til heparin. Disse egenskaber giver grundlag for at undersøge om β_2 -glycoprotein I's biologiske funktion skulle være at »neutralisere« alle negativt ladede makromolekylære overflader, der måtte være eller som ved forskellige patologiske tilstande opstår i blodbanen, eller som tilføres kunstigt i form af forskellige farmaka. Undersøgelser er derfor påbegyndt med henblik på at undersøge om β_2 -glycoprotein I skulle interferere med initieringen af complementreaktionerne og med initieringen af »the intrinsic pathway« i blodkoagulationen. (Inger Schousboe).

Studier af proteinsammensætningen i colon microvillusemembranen:

Overfladeepithelcellerne i colon har ligesom de tilsvarende tyndtarmsceller en veludviklet microvillusemembran. Proteinsammensætningen af colons microvillusemembran er ikke kendt. Det er almindeligt antaget, at der foregår vand- og salttransport over epithelcellerne. Et kendskab til mængden af forskellige proteiner i membranen vil give mulighed for at bedømme mangfoldigheden af dens funktion og dermed skabe et molekylært grundlag for en forståelse af colons patologi.

I det forløbne år har projektet især været koncentreret om etablering af en reproducerbar metode til oprensning af colon cellernes microvillusemembran. Arbejdet vanskeliggøres af at specifikke markørenzy-

mer ikke findes. Oprensningen følges med elektronmikroskopi (samarbejde med Gert Hansen) og det er lykkedes at fremstille præparationer med relativt ensartede membran vesikler. Antistoffer rejst overfor disse reagerer kraftigt med børstesømmembranen bedømt ved immunofluorescensmikroskopi, men også med cellernes basolateralmembran. Arbejdet koncentrerer sig nu om at finde en mere effektiv og specifik oprensningsmetode.

Det metodologiske udviklingsarbejde foretages på grisetarm, men når det er etableret, skal erfaringerne overføres på human tarm med det formål at studere proteinsammensætningen også ved patologiske tilstande. (Hanne Skovbjerg, Hans Sjöström, Ove Norén).

Udvikling af immunologisk metode til måling af humant intestinalt calciumbindende protein (CaBP):

Stimulation med den aktive D-vitamin metabolit $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ medfører stigning i den intestinale calciumtransport hos individer med vitamin D mangel. Dette fænomen er baseret på flere ændringer på molekylært niveau i tyndtarmsepithel cellen, herunder syntesen af et specifikt calciumbindende protein (CaBP), som menes at spille en central rolle i den aktive transport af calcium. Hos de fleste pattedyr er der påvist 2 vitamin-D inducerede calciumbindende proteiner med forskellig vævsdistribution. Et intestinallyt CaBP med en molvægt på 10 000 og et CaBP, som findes i nyre og CNS med en molvægt på 28 000. Det intestinale CaBP er i immunologisk henseende forskelligt hos de undersøgte dyrearter, hvorimod der for det større renale CaBP er påvist immunologisk krydsreaktion arterne imellem.

For at etablere en immunologisk assay for det humane intestinale CaBP er dette protein oprenset og et specifikt antistof er fremstillet. To forskellige oprensningsprocedurer er etableret. Den første involverer ammoniumsulfatfældning af den cytosolære fraktion efterfulgt af gel filtrering og kromatofocusing. Oprensningsproceduren afsluttes med preparativ agarose gel elektroforese. Alternativt kan CaBP isoleres ved gentagne DEAE-cellulose kromatografier. Det oprensede CaBP er homogent bedømt ved SDS/polyacrylamid gel elektroforese, idet proteinet vandrer som et bånd med en molvægt på 10 000. Proteinets binder calcium med høj affinitet og har en for calciumbindende proteiner karakteristisk calcium afhængig elektroforetisk mobilitet i agarose gel elektroforese, således at CaBP vandrer hurtigere når elektroforesen udføres i tilstedeværelse af kompleksbinderen EDTA. Ved immunisering af kaniner med delvis oprenset CaBP er et polyvalent antistof fremstillet. Dette antistof danner ikke precipitater med CaBP i immunoelektroforese, men kan detekteres i immunoblotting. Specifikt anti-CaBP antistof er

nu fremstillet ved at absorbere det polyvalente antistof. For at udnytte de ikke precipiterende antistoffer i et immunologisk assay er udvikling af ELISA-teknik til måling af CaBP startet. Det er hensigten med dette assay at belyse betydningen af CaBP for calciumabsorptionen hos patienter med kronisk malabsorption og negativ calciumbalance. (Michael Staun, Ove Norén og Hans Sjöström i samarbejde med dr.med. Stig Jarnum, Med.afd. P, Rigshospitalet).

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

Formålet med undersøgelsen er at belyse effekten af 3'-deoxyadenosin-1-N-oxid på væksten, dels af humane planocellulære lungetumor celler i kultur, dels af humant planocellulært lungetumor væv indplanteret på nøgne mus.

3'-deoxyadenosin-1-N-oxid er en adenosin analog, som let passerer cellemembranen og derefter reduceres til 3'-deoxyadenosin i cellen. 3'-deoxyadenosin phosphoryleres derefter til 3'-deoxyadenosin triphosphat, som udøver sin væksthæmmende virkning ved at indbygges i cellens RNA og derved blokere syntesen af RNA.

De fleste væv, især de hurtigt prolifererende væv som knoglemarv og tarmepithel, indeholder betydelige mængder af enzymet adenosindeaminase, der kan inaktivere 3'-deoxyadenosin inden de bliver phosphoryleret og derved beskytte vævene mod 3'-deoxyadenosinets væksthæmmende virkning. Humane planocellulære lungetumor celler indeholder mindre mængder af dette enzym, hvilket medfører at disse celler vil være mere udsat for 3'-deoxyadenosinets væksthæmmende effekt. I igangværende forsøg er det lykkedes at overføre lungecancervæv fra patienter med planocellulære lungetumorer til nøgne mus og påvise en klar signifikant antitumor effekt efter injektion af 3'-deoxyadenosin-1-N-oxid. (Karsten R. Svendsen & Kay Overgaard-Hansen).

Undersøgelse af 5-fluoro-2'-deoxyuridins virkning på thymidin kinasens enzymatiske egenskaber i stimulerede lymfocytter:

Thymidin kinase katalyserer fosforyleringen af thymidin til thymidylat-monofosfat (dTMP), som er en essentiel precursor for DNA-thymin. Gennem de sidste år viser talrige observationer, at thymidin kinasen optræder i multiple former, og at disse isoenzymer næsten udelukkende findes i celler, som er i proliferationsfasen.

Vi har tidligere vist, at humane lymfocytter stimuleret med phytohemagglutinin (PHA) inducerer en ny type thymidin kinase (TK1), der efter oprensning har andre kinetiske egenskaber end enzymet, opren-

set fra ustimulerede lymfocytter (TKII). Induktion af TKI i PHA-stimulerede celler hæmmes af såvel hydroxyurinstof som af 5-fluoro-2'-deoxyuridin, der er specifikke hæmmere af henholdsvis ribonukleosiddiphosphat reduktasen og dTMP-synthetasen. For at belyse om inhibitorerne påvirkede de enzymatiske egenskaber, er thymidin kinasen blevet isoleret fra stimulerede celler, dyrket i tilstedeværelse af 5-fluoro-2'-deoxyuridin, svarende til ca. 60 % hæmning af enzymaktiviteten. Isoenzymet (TKI) er blevet oprenset ved hjælp af affinitetschromatografi, hvorved en oprensingsgrad på 10-20.000 gange er opnået.

Thymidin kinase er et to-substrat enzym, idet både thymidin og adenosin-triphosphat (ATP) er substrater. Med thymidin som variabel substrat og ATP som fikseret substrat, viste TKI induceret i fravær af inhibitor en Michaelis-Menten kinetik. I modsætning hertil viste enzymet fra de inhibitor behandlede celler en bifasisk kinetik. Dette kan betyde, at de celler, der er dyrket i tilstedeværelse af 5-fluoro 2'-deoxyuridin, har syntetiseret et enzymprotein, der har andre egenskaber. Med hensyn til effekten af ATP og thymidin-triphosphat, sidstnævnte er en kooperativ hæmmer af TKI, var de kinetiske egenskaber for de inhibitor behandlede cellers enzym identisk med kontrol enzymet og K50 var af samme størrelsesorden. For at belyse, ved hjælp af andre metoder, om der induceres et andet isoenzym i 5-fluoro-2'-deoxyuridin behandlede celler, er en karakterisering ved hjælp af polyacrylamid gelelektroforese ved at blive indarbejdet. (Gerda Tyrsted).

Redaktion af videnskabelige tidsskrifter:

Lars Josefsson: Redaktør af Journal of Applied Biochemistry. Medlem af IUB Committee on Education og IUPAC Commission on Teaching in Clinical Chemistry.

Gæsteforelæsninger m.m.:

Lars Josefsson: 5 ugers forskningsophold ved Kristinebergs Marinbiologiske Station, Fiskebäckskil, Sverige.

Inviteret som foredragsholder ved Annual Meeting of American Society of Zoologists, Philadelphia, USA.

Ove Norén og Hans Sjöström har på invitation forelæst ved CNRS Marseille.

Publikationer:

Carlsen, J., Christiansen, K., Bro, B.: Purification of microvillus membrane vesicles from pig small intestine by adsorption chromatography on sepharose. *Biochim. Biophys. Acta* 727, s. 412-15, 1983.

Christiansen, K., Carlsen, J.: Reconstitution of the

microvillus enzyme animopeptidase into lipid vesicles using lysophospholipids as natural detergents. *Membrane Lipids. Structure, Functions, Applications*. R. Marcuse (ed.), s. 67-75, 1983.

-, Carlsen, J.: Reconstitution of a protein into lipid vesicles using natural detergents. *Biochim. Biophys. Acta* 735, s. 225-33, 1983.

Danielsen, E.M.: Preparation of immunoadsorbents and their use in membrane protein purification. *Electroimmunochemical analysis of membrane proteins*, Bjerrum. O.J. (ed.), s. 157-69, Elsevier, Amsterdam 1983.

-, Norén, O., Sjöström, H.: Biosynthesis of intestinal microvillar proteins. Processing of aminopeptidase N by microsomal membranes. *Biochem. J.* 212, s. 161-65, 1983.

-, Sjöström, H., Norén, O.: Biosynthesis of intestinal microvillar proteins. Pulse-chase labelling studies on maltase-glucosylase, aminopeptidase A and dipeptidyl peptidase IV. *Biochem. J.* 210, s. 389-93, 1983.

-, Cowell, G.M., Poulsen, S.S.: Biosynthesis of intestinal microvillar proteins. Role of the Golgi complex and microtubules. *Biochem. J.* 216, s. 37-42, 1983.

-, Cowell, G.M.: Microscale purification of proteins by line immunoelectrophoresis: Application of the technique in protein biogenesis studies. *J. Biochem. Biophys. Methods* 8, s. 41-47, 1983.

Demant, E.J.F., Jensen, P.K.: Destruction of phospholipids and respiratory-chain activity in pig-heart submitochondrial particles induced by an adriamycin-iron complex. *Eur. J. Biochem.* 132, s. 551-56, 1983.

-, Jensen, P.K.: NADH oxidation in phospholipid-enriched cytoplasmic membrane vesicles from *Escherichia coli*. *FEBS Lett.* 155, s. 197-200, 1983.

-, Kinetics of phosphatidylglycerol synthesis in isolated membrane vesicles from *Escherichia coli* containing different amounts of membrane-bound phosphatidic acid. *Eur. J. Biochem.* 129, s. 409-14, 1982.

-, NADH oxidation in submitochondrial particles protects respiratory chain activity against damage by adriamycin- Fe^{3+} . *Eur. J. Biochem.* 137, s. 113-18, 1983.

Hansen, M.S., Schousboe, I.: A pathological fibrinogen with a high sialic acid content associated with a thrombotic tendency. *Thrombos. Haemostas.* 50, s. 202, 1983.

Josefsson, L.: Invertebrate Neuropeptide Hormones. *Int. J. Peptide Protein Res* 21, s. 459-70, 1983.

-, Chemical Properties and Physiological Actions of Crustacean Chromatophorotropins. *American Zoologist* 23, s. 507-15, 1983.

Norén, O., Sjöström, H., Larsen, P.: NA^+ -dependent uptake of 4-azidophenylalanine by pig inte-

- stinal microvillus vesicles. Interaction with neutral amino acid uptake and labelling pattern. Eur. J. Biochem. 134, s. 71–76, 1983.
- Schousboe, I.: Characterization of subfractions of β_2 -glycoprotein I: Evidence for sialic acid microheterogeneity. Int. J. Biochem. 15, s. 35–44, 1983.
- : Characterization of the interaction between β_2 -glycoprotein I and mitochondria, platelets, liposomes and bile acids. Int. J. Biochem. 15, s. 1393–1401, 1983.
- : Effect of β_2 – glycoprotein I on the activity of adenylase cyclate in platelet membranes. Throm. Res. 32, s. 291–99, 1983.
- Sjöström, H., Norén, O., Danielsen, E.M., Skovbjerg, H.: Structure of microvillar enzymes in different phases of their life cycles. Brush border membranes. CIBA Foundation symposium 95, Ruth Porter og GERALYN M. COLLINS (eds.), s. 50–69, London 1983.
- , Norén, O.: Microvillus membrane of intestine and kidney. Electroimmunochemical analysis of membrane proteins, O.J. Bjerrum (ed.), s. 243–54, 1983.
- Skovbjerg, H.: Electroimmunochemical quantification of membrane antigens in tissue biopsies. Electroimmunochemical analysis of membrane proteins, O.J. Bjerrum (ed.), s. 117–25, 1983.

Ove Norén

4: Medicinsk-kemisk Institut

Historie:

Medicinsk-Kemisk Institut fik de første VIP-stillinger og en sekretærstilling og begyndte indflytningen i lokaler i Rådmandsgade 71 1967-12-01. Institutet fik annum fra 1968-01-01. Øvelseskurset for førsteårs lægestuderende afholdtes fortsat i lokaler på H. C. Ørstedinstituttet indtil sommeren 1976. Fra sommeren 1970 og til sommeren 1975 afholdtes desuden øvelser i Odensegade 14. I Rådmandsgade 71 afholdtes øvelser fra februar 1968 og til sommeren 1982. Overflytningen af øvelseskurset til Panuminstituttet begyndte med efterårssemestret 1981 og var gennemført fra efterårssemestret 1982. Institutets stab flyttede fra Rådmandsgade 71 til Panuminstituttet i august måned 1983.

Arne E. Nielsen

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 (orlov fra 01.09.83) og Jan Wiczorkowski.

Ekstramurale lektorer: 3. Undervisningsassistenter: 11. Teknisk-administrativt personale: Heltidsbeskæftigede: 7 (heraf 1 reallokeret fra og 1 reallokeret til instituttet pr. 15.08.83). 17¼ time ugentlig: 1. Elever: 5.

Lokaleforhold:

Instituttet flyttede i løbet af august måned 1983 fra Rådmandsgadekomplekset til nyindrettede lokaler i Panumkomplekset, hvor instituttets øvelseslokaler har været i brug siden efteråret 1981.

Forskningsvirksomhed:

Som et 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 egnet 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 fænomener som stofskifte, reproduktion, arvelighed, vævsforlidelighed, immunitet, organudvikling, muskelkontraktion og sansning, samt informationstransport fra celle til celle og fra organ til organ ved hjælp af hormoner eller nerveimpulser.

Også i det omgivende miljø – såvel det naturlige som det af mennesket påvirkede – er det i høj grad kemiske faktorer, der er af betydning for livets oprettholdelse og 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 fra smelte, hvor faserne har samme sammensætning). Eksempler på udfældninger er: udskillelse af kalk og siliciumforbindelser fra vand i naturen, udskillelse af fedtstofdråber i en vandig opløsning, dannelse 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 på 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 opløsningsprocesserne, 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 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 calciumoxalat, samt en del andre stoffer. Det har vist sig, at ved at undersøge et større antal forskellige stoffers fældnings- og opløsningskinetik fås erfaringer, der støtter hinanden således, at opklaringen af det ene stofs kimdannelses- eller vækstmekanisme er til hjælp ved opklaringen af de øvrige fældningsmekanismer. Det er normalt umuligt at måle den enkelte partikels vækst- eller opløsningshastighed; i reglen må man måle ændringer i tiden af egenskaberne i en opslemning af millioner af partikler. Undertiden kan man fremstille monodisperse opslemninger (dvs. alle partiklerne er lige store), men for det meste må man arbejde med heterodisperse systemer. Det komplicerer beregningen, at

partiklerne er forskellige, og at koncentrationerne ændres under forsøgene. Vi har udarbejdet metoder, hvorved det er muligt ud fra forløbet af en serie forsøg med heterodisperse opslemninger at drage slutninger om partiklernes vækst- eller opløsningshastigheder som funktion af koncentrationen af det opløste stof og af partikelstørrelsen. Metoden udarbejdes ved forsøg med calciumsulfatkrystaller, og er nu anvendt ved undersøgelse af opløsningskinetikken for calciumhydroxylapatit (HAP), der udgør en væsentlig bestanddel af knogle- og tandmaterialet.

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 får¹ man et langt mere detaljeret billede af processerne. Vi arbejder med at trænge ind i dette nye forskningsområde, såvel teoretisk som eksperimentelt.

Projekter:

1. Undersøgelse af vækst- og opløsningskinetikken for krystaller af calciumhydroxylapatit (HAP):

(J. C. og M. R. C. i samarbejde med blandt andre G. H. Nancollas, Buffalo, USA).

Der fremstilles særligt rene HAP-krystaller til brug ved undersøgelsen af, hvordan opløsnings- og væksthastigheden påvirkes af små mængder af carbonat og difosfat samt organiske stoffer, hvor molekylerne indeholder fosfat-, oxalat-, ammonium- eller hydroxylgrupper.

2. Undersøgelse af optagelsen af radioaktive knoglesøgende komplekser (af technetium 99m og methylenidifosfonat):

(J. C. og M. R. C. i samarbejde med Steen Bach Christensen og Hans Christian Tyregod, Rigshospitalet).

Det har vist sig, at de knoglesøgende komplekser, som bruges til klinisk undersøgelse af skeletsystemet ved den knoglescintigrafiske undersøgelse har øget optagelse i aktive områder, hvor der sker nydannelse eller resorption (opløsning) af knoglemateriale, mens optagelse af knoglesøgende komplekser er mindre på modne, mindre aktive knogleoverflader. Denne forskel kan til dels tænkes at bero på, at den fri krystaloverflade i aktive knogleområder er større end i modne, mindre aktive områder på grund af kollagenblokering. Det specifikke overfladeareal bestemmes på pulveriseret knoglevæv ved gasadsorption, før og efter at kollagenet er fjernet ved ekstraktion med ethylendiamin. Forskellen i frit krystaloverfladeareal sammenlignes med forskellen i optagelse af technetium-99m-methylenidifosfonat.

3. *In-vitro-undersøgelser af de- og re-mineralisering af tandemalje:*

(J. C. og M. R. C. i samarbejde med J. Arends, Tandlægehøjskolen i Groningen, Holland).

Der er opstillet en modelbeskrivelse af udviklingen i tid af kunstigt fremkaldte »caries«-læsioner. Modellen sammenlignes med eksperimentelle resultater. Der er også opstillet en model for remineralisation af carieslæsioner. Her undersøges specielt fluoridioners hæmmende virkning på carieslæsioners udvikling, og fremmede virkning på læsionernes remineralisation.

4. *Adsorption af proteiner på HAP-krystaller:*

(J. C. og M. R. C. i samarbejde med Hans Henrik Ipsen, Proteinlaboratoriet og Per Ibsen, Bispebjerg Hospital).

Det undersøges, hvordan bindingen af ovalbumin til HAP-krystaller med kendt overfladeareal afhænger af ovalbuminkoncentrationen. Desuden undersøges krystallernes depot-adjuvans-effekt (evne til at påvirke immunsystemet fra et indsprøjet depot) på hyposensibiliseringen (modvirkning af overfølsomhed) af marsvin, der er overfølsomme overfor ovalbumin. Derudover undersøges krystallernes skadelige virkning (necroseeffekten) på injektionsstedet.

5. *Opløsningskinetiske undersøgelser af calciumfluoridkrystaller og calciumhydrogenfosfatdihydratkrystaller:*

(J. C. og M. R. C.).

Mange krystallers opløsningshastighed er diffusionsbestemt, også når krystallerne er mindre end 1 μm . Dette synes ikke at være tilfældet med de ovennævnte krystaller. Der er en mulighed for, at man gennem kendskabet til den proces, der sker i krystaloverfladen under opløsningsprocessen kan få oplysninger om blandt andet bindingsenergien af ioner i krystaloverfladen. De nævnte krystallinske stoffer er valgt, fordi et resultat for netop disse to vil være af betydning i forbindelse med andre projekter.

6. *Undersøgelse af faseovergangen mellem calciumhydroxylapatit og calciumfluoridkrystaller:*

(J. C. og M. R. C. i samarbejde med J. Arends, Tandlægehøjskolen i Groningen, Holland).

Når man til en suspension af HAP-krystaller tilsætter fluoridioner i omtrent samme koncentration, som den der er tilladt i tandpasta, opløses HAP-krystallerne helt eller delvis (afhængigt af mængdeforholdene) samtidig med at der udfældes andre krystaller, der i det væsentlige består af calciumfluorid. Dette projekt søges videreført med undersøgelsen af, om der også udfældes calciumfluorid i carieslæsioner, som forsøges remineraliseret.

7. *Den hastighedsbestemmende mekanisme ved udfældning af elektrolytkrystaller i vandig opløsning:*

(A. E. N. og J. T.).

Vi har for nylig vist, at den hastighedsbestemmende molekyllære mekanisme ved udfældning af krystaller af moderatopløselige og tungtopløselige elektrolyt-krystaller (»saltkrystaller«) sandsynligvis er afvandingen af de positivt ladede ioner i det øjeblik, hvor de »hopper« ind på den »fremtidige« plads i krystallen. Ved letopløselige elektrolytter synes det at være andre fænomener, der er hastighedsbestemmende. Vi vil prøve, om en nærmere undersøgelse af disse salttypers udfældning kan afsløre mekanismen.

8. *Calciumoxalatkrystallers vækstkinetik:*

(A. E. N.)

Vi er for tiden ved at starte et projekt, hvor vi vil undersøge calciumoxalatkrystallers vækstkinetik – både i »rene« opløsninger og ved tilstedeværelse af inhibitorer. Emnet er af stor biologisk interesse, men trods mange undersøgelser i forskellige laboratorier verden over er det overraskende lidt, man har fundet ud af.

9. *Rytmske fældninger*

(A. E. N.)

I dette projekt vil vi undersøge årsagen til, at nogle elektrolytter ved udfældning i en gel kan danne rytmske figurer, mens andre tilsyneladende ikke kan. Fænomenerne i sig selv har måske ikke nogen praktisk anvendelse, men er en udfordring, når man arbejder med fældningskinetik – og dækker højst sandsynligt over vigtige detaljer, som endnu ikke er opklaret.

b) *Grænselags molekyllære 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 molekyllernes bevægelser. Derved bliver det muligt at bestemme den molekyllære struktur i grænse-lag samt disses termodynamiske og kinetiske egenskaber (bl.a. diffusion). I indeværende år har denne metode været benyttet til at undersøge strukturen og termodynamikken af en væske i kontakt med en overflade med forskellig krystalstruktur. Herved be-

stemtes krystalstrukturens indflydelse på væsken. Analysen viste, at selve væske strukturen ikke var særlig følsom overfor krystalstrukturen i overfladen i modsætning til termodynamiske grænseflagsfunktioner (overfladespænding, etc.). Desuden er der i inde-værende 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) svingningsfrekvenser i molekylerne, og gør det 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 molekylære 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, ^{12}C -atomer med ^{13}C -atomer og ^{54}Fe -atomer med ^{57}Fe -atomer, får vi supplerende oplysninger, som er nødvendige for en nøjagtig bestemmelse af de molekylære data.

For tiden undersøges triformaldehydoxim og dets hydrochlorid samt koordinationsforbindelser af nikkel, jern, mangan og vanadium (alle med valensen 4) med triformaldehydoxim. (Fl. A. Andersen).

d) Kemisk kybernetik:

Et af biologiens vigtigste uløste problemer er levende systemers evne til spontant at opbygge høj organisation, samt systemets selvstyring af disse processer.

Turing viste imidlertid i 1952, at selv simple (bio-)kemiske vækstsystemer (autokatalytiske kemiske reaktioner) koblet til diffusion, spontant kan opbygge veldefinerede koncentrationsmønstre ('prepatterns'), der kan tænkes at danne basis for den differentierede videre udfoldelse af cellernes arveegenskaber: Når parametre som størrelsen af en celle eller en cellekoloni (en blastula), eller en enzymkoncentration, vokser ud over veldefinerede grænser, vil systemet automatisk danne sådanne inhomogene stabile koncentrationsgradienter, uden nogen form for ydre styring heraf.

Opbygningen af stabile rumlige morfogen gradienter, tilsyneladende 'ud af den blå luft', kan være svær at acceptere for den uindviiede. Imidlertid er tilsvarende fænomener velkendte eksperimentelt i andre grene af videnskaben. Eksempler er overgang fra laminar strømning til turbulens ved øgning af gennemstrømningshastigheden, eller den såkaldte Benard-effekt, hvor et tyndt lag væske, der opvarmes jævnt nedefra, bryder op i 'bikube-lignende' konvektionsmønstre. Demonstrationen af at bl.a. 'Turing strukturer' i kemiske systemer er i overensstemmelse med termodynamikkens love førte i 1977 til J. Prigogines tildeling af Nobelprisen i kemi. (Se Nicolis, G., Prigogine, I.: Self-organisation in nonequilibrium systems, New York – London – Sydney – Toronto: Wiley 1977). Tillige er den matematiske behandling af selv-organisation inden for en række områder af fysik, kemi og biologi behandlet i Springer Series on Synergetics. (Se Haken, H.: Advanced Synergetics. Berlin – Heidelberg – New York: Springer 1983).

Vi har vist analytisk matematisk (bifurcation theory), at Turing strukturer i en kugle (en celle, en blastula) kan give anledning til spontan morfogen gradient dannelse fra den ene (spontan dannede) pol til den anden, samt til dannelse af et bipolært 'prepattern' med to poler og en koncentrationsring langs ækvator, et mønster der er foreslået som et muligt prepattern under celledelingsprocessen. Til EDB-simulering af de beskrivende ikke-lineære partielle differentilligninger har vi udviklet et program, der er 470 gange hurtigere end andre internationalt brugte metoder, hvorved studiet af tredimensionale mønsterdannelse er muliggjort. De fundne mønstersekvenser i et kugleformet område er vist at svare nøje til kromosomfordelinger i en planktonart (radiolaren *Aulacantha Scolymantha*), hvilket kan være en demonstration af, at de teoretisk forudberegnete mønstre faktisk spiller en rolle under celledeling. Fornylig er det lykkedes at gennemføre tilsvarende beregninger for langstrakte celler (prolat sphæroide koordinater), hvorved cellens opførsel under anafase kan studeres. Disse studier kan forhåbentlig kaste nyt lys over celledelingens rumlige organisationsmekanisme. (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 efter 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 elektrolitters 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 på forskningsemner er kemi-

ske processer af betydning for konstruktion af lasere, reaktioner i atmosfæren, adsorption på metaloverflader, katalytiske reaktioner, energitransport og kollision mellem »interstellare molekyler«, kemisk reaktionskinetik samt matematiske og numeriske metoder.

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).

4. Forgiftningsmaterialet indlagt i Forgiftningscentralen. En socialmedicinsk, toksikologisk og terapeutisk vurdering:

En retrospektiv undersøgelse over ca. 1260 patienter indlagt i Forgiftningscentralen (Bispebjerg Hospital) med bevidste selvforgiftninger er foretaget. Undersøgelsen har haft til hensigt at afdække blandt andet forgiftningens sammensætning, sværhedsgrad, behandling, forløb og komplikationer tilligemed social-medicinske aspekter.

Patienter med egentlige psykiatriske afvigelser er klassificeret og den af hospitalet foranstaltede efterbehandling undersøgt. Undersøgelsen er primær deskriptiv, men det er håbet at den kan afdække social-medicinske og toksikologiske risiko-grupper/faktorer, evt. forårsage ændringer i den etablerede forgiftningsbehandling og initiere forskning m.h.p. nye behandlingsprincipper. Patientmaterialet er analyseret datamaskinelt på RECKU af A. Hunding. Den kliniske vurdering af materialet er varetaget af P. Bjældager et al., Medicinsk Afd. C, Bispebjerg Hospital. (A. Hunding i samarbejde med P. A. L. Bjældager, L. Breum, L. K. Munck og A. Nordestgaard).

Rejser:

Gert Due Billing har i perioden 8. maj til 1. august henlagt sin forskning til Faculté des Sciences et des Techniques, Laboratoire de Physique Moléculaire, La Bouloie, Beacons, Frankrig.

Publikationer:

Arends, J., Christoffersen, J., Christoffersen, M.R., Schuthof, J.: Influence of Fluoride Concentration on the Progress of Demineralization in Bovine Enamel at pH 4.5. Caries Research 17, s. 455-57, S. Karger AG, Basel 1983.

Billing, G.D., Poulsen, L.: Differential cross sections for rotational excitation in CO+D2 collisions at 87.2 me V. Chem.Phys.Lett. 99, s. 368-71, North-Holland Publ. Co. 1983.

- : Semiclassical Theory for diatom-diatom collisions. *Chem.Phys.Lett.* 97, s. 188-92, North-Holland Publ.Co. 1983.
- : Semiclassical Calculations of Energy Transfer in Polyatomic Molecules. VIII. Theory for atom + nonlinear triatom. *Chem.Phys.* 76, s. 315-29, North Holland Publ. Co 1983.
- : Semiclassical Theory for Atom-surface Scattering: Calculations on Ar+W(110). *Chem.Phys.* 74, s. 143-52, North-Holland Publ.Co. 1983.
- , Cacciatore, M.: On the Importance of Multiquantum VV transitions in CO. *Chem.Phys.Lett.* 94, s. 218-21, North-Holland Publ. Co. 1983.
- , Nyeland, C., Eu, B.: Mixed Stochastic-Collision Complex/Frank-Condon Model: Vibrational distributions from simple chemical reactions. *J.-Phys.Chem* 87, s. 488-93, American Chemical Society 1983.
- : Semiclassical calculations of energy transfer in polyatomic molecules. X. Energy transfer in Ar + SF₆ collisions at 1 eV. *Chem.Phys.* 79, s. 179-88, North-Holland Publ. Co. 1983.
- , Clary, D.: Semiclassical Calculation of Energy Transfer in Polyatomic Molecules. IX. CrossSections for M+CO₂(000)-M+CO₂(nm1) (M=He and Ar). *Chemical Physics* 80, s. 213-19, North-Holland Publ.Co. 1983.
- : On the use of Ehrenfest's theorem in molecular scattering. *Chemical Physics Letters* vol. 100, no. 6, s. 535-39, North-Holland Publ. Co 1983.
- , Price, R., Clary, D.: Validity of the rotational sudden approximation for vibrational relaxation in He+CO. *Chemical Physics Letters* Vol. 101, no. 3, s. 269-73, North-Holland 1983.
- , Cacciatore, M., Capitelli, M.: Vibrational Energy Relaxation in Excited CO Molecules in ⁴He-CO Collisions: A Semiclassical Study. *Chemical Physics* vol 82, s. 1-10, North-Holland Publ. Co. 1983.
- , Jolicard, G.: The Linearly Forced Morse Oscillator. *Chemical Physics Letters* Vol. 102, number 6, s. 491-500, Amsterdam 1983.
- Bjældager, P., Breum, L., Munck, L.K., Nordestgård, A., Hunding, A.: Salicylatforgiftninger i forgiftningscentralen i 1980. *Ugeskrift for Læger* 145 (1983), s. 2833-37, Lægeforeningens Forlag, Kbh. 1983.
- Christoffersen, J., Christoffersen, M.R., Christensen, S.B., Nancollas, G.: Kinetics of Dissolution of Calcium Hydroxyapatite VI. The effects of adsorption of methylene diphosphonate, stannous ions and partly-peptized collagen. *Journal of Crystal Growth* 62, s. 254-64, North Holland Publishing Co., Amsterdam 1983.
- , Christoffersen, M.R., Arends, J.: Dissolution of Calcium Hydroxylapatite and its Application to Biological Demineralization. *Croatica Chemica Acta* 56 (4), s. 769-77, Yugoslavia 1983.
- Hunding, A.: Bifurcations of Nonlinear Reaction-Diffusion Systems in Prolate Spheroids. *Journal of Mathematical Biology* 17 (1983), s. 223-39, Springer Verlag 1983.
- Jakobsen, P., Andersen, A., Lyon, H., Treppendahl, S.: Preparation and Characterisation of Pyronin Y. *Microscopica Acta* 87 (1), s. 41-47, S.Hirzel Verlag Stuttgart 1983.
- Lyon, H., Jakobsen, P., Clausen, P.P., Andersen, A.P.: Methyl-Green-Pyronin Staining with pure Pyronin Y. *Histochem. J.* 15, s. 605-06, Chapman and Hall Ltd. 1983.
- Nielsen, A.E.: Precipitates: Formation, coprecipitation, and aging. Treatise on analytical chemistry, 2nd Edition, Part I: Theory and Practise, vol. 3, Section D: Solution Equilibria and Chemistry, udgiver: I.M. Kolthoff & Philip J. Elving, s. 269-347, New York 1983.
- Toxværd, S., Rull, L.F.: The Structure and Thermodynamics of a Solid-Fluid Interface II. *Journal of Chemical Physics* 78, s. 3273-78, New York 1983.
- : Size-Dependent Properties of a Two-Dimensional Solid near Melting. *Physical Review Letters* 51, s. 1971-74, New York 1983.
- : Energy Conservation in Molecular Dynamics. *Journal of Computational Physics* 52, s. 214-16, New York 1983.
- Treppendahl, S., Jakobsen, P., Wiczorkowski, J.: 3-Acyl-1-aryltriazenes. Preparation and Structure. *Acta Chemica Scandinavica B* 37 (1983) nr. 2, s. 155-56, Stockholm 1983.
- , Jakobsen, P., Berg, C.: The Structure of the Stereoisomeric 3-Amino-2,4-diphenyl-2-butenenitriles. *Acta Chemica Scandinavica B* 37 nr. 7, s. 645-46, Stockholm 1983.
- , Jakobsen, P.: The Reaction between Acetic Formic Anhydride and Salicylamide. *Acta Chemica Scandinavica B* 37, s. 953-58, Stockholm 1983.
- White, D., Christoffersen, J., Herman, T., Lanzalaco, A., Nancollas, G.: Effects of Urine Pretreatment on Calcium Oxalate Crystallization Inhibition Potentials. *The Journal of Urology* 129, s. 175-79, The Williams and Wilkins Co., USA 1983.
- Wiczorkowski, J., Jakobsen, P., Treppendahl, S.: Synthesis of N-Phosphorylated Dimethylsulfoximides. *Acta Chemica Scandinavica B* 37 (1983) nr.1, s. 27-30, Stockholm 1983.

Lise Lotte Poulsen

5: Psykokemisk Institut

Historie:

I 1898 oprettedes Københavns Universitets Psykiatriske Laboratorium under det fungerende professorat i psykiatri. Dette havde overlæge Alexander Friedenreich overtaget i 1897 efter Knud Pontoppidan, og Københavns Universitets Psykiatriske Laboratorium blev derfor placeret på Københavns Kommunehospitals 6. afdeling.

I 1919 blev Friedenreich afløst af August Wimmer, og i 1933 flyttede Wimmer (og herved professoratet) til den nyopførte Psykiatriske Klinik på Rigshospitalet, der blev indviet den 26. januar 1934.

Københavns Universitets Psykiatriske Laboratorium fik nu til huse i en trediedel af stueetagen i Rigshospitalets Psykiatriske Klinik, hvor der under dr. Axel Neels ledelse var indrettet tidsvarende laboratoriefaciliteter.

Dr. Neel beskæftigede sig fortrinsvis med proteinstudier i spinalvæsken ved centralnervesystem-syfilis.

Senere, under dr. Erna Christensens ledelse, blev laboratoriets hovedinteresse neuropatologi i samarbejde med neuromedicin og neurokirurgi.

I 1968 blev Københavns Universitets Psykiatriske Laboratorium delt, således at neuropatologien vendte tilbage til en placering nær den patologiske anatomi under navnet Neuropatologisk Laboratorium, senere Neuropatologisk Institut.

I laboratorierne på Psykiatrisk Afdeling O oprettedes i 1968 Københavns Universitets Psykokemiske Institut under ledelse af Ole J. Rafaelsen, der i 1972 blev første indehaver af et nyoprettet professorat i psykiatri med særligt henblik på biokemisk-farmakologisk psykiatri (og hvortil er knyttet en stilling som overlæge ved Rigshospitalets psykiatriske afdeling).

Stab:

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

Sekretær: 2 deltidsbeskæftigede. 23 t. ugl.: 1. 17 t. ugl.: 1. Laboranter: 2 deltidsbeskæftigede, fondslønnede 31 t. ugl.: 2.

Forskningsvirksomhed:

Emnet for instituttets forskning er dels de biologiske og farmakologiske aspekter ved psykiske lidelser, dels mere basale neurobiologiske problemer. Undersøgelserne i relation til psykisk sygdom er betinget af, at instituttet, siden det blev oprettet i 1898 (Universitetets psykiatriske laboratorium), har været placeret på en psykiatrisk afdeling, først på Kommune-

hospitalets og siden 1934 på Rigshospitalets psykiatriske afdeling.

I en årrække har hovedparten af de undersøgelser, der er udført på instituttet, drejet sig om de affektive sygdomme, idet depressioner er en af de hyppigst forekommende psykiske lidelser. Det er stadig et aktuelt stridsspørgsmål, om hovedparten af depressioner er forårsaget af ugunstige livsvilkår, eller om de fortrinsvis skyldes biologiske faktorer. Disse forskellige opfattelser afspejler sig også i holdningen til behandling af depressioner, idet man på den ene side hævder, at mange patienter får for meget medicin og for lidt social og psykologisk støtte; på den anden side fremføres det synspunkt, at for mange patienter går for længe med deres depression uden at få en psykofarmakologisk behandling.

For at få mere klarhed over disse problemer er det af betydning at kunne påvise relevante biologiske ændringer hos de patienter, hos hvem sådanne ændringer antages at være af betydning for deres depressions opståen. I overensstemmelse hermed drejer to af de aktuelle undersøgelser sig om ændringer hos depressive patienter, dels en nedsættelse af neurotransmitteren adrenalin i spinalvæsken, dels om en nedsættelse af serotonintransportkapaciteten. Endvidere undersøges antidepressivas indflydelse på adrenalin i hjerne og spinalvæske. Endelig undersøges også de mere biokemiske spørgsmål omkring serotonintransporten.

Inden for de basale neurobiologiske problemstillinger arbejder vi fortsat med studier af det neuronale adhæsionsprotein kaldet D2. Da adhæsion mellem nerveudløbere antages at spille en væsentlig rolle for den kontinuerlige omsætning og fornyelse af synapser i den voksne hjerne, har disse undersøgelser også potentiel betydning for klinisk/psykiatrisk forskning.

I relation til instituttets forskning afholdes hvert år 12 psykokemiske seminarer; i år er de ni givet af gæster, heraf tre fra udlandet.

Undersøgelse af D2-proteinet og dets rolle i adhæsion under nervesystemets differentiering og kontinueret remodellering:

I løbet af nervesystemets udvikling dannes forskellige anatomiske kærneområder, der er i stand til at modtage, bearbejde og afsende impulser til hverandre og til at afsende og modtage budskaber fra kroppens øvrige organer. For at fungere i en sådan integreret struktur må de enkelte nerveceller være koblet sammen på en meget specifik og reproducerbar måde. Der er fremsat to fundamentalt forskellige antagelser om, hvorledes vore ca. ti milliarder nerveceller bevæger sig fra deres dannelsessted til deres blivende position, og hvorledes hver enkelt nervecelle bliver forbundet med gennemsnitligt mere end ti tusinde andre nerveceller. Den ene fremsatte hypotese er Sperry's kemoaffinitets hypotese, der antager, at spe-

cificiteten er resultatet af tilstedeværelsen af uhyre mange forskellige og komplementære adhæsionsproteiner på neuronernes overflade. Den anden hypotese er fremsat i forskellige varianter af flere forskere og går fundamentalt ud på, at højst nogle få adhæsionsproteiner formidler den neuronale specificitet på den måde, at de kun er til stede i en reaktionsdygtig form i en kortere tidsperiode i hver enkelt lille gruppe af nerveceller.

Vi har opdaget et sådant adhæsionsmolekyle, der tilsyneladende er til stede i tidsmæssigt varierende koncentration på alle typer af nerveceller, og som spiller en rolle i rumlig og tidsmæssig adhæsion imellem nerveceller, både under deres vandringer i hjernen, under udsendelsen af udløbere og under synapsedannelsen som forberedelse til neurotransmission. Vi kalder det D2-protein; andre kalder det CAM eller BSP-2. Vi har gennem adskillige år arbejdet på at karakterisere D2-proteins egenskaber, og vi har herunder fundet beviser for, at et nedbrydningsprodukt af det kan måles i cerebrospinalvæske. Vi har vist, at koncentrationen af nedbrydningsproduktet er nedsat i cerebrospinalvæsken fra deprimerede patienter. Vore målinger af også andre spinalvæskeproteiner peger på, at årsagen til de nedsatte tilførsler af D2-protein fra hjernen til cerebrospinalvæsken må søges i en forøget produktion af spinalvæske i plexus choroideus, der herved giver en fortynding.

Naturligvis har vi været meget interesseret i af afsløre den molekylære mekanisme for D2-proteins funktion som adhæsionsmolekyle. Det forløbne års indsats har været koncentreret om dette emne. Vi har nu påvist, at D2-protein kan bindes til G_{Q1c} gangliosid strukturer på glycolipider (gangliosider) og muligvis på et tilsvarende glycoprotein. Vi har faktisk oprenset D2-protein til renhed ved affinitets-kromatografi mod specifikt bundet G_{Q1c} gangliosid-grupper. Endvidere kan monoklonalt antistof mod G_{Q1c} bringes til specifikt at reagere med D2-protein ved immunoelektroforese. G_{Q1c} er et tetrasialogangliosid, der hovedsageligt findes på overfladen af neuroner, og det er derfor rimeligt at antage, at D2-protein i hjernen virker som adhæsionsmolekyle mellem neuroner ved at bindes til gangliosider.

Vi har etableret kulturer af udplantet nervevæv fra rottefoster sympatetiske ganglier, fra øjets retina og fra hjernens diencephalon. Disse nervevæv kan bringes til at udsende udløbere i bundter, der kan benyttes som en slags modeller for nerver. Tilsætning af antistof mod D2-protein hæmmer nervebundtdannelsen, hvorimod tilsætning af gangliosider kan fremme den. Det kan således tænkes, at den stimulerende effekt af gangliosidinjektioner observeret ved behandlingen af regenererende nerver (efter trafikskader og lignende), skyldes påvirkning af D2-proteinets evne til at fungere som adhæsionsprotein. Vi vil undersøge denne mulighed nøjere ved yderli-

gere forsøg med dyrkning af udplantet nervevæv, og vi håber herigennem at kunne bidrage til en forbedret behandling af nervelæsioner. (O. S. Jørgensen).

Binding af antidepressive farmaka til trombocyt- og nervecellemembraner:

Kliniske undersøgelser:

En række undersøgelser har vist, at imipramin og hermed beslægtede tricykliske antidepressiva bindes til et specifikt højaffinitetsbindingssted på en serotonintransportmekanisme, som er lokaliseret i trombocyt- og nervecellemembraner.

Da serotonin er en af de neurotransmittere, der menes at spille en rolle for visse endogene depressioners opståen, har man været interesseret i at måle serotoninens transport over cellemembranerne og sammenligne størrelsen af denne funktion hos raske kontrolpersoner og deprimerede patienter. Et udtryk for serotonintransporten kan opnås ved at bestemme antallet af serotonintransportproteiner, som vil være identisk med eller proportionalt med antallet af bindingssteder for imipramin. Endvidere betyder tilstedeværelsen af serotonintransport i trombocytmembranen, at man blot ved at isolere trombocyterne fra en blodprøve bliver i stand til at vurdere transportfunktionen hos den enkelte person.

Flere undersøgelser har vist, at der blandt depressive patienter findes en subgruppe, som har nedsat imipraminbinding på deres trombocytmembraner i forhold til kontrolpersoner. Der findes imidlertid også undersøgelser, som ikke kan påvise denne forskel mellem patienter og kontrolpersoner. Da imipraminbinding til trombocytmembraner kan være af potentiel interesse for den psykiatriske diagnostik, har man fra WHO's side startet en international multicenter undersøgelse af dette spørgsmål. Undersøgelsen ledes af Psykokemisk Institut, og der deltager ialt ti psykiatriske afdelinger, heraf en fra Japan, en fra Sovjetunionen, to fra USA og seks fra Europa.

Et andet aspekt ved bestemmelse af imipraminbindingen (og andre markører for endogen depression) er muligheden for at afsløre de såkaldte skjulte eller maskerede depressioner. F.eks. findes der en gruppe patienter, der gennem længere tid har smerter, for hvilke der tilsyneladende ikke findes noget somatisk grundlag. Disse patienter kan af og til hjælpes med antidepressiv medicin, hvilket kunne tyde på, at de – biologisk set – ligner depressive patienter. I samarbejde med Per Bech, Frederiksborg amts sygehus, og afdelinger på Rigshospitalet, Frederiksborg hospital og Gentofte amts sygehus undersøger vi nu et stort antal patienter med smerter af ukendt oprindelse, og de hidtidige resultater tyder på, at vi blandt disse patienter finder nogle, som har meget lave værdier for imipraminbinding til trombocyt-

membranen. I tidligere undersøgelser på Psykoke-misk Institut har vi ikke fundet sådanne lave værdier hos de depressive patienter, og det er derfor muligt, at en given biologisk dysfunktion – i dette tilfælde en lav imipraminbinding – hos visse patienter ikke fører til endogen depression, men derimod til en kronisk smertetilstand.

Biokemiske undersøgelser:

Den specifikke højaffinitets imipraminbinding er i hjernen lokaliseret til de neuroner, der har serotonin som neurotransmitter; uden for centralnervesystemet findes imipraminbindingen kun på trombocyterne, hvor der ligeledes findes et serotonintransportsystem.

Endvidere hæmmes imipraminbindingen med samme relative styrke af de stoffer, som hæmmer serotonintransporten. Et af disse stoffer er paroxetin, som er udviklet på medicinalfabrikken Ferrosan, og som er den stærkeste og en af de mest specifikke hæmmere af serotonintransporten. I samarbejde med Claus Bræstrup og Mogens Engelstoft fra Ferrosan har vi undersøgt paroxetins binding til trombocytmembraner og fundet, at antallet af paroxetinbindingssteder er identisk med antallet af imipraminbindingssteder. Dette tyder på, at både paroxetin og imipramin bindes til serotonintransportkomplekset; derimod kan resultaterne ikke udsige noget om, hvor på transportkomplekset imipramin bindes, samt på hvilken måde imipramin påvirker serotonintransporten.

Ved at sammenligne temperaturafhængigheden (van't Hoff plot) for bindingen af henholdsvis imipramin og paroxetin viste det sig, at disse to farmaka tilsyneladende bandt sig til forskellige proteinstoffer, omend de begge bandt sig til serotonintransportkomplekset. Dette kompleks må altså mindst bestå af to proteinmolekyler (hvilket øvrigt er et generelt fænomen ved transportproteiner). Bestrålingsinaktivering (udført på Risø i samarbejde med Mogens Nielsen, Skt. Hans Hospital) har i overensstemmelse hermed vist, at molekylvægtene for de proteinmolekyler, der binder imipramin og paroxetin, er forskellige.

Måling af imipraminbindingen i fravær eller nærvær af serotonin har endvidere vist, at serotonintransportkomplekset muligvis kan eksistere i to forskellige former karakteriseret ved, at de udviser forskellig affinitet for imipramin. Paradoksalt nok bevirker tilstedeværelsen af serotonin, som i sig selv fortrænger imipramin fra det specifikke bindingssted, at imipramin bindes med større styrke, hvilket kan betyde, at uden serotonin findes transportkomplekset i en form, der binder imipramin relativt svagt, men i nærvær af serotonin sker der en allosterisk ændring af transportkomplekset, som bl.a. bevirker,

at imipramin bindes stærkere. (E. T. Møllerup, P. Plenge).

Antidepressivas indflydelse på adrenalin og noradrenalin:

Ved medikamentel (reserpin-) udtømmning af amindepoterne i hjernen fremkaldes i nogle tilfælde depressive tilstande, som klinisk er uskelnelige fra den klassiske endogene depression (= melankoli). Ud fra dette har man opstillet aminhypotesen, som i sin enkleste udformning antager, at aminfunktionen i hjernen er nedsat ved depression.

Hypotesen understøttes af, at antidepressiva øger mængden af amin i synapsespalten. Talrige forsøg på at finde biokemiske forandringer i aminsyste-met ved depression har hidtil ikke ført til éntydige resultater. De aminer, der her er tale om, hører til gruppen af neurotransmittere, der i synapserne fører nerveimpulserne fra celle til celle. Man har hidtil især undersøgt serotonin, noradrenalin og dopamin og disses metabolitter.

Imidlertid har vi nu i to undersøgelser i samarbejde med Niels Juul Christensen, Med. endokrinol. afd., Københavns amts sygehus, Herlev, påvist nedsat adrenalin i spinalvæsken hos patienter med depression. Adrenalinindholdet normaliseres efter klinisk helbredelse.

Ud fra ovenstående finder vi, at en undersøgelse af antidepressivas indflydelse på adrenalin i hjerne og spinalvæske er nærliggende og væsentlig i forsøget på at udrede aminforholdene ved depression. Undersøgelserne foretages på rotter, som over længere tid (6 uger) behandles med antidepressiva af forskellig type.

Undersøgelsen er delt op i to afsnit. I de første har vi koncentreret os om monoaminoxidasehæmmernes indvirkning på adrenalin. Denne gruppe af lægemidler behandles særskilt, idet disse præparater dels påvirker aminsyste-met på en måde, der er forskellig fra de øvrige antidepressiva, og dels fordi deres antidepressive effekt er mest udtalt ved behandling af mere atypiske depressionsformer. Monoaminoxidasehæmmerne forekommer i tre forskellige former: type A, type B og en blandet form af A+B.

Vi har foreløbig resultater fra A-formen (moclobemid) og A+B-formen (isocarboxazid), som viser, at adrenalin procentvis påvirkes i langt højere grad end noradrenalin. Disse ændringer ses såvel i hjerne (hypothalamus) som i spinalvæsken.

I den anden del af undersøgelsen indgår de mere klassiske antidepressive lægemidler, som menes hovedsagelig at påvirke noradrenalin, serotonin eller begge dele.

Ud over disse dyreeksperimentelle undersøgelser pågår i samarbejde med F. Gjerris, Neurokir. afd., Københavns amts sygehus, Glostrup, humane undersøgelser til afklaring af adrenalins/noradrena-

lins evne til at bevæge sig fra blodbanen over i væsken omkring hjerne og rygmarv, samt eventuelle døgnsvingninger i indholdet af disse neurotransmittere.

Hvad angår de kliniske aspekter af dette projekt, henvises til omtalen under Rigshospitalet, Psykiatrisk afd. O. (A. Gjerris, O. J. Rafaelsen).

Publikationer:

Bech, P., Gjerris, A., Andersen, J., Bøjholm, S., Kramp, P., Bolwig, T.G., Kastrup, M., Clemmesen, L., Rafaelsen, O.J.: The Melancholia Scale and the Newcastle Scales Item-combinations and Inter-observer Reliability. *Brit.J.Psychiat.* 143, s. 58-63, The Royal Coll. of Psychiatrists, London 1983.

Gjerris, A., Bech, P., Bøjholm, S., Bolwig, T.G., Kramp, P., Clemmesen, L., Andersen, J., Jensen, E., Rafaelsen, O.J.: The Hamilton Anxiety Scale. Evaluation of Homogeneity and Inter-observer Reliability in patients with Depressive Disorders. *Journal of Affective Disorders* 5, s. 163-70, Elsevier Biomedical Press, Amsterdam 1983.

Jepsen, P.W., Jensen, E., Plenge, P., Rafaelsen, O.J.: Peptic ulcer complaints in lithium-treated and non-lithium-treated manic-depressive patients. *Acta Psychiatr Scand* 67, s. 358-60, 1983.

Jørgensen, O.S.: D2-protein and D3-protein as markers for synaptic turnover and concentration. *J. Neural Transmission Suppl.* 18, s. 245-55, 1983.

-, Møller, M.: A testis antigen related to the brain D2 adhesion protein. *Developmental Biology* 100, s. 275-86, 1983.

-, Richter-Landsberg, C.: D2-protein in PC12 Pheochromocytoma cells after nerve growth factor stimulation. *Neuroscience* 9, s. 665-72, 1983.

-, Honegger, P.: A neuronal adhesion molecule in the central nervous system. The D2-protein. *Prot. Biol. Fluids* 30, s. 79-82, 1983.

Møllerup, E.T., Dam, H., Wildschjødts, G., Rafaelsen, O.J.: Diurnal Variation of Blood Glucose during Lithium Treatment. *Journal of Affective Disorders* 5, s. 341-47, Elsevier Biomedical Press, Amsterdam 1983.

-, Plenge, P., Engelstoft, M.: High affinity binding of ^3H Paroxetine and of ^3H imipramine to human platelets membranes. *European Journal of Pharmacology* 96, s. 303-09, Elsevier 1983.

Nystrup, J., Rafaelsen, O.J.: Undergraduate Medical Students in Denmark. *Brit.J.Psychiat.* 142, s. 340-44, The Royal Coll. of Psychiatrists, London 1983.

Plenge, P.: Administrationsmådens betydning for lithiums virkninger belyst ved eksempler fra energistofskiftet elektrolyt- og vandstofskiftet. (disputats). Søborg 1983, 54 s.

-, Møllerup, E.T.: Temperature dependence of the Binding of ^3H -labelled imipramine and ^3H -labelled paroxetine to human platelet membrane. *Biochimica et Biophysica Acta* 770, s. 22-28, Elsevier 1984.

Rafaelsen, O.J.: Report of International Activities. Current Research in Denmark. *Psychopharmacology Bulletin* 19, s. 247-54, National Inst. of Mental Health, U.S.A 1983.

-, Lund, Y., Wilki, L., Larsen, J.K., Bech, P.: Non-medical aspects of out-patient treatment of manic-melancholic patients. *Nord.Psykiatr.Tidskrift* 37, s. 315-20, Universitetsforlaget, Oslo 1983.

Rosenberg, R.: Om transport af aminosyrer i den humane erythrocyt (disputats). *Psykokemisk Institut* 1983, 57 s.

Ole J. Rafaelsen

Patologi

1: Neuropatologisk Institut

Historie:

I 1898 oprettedes et psykiatrisk laboratorium i tilslutning til Kommunehospitalets 6. afdeling. Laboratoriet flyttede i 1934 sammen med professor Wimmer til Rigshospitalet, afdeling O, hvor det har haft lokaler til 1968. Laboratoriet blev på dette tidspunkt delt i et psykokemisk institut og et neuropatologisk laboratorium, der fik lokaler i den tidligere professorvilla ved Universitetets Patologisk-Anatomiske Institut. I 1972 ændredes laboratoriets betegnelse til Neuropatologisk Institut, og siden 1976 har instituttet haft lokaler i Teilumbygningen.

Stab:

Direktør: L. Klinken. Lektorer: H. Laursen (tiltrådt 1.12. efter orlov) og N. H. Diemer. Kandidatstipendiat: D. Ekström von Lubitz (indtil 1.8.). Gæsteforskere: 8.

Teknisk-administrativt personale: Heltidsbeskæftigede: 6 (heraf 4 aflønnet af Rigshospitalet). 32 timer ugl.: 2 (heraf 1 aflønnet af Rigshospitalet). 20 timer ugl.: 1.

Forskningsvirksomhed:

Instituttet arbejder både med eksperimentel og klinisk neuropatologisk forskning. En del af forskningen foregår på basis af instituttets servicevirksomhed overfor Rigshospitalet og Retsmedicins institut. Der foretages histologiske, kvantitative morfologiske, immunhistokemiske, autoradiografiske og ultrastrukturelle undersøgelser. Instituttet er center for kvantitative autoradiografiske og morfologiske undersøgelser af patologisk hjernevæv og har i 1983 fået udbygget et datamatstyret billedanalyseanlæg til disse undersøgelser.

Følgende projekter er udført eller under gennemførelse:

a) Immunhistokemiske undersøgelser af cerebral proteinedbrydning efter iskæmisk vasogent hjerneødem. De lysmikroskopiske undersøgelser er afsluttet. Intracellulær lokalisering forsøges nu bestemt ved elektronmikroskopisk immunhistokemisk teknik. (H. Laursen i samarbejde med Laboratory of Neuropathology and Neuroanatomical Sciences, NINCDS, Bethesda, Maryland, USA og Tokyo Medical and Dental University, Japan).

b) Blod-hjerne barrierens selektive vulnerabilitet overfor proteinstoffer undersøges hos dyr med eksperimentel allergisk encefalomyelit. Med immunhisto-

kemisk teknik påvises specifikke proteiner i centralnervesystemet på histologiske snit. Forekomsten af permeabilitetsændringer relateres til udvikling af myelitiske forandringer (H. Laursen i samarbejde med Marianne Juhler og David Barry, Rigshospitalet).

c) Permeabilitetsforhold i hjernen ved spreading depression undersøges hos rotter. Preliminære undersøgelser viser normale permeabilitetsforhold for makromolekyler (H. Laursen i samarbejde med Christian Titlow, NINCDS, Bethesda, Maryland og Martin Lauritzen, Medicinsk Fysiologisk Institut A, Panum instituttet).

d) Blod-hjerne barrierens permeabilitet for serumproteiner er blevet undersøgt efter extracorporal cirkulation hos grise og permeabilitetsforandringer søges korreleret med udviklingen af hjernødem. Den eksperimentelle del af arbejdet er nu afsluttet (H. Laursen i samarbejde med thoraxkirurgisk afdeling og anæstesiafdelingen, Rigshospitalet).

e) Undersøgelser over intrakranielle svulsters morfologi ved hjælp af elektronisk billedanalyse fortsættes med en undersøgelse over sammenhængen mellem oligodendrogliomers kvantitative morfologi og overlevelsessandsynligheden efter operation. (L. Klinken og H. Laursen).

f) Ultrastrukturelle undersøgelser over hypofysesvulster og immunhistokemisk påvisning af hormonindholdet i granula fortsættes (Susanne Holck, Rigshospitalets afdeling for Patologi i samarbejde med H. Laursen og L. Klinken).

g) I samarbejde med J. Vraa Jensen, Frederiksborg Amts Centralsygehus og Cancerregistret er der indledt en undersøgelse over hjernesvulsters epidemiologi i Danmark (L. Klinken).

h) Autoradiografiske bestemmelse af rottehjernens regionale glukosekoncentration og »lumped constant« ved hjælp af traceren 3-0-methylglucose. Hos rotter med kainsyreinducerede krampes har vi fundet ændringer af disse variable i det limbiske system. Undersøgelserne fortsætter med autoradiografisk bestemmelse af Kt og Tmax for glukosetransporten i områderne med »limbiske krampes«, der har en stærkt øget fosforylering af glukose (N. H. Diemer i samarbejde med A. Gjedde, Medicinsk Fysiologisk Institut A, Panum instituttet).

i) Undersøgelser af rottehjernens regionale glukoseomsætning og blodgennemstrømning efter global cerebral iskæmi er afsluttet. Samtidig anvendelse af glukosefosforyleringstraceren 2-deoxy-glucose og glukosekoncentrationstraceren 3-0-methylglucose har vist, at der op til 30 min. efter iskæmiperioden forekommer en stærkt øget glukosefosforylering i de iskæmivulnerable områder (hippocampus, Purkinjecelle-laget, substantia nigra). (N. H. Diemer i samarbejde med E. Siemkowicz og A. Gjedde, Medicinsk fysiologisk institut A, Panum instituttet).

j) Undersøgelser over den primære og sekundære virkning af lokal injektion i hjernen af glutamatagonisten ibotensyre fortsættes. I de injicerede områder er der fundet øget glukosefosforylering på trods af et udtalt nervecelletab. Undersøgelserne fortsætter med klarlæggelse, af om der er tale om anaerob glykolyse, og om forandringerne kan forklares ved øget gliacelle-stofskifte. (N. H. Diemer i samarbejde med K. Fuxe, C. Owman og J. Andersson, Histologisk afdeling, Lund).

k) Autoradiografisk undersøgelse af rottehjernens regionale blodgennemstrømning og glukose-fosforylering efter subarahnoidalblødning. Hos disse dyr forekommer pletvis områder med forøget glukosefosforylering og nedsat gennemblødning. Undersøgelserne fortsætter med klarlæggelse af biogene aminosystemers betydning for opståelsen af disse forandringer (N. H. Diemer i samarbejde med N. A. Svendgaard, J. Brismar og Tia Delgado, Neurokirurgisk afdeling, Lund).

l) Hjernespateltryks betydning for fremkomsten af infarkter hos rotten undersøges histologisk og autoradiografisk. Der foretages sammenligning mellem vævsskaden ved konstant og ved intermitterende spateltryk (J. Rosenørn, Neurokirurgisk afdeling, KAS-Glostrup i samarbejde med N. H. Diemer).

m) Undersøgelse af den regionale cerebrale glukosefosforylering hos rotter med spreading depression (s.d.). Tidligere undersøgelser har vist nedsat gennemblødning i nogen tid efter induktionen af s.d. (M. Lauritzen, Medicinsk fysiologisk institut A, Panum instituttet, i samarbejde med N. H. Diemer).

n) Ultrastrukturel og stereologisk undersøgelse af hippocampus CA-1 neuronerne efter global cerebral iskæmi har vist, at de tidligste forandringer sker i disse neuroners dendritfelter, blandt andet ses en umiddelbar øgning af dendritmembranens permeabilitet for traceren horseradish peroxidase. Undersøgelser af om denne permeabilitet ændres i dagene efter iskæmiperioden fortsættes i samarbejde mellem N. H. Diemer og H. Laursen.

o) Undersøgelser af neurotransmitteren glutamats betydning for nervecelletabet i hippocampus efter cerebral iskæmi hos rotten. Elektronmikroskopiske og autoradiografiske undersøgelser af den vulnerable CA-1 region's stratum radiatum har vist, at der på trods af totalt CA-1 pyramidecelletab forbliver morfologisk intakte terminaler i området, som også bibeholder en intakt høj-affinitetsoptagelse af glutamat. Forsøgene fortsætter med at klarlægge, hvornår den postsynaptiske receptorbinding af glutamat forsvinder efter iskæmiperioden (N. H. Diemer i samarbejde med M. Balslev Jørgensen og F. Fryd Johansen).

p) Golgi- og kvantitative lysmikroskopiske undersøgelser af interneuronerne i hippocampus CA-1 regionen hos rotten efter iskæmi har vist at disse nerveceller kan overleve mindst 20 min. global iskæmi.

Immunhistokemisk undersøgelse af glutamat-decarboxylase (GAD) positive neuroners iskæmifølsomhed i andre af hippocampus regioner fortsætter (F. Fryd Johansen og M. Balslev Jørgensen i samarbejde med N. H. Diemer).

q) Til bestemmelse af hjerneregioners extracellulærvæske indhold af transmittorer etc. har vi etableret mikrodialyseteknikken. Ved hjælp af en 300 µm fiber indsat i rottens hippocampus har vi vist, at der i forbindelse global iskæmi forekommer 8 fold stigning af glutamat og 3 fold stigning af aspartat og taurin koncentrationen. Arbejdet fortsætter ud fra den hypotese at glutamat og/eller aspartat-frigørelse under iskæmi har en »toksisk« virkning på dendritmembranen i de vulnerable CA-1 celler i hippocampus. Ved hjælp af fiberteknikken kan det undersøges om glutamatantagonister og calcium-»blokkere« har en beskyttende virkning på de neuroner, der ellers ødelægges efter iskæmi. (N. H. Diemer i samarbejde med H. Benveniste, M. Balslev Jørgensen samt J. Drejer og A. Schousboe, Biokemisk Institut A, Panum instituttet).

r) Autoradiografiske og histologiske undersøgelser af infarkter efter tillukning af a. cerebri media hos rotten. Vi har fundet nedsat gennemblødning og øget glukosefosforylering i infarktets randzone, hvor der forekommer subtotalt neurontab. Undersøgelserne fortsætter med klarlæggelse af de tidsmæssige ændringer af gennemblødningen og glukosefosforyleringen umiddelbart efter tillukningen af arterien, idet de histologiske forandringer tyder på, at iskæmizonen varierer. (M. Nedergaard i samarbejde med A. Gjedde og N. H. Diemer).

s) Kvantitative morfologiske studier af randzonen omkring hjerneinfarkter hos mennesker har vist, at der forekommer et neurontab i en ca. 0.5 cm bred zone. Disse undersøgelser fortsættes (M. Nedergaard i samarbejde med J. Astrup og L. Klinken).

Inviterede foredragsholdere:

Lektor N. H. Diemer har gæsteforelæst ved Karl Marx Universitet, Leipzig, oktober 1983.

Publikationer:

von Lubitz, D.K.J., Diemer, N.H.: Cerebral ischemia in the rat: Ultrastructural and morphometric analysis of synapses in stratum radiatum of the hippocampal CA-1 region. *Acta Neuropathol* (Berlin) 61, s. 52-60, Berlin 1983.

Christensen, D., Laursen, H., Klinken, L.: Prediction of recurrence in meningiomas after surgical treatment. A quantitative approach. *Acta Neuropathol* 61, s. 130-34, Berlin 1983.

Daugaard, S.: Ectopic meningioma of a finger. *J.*

- Neurosurg 58, s. 778–80, Washington 1983.
- Diemer, N.H.: Computerized image analysis of brain capillary network. Proceedings of the Colloquium on Mathematical Morphology, Stereology and Image Analysis, Diemer, N.H., s. 153–56, Praque, Czechoslovakia 1983.
- , von Lubitz, D.K.J.: Cerebral ischaemia in the rat: Increased permeability of post-synaptic membranes to horseradish peroxidase in the early postischaemic period. Neuropathology and Applied Neurobiology 9, s. 403–14, Blackwell Scientific Publications, London 1983.
- , von Lubitz, D.K.J., Johansen, F.F., Jørgensen, M.B., Benveniste, H., Drejer, J., Schousboe, A.: Ischemic damage of hippocampal CA-1 neurons. Possible neurotoxicity of glutamate released during ischemia. Acta Neurol Scand 67, s. 200, København 1983.
- : Cerebrovascular Diseases. 13th Princeton/Williamsburg Conference. Eds.: M. Reivich & H.I. Hurtig, N.H. Diemer, s. 199–212, New York 1983.
- Holck, S., Laursen, H.: Prolactinoma Coexistent with Granulomatous Hypophysitis. Acta Neuropathol. 61, s. 253–57, Berlin 1983.
- Johansen, F.F., Jørgensen, M.B., Diemer, N.H.: Resistance of hippocampal CA-1 interneurons to 20 min of transient cerebral ischemia in the rat. Acta Neuropathol. (Berlin) 61, s. 135–40, Berlin 1983.
- Juhler, M., Blasberg, R.G., Barry, D.I., Klinken, L., Fenstermacher, J.D., Paulson, O.B.: Temporal and spatial relationships between blood-brain barrier damage and perivascular inflammation in experimental allergic encephalomyelitis. J. Cerebr. Blood Flow Metab. 3, suppl. 1, s. 441–42, New York 1983.
- , Barry, D.I., Offner, H., Konat, G., Klinken, L., Paulson, O.B.: Blood-Brain and -Spinal Cord Barrier Permeability in Experimental Allergic Encephalomyelitis. Europ. Journ. Clin. Invest. 13, s. A22, 1983.
- Kjer, P., Jensen, O.A., Klinken, L.: Histopathology of eye, optic nerve and brain in a case of dominant optic atrophy. Acta Ophthalmologica 61, 1983, s. 300–12, København 1983.
- Laursen, H., Suzuki, R., Kuroiwa, T., Fenton, I., Klatzo, I.: Changes of cerebrovascular permeability in middle cerebral artery occlusion. Advances in the Biosciences, Ed. V. Stefanovich, s. 13–25, Oxford og New York 1982.
- Nedergaard, M., Klinken, L., Paulson, O.B.: Secondary brain stem hemorrhage in stroke. Stroke 14, s. 501–06, Dallas 1983.
- Owman, C., Andersson, J., Diemer, N.H., Fuxe, K.: Effect of ibotenic acid stereotactically injected into striatum of hippocampus on local blood flow and glucose utilization in rats. Wenner-Gren Center – International Symposium 39, Excitotoxins, Kj.
- Fuxe, Peter Roberts and Robert Schwarcz, Oxford 1983.
- , Andersson, J., Diemer, N.H., Fuxe, K., Hardeboe, J.E.: Effect of ibotenic acid stereotactically injected into striatum or hippocampus on local blood flow and glucose utilization in rats. J. Cerebr. Blood Flow Metabol. 3, s. 236–37, New York 1983.
- Svendgaard, N.A., Brismar, J., Delgado, T., Diemer, N.H.: The influence of the monoamine systems on the development of experimental cerebrovascular spasm in rats: An angiographical-, CBF- and metabolic study. J. Cerebr. Blood Flow Metab. 3, s. 55–56, New York 1983.
- Sørensen, S.A., Jensen, O.A., Klinken, L.: Familial aggregation of neuroectodermal and gastrointestinal tumors. Cancer 52, s. 1977–80, USA 1983.
- N. H. Diemer

2: Øjenpatologisk Institut

Historie:

Siden september 1941 har al øjenpatologi i Danmark været centraliseret, i begyndelsen på Rigshospitalets øjenafdelings laboratorium.

Den 1. oktober 1946 fandt den 1. lægeansættelse sted ved laboratoriet. Laboratoriet blev selvstændigt i 1959 med eget annuum, men lokalerne forblev på Rigshospitalets øjenafdeling, til det i 1966 overflyttedes til lokaler på Rigshospitalet, Tagensvej.

I 1972 fik laboratoriet institutstatus. I 1977 overflyttedes det til de nuværende lokaler i Teilum-Bygningen, Frederik V's Vej 11.

I 1978 oprettedes ved Københavns Universitet et ordinært professorat i øjenpatologi, der trådte i funktion d. 1.4.79.

Instituttet er ikke opstået hverken ved deling af et institut eller ved sammenlægning af flere institutter.

Stab:

Professor: O. A. Jensen. Lektor: J. U. Prause (tiltrådt 1.7.83). Konsulent: S. Ry Andersen (fratrådt 30.6.83).

Teknisk-administrativt personale: 4 heltidsbeskæftigede.

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsaktiviteter omfatter hovedsagelig okulær onkologi, hornhindelidelser og histopatologisk specialmetodik. Som eksempler på Institut-

tets 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 (O. A. Jensen, J. U. Prause & S. Ry Andersen).

Siden 1942 er disse tilfælde registreret i et manuelt register og fra 1980 registreres alle tilfælde på EDB (O. A. Jensen, J. U. Prause & Margit Johannessen). Baseret på det indkomne materiale fra fjernede øjne undersøges tumorer løbende histopatologisk, histokemisk og elektronmikroskopisk (O. A. Jensen & J. U. Prause).

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 receptors mulige tilstedeværelse i øjmelanomer påbegyndt (O. A. Jensen).

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

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 ætsskader. Sårerne 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. Nået til det centrale sår, kan cellerne frigøre vævsnedbrydende enzymer, ligesom de gør i normale betændelsesreaktioner. På grund af corneas avaskulære tilstand er mængden af enzymhæmmere, 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.

På projektets nuværende stadie har man kunnet anvise nye terapeutiske metoder, og de indtil nu opnåede resultater udgør basalmaterialet for et i 1983 indleveret disputatsarbejde (J. U. Prause).

Sjögren's syndrom:

Den næsthypigste 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 omtalt 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 medicaminas indflydelse på tåresekretionen 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 Ta (R. Manthorpe) og øjenafdelingen på Rigshospitalet.

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

En speciel musestamme med spontant opstående Sjögren-lignende sygdom (NZW-NZB-F₁ mus) er genstand for klinisk experimentelle undersøgelser, specielt af Bromhexin's (Boehringer Ingelheim) mulige terapeutiske virkning (H. L. Iversen, O. A. Jensen, J. U. Prause).

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 engangslinse, der kan bæres døgnet rundt i 14 dage, 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 (H. Iversen, O. A. Jensen, J. U. Prause) 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.

Conjunctival forurening hos Stålvalseværks-arbejdere:

Instituttet (O. A. Jensen, Helle Poulsen, J. U. Prause) foretager i samarbejde med J. Lundh (Det Danske Stålvalseværk) og O. Winding (Hygiejnisk Institut) undersøgelser over Stålvalseværks-arbejdernes slimhindebelastning ved kliniske tests, biokemiske undersøgelser af tårefilmen og scanning-elektromikroskopiske undersøgelser af tåreprøvers partikelindhold og deres indhold af tungmetaller.

Undersøgelse af vitrectomi-materiale:

Vitrectomi er en ret ny operationsmetode til fjernelse af uklarer 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 dettes 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 rekonstitutionering, fiksering og farvning af det mumificerede væv.

Undersøgelserne har foreløbig ført til forbedrede metoder, og med disse undersøges for tiden (Ry Andersen, J. U. Prause) mumificerede grønlandske øjne i samarbejde med J. Hart Hansen, Københavns Amts Sygehus i Gentofte.

Veterinær øjenpatologi:

Histopatologiske undersøgelser af øjensygdomme hos danske husdyr er meget begrænsede. Instituttet har derfor gennem en årrække haft samarbejde med Den kgl. Veterinær- og Landbohøjskole. Dette har i det forløbne år resulteret i, at dyrlæge H. H. Dietz fra februar har studeret øjenpatologisk teknik ved Instituttet med henblik på erhvervelse af licentiatgraden.

Publikationer:

- Andersen, S.R.: Vikaroplevelser i jysk landpraksis i 1944. Ophthalmolog 3, s. 16-17, København 1983.
- , Wilke, K.: Histopathology in botryomycosis-like panophthalmitis due to staphylococcus aureus. A light microscopic and electron microscopic study. Acta Ophthalmologica 61, s. 292-99, København 1983.
- , Geertinger, P.: Moselig i retsmedicinsk belysning. Dansk medicinhistorisk årbog 1982, Dansk medicinsk-historisk Selskab, Med.histor.Selskab på Fyn og Jydsk med.-historisk Selskab, s. 23-42, Herning 1983.
- Ehlers, N., Jensen, O.A.: Juxtapapillary retinal hemangioblastoma (angiomas retinæ) in an infant: Light microscopical and ultrastructural examination. Ultrastructural Pathology Vol. 3, s. 325-33, 1982.
- Eisgart, F., Gregersen, E., Prause, J.U.: Korttids corneabank a.m. Mc Carey-Kaufman. Ugeskrift for Læger vol. 145, s. 1224-28, København 1983.
- Jensen, J.E.: Localized amyloidosis in relation to conjunctival haemorrhagic lymphangiectasia and occlusion of the orbital veins. Acta Ophthalmologica 61, s. 254-60, København 1983.
- Jensen, O.A.: Malignant melanomas of the human uvea: 25-year follow-up. Ophthalmology Digest, International synopsis September 1983, s. 15, Princeton 1983.
- , Prause, J.U.: Malignant melanomas of the human uvea in Denmark. Incidence and a 25-year follow-up of cases diagnosed between 1943 and 1952. Intraocular Tumors, P.K. Lommatzsch & F.C. Blodi, s. 85-92, Akademie-Verlag, Berlin 1983.
- Kjer, P., Jensen, O.A., Klinken, L.: Histopathology of eye, optic nerve and brain in a case of dominant optic atrophy. Acta Ophthalmologica 61, s. 300-12, København 1983.

Magid, E., Frost-Larsen, K., Isager, H., Manthorpe, R., Prause, J.U.: Serum isoamylases in Sjögren's syndrome. *Scand. J. Rheumatology* 12, s. 129-32, 1983.

Prause, J.U.: Electroimmunoassay in a micromodification. *Handbook of Immunoprecipitation-in-Gel Techniques*, Nils H. Axelsen, s. 209-12, Blackwell Scient. Publ. Oxford London Edinburgh Boston Melbourne 1983.

- : Serum albumin, serum antiproteases and polymorphonuclear leucocyte neutral collagenolytic protease in the tear fluid of normal healthy persons. *Acta Ophthalmologica* 61, s. 261-71, København 1983.

- : Serum albumin, serum antiproteases and polymorphonuclear leucocyte neutral collagenolytic protease in the tear fluid of patients with corneal ulcers. *Acta Ophthalmologica* 61, s. 272-82, København 1983.

- : Serum antiproteases and polymorphonuclear leucocyte neutral collagenolytic protease in the tear fluid of patients with corneal ulcers treated with n-butylcyano acrylate glue. *Acta Ophthalmologica* 61, s. 283-91, København 1983.

- , Jensen, O.A.: Organization of the Danish centralized centre for patients with malignant choroidal melanomas. *Intraocular Tumors*, P.K. Lommatzsch, F.C. Blodi, s. 93-99, Akademie-Verlag, Berlin 1983.

Sørensen, S.A., Jensen, O.A., Klinken, L.: Familial aggregation of neuroectodermal and gastrointestinal tumors. *Cancer* 52, s. 1977-80, 1983.

Vangsted, P., Limpaphayom, P.: Dermoid of the cornea in association with congenital generalized fibromatosis. A case report. *Acta Ophthalmologica* 61, s. 927-32, København 1983.

O. A. Jensen

3: Patologisk-Anatomisk Institut

Historie:

En selvstændig lærestol i almindelig patologi og patologisk anatomi ved Københavns Universitet blev oprettet i 1843, og året efter blev mundtlig eksamination i disse fag indført ved lægeeksamen. Samtidig deltes Universitetets anatomiske samlinger i et normal-anatomisk og et patolog-anatomisk museum. Dette sidste kom til at danne udgangspunkt for det langt senere (1897) oprettede Patologisk-Anatomiske Institut.

Det patologisk-anatomiske museum var installeret i lokaler på det tidligere Kirurgiske Akademi. Forelæsningerne i patologisk anatomi blev holdt i et

auditorium, der var fælles for alle de lægevidenskabelige fag. Præparationer måtte ligeledes foretages i lokaler, der var fælles med andre fag. Præparater til undervisning og museum sendtes fra det Kgl. Frederiks Hospital, idet der ikke til lektoratet var knyttet retmæssig adkomst til autopsmateriale. Disse hårde vilkår blev bragt til ophør i 1863, da lektoren i patologisk anatomi opnåede tilladelse til at udføre sektioner på Frederiks Hospital, hvorefter der i 1873 blev truffet en fast ordning. I dette og andre teoretiske medicinske fag arbejdede man dog stadig hen imod en forbedring af de for undervisningen ganske utilfredsstillende forhold. Først i 1897 lykkedes det at få de mest påtrængende ønsker opfyldt, idet der indrettedes lokaler for teoretisk undervisning i et par gamle privathuse (Fredericiagade 18), der støttede op til det tidligere Kirurgiske Akademi. I forbindelse med dette oprettedes da det første *institut for patologisk anatomi*.

Dette bestod af 3 laboratorier, 4 små arbejdsrum for professoren og assistenter, et kontor og et bibliotek og 3 arbejdsrum for præparation. De systematiske forelæsninger var dog stadig henvist til det fælles auditorium, ligesom det gamle museum forblev i sin hidtidige form. Autopsierne udførtes i et lokale i det nærliggende Frederiks Hospital, idet professoren i patologisk anatomi fungerede som prosector ved dette hospital, bistået af sine assistenter.

Udvidelsen havde dog kun i ringe udstrækning afhjulpet pladsmangelen. Laboratorierne var små og på grund af installationen i et gammelt privathus meget primitivt udstyrede. Auditorium og museum var beliggende langt fra laboratorierne, og sektionsstuens beliggenhed på det Kgl. Frederiks Hospital i stedet for på selve instituttet vanskeliggjorde arbejdet. Ønsket om et moderne patologisk-anatomisk institut trængte sig derfor stadig på. Lederen af det midlertidige institut, professor Carl Lange, havde gennem flere år arbejdet for en fælles flytning og fornyelse af institutterne og hospitalet og ligesom efterfølgeren, professor Johannes Fibiger, udarbejdet skitser.

Den 10. marts 1903 vedtog rigsdagen forslag om oprettelse af et statshospital (Rigshospitalet) og nye lægevidenskabelige institutter, bl.a. for patologisk anatomi. Dette nye institut fuldførtes i 1910 i det nordøstlige hjørne af den grund, der optages af Rigshospitalet, med hovedindgang fra Frederik den Femtes vej.

I takt med udviklingen, såvel af den eksperimentelle patologiske anatomi som af de diagnostiske pato-anatomiske serviceydelser over for Rigshospitalet, blev pladsen på instituttet efterhånden for trang, og i forbindelse med bygningen af det nye Rigshospital blev det besluttet at lade opføre en ny bygning til de pato-anatomiske institutter og retsmedicinsk institut.

Byggeriet påbegyndtes i august 1973, og da byggegrunden omfattede det gamle institut, blev det nødvendigt midlertidigt at flytte til andre lokaliteter, den gamle fødselstiftelse, hvor institutterne havde til huse fra 1972-76.

Indflytningen i den nye institutbygning, som senere fik navnet »Teilum-Bygningen«, foregik omkring årsskiftet 1976-77, og den officielle indvielse fandt sted den 23. september 1977. Kort efter indflytningen blev de diagnostiske funktioner udskilt fra Universitetets patologisk-anatomiske institut, og de er siden varetaget af Rigshospitalets afdeling for patologi, som har til huse på 4. etage i »Teilum-Bygningen«.

Torben Schiødt

Stab:

Professorer: Torben Schiødt, Jakob Visfeldt. Forskningsprofessor: Lars-Inge Larsson. Lektorer: Ole Werdelin, Poul Faarup, Tove Nørgaard (orlov), Reidar Albrechtsen, Mogens Spang-Thomsen, Folmer Elling, Morten Nielsen, Keld Danø (orlov). Klinisk assistent: Svend Aage Engelholm (fratrådt 1.10.83). Seniorstipendiat: Lars Søgaard Nielsen. Kandidatstipendiat: Søren Buus, Peter Kristensen, Ulla Wewer, David Hougaard. Fondslønnede forskningsstipendiat: Nils Brünner, Lars Skriver, Jan Grøndahl Hansen, Peter A. Andreassen. Scholarstipendiat: Ellen Friche Nielsen. Tandlægestuderende: Peter Boy Andresen.

Teknisk-administrativt personale ansat ved Københavns Universitet: Heltidsbeskæftigede: 15. 22,86 t. ugl.: 3. 20 t. ugl.: 3. 17,14 t. ugl.: 2.

Teknisk-administrativt personale (lønnet af fonds m.m.): Heltidsbeskæftigede: 12. 30 t. ugl.: 1. 20 t. ugl.: 3. 16 t. ugl.: 1.

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsaktivitet omfatter fortsat 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 enzyms betydning for kræftcellers evne til at vokse ind i og nedbryde omliggende væv. Disse undersøgelser, der foretages i samarbejde med en række inden- og udenlandske forskere, omfatter biokemisk karakterisering af enzymerne, lokaliseringsundersøgelser og undersøgelser af deres syntese i kræftceller.

For det andet undersøges effekten af stråle-, hormon- og kemoterapeutisk behandling på humane

kræftsvulster, der er transplanteret til nøgne mus' inkompetente immunapparat. Endvidere undersøges mekanismerne for kræftsvulsters resistens imod visse kemoterapeutica. Der gennemføres desuden kliniske studier af stråleinduceret cancer.

For det tredje foretages morfologiske 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 blommesætkceller 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 blommesætkceller, tilbageblivende germinale celler i blommesækken eller, som beskrevet hos mennesker, ved en embryologisk differentiering af primitive multipotente embryonale carcinomceller.

Ved instituttet foretages tillige undersøgelser over ACTH-relaterede og opioide peptider samt polyaminer, bl.a. med henblik på den kliniske anvendelighed af specielle polyaminer ved cancerdiagnostik.

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 enzyatiske 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 porcin nephropathi. Disse undersøgelser har komparativ betydning, idet ochra-

toxin, der er varmestabil, forekommer i den humane fødekæde.

Ultrastrukturelle undersøgelser foretages i samarbejde med eksperimentelt arbejdende patologer og kliniker. Undersøgelserne omfatter dels ultrastrukturen af ciliebærende celler fra luftvejene hos patienter med nedsat ciliefunktion, dels undersøges urinvejsepithellets optagelse af jodholdige røntgenkontrastmidler ved hjælp af røntgenanalyse på elektronmikroskopisk niveau og dels den immun-histokemiske lokalisering af murin plasminogen aktivator under anvendelse af cryoultramikroteknik. Endvidere foretages elektronmikroskopiske undersøgelser af de abnorme celler i carcinoma in situ testis hos mennesker.

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 syntese.

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:

Ekstracellulær proteolyse og vævsdestruktion ved cancer.

(P. A. Andreasen, P. B. Andresen, K. Danø, J. G. Hansen, J.-Y. Huang, P. Kristensen, L. S. Nielsen, L. Skriver).

Proteolytiske enzymer, der nedbryder den ekstracellulære matrix, synes at spille en central rolle for vævsdestruktion både i den normale organisme og i forbindelse med cancer. Bedst undersøgt er i denne sammenhæng de processer, der leder til dannelsen af det trypsinlignende enzym plasmin. Dets inaktive forstadium plasminogen udgør et reservoir af proteolytisk aktivitet, der kan mobiliseres lokalt, ved at cellerne udskiller aktivatorer, som ligeledes er proteolytiske enzymer. Tumorbiologisk laboratoriums arbejde har især drejet sig om undersøgelser af plasminogenaktivatorer udskilt fra cancerceller. For en mere detaljeret beskrivelse af baggrunden for arbejdet henvises til årbogen for 1982.

Undersøgelser, der viste, at en murin plasminogen

aktivator af urokinasetypen udskilles fra sarcom-virus transformerede celler som et inaktivt proenzym, er videreført, og det er påvist, at det samme er tilfældet for to typer af humane plasminogen aktivatorer (urokinase-typen og vævsaktivator), der udskilles fra henholdsvis glioblastom- og melanomceller. I alle tilfælde består det inaktive proenzym af én peptidkæde, der ved begrænset proteolyse med plasmin omdannes til den aktive form, der består af to peptidkæder, der holdes sammen af én eller flere disulfidbroer. Disse fund peger på, at plasminogen aktivatorer generelt udskilles som inaktive proenzym, således at de processer, der leder til plasminmedieret ekstracellulær proteolyse, har karakter af kaskadereaktioner med mindst tre trin. Påvisningen af proenzymerne kan få central betydning for forståelse af, hvordan den plasminmedierede proteolyse reguleres. Endnu ukendte initierede faktorer må være nødvendige for at sætte processerne i gang, og man søger nu at identificere sådanne faktorer. Metodologisk har påvisningen af proaktivatorerne haft den betydning, at modstridende resultater har kunnet forklares ved, at aktivering af proaktivatorerne på en hidtil ukontrolleret måde har influeret på måleresultaterne. Ved SDS-polyakrylamid gel elektroforese efterfulgt af immunblotting er det vist, at de én-kædede proenzym er den form, hvori plasminogenaktivatorerne som regel findes i vævene, intracellulært såvel som ekstracellulært.

En udvikling af monoclonale antistoffer imod human plasminogenaktivator af urokinase-typen er videreført, således at der nu er udviklet 5 forskellige antistoffer, der har forskellige egenskaber med hensyn til affinitet, enzymhæmning og anvendelighed til enzymoprensning og immuncytokemi. Vi har endvidere udviklet og karakteriseret monoclonale antistoffer imod human vævsaktivator. For begge typer af aktivatorer har dette ledt til affinitetsoprensningsprocedurer, der både er meget enkle, giver et højt udbytte og er skånsomme. Sidstnævnte har været af afgørende betydning for den nævnte påvisning af proenzym. Med anvendelse af de monoclonale antistoffer er der ved hjælp af ELISA princippet udarbejdet meget følsomme målemetoder for begge de to typer af aktivatorer. Dette er af speciel betydning, fordi det muliggør en samtidig og nøjagtig måling af både proenzym og aktivt enzym.

De monoclonale antistoffer imod human plasminogenaktivator af urokinasetypen har vist sig velegnede til immunhistokemisk påvisning af enzymet i ikke-fikserede dyrkede celler. De hidtil udviklede monoclonale antistoffer viste sig derimod uegnede til at farve fikserede vævssnit. Ved immunisering af kaniner med enzympræparationer, der var højt oprenset ved affinitetskromatografi med de monoclonale antistoffer, er der derfor udviklet polyklonale antistoffer. Disse antistoffer har vist sig velegnede til im-

munocytokemisk farvning af fikserede vævssnit, hvilket foreløbig har ledt til påvisning af, at endothelceller i humane vener og mindre arterier indeholder vævsplaminogenaktivatorer, men ikke urokinase-type plasminogenaktivator. Med anvendelse af tidligere udviklede polyklonale antistoffer imod murin urokinase-type plasminogenaktivator er forekomsten af dette enzym kortlagt i den normale mus. Enzymet findes i en række veldefinerede celletyper, og dets lokalisation er i flere tilfælde forenelig med den antagelse, at enzymet deltager i vævsdestruktion, medens den i andre tilfælde peger på, at det formentlig også har andre funktioner. Det er bemærkelsesværdigt, at heller ikke i musen findes urokinase-type enzymet i endothel. Immunocytokemiske undersøgelser af den stærkt invasivt voksende murine Lewis lung tumor har vist, at urokinase-type aktivatorer findes i denne tumor ekstracellulært såvel som i tumorcellerne, at enzyemmængden specielt er stor de steder i tumorer, hvor der ud fra morfologiske kriterier tilsyneladende sker en aktiv vævsdestruktion.

Dele af arbejdet er foregået i samarbejde med Jesper Zeuthen, Novo Forskningscenter, K. Kaltoft, Institut for Human Genetik, Århus Universitet, L.-I. Larsson, histopatologisk afdeling, E. Dabelsteen, Københavns Tandlægehøjskole, H. Birkedal-Hansen, University of Alabama, og L. Wilson, University of Cape Town.

Ekspérimentel resistensudvikling mod cancer kemoterapeutika:

(Ellen Friche, Keld Danø).

Ekspérimentelle undersøgelser af mekanismerne ved resistensudvikling imod nogle af de mest anvendte cancer kemoterapeutika (anthracykliner og vinca alkaloider) har indikeret, at der sker en udskillelse af disse stoffer fra resistente cancerceller. Der er blevet identificeret en række stoffer, der i ekspérimentelle systemer kan modvirke udskillelsen og derved resistensen, således at de kan anvendes som »chemosensitizers«. Desuden er der blevet identificeret analoger til anthracykliner, der ikke udskilles eller udskilles i lavere grad og derfor kan forventes også at hæmme væksten af resistente tumorceller.

Dette arbejde er udført i samarbejde med Torben Skovsgaard og Nis I. Nissen, Finseninstitutet, og A. DiMarco, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milano.

Strålepatologisk laboratorium:

(M. Spang-Thomsen, J. Visfeldt, Sv. Aa. Engelholm og Nils Brünner).

I dette laboratorium foretages ekspérimentelle undersøgelser af effekten af stråle-, kemo- og hormone-

rapi på heterotransplanterede humane maligne tumorer. Endvidere udføres kliniskpatologiske 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, Institut for Human Genetik, karakteriseres tumorernes makroskopiske vækst matematisk på basis af Gompertz funktion. Denne vækstbeskrivelse har vist sig velegnet til hurtig kontrol af tumorernes vækststabilitet under serietransplantation i modelsystemet og som reference i terapiforsøg. Endvidere simplificeres beregning af terapi-induceret vækstforsinkelse (growth delay), der er et mål for behandlingseffekt.

Tumorernes cellekinetik studeres med flow-cytmetrisk DNA analyse, som udføres i samarbejde med dr. Lars V. Vindeløv, Medicinsk afdelings laboratorium, Finseninstitutet. Denne metode giver meget hurtigt statistisk signifikante oplysninger om tumorcellernes DNA-indhold og om cellernes procentuelle fordeling på celleyklus faserne. For behandlede tumore giver sekventielle flow-cytmetriske analyser endvidere værdifulde oplysninger om terapi-inducerede ændringer i tumorernes cellekinetik. Det statistiske arbejde, som er forbundet med den flow-cytmetriske metode, forestås af cand.stat. I. J. Christensen, Finsenlaboratoriet.

Tumorernes cellekinetik studeres endvidere med procentmærket mitose teknik efter inkorporering af ³H-mærket thymidin. Denne metode supplerer den flow-cytmetriske DNA-analyse, idet den giver oplysning om cellegenerationstid og varigheden af de enkelte celleyklus faser, samt de nødvendige oplysninger for beregning af celletab og vækstfraktion. Computerbehandling af disse data udføres i samarbejde med G. G. Steel, Institute of Cancer Research, London.

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.

De heterotransplanterede tumorer underkastes regelmæssigt kromosomanalyse for at sikre, at tumorerne i modelsystemet har bevaret deres humane kromosom konstitution. Kromosomanalyse anvendes endvidere som et væsentligt led i karakteriseringen af tumorerne. Analyserne udføres af dr. N. Tommerup, Kennedy-institutet.

Humane brystcancere er etableret på nude mus

med henblik på hormonterapeutiske studier. Disse tumorers steroidhormon receptorer (østrogen og progesteron) undersøges i samarbejde med dr. Hans Skovgaard Poulsen, Kræftforskningsinstituttet, Århus.

Foruden at studere tumorerne *in vivo* på nude mus er en række af tumorerne etableret som vævskulturer *in vitro*. I terapiundersøgelser anvendes *in vitro* teknikken i kvantitativ bestemmelse af det terapi-inducerede celledrab (clonogenic assay). Til denne metode er udviklet en teknik, med hvilken solide tumorer disaggregeres til monocellulære suspensioner. Teknikken sikrer et konstant, højt og repræsentativt celledrab, hvilket er en væsentlig forudsætning for pålideligheden af resultaterne af den efterfølgende *in vitro* dyrkning.

I kemoterapeutiske studier anvendes *in vitro* teknik til udvikling af en korttids sensitivitetstest baseret på flowcytometrisk DNA-analyse.

De stråleterapeutiske studier (M. Spang-Thomsen) er udført på et malignt melanom, på et koloncarcinom samt på småcellede anaplastiske lungecarcinomer. Dosimetrisk målinger og beregninger udføres af civilingeniør A. Nybo, Radiofysisk afdeling, Finseninstituttet.

Resultaterne har vist, at anvendelse af vækstkurver, flow-cytometrisk DNA-analyse og procent mærket mitose teknik er komplementære i beskrivelsen af den terapeutiske effekt. Gompertz vækstkurverne er velegnede til beregning af bestrålingseffekt på growth delay og på vækstraten under genvækst. Flow-cytometrisk DNA-analyse kræver ingen tumorgenvækst og giver en hurtig beskrivelse af bestrålings effekt på det cellulære niveau, specielt om eventuel stråle-induceret cellulær synkronisering og om den cellulære redistributionstid (den tid, der går indtil de stråle-inducerede cellekinetiske forandringer er klinget af). Disse parametre kan ikke opnås *in vivo* ved nogen anden teknik og kan begge anvendes i planlægningen af rationel terapi for individuelle tumorer.

De kemoterapeutiske studier (Svend Aage Engelholm) udføres fortrinsvis på småcellede anaplastiske lungecarcinomer. En række tumorer er etableret *in vivo* og *in vitro*, og effekten af forskellige kemoterapeutika beskrives på basis af vækstkurver, flow-cytometrisk DNA analyse samt ved clonogenic assay. Resultaterne anvendes i udviklingsarbejde med den omtalte *in vitro* sensitivitetstest. De hidtidige resultater indikerer, at metoden kan udvikles til en klinisk anvendelig kemosensitivitetstest.

Hormonterapi eksperimenter (Niels Brüner) udføres på mammacarcinomer. For at kunne dosere de anvendte hormoner nøjagtigt transplanteres tumorerne til kastrerede hanmus, som herefter hormonsubstitueres med de ønskede doser. Serum-hormonkoncentrationen under behandling kontrolleres ved

radio-immunoassay, der foretages i samarbejde med cand.scient. B. Svenstrup, Seruminstitutet. Resultaterne har vist, at østrogenbehandling i følsomme tumorer inducerer specifikke cellekinetiske ændringer, som kan demonstreres med flow-cytometrisk DNA analyse få dage efter behandlingens start. Disse resultater indikerer, at flow-cytometrisk DNA analyse kan være et værdifuldt supplement til receptoranalyse som metode til udvælgelse af brystkræftpatienter til hormonterapi.

Basalmembrankomponenten laminin:

(R. Albrechtsen og U. Wewer).

Basalmembranen (BM) er en ekstracellulær matrixstruktur, der bl.a. adskiller en række forskellige epiteliale, mesoteliale og endoteliale celler fra det underliggende bindevæv. Forskellige undersøgelser har vist, at BM er opbygget af kollagener, non-kollagener og proteoglykaner. Traditionelt har det imidlertid været vanskeligt at studere dens enkelte komponenter i detaljer – bl.a. på grund af dens uopløselighed. Anvendelse af eksperimentelle tumorer hos mus og rotter har været overordentlig nyttig, og nye basalmembrankomponenter er på denne baggrund blevet identificeret og isoleret. Blandt de non-kollagene BM-komponenter er laminin bedst karakteriseret. Dette højmolekylære glycoprotein Mr = 950 kDa blev først isoleret fra mus af Chung et al. 1977-1979 fra en teratocarcinom-deriveteret cellelinje, af Timpl et al. 1979 fra EHS-tumoren og senere bl.a. af forfatterne et al. fra vor eksperimentelt inducerede yolk sac carcinom L2 i rotter (1981-1983).

Laminin har en karakteristisk mobilitet ved SDS-polyacrylamid gel elektroforese med et øvre bånd, MW 400 kDa og et nedre dobbelt bånd, MW 200 kDa. Kulhydratdelen udgør 13 %. Elektronmikroskopisk ses »rotary shaddowed« laminin udbygget som et kors, med flere globulære domæner, hvortil forskellige funktioner menes lokaliseret. Forfatterne et al. har nyligt med anvendelse af monoklonale antistoffer isoleret den humane ækvivalent. De isolerede polypeptider udviste stor lighed med laminin fra mus- og rottetumorerne bl.a. vurderet ved deres aminostyresammensætning og ultrastrukturelt ved »rotary shaddowing«. Laminins biologiske funktion er ikke endelig klarlagt. Flere undersøgelser indikerer, at laminin er et adhæsions-protein. For tiden arbejdes der på at påvise tilstedeværelse af laminin/lamininfragmenter ved forskellige sygdomme. Det forventes, at undersøgelser af laminin og andre basalmembrankomponenter (type IV kollagen, heparan sulfat proteoglykan, entactin) vil bidrage til yderligere forståelse af de processer, der udskiller sig i basalmembranområdet under normale og patologiske tilstande.

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:

(S. Holck og T. 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. Variation inden for denne gruppe bestemmes, tumorerne anaplasi graderes og lymfocyt/plasmacelle-infiltrationens betydning for diagnosen og især for patientens prognose vurderes.

B. Immunologi:

(O. Werdelin og S. Buus).

Evnen til at udføre et immunsvaret på almindeligt forekommende antigener er arveligt styret. De pågældende gener benævnes immunresponsgener, og er identiske med generne, der koder for individets vævstype. Formålet med laboratoriets indsats er at klarlægge hvordan immunresponsgenerne kontrollerer immunsvaret. Arbejdshypotesen er, at dette sker ved at immunresponsgenerne styrer makrofager og makrofag-lignende cellers nedbrydning af fremmede antigener. Vi forestiller os, at immunresponsgenernes genprodukter, Ia molekylerne, fungerer som primitive receptorer over for fragmenter af antigener, og beskytter disse fragmenter imod proteolytisk nedbrydning. Resultatet heraf er, at makrofagen efter optagelse af et antigen beholder visse af antigenets determinanter, men ikke andre. De beskyttede determinanter »præsenteres« af makrofagen til immunsystemets T lymfocytter, hvorefter immunsvaret kan gå sin gang.

Vi har tidligere vist, at kemisk nært beslægtede antigener konkurrerer om et receptorlignende molekyle i makrofagen, og dette er nu bekræftet af andre.

I det forløbne år har vi vist, at inhibitorer af makrofagens proteolytiske enzymer blokerer immunsvaret over for proteinantigener. Dette bekræfter resultater opnået af andre i løbet af det sidste år. I fortsatte undersøgelser af konkurrence mellem kemisk beslægtede antigener om receptorlignende molekyler i makrofager har vi fundet evidens for, at sådan konkurrence optræder mellem andre antigener end de oprindeligt undersøgte. Dette kan tages til indtægt for, at antigen konkurrence på makrofagniveau er et almindeligt fænomen.

Tilbage står at undersøge nedbrydningsmønstret for et veldefineret proteinantigen i makrofager af forskellig immunrespons genotype. Vor arbejdshypotese postulerer, at nedbrydningsmønstret vil være forskelligt. Disse forsøg er påbegyndt. Indtil nu har vi ikke fundet sådanne forskelle. I det kommende år agter laboratoriet at udvide sit arbejdsområde med undersøgelser af immunregulation i vævskultur, specielt den rolle som T suppressor celler spiller for antistofproduktion.

Vor udforskning af immunresponsgenernes grundlæggende funktion skal ses på baggrund af disse gængs dybtgående kontrol af immunreaktioner. En indsigt i naturen af denne kontrolmekanisme vil give os mulighed for at manipulere immunreaktioner efter vore formål. Dette vil kunne få betydning for forebyggelse og behandling af en række sygdomme og transplantationsreaktioner, som vides også at være under kontrol af immunresponsgener.

*C. Nefrologi:**Eksperimentelle undersøgelser over nyrens lymfedrænage:*

(P. Faarup og M. Kennedy).

Undersøgelserne omfatter en vurdering af lymfekarrene forløb i nyrebarken hos rotter. Dette forløb er i høj grad ukendt, da man tidligere har manglet eget 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 lokaliserings-undersøgelser 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 enzymsystems cellulære lokalisation og aktivitet.

Mykotoxiner:

(F. Elling).

Mykotoxiner produceres af skimmelsvampe. Skimmelsvampene kan vokse på korn- og madprodukter, som derved kontamineres med disse giftstoffer. Ochratoxin A er et mykotoxin med en kraftig nyrebeskadigende effekt. Dette toxin forekommer jævnligt i dansk byg og dermed i danske svin. Da toxinet ikke nedbrydes ved varmebehandling, vil det optræde i den humane fødekæde. I samarbejde med dr. E. Lillehøj, New Orleans, USA, dr. F. Størmer og dr. M. S. Thomassen, Oslo, Norge, foretages der undersøgelser med henblik på at belyse de tidlige ultrastrukturelle nyreskader hos svin, samt at vurdere levers og nyrsers evne til at nedbryde toxinet.

D. Ultrastrukturelle undersøgelser:

Kollagen dannelse:

(F. Elling).

Ehlers-Danlos syndromet er en sygdom, der er karakteriseret ved en arvelig betinget forkeert udvikling af kollagen i bindevævet. Huden får øget strækbarhed, og der er en dårlig sårheling. Denne sygdom er også konstateret i mink, som anvendes i modellforsøg. Dette arbejde udføres i samarbejde med Statens Husdyrbrugsforsøg, Landbohøjskolen og Dansk Pelsdyravlerforening.

Foreløbige undersøgelser har vist, at leverikter kan stimulere bindevævsdannelse, selvom ikterne ikke fysisk er tilstede i leveren. Dette tyder på, at leverikterne producerer et stof, der stimulerer bindevævsdannelsen. Det eksperimentelle arbejde udføres i samarbejde med lektor, dr.med.vet. E. Bindseil, Landbohøjskolen og overlæge, dr.med. F. Rank, Amtssygehuset, Herlev.

Elektronmikroskopisk røntgenmikroanalyse af intracellulære metaller og andre grundstoffer:

(M. H. Nielsen i samarbejde med forskellige patologiske afdelinger).

Undersøgelsen er en fortsættelse af tidligere års undersøgelser af bl.a. metalsaltes betydning for patologiske forandringer i bindevævet omkring kunstige hofteled hos patienter med invaliderende ledfibrose, og af intracellulære metalsalte i granulomer udviklede i huden som følge af gentagne injektioner i forbindelse med immunologisk desensibilisering. Det er uvist hvorfor disse forandringer kun optræder hos en

del af patienterne, som er udsat for normalt vævsvenlige metalforbindelser.

Røntgenmikroanalyse er også brugt til at påvise intracellulært jern – som ferritinpartikler – i den materielle del af svinets placenta (samarbejde med cand.med.vet. Vibeke Dantzer, Anatomisk afdeling, Den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole). Hos svinet secernerer dele af det materielle uterus epithel et jernholdigt sekret, som benævnes uteroferrin.

Røntgenmikroanalyse bestemmelse af den intracellulære lokalisation af jern, støtter de histokemiske og elektronmikroskopiske morfologiske fund af ferritin i celler med hormonal reguleret jerntransport, idet ferritin optræder i de strukturer, som vides i andre secernerende celler at tilhøre det endocytotiske-lysosomale system.

Elektronmikroskopisk undersøgelse af humant endometrium omkring implantationstidspunktet in vivo og in vitro:

(M. H. Nielsen i samarbejde med Svend Lindenberg og dr.med. Jørgen Glenn Lauridsen, Gynækologisk afdeling, RH, professor, dr.med. Jørgen Falck-Larsen, Gynækologisk afdeling, KAS Herlev, overlæge, dr.med. Fritz Rank og overlæge Bo Hainau, patologisk afdeling, KAS, Herlev).

Undersøgelsen indgår som et led i et større projekt, der har til formål at øge det nuværende beskedne kendskab til implantationsprocessen hos mennesket. Dette skal ses i lyset af den voksende brug af in vitro befrugtning og embryo-overførsel også i behandlingen af infertilitet og at problemer af ukendt art ofte forhindrer at det extrauterint befrugtede æg kan implanteres i den pågældende kvindes uterus slimhinde. De elektronmikroskopiske undersøgelser har indtil nu været brugt til at karakterisere de normale ændringer af uterus slimhinden samtidig med ægøsning og normal implantation, ligeledes ved kontrol og karakterisationen af endometrievævskulturer i forbindelse med in vitro befrugtning af de humane æg.

Elektronmikroskopisk undersøgelse af kapillær permeabiliteter i meninges og cortex cerebri hos mus med lymfocytær choriomeningitis virus infektion:

(M. H. Nielsen i samarbejde med lektor, dr.med. O. Marker, Medicinsk Mikrobiologisk Institut, og lektor, dr.med. N. H. Diemer, Neuropatologisk Institut, Københavns Universitet).

Intracerebral infektion med LCM virus hos mus giver anledning til en dødelig forløbende infektion, som bl.a. er karakteriseret ved voldsomme krampeanfald. Årsagen til disse har været tilskrevet cerebralt ødem. Ved hjælp af peroxydase injiceret i karbanen har vi vist, at der kun er øget karpermeabilitet og ødem i en smal bræmme svarende til meninges og

chorioidea, medens hovedparten af cerebrum ikke er ødematøs. Undersøgelse lader formode, at den øgede karpermeabilitet skyldes »utætte« junctions mellem endothelcellerne, selvom sådanne ikke direkte er iagttaget.

E. Hormonforskning m.v.:

Cybernetikforskning:

Biosyntese, sekretion og fysiologisk betydning af ACTH-relaterede opioide peptider:

(L.-I. Larsson, K. Stengaard-Pedersen, B. Gesser).

Studierne udgør en fortsættelse af vort tidligere fund af ekstrahypofysært ACTH. I såvel hypofyse som i hjerne, maveslimhinde og tyndtarm biosyntetiseres ACTH i form af en 31.000 d precursor, der udover ACTH også indeholder multiple andre biologisk aktive peptidsekvenser (γ MSH, β lipotropin, α endorfin, α MSH og CLIP). Den intracellulære proteolytiske spaltning og enzymatiske derivatisering af denne store precursor er imidlertid forskellig fra væv til væv, således at forskellige peptider med forskellige funktioner dannes. Vi arbejder med ved biokemiske, histokemiske og fysiologiske studier at optrælle disse peptiders dannelse, lokalisation og funktion.

I mavetarmkanalen coeksisterer ACTH- og β -endorfinrelaterede peptider med gastrin i de såkaldte G-celler og type III-celler. Vore biokemiske undersøgelser har påvist, at den fælles ACTH-precursor i disse celler omdannes til små biologisk aktive peptider, der mangler binyrebarkstimulerende evner men i stedet besidder lipotrope, melanotrope og α -cellestimulerende funktioner. Af særlig interesse er forekomsten af disse celler af lav-molekylære β endorfinfragmenter, der har udtalte opioide virkninger, og der eventuelt kan udgøre en del i et indre »feeding-reward« system.

Coeksistens af gastrin og ACTH- β endorfin er ikke begrænset til mave-tarmkanalen men ses også i hypofysen. I studier i samarbejde med professor Jens Rehfeld (klinisk-kemisk afd., CL, Rigshospitalet) og professor Niels Thorn (Medicinsk-Fysiologisk Institut C) er det lykket os at påvise forekomst af gastrin i såvel hypofyselappens ACTH-celler som i hypofyselmellelappens MSH-celler. I såvel hypofysen som i mave-tarmkanalen synes en parallelisme mellem den proteolytiske processing af gastrin- og ACTH-precursorerne at foreligge. Således dannes udfra begge precursorer store og uderivatiserede fragmenter i hypofyseforlappen (ACTH (1-9), β lipotropin, β endorfin, gastrin-34, usulfateret gastrin-17), mindre og derivatiserede fragmenter i mellemlappen (α MSH, CLIP, N-acetyleret β endorfin og fragmenter heraf, sulfateret gastrin-17) og endnu mindre derivatiserede fragmenter i maveslimhinden (CLAP, småmole-

kylære endorfin-fragmenter og N-terminale ACTH-fragmenter, gastrin-17, gastrin-14, gastrin-6/4). Om denne parallelisme skyldes separate eller fælles enzymsystemer er endnu ukendt. Af interesse er dog, at såvel gastrin- som β endorfin-komponenter i maveslimhinden frekvent er sulfaterede.

Disse studier, sammenholdt med resultater fra andre peptid-hormonsystemer, peger på, at kroppen udnytter det samme startmateriale (precursoren) til multiple funktioner. Dette fænomen er velkendt indenfor steroid- og aminhormonforskningen, hvor forskellige enzymsystemer i forskellige celletyper omdanner det samme precursormateriale til sekretoriske slutprodukter med vidt forskellige fysiologiske funktioner. Påvisningen af, at denne mekanisme også forefindes i peptidhormonsystemet, vil muliggøre dels en bedre forståelse af kroppens basale reguleringsmekanismer og dels tilbyde nye terapeutiske midler, der kan udvindes ved spaltning/derivatisering af velkendte hormoner.

Distribution og karakteristika af opioide peptider (enkefalin, endorfiner) i det centrale og perifere nervesystem:

(K. Stengaard-Pedersen, D. Theodosis, L.-I. Larsson).

Ved hjælp af velkarakteriserede antistoffer mod met-enkefalin, leu-enkefalin, β endorfin og relaterede peptider har vi kortlagt distribution af fire typer opioide nerver i det centrale og perifere nervesystem. Der foretages nu dybtgående studier af disse nerver dels i hjernens hippocampusdel, hvor de opioide peptider og cholecystokinin, bl.a. genfindes i mossy fiber-systemet og i neurohypofysen, hvor opioide peptider og cholecystokinin coeksisterer med de kendte baglapshormoner, oxytocin og vasopressin. Hypofysestudierne, der foretages i samarbejde med professor N. Thorn (Medicinsk-Fysiologisk Institut C), involverer især genetisk vasopressin-deficiente Brattleboro rotter og subcellulær lokalisation ved immunelektronmikroskopi.

Polyaminer og γ -aminosmørsyre:

(D. M. Hougard, L.-I. Larsson, B. Gesser).

Ved hjælp af to nyudviklede cytokemiske metoder for påvisning af polyaminerne spermidine og spermine er det lykket os at detektere høje koncentrationer af disse molekyler i cancerceller og i mange normale sekretoriske cellesystemer (neuroner, eksokrine, endokrine celler). De fluorescens-cytokemiske studier kombineres med autoradiografiske undersøgelser efter tilførsel af polyamin-precursoren ^3H -putrescine og med biokemiske polyamin-analyser. I øjeblikket undersøges metodernes anvendelighed i cancerdiagnostikken. Herudover undersøges en relativ nyopdaget biosyntetisk pathway fra polyaminer til γ -ami-

nosmørsyre (GABA). Det er muligt, at polyaminer ikke alene har intracellulære virkninger på proteinsyntese og DNA syntese, men også besidder intercellulære virkninger bl.a. i kraft af de novo-syntese af GABA.

F. Andre undersøgelser:

Knoglenedbrydning:

(F. Elling i samarbejde med afdelingsleder dr.med. vet. K. B. Pedersen, Statens Veterinære Serumlaboratorium).

Atrofisk rhinitis hos svin har været kendt siden 1830, og er karakteriseret ved at muslingebeenene i næsen forsvinder, samt ved at dyrene vokser langsommere.

Sygdommen optræder overalt i svineproducerende lande og har påført svineproducenterne store økonomiske tab. Årsagsforholdene ved sygdommen har indtil fornylig været ukendte.

I 1981 blev det imidlertid vist, at toxin-producerende *Pasteurella multocida* stammer kan reproducere sygdommen. Vi har vist, at muslingebeenene kan forsvinde i løbet af 14 dage efter inokulation med *P. Multocida*-stammer i nyfødte grises næsebor. Nedbrydningen af muslingebeenene sker ved en øget aktivitet af osteoclaster uden andre beskadigelser af muslingebeinet. Regulationen af osteoclast-aktivitet er generelt set ikke klarlagt. Vort modelsystem tillader imidlertid undersøgelser af *P. Multocida* toxiners evne til osteoclastaktivering under kontrollerede betingelser. *P. Multocida* toxiners »toxicitet« undersøgelse ved en hudprøve i marsvin. Toxinernes styrke udtrykkes i evnen til at fremkalde nekrose. Ved inddrypning i næsebor ses der imidlertid ingen nekrose, men udelukkende en aktivering af osteoclast-aktiviteten. Dette kunne tyde på, at der er tale om flere toxiner med forskellig effekt. Dette søges opklaret ved hjælp af immunhistokemiske og elektronmikroskopiske undersøgelser. Knoglenedbrydningen med ukendt årsagsforhold ses ved flere sygdomme hos mennesker, hvorfor undersøgelserne også har komparativ betydning.

Experimentel reproduktion af rheumatoid pleuritis hos mus: (P. Faarup, P. Faurschou, O. Winding, V. Hegedüs, K. Kimura, B. Federspiel og M. H. Nielsen).

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. Undersøgelserne fortsættes på større dyr med henblik på at belyse klinisk experimentelle relationer.

Variationer i glucose koncentrationen i pleurale effusioner indeholdende Rheumatoid Arthritis-celler:

(P. Faurschou).

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 glucosekoncentrationen 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 tilgrundsiggende lidelser.

Redaktionsvirksomhed:

Professor, dr.med. Jakob Visfeldt er managing editor ved Acta Path. Microbiol. Scandinavica.

Lektor, dr.med. Morten Nielsen har været medredaktør ved udgivelsen af abstracts fra et symposium holdt i København om »Kartagensens Syndrome and Abnormal cilia« maj 1982.

Gæster:

Dr. Kenjiro Kimura, 2. dept. Int. Med. University Hospital, Tokyo, har været gæst ved instituttet indtil 1.9.1983.

Dr. Maurizia Clerici, Osp. S. Carlo Borromeo, Milano, har været gæst ved instituttet fra 1.9.1983.

Publikationer:

Andreasen, P.A.: Aqueous two-phase partition studies of glucocorticoid receptors exposed to limited trypsinization. Molecular and Cellular Endocrinology 30, s. 229-39, London 1983.

Andreasson, B., Bock, J.E., Strøm, K.V., Visfeldt, J.: Verrucous carcinoma of the vulval region. Acta Obstet Gynecol Scand 62 (1983), s. 183-86, København 1983.

Bertheussen, K.J., Holck, S., Schiødt, T.: giant cell lesion of bone of the hand with particular emphasis on giant cell reparative granuloma. The Journal of Hand Surgery Vol. 8, No. 1, s. 46-49, The C.V. Mosby Company, U.S.A. 1983.

Brunner, N., Spang-Thomsen, M., Vindeløv, L.L., Nielsen, A.: Effect of 17 β -estradiol on growth curves and flow cytometric DNA distribution of two human breast carcinomas grown in nude mice. Br.J.Cancer 47, s. 641-47, London 1983.

-, Spang-Thomsen, M., Vindeløv, L.L., Nielsen, A., Engelholm, S.A.: Detection of endocrine responsiveness by flow cytometric DNA analysis in

- experimental human breast cancer. Recent Results in Cancer Research Volume 90. Eds. S. Brunner, B. Langfeldt &, s. 200-04, Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg, New 1984.
- Buus, S., Werdelin, O.: Competition of chemically related antigens for presentation by accessory cells to T cells requires expenditure of metabolic energy by the accessory cells. *Scand. j. Immunol.* 18, s. 561-66, 1983.
- Cetti, R., Reuther, K., Hansen, J.P.H., Schiødt, T.: Amyloid Tumor of the Breast. *Danish Medical Bulletin* Vol. 30, No. 1., s. 34-35, København 1983.
- Danielsen, E.M., Cowell, G.M., Poulsen, S.S.: Biosynthesis of intestinal microvillar proteins. Role of the Golgi complex and microtubules. *Biochemical Journal* 216, s. 37-42, London 1983.
- Danø, K., Skovsgaard, T., Nissen, N.I., Friche, E., Di M.A.: Mechanism of resistance to anthracyclines and vinca alkaloids. 13th International Cancer Congress, Part C. *Biology of Cancer* (2), s. 231-46, New York 1983.
- : Acquired cellular resistance to anthracyclines in experimental systems: a review. *Anthracyclines and Cancer Therapy*, H.H. Hansen, s. 26-36, Amsterdam 1983.
- Elling, F., Lillehoj, E.B.: Environmental conditions that facilitate ochratoxin contamination of agricultural commodities. *Acta Agriculturae Scandinavica* 33, s. 113-128, Stockholm Sverige 1983.
- : Feeding experiments with ochratoxin a - contaminated barley to bacon pigs. IV renal lesions. *Acta Agriculturae Scandinavica* 33, s. 153-159, Stockholm Sverige 1983.
- , Pedersen, K.B.: Atrophic rhinitis in pigs induced by a dermonecrotic type a strain of *Pasteurella multocida*. *Atrophic Rhinitis in Pigs*, Eds. K.B. Pedersen & N.C. Nielsen. Commission of European Communities, s. 123-36, Bruxelles 1983.
- , Laulund, S., Saemundsen, A.: A danish adult case of ebv - positive burkitt's lymphoma. *Acta pathologica, microbiologica immunologica scandinavica*, section A 91, s. 77-80, Danmark 1983.
- , Pedersen, K.B.: Atrofisk rhinitis hos svin forårsaget af toxin-producerende *Pasteurella multocida*. *Suomen Eläinlääketieteellinen* 89, s. 6, Finland 1983.
- Engelholm, S.A., Spang-Thomsen, M., Vindeløv, L.L.: A short-term in vitro test for tumor sensitivity to adriamycin based on flow cytometric DNA analysis. *Br. J. Cancer* 47, s. 497-502, London 1983.
- Engvall, E., Krusius, U., Wewer, U., Ruoslahti, L.: Laminin from Rat Yolk Sac Tumor: Isolation, Partial Characterization, and Comparison with Mouse Laminin. *Archives of Biochemistry and Biophysics* Vol. 222, No. 2, April 15., s. 649-56, 1983.
- Faarup, P., Winding, O., Pilapil, A., Hegedus, V., Grønvall, J.: Reversibility of renal infarcts caused by angiography. *ANGIOLOGY; New Developments* s. 507-10, New York 1983.
- Friche, E., Skovsgaard, T., Nissen, N., Di M.A., Danø, K.: Accumulation of daunorubicin analogues in daunorubicin-resistant cells and their effect on accumulation of (3H)daunorubicin. *Anthracyclines and Cancer Therapy*, H.H. Hansen, s. 49-55, Amsterdam 1983.
- Holst, J.J., Knuhtsen, S., Jensen, S.L., Fahrenkrug, J., Larsson, L.I., Nielsen, O.V.: Interrelation of nerves and hormones in stomach and pancreas. *Scand. J. Gastroenterol.* vol. 18 (suppl. 82), s. 85-99, 1983.
- Kimura, K.: Variations in Lallikrein-Like Esterase activity in Different Segments of the Rat Nephron during Salt-load and Salt-depletion. *Acta Path. Microbiol. Immunol. Scand. Sect. A* 91, s. 43-51, 1983.
- : Segmental Localization of Kallikrein-Like Pro. Phe-Arg-Naphtyl-ester in the Rat Nephron. *Acta Path. Microbiol. Immunol. Scand. Sect. A* 91, s. 35-42, 1983.
- Larsson, L.I.: Methods for immunocytochemistry of neurohormonal peptides. *Handbook of Chemical Neuroanatomy* vol. 1: *Methods in Chemical Neuroanatomy*, A. Bjørklund, T. Hökfelt, eds, s. 147-209, Amsterdam 1983.
- : Cyberniner og Cancer. *Boehringer Ingelheim*, København 1983, 42 s.
- Milman, N., Bangsbøll, S., Pedersen, N.S., Visfeldt, J.: Serum Ferritin in Non-Dialysis Patients with Chronic Renal Failure: Relation to Bone Marrow Iron Stores. *Scand J Haematol* 30 (1983), s. 337-44, København 1983.
- , Pedersen, N.S., Visfeldt, J.: Serum Ferritin in Healthy Danes: Relation to Marrow Haemosiderin Iron Stores. *Danish Medical Bulletin* Vol. 30, No. 2 (1983), s. 115-20, København 1983.
- Mygind, N., Nielsen, M.H., Pedersen, M.: Kartagener's syndrome and abnormal cilia. *Kartagener's Syndrome and Abnormal Cilia*, Mygind, Nielsen, M.H., Pedersen, Mogens, s. 1-167, Copenhagen 1983.
- , Nielsen, M.H., Pedersen, M.: Kartagener's syndrome and abnormal cilia. *København* 1983, 167 s.
- Nielsen, L.S., Hansen, J.G., Andreasen, P.A., Skriver, L., Danø, K., Zeuthen, J.: Monoclonal antibody to human 66 000 molecular weight plasminogen activator from melanoma cells. Specific enzyme inhibition and one-step affinity purification. *The EMBO Journal* 1983, vol. 2 no. 1, s. 115-19, IRL Limited, Oxford 1983.
- Nielsen, M., Christensen, L., Albrechtsen, R.: The basement membrane component laminin in breast carcinomas and axillary lymph node meta-

- stases. *Acta path. microbiol. immunol. scand. Sect A* 91, s. 257-64, 1983.
- Nielsen, M.H., Pedersen, M., Mygind, N.: Blindquantitative electromicroscopy of cilia from patients with primary ciliary dyskinesia and from normal subjects. *European journ. of respiratory diseases* 64 (Suppl. 127), s. 19-30, 1983.
- Rehnberg, O., Larsson, L.I., Olbe, L.: Acid Secretory Characteristics in Patients with and without Recurrence after Antrectomy for Juxtaapyloric Ulcer Disease. Antrectomy and Gastroduodenostomy with or without Vagotomy in peptic Ulcer Disease, Rehnberg, O. (ed.), s. 21-27, xxxx 1983.
- Richelsen, B., Rehfeld, J., Larsson, L.I.: Antral Gland Cell Column: A method for studying release of gastric hormones. *American Journal of Physiology* vol.245, s. G463-69, Baltimore 1983.
- Skriver, L.: Vævsdestruktion og Cancer. Bioke miske mekanismer ved ekstracellulær proteolyse. *Nordisk Medicin* Vol. 98(10) 1983, s. 238-41, 1983.
- Spang-Thomsen, M., Vindeløv, L.L., Nielsen, A.: Effect of x irradiation on a heterotransplanted human colonic carcinoma before and after a change in the cellular DNA content. *Radiation Research* 93, s. 299-311, Academic Press. New York 1983.
- Vindeløv, L.L., Christensen, I.J., Keiding, N., Spang-Thomsen, M., Nissen, N.I.: Long-Term storage of samples for flow cytometric DNA analysis. *Cytometry* 3, s. 317-22, USA 1983.
- Wewer, U., Albrechtsen, R., Manthorpe, M., Varon, S., Engvall, E., Ruoslahti, E.: Human Laminin Isolated in a Nearly Intact, Biologically Active Form from Placenta by Limited Proteolysis. *The Journal of Biological Chemistry* Vol.258, s. 12654-60, 1983.

Poul Faarup

Farmakologi:

1: Farmakologisk Institut

Historie:

Indtil 1842 hørte den farmakologiske samling under Kirurgisk Akademi. Herefter overførtes den til universitetet og anbragtes i 1869 i Panums værelser mellem festsalen og Konsistoriums forsamlingsal. I 1889 blev samlingen flyttet til et nyoprettet Farmakologisk Institut, der omfattede 6 værelser i hjørnejendommen Bredgade-Fredericia. I 1910 åbnede det nuværende Farmakologiske Institut (med ca. 1500 m²).

Den 15. februar 1965 flyttede instituttets retskemiske afdeling ind i en nyopført bygning (med ca. 1200 m²) alene for retskemi. En ny staldbygning, der forbinder de to bygninger, blev samtidigt opført.

(Litteratur: S. A. Gammeltoft: Den farmakologiske Undervisnings Historie, København 1952, 116 sider).

I 1973 overflyttedes den retskemiske afdeling til Retsmedicinsk Institut, og lokalerne blev inddraget i instituttet. Den tidligere professorvilla benyttes for tiden af Institut for Almen Medicin.

Faget blev indtil 1868 doceret sammen med retsmedicin og hygiejne. Dette år oprettedes et selvstændigt docentur i farmakologi, som i 1872 omdannedes til et ordinært professorat. I 1971 oprettedes endnu et ordinært professorat og i 1978 et professorat i klinisk farmakologi.

(Litteratur: Københavns Universitet 1479-1979, Bind VII. Jens Schou: Farmakologi, København 1979, s. 315-333).

Stab:

Professorer: Bertil Diamant, tiltrådt efter orlov 1.10.83, Eigill Hvidberg og Jens Schou. Lektorer: Chr. Broen Christensen, Sten Christensen, Sven Edelfors, Arne Geisler, Nina Grosman, Jens Jansen (orlov), H. H. Lausen, Niels Lomholt, Svend Norn, Andree Ravn-Jonsen, Per Stahl Skov og Eva Steinness.

Teknisk-administrativt personale: Heltidsbeskæftigede: 11. 24 t. ugl.: 3. 20 t. ugl.: 1. 16 t. ugl.: 4 (heraf 1 fratrådt 31.3.83).

Fondslønnede laboranter: Heltidsbeskæftigede: 2. 24 t. ugl.: 1. 8 t. ugl.: 1.

Forskningsvirksomhed:

Farmakologien kan deles i flere discipliner. Basalfarmakologien omhandler lægemidlers effekter på organismen (farmakodynamik), d.v.s. terapeutiske effek-

ter og bivirkninger og organismens indflydelse på lægemidler (farmakokinetik), d.v.s. optagelse, vævsfordeling, omdannelse og udskillelse. Denne basale viden er af betydning for klinisk farmakologi, d.v.s. farmakologiske og kliniske forhold af betydning for optimal klinisk anvendelse. Disse discipliner skal øge vor forståelse af farmakas egenskaber og anvendelse, men også fremme udviklingen af nye lægemidler samt belyse sygdommes opståen og patogenese.

I slægt med farmakologien er toksikologien, læren om skadevirkninger af kemikalier og naturprodukter. I de senere år er interessen rettet mod langtidsvirkninger udløst af mindre, symptomgivende, påvirkninger gennem lang tid, og som kan vise sig efter kontakt med et stof. Toksikologien vurderer risici ved stoffer vi udsættes for (kosttilsætningsmidler, kosmetik, lægemidler, rengørings- og plantebeskyttelsesmidler). Toksikologien har relation til arbejds- og miljømedicin.

Før omtalen af igangværende forskningsprojekter gives en kort omtale af disse m.h.p. relationen til farmakologiens hovedområder.

Flere studier belyser histaminfrigørelse fra mastceller samt patofysiologien ved allergiske/inflammatoriske sygdomme. Indsigt i mastcellens betydning ved astma, høsnu, lægemiddel- og erhvervsbetinget allergi, kræves for at udvikle bedre lægemidler mod disse tilstande. Studierne øger forståelsen af antiallergiske medikamenters virkningsmekanismer og disse lidelsers patogenese og behandling. Desuden undersøges en række stoffers allergene egenskaber og betydningen af prædiktive hudtests.

Flere undersøgelser er af neurofarmakologisk art. Et nyt område er neuropeptider, som frigøres fra nerveceller, bindes til receptorer og modificerer aktiviteten i synapser fremkaldt af de klassiske neurotransmittere. Neuropeptidforskningen øger forståelsen af appetit- og temperaturregulation, smerteopfattelse, hukommelse samt psykiske lidelser (ungdomssløvsind).

Smertebehandling er et stort problem. Undersøgelser af smertestillende lægemidlers farmakokinetik (morfin) kan bedre behandlingen af patienter med smerter. Morfins farmakokinetik ved injektion nær rygmarvshinden er et nyt forskningsområde, idet morfin anvendt på denne måde lindrer smerter i små doser. Morfin og lignende stoffer udøver deres effekt via specifikke bindingssteder (opiatreceptorer), som måske også påvirkes af antidepressiva og lithium, som tillægges en vis analgetisk effekt.

Lithium anvendes mod mani og kan forebygge manier og depressioner. Virkningsmekanismen er ukendt, men undersøges intensivt, idet opklaringen heraf vil bidrage til at belyse manio-depressive tilstandes biologi. Flere observationer støtter den hypotese, at lithium »stabiliserer« nervecellemembranen, hvilket belyses ved studier af lithiums og anti-

depressivas indflydelse på enzymet adenylat cyklase, som er knyttet til neurohormonreceptorer.

Andre undersøgelser belyser neurotoksiteten af organiske opløsningsmidler (toluen og ekstraktionsbenzin), der kan give neurologiske skader. Studierne udføres på nerveender fra hjernen og perifere nerver, hvor ændringer i cellemembranens fedtstoffer og energibehov søges påvist. Samtidigt udvikles en metode, som hurtigt og billigt kan afgøre om et stof er neurotoksisk.

Studier af et lægemiddels bivirkninger, kan belyse dets virkningsmekanisme. Dette gælder f.eks. for lithium. Lithium øger urinudskillelsen og nedsætter nyrens koncentreringssevne, p.g.a. nedsat effekt af det antidiuretiske hormon (ADH), idet lithium hæmmer den ADH aktiverede adenylat cyklase i nyren. Andre studier af lithiums virkninger på nyrens funktion og struktur omfatter histokemiske og morfologiske ændringer efter kronisk behandling, som kan fremkaldes hos rotter og belyse forandringerne ved nyreinsufficiens.

Flere undersøgelser belyser de farmakodynamiske effekter af lægemidler mod hjerte-karsygdomme. Digitalisglykosidernes virkningsmekanisme studeres i relation til deres receptorbinding og indflydelse på hjertecellernes kontraktion samt for at påvise endogene substanser, der øger digitalis' effekter. Endvidere undersøges den kardiotoxiske effekt af adriamycin, der anvendes ved kræftsygdomme, men som kan give hjerteinsufficiens. Endvidere undersøges betablokkeres indflydelse på kaliumbalancen samt om propranol påvirker skjoldbruskkirtlen.

Den klinisk-farmakologiske forskning omfatter kliniske og farmakokinetiske forhold ved brugen af 5-aminosalicylsyre (5-ASA) mod colitis ulcerosa og mb. Crohn; anvendelsen af 5-ASA er fordelagtig p.g.a. færre bivirkninger. I andre projekter undersøges pyridostigmins optimale anvendelse ved myastenia gravis, ligesom prednisolons omsætning studeres hos nyretransplanterede patienter.

Farmakologiske undersøgelser over allergiske lidelser:

Mastcellen er funktionelt af betydning ved allergiske og inflammatoriske reaktioner, og mediatorer dannet af og frigjort fra mastcellen menes at være årsag til symptomerne ved allergiske lidelser af type I (f.eks. høfeber, nældefeber og astma). Med henblik på optimal behandling af disse sygdomme – herunder udvikling af nye lægemidler og behandlingsprincipper – er det af vigtighed at have kendskab til de mekanismer, der medvirker i mastcelle-reaktionen samt disses påvirkelighed af lægemidler og eksperimentelle stoffer.

En klarlægning af subcellulære mekanismer nødvendiggør anvendelse af rene cellepræparationer, og peritoneale mastceller, som kan isoleres til en næsten

homogen cellepopulation, er derfor en velegnet model til dette formål. Ved stimulation af mastceller frigøres bl.a. histamin, som patofysiologisk er af betydning ved de allergiske sygdomme. Calcium vides at være af betydning for histaminfrigørelse fra mastceller, og mekanismer for calciums effekt undersøges. Endvidere undersøges omsætningen af membranfosfolipider og flerumættede fedtsyrer med henblik på en afklaring af de aktive lipid-mediatorers betydning ved mastcelle-stimulation. (N. Grosman).

Andre undersøgelser sigter også på at klarlægge de grundlæggende mekanismer ved allergiske lidelser som astma, høsnuet og anafylaktisk shock. En bedre forståelse af disse mekanismer vil kunne føre til nye behandlingsmuligheder og mere effektive diagnostiske målemetoder. Erhvervsbetinget allergi udgør et stigende problem, og disse lidelser vil også blive inkluderet i vore undersøgelser.

Hos den allergiske person vil cellerne frigøre histamin og lignende stoffer, som er ansvarlige for symptomerne. Denne frigørelse er således af væsentlig betydning for sygdommens opståen. Hos yngre personer skyldes frigørelsen hovedsageligt IgE-antistoffer, medens årsagen oftest er ukendt hos voksne. Det er vigtigt at opklare mekanismen ved voksen-astmaen, da disse lidelser kan være vanskelige at behandle. Astmaen opstår ofte i tilslutning til infektioner.

Vi har fundet, at forskellige bakterier frigør histamin, og at man ikke behøver at være allergisk over for bakterien for at frigøre histamin. Dette er vigtigt, fordi det betyder, at infektioner med vidt forskellige stammer vil kunne forårsage histaminfrigørelse og hermed være ansvarlige for symptomerne.

Vi mener her at være på sporet af en ny patogen mekanisme. Eksperimenter med lektin-bindende sukkerarter antyder, at bakterier stimulerer cellerne til histaminfrigørelse ved lektin-medierede reaktioner. Disse reaktioner undersøges nærmere med henblik på nye behandlingsmuligheder, men også fordi de måske kan få generel betydning for forståelsen af cellebiologiske reaktioner som inflammation, celle-celle interaktion og forsvarsmekanismer.

En terapeutiske mulighed ligger i at nedsætte cellernes optagelse af kalcium. Det er kendt, at kalciumantagonister har en sådan effekt på hjerte- og karmuskulatur. En analog virkning på mastceller må kunne resultere i nedsat histaminfrigørelse. Verapamil og de nye stoffer nimodipin og nifedipin viste en let nedsættelse, men mere potente stoffer bør kreeres.

Et væsentligt problem for bekæmpelse af erhvervsbetinget astma er, at de grundlæggende mekanismer bag disse lidelser er lidet kendte. Vi har fundet, at visse smags- og tilsætningsstoffer, som benyttes i penicillinpræparater, frigør histamin ved ikke-allergiske mekanismer (histaminliberator effekt). Denne effekt kan forklare de sporadiske astmalignende tilfælde, som ses hos arbejdere beskæftiget med påfyldning af

penicillinpræparater, hvor det ikke har været muligt at påvise penicillinallergi. Da histaminliberator effekter er ret harmløse, er det vigtigt at afsløre, om arbejdsbetinget astma skyldes denne effekt og ikke allergi.

En ny og enkel metode er under udvikling på laboratoriet til afsløring af, hvilke stoffer patienten er overfølsom overfor. Det kan være traditionelle antigener som pollen, husstøv og dyrehår, men også visse fødemidler (fødemiddelallergikere, som ikke tåler farvestoffer, konserveringsmidler og lignende), lægemidler (visse patienter tåler ikke penicillin eller medikamenter, som bruges i forbindelse med narkose og røntgenundersøgelse, idet disse stoffer kan fremkalde en livstruende shocktilstand), skimmelsvampe (disse svampe trives i befugtningsanlæg, som ikke renses tilstrækkeligt, hvorfra de spredes og udvikler astma hos følsomme patienter. Denne arbejdsbetingede astma kendes bl.a. fra trykkerier) og bakterier (bakteriel betinget astma hvor infektionen har udviklet en svær form for astma – »intrinsic asthma« – som er vanskelig at diagnosticere og behandle og som kræver langvarig indlæggelse).

Metoden er baseret på hurtig analyse af en blodprøve fra patienten og søges udviklet til hospitalsvenlig kitmetode.

Sammenlignende undersøgelser har vist, at vor nye undersøgelsesmetode må antages at indebære fordele frem for RAST metoden ved større følsomhed og specificitet. Det er derfor muligt, at måling af allergi i fremtiden vil blive baseret på denne nye metode. (S. Norn og P. Stahl Skov).

Centralnervesystemets farmakologi:

Neuropeptider:

Ved siden af de klassiske neurogene transmittere som acetylkolin, noradrenalin, dopamin og serotonin er et stadigt større antal peptider oplagret i nerveendeterminaler identificeret i centralnervesystemet. Disse neuropeptider er også påvist i perifere og autonome nerveendeterminaler. Ved siden af association til nervevæv forekommer de samtidig i hormonale (exokrine og endokrine) cellesystemer og i specifikke, men diffuse celler i mave-tarmkanalen, respirations- og urinveje. Disse peptider har ofte potente farmakologiske effekter på nervetransmission, glat muskel og exokrine såvel som endokrine funktioner.

Ved fremkomsten af moderne oprensningsmetoder og andre fremskridt inden for peptidkemien har neuropeptider kunnet isoleres, sekvenseres og syntetiseres, såvel som strukturanaloger er fremdraget i et stedse stigende antal. Nervepeptider forekommer i alle dele af hjernen. For identifikation og kvantitering har tilkomsten og videreudviklingen af radioimmunologiske og neurocytokemiske metoder været af

afgørende betydning. Hjernens cortex (barken) indeholder således hovedsageligtolecystokinin (CCK) og vasoaktiv intestinal polypeptid (VIP). Subkortikale strukturer specielt hypothalamus, mesencephalon, det limbiske system og medulla oblongata er også rigeligt forsynet med peptidholdige nerver. For eksempel indeholder spinale sensoriske ganglienneuroner substans P, somatostatin, VIP, CCK og angiotensin, medens spinale interneuroner i de dorsale horn indeholder substans P og neurotensin.

Peptidernes distribution indikerer en kompleks mekanisme for nociceptive impulser. Den centrale proces for at bearbejde sådanne impulser er endnu mere kompleks og involverer bl.a. basale ganglier og substantia nigra; disse områder er også rigt forsynet med peptidholdige neuroner.

Opdagelsen af endogene opiater af peptidnatur i hjernen har givet anledning til nye ideer om behandling af smerte og narkotikaafhængighed. Inden for psykiatrien har den lange række af hjernepeptider givet anledning til nytænkning og nye eksperimentelle muligheder for at påvirke adfærdsmønstre. Specifik lokalisering af hjernepeptider antyder deres mulige rolle i kontrol af adfærd, emotioner, seksualitet og søvn. For visse peptider gælder, at specifikke hjernefunktioner allerede har kunnet konstateres – i hvert fald i dyreforsøg. CCK giver anledning til mæthedfølelse, neurotensin og bombesin regulerer legemstemperaturen, og vasopressin, kortikotropin, alfa-melanocyststimulerende hormon og beta-lipoprotein påvirker indlærings- og hukommelsesfunktionen. Dertil kommer, at CCK i humankliniske forsøg hævdes at påvirke schizofreni i positiv retning, noget som dog stadig afventer verifikation i et større blindt klinisk forsøg.

Den farmakodynamiske virkning af disse hjernepeptider er stort set ukendt. Deres tilstedeværelse i nerveterminaler, deres frigørelse gennem nervestimulering, deres effekter (aktiverende alternativt hæmmende) på neuronal aktivitet taler for, at de bindes til specifikke receptorer i de post- eller præsynaptiske nervemembraner. Herigennem fremkalder de en ændret nerveaktivitet (præ- eller postsynaptisk), hvorigennem specifikke (ofte excitatoriske) effekter opstår. Meget taler også for, at de virker neuromodulatorisk, d.v.s. modificerer effekten af de klassiske neurogene transmittere. Samtidig oplagring af de samme neuroner af noradrenalin og somatostatin eller neurotensin, acetylkolin og VIP, dopamin og CCK samt serotonin og TRH eller substans P taler for en interaktion mellem de klassiske transmittere og de nyopdagede hjernepeptider.

Den biokemiske effekt på cellulært plan samt identifikationen af specifikke peptidreceptorer i CNS forventes at udgøre et fundamentalt forskningsområde inden for de næste 10 år, hvor biokemi receptorim-

munologi og farmakologi tilsammen kan forventes at give nye afgørende kundskaber inden for neurofarmakologi og psykiatri, hvilket igen kan forventes at føre til udnyttelsen af peptider som potentielle lægemidler i forskellige kliniske sammenhænge. (B. Diamant).

Smertestillende lægemidlers farmakologi:

Studiet af de smertestillende lægemidlers farmakologi har til formål at forbedre behandlingen af patienter med akutte og kroniske smerter.

Kliniske undersøgelser har vist, at man ved indsprøjtning af en lille dosis morfin epiduralt, d.v.s. i vævet umiddelbart uden for rygmærkshinden, kan fremkalde effektiv, langvarig smertelindring. Igangværende undersøgelser på forsøgsdyr belyser morfins skæbne i organismen med denne administrationsform ved hjælp af analyse af stoffets koncentrationsforløb i væsken omkring rygmærken og i blodet (C. Broen Christensen og J. Aas Jansen i samarbejde med H. B. Andersen, KAS Glostrup).

Antidepressive lægemidler og lithium har terapeutisk effekt ved visse kroniske smertetilstande. Man kunne derfor forestille sig, at disse stoffers virkning bl.a. bestod i påvirkning af opiatreceptorer, d.v.s. funktionelle bindingssteder i centralnervesystemet, hvortil morfinlignende stoffer skal bindes for at udøve smertestillende effekt.

Hypotesen afprøves ved undersøgelse af opiatreceptorer i hjernedele fra rotter, der er behandlet med et antidepressivt middel (nomifensin) og/eller lithium (C. Broen Christensen, R. Klysner og A. Geisler).

Lithiums og antidepressive lægemidlers virkningsmekanismer:

Lithiums og antidepressive medikamenters forebyggende og terapeutiske effekter ved behandling af manio-depressive tilstande er ikke kun af stor betydning i den psykiatriske klinik. Farmakologiske undersøgelser af disse stoffer må også tillægges stor værdi, idet klarlæggelse af deres virkningsmekanismer vil give os indsigt i de biologiske forstyrrelser, der ligger til grund for de abnorme stemningsændringer: mani og depression.

Lithium og antidepressiva har mange farmakologiske effekter, hvilket – i forbindelse med hjernens anatomiske og funktionelle kompleksitet – gør det overordentlig vanskeligt at opnå sikre konklusioner og bekræftelse respektive afkræftelse af de mange teorier inden for dette forskningsområde. En forskningsstrategi er at undersøge de hjernefunktioner, der påvirkes af såvel lithium som antidepressiva og som iøvrigt tillægges betydning for regulation af stemningslejet. En dominerende hypotese inden for

dette forskningsområde er, at ændringer i og påvirkninger af det noradrenalin-følsomme (beta-adrenerge) enzym adenylat cyklase, som er lokaliseret postsynaptisk, d.v.s. på den modtagende celle i spalten mellem to kommunikerende nerveceller, er af central betydning for udvikling af abnorme stemningstilstande og deres medikamentelle behandling. En række undersøgelser har vist, at kronisk behandling med antidepressiva og lithium modificerer (hæmmer) funktionen af hjernens beta-adrenerge adenylat cyklase system, men de involverede molekylære mekanismer er kun ufuldstændigt opklaret. De følgende undersøgelser har til formål at belyse disse mekanismer, som synes at omfatte ændringer i antal og/eller funktion af beta-adrenerge receptorer (specifikke bindingssteder for noradrenalin på nervecellens overflade) eller i de processer, der overfører receptor-påvirkninger fra cellemembranens udside til cellens indre funktioner.

I igangværende undersøgelser på dyrkede neuroner (nerveceller) og gliaceller (støtteceller i centralnervesystemet) karakteriseres disse cellers beta-adrenerge receptorer systemer i undertyper (beta₁- og beta₂-receptorer) og deres påvirkelighed af lithium og antidepressiva vurderes ved at bestemme cyklisk AMP, som er adenylat cyklases produkt (A. Geisler i samarbejde med R. Klysner og A. Schousboe, Biokemisk afd. A, Panum Institutet).

Lithiums angrebepunkt på selve adenylat cyklase systemet søges klarlagt ved sammenlignende undersøgelser af lithiums og rubidiums indflydelse på adenylat cyklase aktiviteten i intakt hjernevæv (slices) fra rotter. Rubidium har teoretisk og måske også klinisk betydning. Rubidium er som lithium en monovalent ion, men i modsætning til lithium, som har en antimanisk effekt, er der initiale observationer, der tyder på, at rubidium kan forværre en mani og besidder antidepressive egenskaber. Det er derfor af interesse, at nylige undersøgelser har vist, at rubidium øger den hormon-stimulerede cyklisk AMP syntese i modsætning til lithium, som hæmmer denne.

Kronisk behandling af rotter med en række psykotrope stoffer medfører adaptive ændringer i rottehjernens noradrenalin-sensitive adenylat cyklase systems komponenter. En undersøgelse har til formål at belyse ændringer i selve enzymet (den katalytiske subunit), som kan aktiveres selektivt med stoffet forskolin, der i årtusinder har været anvendt i indisk folke medicin. Vore foreløbige undersøgelser synes at vise, at kronisk lithiumbehandling hæmmer den forskolin-stimulerede enzymaktivitet (A. Geisler i samarbejde med cand.scient. P. H. Hansen).

Hormonal aktivering af adenylat cyklasen reguleres bifasisk af calcium ligesom GTP (guanositrifosfat) har afgørende betydning for den hormonale stimulation af enzymet. To sideløbende projekter undersøger lithiums indflydelse på disse regulatoriske

processer (A. Geisler i samarbejde med stud.med. C.-J. Arum og stud.scient. A. Mørch).

Visse undersøgelser tyder på, at lithium »stabiliserer« cellmembranens flydende egenskaber (fluiditet). For at belyse denne teori undersøges om lithium kan modvirke alkohols evne til at øge membranens fluiditet. Dette kan vises ved, at alkohol potenserer den hormon-stimulerede cyklisk AMP syntese. Som modelsystem anvendes humane neutrofile leukocytter (hvide blodlegemer), idet det undersøges om alkohols virkninger på cellernes membranegenskaber modvirkes af lithium (A. Geisler i samarbejde med stud. med. I. Bjørnholm).

Organiske opløsningsmidlers neurotoksiske effekt:

Som følge af det store forbrug af organiske opløsningsmidler og den stigende erkendelse af deres neurotoksiske effekt, sigter projektet mod

- 1) at finde de biokemiske ændringer, som kan forklare de neurologiske symptomer, der observeres efter erhvervsmæssig anvendelse af organiske opløsningsmidler.
- 2) at udvikle en metode, hvormed man på kort tid og med lille ressourceforbrug, kan afgøre om et stof har neurotoksisk effekt.

Som modelsystemer anvendes synaptosomer (udpræparerede nerveender fra centralnervesystemet) til undersøgelse af centrale effekter og ischiasnerv til undersøgelse af perifere effekter. Som forsøgsdyr anvendes rotter.

I kroniske forsøg med bedøvelsesmidler til indånding (inhalationsanæstetika) har man iagttaget ændringer i cellmembranens lipidsammensætning, d.v.s. ændret forhold mellem kolesterol og fosfolipider og ændret fedtsyresammensætning i sidstnævnte. Lipidsammensætningen har betydning for membranens fysisk-kemiske egenskaber og dermed for den biologiske funktion. For at undersøge om organiske opløsningsmidler har samme effekt, udsættes rotter dagligt i tolv timer for en atmosfære indeholdende 5 gange den hygiejniske grænseværdi af toluen. Efter perioder på 2 uger til halvandet års påvirkning undersøges for mulig fremkomst af ændringer i lipidfraktionen ved hjælp af tyndtlags- og gaskromatografi.

Fra undersøgelser med inhalationsanæstetika ved man, at disse opløses i nervecellemembranen og deres virkning antages at skyldes en ændring af membranens funktion som følge af denne indlejring. Da organiske opløsningsmidler virker bedøvende i høje koncentrationer (f.eks. ved sniffing), må det antages, at virkningsmekanismen er den samme. I fysisk-kemisk henseende har inhalationsanæstetika og organiske opløsningsmidler da også mange lighedspunkter.

Da undersøgelsen af toluens indflydelse på calci-

umtransporten over nervecellemembranen ikke gav noget entydigt billede af en mulig effekt, er undersøgelsen udvidet til også at omfatte toluens indflydelse på cellmembranens energiproducerende system. Membranens energibehov dækkes ved spaltnings af energirigt adenosintrifosfat (ATP) under indvirkning af enzymet ATPase.

Visse opløsningsmidler, f.eks. ekstraktionsbenzin, medfører perifere nerveskader, der kan føre til lamelmer. Anatomisk ytrer skaderne sig ved degenerering af nervefibrene og funktionelt ved nedsat transport af vigtige substanser i nerterne. Transporten foregår langs rørformede strukturer (mikrotubuli) og kræver tilførelse af energi i form af ATP. Hvis ATPase-aktiviteten påvirkes af organiske opløsningsmidler, hæmmes transporten som følge af manglende energitilførsel.

ATPase-aktiviteten over for tilsat ATP undersøges for ekstraktionsbensins (hexandions) vedkommende i ischiasnerv og for toluens vedkommende såvel i synaptosomer som ischiasnerv. ATPase-projektet gennemføres i delvist samarbejde med Arbejds miljø-instituttet. (S. Edelfors og A. Ravn-Jensen).

Lithiums virkninger på nyrernes funktion og struktur:

Lithium (Li) anvendes ved behandling af manio-depressiv psykose. Lithiumbehandlingen strækker sig altid over adskillige år og er ofte livslang behandling. Derfor er langtidsvirkningerne på vitale organsystemer af stor interesse. Projektet tager sigte på at belyse virkningerne på nyrefunktionen ved kronisk indgift af Li til rotter.

1. Mekanismen ved Li-induceret polyuri:

En hyppig bivirkning er polyuri og nedsat evne til at koncentrere urinen som følge af nedsat følsomhed for antidiuretisk hormon (ADH). Denne effekt er ledsaget af enzymhistokemiske forandringer i samlerørerne, hvorimod der ikke er nogen direkte sammenhæng med de morfologiske forandringer. Behandling med neuroleptika reducerer både de funktionelle og de histokemiske forandringer (S. Christensen i samarbejde med T. Nørgaard, KAS Glostrup).

Li's cellulære virkningsmekanisme er under et halvt års ophold ved Mayo Clinic, USA, blevet belyst ved undersøgelser på samlerør isoleret ved mikrodisektion. Forsøgene viste, at Li hæmmer dannelsen af cyklisk AMP, som er den intracellulære mediator for ADH's virkning på vandreabsorptionen. Dette sker ved hæmning af den katalytiske del af adenylat cykласen, det enzym som omdanner ATP til cyklisk AMP. Samtidig ses en forøgelse af samlerørens proteinindhold og diameter samt i aktiviteten af mitokondrienzymene. Li nedsætter også urinstofkoncentrationen i nyrernes papil, hvilket kan

medvirke til den nedsatte evne til at koncentrere urinen (S. Christensen i samarbejde med T. P. Dousa, Mayo Clinic, USA).

2. Lithium-induceret kronisk uræmi:

Ved behandling af rotter fra fødselen fremkalder Li svære morfologiske nyreforandringer (»Li-induceret nefropati«) ledsaget af kronisk uræmi, som er irreversibel efter ophør af Li-behandlingen.

Denne model benyttes til kvantitative studier over relationen mellem funktionsnedsættelse og morfologiske forandringer. Det er vist, at uræmien er korreleret til graden af interstitiel fibrose og til en reduktion af mængden af proksimale tubuli. Modellen anses for velegnet til belysning af patofysiologien ved kronisk nyreinsufficiens (S. Christensen i samarbejde med P. D. Ottosen og S. Olsen, Århus Kommune-hospital).

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-ATPasen 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 receptor-kinetiske karakteristika. Disse bindingskinetiske forhold sammenlignes med farmakodynamiske påvirkninger ved måling af myokardiecellers kontraktionshastighed ved forskellige påvirkninger.

Virkningen af digitalisglykosider og interaktionen med dels beslægtede steroider dels andre lægemidler, der påvirker cellemembranens kationtransport, undersøges på isoleret human atriemuskulatur. Tillige undersøges evt. endogene substanser med enten egen inotrop effekt eller med egenskaber, der faciliterer digitalisbindingen. Dette arbejde foregår i samarbejde med thoraxkirurgisk afdeling på Rigshospitalet (E. Steiness, S. Waldorff og E. Hjelms).

Kardiotoksicitet ved cancerterapi:

Adriamycin og beslægtede kemoterapeutika har foruden generelle celletoksiske virkninger også en specifik myokardiecelletoksisk effekt, som medfører udvikling af svær og muligvis dødelig hjerterinsufficiens. Virkningsmekanismen for denne toksiske effekt på myokardieceller er ukendt. På myokardiecellekulturer studeres dels bindingskinetiske forhold for adriamycin og dels dets effekt på forskellige metaboliske processer med henblik på at vurdere muligheder for

at beskytte myokardiecellen mod adriamycins toksiske effekter. (E. Steiness og stud.lic.pharm. K. Wasermann).

Beta-blokkere og hypertension:

Beta-receptorblokerende farmaka anvendes i betydeligt omfang til behandling af patienter med forhøjet blodtryk. Undersøgelser har vist, at hypertensionspatienter under denne behandling udvikler negativ kaliumbalance uden samtidige ændringer i plasmakaliumkoncentrationen. Beta-blokkernes påvirkning af organismens kaliumhomøostase studeres i korttidsstudier på mennesker med henblik på at afklare, om denne virkning er korreleret til blokeringen af beta₁-receptorer eller af beta₂-receptorer. Det er endvidere hensigten at afklare, om det alene er den renale behandling af kalium, der ændres ved beta-blokkerbehandling eller om også den cellulære deponering af kalium påvirkes under beta-blokkerbehandlingen. Dette arbejde udføres i samarbejde med medicinsk afdeling B, Rigshospitalet (E. Steiness, S. Waldorff og P. B. Hansen).

Herudover studeres propranolols og hovedmetabolitten 4-OH-propranolols indflydelse på tyreoidastofskiftet hos patienter med forhøjet blodtryk i samarbejde med medicinsk afdeling M, Frederiksborg Hospital (H. H. Lausen, E. Steiness og B. Lumholtz).

Klinisk farmakologi:

5-aminosalicylsyre (5-ASA) ved kronisk inflammatoriske tarmlidelser: Udviklingsarbejdet med dette stof, som er den aktive del af salazopyrin (SASP), fortsætter med undersøgelser på både colitis ulcerosa og mb. Crohn patienter. De kinetiske forhold ved applikation med såvel en »slow release« tablet som rektal instillation viser, at 5-ASA befinder sig på virkningsstedet (tarmslimhinden) i passende koncentration. Parallelle undersøgelser over SASP viser, at de benyttede 5-ASA præparationer opfører sig i organismen, som var 5-ASA indgivet i form af SASP, og at der er forskel i acetyleringskapaciteten mellem voksne og børn. En lang række undersøgelser er i gang vedrørende den kliniske brugbarhed af 5-ASA præparationer, men allerede nu synes fordelene (bl.a. langt færre bivirkninger end SASP) at være klare (E. Hvidberg i samarbejde med bl.a. Rigshospitalet afd. P, KAS Herlev afd. C, KAS Glostrup afd. F, Danmarks Farmaceutiske Højskole). Pyridostigmins kinetik hos patienter med myastenia gravis: Undersøgelserne har klart vist, at variationen mellem patienterne m.h.t. den nødvendige dosisstørrelse kun i ringe grad afhænger af forskelle i kinetiken, men derimod af stoffets virkningsgrad (farmakodynamikken) hos den enkelte patient. Fortsatte

undersøgelser skal yderligere forbedre mulighederne for optimal dosering. (E. Hvidberg i samarbejde med Rigshospitalet neuromed.afd. og klinisk-kemisk afd.).

Prednisolons omsætning hos nyretransplanterede patienter: Resultaterne viser en betydelig konstans hos den enkelte patient selv under mange måneders behandling. Fortsatte undersøgelser går ud på afsløring af interaktioner med tuberkulostatika, immuno-suppressive midler m.fl. (E. Hvidberg i samarbejde med Rigshospitalet med.afd. P og Vævstypelaboratoriet).

Antibiotisk profylakse ved shuntoperation (neurokirurgi): Et flerårigt projekt er ved at være afsluttet. Det viser, at under forudsætning af omhyggelig operationsteknik er yderligere antibiotisk profylakse ikke nogen fordel. (E. Hvidberg i samarbejde med Rigshospitalet neurokir. afd. og klinisk-bakteriologisk afd., Hvidovre Hospital, neurokir. afd.).

Toksikologiske undersøgelser:

Projekterne vedrørende dextropropoxifen og borsyres farmakokinetik og toksikologiske virkningsmekanismer (J. Schou i samarbejde med L. F. Gram, J. Aas Jansen, K. Brøsen, B. Aggerbeck m.fl.) er nu afsluttede. Flere artikler er antaget til publikation og et par er under færdiggørelse.

Med en samarbejdskontrakt med Miljøstyrelsen udføres undersøgelser over kemiske stoffers allergene egenskaber og prædiktive hudtests betydning af 1. reservelæge K. E. Andersen i samarbejde med J. Schou.

Under planlægning er et projekt vedrørende de toksikologiske egenskaber af blandinger af bekæmpelsesmidler med forskellig eller lignende toksikologisk virkningsmekanisme (J. Schou).

Medico-tekniske undersøgelser:

Ved anæstesi anvendes ofte intubation af luftrøret og tætning mellem luftrøret og tuben med en cuff. Der er foretaget sammenlignende undersøgelser af læsioner af trachea efter intubation, om cuffen tætnet effektivt mod aspiration til lungerne, undersøgelse af lungefunktionen før og efter anæstesi samt af de subjektive gener. Undersøgelserne foretages bl.a. med fleksibelt fiberbronkoskop og omfatter to konventionelle tuber og den nyudviklede NL tube med automatisk cufftrykregulation. (N. Lomholt i samarbejde med O. Petring, B. Adelhøj, N. O. Pedersen og M. Lundberg, Anæstesiaafdelingen, Kommunehospitalet, København).

Ved kirurgiske operationer anvendes engangssugekatetre, som ofte ikke virker tilfredsstillende. Der er foretaget undersøgelser af sammenhængen mellem udformning og effektivitet samt vævsbeskadig-

se med henblik på udformning af en mere hensigtsmæssig konstruktion.

CO₂ anvendes som anæstesimiddel før slagtning på de fleste danske slagterier. Der er foretaget litteraturgennemgang og publiceret oversigtsartikler om emnet.

Undersøgelse af det implanterbare og resorberbare polyglactins (vicryls) virkning på væv ved implantation på kaniner (N. Lomholt i samarbejde med C. Frimodt-Møller, KAS Gentofte).

Redaktionsvirksomhed:

Professor, dr.med. Jens Schou er hovedredaktør for *Acta pharmacologica et toxicologica*.

Professor, dr.med. Eigill Hvidberg er chefredaktør for Lægeforeningens Medicinfortegnelse og i redaktionskomiteerne for *Acta pharmacologica et toxicologica*, *European Journal of Clinical Pharmacology* og *Core Journals in Clinical Pharmacology*.

Anden virksomhed:

Lektor, dr.med. Eva Steiness er dekan for det lægevidenskabelige fakultet og medlem af det faglige landsudvalg for sundhedsuddannelser.

Professor, dr.med. Eigill Hvidberg er medlem af Sundhedsstyrelsens Registreringsnævn, Medicinudvalg, Informationsnævn, Lægeforeningens lægemiddeludvalg og formand, Rigshospitalets lægemiddelkomité.

Rejser:

Lektor, dr. pharm. Sten Christensen har været gæsteforsker fra 14.2.83-20.8.83 ved The Department of Physiology (Professor Dousa), Mayo Clinic, Rochester, USA.

Publikationer:

Andersen, P.H., Geisler, A.: Characterization of and drug influence on a calmodulin-sensitive phosphodiesterase purified from bovine brain. *Acta pharmacol et toxicol* 53, s. 49-56, København 1983.

-, Klysner, R., Geisler, A.: Cyclic AMP Phosphodiesterase Activity in Rat Brain Following Chronic Treatment with Lithium, Imipramine, Reserpine, and Combination s of Lithium with Imipramine or Reserpine. *Acta pharmacol et toxicol* 53, s. 337-43, København 1983.

Bjældager, P.A.L., Jensen, J.B., Nielsen, L.P., Larsen, N.-E., Hvidberg, E.F.: Pharmacokinetics of Cimetidine in Patients Undergoing Hemodialysis. *Nephron* 34: 159-63, 1983.

- Christensen, C.B., Henriksen, H.: Behandling af cancersmerter med orale opiatier. Præparatvalg og dosering. Ugeskrift for Læger 25 (volumen 145), s. 1962-64, København 1983.
- Christensen, S., Mærkedahl, H., Boss, K.H., Demant, P.H.: Diuretika og nyreinsufficiens. Ugeskrift for Læger 145, s. 2075-80, København 1983.
- : Effects of lithium on water intake and renal concentrating ability in rats with vasopressin-deficient diabetes insipidus (Brattleboro strain). Pflügers Archiv 396, s. 106-09, Springer Verlag, Vesttyskland 1983.
- , Ottosen, P.D.: Lithium-induced uremia in rats - a new model of chronic renal failure. Pflügers Archiv 399, s. 208-12, Springer-Verlag, Vesttyskland 1983.
- Diamant, B., Rehfeld, J.F.: Peptider-fremtidige muligheder i diagnostik og terapi. Patientbehandling år 2000., A. Harrestrup Andersen, B. Mannor & G. Myhre (Eds.), s. 77-94, København 1983.
- Edelfors, S.: The Effect of Long-term Lithium Treatment on the Incorporation and Distribution of ^{32}P -Orthophosphate into the Phospholipids from Rat Synaptosomes. Acta pharmacol et toxicol 53, s. 320-24, 1983.
- Geisler, A.: Beta-adrenerg receptorfunktion efter behandling med Antidepressiva. Biokemiske aspekter ved depression, Arne Geisler, s. 20, København 1983.
- , Andersen, P., Klysner, R.: Cyclic AMP phosphodiesterase activity in rat brain following chronic treatment with lithium, imipramine, reserpine and combination of lithium with imipramine or reserpine. Acta pharmacol et toxicol 53, s. 337-43, København 1983.
- Hvidberg, E.F.: Active metabolites in antiepileptic therapy. Reflections on a pharmacological joker. Acta Neurol Scand, suppl. 94: 9-13, 1983.
- : Multipraksisundersøgelser og behovsvurdering. Ugeskrift for Læger, 145: 1067-68, 1983.
- , Juul, P.: Placebo ved klinisk lægemiddelvurdering, I: Klinisk lækemedelsprøvning. Nordiskt Symposium Göteborg 1982. (Eds.: Gillis Johnsson og Niels Svedmyr). s. 81-95. AB Hässle, Mölndal, Sverige, 1983.
- Jensen, C., Skov, P.S., Norn, S.: Inhibitory effect of calcium antagonists on histamine release from human leukocytes. Allergy 38, s. 233-37, Munksgård, København 1983.
- , Skov, P.S., Koch, C., Permin, H., Bøg-Hansen, T.C., Löwenstein, H., Høiby, N., Norn, S.: Intrinsic asthma and bacterial histamine release. Possible role of bacterial surface lectins. Eur. J. Resp. Dis. v ol. 64 suppl. 128 part II, s. 391-93, Munksgaard, København 1983.
- Lomholt, V.N.F.: CO₂ Betäubung von Schlacht-
tieren, Behauptungen und Realiteten. Deutsche Tierärztliche Wochenschrift 2, bind 90, s. 66-68, Hannover 1983.
- Nielsen, O.H., Bondesen, S.: Kinetics of 5-Aminosalicylic Acid after Jejunal Instillation in man. Br. J. clin. Pharmacol., 16: 738-40, 1983.
- Norn, S., Skov, P.S., Jensen, C., Koch, C., Permin, H., Bøg-Hansen, T., Löwenstein, H., Høiby, N.: Intrinsic asthma and bacterial histamine release via lectin effect. Agents and Actions 13, s. 210-12, Birkhauser Verlag, Basel 1983.
- , Jensen, C., Skov, P.S.: In vivo and in vitro inhibition of histamine release by calcium antagonist. Eur. J. Respir. Dis. vol. 64 suppl. 128 part II, s. 394-97, 1983.
- Permin, H., Skov, P.S., Norn, S.: Basophil histamine release induced by leukocyte nuclei in patients with rheumatoid arthritis. Allergy 38, s. 273-81, Munksgaard, København 1983.
- Rasmussen, S.N., Binder, V., Maier, K., Bondesen, S., Fischer, C., Klotz, U., Hansen, S.H., Hvidberg, E.F.: Treatment of Crohn's Disease With Peroral 5-Aminosalicylic Acid. Gastroenterology 85: 1350-53, 1983.
- Schou, J.S., Theilade, P.: Orto-klorbenzyliden-malononitril. Det aktive stof i C S-tåregas. Ugeskrift for Læger 145/12, s. 883-88, København 1983.
- : Nomifensin (Alival) og amning. Ugeskrift for Læger 145/3, s. 1, København 1983.
- : On the occasion of the 80th birthday of Erik Jacobsen on July 10, 1983. Acta pharmacol et toxicol 53, s. 1-2, København 1983.
- : Alkohol, lægemidler og trafik. Alkoholdebat 12, s. 2, København 1983.
- Schou, J., Theilade, P.: Orto-klorbenzylidenmalononitril (korrespondance). Ugeskrift for Læger 145/19, s. 1462, København 1983.
- Skov, P.S., Jensen, C., Norn, S., Bøg-Hansen, T.C., Löwenstein, H., Koch, C., Permin, H., Høiby, N.: Possible involvement of lectins in bacteria-induced histamine release in intrinsic asthma. Lectins-Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry 3, s. 27-36, W. de Gruyter, Berlin 1983.
- Skov, P.S.: The allergic type 1 reaction in vitro studies on human basophil leukocytes and rat mast cells. København 1983, 28 s.
- , Norn, S., Weeke, B.: A rapid basophil histamine release method. Eur. J. Respir. Dis. 64: suppl. 128, part II, s. 387-90, Munksgaard, København 1983.
- Waldorff, S., Hansen, P.B., Egeblad, J., Berning, J., Birch, J., Kjærgaard, H., Steiness, E.: Interactions between digoxin and potassium sparing diuretics. Clinical Pharmacology and Therapeutics 33, s. 418-23, CV Mosby Company 1983.

Almen medicin, hygiejne, retsmedicin og socialmedicin

1. Institut for almen medicin

Historie:

Institut for almen medicin ved Københavns universitet blev etableret i 1973 i en af de gamle professorvillae. Instituttets stab fra starten var professor + en halvdagssekretær. Undervisningen i almen medicin begyndte i efterårssemestret 1974. Instituttets stab er i de forløbne 10 år udvidet med en heldagsstilling og et eksternt lektorat. Heldagsstillingen er forsøgsvis blevet opdelt i en halvdagsstilling og to lektorvikariat. Instituttets lægelige stab har alle funktion som alment praktiserende læger ved siden af deres institutfunktion. I sidste halvdel af 70'erne og første halvdel af 80'erne har et større antal stipendiater, fonds aflønnede videnskabelige medarbejdere m.v. haft tilknytning til instituttet. På nuværende tidspunkt udgør disse medarbejdere et antal på 6.

Videreuddannelsen i almen medicin, der startede i 1970, har til huse på 1. sal i instituttet.

Siden 1978 har den af Statens lægevidenskabelige forskningsråd oprettede forskningsenhed haft til huse i instituttet. Der er tale om et fælles forskningsmiljø, med adskilt økonomi og administration. Pr. 01.02.84 er forskningsenheden overgået i Sygesikringens og Praktiserende lægers organisations regie. Forskningsenhedens stab udgøres af en forskningsleder, en videnskabelig medarbejder og en sekretær.

Det er tanken, at Institut for almen medicin i 1985/86 overflyttes til Panum Institut, sektion V.

Paul Backer

Stab:

Professor: Paul Backer, Lektor: Hanne Hollnagel. Universitetsstipendiater: Lene Lier. Forskningsstipendiater: Birthe Frimodt-Møller, Jørn Heldrup, Finn Børhum Kristensen, Carsten Hendriksen, Kirsten Hjort Sørensen og Lene Holländer. Eksterne lektorer: 3. Kliniske lektorer: 48.

Teknisk-administrativt personale: 20 timer ugl.: 2.

Central forskningsenhed for almen praksis (oprettet af Statens lægevidenskabelige forskningsråd) har til huse i instituttet. Dennes stab består af: Forskningsleder: Poul A. Pedersen. Forskningsassistent Dorte Gannik.

Teknisk-administrativt personale: 28½ time ugl.: 1. 11½ time ugl.: 1.

Videreuddannelsen i almen medicin ved Københavns universitet: Kursusleder: Nils Nørskov Andersen.

Teknisk-administrativt personale: 24 timer ugl.: 1. 16 timer ugl.: 1.

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 tildelelse 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 forsøgsvirksomhed i den primære sundhedstjeneste« afgivet af en arbejdsgruppe under Statens lægevidenskabelige forskningsråd, januar 1976. I denne betænkning er de enkelte forskningsområder beskrevet nærmere. En del projekter løber over flere år. Hvis projektet derfor er grundigt beskrevet i årbog 1982, 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 1936-populationen i Glostrup:

Dette er en longitudinel epidemiologisk undersøgelse af en totalpopulation født i 1936 og boende i Glostrup-området. Ved første tværsnitsundersøgelse blev 1052 mænd og kvinder, svarende til 88 % af totalpopulationen helbredsundersøgt i ca. 7 timer. Dataindsamlingen fandt sted på Københavns amts sygehus i Glostrup fra 01.04.76-01.07.77. 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 Landspati-entregister for hospitalsindlæggelser.

3 års efterundersøgelse ved udsendelse af spørge-skema er afsluttet.

Ny helbredsundersøgelse efter 5 år er afsluttet 01.09.82 – 92 % af de tidligere undersøgte deltog. Resultater fra undersøgelsen publiceres løbende. Undersøgelsen gennemføres i samarbejde mellem Befolkningsundersøgelserne i Glostrup, Medicinsk afdeling 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) ovennævntes relation til social baggrund, 3) behovet for oplysning og rådgivning vedrørende seksuelle spørgsmål, 4) hyppigheden af seksual dysfunktion og behov for behandling heraf, 5) hvilke ændringer der måtte være sket i sexuel adfærd i løbet af de sidste 30 år, samt 6) undersøge hvilke forskelle der måtte være i sexuel adfærd, oplevelse, viden og holdning mellem 22-, 40- og 70-årige kvinder. Probanderne udtrækkes fra 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 01.03.80. I løbet af de første 6 måneder er der indhentet tilladelse til at få udskrift fra CPR-registret, opgørelser fra Danmarks Statistik, der er foretaget sampling i samarbejde med Sociologisk institut. Sagen har været i Københavns amtsråd og to gange i Registertilsynet, før den endelige tilladelse blev givet til, at udtrækket kunne køres gennem Sygesikringsregistret med henblik på oplysning om probandernes egen læge. Efter udsendt informationsbrev til 204 læger i udvalgte kommuner i Københavns amt blev dataindsamlingen (interviews) påbegyndt 29.09.80 og afsluttet 31.09.82. I alt 155 læger blev opfordret til at medunderskrive ind-

bydelser til kvinderne. I alt 400 kvinder har deltaget. Data er overført til kodeark og indtalt på bånd. Behandling af data pågår p.t. (Inge Lunde, Gunvor Kramshøj Larsen, Eva Fog, Karin Garde, Jytte Madsen og Jørgen Kelstrup).

1.2. Kortlægning af kontaktbefolkningens helbredsproblemer (data indsamlet via almen praksis):

Klage- og diagnosemønstre i almen praksis. Projektet er baseret på datamateriale, der er videreført fra *Undersøgelse i den primære sundhedstjeneste*, som blev 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 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 i den primære sundhedstjeneste (se denne) og fra undersøgelsen »Sygdomsmønstret i almen praksis«, foretaget af Århus amts lægekredsförening. Materialet omfatter henholdsvis 500 og 200 praktiserende lægers 1-dags registrering af henvendelsesklager og diagnoser i fire geografiske områder. Formålet er at belyse forløbet af enkeltkontakter ved at sammenholde givne klager med diagnose, ydelser og eventuelt henvisninger. Analyserne kan tegne et groft billede af arbejdsprocessen i almen praksis ved enkeltkontakter og belyse sygdomsmønstret i almen praksis, sådan som det tegner sig ved brug af de forhåndenværende sygdomsklassifikationer til brug i almen praksis: Knud Jacobsens symptomliste, Poul Krogh-Jensens Praksis Sygdoms-

Klassifikation og International Classification of Health Problems in Primary Care (ICHPPC 1. udgave). Data er ved at blive analyseret.

Delprojekt 2 – Den voksne befolknings brug af ydelser hos praktiserende læge i Københavns amt 1977-1979, belyst ved en epidemiologisk undersøgelse via Sygesikringsregistret:

Ca. 92 % af den danske befolkning er tilknyttet en almen lægepraksis som medlemmer af Sygesikringsgruppe 1. Den øvrige del tilhører gruppe 2. Sygesikrings afregningssystem med lægerne giver mulighed for identifikation af a) patient, b) yderpraksis, c) ydelsens art. Sygesikringssystemet giver således mulighed for at kortlægge befolkningens forbrug af ydelser via almen praksis. Der er planlagt en række analyser. Den første vedrører den del af befolkningen over 15 år i Københavns amt, som har haft mindst en kontakt med almen praksis i perioden 01.01.77-01.11.79. Denne andel kaldes kontaktpopulation, og den beskrives i forhold til køn, alder, sygesikringsgruppe, gennemsnitsindkomsten i praksis' hjemstedskommune, lægekøn og alder. Baggrundsbefolkningen udgjordes af en stikprøve i befolkningen over 15 år karakteriseret ved fødselsdato den 13. august, bolig i Københavns amt i mere end en dag i perioden, og – for gruppe 1 sikrede – tilknytning til en praksis i amtet i mindst en dag i perioden. Stikprøven omfattede 1250 personer. For disse personer kendes antallet af dage, hvor de har været i stikprøven, og »personer« gange »dage« indgår i nævneren i den epidemiologiske rate i de følgende opgørelser. Stikprøven var repræsentativ for den voksne befolkning i Københavns amt.

Kontakterne omfatter konsultationer, sygebesøg i hjemmet, telefonkonsultationer og receptfornyelser.

I løbet af det første år havde 82 % af kvinderne og 61 % af mændene haft mindst en kontakt med almen praksis. I løbet af 3 år gjaldt dette 94 % af kvinderne og 87 % af mændene.

For gruppe 1 sikrede mænd steg kontaktpopulationen med stigende alder. for kvinder var der en anden sammenhæng med alder, idet aldersgruppen 20-44 havde den største kontaktpopulation.

Den andel af mændene henholdsvis kvinderne, der havde mindst en kontakt med almen praksis, viste ingen sammenhæng med lægernes alder og køn eller med kommunernes gennemsnitsindkomst. De fundne resultater ses i relation til nogle metodeproblemer.

Delprojekt 3 – En epidemiologisk undersøgelse af kontaktforløb over 3 måneder i almen praksis:

En tilfældig stikprøve på 100 almene lægepraksis i København blev udtaget. 54 praksis med ca. 77.000 voksne gruppe I patienter meldte sig. 1/30 af deres

patienter, svarende til 2.600, blev udvalgt og fulgt gennem 3 måneder. Disse personer havde i alt 2800 kontakter, der fordelte sig således, at 1/2 af personerne havde 0 kontakter, 1/4 havde 1 kontakt, og 1/4 havde mere end 1 kontakt.

Vi har indsamlet oplysninger om følgende:

Praksis/læge: Praksisstørrelse, praksisform, lægens holdninger til almenmedicinske sygdomsbegreber m.m.

Patienten: Køn, alder, tidligere kontakter med praksis, lægernes baggrundskendskab til patienten angående sociale forhold, helbredsforhold og psykiske forhold. Patienten er anonymiseret.

Kontakter: Ved hver kontakt med de udvalgte personer udfyldte lægen et skema angående personens helbredsproblem, personens ønsker til lægen, lægens opfattelse af helbredsproblemer, lægens handlinger, tidligere og planlagte kontakter angående helbredsproblemer og evt. diagnose. For hvert helbredsproblem ved samme kontakt blev der udfyldt et nyt skema.

Dataindsamlingen er afsluttet, og analyserne er under udførelse.

Delprojekt 4 – Kontaktforløb 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 kontaktforløb 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:

a) Debutalder ved astma og allergisk rhinitis. Debutalderen ved de to sygdomme beskrives ved anamnestic debutalder, debutalder i en kohorte korigeret 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 en undersøgelsesperiode. Et arbejde herom er under udarbejdelse. Det behandler debutalderproblemet med astma og allergisk rhinitis som eksempler. Central forskningsenhed

for almen praksis (Poul A. Pedersen, Eva Rung Weeke, Svend Kreiner).

b) Varighed af allergisk rhinitis.

Varigheden af allergisk rhinitis kan beregnes ud fra oplysninger om incidens og prævalens. Et arbejde herom er under udarbejdelse. Central forskningsenhed for almen praksis (Poul A. Pedersen, Eva Rung Weeke, Svend Kreiner).

c) Fem års prognosen ved astma og allergisk rhinitis.

Af et praksismateriale omfattende ca. 3000 astma- og ca. 5000 allergisk rhinitis-patienter er udtrukket en stikprøve bestående af mere end halvdelen. Der søges oplysninger om disse personers sygdomsbillede gennem 5-6 år ved kontakt gennem den indrapporterende læge. Dataindsamling iværksat. Central forskningsenhed for almen praksis (Peder Jelding-Dannemand, Susanne Rygner, Eva Rung Weeke, Poul A. Pedersen).

d) Høfeber og høfeberlignende sygdomme.

På grundlag af en række artikler om allergisk rhinitis hos ca. 5000 personer registreret gennem et år i 153 almene lægepraksis i 1977-78 gives en oversigt over høfeber og høfeberlignende sygdommes forekomst, ætiologi, sæsonvariation, fødselsmånedsfordeling, varighed m.v. Det er hensigten at søge frem til en vurdering af fordele og ulemper ved forskellige fremgangsmåder over for denne sygdomsgruppe m.h.t. forebyggelse og systematisk behandling. Central forskningsenhed for almen praksis (Poul A. Pedersen).

Betydningen af symptomet hæmaturi i almen praksis:

Patienter med hæmaturi følges i en prospektiv undersøgelse over ét år med henblik på at vurdere den prognostiske betydning af hæmaturi, specielt med henblik på cancer, samt at forsøge at opstille et rationelt undersøgelsesprogram ved hæmaturi i almen praksis.

Dataindsamling startede maj 1982. Der er indgået 2000 personer i løbet af ét år. Spørgeskemabesvarelser indhentes fra 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:

Hvordan får almen praksis oplysninger om patienterne?

Gennem et år registreres alle lejligheder, hvorved der tilgår 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 informa-

tionsvej, uge, diagnose(r), køn, alder, individ, sygesikringsydelse og andre diagnoser. Efter en omfattende pilotundersøgelse er selve dataindsamlingen startet den 1. oktober 1983. 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.):

Etiske dimensioner i læge-patientforholdet:

Beskrivelse af læge-patientforholdets etiske dimensioner specielt om patientens integritet og selvbestemmelse, det informerede samtykke og etiske regler i forbindelse med undersøgelse og behandling, ansvarlighed og engagement, empatibegrebet og forudsætningen for opbyggelsen af tillidsforholdet mellem patient og læge. Institut for almen medicin (Axel Engberg Pallesen 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 henvendelsesmønstre 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 1984. Institut for almen medicin (Kirsten Andersen, Gyde Asnæs, 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 sygeligheden, herunder sygdommens udbredelse og former hos 20-54 årige i Næstved. Endvidere en mindre, tilsvarende spørgeskemaundersøgelse i 2 lokalområder i Næstved kommune, henholdsvis et landsbyområde og et nyere boligkvarter i Næstved by med henblik på at belyse former og betydning af de informelle sociale ressourcer i forhold til sygdom (ryglidelser) i forskellige typer af bolignetværk. 3) *En forløbsundersøgelse* bestående af gentagne interviews (bånd, skemaer, telefoninterviews) med 60 personer udvalgt ved stratificeret sampling af personer indgående i spørgeskemaundersøgelsen samt oplysninger vedrørende disse personers kontakt med sundheds- og socialvæsen indhentet fra behandlere. Forløbsundersøgelsen strækker sig over et år. 4) *En sammenlignende klinisk undersøgelse* af ryggens bygning og funktion hos to aldersmatchede grupper med og uden rygsymptomer.

Undersøgelsens hovedproblemstilling er udbredelsen og arten af sygdomsadfærd hos personer med ryglidelse og betydningen af sygdomsadfærden for forløbet af ryglidelsen. Endvidere forekomsten og betydningen af henholdsvis private ressourcer, netværksressourcer og offentlige ressourcer under sygdomsforløbet, særligt i forbindelse med 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 1984. Central forskningsenhed for almen praksis og Institut for social medicin (Dorte Gannik & Marianne Jespersen).

4.2. Forskning og forsøg med sundhedsfremmende og sygdomsforebyggende sigte:

Projekter omkring forebyggelse i særligt udsatte aldersgrupper prioriteres højt, fx 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, socio-

log Bjørn E. Holstein og lægerne Per Hors, Niels Michelsen, Nils Nørskov Andersen, Inge Born Rasmussen og Hanne Risør. Gruppen har udgjort 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 behovssundhedspleje, 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. Sidst er i 1983 publiceret en sammenfattende og konkluderende artikel, bl.a. omfattende fremtidsperspektiver. (Gert Almind som formand for planlægningsgruppen).

4.2.2. Gravide:

Forebyggelsen i svangerskabet med særligt henblik på almen praksis:

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 projektdesignet søges udskilt. Det primære effektmål er barnets fødselsvægt. Materialet stammer dels fra et til formålet oprettet forskningsregister byggende på oplysninger fra indsendelsessedlen, som følger med den blodprøve, der tages ved 1. vederlagsfri forebyggende undersøgelse hos egen læge og dels fra »Det medicinske Fødselsregister« i Danmarks statistik. Fødselsregistret indeholder oplysninger 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. Data-

indsamlingen 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 kriseprægede 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 første leveår. Herunder såvel normalpsykologiske som kriseprægede 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. Familiene er interviewet ca. 3 uger før og ca. 2 uger efter fødslen ved hjælp af båndoptager. I datamaterialet 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 udsendtes december 1982. Undersøgelsens 2. fase omfatter interviews med familiene ca. 1 år efter fødslen. Her er bearbejdelse af data i gang.

Undersøgelsen gennemførtes af jordemødrene Jyt-

te Møller og Susanne Houd samt psykolog Ulla Markussen, læge Helga Wolff og sociolog Dorte Gannik, Central forskningsenhed for almen praksis. Undersøgelsen finansieres af Storstrøms amt, WHO og Statens lægevidenskabelige forskningsråd.

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 B. Freer (University of Michigan Medical School, USA), J.A.M. Gray (Community Health Office, Oxford, U.K.) og Gregg Warskaw (Duke-Walls Family Medicine Center, North Carolina, USA).

Gruppen har udarbejdet en rapport, som beskriver nye former og erfaringer inden for praktiserende lægers 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, Storbritannien og USA. En foreløbig rapport blev indsendt i januar 1983. På basis af et meget stort antal reaktioner fra institutter, organisationer og enkeltpersoner i gruppemedlemmernes hjemlande er den endelige rapport udarbejdet. Denne omfattende forslag til forskning, serviceanordninger og uddannelse inden for området. Endelig er udarbejdet en kommenteret litteraturgennemgang. Rapporten har siden november 1983 kunnet rekvireres hos forfatterne.

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 efter 3 år (november 1981) er ved at blive beregnet 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 indsamlet spørgeskemaer fra deltagergruppe, kontrolgruppe og nægtergruppe. Desuden er der indsamlet oplysninger om hospitalsindlæggelser 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 hver 1. november i årene 1979-80-81-82 og 83. Data fra base-line undersøgelsen er indlæst på magnetbånd og bliver fortsat bearbejdet. Metodeartikel samt artikel om boligforhold og funktionstilstand er publiceret. Et arbejde om gamle københavnernes sociale netværk er under udarbejdelse. Undersøgelsen er udgået fra Medicinsk afdeling C, Bispebjerg hospital, og behandling af data og arbejdet med publicering foregår på Institut for almen medicin. (Kirsten Hjort Sørensen, Jan Sivertsen, Marianne Schroll, Steffen Gjørup & Henning Kirk).

Funktionsskemaundersøgelse på to langtidsmedicinske afdelinger:

Der er udarbejdet et aktivitetsskema på baggrund af et udvidet funktionsskema, der er anvendt i undersøgelsen »Gamle i København«.

Det nye skema er anvendt på 50 konsekutivt indlagte patienter på henholdsvis langtidsmedicinsk afdeling XC, Bispebjerg hospital, og 48 patienter indlagt på langtidsmedicinsk afdeling C, K.A.S., Glostrup. Det nye funktionsskema er sammenlignet med det for øjeblikket anvendte plejepoint-skema med hensyn til informationsmængde kontra anvendelighed i den daglige rutine. Desuden er der foretaget en sammenligning af funktionsstatus hos patient-klientellet på de to afdelinger, og endelig er ændringen i funktionsniveau i løbet af indlæggelsen ved at blive beregnet. To artikler om beskrivelsen af det nye skema samt dets anvendelse ved indlæggelsen på de langtidsmedicinske afdelinger er publiceret. Et arbejde om anvendeligheden er under udarbejdelse. Arbejderne udgår fra Medicinsk afdeling C, K.A.S., Glostrup, Medicinsk afdeling XC, Bispebjerg hospital og Institut for almen medicin. (Kirsten Hjort Sørensen, Ulla Jørgensen, Elsebeth Tjalve, Marianne Kirkhoff og Dorte Froberg).

Socialmedicinsk opsøgende forskningsprojekt blandt ældre i Rødovre kommune:

Formålet med dette projekt er en prospektiv kontrolleret undersøgelse af, om et opsøgende arbejde efter-

fulgt af opfølgende hjælpeforanstaltninger hos ældre over 75 år i Rødovre kommune har forebyggende virkning på antallet af plejehjemsanbringelser, hospitalsindlæggelser og kontakter med primær lægetjeneste. Det er hensigten at belyse sociale, psykiske og medicinske forhold, der har betydning for de ældres forbliven i deres eget hjem, og som det i undersøgelsen bliver muligt at sætte ind overfor. Desuden ønsker man at tilvejebringe et traditionelt grundlag for at vurdere behovet for socialmedicinske foranstaltninger i såvel behandling som i forebyggende arbejde med ældre og belyse det nuværende sociale apparats funktion og behov for ændringer og udbygning.

En randomiseret gruppe på 600 blandt beboere i Rødovre kommune og over 74 år indgik i undersøgelsen. De udvalgte deltes ligeligt i en interventions og kontrolgruppe. Interventionsgruppen opsøgte hver 3. måned i egen bolig af een af de tre projektdeltagere. Ud fra et spørgeskema interviewedes de ældre. Blev der konstateret behov for sociale og/eller medicinske hjælpeforanstaltninger, søgtes disse afhjulpel med hjælp fra Rødovre kommunes social- og sundhedsforvaltning og praktiserende læger. Projektets varighed var planlagt til 3 år, og den praktiske udførelse er påbegyndt oktober 1980. Kontrolgruppen blev ikke opsøgt, men understøttedes fuldstændig som andre beboere i kommunen. For alle, der indgik i projektet, registreredes løbende hjælp fra Rødovre kommune, Københavns amts sygehusvæsen, praktiserende læger i kommunen og vagtlægetjenesten, antal plejehjemsanbringelser, antal kontakter ved praktiserende læge (årsag til henvendelsen og hvad der iværksættes), kontakter med vagtlægetjenesten samt hospitalsindlæggelser. Undersøgelsens praktiske del er afsluttet til tiden – 30. september 1983. Afslutning af dataindsamling samt statistisk bearbejdning er nu (december 1983) i fuld gang. Resultaterne af undersøgelsen vil dels blive statistiske opgørelser af helbredsmæssige og sociale forhold i en ældrebefolkning, dels en dynamisk beskrivelse af disse menneskers tilværelse i en 3-årig periode, samt endelig en vurdering af opsøgende arbejde og opfølgende arbejdes konsekvenser for de ældre mennesker og for social- og sundhedsvæsenet (økonomi medregnet). Medicinsk afdeling C, K.A.S., Herlev og Institut for almen medicin. (Carsten Hendiksen, hjemmesygeplejerske Edith Strømggaard, hjemmesygeplejerske Ellinor Lund, Axel Engberg Pallesen & Frode Gam).

Omsorgen for ældregruppen i praksis:

Medical auditanalyse af ældrepopulationen i almen praksis med henblik på identifikation af truede gamle og påvisning af skjulte behov. (»Isbjergsundersøgelse af gamle«).

I gerontologisk praksis vil holdningen til ældre pa-

tienters klager og behov være præget af lægens gerontologiske viden/uddannelse og interesse. Spændvidden i indsatsen er således bestemt af viden om, hvad der opfattes som sygelige processer hos en aldrende organisme og hvad der er led i de normale aldersforandringer. De særlige farmakologiske forhold hos ældre har en række konsekvenser for behandlingens effektivitet og risici, som langt fra er alment kendte. Disse forhold bestemmer, om ældre patienter under- eller overbehandles.

Det er forfatterens opfattelse, at omsorgen for ældregruppen og især de gamle kronisk syge patienter med dårligt definerede og derfor også dårligt kendte behov er præget af en punktformet indsats og mangel på konstruktivt samarbejde mellem de mange led i servicekæden. En praksisanalyse vil kunne give værdifulde oplysninger om en række forhold, der præger denne sårbare gruppe af vore patienter.

Det er forfatterens hensigt at inddrage et antal praksis i kommunen med særlig interesse for gerontologisk indsats og herunder på basis af et struktureret interview af særligt truede gamle at identificere en række af de skjulte behov hos gruppen. Denne såkaldte »isbjergsundersøgelse« vil kunne give værdifuld viden af betydning for en nødvendig koordineret indsats over for kronisk syge gamle patienter.

På basis af en medical auditanalyse af ældrepopulationen i almen praksis kan opnås en betydelig viden om ældregruppens kontaktårsager, forbrug af lægeydelser, den iværksatte behandling, herunder viden om henvisningsmønstret, forbrug af lægemidler, specielt psykofarmaka og hypnotika, som det er nødvendigt at kende til ved en evt. opsøgende og intervernerende indsats.

Projektet er derfor et forsøgsprojekt, der som led i et epidemiologisk studium i ældregruppen i almen praksis kan pege på en række forhold, som hensigtsmæssigt bør inddrages i en almenmedicinsk forskningsindsats. Institut for almen medicin (Axel Engberg Pallesen).

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 oplys-

ninger fra social- og sundhedsvæsenet med kortlægning af samarbejde for øje.

Delprojekt A omfatter 278 75-årige, som er indrapporteret af læger, hjemmesygeplejersker, hjemmehjælpere og andre efter ét døgn sygdom eller anden svækkelse. Delrapport foreligger. Artikler og bog er under udarbejdelse.

Delprojekt B omfatter 227 70-årige, som er nyudskrevet fra sygehus. Desuden enquete-undersøgelse blandt praktiserende læger, hjemmesygeplejersker og hjemmehjælpere om samarbejde efter udskrivelse. Delrapport foreligger, og artikler og bog er under udarbejdelse.

Delprojekt C er i slutfasen. Det omfatter 70-årige på venteliste til sygehusindlæggelse. 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 Skovgaard Larsen).

4.3. Studier over behandlingseffekt:

Effektundersøgelse af gruppeterapeutisk arbejde i forbindelse med almen praksis:

Interview med 38 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 gruppedeltagelse. Desuden vurderes lægeforbruget i samme periode. Interviewfasen er afsluttet. (Jan-Helge Larsen, mag. art. Anne-Marie Palm, Mette Ulsø og Karsten Holm).

Behandling af nykturi med diuretikum:

Klinisk kontrolleret undersøgelse af et diuretikums virkning ved nykturi givet 4 timer før sovetid. Dataindsamling fortsætter. Central forskningsenhed for almen praksis (Poul A. Pedersen).

Surmælkproduktets effekt på udflod:

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 & 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 og fortsætter. 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 i fremtiden at sikre større koordinering og dermed kontinuitet i pleje og behandling imellem den sekundære og primære sundhedstjeneste udføres i øjeblikket flere delundersøgelser vedrørende udskrivelsesprocessen for patienter på 65 år og derover i Københavns kommune. Målet med undersøgelsen er at påpege uheldige omstændigheder ved udskrivelsesprocessen i både primær og sekundær sundhedstjeneste. Social- og sundhedsforvaltningen i København og Institut for almen medicin (Oversygeplejerske ved hjemme-sygeplejen Lene Holländer).

6. Fagligt udviklingsarbejde og forskningsorganisatoriske funktioner:

6.1. Udvalgsfunktioner:

Opprioritering af forskning i den primære sundhedstjeneste har betydning, at instituttets medarbejdere har en del forskningsadministrative funktioner og offentlige udvalgsfunktioner.

Gert Almind er medlem af Forebyggelsesrådet, af Fagrådet for Dansk sygehus institut, af Det sagkyndige udvalg ved Komiteen for sundhedsoplysning og af Lægeforeningens forskningspolitiske udvalg.

Nils Nørskov Andersen er medlem af Efteruddannelsesudvalget i Københavns amts lægekredsförening, medlem af P.L.O.'s støtteudvalg under Uddannelsesfagligt udvalg samt medlem af Dansk selskab for almen medicins uddannelsesudvalg.

Paul Backer er medlem af Statens lægevidenskabelige forskningsråd og repræsenterer dette i Sygekassernes helsefond, i fortsættelsessygekassen Danmarks sundhedsfond samt i Lægeforeningens fond; endvidere medlem af Det lægevidenskabelige forskningsråds styringsgruppe vedrørende forsknings- og forsøgsvirksomhed i den primære sundhedstjeneste (PRIMST-gruppe) samt repræsentant for Statens lægevidenskabelige forskningsråd i EF's forskningsråd (CRM) og siden 1983 formand for dette; endvidere medlem af Statens lægevidenskabelige forskningsråds udvalg vedrørende alkoholforskning, medlem af Nordisk helsetjenesteforsknings planlæg-

ningsgruppe og samarbejdsgruppe, formand for styringsgruppen vedrørende »Basse«-kursus (se 6.2.), medlem af Statens lægevidenskabelige forskningsråds udvalg vedrørende sygeplejeforskning; redaktør af Ugeskrift for lægers uddannelsesnumre og hovedredaktør af Scandinavian Journal of Primary Health Care (et tidsskrift for primær sundhedstjeneste).

Dorte Gannik er referent for Scandinavian Journal of Primary Health Care.

Hanne Hollnagel er medlem af PRIMST-gruppen, af Lægeforeningens hygiejnekomité, særligt sagkyndigt medlem af forskningsudvalget ved fakultetsrådet, Det lægevidenskabelige fakultet; endvidere medlem af forskningsgruppen ved Befolkningssundersøgelserne i Glostrup og af medicinsk kvinde-forskningsgruppe.

Lene Holländer er medlem af PRIMST-gruppen.

Inge Lunde er medlem af Redaktionel komite ved tidsskriftet Nordisk Sexologi.

Axel Engberg Pallesen er redaktør af Månedsskrift for praktisk lægegerning og i redaktionskomiteen for Nordisk gerontologisk tidsskrift; medlem af Lægeforeningens gerontologiudvalg, af Udvalget vedrørende Statens seruminstituts diagnostiske funktioner (Sundhedsstyrelsen) og af bestyrelsen for Det medicinske selskab i København.

Poul A. Pedersen er medlem af PRIMST-gruppen, af Planlægningsgruppen vedr. lægemiddelkomiteer under PRIMST-gruppen, af forskningsudvalget og det internationale udvalg i Dansk selskab for almen medicin, af Det lægelige råd til rådgivning af sundhedsstyrelsen i spørgsmål vedrørende udnyttelse af Landspatientregistret, af European General Practice Research workshop samt af repræsentantskabet i Dansk medicinsk selskab; endvidere dansk redaktør af Scandinavian Journal of Primary Health Care og i redaktionskomiteen for Schultz Medicinalbibliotek.

6.2. Postgraduat kursus i primærsundhedstjeneste-forskning:

I perioden 1. november 1983 til 30. april 1984 afholdes i Institut for almen medicin et postgraduat kursus i primærsundhedstjeneste-forskning (»Basse«-kursus). Kurset er tværfagligt og søger at imødekomme behovet for mere avanceret uddannelse af personer inden for den primære sundhedstjeneste.

Kursets overordnede formål er at fremme forskningsaktiviteter i den primære sundhedstjeneste ved på tværfaglig basis at videreuddanne sundhedspersonale til selvstændigt at planlægge og gennemføre forskning inden for denne del af sundhedstjenesten. Kurset tilsigter, at kursusedtagerne fremover kan fungere som nøglepersoner, dels som selvstændige forskere og dels som vejledere for andre inden for den primære sundhedstjeneste.

Kurset omfatter 27 deltagere: 2 ergoterapeuter, 3 farmaceuter, 3 fysioterapeuter, 2 jordemødre, 5 læger, 1 psykolog, 7 sygeplejersker/sundhedsplejersker, 3 tandlæger og 1 tandplejer.

Planlægning og gennemførelsen af kurset varetages af en styringsgruppe under Statens lægevidenskabelige forskningsråd i samarbejde med Københavns universitet. Kursusleder, lektor, dr. odont. Poul Erik Petersen, Københavns tandlægehøjskole, varetager den daglige ledelse af kurset.

Hanne Hollnagel, Institut for almen medicin, Dorte Gannik og Poul A. Pedersen, Central forskningsenhed for almen praksis, deltager som undervisere i delkurser af det postgraduate kursus.

Gæster og rejser:

Gæster ved Institut for almen medicin: Charles D. Freer, Dept. of Family Practice, University of Michigan, USA; J.A. Muir Gray, Community Health Officer, the Radcliffe Infirmary, Oxford, UK; Gregg Warshaw, Duke-Watts Family Medicine Center, Durham, North Carolina, USA.

Gert Almind: foredrag ved C.E.C.-symposium, WHO, København marts 1983, emne: Evaluation of preventive pre-school health programmes.

Foredrag ved 6. Nordiske kongres i gerontologi, København april 1983, emne: Koordineret indsats ved sygdom i hjemmet (med B.E. Holstein).

Foredrag ved Interregional Workshop on Self-care and Health Promotion among Elderly, WHO, København august 1983, emne: Health care of the elderly.

Foredrag ved 1. Nordic Seminar on Child Abuse, Helsingør august 1983, emne: Prevention of child abuse.

Foredrag ved 31. International Congress on General Practice, Østrig september 1983, emne: Health for all by the year 2000 – medical care of the elderly.

Foredrag ved WHO and Kellogg Foundation Conference, København november 1983, emne: The general practitioner and the patient with Alzheimer's disease.

Paul Backer: månedlige rejser til møder i Bruxelles/EF's forskningsråd.

Deltaget i 3. Nordiske kongres i almen medicin 15.-18. juni 1983 i Tammerfors, Finland.

Birthe Frimodt-Møller: deltaget i 3. Nordiske kongres i almen medicin 15.-18. juni 1983 i Tammerfors, Finland; medforfatter på foredrag, se Heldrup, Hollnagel og Pedersen.

Dorte Gannik: foredrag ved 3. Nordiske kongres i almen medicin 15.-18. juni 1983 i Tammerfors, Finland, emne: Sygdomsopfattelse og sygdomsadfærd blandt mennesker med rygbesvær (med Marianne Jespersen); medforfatter på foredrag, se Heldrup, Hollnagel og Pedersen.

Foredrag ved 8. International Conference on the Social Sciences and Medicine 22.-26. august 1983 i Stirling, Scotland, emne: Lay concepts and strategies for handling symptoms of disease (med Marianne Jespersen).

Foredrag ved møde i Foreningen af yngre almenmedicinere, Institut for almen medicin november 1983, emne: Konsultationsprocessen i almen praksis (med Marianne Davidsen-Nielsen).

Deltaget i 3. Danske seminar for medicinsk kvindeforskning 28.-30. september 1983, Hinds-gaul.

Jørn Heldrup: foredrag ved 3. Nordiske kongres i almen medicin 15.-18. juni 1983 i Tammerfors, Finland, emne: Arbejdsprocessen i almen praksis. Et case-study fra en gruppepraksis (med Birthe Frimodt-Møller, Dorte Gannik, Hanne Hollnagel og Poul A. Pedersen).

Hanne Hollnagel: indbudt som sektionsleder ved 1. Nordiske medicinske kvindeforskningsseminar 14.-16. april 1983 i Gram, Norge.

Foredrag ved 3. Nordiske kongres i almen medicin 15.-18. juni 1983 i Tammerfors, Finland, emne: En epidemiologisk undersøgelse af kontaktførløb over 3 måneder i almen praksis (med Birthe Frimodt-Møller, Dorte Gannik, Jørn Heldrup og Poul A. Pedersen).

Indbudt som sektionsleder ved 3. Danske seminar for medicinsk kvindeforskning 28.-30. september 1983, Hinds-gaul.

Finn Børlum Kristensen: Foredrag ved European General Practice Workshop, Stockholm april 1983, emne: Antenatal care in general practice: Do all pregnant women enter the prophylactic scheme early?

Foredrag ved 3. Nordiske kongres i almen medicin 15.-18. juni 1983 i Tammerfors, Finland, emne: Svangerskabshygienjen i almen praksis – kommer alle gravide tidligt nok?

Deltaget i International Advanced Course in Epidemiologic Data Analysis and Inference, Helsingfors 22.8.-2.9.1983.

Deltaget i Metodekurs i case-kontroll undersøkelser, Røros, Norge 26.9.-30.9.1983.

Gæsteforelæsning ved Socialmedicinsk institut, Århus universitet, november 1983, emne: Metodeproblemer i prædiktor analyse eksemplificeret ved sent fremmøde til 1. svangerskabsundersøgelse.

Jan-Helge Larsen: studierejse maj 1983 til universiteter i Los Angeles, Santa Cruz og San Francisco, Californien, USA.

Foredrag ved San Francisco General Hospital, Family Practice and Community Medicine, emne: Children examination in groups with their parents and the district nurse.

Lene Lier: foredrag ved 2. World Congress of Infant Psychiatry, Cannes marts 1983, emne: The pat-

tern of interactive behaviour in normal and »difficult« babies.

Forelæsning ved Institute of Psychiatry, Mandsley Hospital, London maj 1983, emne: Interaction between 0-3 month old infants and their mothers, and possibilities for early intervention.

Axel Engberg Pallesen: foredrag ved 6. Nordiske kongres i gerontologi, København april 1983, emne: Sorgbehandling af ældre pårørende i almen praksis.

Gæsteforelæser ved 3. Nordiske kongres i almen medicin 15.-18. juni 1983 i Tammerfors, Finland, emne: Den gamle patient i almenlægens klinik.

Poul A. Pedersen: gæsteforelæser ved 10. World Conference on Family Medicine, Singapore maj 1983, emne: The global pattern of research in general practice/family medicine, its impact in raising the standard of general practice/family medicine.

Foredrag ved 3. Nordiske kongres i almen medicin 15.-18. juni 1983 i Tammerfors, Finland, emne: Den voksne befolknings brug af ydelser hos praktiserende læge i Københavns amt 1977-1979, belyst ved en epidemiologisk undersøgelse via Sygesikringsregistret (med Birthe Frimodt-Møller, Dorte Gannik, Jørn Heldrup og Hanne Hollnagel). Deltaget i European General Practice Research Workshop 20.-22. oktober 1983 i Rheinfelden, Schweiz.

Kirsten Hjort Sørensen: foredrag ved 6. Nordiske kongres i gerontologi, København april 1983, emne: Boligforholdene for ældre københavnere.

Publikationer:

Almind, G., Holstein, B., Pedersen, J., Rasmussen, I.B.: Pasning af syge småbørn i 1981. Sygeplejersken 47, s. 16-18, København 1982.

-, Holstein, B.: Kan småbørnsprofylaksen overleve bureaukratiet? Månedsskr. prakt. lægegern. 61, s. 569-77, København 1983.

-, Freer, C., Gray, J., Warshaw, G.: The contribution of the primary care Doctor to the medical care of the elderly in the community. Ann Arbor, Michigan, USA 1983, 88 s.

-, Belastede familiers vurdering af profylaktiske ydelser. Sygeplejersken 46, s. 4-8, København 1982.

Almind, G.: Småbørnsprofylakse i primær sundhedstjeneste X fremtidsperspektiver. Ugeskr. Læger 145, s. 2111-17, København 1983.

Backer, P.: Decentraliseret videnskabelig aktivitet i dansk almen praksis. København 1983, 10 s.

-, Family Practice on international perspective in developed countries. Family practice, John P. Geymann, John Fry., s. xx-16, New York 1983.

-, Research in and on primary health care. Stockholm / København 1983, 3 s.

Frimodt-Møller, B.: Undersøgelse i den primære sundhedstjeneste III. Alment praktiserende læ-

ger. Organisation, funktioner og samarbejde. Socialforskningsinstituttet 1983, 449 s.

Gannik, D., Jespersen, M.: Sygdomsopfattelse og sygdomsadfærd blandt mennesker med rygbevær. Institutpublikation 1 1983, 7 s.

-, Socialmedicin som videnskabeligt fag, en diskussion om teori og metode. Ugeskrift for Læger 13, s. 1016-20, København 1983.

-, Jespersen, M.: Lay concepts and strategies for handling symptoms of disease. Institutpublikation 1983, 26 s.

-, Community Health. Scandinavian Journal of Primary Health Care Vol. 1 no. 1, s. 8-9, Stockholm 1983.

Hansen, T.M., Pedersen, C., Pedersen, P.A., Halberg, P., Frølund, F., Lorenzen, I.: Reumatiske sygdomme i almen praksis I. Forekomst af syv inflammatoriske reumatiske sygdomme i almen praksis og på sygehuse. Ugeskrift for Læger 15, s. 1169-74, København 1983.

Hendriksen, C., Lund, E., Strømgård, E.: Intake of drugs among elderly people in a Danish municipality, Rødovre. Acta med. scand. 214, s. 67-71, 1983.

-, Hvordan behandler vi de ældre? Social- og sundhedsvæsenets indsats over for ældrebefolkningen i Danmark. Nordisk Medicin 98, s. 150-53, Stockholm 1983.

Hollnagel, H., Madsen, F.: Lungesymptomer, lungefunktionstests, rygevaner og erhvervseksponering blandt 40-årige mænd og kvinder. I. Fordelinger og relation til sociale forhold. Ugeskrift for Læger 145: 2, s. 113-18, København 1983.

-, Madsen, F., Larsen, S.: Lungesymptomer, lungefunktionstests, rygevaner og erhvervseksponering blandt 40-årige mænd og kvinder i Glostrup. II. Indbyrdes relationer. Ugeskrift for Læger 145: 2, s. 118-24, København 1983.

Holstein, B.E., Almind, G.: "Kan småbørnsprofylaksen overleve bureaukratiet?". Mdskr prakt lægeg 61, s. 569-77, København 1983.

Kristensen, F.B.: No effect of early antenatal care on classical measures of pregnancy outcome? medical hypothesis. Scandinavian journal of primary health care Vol. 1, ko. 1, s. 19, Stockholm 1983.

Larsen, J.: Besværlige patienter? Månedsskrift for praktisk lægegerning 61, s. 473-84, København 1983.

-, Iversen, L.: Bliv "Langvarigt syge" og undgå karensdag. Social revy 1, s. 24-26, København 1983.

-, Reintoft, H.: Man kan få en p12-aftale men aldrig blive af med den. Ugeskr. Læger 145, s. 2893-94, København 1983.

-, Reintoft, H.: thi de vide ikke, hvad de gøre? Ugeskr. Læger 145, s. 778-79, København 1983.

Pallesen, A.E.: Telling the truth the whole truth and

- nothing but the truth. Common dilemmas in family medicine, John Fry (Ed), s. 13, Lancaster 1983.
- , Backer, P.: Almen praksis anno 1983. Månedsskr. Prakt. Lægegering Jan, s. 19-27, København 1983.
 - , Backer, P.: Decentrale videnskabelige aktiviteter i dansk almen praksis. Månedsskr. Prakt. Lægegering Maj, s. 307-16, København 1983.
 - Pedersen, C., Hansen, T.M., Pedersen, P.A., Halberg, P., Frølund, F., Lorenzen, I.: Reumatiske sygdomme i almen praksis II. Behandlingstilbud med særligt henblik på arthritis rheumatoides. Ugeskrift for Læger 15, s. 1174-77, København 1983.
 - Pedersen, P.A., Weeke, E.R.: Asthma og allergisk rhinitis i dansk almen praksis, Prævalens og kontakthypothese. Ugeskrift for Læger 10, s. 730-33, København 1983.
 - , Weeke, E.R.: Asthma and Allergic Rhinitis in the Same Patients. Allergy 38, s. 25-29, København 1983.
 - : Howie JGR. Research in general practice, 2. udg. Ugeskrift for Læger 39, s. 3062, København 1983.
 - : The Global Patterns of Research in General Practice / Family Medicine, its Impact on raising the standard of General Practice / Family Medicine. Conference Proceedings 10th Wonca World Conference on Family Medicine, Eds.: Goh Lee Gan & Patrick Kee Chin Wah, s. 519, Singapore 1983.
 - Sørensen, K.H.: Funktionstilstanden hos ældre københavnere. Ugeskr. Læger 145, s. 3853-58, København 1983.
 - , Jørgensen, U., Tjalve, E., Kurdehof, M., Frøberg, K.: Nyt funktionsskema I. Ugeskrift for Læger 145, s. 447-50, København 1983.
 - , Jørgensen, U., Kirdehof, M., Tjalve, E., Frøberg, K.: Nyt funktionsskema II. Ugeskrift for Læger 145, s. 451-54, København 1983.

Hanne Hollnagel

2: Hygiejnisk Institut

Historie:

Det vides med sikkerhed, at det ved kongelig resolution af 3. april 1840 bestemtes, at hygiejne (Politica Medica) skulle doceres ved det medicinske fakultet. Beslutningen forsinkedes og først den 8. februar 1842 udnævntes reservelæge ved det Kirurgiske Akademi, A.G. Sommer (1804-1871) til lektor og kort derefter til professor; blandt andet med den opgave at forelæse over offentlig sundhedspleje, hvilket skete hvert

andet år fra 1845 til dr. Sommer i 1852 overtog professoratet i almen patologi og patologisk anatomi. Hygiejneundervisningen udgik derefter fra undervisningsfagene til trods for bestemmelserne i den kongelige resolution.

Fakultetet søgte ivrigt efter en løsning. Blandt andet prøvede man at stimulere unge forskere, eksempelvis ved i 1854 at udsætte den første prisopgave i hygiejne. Fakultetet krævede også en fast embedsstilling til faget. Straks efter koleraepidemien foreslog Sundhedskollegiet – forløberen for vor nuværende Sundhedsstyrelse – endvidere, at lægerne skulle have uddannelse i offentlig hygiejne med statistik og medicinallovgivning. Der krævedes dog 16 års forhandling og undervisningen kom først i stand i 1869 og da ved, at retslægen C.G. Gædeken (1832-1900) blev beskikket til docent i retslægevidenskab samt i offentlig hygiejne. Kort efter udnævntes han til lektor. Undervisningen med kun 1-2 timer ugentlig pr. semester kunne kun opretholdes i perioder, for helt at opføre i 1874.

Fire år senere begyndte undervisningen på ny under betegnelsen ætiologi og hygiejne med velbesøgte forelæsninger 2 timer ugentlig pr. semester.

I 1898 etablerede Københavns Universitet et eget Hygiejnisk Institut uden hensyntagen til Vilhelm Buddes testamente. Personalet bestod af en assistent og en betjent.

Fakultetet anmodede ministeriet om et nyt professorat i hygiejne, og den 18. juni 1901 udnævntes K. Pontoppidan (1853-1916) til professor i retslægevidenskab og offentlig hygiejne.

Efter Schierbeks død 1909, fik A.W. Erlandsen (1878-1918) docenturet i hygiejne. Året efter flyttede instituttet fra lokalene i Krystalgade, hvor det i 1910 fik nye lokaler i Ny Vestergade 11.

Det lykkedes docent Erlandsen at få fakultetet til at godkende, at hygiejneundervisningen blev et obligatorisk undervisningskursus på 40-50 timer.

Ved kongelig anordning af 18. november 1912 blev det bestemt, at man for opnåelse af embedseksamen med attest måtte godtgøre at have gennemgået et halvårligt kursus i hygiejne.

Professor L.S. Fridericia (1881-1947) havde embedet i perioden 1918-1947. Det lykkedes ham at højne faget. Han fik Københavns Universitet til at benytte sig af Vilhelm Buddes testamente, for hvilke midler den nuværende institutbygning på Blegdamsvej 21 opførtes i 1931 med en bolig for professoren og en for betjenten. Siden da har instituttets navn været: Universitetets Hygiejniske Institut og Budde Laboratoriet.

Statens Vitaminlaboratorium, statens praktiske og sundhedsmæssige undersøgelser under Sundhedsstyrelsen og Indenrigsministeriet og Fabriktdirektoratets erhvervshygiejniske undersøgelser under Direktoratet for Arbejds- og Fabrikstilsynet og So-

cialministeriet – alle disse institutioner, der udvikledes på Universitetets Hygiejniske Institut og Budde Laboratoriet, blev derefter administrativt frigjort fra universitetet, men forblev lokalemæssigt i Universitetets Hygiejniske Institut og Budde Laboratoriets bygning indtil omkring 1970.

Stab:

Professor: Bo Holma. Lektorer: Tage Egsmose, Jørgen Mørkholt Andersen, Finn Christian Olsen og Ole Winding. Adjunkt: Sven Thorén. Kandidatstipendiat: Eva Støttrup Hansen (indtil 31/1-83). Udover denne faste stab: 1 limnolog.

Teknisk-administrativt personale: 40 t ugl. 6, 24 t ugl. 1, 22.86 t ugl. 2, 20 t ugl. 2, 16 t ugl. 2 og 15 t ugl. 1. Fondsansatte: 24 t ugl. 2. Langtidsledige: 40 t ugl. 2, 30 t ugl. 1, 24 t ugl. 1.

Forskningsvirksomhed:

Institutets forskningsvirksomhed tager sit udgangspunkt i såvel eksperimentelle som kliniske og epidemiologiske undersøgelsesmetoder. Hovedsigtet med forskningsaktiviteterne er primært den forebyggende hygiejne, men også den promotive, dvs. sundhedsfremmende hygiejne, idet Hygiejnisk Institut som det eneste under det lægevidenskabelige hovedområde har dette vigtige område blandt sine aktiviteter i modsætning til hele den øvrige lægevidenskabelige forskning, der sigter primært på erkendelse af sygelige forandringer, og metoder til at udbedre sådanne forhold.

Den eksperimentelle og kliniske hygiejniske forskning er rettet mod følgende hovedområder:

- I: Immunpatogenesen ved arteriel hypertension.
 - II: Partikulær forurening af indåndingsluften, specielt med henblik på metalpartiklers toksikologi (giftvirkning) efter indånding.
 - III: Partikulær forurening af øjenkirurgiske indgreb samt histopatologisk præparationsteknik ved vitrectomi (glaslegemkirurgi).
 - IV: Undersøgelse af prostaglandin endopoxiderne Thromboxan og Prostacyclins effekt sammenlignet med Heparin ved arterielle kateterisationer.
 - V: Undersøgelse af røntgenkontraststoffers toksikologi (giftvirkning).
 - VI: Embolisering af inoperable tumorer.
- Den epidemiologiske forskning er rettet mod:
- I: De i arbejds- og omgivelsesmiljøet forekommende sundhedsskadelige påvirkninger, bl.a. ved kloakarbejdernes arbejdsforhold.
 - II: Alkohol og tobaksproblematikken og trafikmedicinske problemer samt international sundhed.
 - III: Overdødelighed af kræft hos skorstensfejere.

Igangværende forskningsaktiviteter:

Operationel og bekæmpelsesstrategisk forskning vedrørende samfundsmedicinske forhold (tobaksproblemet, trafikmedicinske problemer, arbejdsmedicin og -hygiejne) og forhold vedrørende den internationale sundhed (U-landsmedicinske problemer). (Tage Egsmose).

Varetagelse af kommunikation af forskningsresultater (bl.a. kommentarer, debatindlæg, kronikker, interviews, foredrag m.v.) af væsentlig betydning for befolkningens sundhedstilstand til massemedier, fagblade og tidsskrifter samt opfølgning af, i hvilken udstrækning sådan oplysning kan appliceres og bliver accepteret af brugerne. (Tage Egsmose).

En follow-up undersøgelse af arbejdsmiljøets betydning for kloakarbejders helbred er publiceret dette år. Af rapporten fremgår, at kloakarbejdere har en signifikant højere dødelighed end den mandlige befolkning i hele landet såvel som i hovedstaden. Tilsvarende forhold er observeret for udvalgte befolkningsgrupper såsom funktionærer (grupper III og IV) og ikke-faglærte arbejdere. Denne observation er bemærkelsesværdig, da flere forhold tyder på, at kloakarbejderne ved ansættelsen er sunde og raske og har en god konstitution. (Tage og Lisbeth Egsmose).

Kombinationseffekter af metalpartikler:

Fortsat metodeudvikling for studier af forskellige respirable metalpartikler på lungemakrofager, in vitro. Metaboliske og toksikologiske effekter måles ved mikrokolorimetri, enzymeffekter ved spektrofotometri, cellernes vitalitet ved semi-automatisk imageanalyse udstyr, cellernes morfologi og indhold af partikler ved scanning-elektronmikroskopi kombineret med energy-dispersive X-ray analyse (Bo Holma og Sv. Thorén).

Undersøgelse af kloakarbejders arbejdsforhold:

Forsøg på sanering af kloakarbejders arbejdsmiljø. En saneringsplan er opstillet: Vurdering af helbredsforhold blandt kloakarbejdere. Undervisning som forebyggende foranstaltning mod belastninger af arbejderne 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 Mørkholt Andersen).

Udvikling af autoimmunitet af delayed type imod arterielle karvæge efter akut hypertensiv beskadigelse af disse:

Idet der henvises til tidligere universitetsårbøger,

kan det oplyses, at de videnskabelige undersøgelser over udvikling af autoimmunitet imod karvægsantigener har været videreført i det forløbne år. I samarbejde med to lægestuderende har det i dyreeksperimentet ved hjælp af leukocytmigrationshæmnings-teknikken været muligt yderligere at dokumentere, at der udvikles en autoimmunitet af delayed type efter hypertensiv beskadigelse af arterielle karvægge. De humane undersøgelser over samme emne har været fortsat i samarbejde med Rigshospitalet. (Finn Olsen).

Kontaminering af øjenkirurgi:

Fortsatte undersøgelser af lægemidler og diagnostika's partikulære forurening og dennes betydning, specielt for væsker og utensilier til øjenkirurgi. Dette arbejde foretages i samarbejde med Rigshospitalets øjenafdeling v/E. Gregersen. (Ole Winding).

Histologisk præparationsmetode ved vitrektomi:

Udbygning af en metode til optimal reproducerbar præparation af væv fra øjeæblets indre, fjernet ved vitrektomi (glaslegemekirurgi) til histologisk vurdering. Dette arbejde er i et samarbejde med universitetets øjenpatologiske institut v/O.A. Jensen og J. Prause. (Ole Winding).

Prostaglandiner og endothelskader:

Undersøgelser over visse prostaglandin-endoperoxidaser (thrombozan, prostacyclin) medvirken ved endothelskader som følge af kateterisering, specielt i forbindelse med diagnostiske undersøgelser som arteriografier. (Ole Winding).

Inhalation af forbrændingsprodukter – medvirkende årsag til cancer og atherosclerotisk sygdom?

Sod fra forbrænding af træ og fossilt brændsel indeholder en række stoffer og forbindelser, hvis kræftfremkaldende effekter er velkendte. Enkelte af disse forbindelser har tillige vist sig at kunne fremkalde atherosclerose hos forsøgsdyr.

På denne baggrund undersøges, hvordan en befolkningens risiko for henholdsvis kræft og karsygdom afhænger af dens udsættelse for forbrændingsprodukter.

Bortset fra tobaksrygning, forekommer de mest ekstreme udsættelser for forbrændingsprodukter i arbejdsmiljøet. Den igangværende undersøgelse har derfor taget udgangspunkt i erhvervsbetinget udsættelse for forbrændingsprodukter. I erhvervsgrupper, hvis eksponering er høj og relativ homogen, bliver sammenlignet med tilsvarende, men ikke-eksponerede erhvervsgrupper. Sammenligningerne omfat-

ter dødelighed og cancerincidens 1970-1980. Udover sammenligninger mellem eksponerede omfatter undersøgelsen en række sammenligninger mellem de eksponerede grupper indbyrdes, med henblik på indkredsning af eksponeringstyper med særlig markant helbredsskadelig effekt. Tillige tilstræbes en klarlægning af, hvorledes effektmodifikation spiller ind. (Eva Støttrup Hansen).

Algestudier, specielt vedrørende blågrønne alger. (Ejner Fjerdingstad).

Rejser:

Tage Egsmose har foretaget studierejse til USA's federale Center for Disease Control, Atlanta, 20.-22. juli 1983.

Tage Egsmose deltog i den 5. verdenskonference »On Smoking and Health« i Winnipeg, Canada, 10.-15. juli 1983.

Gæsteforelæsninger:

Tage Egsmose indbudt som den danske repræsentant til en gæsteforelæsning ved det Norske Landslaget mot Tobaksskaderne's årsmøde i Oslo, 26. september 1983. Emne: Tobakssituationen i Danmark.

Eva Støttrup Hansen har gæsteforelåst ved Århus Universitet, Postgraduat kursus i teoretisk og eksperimentel onkologi: Planlægning og vurdering af cancerepidemiologisk forskning«.

Arbejde inden for kollegiale organer:

Medlem af DANIDAs sagkyndige panel vedr. sundhedsforhold. Medlem af Special Programme for Research and Training in Tropical Disease, (TDR) varetager af Verdenssundhedsorganisationen. (Tage Egsmose).

Formand for Landsforeningen »Røgfrit miljø« og fungerer således som faglig konsulent for de lokale foreninger i landet. (Tage Egsmose).

Bo Holma har været medlem af Arbejdsgruppe 4 ved Forureningsudvalget nedsat af Miljøstyrelsen.

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 1.-26. august. Der optages læger, dyrlæger, tandlæger, syge- og sundhedsplejersker, ældre medicinske studerende samt studerende og kandidater fra Det samfundsvidenskabelige fakultet. 110 personer søgte optagelse, 84 blev optaget, mens 79 fik udstedt certifikat efter tilfredsstillende gennemførelse. (Tage Egsmose).

Publikationer:

- Andersen, J.M.: Kloakarbejderes Arbejdsforhold. Rapport om et undervisningseksperiment. Hygiejnisk Institut, København 1983, 24 s.
- : Kloakarbejderes Arbejdsforhold. Arbejdshygiejnisk vurdering af arbejdsforhold for ansatte ved rens- og reparationsholdet. Hygiejnisk Institut, København 1983, 14 s.
- Egsmose, L., Egsmose, T.: Kloakarbejderes Dødelighed – en follow-up undersøgelse af arbejdsmiljøets betydning for kloakarbejderes helbred. Hygiejnisk Institut 1983, 31 s.
- , Egsmose, T.: Nu bør de have nedsat arbejdstiden – Kloakarbejdernes arbejdsmiljø og deres dødelighed. Fagbladet 15, s. 36–38, København 1983.
- Egsmose, T., Otto, I.: Hvem risikerer mest ved rygning? Berlingske Tidende 4. juli 1983 – kronik, s. 9, København 1983.
- : Tobakken i arbejdsmiljøet. Fagbladet 6, s. 20–21, København 1983.
- : Tobakssituationen i Danmark 1983. Tobakken og Vi 4, s. 37–40, Oslo 1983.
- Faarup, P., Winding, O., Pilapil, A., Hegedus, V., Grønval, J.: Reversibility of renal infarcts caused by angiography. *Angiology; New Developments* s. 507–10, New York 1983.
- Hansen, E.S.: Mortality from cancer and ischemic heart disease in Danish chimney sweeps: a five-year follow-up. *American Journal of Epidemiology* 117:2, s. 160–64, USA 1983.
- Thoren, S., Holma, B., Monti, M., Wadsø, I.: Microcalorimetric measurements of heat production in rabbit alveolar macrophages. *Thermochimica Acta* (Elsevier) vol. 72, s. 117–22, Amsterdam 1984.
- Thoren, S.A., Holma, B.: Identification of Viable and Nonviable cells in Scanning Electron Microscopy. *The Journal of Toxicology and Environmental Health* 12, s. 21–25, Washington 1983.
- Winding, O., Grønval, J., Faarup, P., Hegedus, V., Pilapil, A.: Particle-induced renal infarction at angiography. *Angiology; New Developments*, s. 501–07, New York 1983.

Ole Winding

3: Institut for Social Medicin

Institut for social medicin

Med studieplanen af 1967 blev faget social medicin indført som selvstændig disciplin i lægestudiet. Social medicin som akademisk disciplin er defineret som studiet af sygdommenes sociale årsager og so-

ciale konsekvenser samt studiet af samfundets indsats til bekæmpelse af sygdom og fremme af sundhed.

Undervisningen i social medicin kom fra starten til at omfatte epidemiologiske, administrativ-medicinske, præventiv-medicinske og klinisk-socialmedicinske emneområder, der hidtil i et vist omfang havde været doceret under faget hygiejne. Derudover overtog socialmedicinen undervisningen i sundheds- og sociallovgivning, som i et vist omfang hidtil havde været doceret under faget retsmedicin.

Udskillelsen af social medicin som selvstændigt undervisningslag blev markeret først ved etablering af et lektorat i social medicin (Erik Holst (1929-), 1968) og dernæst ved etablering af et professorat i social medicin (Poul Bonnevie, (1907-), 1969). Efter professor Bonneviés afgang på grund af alder 1977 varetages professoratet fra 1978 af Erik Holst (1929-).

Undervisningen i social medicin startede som ugentlige forelæsninger i 6. og 7. semester på 2. del afsluttet med mundtlig eksamen, som gennemførtes alternativt med eksamen i retsmedicin. Fra 1972 afholdes undervisningen som et hovedkursus i social medicin i 4. semester af 2. del givet som holdundervisning over 8 eftermiddage afsluttet med en symposiumsrække over aktuelle socialmedicinske problemstillinger. Siden 1975 er der afholdt skriftlig eksamen i social medicin ved afslutningen af 4. semester, 2. del.

Alternativt har de medicinske studerende siden 1974 kunnet udarbejde afløsningsopgaver i social medicin, afsluttet med et mundtligt forsvar af afløsningsopgaven.

Postgraduat har Institut for social medicin siden 1976 haft ansvaret for det socialmedicinske delkursus af kursus i samfundsmedicin.

Fra 1977 afholdes 4 x årlig skriftlig tentamen for udenlandske læger, der ønsker dansk autorisation.

Undervisningen gives dels af instituttets faste og midlertidige videnskabelige medarbejdere og dels af udefra kommende lærere til sikring af den nødvendige faglige bredde.

Allerede på tidspunktet for Institut for social medicins etablering som selvstændigt institut var stabsudbygningen standset ved en fast stab på 4 videnskabelige medarbejdere, som i det følgende årti mellem sig skulle dele ansvaret for den videnskabelige udvikling ved Københavns universitet af et så påkrævet, dynamisk og mangefacetteret fag som social medicin.

Men Institut for social medicin har stedse lagt vægt på at have en tilstrækkelig lokalekapacitet til at modtage senior-, kandidat- og scholarstipendiater, forskningsstipendiater, særligt interesserede medicinske studenter, bifags- og specialestuderende fra samfunds- og adfærdsfagene samt udenlandske forskere. Denne institutpolitik blev af afgørende be-

tydning for den videnskabelige udvikling af faget social medicin i en periode, hvor hele den forventede udvikling i antallet af faste medarbejdere ved Institut for social medicin udeblev.

Den faglige baggrund for undervisningen blev tilvejebragt først ved etablering af en afdeling for social medicin ved Universitetets hygiejniske institut, senere ved oprettelsen af et selvstændigt institut pr. 1. november 1969. I starten etableredes afdelingen og senere det selvstændige Institut for social medicin i lokaler på Universitetets hygiejniske institut, Blegdamsvej 21, der blev ledige ved udflytning først af Statens institut for arbejdshygiejne og senere af Statens vitaminlaboratorium. Derefter overtog socialmedicinen midlertidigt. 1. sal af bygningen Blegdamsvej 19, indtil etableringen af Det regionale EDB-center ved Københavns universitet (RECKU) i denne bygning nødvendiggjorde tilvejebringelse af en mere solid løsning på Institut for social medicins lokaleproblem. Ved rektors mellemkomst (Mogens Fog) fik Institut for social medicin 1972-73 stillet stueetagen i en tidligere støvsugerfabrik på Nørrebro (Hermodsgade 28) til rådighed. Denne bygning, som ejedes af Undervisningsministeriet, husede i forvejen Danmarks Pædagogiske Institut. En større ombygningsplan blev udarbejdet og godkendt, men derefter ramt af statsligt byggestop. I mellemtiden fik og modtog Institut for social medicin tilbud om arealmæssigt tilsvarende plads i Rockefellerinstituttet, Juliane Maries vej 32, som blev til rådighed ved den gradvise overflytning af institutter til Panum-instituttets nye bygning. Overflytning af Institut for social medicin fra Hermodsgade til Juliane Maries vej fandt sted ved årsskiftet 1974/75. Efter de foreliggende planer skal Institut for social medicin senere flytte til Panum-instituttet med henblik på at indgå i en tværfaglig samfundsmedicinsk blok.

Stab:

Professorer: E. Holst. Lektorer: L. Iversen, K. Kjærbye Kristensen, J. Mathiesen. Seniorstipendiater: T. Folmer Andersen, T. Søndergaard Kristensen. Kandidatstipendiater: M. Jespersen, M. Kringelbach, P. Sohl. Videnskabelige medarbejdere i øvrigt (fonds-lønnede): heltidsbeskæftigede: M. Groth, B.E. Holstein, E. Jensen, O. Lyngenbo, F. Lønnberg Christensen, L. Shore Paludan, M. Trab Damsgaard, P. Uldall. Deltidsbeskæftigede: T. Brendstrup, B. Daneskiold-Samsøe, K. Dean, H. Ito, S. Mikkelsen, A. Raikes, H. Sælan. Teknisk-administrativt personale: Heltidsbeskæftigede: 6, deltidsbeskæftigede: 3. EFG-elever: 2.

Forskningsvirksomhed:

Trods den økonomiske stramning har Institut for so-

cial medicin i året 1983 kunnet opretholde en stor stab af eksterne forskere aflønnet over forskningsbevillinger fra de statslige forskningsråd, Sygekassernes Helsefond, Momsfond, Egmont H. Petersens fond og Arbejdsmiljøfondet. Kun derved har det været muligt at fastholde og videreudvikle forskningsaktiviteten inden for de områder, hvor Institut for social medicin gennem år har udviklet forskningsekspertise, og som Institut for social medicin vurderer som specielt væsentlige socialmedicinske forskningsområder. Stabsopbygningen anskuet over den sidste 5-års periode viser dog klart en større afgang end tilgang af eksterne forskere og afspejler derved de unge socialmedicinske forskeres vanskelige finansieringssituation. Afgangen af kvalificerede eksterne seniorforskere til andre samfundsmedicinske forskningscentre, ofte uden for universitets regie, er naturligvis et tab for Institut for social medicin, men medfører også, at samarbejdet med disse forskningsmiljøer udvikles og styrkes. Også for rekrutteringen af yngre forskere til Institut for social medicin har disse alternative karrieremuligheder betydning under de usikre ansættelsesvilkår som åremåls- og projektfinsierede forskere ved Institut for social medicin.

Aktuelt består instituttets forskerstab af 9 interne og 9 eksterne fuldtidsbeskæftigede forskere. En opbygning og et antal, vi vil forsøge at fastholde i de kommende år.

Instituttets hidtidige forskningsindsats har været centreret omkring følgende områder: 1) sundhedsvæsenets organisation og funktion, herunder specielt helsetjenesteforskning, sundhedsøkonomi og sundhedsvæsenets funktion i forhold til særlige risikogrupper, f.eks. børn og ældre, 2) forskning i levevilkår og helbredsforhold, herunder specielt i forhold til arbejdsmiljø, arbejdsløshed og arbejdsophør, men også i forhold til specielle befolkningsgrupper: børn, indvandrere, ældrebefolkningen. 3) Sundhedspædagogik og 4) sundheds- og sygdomsadfærd, specielt i forhold til børn og unge.

Institut for social medicin vurderer fortsat disse områder som specielt væsentlige socialmedicinske forskningsområder og ønsker at styrke og videreudvikle forskningsaktiviteter inden for disse områder i de nærmeste år. Dette kan ske gennem en fortsat udbygning af det tværfaglige samarbejde med andre teoretiske og kliniske forskningscentre på nationalt, nordisk og internationalt plan. For 1983 har dette manifesteret sig gennem et udbygget samarbejde med de øvrige danske socialmedicinske institutter, med danske samfundsvidenskabelige forskningscentre, f.eks. Handelshøjskolen i København, Amtskommunernes og Kommunernes forskningsinstitut (AKF) og Socialforskningsinstituttet. På nordisk plan er under Nordisk Ministerråd indledt et nordisk samarbejde omkring sundhedspædagogik i Nor-

den. Internationalt fortsættes og udbygges instituttets samarbejde med forskningscentre i USA og Storbritannien: University of Michigan, Institute of Gerontology, Ann Arbor, Harvard University, School of Public Health, USA og University of Aberdeen, Medical Sociology Unit, Scotland.

Nye store projekter er startet i EF-regie inden for ældreforskningsområdet i form af et comparativt studie af sundhedsmæssige og sociale ydelser vedrørende ældre, formuleret som en række delprojekter over et tidsforløb på 3-5 år. Også inden for instituttets arbejdsløshedsforskning er – i samarbejde med Socialmedicinsk Institut, Aarhus universitet, – startet en stor forløbsundersøgelse af værftsarbejdere, afskediget i forbindelse med virksomhedslukning. Undersøgelsen vil belyse de akutte og langsigtede sociale og helbredsmæssige følger af afskedigelsen.

Helt centralt i instituttets forskning og forskningsmål i disse år står studier af befolkningens sundheds- og sygdomsadfærd samt evaluering af sundhedspædagogiske interventionsprogrammer.

1. Sundhedsvæsenets struktur, funktion og økonomi:

1.1. Helsetjenesteforskning:

Hysterektomi i Danmark og Massachusetts – i sundheds- og samfundsvidenskabelig belysning:

Projektets formål: at analysere de vigtigste 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 Institut for social medicin, Københavns universitet, Dansk institut for klinisk epidemiologi (DIKE), Rigshospitalets gynækologiske afdeling YA samt Harvard University.

Materiale og metoder: De regionale og temporale variationer i anvendelsen af hysterektomi undersøges parallelt i Danmark og Massachusetts. De danske undersøgelser baserer sig på oplysninger fra Landspatientregisteret, og data analyseres for perioden 1977-81. Variationer i operationshyppigheden samt diagnostiske indikationer undersøges. Forekomsten af tidligere opererede personer i befolkningen er undersøgt i samarbejde med Socialforskningsinstituttet.

I Danmark gennemføres undersøgelser af hospitaliseringsforløb blandt hysterektomerede og cholecystektomerede kvinder samt i en befolkningsstikprøve. Med udgangspunkt i de registerbaserede undersøgelser iværksættes dernæst en række mere klinisk orienterede undersøgelser. Gennem projektet tilstræbes det at tilvejebringe et evalueringsgrundlag for en klinisk praksis, hvis samlede helbredsmæssige konse-

kvenser er usikre, og som gennemføres med anseelige omkostninger til følge. Resultaterne vil kunne få betydning for såvel kliniske som sundhedspolitiske beslutninger fremover.

Projektansvarlig er Tavs Folmer Andersen. Projektgruppe: Professor Erik Holst, Institut for social medicin, Kbh. univ., Direktør Finn Kamper-Jørgensen, forskningsassistent Mette Madsen, DIKE, Professor, dr.med. John Philip, Rigshospitalet. Projektet finansieres af Statens lægevidenskabelige forskningsråd, Københavns universitet og Sygekassernes Helsefond. (Tavs Folmer Andersen).

1.2. 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 lokalsamfundsprojekt 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.

Der er udarbejdet interne rapporter samt seks artikler fra projektet i 1983 og flere artikler og rapporter er planlagt for 1984. Projektet er finansieret af Det kommunale Momsfond. (Bjørn Holstein og Gert Almind).

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 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 ældre eksperter inden for snævert afgrænsede felter og finansiere 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. Den faglige koordinering og de administrative funktioner varetages af Bjørn E. Holstein, Institut for social medicin.

Hidtil er dannet elleve projektgrupper, heraf følgende syv med dansk deltagelse:

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. Gruppen har i 1983 udarbejdet en bog og flere artikler som publiceres i 1984. Desuden har gruppen afholdt et internationalt symposium over emnet i Oxford, England, maj 1983.

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. Gruppen har publiceret en bog i 1983 og forventer at publicere en del artikler fra projektet i 1984.

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 pati-

enter, 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. Gruppen har bl.a. afholdt en international konference over emnet i København i november i samarbejde med WHO, København.

d) *Hearing Aids:* Formålet med denne gruppes arbejde er at udvikle nye metoder til at bestemme konsekvenserne af høretab for ældres velbefindende og funktionsevne og derefter at anvende denne viden i det kliniske arbejde. Gruppen arbejder især med at fastslå psykologiske mekanismers kompenserende eller forværrende virkning på objektiv hørehandicap. Fra danske side deltager overlæge, dr.med. Gerhard Salomon samt psykologerne Marianne Jagd og Vibeke Vestager, Københavns amts sygehus Gentofte, samt overlæge, dr.med. Agnete Parving, Københavns amts sygehus Glostrup.

e) *Prevention of Falls:* Gruppen har sat sig for at vurdere forskellige strategier for forebyggelse af fald med deraf følgende cullum femoris fraktur. På baggrund af denne vurdering vil gruppen fremkomme med anbefalinger til fremtidig forskning og praksis. Fra dansk side deltager overlæge, dr.med. Jørgen Worm Petersen, Københavns amts sygehus Gentofte, fra England professor Bernard Isaacs, Birmingham, og fra USA Dr. Robert Andrus, University of Michigan, Ann Arbor.

f) *Dental Care for the Elderly:* Gruppen undersøger behov og muligheder for at styrke ældretandplejen, herunder forskellige organisatoriske modeller. Fra dansk side deltager afdelingsleder Mogens Skovgaard, Københavns Tandlægehøjskole.

g) *Elderly Policy, Ethical Aspects:* Kandidatstipendiat, læge Patricia Sohl, Institut for social medicin, arbejder med at etablere en international gruppe til udveksling af informationer om etiske problemer og etiske forudsætninger for ældrepolitikken. Projektet er finansieret af midler fra The Kellogg Foundation, U.S.A. (Erik Holst, Bjørn Holstein).

EF-projekt om et komparativt studie af sundhedsmæssige og sociale ydelser vedrørende de ældre (forstudie):

Projektet, der er kommet i stand på foranledning af Europakommissionens Direktorat for videnskab, forskning og udvikling, er et 1-års forberedelsesprogram med henblik på udarbejdelse af et komparativt studie inden for ældreforskningen i EF-regie.

Projektet har til formål at kortlægge tidligere gennemførte eller igangværende forskningsprojekter her i landet, som har relevans for det planlagte forskningsprojekt, således at man undgår unødigt dobbeltindsats. Dernæst skal der formuleres udkast til forskningsprojekter på de områder, som det skønnes hen-

sigtsmæssigt at inddrage i det danske delstudium. På basis heraf skal der etableres kontakt med potentielle danske forskningsinstitutioner, der kan tænkes interesseret i at deltage i studiet med henblik på en endelig formulering af de konkrete forskningsprojekter i EF-regie. Det er hensigten, at det samlede projekt kan iværksættes i de enkelte EF-lande primo 1985. Forstudiet er finansieret af Statens lægevidenskabelige forskningsråd. (Erik Holst, Bjørn Holstein, Hirobumi Ito).

1.3. Sundhedsprofessionerne:

1. En undersøgelse af kvindelige og mandlige lægers forskningsmotivation og forskningsvilkår i Danmark.
2. En kvalitativ og kvantitativ analyse af kvindelige lægers forskning.

Projektgruppen vil med en spørgeskemaundersøgelse beskrive kvindelige lægers forskningsmotivation og forskningsvilkår sammenlignet med en mandlig kontrolgruppe. Desuden vil der blive foretaget en kvalitativ og kvantitativ analyse af kvindelige lægers forskning i Danmark. Specielt indsamles data vedrørende medicinsk kvindeforskning med henblik på en analyse, emneinddeling og indlægnings i tilgængelige databaser. Gruppen har udarbejdet et omfattende spørgeskema, som er blevet afprøvet ved en pilotundersøgelse og derefter revideret. Endelig udsendelse af spørgeskema påregnes i begyndelsen af 1984 og rapportering i løbet af 1985.

Projektet er delvis finansieret af Statens lægevidenskabelige forskningsråd. (Registreringsgruppen for medicinsk kvindeforskning: Bente Danneskiold, Susanne Kroon, Susy Mikkelsen, Pernille Stage, Kirsten Schmidt, Kirstine Borum).

1.4. Medicinsk etik:

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. Projektet er delvis finansieret af Lundbeckfonden. (Patricia Sohl).

1.5. Lokalsamfundsmedicin:

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 en stratificeret stikprøve af personer indgående i spørgeskemaundersøgelsen samt oplysninger vedrørende disse personers kontakt med sundheds- og socialvæsen indhentet fra behandlerne. Forløbsundersøgelsen strakte sig over 1 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 sygdomsadfærd for forløbet af ryglidelsen. Endvidere forekomsten og betydningen af henholdsvis private ressourcer, netværksressourcer og offentlige ressourcer under sygdomsforløbet særligt i forbindelse med risiko for understøttelse fra arbejdsmarkedet og ved revalidering i forbindelse med ryglidelse. Der foreligger rapport fra forundersøgelsen, enkelte resultater fra spørgeskemafasen og forløbsfasen er publiceret i Nordisk Medicin samt i kongrespapirer. Resultatet fra spørgeskemafase, forløbsfase og klinisk undersøgelsesfase vil blive publiceret samlet i løbet af 1984.

Undersøgelsen gennemføres i samarbejde med Dorte Gannik, Central forskningsenhed for almen praksis. (Marianne Jespersen og Dorte Gannik).

Udvikling af trivielt rygesvær til invaliderende kronisk ryglidelse – en socialmedicinsk undersøgelse:

I 1981 igangsattes en opfølgende undersøgelse om rygproblemer med henblik på at tilvejebringe pro-

spektive forløbsdata til belysning af: a) langtidsforløbet af rygbesvær, b) hvilke personer i gruppen med trivielt rygbesvær, der over et åremål 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 april 1983, således at der er etableret mulighed for beskrivelse af langtidsforløbet af rygbesvær samt mulighed for at vurdere udvalgte rygfaktorer og prognoseændrende begivenheders betydning. Besvarelsesprocenten er 82. Datamaterialet er oparbejdet og analysearbejdet påbegyndt. (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 pjece i samarbejde med en journalist og afholdelse af et seminar for professionelle sundhedsarbejdere i Næstved kommune. Seminaret blev afholdt i marts 82.

En pjece om problemerne i den primære sundhestjeneste udkommer i foråret 1984. Projektet er finansieret af Sygekassernes Helsefond. (Laila Launsø, Henrik Sælan, Dorte Gannik, Marianne Jespersen og Allan Krasnik).

2. Miljø og helbred:

2.1 Arbejdsmiljø og helbred:

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. Projektet afsluttes i 1984. (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. Der er i undersøgelsen ikke fundet holdepunkter for at antage en sammenhæng mellem faderens sag og risikoen for medfødte misdannelser, præmaturitet, øget hyppighed af aborter eller øget spædbørnsdødelighed. Der er fundet en øget risiko for børnecancer hos børn af malere, men forskellen er ikke statistisk signifikant. Resultaterne er publiceret i »Børn af malere«, Arbejdsmiljøfondet, København 1983. Undersøgelsen er finansieret af Arbejdsmiljøfondet. (Sigurd Mikkelsen, Henrik Haxholdt, Merete Jørgensen).

Helbredsundersøgelse af malere og murere:

Undersøgelsens formål er gennem en kemisk kontrolleret undersøgelse nærmest 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).

Svejsernes arbejdsmiljø og helbred:

Hovedundersøgelsen er afsluttet, men i øjeblikket analyseres del-resultater for en gruppe på 142 svejsere, som har forladt deres erhverv efter tidspunktet for hovedundersøgelsen. Formålet er at afgøre, om der findes en »healthy-worker« effekt inden for svejserfaget, således at de, der forlader erhvervet, er mere syge end de, der forbliver i erhverv. Specielt har det i relation til undersøgelsens hovedproblemstilling interesse at undersøge, hvorvidt de ophørte svejsere tæller flere med lungesymptomer end andre. Derudover formidles undersøgelsens hovedresultater i øjeblikket dels gennem personlige møder i fagforeninger, dels gennem udarbejdelse af en pjece og artikler til lægevidenskabelige tidsskrifter. Projektet er finansieret af Arbejdsmiljøfondet. (Margit Groth og Ole Lyngbo).

Arbejdsmiljø og helbred i slagteribranchen:

Projektets formål er at belyse sammenhængen mellem arbejdsmiljø og helbredsforhold blandt danske slagteriarbejdere. Blandt arbejdsmiljøfaktorerne lægges der specielt vægt på arbejdstempo, monotoni, maskinstyring, klima og støj. De helbredsforhold, der belyses, er først og fremmest symptomer i bevægeapparatet samt psykiske og psykosomatiske symptomer.

Undersøgelsen benytter sig af forskellige metoder, herunder 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. Undersøgelsens samlede resultater er rapporteret i bogen »Slagteriarbejde« samt den populære udgave »Fokus på slagteriarbejderne.« Datamaterialet vil blive genstand for yderligere analyser, og resultaterne vil blive publiceret i diverse tidsskrifter. Projektet er finansieret af Arbejdsmiljøfondet. (Tage Søndergaard Kristensen og Frank Lønnberg Christensen).

Bevægeapparatsymptomer blandt personalet på døgninstitutioner for personer med vidtgående fysiske og psykiske handicap

I 1980-82 gennemførtes ved Institut for social medicin en undersøgelse af arbejdsmiljøet på 122 døgninstitutioner med ca. 3.000 medarbejdere. Undersøgelsen blev gennemført som en enqueteundersøgelse og omhandlede arbejdsmiljøproblemer i forbindelse med bevægeapparatsbelastninger, stress, smitte, ulykker, indeklima og arbejdstider.

I samarbejde med cand.med. Elisabeth Borch, Roskilde Amts Sygehus og lektor, cand.med. Svend Sabroe, Socialmedicinsk Institut, Århus universitet, udføres en række statistiske detailanalyser vedrørende sammenhæng mellem en række bevægeapparatsymptomer hos personalet og beboernes plejebehov for de forskellige institutioner. (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 bevægemønstret i lænderyggen under gaffeltruckkørsel.

Projektets resultater er offentliggjort i rapporten »Gaffeltruckføreres arbejdsmiljø og helbred,« Arbejdsmiljøfondet, foråret 1983. Opgaven er indleveret til Det lægevidenskabelige fakultet som licentiat-

opgave. Derudover vil der blive udarbejdet artikler til videnskabelige tidsskrifter. (Thora Brendstrup).

Helbredsundersøgelse af sygeplejepersonale:

Projektets formål er at beskrive helbredstilstanden specielt med henblik på lænderygbesvær og øvrige bevægeapparatgener hos plejepersonale på kirurgiske og medicinske sengeafdelinger. For personer, der har eller har haft lænderygbesvær, søges de subjektive symptomer vurderet foruden konsekvenserne i form af kontakt til sundhedsvæsenet, sygefravær og eventuelt arbejdsskift. Man vil sammenligne resultaterne fra undersøgelse af normalbefolkningen. Derudover vil man sammenligne forekomsten af hepatitis A, antistoffer.

Materiale og metode: 182 sygehjælpere, 196 sygeplejersker, 186 portører har deltaget i helbredsundersøgelsen samt udfyldt spørgeskema ved undersøgelsestidspunktet. 98 % har derudover udfyldt et opfølgende skema udsendt et år efter undersøgelsen. Spørgeskema 1 omfattede spørgsmål om arbejdsforhold, symptomer fra bevægeapparatet, særligt lænderyggen, kontakt med sundhedsvæsen, sygedage og arbejdsskader. Helbredsundersøgelsen omfattede: registrering af EKG, blodprøver med henblik på analyse af sænkingsreaktion, hæmoglobin, leucocyter og differentieltælling, hepatitis A og B antistof. Blodtryksprøvekonstitut, måling, muskelstyrke, bugmuskelstyrke, rygstrækkes udholdenhed, knæbøjning, Schobers mål, bækkenstand.

Undersøgelsen udføres i samarbejde med læge Henrik Vinterberg, Fysiurgisk afdeling, Frederiksborg amts centralsygehus, Hillerød og finansieres af Arbejdsmiljøfondet. (Ester Jensen).

*2.2 Arbejdsløshed og helbred:**Helbredsforhold blandt afskedigede værftsarbejdere, - en follow-up undersøgelse:*

I samarbejde med Socialmedicinsk Institut, Århus universitet, gennemføres en undersøgelse, der har til formål at belyse sociale og helbredsmæssige følger af arbejdsløshed i forbindelse med lukningen af nybygningsafdelingen på Helsingør Værft. De helbredsmæssige følger, der vil blive undersøgt, er først og fremmest hjerte-karsygdomme, psykiske symptomer/lidelser samt familiemæssige problemer. Endvidere vil beskæftigelsen for den enkelte medarbejder blive kortlagt.

Samtlige time- og månedslønnede medarbejdere (ca. 3.000), som var ansat ved værftet i 1982, indgår i undersøgelsen. Hver enkelt vil få tilsendt et spørgeskema om beskæftigelsesforhold, helbred m.v., november 1983. Undersøgelsen gentages november 1984 og november 1985 for herigennem at belyse

udviklingen i helbredsforholdene i op til 3 år efter lukningen.

Medarbejderne vil endvidere blive fulgt med hensyn til beskæftigelse, hospitalsindlæggelser, førtidspensionering og dødelighed i perioden for 1979-85. Som sammenligningsgruppe indgår 600 medarbejdere fra Dannebrog Værft i Århus.

Undersøgelsen gennemføres i samarbejde med lektor, cand.med. Svend Sabroe, Socialmedicinsk Institut, Århus universitet. Undersøgelsen vil være afsluttet i 1986, og der vil blive afgivet årlige rapporter om undersøgelsens forløb indtil 1986.

Der er endvidere indledt et samarbejde med Centret for tværfaglige Studier, Handelshøjskolen i København, som ønsker at gennemføre en undersøgelse af Helsingørregionens arbejdsmarked og erhvervsstruktur med henblik på at analysere muligheder for industriel omstilling og fornyelse.

Undersøgelsen finansieres af Statens lægevidenskabelige og samfundsvidenskabelige forskningsråd samt Københavns og Århus universitet. (Lars Iversen og Svend Sabroe).

Bibliografi om arbejdsløshedens sociale, psykologiske og helbredsmæssige konsekvenser:

Formålet med bibliografien er at etablere en oversigt over forskning om arbejdsløshedens sociale, psykologiske og helbredsmæssige følger. Via UB II er der løbende overvågning vedrørende følgende databaser: Psychological Abstracts, Social Science Citation Index, Government Reports Announcements (USA), Science Citation Index Source Data Tape, Medlars.

Bibliografien er ved at blive overført til edb, således at den vil kunne fungere som en selvstændig database. Bibliografien vil kunne bruges af andre efter aftale. (Lars Iversen).

Arbejdsophør og helbred, en 17-års forløbsundersøgelse af 1914-populationen i Glostrup:

Projektets formål er at belyse sammenhænge mellem helbred og tidspunkt for arbejdsophør. Er der opbobning af dårligt helbred i visse sociale lag eller blandt visse faggrupper? Er efterlønsmodtagernes helbred anderledes end en sammenlignelig gruppe inden for materialet?

Materiale og metode: I 1964 dannedes en kohorte af 1000 50-årige mænd og kvinder fra en række kommuner omkring Københavns amts sygehus i Glostrup. Der blev gennemført en helbreds- og spørgeskemaundersøgelse på denne population i 1964 og i 1974 (som 50- og som 60-årige). Disse data er analyseret for risikofaktorer for hjertekarsygdomme. Men der er mange uudnyttede sociale data. Til dette pro-

jekt gennemførtes en spørgeskemaundersøgelse i 1981, da populationen var 67 år gammel.

Undersøgelsen udførtes i samarbejde med medicinsk afdeling C, Københavns amts sygehus i Glostrup. Projektet finansieres af Statens lægevidenskabelige forskningsråd. (Thora Brendstrup).

2.3 Levevilkår og helbred:

Socialmedicinsk analyse af reduktionen af spædbørnsdødelighed i Danmark, Sverige og udvalgte vesteuropæiske lande siden 1850:

Reduktionen af spædbørnsdødeligheden i vesteuropæiske lande siden 1850 følger to forskellige typiske forløb: 1) En stabil spædbørnsdødelighed i den sidste halvdel af det 19. århundrede, som først begynder at falde omkring århundredskiftet. (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 særlig 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 social 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 er gennemført som en postomdelt spørgeskemaundersøgelse til ca. 4000 tilfældig udvalgte forældre med børn i alderen 10 mdr.,

2 år og 4 år. Hovedparten af spørgeskemaerne er udsendt med en besvarelsesprocent på omkring 85. Projektet forventes afsluttet medio 1984 og er finansieret af Statens lægevidenskabelige forskningsråd og Sygekassernes Helsefond. Projektet indgår som en del af et licentiatstudie. (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 udbredelsen 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 og afsluttes i 1984. (Bjørn Holstein og Bernard Jeune).

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, psykolog, sociallæge og sekretær. Fra Institut for social medicin deltager Ketty Kjærbye Kristensen i projektet.

August 1983 er udgivet en rapport om »Studerter-rådgivningen 1 år efter,« der redegør dels for rådgivningens første år på Handelshøjskolen i forhold til rådgivningssøgende studenter, dels beskriver et op-søgende initiativ i form af en gruppeinterviewunder-

søgelse af 1.-års HA-studerende juni 1983. Gruppe-interviewmaterialet belyser kvalitativt de HA-stude-rendes egen opfattelse af situationen omkring Han-delshøjskolens studiemiljø, risikogrupper og årsager til frafald fra studiet.

På baggrund af dette materiale har rådgivningen i samarbejde med HA og HD-introvejledere i efterårs-semesteret 1983 gennemført en forløbsundersøgelse omkring opfølgning af introvejledningen i forhold til udvalgte HA- og HD-hold og under supervision af studenterrådgivningen. Denne forløbsundersøgelse afsluttes januar 1984 med evaluerende gruppeinter-views af de medvirkende hold samt kontrolhold.

Arbejdet med rådgivningssøgende studenter fort-sætter i året 1983-84 med stigende tilgang. Herud-over er for foråret 84 planlagt opsøgende initiativer i form af tilbud om rådgivningsgrupper for forskellige grupper af studerende, herunder tilbud specielt ret-tet mod specialestuderende. Forskningsprojektet for-ventes afsluttet efterår 1984 med afgivelse af rapport, idet studenterrådgivningen derefter forventes videre-ført på linje med studenterrådgivningen i Køben-havn, Knabrostræde, og ved Danmarks tekniske Højskole. Projektet er finansieret af Egmont H. Pe-tersens Fond. (Ketty Kjærbye Kristensen).

3. 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 af to projekter, nemlig læge-centerprojektet i Næstved og 40-års undersøgelsen i Glostrup. Alkohol og alkoholisme, en beskrivelse af en 40-årig dansk befolkningsgruppe, er godkendt som licentiatafhandling i november. Forelæsning endnu ikke afholdt. (Henrik Sælan).

Sundhedskommunikation i Danmark:

Fra sygdomslære og sundhedsoplysning til sund-hedspædagogik og sundhedsformidling – en analyse af sundhedsfremme og sygdomsforebyggelse ved hjælp af information, oplysning og pædagogik i Danmark.

Formålet med projektet er i første omgang at tilve-jebbringe en oversigt over sundhedsoplysningens ud-vikling og nuværende stade i Danmark. På baggrund af denne oversigt søges dernæst udarbejdet en teore-tisk forståelsesramme for sundhedsfremmende og sygdomsforebyggende kommunikationsprocesser. Endelig søges konstrueret praktisk anvendelige mo-deller for iværksættelse af evaluerbare sundhedsfor-midlende projekter. (Jens Mathiesen).

Evaluering af nordisk sundhedspædagogisk projekt:

Under Nordisk Ministerråd er i 1983 etableret et fællesnordisk projekt, Sundhedspædagogik i Norden, hvis formål er at udvikle og afprøve en model for fælles nordisk udvikling af sundhedspædagogik i grundskolen i form af nationale kurser for personer involverede i børns skoleforløb. Projektet administreres i Danmark under Forebyggelsesrådet med en fællesnordisk styringsgruppe som overordnet ledelse og konsulent Thomas Hauger som administrativ leder. Projektets første fase, afholdelsen af et nordisk seminar med nedsættelse af nationale projektgrupper, blev afviklet i april. I projektets anden fase er udarbejdet en fælles nordisk ramme for de nationale kurser, og kursusmodeller er med udgangen af 1983 under konstruktion i de fem deltagende lande. Tredje fase består i afprøvning af de nationale kurser og forventes afsluttet i 1984, hvorefter det samlede projekt evalueres i fase fire i 1985. Jens Mathiesen er tilknyttet det samlede nordiske projekt som evaluator, og herudover er tilknyttet nationale evaluatore i hvert land. (Jens Mathiesen).

4. Sundheds- og sygdomsadfærd:

Sygdomsadfærd i den danske befolkning:

De statistiske analyser af datasættet vedrørende selvbehandling af almindelige sygdomme er afsluttet. Der er udarbejdet flere artikler, som er blevet publiceret i 1983.

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.

I løbet af året blev der udført et antal detaljerede subanalyser for at teste hypoteser baseret på resultaterne af den første multivariate analyse af datasættet. Projektet afsluttet i 1984 med publicering af artikler baseret på disse subanalyser. Projektet er finansieret af Sygekassernes Helsefond. (Kathryn Dean).

Egenomsorg, helbred og social støtte:

Dette projekt er en gerontologisk undersøgelse i et lokalsamfund. Formålet med projektet er at beskrive sundhedsvaner og reaktioner på sygdom hos personer over 45 år i forhold til deres livssituation med speciel henblik på deres sociale støtte og selvopfattede problemer. Data er indsamlet med interviews af

en tilfældig stikprøve i Holbæk kommune. Indsamlingen af data er i sidste stadie. Projektet er finansieret af Sygekassernes Helsefond og Det kommunale Momsfond. (Kathryn Dean, Institut for social medicin, og praktiserende læge, lektor Gert Almind, Institut for almen medicin).

Seksualoplysning 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 er udført 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).

Indsamlingen af kvalitative data fra klasselærerne og praktiserende læger i de fire kommuner vedrørende disse vurderinger af de eksisterende oplysningstilbud og de unges vidensniveau og holdninger er nu afsluttet.

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.

Undersøgelsen videreføres nu i Ribe amt med samme antal elever. Projektet er finansieret af Egmont H. Petersens Fond. (Lisbeth Shore Paludan).

Gæster:

Nikolaos G. Sideris, gæstestipendiat (Grækenland).
Steven D. Spanner, Ph.D., University of Missouri, St. Louis, U.S.A. (juni-juli).

Rejser:

Tavs Folmer Andersen: 7. nordiske kongres i social medicin, Reykjavik, Island, 2.-4.06.

Thora Brendstrup: 7. nordiske kongres i social medicin, Reykjavik, Island, 2.-4.06.

Kathryn Dean: »International Symposium on Health and Ageing: North American and European Perspectives on Health Behavior and Self-Care«, Oxford, England 18.-20.05. 8th International Conference on Social Science & Medicine, University of Stirling, Scotland, 22.-26.08.

Erik Holst: »International Symposium on Health and Ageing: North American and European Perspectives on Health Behaviour and Self-Care«, Oxford, England, 18.-20.05. 7. nordiske kongres i social medicin, Reykjavik, Island, 2.-4.06. 8th International Conference on Social Science & Medicine, University of Stirling, Scotland, 22.-26.08. 2. nordiske seminar i medicinsk etik, Oslo, 22.-23.09. »The Physician and Human Rights«, (WMA), Venedig, 27.10.-2.11.

Bjørn Holstein: »International Symposium on Health and Ageing: North American and European Perspectives on Health Behaviour and Self-Care«, Oxford, England 18.-20.05.

Lars Iversen: »Unemployment and Health. New approaches in research and social action«, »Stockholm/Lidingö, 5.-7.12.

Tage Søndergaard Kristensen: 7. nordiske kongres i social medicin, Island, 2.-4.06.

Lisbeth Paludan Shore: 8th International Conference on Social Science & Medicine, University of Stirling, Scotland, 22.-26.08.

Patricia Sohl: »Human Rights in Law and Medicine«, European Association of Legal Medicine, Geneva, 30.05. 8th International Conference on Social Science & Medicine, University of Stirling, Scotland, 22.-26.08. 2. nordiske kongres i nordisk etik, Oslo, 22.-23.09. »The Physician and Human Rights«, (WMA), Venedig, 27.10.-2.11.

Gæsteforelæsninger:

Tavs Folmer Andersen: Harvard University, Boston, og Dartmouth, U.S.A., november.

Kathryn Dean: »A Study of Medication Behavior in the Danish Population«, College of Pharmacy, University of Minnesota, januar. »Issues in reorienting the health system for more effective self-care«, indledningsforelæsning ved International Workshop on Self-Care and Health Promotion among the Elderly, WHO, København, 5.-9.08. »Scope and Determinants of Self-Care in Health«, indledningsforelæsning ved »Scientific Meeting on Health Education in Self-Care: Possibilities and Limitations, WHO, Geneva, 21.-25.11. Gæsteforedragsholder om »Use of Non-Prescription Medicines to Treat Episodes of Illness« ved symposium om egenomsorg/selvmedicinering arrangeret af Det svenske akademi for de farmaceutiske videnskaber (farmaceutisk forening), Stockholm, 9.-11.11. Foredragsholder om forskning omkring social integration, det sociale net-

værk og sundhedstjenesten ved Lund universitet, 9.09.

Bjørn E. Holstein: »Extended home care for the elderly – some Danish experiences« ved den af the European Science Foundation arrangerede workshop »Innovative Health Services for the Elderly«, 14.-16.12., Groningens universitet, Holland. »Koordineret indsats ved sygdom i hjemmet«, indledningsforelæsning ved den 6. nordiske kongres i gerontologi, 11.-13.04. Inviteret foredragsholder om »Self-Care and Health Care for the Elderly – Results from a Research and Demonstration Project in Holbæk« ved den af WHO arrangerede »Interregional Workshop on Self-Care and Health Promotion among the Elderly«, København 5.-9.08.

Erik Holst: indledningsforelæsning om »Bolg og sundhed« ved Nordiska Hälsovårdhögskolan-kurset: »Planera och bygga för hälsa och välbefinnande«, september.

Jens Mathiesen: gæsteforelæsning ved kurserne »Alkohol och samhälle« og »Social och preventiv medicin« på Nordiska Hälsovårdhögskolan i Göteborg.

Patricia Sohl: udnævnt til visiting lecturer i Health Policy and Medical Ethics, Harvard University, School of Public Health, akademiske år 83/84.

Redaktionshverv af videnskabelige tidsskrifter m.v.:

Erik Holst: Regional editor for »International Journal of Social Science and Medicine«. Medlem af redaktionskomité for Scandinavian Journal of Social Medicine.

Patricia Sohl: Advisory Editor, International Journal of Social Science and Medicine (Medical Ethics).

Henrik Sælan: medredaktør ved Ugeskrift for læger (pr. 1.10.) og medredaktør ved det nordiske tidsskrift Alkoholpolitik.

Arbejde inden for kollegiale organer, m.v.:

Thora Bredstrup har været sekretær i »Epidemiologisk Forskningsgruppe«.

Kathryn Dean har sammen med Bjørn E. Holstein og Tom Hickey (Professor of Gerontology, University of Michigan) arrangeret »International Symposium on Health and Ageing: North American and European Perspectives on Health Behavior and Self-Care« afholdt i Oxford, England 18.-20.05.83 med 34 deltagere fra 10 nationer. Kathryn Dean har sammen med Mathilda White Riley (Director of Behavioral Sciences Division, U.S. National Institute on Aging, Washington D.C.) og Larry Coppard (Institute of Gerontology, University of Michigan) arrangeret en af WHO afholdt »International Workshop on Self-Care and Health Promotion Among the El-

derly« i København, 5.-9.08. med 39 deltagere fra 16 nationer. Kathryn Dean er medlem af arbejdsgruppen nedsat af WHO til identifikation af vigtige forsknings- og udviklingsområder til fremme af adfærd, der er gavnlige for helbredet.

Erik Holst har været medlem af det lægevidenskabelige fakultetsråd, af fakultetets forskningsudvalg, stipendieudvalg, studieplanudvalget og formand for dettes teoriudvalg, af lokaleudvalget (formand), af bestyrelsen for Dansk selskab for social medicin og efter dettets sammenslutning med Dansk selskab for samfundsmedicin af bestyrelsen for Dansk selskab for social og administrativ medicin (formand), af Regeringsrådet, af Sundhedsstyrelsens udvalg vedrørende det samfundsmedicinske speciale, af bestyrelsen for Kræftens Bekæmpelse, og for Cancerregisteret, af »National Advisory Board«, WHO Collaborating Centre, v/Aarhus psykiatriske hospital. Derudover er Erik Holst medlem af Det centrale råd for lægers videreuddannelse og af Det rådgivende udvalg for lægeuddannelsen under Rådet for de europæiske fællesskaber, Brussels, samt national coordinator udpeget af Forskningsrådet (SLF) for planlægningen af et EF-studie »Health Care Delivering Systems for the Elderly«. Erik Holst er tillige co-director ved samarbejdsprojektet mellem University of Michigan, Institute of Gerontology, og Institut for social medicin, Københavns universitet, »The Kellogg International Scholarship Program on Health and Aging, University of Michigan.

Bjørn Holstein har været medlem af den af Statens lægevidenskabelige forskningsråd nedsatte »styringsgruppe vedrørende forskning og forsøgsvirk-somhed i den primære sundhedstjeneste« (siden 1979), af den af Statens lægevidenskabelige forsk-ningsråd nedsatte forbehandlergruppe vedrørende social medicin (siden oktober 1983), af den af Sundhedsstyrelsens specialistnævn nedsatte »arbejds-gruppe vedrørende den teoretiske videreuddannelse i samfundsmedicin« (fra foråret 1983), af »Initiativ-og koordinationsgruppen vedrørende postgraduat kursus i primær Sundhedstjeneste-forskning under Statens lægevidenskabelige forskningsråd«, (siden 1982), af den af Indenrigsministeriets embedslæge-udvalg nedsatte underudvalg vedrørende embedslæge-væsenets socialmedicinske opgaver, august 82-august 83 samt af Det centrale sundhedspædagogi-ske udvalg nedsatte arbejdsgruppe om sundhedspædagogik blandt ældre. Derudover har Bjørn E. Holstein sammen med Kathryn Dean og Tom Hickey (professor of gerontology, University of Michigan) arrangeret »International Symposium on Health and Ageing: North American and European Perspectives on Health Behaviour and Self-Care« afholdt i Oxford, England 18.-20.05.83 med 34 deltagere fra 10 nationer. Bjørn E. Holstein er tillige dansk repræsen-tant i den nordiske styringsgruppe for det af Nordisk

Ministerråd finansierede udviklingsprojekt »Sund-hedspædagogik i Norden« (siden 1982).

Ketty Kjørbye Kristensen har været medlem af fagstudienævn 2 ved Det lægevidenskabelige fakul-tet, af nævnet vedrørende kursus i samfundsmedicin, af den af Sundhedsstyrelsens specialistnævn nedsat-te arbejdsgruppe vedrørende den teoretiske videre-uddannelse i samfundsmedicin (fra foråret 1983) og har været delkoordinator i social medicin ved post-graduat kursus i samfundsmedicin. Ketty Kjørbye Kristensen har været medlem af det af fakultetsrådet nedsatte vejledende udvalg vedrørende PANUM-In-stitutet (VEPA) og har derudover været institutbe-styrer i 1983 (siden 1982).

Jens Mathiesen har deltaget i planlægningen og gennemførelsen af 1. Nordiske seminar om børne-mishandling, Helsingør i august; været medlem af arbejdsgruppe under Komiteen for Sundhedsoplys-ning med henblik på nystrukturering af Komiteens interne og eksterne funktion og har været kursusle-der på det af Komiteen for Sundhedsoplysning af-holdte sundhedspædagogiske instruktørkursus »Sundhedspædagogik og ældres liv« samt været for-mand for Ruskursusudvalget under Det lægeviden-skabelige fakultetsstudienævn.

Patricia Sohl har været medlem af planlægnings-gruppe for det 2. nordiske seminar om medicinsk etik afholdt i Oslo, oktober, og af arbejdsgruppe ved-rørende undervisning af medicinske studenter om menneskerettigheder (Europarådsprojekt).

Henrik Sælan har været medlem af forskningsud-valget under det af Socialministeren nedsatte alko-hol- og narkotikaråd.

Publikationer:

- Andersen, T.F., Balvig, F.: Kriminalitet, arbejdsløs-hed og sygdom blandt voksne mennesker med en belastet opvækstbaggrund. En dansk forløbsun-dersøgelse fra 1948 til 1979 (I). Nordisk tidsskrift for Kriminalvidenskab Okt. 1983, 20. årg. nr. 4, s. 209-15, København 1983.
- Brendstrup, T.: Gaffeltruckførerens arbejdsmiljø og helbred. København 1983, 196 s.
- Christensen, F.L., Kristensen, T.S.: Fokus på slagte-riarbejderne. København 1983, 41 s.
- , Kristensen, T.S.: »Slagteriarbejde» En undersø-gelse af arbejdsmiljø og helbred i slagteri- og kø-dindustrien. København 1983, 258 s.
- Dean, K.: Scope and Determinants of Self-Care in Illness: Methodological Issues and Weaknesses in the Available Data. Institutpublikation 1983, 11 s.
- : Use of Non-Prescription Medicines to Treat Epi-sodes of Illness. Institutpublikation 1983, 8 s.
- , Holstein, B.E.: Sygdomsadfærd blandt ældre, II: Selvbehandling og søgning af hjælp. Ugeskrift for

- læger 145, s. 687-89, København 1983.
- , Holstein, B.E.: Sygdomsadfærd blandt ældre, I: Beslutningen om at reagere på sygdomstegn. Ugeskrift for Læger 145, s. 593-96, København 1983.
 - , Hickey, T., Holstein, B.E.: Late Life Health Behaviour and Self-Care: A Conceptual and Empirical Framework. Institutpublikation 1983, 87 s.
 - , Holst, E., Wagner, M.G.: Self-care of Common Illness in Denmark. Medical Care 21, s. 1012-32, Philadelphia 1983.
 - , Holstein, B.E., Hickey, T.: The Role of Professionals in Improving Late Life Health Behavior: Recommendations for Education and Practice, Policy and Research. School of Public Health, University of Michigan, Ann Arbor, USA, 1983, 60 s.
 - Espeland, A., Kristensen, K.K., Modvig, J.: Studenterrådgivningen 1 år efter Handelshøjskolen i København. København 1983, 80 s.
 - Gannik, D., Jespersen, M.: Sygdomsopfattelse og sygdomsadfærd blandt mennesker med rygsvær. Institutpublikation 1983, 7 s.
 - , Jespersen, M.: Lay concepts and strategies for handling symptoms of disease. Institutpublikation 1983, 26 s.
 - Groth, M.V., Lyngenbo, O.B.: Svejsernes arbejdsmiljø og helbred. Ugeskrift for Læger 145/4, s. 269-77, København 1983.
 - Holstein, B.E., Almind, G.: "Kan småbørnsprofylaksen overleve bureaukratiet?". Mdskr prakt lægegern 61, s. 569-77, København 1983.
 - Ito, H.: Science in National and International Perspectives: How to learn from others. What can sociology contribute? International Scientific Cooperation and its Effect on Society., Gyorgy Davas (ed.) Institute for Research Organization, Budapest., s. 170-88, Ungarn 1983.
 - Iversen, L.: Fra arbejderbeskyttelse til arbejdsmiljø. Farmaceutisk Tidende 25/26, 93. årgang, s. 551-57, København 1983.
 - , Borch, E.: Arbejdsmiljø på døgninstitution. PAS PÅ \$ 9, 1983, s. 14-17, København 1980.
 - Jensen, E., Hansen, K.S.: Sygehuspersonalets arbejdsmiljø. En kortlægning af arbejdsmiljø og helbredsforhold blandt sygehjælpere, sygeplejersker, portører, læger, husassistenter, sygepleje- og lægesekretærer. København 1983, 157 s.
 - Kristensen, T.S.: Arbejdsfravær forårsaget af psykosociale arbejdsmiljøfaktorer. Institutpublikation 1983, 19 s.
 - : Kvinders arbejdsmiljø. Erfaringer fra formidlingen af et forskningsprojekt. Formidling og anvendelse af samfundsforskningen, Krarup, K. og Rieper, O., s. 157-71, København 1983.
 - , Lynge, E., Andersen, O.: Lung Cancer in Danish Butchers. The Lancet March 5, 1983, s. 527-28, London 1983.
 - Rasmussen, N.K.: Abort - et Valg? Fødsler, fødselsbegrænsning og svangerskabsafbrydelse. Baggrund og årsager til udviklingen i aborttallet. København 1983, 150 s.
 - , Sidenius, K., Boesen, E.M., Pedersen, H.: Valg af abort. Demografiske og sociale forholds betydning. Ugeskr læger 145, s. 3758-64, København 1983.
 - : Hvem vælger at få et svangerskab afbrudt? Månedsskr prakt lægegern bind 61, hæfte 10., s. 615-22, 1983.
 - Sidenius, K., Rasmussen, N.K., Boesen, E.M., Pedersen, H.: Abortsøgende kvinders kontraceptionsvaner. Ugeskr læger 145, s. 3721-24, København 1983.

Ketty Kjørbye Kristensen

Retsmedicin

1: Det retsmedicinske Centralinstitut

Historie:

Københavns Universitets retsmedicinske institut blev oprettet i 1910 i egen bygning, Frederik den Femtesvej 9. I 1953 oprettedes på instituttet tre afdelinger, nemlig en retspatologisk afdeling, en retsserologisk afdeling og en retskemisk afdeling og i 1958 yderligere en retsantropologisk afdeling.

Siden 1976 har det retsmedicinske institut været placeret i Teilumbygningen, Frederik den Femtesvej 11.

Ifølge Undervisningsministeriets bekendtgørelse nr. 64 af 24. februar 1982 etableredes ved Københavns Universitet følgende retsmedicinske institutter:

Institut for Retspatologi,
Institut for Retsgenetik og
Institut for Retskemi.

Institutterne har til opgave inden for deres fagområde at give undervisning, drive forskning og udføre de særlige opgaver for retsvæsenet m.v., som er pålagt dem.

De tre institutter danner tilsammen Det retsmedicinske centralinstitut ved Københavns Universitet.

Administrativ stab:

Teknisk-administrativt personale: 2 heltidsbeskæftigede.

2: Retspatologisk Institut

Stab:

Professor, statsobducent Jørgen A. Voigt, lektor, vicestatsobducent Preben Geertinger (udnævnt 1/4-1983). Lektorer: Stig Asnæs, Birgitte Kringsholm, Nils B. Højgaard Nielsen og Jørgen Lange Thomsen. Adjunkter: Karin Helweg-Larsen og Peter Theilade (tiltrådt 1/11-1983).

Teknisk-administrativt personale: 10 heltidsansatte, 2 deltidsansatte.

Instituttets retslig-sociale funktioner:

Retslægelige ligsyn:	1982
Retslægelige obduktioner:	847
Andre obduktioner:	
1) Interne obduktioner:	87
2) Forsikringsobduktioner:	70
Obduktioner ialt:	1004
Retslægelige personundersøgelser (klinisk retsmedicin):	265
Retslægelige findestedsundersøgelser:	8
Retslægelige fertilitetsundersøgelser:	3
Histologiske undersøgelser i relation til retslægelige obduktioner:	3045 (447 sager)

Forskningsvirksomhed:

Forskningsopgaverne udspringer først og fremmest af det meget store rutinemateriale, som retslægelige ligsyn og obduktioner samt de klinisk retsmedicinske undersøgelser stiller til vor disposition.

Af videnskabelige undersøgelser, som har løbet over en årrække, og som – allerede af hensyn til offentligheden – nødvendigvis må fortsættes, kan nævnes pludselig spædbarnsdød (for tiden først og fremmest varetaget af Karin Helweg-Larsen), narokomandødsfald (Birgitte Kringsholm), forgiftningsdødsfald, herunder først og fremmest Abalgin (Peter Theilade og Preben Geertinger), ligesom en undersøgelse vedrørende obduktionsresultaternes sikkerhed, strækkende sig over en årrække, er ved at være afsluttet (Stig Asnæs).

Af større arbejder – hvilende på en allerede publiceret række af artikler – kan nævnes påvisning af Y-kromosom i cellekerner med henblik på retsmedicinsk kønsbestemmelse (Jørgen L. Thomsen) samt undersøgelser over Epstein-Barr virus og forskellige cancerformer hos den grønlandske befolkning (Nils Højgaard).

Endvidere foregår undersøgelser vedrørende påvisning af CEA (carcinoembryonic antigen) i hud og mammavæv, tumor-associerede antigener i primære levertumorer samt patologiske fund ved pludselig hjertedød (Birgitte Kringsholm). Undersøgelser over læsionstyper ved fald fra stor højde, sporstoffer i den menneskelige organisme, patologiske forandringer i kaninlever efter underbinding af arteria hepatica (Stig Asnæs), ketonstofdannelsens betydning for døds måder ved dødelige alkoholforgiftninger (Peter Theilade), effekten af silikoneproteser i mamma, prospektivt studium af forekomsten af mammalidelser i befolkningen samt »jogging«-dødsfald (Jørgen L. Thomsen).

Undersøgelser vedrørende personundersøgelser i forbindelse med voldtægt m.v. samt vedrørende anti-

konceptionsmidlers eventuelle bivirkninger foregår løbende (Karin Helweg-Larsen).

Undersøgelser vedrørende moselig er foretaget i samarbejde med Nationalmuseet og andre (Preben Geertinger).

Professor emer. Harald Gormsen har (i samarbejde med dr. phil. Alf Lund) foretaget omfattende opgørelser vedrørende dødsårsagen hos brandofre. Harald Gormsen har endvidere bearbejdet et gennem mange år indsamlet materiale vedrørende syfilitisk aortitis (i samarbejde med Statens Seruminstitut).

Instituttet har således som helhed lagt vægt på, at instituttets 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. Mange af undersøgelserne er selv sagt foretaget i samarbejde med videnskabelige medarbejdere ved en lang række andre institutter, ligesom instituttet har leveret betydelige mængder af forskningsmateriale fra obduktionerne til andre institutters forskningsstiltag, herunder til Tandlægehøjskolen.

Til spørgsmålet om farligheden af skydevåben – specielt med henblik på ønskeligheden af en ændring af våbenloven – har Jørgen Voigt og Preben Geertinger ydet bidrag.

Redaktionsvirksomhed m.v.:

Jørgen Voigt er Editor-in-Chief for Forensic Science International.

Jørgen Voigt er medlem af Sundhedsstyrelsens Udvalg til Fastsættelse af Gennemførelsesbestemmelser vedr. Ligsynsloven og Indenrigsministeriets Embedslægeudvalg, Underudvalget for Retsmedicin og af Rigspoliteftens Identificeringsgruppe.

Jørgen Voigt er formand for Retslægerådet.

Jørgen Voigt har holdt gæsteforelæsning ved Helsingfors Universitet om Retslægerådet.

Preben Geertinger er medicinsk sekretær i Retslægerådet.

Jørgen L. Thomsen har været Chairman ved 1st Asian-Pacific Congress on Legal Medicine & Forensic Sciences, Singapore 18.-22. sept. 1983.

Karin Helweg-Larsen har afsluttet redaktionen af »Kvinden set som patient« til udgivelse februar 1984, og hun har været arrangør af 3 seminarer vedrørende medicinsk kvindeforskning.

Karin Helweg-Larsen er medlem af bestyrelsen for Dansk Selskab for Socialmedicin og Administrativ Medicin samt medlem af Foreningen af Yngre Lægers og Den Danske Almindelige Lægeforenings repræsentantskab.

Stig Asnæs er formand for fagstudienævn II, Det lægevidenskabelige Fakultet.

Stig Asnæs er medlem af arbejdsgruppen Truede

børn i Københavns kommune i samarbejde med politi, socialforvaltning m.v. med henblik på at klarlægge risikomomenter i forbindelse med vanrøgt og mishandling af børn.

Nils Højgaard er medlem af WHO-arbejdsgruppen vedrørende cancerforskning i de arktiske områder.

Gæster:

Overlæge Erik Engebjerg, Molde, Norge, har studeret retspatologi for anden gang ved vort institut i juni og juli 1983.

Undervisning:

Udover den obligatoriske studenterundervisning varetager instituttet (Jørgen Voigt) undervisningen i retsmedicin ved Kursus i Samfundsmedicin, og instituttets læger har i vidt omfang varetaget undervisning af Paramedicinske grupper m.v. (sygeplejeelever, Politiskolens elever, Brandskolens elever, Kriminalforsorgen m.v.).

Publikationer:

Albrechtsen, S.B., Thomsen, J.L.: Ulykkes tilfælde blandt buspassagerer på Frederiksberg. Ugeskrift for læger Vol.145 nr.3, s. 198–201, Danmark 1983.
–, Thomsen, J.L.: A casualty ward analysis of bus passenger accidents. Med. Sci. Law. Medicine, Science and the Law Vol.23 nr.2, s. 102–05, London 1983.

Asnæs, S.: The value of the hospital autopsy. Forensic Science Int. 21, 1983.

– : The importance of Medico-Legal Autopsies. An analysis of the Complex of problems regarding Damages. F. Science Int. 23, s. 123–27, 1983.

Geertinger, P.: Urokseknoglen fra Reymarksgaard. Medicinsk Forum 5, s. 105–08, København 1983.

– : Drukning som dødsårsag. Dansk Svømmebadsteknisk forenings publikation 13/1983, s. 31–35, København 1983.

–, Theilade, P.: Døds måder ved dektopropoksifengiftning (korrespondance). Ugeskrift for Læger 145/33, s. 2530–31, København 1983.

–, Theilade, P.: Døds måder ved dektopropoksifengiftning (korrespondance). Ugeskrift for Læger 145/24, s. 1872–73, København 1983.

–, Theilade, P.: Døds måder ved dektopropoksifengiftning. Ugeskrift for Læger 145/17, s. 1294–97, København 1983.

Hansen, J.H., Nielsen, N.H.: Breast Cancer and gynecological cancer in Greenland. Nordic Council Artic Med. Res. Rep. 36, s. 49–50, Oulu 1983.

Jensen, G., Thomsen, J.L.: Cytogenetik-kromosomundersøgelser IV. Kønnskromosomafvigelser.

- Farmaceutisk Tidende Vol.93 nr.29/30, s. 633-38, Danmark 1983.
- Kromann, N., Nielsen, N.H., Hansen, J.H.: Skin Cancer in Greenland. J. Cancer Reg. Clin. Oncol. 104, s. 295-305, 1983.
- , Nielsen, N.H., Hansen, J.H.: Skin Cancer in Greenland 195-1974. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 105, s. 76-78, 1983.
- Lisse, I.M., Hollander, N.H., Thomsen, J.L.: Nuclear Fluorescing Particles (F-Bodies) in Lymphocytes in Chronic Lymphocytic Leukaemia. Scand. J. Haematol Vol.30, s. 374-78, Skandinavien 1983.
- Nielsen, M., Lykke, J., Thomsen, J.L.: Endometriosis of the vermiform appendix. Acta path. microbiol. immu nol. scand. Sect. A Vol. 91, s. 253-56, Skandinavien 1983.
- Nielsen, N.H.: Breast Cancer and Gynecological Cancer in Greenland. Nordic Council ARct. Med.Res.Rep. 36, s. 49-50, 1983.
- , Skin Cancer in Greenland 1955-1974. J Cancer Res Clin Oncol 105, s. 76-78, Springer Verlag, Vesttyskland 1983.
- Schou, J., Theilade, P.: ORto-klorbenzylidenmalononitril (korrespondance). Ugeskrift for Læger 145/19, s. 1462, København 1983.
- Thomsen, J.L.: 1st Asian-Pacific Congress on Legal Medicine & Forensic Sciences. Ugeskrift for læger. Kongresberetning Vol. 145, nr. 49, s. 3869, Danmark 1983.
- , Kardel, T.: Ulykker forårsaget af gasvandvarmer. Ugeskrift for Læger vol 145 nr.46, s. 3598-3600, Danmark 1983.
- Voigt, J., Pakkenberg, H.: Brain Weight of Danish Children. Acta Anatomica Vol. 116, s. 290-301, Basel 1983.
- , Begæring af retslægelig undersøgelse af iatrogene dødsfald i henhold til ligssynsloven. Ugeskrift for Læger vol. 145 (49), København 1983.
- , Victimology and Forensic medicine. Nederlands Forensisch Tijdschrift vol. 3, nr. 3, s. 2, Bunschoten, Holland 1983.

3: Retsgenetisk institut

Stab:

Lektorer: Jørgen Dissing, Birthe Eriksen, Hans Gürtler, Hanna E. Hansen, Klavs Henningsen og Mariann Thymann.

Teknisk-administrativt personale: 9 heltidsbeskæftigede og 10 deltidsbeskæftigede.

Instituttets retslig-sociale funktioner:

Instituttet er centrallaboratorium for Danmark, Færøerne og Grønland for retslige blodtypebestemmelser og andre arvebiologiske undersøgelser i faderskabssager samt for undersøgelse og typebestemmelse af biologiske spor i kriminalsager. Aktiviteten i 1983 har omfattet:

Standardblodtypebestemmelser:	6672
Udvidede blodtypebestemmelser:	2070
Sporundersøgelser:	1472
Antropologiske undersøgelser:	321

Forskningsvirksomhed:

I den retsantropologiske afdeling har forskningsaktiviteten specielt vedrørt instituttets kvantitative vurdering af serologiske typeresultater i faderskabssager (H. Gürtler), hvilket emne på internationalt plan er genstand for betydelig interesse.

Undersøgelsen af HLA-DR antistoffer hos gravide og af HLA-DR antigeners forekomst og arvegang er fortsat. Der er i 1983 undersøgt sera fra 1624 gravide kvinder fra Ribe amt (H.E. Hansen i samarbejde med overlæge F. Gundolf, blodtypeserologisk afdeling, Centralsygehuset, Esbjerg).

Der er indledningsvis foretaget undersøgelse af forekomsten af HLA-antigener i 10 cellekulturer og hos 41 personer fra tilfælde af mola hydatidosa (en form for fosterdegeneration) (H.E. Hansen i samarbejde med læge Lars Vejerslev, Kromosomlaboratoriet, J.F. Kennedy Institutet).

Ved den fortsatte indsamling af HLA-antistoffer er tilvejebragt testsera, som tillader vævstypebestemmelse ved absorptionsteknik, således at det nu er muligt at foretage vævstypebestemmelse af svært beskadigede lig, hvilket kan bidrage til identifikation af afdøde personer (Hanne E. Hansen).

Den retsserologiske afdelings videnskabelige aktiviteter har som tidligere koncentreret sig om blod-, serum- og enzymtypesystemernes påvisning, genetik og biokemiske forhold med specielt henblik på disse egenskabsers anvendelse i retslige faderskabssager og sporundersøgelser i kriminalsager.

Undersøgelserne i forbindelse med forskere udenfor instituttet vedrørende forskellige sygdommes genetik og association til blod-, serum- og enzymtypemarkører er fortsat.

Af instituttets igangværende forskningsprojekter skal iøvrigt nævnes:

Fortsatte undersøgelser vedrørende serumtyperne α_1 -antitrypsin, transferrin og properdinfaktor Bf samt specielt undersøgelser vedrørende to genetisk betingede Gc-varianter biokemiske struktur (M. Thymann).

Undersøgelser med henblik på udarbejdelse af metoder til påvisning på celluloseacetat af enzymty-

pesystemerne EsD og GLO i sporundersøgelser samt subtypebestemmelser af EsD systemet ved isoelektrisk focusing. Undersøgelser for PGM-aktiviteten i spyt specielt med henblik på den aktiverende effekt af andre vævsvæsker. Undersøgelser vedrørende typebestemmelse af hår efter ABO-typesystemet (B. Eriksen).

Fortsatte undersøgelser over erythrocytstofasens biokemi, herunder især undersøgelser vedrørende højtrensede, rene enzymer udvundet fra de forskellige normaltyper og varianter indenfor det pågældende genetiske system. Undersøgelser over den sure prostatafosfatase, herunder fremstilling af specifikt antistof til påvisning af sæd i sædpletter, i hvilken der ikke findes sædlegemer (f.eks. efter sterilisation). Undersøgelser vedrørende metodikken til typebestemmelse af enzymerne PGM og GPT i den retsmedicinske typediagnostik (J. Dissing).

Redaktionsvirksomhed m.v.:

K. Henningsen er medlem af redaktionsudvalget for Human Heredity.

K. Henningsen er valgt til præsident for den 11. internationale kongres i Forensic Hemenetics, der skal afholdes i København sommeren 1985.

Birthe Eriksen har afholdt forelæsninger for kriminalassistenter og politifuldmægtige m.v.

Jørgen Dissing har efter indbydelse holdt foredrag ved Metropolitan Police Forensic Science Laboratory i London.

Specialstuderende:

Stud. scient. Bjarne Rangaard arbejder på specialopgave (erythrocytenzymet sur fosfatase).

Publikationer:

Bär, W., Dissing, J.: Subtyping of human red cell phosphoglucumutase (PGM) using conventional agarosegel electrophoresis. Electrophoresis 4, s. 282-83, Verlag Chemie GmbH Weinheim V-Tyskland 1983.

Constans, J., Cleve, H., Dykes, D., Fischer, M., Kirk, R., Papiha, S., Scheffran, W., Scherz, R., Thymann, M., Weber, W.: The polymorphism of the vitamin D-binding protein (Gc); Isoelectric focusing in 3M urea as additional method for identification of genetic Variants. Human Genetics 65, s. 176-80, Springer Verlag 1983.

Hansen, H.E., Gurtler, H.: HLA Types of Mummified Eskimo Bodies from the 15th Century. American Journal of Physical Anthropology. 61, s. 447-52, Alan R. Liss INC, New York 1983.

Pødenphant, J., Bock, E., Thymann, M., Gozes, I.: Isoelectric Focusing and Two-Dimensional Elec-

trophoresis by the Method of O'Farrell of ¹²⁵I-Labeled Antigens Isolated by Means of Crossed Immunoelectrophoresis. Scand. J. Immunol. 17, suppl. 10, s. 283-87, 1983.

4: Retskemisk institut

Stab:

Lektorer: Hanne Christensen, Søren Felby, Erik Nielsen, Anni Steentoft og Karen Worm. Adjunkt: Lissi Rose Pedersen (fratrådt 30/6-1983).

Teknisk-administrativt personale: 8 heltidsbeskæftigede og 10 deltidsbeskæftigede.

Institutts 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 1983 opgjort til:

Alkoholbestemmelser:	29.197
Retskemiske undersøgelser:	6.769
Narkotika-effektundersøgelser:	1.199

Instituttet skal fortolke sine analyseresultater samt afgive sagkyndig vurdering til retsvæsenet i retstoksikologiske spørgsmål.

Instituttet skal endvidere udføre metodologisk forskning.

Forskningsvirksomhed:

Alkoholsektionen:

I alkoholsektionen arbejdes med udvikling af metoder til screening og kvantitativ bestemmelse af andre flygtige stoffer i blodet end alkohol (S. Felby og E. Nielsen).

I samarbejde med politiet er der foretaget en undersøgelse under praktiske forhold af to typer alkohometres anvendelighed som screeningsapparat for alkohol ved trafikkontrol (S. Felby og E. Nielsen).

Retskemisektionen:

Retskemisektionen fortsætter med udvikling af isolerings- og analysemetoder til bestemmelse af læge-

midler 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, Anni Stentoft og Karen Worm).

Specielt er gas- og højtryksvæskerkromatografiske 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 Stentoft), 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 Stentoft).

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 trafikssikkerheden vil forsøges belyst (Hanne Christensen, Anni Stentoft og Karen Worm).

Toksiske lægemiddelkoncentrationer 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 Stentoft og Karen Worm).

EDB-programmer til behandling af analytiske data er under udarbejdelse (Hanne Christensen, Anni Stentoft og Karen Worm).

Metodeudvikling med henblik på retskemisk bestemmelse af paraquat og diquat samt visse sympatomimetiske aminer som terbutalin og salbutamol i biologisk materiale (Anni Stentoft).

Der er igangsat undersøgelse for vurdering af muskel- og lever-safts anvendelighed som direkte screeningsmateriale ved lægemiddelforgiftninger med dødeligt forløb (Karen Worm, Hanne Christensen og Anni Stentoft).

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 indholdsstofferne cannabinol, cannabidiol og tetrahydrocannabinol i plantemateriale (S. Felby og E. Nielsen).

Redaktionsvirksomhed m.v.:

E. Nielsen har med støtte fra Rigspolitichefen deltaget i Eighth International Forensic Chemist Seminar ved U.S. Department of Justice, Drug Enforcement Administration, Office of Science and Technology, Mc Lean, Virginia, USA.

Publikationer:

Worm, K., Stentoft, A., Christensen, H.: Experiences in Interpretation with Exhumed Material Illustrated by a Single Case of Morphine Intoxication. *Journal of the Forensic Science Society* VOLUME 23 No. 3, s. 209-212, Harrogate, North Yorkshire, England 1983.

Hans Gürtler

Eksperimentelle områder

1: Institut for Eksperimentel Immunologi

Historie:

Instituttet er oprettet i 1967 efter 10 års langvarige og indviklede forhandlinger, der tog udgangspunkt i en fakultetsbeslutning fra 1957 om anvendelsen af en på det tidspunkt tom etage på 2. sal i den nyopførte bygning Nørre Allé 71, der tidligere samme år var overdraget K.U.s lægevidenskabelige fakultet til eksperimentel medicinsk og kirurgisk forskning. Giverne var Danske Forsikringselskabers Fond af 1952 under direktør Frederik Crones ledelse. En detaljeret gennemgang af faserne i Instituttets lange tilblivelseshistorie er publiceret i Ugeskrift for Læger 1964 i en artikel af Simonsen, M: Historien om en tom etage, pp. 1590-1597.

Instituttets sluttelige oprettelse i 1967 var knyttet til et nyoprettet, ordinært professorat i »Experimentel transplantations- og immunbiologi«, hvortil dr.med. Morten Simonsen (der på det tidspunkt havde været direktør for et forskningsinstitut i England igennem 6 år) blev kaldet. Som en af sine første embedshandlinger fik han professoratets og instituttets navn forkortet til det nuværende »Eksperimentel immunologi«. Instituttet var planlagt og oprettet som et forskningsinstitut uden forpligtelser overfor den præ-graduate undervisning. Siden 1980 har det kombineret sin forskningsvirksomhed med den præ-graduate undervisning i immunologi for det naturvidenskabelige hovedområdes biologi- og biokemistuderende. Administrativt sorterer det fortsat under det lægevidenskabelige fakultet, hvor det ikke er pålagt undervisning.

Stab:

Professor: Morten Simonsen. Lektorer: Monna Crome, Robin J. Hill, Claus Koch (sidstnævnte fratrådt pr. 1. marts og ansat som overlæge på Statens Seruminstitut). Kandidatstipendiat: Karsten Skjødt. Forskningsrådsstipendiat: Peter Kaastrup (fra 1. juli 1983). Stud. lic. scient.: Else Marie Nicolaisen. Specialestuderende: Peter Kaastrup, Leif Kongerslev, Lars Bjarne Nielsen, Carsten Schou, (har alle 4 fuldført specialet og bestået eksamen i 1983). Lisbet Jensen og Inga Laursen (er flyttet med lektor Claus Koch til (Seruminstituttet). Aase Johansen, Oluf Nielsen og Sten Verland.

Teknisk-administrativt personale: Heltidsbeskæftigede: 3 (stald), 1 (væksted), 3 (rengøring). Deltidsbeskæftigede: 28 t. ugtl.: 1 (laborant), 24 t. ugtl.: 1 (laborant). 35 t. ugtl.: 1 (laborant), orlov uden løn fra 1/4, 24 t. KU, 11 t. fonds lønnet. 8 t. ugtl.: 1

(laborant, fondslønnet). Laborantelev: 1. Langtidsledige: 2 (kontor og stald).

Forskning og undervisning:

Instituttet har i 1983 (i lighed med de 3 foregående år) forestået undervisningen i immunologi for det naturvidenskabelige fakultets biokemi- og biologistuderende. Lærerkrafter fra Genetisk institut B ved det naturvidenskabelige hovedområde har medvirket ved den immunkemiske del af undervisningen. Undervisningen har ialt omfattet 45 timers teori i form af forelæsninger og studenterkollokvier og 80 timers øvelseskursus for hver studerende. Undervisningen er ydet i efterårssemesteret og har været fulgt af 62 studerende. Desuden har 9 ovennævnte studerende modtaget vejledning som specialestuderende, idet de 8 har arbejdet eksperimentelt med projekter inden for instituttets forskningsområde, mens 1 har påbegyndt et »litteraturspeciale«.

Det overordnede tema for Instituttets forskning har fortsat været immunsystemets fylognese med særlig vægt på molekyler og funktioner, der kontrolleres af MHC (major histocompatibility complex). I dette arbejde har vi fortsat anvendt høns som vort hovedsagelige forsøgsdyr, men vi har i 1983 tillige udbygget vore muligheder for at arbejde med fisk, især regnbueørreder.

Størsteparten af den forskning, der vedrørte komplementsystemet, er med lektor C. Koch's ansættelse ved Statens Seruminstitut forlagt dertil.

Vævstyper og landbrugsforskning:

De vævstyper, der er tale om, tilhører det ovennævnte MHC-system af tæt koblede gener, der bestemmer strukturen af visse glykoproteiner i cellemembraner. De nedarvede forskelle i disse glykoproteiners finstruktur er de såkaldte typeforskelle, der udviser en større mangfoldighed i variationerne over samme biokemiske grundtema end noget andet kendt genetisk system hos højerestående dyr. Det er disse vævstyper man interesserer sig så meget for hos mennesket i forbindelse med f.eks. transplantationsbehandling, men også i andre sammenhænge, fordi den genetisk bestemte variation (polymorfien) er fundet at være forbundet på endnu ukendt vis med en lang række sygdomme (MHC-koblet sygdomsassociation). Det er sandsynligt, at MHC-koblede sygdomsassociationer forekommer hos alle dyrearter, der besidder et MHC-system (hvad formentlig alle hvirveldyr med tiden vil vise sig at gøre). Af praktisk og økonomisk betydning uden for lægevidenskaben er naturligvis især den betydning MHC polymorfi har for trivsel og produktion hos de få arter af hvirveldyr, som mennesket har tæmmet og forædlet med det ret bastante formål for øje at fortære dem. Disse hoved-

kilder til animalske fødeemidler er i Danmark lette at identificere som koen, svinet og hønen. MHC-systemerne hos koen og svinet studeres her i landet på Landbohøjskolen, mens vort Institut er det eneste i Danmark – og blandt de få i verden – der foretager MHC-typning af høns. Denne virksomhed kræver et ganske betydeligt hønsehold og avlsarbejde i tilgift til talrige immuniseringer og absorptioner og ville ikke idag være gennemførligt uden økonomisk støtte fra de jordbrugsvidenskabelige forskningsråd i de nordiske lande. Denne støtte ydes rent konkret i forbindelse med et fællesnordisk projekt, der er anbefalet overfor de jordbrugsvidenskabelige forskningsråd af Nordisk Kontaktorgan for Jordbrugsforskning (NKJ). Dette fællesnordiske projekt, der omhandler undersøgelser af MHC-polymorfien hos høns i relation til æglægning, er nu omtrent midtvejs i sit forløb, og definitive analyser i prospektive undersøgelser af de foreløbigt antagne sammenhænge kan tidligst ventes i slutningen af 1984.

I 1983 har vi tillige foretaget nogle retrospektive typninger for avlsgenetikere under det jordbrugsvidenskabelige forskningsråd i Kanada. Dr. Jan Gavora og medarbejdere ved The Canadian Animal Research Centre i Ottawa sendte med luftpost ialt ca. 400 blodprøver fra høns, der tilhørte et selektionsforsøg, der allerede havde strakt sig over mange år uden samtidig MHC kontrol. I forsøget indgik selekterede høns såvel som uselekterede kontroller med fælles oprindelse i en population af Hvide Italiener, der var etableret i 1950'erne. Fra 1968 pågik en selektion på basis af præstation i æglægningen og senere tillige for resistens mod hønselammelse (Mareks sygdom), der er en virusbetinget og meget smitsom sygdom med høj dødelighed hos uvaccinerede dyr. Vore typninger, der foregik blindt, viste efter afkodning af resultaterne, at den uselekterede kontrolpopulation indeholdt 6 velkendte MHC haplotyper, der i internationale nomenklaturvedtægter benævnes: B2, B12, B13, B15, B19 og B21. Disse udgjorde 94 % af genpuljen, mens de resterende 6 % af generne efter serologiske krydsreaktioner at dømme tilhørte forskellige, endnu ikke veldefinerede haplotyper. De ovennævnte selekterede høns viste i sammenligning en dramatisk forskydning, der praktisk talt havde elimineret alle gener undtagen de, der tilhørte B2 og B21, som nu alene udgjorde næsten 100 % af genpuljen. Dette resultat forekommer på følgende baggrund at være af betydelig interesse: For det første har det i flere år været kendt, at B21 er en MHC haplotype, som er associeret med relativ resistens mod Mareks' sygdom. For det andet er det fornylig vist af Briles og medarbejdere i USA (Poultry Science 61:205-211, 1982), at B2/B21 heterozygoter er langt mere resistente i kontrollerede infektionsforsøg med Marek virus end andre heterozygoter med B21, såsom B15/B21 og B19/B21. De muli-

ge, praktiske implikationer af disse forsøg er ikke vanskelige at se.

De teoretiske problemer, der knytter sig til MHC-associerede sammenhænge er derimod langt fra klarlagte. De omfatter, men er ikke begrænsede til de mekanismer, der fører til MHC molekylernes afgørende rolle i samspil og funktion af immunsystemets forskellige celletyper, hvorved tænkes især på lymfocytter og makrofager. Det er i stigende grad blevet sandsynligt, at MHC tillige udøver fysiologiske funktioner, der rækker langt ud over immunsystemet. Det har f.eks. været kendt i flere år fra talrige observationer foretaget med indavlede musestammer (Ivanyi, P: Some aspects of the H-2 system of the mouse. Proc. Roy. Soc. London, B. 202:117-158, 1978), at der er sammenhænge mellem forskellige kvantitative egenskaber af en vis heritabilitet, såsom testisvægt, legemsvægt m.m. og de forskellige vævstyper af musens MHC-system. Hertil kommer, at peptidhormoner som insulin, der har et bredt spektrum af forskellige regulatoriske funktioner og kan indvirke på mange forskellige slags væv, synes at være afhængige af MC systemets glykoproteiner i deres binding til cellemembranen. Dette er et meget nyt forskningsområde, hvor tidlige (og endnu ikke fuldt publicerede) forsøg af professor Lennart Olsson og medarbejdere har spillet en meget vigtig rolle. Disse undersøgelser fortsættes i et samarbejde mellem Institutet og Lennart Olsson's gruppe. De mest lovende monoklonale museantistoffer til studiet af insulinbinding til humane cellelinier er interessant nok hidtil fremstillet ved immunisering med MHC-molekyler fra høns. Det er formentlig således, at disse antistoffer er rettede mod strukturelt velbevarede områder af MHC molekylerne, og ikke mod de områder af samme molekyler, der er bærere af den genetiske polymorfi.

Spørgsmålet om, hvorvidt associationen til MHC af forskellige produktionsegenskaber af landbrugsmæssig relevans i virkeligheden har sine rødder i immunologiske eller ikke-immunologiske mekanismer, har både praktisk og teoretisk interesse. Hvis immunologiske mekanismer dominerer (f.eks. i form af MHC-koblet resistens mod subklinisk forløbne infektioner) er det forventeligt, at de mest favorable MHC-koblede gener vil variere i betydelig grad med det mikrobielle miljø, og dermed med lokaliteten. Hvis det derimod drejer sig om fysiologiske sammenhæng (f.eks. i form af bedre binding eller effekt af et givet hormon i forbindelse med nogle MHC gener end med andre), er det forventeligt, at MHC-associationen vil være mere generel. (M. Simonsen i samarbejde med P. Sørensen og Aa. Petersen, (Statens Husdyrbrugsforsøg, Danmark), N. Kolstad og H. Bendsen (Norges Landbrugsuniversitet), L.-E. Liljedahl og A. Lundén (Sveriges landbrugsuniversitet), K. Majjala og M. Markkula (Finlands land-

brugsuniversitet), J. Gavora (Canadian Animal Research Centre)).

Immunkemiske undersøgelser af MHC antigener og antistoffer:

I Årbog 1982 blev beskrevet fremstilling, screening og anvendelse til affinitetskromatografi af monoklonale antistoffer rettet mod glykoproteiner tilhørende hønsenes MHC. Der erindres om, at dette i international nomenklatur benævnes B-komplekset, og det bestemmer i hvert fald 3 forskellige klasser af glykoproteiner, nemlig B-F (klasse I), B-L (klasse II), og B-G (klasse IV), mens MHC-koblede komplementfaktorer (klasse III) ikke er påvist. Arbejdet med denne emnekreds er fortsat i samarbejde med Lenart Olssons gruppe og har bl.a. medført nye monoklonale antistoffer såvel som nye anvendelser for disse.

Karsten Skjødt, Carsten Schou og Claus Koch har udarbejdet en metode, der kombinerer krydset immunoelektroforese med efterfølgende behandling af gelen med monoklonale antistoffer og påvisning af disses specifikke binding til bestemte præcipitationsbuer ved hjælp af et enzymkoblet sekundært antistof mod museimmunoglobulin. Det har således været muligt at identificere MHC klasse I (B-F) præcipitationsbuen blandt de mange buer, som ved proteinfarvning med Coomassie Brilliant Blue kan ses i krydset immunoelektroforese af detergent-ekstraheret erythrocytmembran fra hønsesblod. Metoden har været særdeles nyttig i fylogenetiske studier af beta2-mikroglobulin (se senere).

Monna Crone har i indirekte immunfluorescens grundigt undersøgt den genetiske specificitet af forskellige monoklonale antistoffer produceret af K. Linnet og har verificeret deres MHC klassespecificitet ved immunpræcipitation og analyse i SDS-PAGE.

Fem monoklonale antistoffer mod MHC, klasse II (B-L) reagerede – omend med noget varierende styrke – med alle genetiske varianter i ca. 20 forskellige haplotyper fra tamhøns og junglefugle (den vilde stamform af høns). Desuden reagerede 3 af antistofferne med celler fra kalkun og påfugl, men ikke med fjernere beslægtede fuglesorter, eller med mennesker eller fisk. Disse antistoffer må altså karakteriseres som rettede mod en eller flere monomorfe determinanter i hønses MHC produktet, der krydsreagerer med beslægtede fuglearter.

Blandt 6 monoklonale antistoffer mod MHC, klasse I (B-F) reagerede eet (2-39-40) med en udpræget polymorf determinant, som er fælles for B15 og B19, men mangler i alle de andre haplotyper. De andre 5 antistoffer reagerede med varierende styrke med de fleste, men ikke alle haplotyper, hvad der i sig selv er et vægtigt argument for at antage, at de er rettede

mod den tunge kæde af klasse I molekylet snarere end mod den lette (beta2-mikroglobulin), idet sidstnævnte i både mus og menneske er notorisk for sin næsten totale mangel på polymorfi.

Sekventiel præcipitation af detergent-solubilisiseret miltcellemembran med forskellige monoklonale antistoffer mod B-F tyder på, at der er mere end eet locus af MHC klasse I hos høns i lighed med forholdene hos både mus, menneske og flere andre pattedyrarter. (M. Crone, C. Koch, C. Schou, M. Simonsen, K. Skjødt samt L. Olsson og K. Linnet).

Beta2-mikroglobulin hos høns og mennesker:

Det er allerede velkendt, at Beta2-mikroglobulin (beta2-m), som er den lette kæde i MHC, klasse I molekylet, er så reversibel i sin non-kovalente binding til den tunge kæde, at udskiftning let lader sig påvise med isotop-mærket beta2-m både i solubiliserede og i intakte cellemembraner. Det er ligeledes kendt, at en sådan udskiftning lader sig påvise med celler fra een dyreart og med beta2-m fra en anden inden for pattedyrene. I samarbejde med Dr. Arnold Sanderson fra Guys Hospital Medical School, London, fra hvem vi har modtaget oprenset humant beta2-m såvel som 2 forskellige monoklonale museantistoffer mod humant beta2-m, har vi udført udskiftningsforsøg med dette og de tilsvarende molekyler fra høns.

Ved inkubation af hønsesmitceller eller hønserythrocytter med 125 I-mærket humant beta2-m og påfølgende solubilisering af cellemembranerne var det muligt at præcipitere radioaktiviteten med et af de førnævnte monoklonale museantistoffer mod den tunge kæde af hønsesmolekylet (B-F), samt at påvise ved SDS-PAGE og autoradiografi, at radioaktiviteten var knyttet til beta2-m båndet.

Ligeledes var det muligt at påvise udskiftning ved først at solubilisere hønsescellerne, inkubere med 125 I-mærket humant beta2-m og dernæst køre præparatet i krydset immunoelektroforese. Ved kombination af autoradiografi, identifikation af B-F buen med monoklonalt antistof og enzymkoblet anti-antistof som ovenfor beskrevet, var det tydeligt, at radioaktiviteten var lokaliseret til samme præcipitationsbue som det monoklonale antistof.

Disse forsøg viser, at beta2-m molekylet er tilstrækkelig godt konserveret gennem udviklingen til at tillade association med den tunge kæde af MHC klasse I molekylet over meget store fylogenetiske afstande. Vi har påbegyndt forsøg på at undersøge, om en lignende association kan foregå med cellemembraner fra fisk, hvad der i såfald kunne hjælpe til at identificere MHC molekyler i fiskearter. (M. Crone, M. Simonsen, K. Skjødt og A. Sanderson (London)).

MHC hos fisk:

Ukendskabet til MHC hos fisk er næsten absolut. Man ved egentlig kun, at de udviser visse reaktioner, som man også ville forvente at finde, hvis de besad et MHC, men som ikke nødvendiggør antagelsen af dets eksistens. De kan således afstøde skæl og finner transplanterede fra andre fisk, og det er muligt at etablere MLR (mixed lymphocyte reaction) ved samdyrkning i vævskultur af hvide blodlegemer fra 2 forskellige karper eller 2 forskellige ørreder. Ingen har påvist, at disse eller andre uforligelighedsreaktioner hos fisk er betinget af eller blot korreleret til en genetisk polymorfi knyttet til molekyler, der ligner de MHC glykoproteiner, som nu kendes fra adskillige pattedyr, samt fugle (høns), og padder (tudser).

Det er ikke uforklarligt, at immunologiske reaktioner hos fisk, i det beskudte omfang de studeres, er bedst kendt hos de få arter som karpe og regnbueørred, der dyrkes kommercielt i dam og/eller havbrug. Det er da også netop disse arter, der nu er en spirende interesse for med hensyn til deres MHCs formodede eksistens og dernæst indflydelse på sygdomsresistens og andre produktionssegenskaber. En gruppe i Holland, som vi har forbindelse med, har påbegyndt MHC studier hos karper, mens vi selv er begyndt med regnbueørreder.

Peter Kaastrup, der i 1983 afsluttede sit biologistudium ved Institutet med speciale inden for komplementsystemet hos karper og karudser, har fra juli 1983 været støttet af SJVF til fremme af et projekt, der sigter mod MHC studier af regnbueørred i danske dambrug. Projektet kræver etablering af ørredfamilier med 1 far og 1 mor, og man stiler mod ca. 100 afkom per familie. Denne del af projektet startes i begyndelsen af 1984 ved forsøgsdambruget i Brøns, mens de serologiske og immunkemiske undersøgelser skal foregå ved Institutet, der til formålet har etableret akvariefaciliteter til et mindre antal forsøgsdyr. Præliminære undersøgelser er indledt over immuniseringsprocedurer, serologiske og immunkemiske metoder, der alle kræver visse modifikationer for at fungere med fiskemateriale. (Peter Kaastrup, Aa. Johansen, samt M. Crone, M. Simonsen og K. Skjødt).

Morten Simonsen

R.J. Hill opfylder fuld undervisningsforpligtelse ved kemiundervisning ved Medicinsk-Kemisk Institut.

*Forskningsvirksomhed:**Membranfunktioner i ciliaten Tetrahymena thermophila*

Målet ved de sidste flere års arbejde har været at studere, hvordan den kemiske sammensætning af en

biologisk membran kan påvirke en række membranfunktioner. Til dette formål blev der i 1977-78 fremstillet en mutant af ciliaten *Tetrahymena*, som har en defekt i fedtsyre syntesen således at det er nødvendigt at tilsætte umættede fedtsyrer til mediet for at opnå vækst. P.g.a. denne defekt, kan membranens kemiske sammensætning ændres vilkårligt ved at supplere en kultur af mutanten med fedtsyrer af forskellige kædelængder og antal af dobbeltbindinger. Der har tidligere været publiceret afhandlinger, som bl.a. viser, at membranens »fluiditet« ændres væsentligt når fedtsyresupplementet ændres. I en af de afhandlinger som bliver trykt i år, har vi beskrevet den biokemiske defekt som gør mutanten ude af stand til selv at syntetisere umættede fedtsyrer. (R.J. Hill og D.J. Prescott, R.L. Conner, Bryn Mawr, Pa. og S.L. Spence, University of Cornell).

Nu, hvor mutanten er blevet godt karakteriseret fra både et morfologisk og kemisk synspunkt, er der undersøgelser i gang, som søger at beskrive sammenhængen mellem forskellige celfunktioner og membransammensætning. På grund af de tidligere undersøgelser med den normale (vild-stamme) af *Tetrahymena*, ved vi, at i mutanten er både svømmehastigheden og fødevacuole dannelsen meget forskellig fra det normale. På nuværende tidspunkt er vi ved at undersøge helt nøjagtigt, hvordan svømmehastigheden i *Tetrahymena* er afhængig af cilia membranens sammensætning og fysisk-kemiske tilstand. Dette arbejde er af ret grundlæggende karakter, idet det må formodes, at de membran-associerede pumper og kanaler som kontrollerer svømmehastigheden, påvirkes af ændringer i membranens fysisk-kemiske tilstand. Næsten intet er kendt om, hvordan disse kanaler og pumper (som begge er proteiner), er påvirket af de omkringliggende lipide-komponenter, som danner membranen. Det burde tilføjes, at lignende kanaler og pumper til denne, som findes i *Tetrahymena*, har været karakteriseret i en lang række af andre celler, og kan betragtes som essentielle komponenter af de fleste celler i dyreriget. (R.J. Hill, M. Hill og M.H. Nielsen).

Rejser og studieophold:

R.J. Hill var fra 1. august 1982 indtil 15. april 1983 på orlov ved afdeling for Molecular Biofysik ved National Research Councils Laboratorium i Ottawa, Canada. Under dette ophold blev der foretaget ³¹P NMR-undersøgelser over de strukturelle ændringer som fremkommer i *Tetrahymena* cilia membraner, når temperaturen er hævet eller sænket under den normale væksttemperatur. En afhandling herom er blevet indsendt i efteråret 1983. (R.J. Hill, R. Deslauriers, K.W. Butler, R. Colvin og I.C.P. Smith).

Siden 1. juli 1983 har R.J. Hill været gæst på Kemisk Laboratorium V, H.C. Ørsted Institutet.

Gæsteforelæsning:

Den 8. og 9. februar 1982 var R.J. Hill, efter invitation, på besøg ved Department of Biochemistry, State University of New York, Buffalo, U.S.A., for at forelæse over emnet »Thermotropic processes in the ciliate *T. thermophila*«.

Robin Hill

Publikationer:

Berjonneau, C., Brogren, C.: Partial purification and characterization of chicken immune-associated antigen in serum coded for by the major histocompatibility complex. *Immunology Letters* 6, s. 115–21, Elsevier Science Publishers. Amsterdam 1983.

Bøg-Hansen, T., Brogren, C.: Enzyme Characterization in Quantitative Immunoelectrophoresis – some potentialities and some pitfalls. *Scand. J. Immunol.* Vol. 17, suppl. 10, s. 325–30, Blackwell Scientific Publications 1983.

Hill, R.J., Prescott, D.J., Spence, S.L., Conner, R.L.: Characterization of an Unsaturated Fatty Acid Auxotroph of *Tetrahymena Thermophila*. *Biochimica et Biophysica Acta* 754, s. 150–58, Elsevier, Holland 1983.

–: Thermotropic Changes Occur At Fixed Temperatures In *Tetrahymena* In Spite Of Variations In Culture Temperature. *Biochimica et Biophysica Acta* 732, s. 11–23, Elsevier, Holland 1983.

–: The Temperature-Dependent Emission of Low Frequency Sound by Motile Cultures of the Ciliate *Tetrahymena Thermophila*. *Biochemical & Biophysical Research Communications* 117, no. 1, s. 190–95, Academic Press, California 1983.

Kaastrop, P., Koch, C.: Complement in the Carp Fish. *Developmental and Comparative Immunology*. 7, s. 781–82, Pergamon Press, Oxford. 1983.

Koch, C., Skjødt, K., Toivanen, A.&P.: New recombinants within the MHC (B-complex) of the chicken . *Tissue Antigens* 21, s. 129–37, København 1983.

–, Nielsen, H.E.: Activation of Vertebrate Complement by Helix Pomatia Haemolymph. *Developmental and Comparative Immunology* Vol. 7(4), Pergamon Press, USA 1983.

Nicolaisen, E.M.: Activation of Mammalian Complement by Chicken Clq. Protein Conformation as an immunological signal., F. Celada, V.N. Schumaker, E.E. Sercarz (eds.), s. 149–54, Plenum Press, New York 1983.

Nielsen, H.E., Koch, C., Drachman, O.: Non-Respiratory Haemolymph Protein in the Vineyard Snail *Helix Pomatia*. Changes after Phagocytosis in Vivo. *Developmental and Comparative Immunology* 7, s. 413–22, Pergamon Press, Ltd. U.S.A. 1983.

Simonsen, M., Olsson, L.: Possible roles of compound membrane receptors in the immune system. *Ann. Immunol. (Inst. Pasteur)* 134 D, s. 85–92, Paris 1983.

Vainio, O., Peck, R., Koch, C., Toivanen, A.: Origin of Peripheral Blood Macrophages in Bursa-Cell-Reconstituted Chickens. – Further Evidence of MHC-Restricted Interactions between T and B Lymphocytes. *Scandinavian Journal of Immunology* 17, s. 193–99, Blackwell Scientific Publ., Oxford 1983.

2: Institut for Eksperimentel Kirurgisk Forskning

Historie:

Der har helt fra begyndelsen af dette århundrede været fremsat tanker om at oprette et laboratorium for eksperimentel kirurgi. Således i 1913 blev det foreslået oprettet i forbindelse med professoratet i operativ kirurgi, men sagen nød ikke fremme i fakultetet. Eksperimentel kirurgisk forskning var således henvist til at foregå på Universitetets eksisterende institutter og på de enkelte hospitaler.

Først med Danske Forsikringselskabers Fond af 1952s tilbud om at financiere opførelsen af en bygning til at huse et institut for eksperimentel medicinsk og kirurgisk forskning mod, at Staten indvilligede i at stille grund til rådighed og at påtage sig udgifterne ved drift og aflønning af personale, var vejen banet for oprettelsen af et eksperimentelt kirurgisk forskningsinstitut. Tilbudet blev accepteret, og i foråret 1957 stod bygningen på Nørre Alle 71 færdig til officiel indvielse.

Institut for eksperimentel kirurgisk forskning fik til huse på 1. sal og rådighed over værksteds- og staldfaciliteter i de tilhørende annexbygninger.

Til dets leder udnævntes Dr. med. H.H. Wandall 1. april 1957. Institutets formål var foruden at drive selvstændig forskning at bistå og samarbejde med kirurgiske afdelinger tilknyttet fakultetet med eksperimentelle undersøgelser på dyr.

I Institutets første år var thorax- og transplantationskirurgiske emner dominerende. I de senere år har gastroenterologiske, koagulationsfysiologiske og mikrokirurgiske undersøgelser og eksperimenter haft en central plads i Institutets forskning.

Stab:

Direktør: H.H. Wandall, fratrådt 28.2.83. Lektorer:

H.P. Olesen; Ulla Sivertsen Weis-Fogh. Adjunkt: E. Sjøntoft.

Teknisk-administrativt personale: heltidsbeskæftigede: 10, heraf 1 udlånt fuldtids til andet institut; 36 t. ugl.: 1. 22 t. ugl.: 1. 20 t. ugl.: 1. Laborantelev: 1.

Forskningsvirksomhed:

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 og metaboliske forstyrrelser og ændring i permeabilitetsforhold, der ubehandlet fører til patientens død. Syndromet provokeres frem hos disponerede individer af potente inhalationsanæstetika og/eller det muskelafslappende lægemiddel, Succinylcholin. På trods af den bedst mulige kendte behandling er letaliteten fortsat over 20 % ved det fuldt udviklede syndrom.

I forsøg på at fastlægge hvilke af de nævnte forstyrrelser, der alene skyldes den høje legemstemperatur, og hvilke der skyldes den ændrede metabolisme, er der gennemført en række dyreeksperimentelle undersøgelser på normale og halothanfølsomme grise.

Dyrene blev passivt opvarmet til et temperaturområde, som er karakteristisk for grise, der har udviklet malign hyperthermi, hvorfra der måltens en række hæmodynamiske, hæmatologiske og respiratoriske parametre.

Undersøgelsen viser, at passiv opvarmning af normale grise ikke giver væsentlige forskydninger i de målte parametre, hvorimod passiv opvarmning af halothanfølsomme grise udløser hyperthermi-syndromet. (1. reservelæge A. Hald, Anæstesiafd., Finseninstitutet, kursusreservelæge Helle Ørding, Anæstesiafdelingerne, Københavns Amt og E. Sjøntoft, H.P. Olesen, U. Sivertsen Weis-Fogh).

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.

Dyreeksperimentelle 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 bliver 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).

Den peritoneale adherence:

På baggrund af en dyre-eksperimentel model og efterfølgende afprøvninger af resultaterne i humane studier undersøges patogenese, patofysiologi og mulige behandlinger af den postoperative peritoneale adherencedannelse.

Specielt arbejdes der med mulige peroperative og postoperative korttidsbehandlinger, der kan appliceres i gastroenterologien og ved den gynækologiske mikrokirurgi. (Svend Lindenberg, Gynækologisk afd. Y Rigshospitalet i samarbejde med Institutts personale).

Tubaanastomoser:

Et stigende antal kvinder ønsker sig steriliseret i kontraceptivt øjemed. Dette har selv sagt til følge, at et stigende antal steriliserede kvinder også ønsker refertiliseringsoperation. En reanastomosering af overskårne æggeledere (tubae uterinae) var tidligere et indgreb, der ikke blev levnet store chancer for succes. De senere års indførelse af den mikrokirurgiske teknik og anvendelse af nyudviklede suturmateriale og vævslim 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, 1. reservelæge S. Stampe Sørensen, Gynækologisk Afd. Y RH., H.P. Olesen).

Adipositasbehandling:

I erkendelse af at den diætiske og medicinske behandling af adipositas (fedme) i mange tilfælde er utilstrækkelig, har der gennem årene været forsøgt kirurgiske indgreb på mavetarmkanalen med det formål at reducere disse patienters fødeindtagelse og ændre deres spisemønster samt at nedsætte absorptionen af næringsstoffer fra tarmen. Disse behandlingsmetoder har ikke været uden bivirkninger og komplikationer.

På denne baggrund har der ved Institutet været gennemført en forsøgsserie på grise gående ud på ved et operativt indgreb at bandagere den øverste

del af spiserøret for derved at hindre dette i på normal vis at udvide sig under fødens passage.

Resultatet af undersøgelserne viser, at det er muligt gennem indgreb af nævnte type at ændre grisenes spisesmønstre og derved reducere tilvæksten sammenlignet med kontrol dyr, til trods for at alle dyrene har lige adgang til foder. Efter operativ fjernelse af bandageringen steg dyrenes tilvækst straks til det normale. (Professor, dr. med. Flemming Quaade, Overlæge, dr. med. Erik Peitersen, Hvidovre Hospital og H.P. Olesen).

Det endostale response på marvuhule-udrømning i rørknoGLE:

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 dyreeksperimentelle undersøgelser på rotte-tibia, hvor der dels er anvendt intramedullære søm, dels intramedullær knoglecement og blot udrømning af marvuhulen.

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 Instituttets personale).

Flexibile kulfibertråde som ligament erstatning:

Det er kendt, at kulfiber er særdeles egnet som ligamentsubstitut og at de kun giver anledning til ringe reaktion i det omgivende væv. Materialets volumen og formstabilitet, dets indheling i knoglevæv og dets fibrose fremkaldelse på længere sigt er mangelfuldt undersøgt.

Igangværende dyreeksperimentelle undersøgelser på geder går ud på at erstatte de bagre ligamentøse strukturer mellem craniets basis og de 2 første hals-hvirvler med fleksible kulfibre. Dyrene observeres i 6-10 måneder, hvorefter materialets egnethed vurderes gennem kliniske, radiologiske og histologiske undersøgelser. (H. Kofoed, Ortopædkirurgisk Afd. RH, B. Levander, Karolinska Institut, Stockholm, Sv. Lindenberg, Gynækologisk afd. Y, RH., E. Svalastoga, Institut for kirurgi, Den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole, H.P. Olesen).

Eksperimentel spondylose:

Lumbago er et udbredt symptom hos mange mennesker og kan bl.a. være forårsaget af degenerative for-

andringer i rygsøjlen og dens led specielt i disci intervertebrales. De patofysiologiske sammenhænge vedrørende degenerative tilstande i disci og tilstedende hvirvellegemer er kun sparsomt afklaret.

Undersøgelser på udvoksede geder tager sigte på ved et operativt indgreb på lændehvirvelsøjlen at gøre denne instabil og derved fremprovokere forandringer, der svarer til disc degeneration hos mennesket. Metabolske ændringer i forbindelse med udviklingen af tilstanden vurderes ved massespektrometriske registrering af ilt, kuldioxidtension og pH lokalt i afficerede disci og tilgrænsende hvirvellegemer, sammenholdt med tilsvarende parametre målt i blod. (H. Kofoed, Ortopædkirurgisk Afd. RH., Sv. Lindenberg, Gynækologisk afd. Y; RH., E. Svalastoga, Institut for kirurgi, Den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole, U. Sivertsen Weis-Fogh).

Pacemaker:

Brug af pacemaker ved visse lidelser i hjertets ledningssystem har været en tilgængelig behandlingsform i mere end 20 år. Der er dog stadig problemer, som skal finde sin løsning, inden den ideelle puls-generator er til rådighed for patienterne.

Igangværende eksperimentelle undersøgelser udført på kaniner og hunde tager sigte på at studere forskellige isolationsmaterialers (plastiklegeringer) vævsforlidelighed og stabilitet i organismen, at belyse nyudviklede kuleelektroders egnethed til cardial pacing, at afprøve multiprogrammerbare atrio-ventrikulære pulsgeneratorers (A-V sequentielle pulsgeneratorer) pålidelighed samt at vurdere værdien af telemetripacemakern anvendt som diagnostisk pacemaker. (I. reservelæge P. Bech-Jansen, Thoraxkirurgisk Afd. RH, i samarbejde med civilingeniør Sv.E. Volfram Hansen, Siemens A/S og Instituttets personale).

Epistaxis behandling:

Behandling af epistaxis (næseblødning) med varmtvandsskylning har været kendt som alternativ behandlingsmåde i mere end 100 år, specielt hos patienter, hvor anden behandling har svigtet.

For at belyse varmtvandsskylningernes hæmostatiske effekt, forandringerne i næseslimhinder og reversibiliteten af disse er der gennemført en række skylninger af næsecaviteten på bedøvede kaniner med varmt vand i temperaturområdet 40°-60° C. Forandringerne på næseslimhinden vurderes gennem histologiske undersøgelser. (Klinisk assistent cand. med. Sv.-E. Stangerup, Øreafd. KAS Gentofte, Overlæge H. Klem Thomsen, Patologisk Institut, Roskilde, i samarbejde med Instituttets personale).

Undersøgelse af mavesækkens funktion:

Der er ved instituttet udviklet en metode til vurdering af mavesækkens tømningssforhold på hunde (år-bog 1981). Disse undersøgelser har ført til en forbedret forståelse af mavetømmingsforhold hos normale mennesker og patienter med sygdomme i mave-tarm-kanalen.

Ved en videre anvendelse af nævnte metode undersøges mavefunktionen efter kirurgisk overskæring af nerver til de enkelte anatomiske afsnit af mavesækken. (O. Lawaetz, Gynækologisk afd. Bispebjerg Hospital, H.P. Olesen, U. Sivertsen Weis-Fogh).

Diagnosticering af akutte intraabdominale infektioner:

Ved en række betændelsestilstande i abdomen, er der betydelige differentialdiagnostiske vanskeligheder, dette gælder bl.a. ved den tidlige diagnose af blind-tarmsbetændelse.

På denne baggrund er der ved igangværende undersøgelser på Instituttet vist, at man med afklemning af appendix på kaniner kan fremkalde appendicitis hos dyrene. Til at påvise den akutte inflammatoriske tilstand introduceres en procedure gående ud på at indsprøjte radioaktivt mærkede hvide blodlegemer isoleret fra det aflicerede dyrs eget blod i blodbanen på dette, og i de nærmeste timer herefter at påvise disses fordeling i blod, inflammeret og normalt væv ved hjælp af Gammataeller og autoradiografi. (I. reservelæge Vilh. Møller Pedersen, Kirurgisk afd. D. KAS Gentofte og H.P. Olesen).

Nyrearkens gennemblødning og glomerulære filtrationshastighed under øget nyrevenetryk:

Ved måling af den totale nyregennemblødning og den glomerulære filtrationshastighed under akut samt gradvist øget venetryk til 60 mm Hg er der fundet holdepunkter for eksistensen af en sympatisk vaso-konstriktor reflex fra strækreceptorer i nyrekapslen over medulla spinalis til afferente og/eller efferente arterioler.

Igangværende eksperimentelle undersøgelser på hunde tager sigte på at bestemme gennemblødningen og den glomerulære filtrationshastighed på den akut denerverede og dekapsulerede nyre samt undersøge samme parametre på den kronisk denerverede og dekapsulerede nyre. (Stipendiat cand. med. U. Abildgård, Cardiologisk lab. KAS Gentofte, E. Sjøntoft).

In vitro opbevaring af blodplader:

Behovet for blodplade transfusion er i de senere år steget, og som en naturlig følge heraf er behovet for in vitro opbevaring med mindst mulig tab af plader-

nes funktionsevne blevet mere påtrængende. I debatten vedr. pladeopbevaring er der fokuseret på flere afhængige variable, herunder den anvendte anticoagulans og pH værdien under opbevaring.

Tidligere arbejder (jfr. årbog 1981) har vist at pH under opbevaring har betydning for bevarelse af pladerne aggregeringsevne og for K^+ -transporten over plademembranen. Som andre celler har blodpladerne en stor K^+ concentrations gradient over membranen. Opretholdelsen af denne gradient er af vital betydning for deres evne til at aggregere og hermed til in vivo at stoppe blødninger. Citrat anvendes normalt som anticoagulans ved blodtapninger, og oftest tilsættes extra citrat når blodpladerne skal fracentrifugeres og opbevares til transfusion. Forsøg udført på Instituttet har vist, at denne extra tilsætning af citrat kan virke reducerende på pladerne K^+ indhold. Derfor startedes en forsøgsserie for at klarlægge betydningen af citratconcentrationen og tilstedeværelsen af Ca^{2+} og Mg^{2+} for den aktive K^+ -influx og den passive K^+ -efflux over plademembranen. Pladerne incuberes in vitro i plasma ved 37°C med pH værdier fra 5,5 til 7,9. Forsøgene tyder på, at citrat, Ca^{2+} og Mg^{2+} kun har ringe effekt ved pH 5,5 til 6,2. Ved pH 7,1 til 7,9 reducerer Ca^{2+} og Mg^{2+} den passive K^+ -efflux, hvorimod tilstedeværelsen af citrat resulterer i stærkt forøget passiv K^+ -efflux, og ved det høje pH nedsat aktiv K^+ -influx. Skal blodplader under opbevaring opretholde den høje K^+ concentrationsgradient over membranen, bør man nok i højere grad fokusere ikke alene på pH, men også på concentrationen af den anvendte citratmængde. (Ulla Sivertsen Weis-Fogh).

Synkronisering af enkeltssignaler ved averaging:

Averaging som signalbehandlingsteknik har inden for lægevidenskab sin største anvendelse ved EEG og EMG. Specielt ved disse anvendelser er det ofte et problem, at enkelt signalerne ikke er synkrone. Dette medfører at signaltransienter udviskes, hvorved fortolkning af det averagede signal kan vanskeliggøres i betydelig grad. De sædvanlige metoder til synkronisering af signaler er ofte uanvendelige på grund af signalets støjindhold samt på grund af signalets matematiske karakter.

Der er udviklet en signalbehandlingsmetode, som selv ved et relativt stort støjniveau muliggør en kraftig synkronisering af de nævnte signaltyper. (E. Sjøntoft).

Metode til løsning af foldningsproblemer for anvendelse i små computersystemer:

Beregningsmetoder, som ud fra kendskab til en fordelingsfunktion og et observeret signal kan bestemme det oprindelige signal, kaldes udfoldningsmeto-

der. Som oftest er udfoldningsmetoder beregningsmæssigt meget omstændelige og kræver ret stor computerfaciliteter. En simple metode til udfoldning af en-dimensionale signaler udarbejdedes som del af et licentiatarbejde ved Fysisk Laboratorium II (KU).

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 numerisk metode til differentiation af støjfyldte data. (E. Sjøntoft).

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.

Der er udviklet en computerberegningsmodel, som har muliggjort in vivo bestemmelse af Youngs modul for corneas stroma. Med henblik på at studere mekanismerne bag keratoconus er modellen afprøvet på en række forsøgspersoner uden øjenssygdomme samt på en række personer med keratoconus. De elastiske egenskaber for øjne med keratoconus er særdeles forskellige fra normale øjne. (E. Sjøntoft og Carsten Edmund, Gentofte).

Fotokeratometrisk beregningsmodel:

Da det er essentielt for bestemmelse af de elastiske egenskaber af cornea at kende formen af cornea, har det været nødvendigt at udvikle en beregningsmodel for billeddannelse i ellipsoide spejle. Ved hjælp af denne beregningsmodel kan parametre for corneas centrale krumning, formfaktor og apexforskydning estimeres. Hovedsigtet med modellen er at muliggøre en nøjagtig og patientvenlig måleprocedure. (E. Sjøntoft og Carsten Edmund, Gentofte).

Bestemmelse af højre hjertekammers slut-diastoliske volumen ud fra thermodilution kurve:

En parameter, som der vil være væsentlig betydning at kunne bestemme for patienter under intensiv overvågning og behandling, er volumenet af hjerte-

kamrene. De modeller, 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 er testet såvel på en mekanisk model som på større forsøgsdyr. (E. Sjøntoft og A. Hald).

Røntgenbilleder i farve:

Ved traditionelle røntgenbilleder er det ofte problemfyldt at skelne mellem tynde absorbere med højt atomnummer og tykke absorbere med lavt atomnummer. Der er udviklet en teknik til at frembringe røntgenbilleder i farve, således at absorbere med højere atomnummer gengives i blå farve og absorbere med lavere atomnummer gengives med rød farve. Desuden gengives tynde absorbere som lyse og tykke absorbere som mørke. Der er således ikke tale om en pseudo-colourteknik.

Metoden er udviklet som en fotografisk metode, men vil med fordel kunne videreudvikles elektronisk. (E. Sjøntoft).

Postgraduat kursusvirksomhed:

Instituttet arrangerede, 24.-25. februar 1983, A kursus i gynækologisk mikrokirurgi i samarbejde med 1. reservelæge Glen Lauritsen, Gynækologisk Afd. Y RH.

Publikationer:

Lawaetz, O.: Gut hormone profile and gastric emptying in the dumping syndrome – A hypothesis concerning the pathogenesis. Scand. J. Gastroent. 18, s. 73–80, Oslo 1983.

– : Effect of pectin on gastric emptying and gut hormone release in the dumping syndrome. Scand. J. Gastroent. 18, s. 327–36, Oslo 1983.

Lindenberg, S.: Aspirin prevents peritoneal adhesion formation in a standardized rat model. Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl. 164, 1983.

– : A standardized model for the study of peritoneal adhesion formation in rats. Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl. 164, 1983.

Moesgaard, F.: Experimental animal model of surgical wound infection applicable to antibiotic prophylaxis. Eur. J. Clin. Microbiol. 2, s. 459–62, 1983.

Olesen, H.P., Weis-Fogh, U.S., Sjøntoft, E.: Anest-

hesia for pigs extended over 6 hours: Comparison of Halothane, Barbiturate, and Metomidate. *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* 164, s. 57-58, Oslo 1983.

Sjøtoft, E.: Deconvolution when only the lower order moments of the convolution are known. *Nucl. Inst. and Meth.* 206, s. 199-202, Holland 1983.

- : Digital filters for differentiating signals of low accuracy. *Neuvieme Colloque sur le Traitement du Signal et ses Applications.* Nice du 16 au 20 Mai 1983., Societe des Electriciens, des Electroniciens et des Radioelectriciens., s. 385-90, Nice 1983.

- : A mathematical model for description of the thermodilution curve in cardiac output determination - use of the model for estimation of ventricular volumes. *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* 164, 1983.

- : Deconvolution when only the lower order moments of the convolution are known. *Nucl. Inst. and Meth* 206, s. 199-202, Holland 1983.

H. P. Olesen

3: Institut for Eksperimentel Medicin

Historie:

Det første laboratorium for eksperimentel medicin blev oprettet af professor Carl J. Salomonsen i begyndelsen af dette århundrede, og blev i 1910 videreført som en mindre afdeling for patologisk fysiologi ved indflytningen i Institut for Almindelig Patologi på Juliane Mariesvej. En betydelig udvidelse af den videnskabelige indsats indenfor patofysiologien blev muliggjort da »Forsikringsselskabernes Fond af 1952« for at styrke forskningen i 1955 donerede bygningen Institut for Eksperimentel Medicin og Kirurgi, Nørre Alle 71 som rent forskningsinstitut til Københavns Universitet, som universitetet til gengæld forpligtigede sig til at drive. Siden den officielle indvielse d. 25. april 1957 har Institut for Eksperimentel Medicin haft til huse i denne bygnings 3. sal og de tre andre eksperimentelle institutter i de øvrige etager. Som instituttets første leder i perioden 1955-77 skabte Jens Bing skole og en tradition indenfor den basale udforskning af reninsystemet og den eksperimentelle hypertension, og udforskningen af årsagerne til og følgerne af forhøjet blodtryk er fortsat instituttets hovedformål, som omtalt nedenfor.

Stab:

Lektorer: P. Christensen, O. Frederiksen, og afdelingsleder P.P. Leyssac. Kandidat-stipendiater: N.-H. Holstein-Ratlou (fra 1/10-83) og O. Skøtt.

Teknisk-administrativt personale: Heltidsbeskæftigede: 1 (laboratoriebetjent). 32 timer ugl.: 2 (heraf 1 fratrådt 1/11-83). 24 timer ugl.: 1. 20 timer ugl.: 1 (sekretær fratrådt 15/9-83). 16 timer ugl.: 2.

Fondslønnet TAP-personale:

16 timer ugl.: 2.

Forskningsvirksomhed:

Alment:

Baggrunden for instituttets forskningsprojekter er mere detaljeret beskrevet i Universitetets årbog 1977. Hovedformålet er fortsat at bidrage til forståelsen af de mekanismer, som ligger til grund for nyrens andel i hypertensions-sygdommen (forhøjet blodtryk). Vi har i disse år lagt hovedvægten på undersøgelser over nyrens frigørelse af stoffer, der er karkontraherende (renin-angiotensin), og kardilaterende (prostaglandiner og kallikrein-kinin), og virkningen af disse stoffer i selve nyren med særlig henblik på nyrens regulering af salt- og vandudskillelsen (intrarenale reguleringsmekanismer).

Nyrevævetts væsentligste arbejde er aktivt at tilbageføres det glomerulære ultrafiltrats salte og vand fra nyregangene (tubuli) tilbage til blodbanen. Langt størstedelen af ultrafiltratet reabsorberes som isosmotisk væske over de proximale (øvre) tubulus-afsnits 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 isosmotiske transepitheliale transportmekanisme, som vi foretager på isoleret kanin galdeblære in vitro.

Igangværende projekter:

1) *Intrarenale reguleringsmekanismer med særligt henblik på reguleringen af salt- og vandudskillelsen:*

a) Vi har de forudgående år vist, at de i nyren dannede 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 prostaglandinerens udskilleleshastighed 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 forskelli-

ge 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 præeklamsi (graviditetsforgiftning). Resultaterne viste, at $\text{PGF}_{2\alpha}$ -udskillelsen stiger som under normal graviditet, hvorimod forøgelsen af PGE_2 -udskillelsen udebliver ved præeklamsi. Dette i forbindelse med andres fund i andre væv kunne tyde på, at der ved præeklamsi 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). En artikel herom er publiceret i 1983.

c) Vi har i år i fortsat samarbejde med Dr. E. Bjerregaard Pedersen (Århus kommunehospital) påbegyndt en undersøgelse over prostaglandinudskillelsen i urin på patienter før og efter nyretransplantation.

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 forsøgsbetinger. 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 (nedre) tubulusafsnit. 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 forsøgsserier på saltdepleterede rotter, (vågne og bedøvede), for med lithium-metoden og en direkte metode, at vurdere, dels i hvilken grad lithium kan reabsorberes distalt, dels om den distale lithiumabsorption selektivt kan blokeres med et af de vanddrivende midler (diuretica) med distalt angrebepunkt (Amilorid). Dette ser ud til at være tilfældet hos rotter. Ved at måle den fraktionelle lithium clearance før og efter indgift af Amilorid, kan man få et mål for den distale komponent og dermed et korrekt mål for

den proximale tubulusfunktion også under disse forhold. Et manuskript herom er under udarbejdelse (P.P. Leyssac i samarbejde med K. Thomsen, Statshospitalet i Risskov).

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, som derfor ikke kan måles (påvises) i denne situation. Forsøgene har vist, at Halotan-kvælstofforilte anæsthesi i langt mindre grad blokerer den distale natrium- og lithium absorption, som dermed har kunnet påvises og undersøges på bedøvede, opererede dyr, af interesse også for andre, som ønsker at undersøge nyrefunktion på rotter med saltmangel. Disse undersøgelser forventes afsluttet i 1984. (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 akut saltvandsbelastning. Ved undersøgelsen anvender vi den under pkt. 2 omtalte lithium-clearance metode før og efter saltvandsbelastning. Undersøgelsen har vist, at den øgede saltudskillelse (natriuresis) ved essentiel hypertension skyldes et øget output fra det øverste tubulusafsnit, og at der ikke, som tidligere antaget, er tale om en defekt i de nedre afsnits evne til at tilbagereabsorbere salt (natrium). Resultatet antyder, at der snarere er tale om en ændring i nyrens kredsløbsreaktion på saltvandsbelastninger, måske en ændring i den tubulo-glomerulære feedback mekanisme, som kun vil kunne undersøges dyreeksperimentelt. (P.P. Leyssac i samarbejde med dr. med. U. Gerner Svendsen, KAS, Gentofte, Med.afd.C. og N.-H. Holstein-Rathlou). En artikel herom er publiceret i 1983.

b) En tilsvarende dyreeksperimentel undersøgelse med lithium-metoden, og mikropunkturmetoden er derfor påbegyndt på Halotan-bedøvede rotter med spontan hypertension (SHR) og kontrolrotter (Wistar Kyoto stammen) (N.-H. Holstein-Rathlou).

4) Tilsvarende undersøgelser med lithium-metoden af nyre- og tubulusfunktionen hos forskellige patientkategorier:

a) Disse undersøgelser er påbegyndt i samarbejde

med kliniske afdelinger ved KAS, Glostrup (Steen Rasmussen) og KAS, Herlev (S. Strandgaard).

b) En direkte eksperimentel undersøgelse er i gang med samme metode, til vurdering af den nyretoksiske effekt af cyclosporin A, som anvendes som immuno suppressiv behandling bl.a. ved nyretransplantationer. De foreløbige resultater, som blev fremlagt ved et cyclosporin-symposium i Houston, Texas i maj 83 har sandsynliggjort, at nyrefunktionsnedsættelsen ikke som formodet er en tubulusvævsbeskadigelse, men snarere er en (overvejende) funktionel forandring i nyrekredsløbet, der medfører nedsat filtrationstryk. Dette resultat åbner mulighed for, at den nyretoksiske effekt af cyclosporin vil kunne klarlægges og muligvis også imødegås med passende medikamentel behandling. (P.P. Leyssac i fortsat samarbejde med Dr. H. Dieperink, nefrologisk afdeling, Odense Sygehus.)

5) Undersøgelser over betydningen af thymus-afhængige immunreaktioner for forløbet af eksperimentel hypertension hos rotter:

Projektet er en videreførelse af dr. Gerner Svendsens 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 afsluttet en første serie forsøg med henholdsvis hårede normale rotter og en mutant stamme »nøgne rotter«, der medfødt mangler thymus (brislens). Resultaterne af forsøg med en eksperimentelt fremkaldt hypertension bekræfter de tidligere på nøgne og hårede mus gjorde iagttagelser. 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 af nyren, som kunne spille en rolle for den immunbetingede hypertensionssygdoms udvikling og forløb. En artikel herom er publiceret i 1983. (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. Christiansen.)

Til videreførelse af disse og andre undersøgelser er vi i gang med at udvikle et servo-kontrol system til ublodig måling af systolisk og diastolisk blodtryk på halen af vågne rotter. (P.P. Leyssac og N.-H. Holstein-Rathlou).

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-området). 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 mikropunkturundersøgelser for direkte at måle, om der faktisk sker ændringer i det enkelte nefrons reninfrigørelse, når strømningshastigheden i den nedre del af det enkelte nefrons tubulusafsnit ændres artificielt ved microperfusion og udløser feedback response. Forsøget kræver, at der samtidig med microperfusionen 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. Den første del af undersøgelsen er afsluttet, og har vist, at renin-koncentrationen i ultrafiltratet falder akut, når tubulusvæskens strømning øges. Dette tyder på, at renin-frigørelsen falder, når strømningshastigheden stiger. Et mere direkte bevis herfor finder vi i igangværende forsøg, hvor vi måler ændringer i renin i det blod, der forlader det pågældende nefrons fraførende arteriole.

b) Under forberedelserne til disse forsøg gjorde vi den nye og 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. Fourier-transform-analyse af samtidig registrerede intratubulære tryksvingninger og system-arterietryk har vist, at de tubulære tryksvingninger (2 cykler pr. min) ikke forekommer i systemkredsløbet og derfor må være af lokal oprindelse. Vi har vist, at det oscillatoriske trykresponse forsvinder efter moderat extracellulær volumenexpansion med isotont saltvand svarende til 5 % af legemsvægt. Oscillationerne kan også udløses af angiotensin. Dette oscillatoriske response kan udløses i det enkelte nefron ved microperfusion af de nedre dele af nyregangene (Henles slynge), som kun ændrer strømningshastigheden med 3 nanoliter pr. min. d.v.s. indenfor det fysiologiske variationsområde. Blokade af reninsystemet ophever dette oscillerende tubuloglomerulære feedback response. Disse første resultater er publiceret i 1983. (P.P. Leyssac og L. Baumbach).

Det har siden kunnet vises, at hvert nefron oscillerer med sin egen individuelle rytme; at provokeret oscillation ophæves ved microperfusion med Furosemid, et diureticum, der blokerer tilbageresorption af salt i den del af nedre tubulusgang, der har relation til macula densa-området (ascenderende Henles

slange), hvilket tages som holdepunkt for, at signalet til feedback mekanismen overføres fra nyregangene til karsystemet via macula densas resorptive funktion. Et diureticum med angrebepunkt i proximale tubuli (Diamox) ser ikke ud til (umiddelbart) at have anden virkning end højere perfusionshastighed med saltvand. Yderligere er det vist ved samtidige målinger af trykkene i øvre nyregang og den fraførende arteriole, at karsystemet oscillerer i fase med tubulus-trykssvingningerne, men med større amplitude, tydende på, at oscillationerne har deres oprindelse i det kargebet, der ligger efter glomerulus. Ved meget høje (patofysiologiske) strømningshastigheder, som af andre er vist at fremkalde karkontraktion i den tilførende arteriole, udløses en hurtig oscillation (10-12 cykler pr. min.). Resultaterne giver således holdepunkt for den nye opfattelse, at der er 2 særskilte tubulo-glomerulære feedback mekanismer, som overlejrer hinanden og som begge har til formål at sikre, at nefronets tryk- og strømningsforhold holdes stabile, selv under extreme forhold. (P.P. Leysac).

Vi har nu påbegyndt en undersøgelse over mulige ændringer i disse kontrolmekanismer ved spontan og andre former for hypertension på rotter. (N.-H. Holstein-Ratlou og P.P. Leysac).

Vi har i år anskaffet dataudstyr til en mere detaljeret analyse af disse trykoscillationer.

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 således være mulighed for at kunne studere frigørelsesmekanismen(erne) uden disse faktoreres 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 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.

Vi har tidligere vist, at den glomerulus-nære del af det tilhørende (renin-producerende) kar er ufølsomt for beta-adrenerg stimulation, men er væsentlig mere følsomt for osmotisk stimulering end den fjernere del af karret. En forsøgsrække med brug af det blodklarsammmentrækkende stof adenosin har nu yderligere understreget denne forskel, idet kun den glomerulus-fjerne del af det tilførende kar er følsomt for påvirkning. Disse observationer, samt andre med andre kar-aktive stoffer har givet formodning om, at de glomerulus-nære celler ikke besidder glatte muskelcellers karakteristika.

Virkningen af forskellige blokkere af calciumkanaler- og pumper støtter en sådan formodning. Vi antager nu, at den reninfrigørelsesproces, vi studerer på de glomerulus-nære celler, afspejler en fysiologisk proces af betydning for reguleringen af reninfrigørelsen *in vivo* (»macula densa receptoren«). Forsøg med forskellige buffersubstanter, pH-ændringer, cyklisk AMP og calcium har sandsynliggjort, at renin findes oplagret intracellulært i et område med nær forbindelse med cellemembranen. Yderligere forsøg, som kan teste forskelle mellem reninfrigivende celler i forskellige dele af arteriolen er nu igang.

Vi har nu udviklet en teknik, som muliggør undersøgelse af reninfrigivelsen fra enkelte mikrodisssekerede blodkar med en tidsopløsning på 20 sekunder. Denne teknik, som har krævet optimering af målemetoden for renin, gør det muligt nu at studere detaljer i tidsforløbet af frigørelsesprocessen, idet målemetodens følsomhed er så stor, at en reninmængde svarende til indholdet i et enkelt granulum fra en celle vil kunne måles. (Ole Skøtt).

8) Isosmotisk transepithelial vand- og salttransport:

Isolerede præparater af galdeblærer (især fra kanner) anvendes til disse undersøgelser. Galdeblærens epithel, der består af et enkelt lag af celler, hører ligesom epithellet i tyndtarm og nyrens proximale tubuli til de såkaldte lavmodstandsepithelier. Disse epithelier udviser isosmotisk transport af vand og salt (hovedsagelig NaCl) fra lumensiden til blodside. Epithellet 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.

Vi har tidligere vist (jfr. årbogen 1980-1982), at den isosmotisk koblede transport af salt og vand ikke synes at foregå ved en aktiv membranlokaliseret

transport af Na-ioner med passiv efterfølgende af vand, men snarere ved en transport af isosmotiske væskevolumina igennem et sekvestreret kompartment i cellerne involverende kontraktile elementer i cytoplasma. Den cellulære transport af salt og vand kan hæmmes af ganske små hydrostatiske tryk fra epithellets blodsider. Yderligere har vore forsøg vist, at den paracellulære passagevej spiller en yderst ringe rolle som transportvej for nettotransporten af salt og vand.

a) Sucrose-fluxer over galdeblæreepithelet:

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. Disse resultater stemmer ikke overens med vore tidligere undersøgelser. Vi har derfor fortsat nogle igangværende studier over unidirektionale sucrosefluxer over galdeblæreepithelet under forskellige forsøgsbetingelser. Resultaterne viser, at tight junctions i den paracellulære passagevej er næsten impermeable for sucrose, men at der i fravær af koncentrationsgradienter alligevel foregår en netto sekretion (blod- til lumenside) af sucrose afhængig af samtidig væskeabsorption (lumen- til blodsider).

Vi har kunnet vise, at sucrose-sekretionen må skyldes en konvektiv bevægelse betinget af ganske små hydrostatiske tryk, der opstår i bindevævet på epithellets blodsider som følge af væskeabsorption. Igangværende forsøg skal forsøge endeligt at klarlægge, om denne konvektive bevægelse sker gennem normalt forekommende porer i epithellets tight junctions, eller – som det snarere synes at være tilfældet – om den sker gennem nogle få, spredte defekter i epithellet. Resultaterne er meddelt ved den 29. internationale fysiologikongres i Sydney i år, og er nu under sammenfatning. (O. Frederiksen og E. Eldrup).

b) Urinstof-transport over galdeblæreepithelet:

I modsætning til sucrose udviser urinstof i betydelig grad en vandabsorptionsafhængig netto transport fra lumen- til blodsiden. Denne netto transport foregår igennem og ikke mellem epithelcellerne. Transporten er ligesom den cellulære netto vand- og salttransport følsom for ganske små hydrostatiske tryk fra blodsiden. Netto transporten af urinstof og af natrium hæmmes parallelt og blokeres af 5×10^{-4} M phloretin på lumensiden, hvorimod transporten af vand ser ud til at hæmmes i langt mindre grad. Resultaterne understøtter den mulighed, at transporten af vand og soluter (NaCl, urinstof) foregår igennem et sekvestreret kompartment i cellerne. De foreløbige

data er meddelt ved den 29. internationale fysiologikongres i Sydney i år. (O. Frederiksen).

c) Na-fluxer over galdeblæreepithelet:

NaCl- og vandtransport over galdeblæreepithelet fra et pattedyr (som f.eks. kaniner) er langt højere end i galdeblærer fra mere lavtstående dyr (f.eks. salamandere), som andre hovedsagelig benytter. Således finder vi, at ratio mellem Na-fluxer i de to retninger gennem epithelcellelaget er meget høj (ca. 3,5) hos kaniner; og yderligere er den cellulære netto transport uafhængig af ydre mindre elektriske spændingsforskelle. Begge dele i modsætning til andres fund i salamandergaldeblærer. Den mulighed foreligger, at de cellulære mekanismer involveret i vand- og salttransport hos pattedyr og hos laverestående forsøgsdyr er forskellige. Dette støttes også af nogle af vore seneste fund, der viser at visse stoffer, der hæmmer galdeblærens salt- og vandtransport hos salamandere (f.eks. Bumetanid) ikke hæmmer hos kaniner, eller omvendt (som f.eks. Amilorid). En artikel om Amilorid-effekten i kaninens galdeblærer er publiceret i år, mens øvrige resultater er under sammenfatning. (O. Frederiksen).

d) Struktur-funktion relation:

En undersøgelse af tight junctions ultrastruktur ved påvirkning af epithellet med hydrostatisk trykgradienter (jfr. årbogen 1981) er afsluttet, og resultaterne under opgørelse. (K. Møllgård, B. van Deurs, E. Eldrup og O. Frederiksen).

Vi har påbegyndt en undersøgelse af elektrontætte stoffers lokalisering i galdeblæreepithelet med henblik på at visualisere forskellige transportveje i epithellet. (J. Rostgaard, O. Frederiksen).

e) Calciums rolle i kontrollen af salt- og vandtransport i kaningaldeblærer:

Skønt ændringer i lumensidens Ca-koncentration (i området 0-2 mM) medfører ændringer i epithellets (tight junctions) ledningsevne, ledsages dette ikke af ændringer i salt- og vandtransporten. Ca er således uden betydning for den lumenale optagelse af salt og vand; og resultaterne støtter yderligere vor tidligere konklusion, at den paracellulære transportvej er uden betydning for netto salt- og vandtransporten. Forsøg på at ændre den intracellulære Ca-koncentration ved hjælp af Ca-ionoforen A23187 og variationer i den lumenale Ca-koncentration har vist, at stigninger og fald i cellernes Ca fører til henholdsvis et kraftigt fald og en svag stimulation af epithellets salt- og vandtransport. Yderligere har det vist sig, at den regulatoriske effekt af cellernes Ca-koncentration muligvis sker via interaktion med calmodulin,

idet calmodulin-hæmmeren trifluoperazine forårsager en transient kraftig stimulation og en efterfølgende hæmning af både Na og vandtransport. Disse foreløbige resultater er meddelt ved et symposium under den 29. internationale fysiologikongres i Australien i år, og yderligere er en publikation i trykken. (O. Frederiksen, P.P. Leyssac).

Publikationer:

- Christensen, P., Green, K., Leyssac, P.: The relationship between urinary prostaglandin excretion rates and urine flow in conscious rats. Evaluation of the radioimmunoassay by gas chromatography-mass spectrometry. *Acta physiol.scand.* vol. 117, s. 41-47, Stockholm 1983.
- Christiansen, P., Brændstrup, O., Leyssac, P.P., Strandgaard, S., Svendsen, U.G.: Infarct-Kidney Hypertension in the Rat Mutant Nude. *Acta Path.Microbiol.Immunol.Scand. Sect.C*, vol. 91, s. 335-39, København 1983.
- Dieperink, H., Starklint, H., Leyssac, P.P.: Nephrotoxicity of Cyclosporine - An Animal Model: Study of the Nephrotoxic Effect of Cyclosporine on Overall Renal and Tubular Function in Conscious Rats. *Transplantation Proceedings* Vol. XV, nr. 4, suppl. 1, s. 2736-41, New York 1983.
- Frederiksen, O.: Coupling of urea absorption to fluid absorption in rabbit gall-bladders. *Proc. Int. Union Physiol. Sci.* Vol.15, s. 359, Sydney, Australia 1983.
- : Effect of amiloride on sodium and water reabsorption in the rabbit gall-bladder. *Journal of Physiology (London)* Vol.335, s. 75-88, Cambridge, England 1983.
- : Eldrup, E.: Sucrose secretion and sodium transport self-inhibition in fluid absorbing rabbit gall-bladders in vitro. *Proc. Int. Union Physiol. Sci.* Vol. 15, s. 359, Sydney 1983.
- Klarskov, P., Gerstenberg, T., Ramirez, D., Christensen, P., Hald, T.: Prostaglandin type activity dominates in urinary tract smooth muscle in vitro. *The Journal of Urology* Vol. 129, s. 1071-74, USA 1983.
- Levssac, P., Baumbach, L.: Intrarenal pressure oscillations: A sensitive feedback response to changes in tubular flow rate. *Proc.int.Union Physiol. sci.* vol. XV. abstract 338.17., s. 318, Sydney 1983.
- : Baumbach, L.: An oscillating intratubular pressure response to alterations in Henle loop flow in the rat kidney. *Acta physiologica scand* vol. 117, s. 415-19, Stockholm 1983.
- Nielsen, I.L., Rasmussen, S., Petersen, J., Christensen, P., Hilden, T.: Acetylsalicylsyre og nyrefunktion. *Ugeskrift for Læger* 145/5, s. 312-15, Danmark 1983.
- Pedersen, E.B., Christensen, N.J., Christensen, P.,

Johannesen, P., Kornerup, H.J., Kristensen, S., Lauritsen, J.G., Leyssac, P.P., Rasmussen, A., Wohlert, M.: Preeclampsia - a state of prostaglandin deficiency? *Hypertension* Vol. 5, nr. 1, s. 105-11, USA 1983.

Paul P. Leyssac

4: Institut for Eksperimentel Hormonforskning

Historie:

Ved Institut for eksperimentel Medicin blev der ved oprettelsen i 1957 indrettet en endokrinologisk afdeling med eget annuum og med en afdelingsleder som chef. Det var dengang en ny stillingskategori ved universitetet. I 1972 fik afdelingen status som institut, med navnet Institut for eksperimentel Hormonforskning.

I al den tid afdelingen har bestået, har den haft til huse i de lokaler der blev den tildelt ved opførelsen af Nørre Allé 71, en nybygning der blev skænket universitetet af De Danske Forsikringssselskabers Fond af 1952. Ved overgang til institutstatus blev der ikke foretaget ændringer i de laboratoriemæssige forhold. Ved nedlæggelse af direktørboligen i 1977 fik instituttet rådighed over et speciallaboratorium og en stue der blev indrettet til bibliotek og frokoststue.

Stab:

Lektorer: E. Bojesen; I.N. Bojesen; M. Engelhardt. Teknisk-administrativt personale: Heltidsbeskæftigede: 1 (Hospitalslaborant). 35 t. ugl.: 2 (Rengøringsassistenter). 24 t. ugl.: 1 (Laboratorietekniker, pr. 1/9-83 heltidsbeskæftiget). 20 t. ugl.: 3 (1 hospitalslaborant, 1 laborant, 1 dyrepasser, fælles med Institut for eksperimentel Medicin).

Forskningsvirksomhed:

I det forløbne år har vi hovedsageligt fortsat de projekter der er beskrevet i forrige årsberetning. Det har dog været nødvendigt og hensigtsmæssigt at ændre planerne noget.

Projekterne har i første række teoretisk sigte, idet vi dog naturligvis håber at vore resultater med tiden vil berige medicinsk praksis. Det gælder både studierne over hvordan det medicinsk meget anvendte binyrebarkhormon cortisol udøver sine virkninger i cellekerner af hormonsølsomme celler og vort arbejde med cellemembraners fedtstoffer. Omsætninger af cellemembraners lipider og deres udveksling med blodplasmaets fedt diskuteres således meget i relation

til åreforkalkning og ernæring, felter hvor det har vist sig uhyre vanskeligt at bringe forskningen fra rene, og lidet konklusive empiriske relationer over på et rimeligt sikkert teoretisk grundlag. Det må desuden nævnes at arbejdet med at forstå hvordan dannelsen af prostaglandiner i nyremarven stimuleres ikke blot vil sige noget om prostaglandin i dette væv, men om den udbredte aspirinfølsomme prostaglandindannelse i det hele taget.

Blodets kolesterolaktivitet:

Som nævnt tidligere har vi udarbejdet en metode til måling af den hastighed hvormed serums fedtpartikler og de røde blodlegemer afgiver kolesterol til vand. Vi gik derefter igang med at undersøge, hver for sig, de tunge og de lette fedtpartikler, idet man på basis af erfaring fra ernæringsforskning har formodet at de tunge partikler især bortfjerner overskydende kolesterol i celler og kar.

Det viste sig betydeligt vanskeligere at udføre pålidelige målinger i et system af røde blodlegemer og rene partikler end i det naturlige system af celler i serum. Men i den sidste måned synes det at være lykkedes at finde frem til det rigtige medium. Foreløbig viser tallene at kolesterolafgift til vand, og dermed også kolesteroloptagelse er to til tre gange så hurtig for de tunge som for de lette partikler, medens afgiften fra de røde blodlegemer er ens og ganske som i serum. Dersom dette holder i flere forsøg er opgaven derefter gennem målinger af temperaturfølsomheden at beregne den energi hvormed kolesterol er bundet i de to typer partikler og sammenholde det med vore resultater for blandingen i serum. (Eigil Bojesen, laborant Aase Frederiksen).

Beregning af kemiske parametre i radioimmunoassay:

Under arbejde med analyser af nyremarvens prostaglandiner blev vi klare over at man næsten har opgivet håbet om at kunne beregne entydigt de konstanter, der bestemmer udfaldet af målingerne med den uhyre anvendte radioimmunologisk teknik.

I stedet anvendes en procedure hvor resultaterne af analyser af ukendte direkte sammenlignes med resultatet af analyser af kendte med brug af en række interpolationsprocedurer. Trods disses mangler er teoribaserede beregninger blevet opgivet da de i virkeligheden ikke sikkert yder mere.

På basis af et nyt beregningsprincip har vi udarbejdet nogle computerprogrammer for oversættelse af standard data til kemiske parametre af relevante modeller af forskellige assay systemer. Vi har dels brugt egne data fra analyser af prostaglandiner og dels data indsamlet af andre (Prof. dr.med. Knud Poulsen, Tandlægehøjskolen og dr.med. Jørgen Warberg, Panuminstituttet). Det har vist sig at bereg-

ningsmetoden giver forudsigelige og rimelige parametre trods varierende betingelser for en bestemt type assay.

Arbejdet agter vi at publicere snarest muligt, da det vil betyde, at talrige metoder baseret på den teknik vil kunne udføres nemmere og sikrere ved brug af vores beregningsprincip. (Inge N. Bojesen, Eigil Bojesen, laborant Irene Jørgensen).

Bestemmer nyremarvens kapacitet for glycerolipidsyntese urins indhold af prostaglandin PGE_2 og $PGF_{2\alpha}$?

I tidligere årsberetninger har jeg omtalt in vitro forsøg over fedtomsætningen i rotters indre nyremarv. Resultaterne af disse forsøg har ført til en hypotese om oprindelsen af urinens prostaglandiner, der står i modsætning til den af andre forskere fremsatte »vasopressinhypotese«. Denne sidste hypotese går ud på, at det diuresehæmmende hormon, vasopressin, direkte stimulerer prostaglandindannelsen i hormonfølsomme celler. På basis af mine in vitro forsøg mener jeg, at vasopressin virker indirekte ved at betinge en så høj urinstofkoncentration i den indre nyremarv, at syntesen af glycerolipider (neutralt fedt og fosforlipider) blokeres. Derved bliver koncentrationen af arakidonsyre i cellerne så høj, at syren partielt omdannes til prostaglandiner.

In vivo forsøg med vanddiuretiske, normale og kortvarigt tørstede rotter har vist en højst signifikant positiv korrelation mellem urinstofkoncentrationen i den interstitielle væske fra den indre nyremarv og udskillelshastigheden af prostaglandin PGE_2 og $PGF_{2\alpha}$. Derimod var der ingen korrelation mellem udskillelshastigheden og vævsvæskens koncentrationer af natrium og kalium. Disse iagttagelser forklares af begge hypoteser, hvorfor jeg undersøgte effekten af en 1.5 % saltvandsbelastning af rotter. Derved fik dyrene meget højt indhold af vasopressin i blodet og lav urinstofkoncentration i nyremarven takket være den store væskeindtagelse. I disse forsøg var udskillelshastigheden af PGE_2 ligeså lav som hos vanddiuretiske rotter uden vasopressin i blodet, mens udskillelshastigheden af $PGF_{2\alpha}$ var noget højere nærmest som hos normalt hydrerede rotter. Denne iagttagelse afkræfter »vasopressinhypotesen« i nogen grad og støtter min opfattelse. Dog er det nødvendigt for $PGF_{2\alpha}$'s vedkommende at udføre det »omvendte« eksperiment, altså at måle $PGF_{2\alpha}$ udskillelsen hos rotter med høj urinstof koncentration i nyremarven uden vasopressin i blodet. Det vil muligvis kunne lade sig gøre i forsøg med en rottestamme, der mangler evnen til at danne vasopressin.

Analyserne af prostaglandiner er udført med radioimmunologisk teknik i begyndelsen af lektor P. Christensen (Institut for eksperimentel Medicin) og siden af os efter hans metode og med hans antistof,

velvilligst stillet til vor rådighed. Vasopressin analyser er velvilligst udført af dr.med. Jørgen Warberg (Panuminstituttet).

Undersøgelser af thymus cellekerner specielt med hensyn til tidlige og sene virkninger af cortisol:

Steroidhormoner, herunder glucocorticoider (f.eks. cortisol) udøver deres virkning gennem en regulering af aktiviteten af et større eller mindre antal gener i steroidfølsomme celler. Dette sker gennem en binding af steroiderne til cytoplasmatiske proteiner (receptorer), som efter en aktiveringsproces udøver deres virkning i cellekernen. Resultater fra udenlandske laboratorier opnået gennem forsøg med nogle få velkarakteriserede gener har vist, at enden til at reagere på en steroidpåvirkning er knyttet til strukturen af det DNA, som ligger foran disse steroidfølsomme gener, idet steroidreceptorkomplekserne kan bindes hertil med en noget højere affinitet end til det omgivende DNA. Det står samtidig klart, at dette ikke alene kan redegøre for steroidernes virkningsmekanisme, idet også andre faktorer må betinge steroidfølsomheden af disse gener. Der knytter sig derfor betydelig interesse til steroidernes mulige tidlige virkninger på cellens DNA i den proteinbundne form (chromatin), hvori det befinder sig i cellekernen.

Det forløbne års arbejde falder i tre dele:

1) Som led i forsøg på at karakterisere glucocorticoid inducerede ændringer i cellekernen, er der foretaget undersøgelser af isolerede thymus cellekerner, specielt med sigte på virkningen af mono- og divalente metalioner, hvis tilstedeværelse er af betydning for kernens struktur og stabilitet. Dette skyldes, at chromatinets vandbindende evne formindskes ved kompleksdannelse mellem disse ioner og fosfatgrupperne i DNA, og cellekerner kan således eksistere i en relativt hydreret tilstand ved lav ionkoncentration og en relativt dehydreret tilstand ved højere ionkoncentration. Der er gjort to nye iagttagelser: a) Displacering af Mg^{2+} med Na^+ i lave koncentrationer bevirker en hydrering af kernerne, formentlig som følge af Na^+ -ionens meget stærkere vandbindende evne sammenlignet med Mg^{2+} -ionen. b) Hydrering af kernerne forøger nedbrydningshastigheden og bevirker dannelse af intermediære (internucleosomale) DNA fragmenter ved fordøjelse med DNase I. Dette gælder også nysyntetiseret DNA. Ved fordøjelse med Micrococcus nuclease ses derimod kun en yderst beskeden stimulation af nedbrydningshastigheden. Sammenholdt med de to enzyms forskellige virkningsmekanisme tyder resultaterne på at den rumlige struktur omkring visse dele af chromatinet (nucleosomernes core region) ændres mere ved hydrering end andre (linker regionerne).

2) Enzymatisk nedbrydning af thymocytkerner fra cortisolbehandlede cellekulturer har vist, at chromatinets følsomhed for DNase I øges betydeligt efter 20 min. hormonpåvirkning, mens følsomheden for Micrococcus nuclease er uforandret. Dette kunne tyde på en hormoninduceret ændring af chromatinets hydreringsgrad, f.eks. gennem en acetylering af chromatinets basiske proteiner (histoner). Desværre observeres denne hormoneffekt kun i halvdelen af forsøgene, og der arbejdes derfor på ændringer i analysemetoderne, som forhåbentlig vil muliggøre en mere detaljeret undersøgelse af dette fænomen.

3) Påvirkning af thymusceller med cortisol medfører i løbet af nogle timer en stærkt fremskyndet celledød, som ellers sker spontant. På et tidligt tidspunkt af denne proces sker der en fragmentering af cellekernernes chromatin, katalyseret af endogene nucleaser (såkaldt pycnotisk chromatin), og dette gør det muligt at ekstrahere det pycnotiske chromatin fra cellekernerne under ionbetingelser, der bevirker en hydrering af chromatinet. Det har herved vist sig, at pycnotisk chromatin fra cortisolbehandlede cellekulturer ekstraheres ved lavere ionkoncentrationer end fra ubehandlede kulturer, og elektroforetisk analyse har foreløbig afsløret tydelige cortisolinducerede ændringer i proteinsammensætningen af det pycnotiske chromatin. Interessen knytter sig nu især til på hvilket tidspunkt disse ændringer i kerneproteinerne indtræder. (Mogens Engelhardt, laborant Hanne Hegelund).

Publikationer:

Engelhardt, M.: Quantitative analysis of mRNA synthesis during early cortisol action on rat thymocytes: Restricted size of a possible hormone response. *Molecular and Cellular Endocrinology* 29, s. 309-33, Irland 1983.

Egil Bojesen

5: Proteinlaboratoriet

Historie:

Analyse af serumproteiner med elektroforetiske metoder påbegyndtes ved Københavns Universitet i 1949 på initiativ af Niels Harboe, daværende assistent ved Institut for Almen Patologi. Det voksede antal undersøgelser, bestilt og betalt af landets hospitaler, nødvendiggjorde ansættelse af flere medarbejdere ved Proteinlaboratoriet, som dette selvfinansierede laboratorium kom til at hedde, og som havde til huse i kælderen til Institut for Almen Patologi, Juliane Mariesvej 22. Her voksede et frugtbart vi-

denskabeligt miljø op omkring Niels Harboe. I 1964 fik laboratoriet selvstændigt annuum. I 1967 blev Proteinlaboratoriets lokaler inddraget til studenterundervisning, og instituttet overflyttedes til Ryesgade 27 o.g., hvor midlertidige lokaler var blevet indrettet af instituttets medarbejdere. I 1970 fik laboratoriet sin endelige placering i stuen og 1. sal af Sigurdsgade 34. Ved blodtypeserologisk afdelings fraflytning i 1977 overtog Proteinlaboratoriet hele huset.

Stab:

I. Videnskabeligt personale:

Universitetsansatte:

Lektorer: Ole J. Bjerrum, Elisabeth Bock, Thorkild C. Bøg-Hansen. Seniorstipendiat Claus Schäfer-Nielsen (indtil 1/2-83).

Stipendiat lønnet af offentlige fonde:

Cand.scient. Ole Nybroe (projektgruppe ansat under Undervisningsministeriet indtil 1/10-83). Joan M. Lyles, Ph.D. (Statens naturvidenskabelige forskningsråd). Cand.scient. Kai S. Danielsen (Arbejds-miljøfonden). Mag.scient. Birgitte Gjesing (Statens lægevidenskabelige forskningsråd og Statens jordbrugs- og veterinærvidenskabelige forskningsråd, halv tid, tiltrådt 1/7-83).

Stipendiat lønnet af private fonde og industri:

Cand.scient. Merete Albrechtsen. Lic.med.vet. S. Blirup-Jensen (fratrådt 13/9-83). Mag.scient. B. Gjesing, halv tid. Cand. scient. H. Ipsen. Cand.scient. P. Lind. Mag.scient., dr.med. H. Løwenstein. Cand.scient. L. Nyholm. Cand.pharm. K. Pluzek (fratrådt 13/9-83). Cand.med. C. Schäfer-Nielsen (1/2-31/10-83).

Emeritus:

Tidligere afdelingsleder N. Harboe (fratrådt 1/10-83).

II. Studerende:

1. Specialestuderende, scholarstipendiat:

Stud.scient. O.C. Hansen, stud.scient. H. Rohde.

2. Scholarstipendiat iøvrigt:

Stud.med. D. Linnemann, stud.med. S. Naaby Hansen, stud.med. J.E.S. Hansen, stud.med. M. Søndergaard, stud.med. N. Heegaard.

3. Surnumerære:

Ingeniørstud. H. Bisgard-Frantzen, stud.med. J. Dahlin, stud.med. K. Edvardsen, stud.med. K. Hebsgaard, stud.scient. P. Heegaard, stud.scient. S.P. Jensen, stud.scient. A. Lihme, stud.med. C. Møller, stud.med. K.A. Nielsen, stud.scient. O. Vang.

Teknisk-administrativt personale:

Universitetsansatte:

Heltidsansatte laboratorietechnikere og laboranter: 3. Deltidsansatte laboratorietechnikere og laboranter: 1 (17 t.). Assisterter: 3 (hhv. 23 t. 17 t. og 17 t.). Laborantelever: 8. Kontorelev: 1. Langtidsledig betjent: 1. På orlov: 4.

Eksternt lønede:

Laboranter: 11, heraf 6 fratrådt pr. 13/9 83. Sekretærer: 2, heraf 1 fratrådt pr. 31/12 83.

Forskningsvirksomhed:

Som det vil fremgå af ovenfor anførte stabsopgørelse, er kun en ringe del af Proteinlaboratoriets stab aflønnet af Universitetet. Laboratoriets medarbejdere er grupperet omkring nedenstående fire forskningsområder:

Molekylær neurobiologi (v. lektor Elisabeth Bock); Membranproteinkemi (v. lektor Ole J. Bjerrum); Glykokonjugater, specielt glykoproteiner (v. lektor T.C. Bøg-Hansen); Allergene proteiner (v. mag.scient., dr.med. Henning Løwenstein).

Desuden støtter Arbejds miljøfonden stipendiat Kai S. Danielsens studier over industrielle haptene allergener.

Laboratoriets fagområde er moderne medicinsk bioteknologi, specielt proteinkemisk metodologi appliceret på kliniske problemstillinger. Som eksempler på projekter udført på Proteinlaboratoriet kan nævnes: Studier af proteiner – herunder immunoglobuliner – i serum, urin, amnionvæske, spinalvæske, erythrocytter, leukocyter og blodplader ved en række sygdomme; isolering og karakterisering af allergene proteiner med henblik på hyposensibilisering; undersøgelser af patientantistoffer mod mikroorganismer. Laboratoriets bioteknologiske ekspertise dækker områderne immunkemi, herunder produktion af monoklonale antistoffer, cellebiologi, herunder membranproteinanalyse inkl. receptoranalyse, studier af celleinteraktioner af betydning for celledifferentiering og organdannelse (celleadhæsion og -aggregation), og endelig molekylær-biologiske teknikker, såsom in vitro translation, teknikker til

studier af post-translatoriske modifikationer og intracellulær proteintransport. P.t. etableres metoder til kloning af komplementært DNA.

Molekylær neurobiologi:

Den Neurobiologiske gruppe på Proteinlaboratoriet arbejder med følgende projekter:

1. Biosyntese af et celleadhæsionsmolekyle fra hjerne:

Det overordnede formål med dette arbejde er at studere de molekylære mekanismer bag celleinteraktioner af betydning for organdannelse og kræftudvikling. Genkendelse mellem celler, som tilhører samme væv, synes at være af afgørende betydning for normal differentiering og organdannelse. Celleadhæsion formidles af vævsspecifikke overflademolekyler (celleadhæsionsmolekyler, CAM), hvis forekomst på celleoverfladen under normale forhold varierer afhængig af alder og celletype. Cancerceller udviser afvigende overfladekarakteristika, som f.eks. giver sig udtryk i manglende kontakthæmning og ved evne til at migrere frit i organismen. Det er således sandsynligt, at også disse cellers adhæsionsmekanismer er forskellige fra normale cellers. Det er lykkedes at isolere celleadhæsionsmolekyler fra henholdsvis lever og hjerne fra pattedyr. Vi har valgt at arbejde med et celleadhæsionsmolekyle fra hjerne, D2-celleadhæsionsmolekylet, som er immunkemisk identisk med det neurale celleadhæsionsmolekyle beskrevet i G.M. Edelmans laboratorium, Rockefeller University. Vi undersøger nu biosyntesen af D2-celleadhæsionsmolekylet fra hjerne for at få oplysninger om translationen af messenger RNA populationer, post-translatoriske modifikationer og intracellulær transport. Endvidere ønsker vi at korrelere proteinets biosyntese til dets funktion i håb om at opnå øget forståelse for molekylets rolle både under normale forhold og ved kræftudvikling.

Der er på nuværende tidspunkt ingen adækvat dækkende teori for histogenesen og organogenesen. Dette er ikke overraskende på baggrund af emnets komplekse og biologiske natur. De primære processer som celledeling, migration, cellegenkendelse og adhæsion, differentiering og celledød, må nødvendigvis udforskes på molekylært niveau. Celleadhæsionen er sandsynligvis den første primære proces, hvis afklaring vil kunne danne baggrund for en adækvat teori om vævsudviklingen.

2. Immunkvantitering af glial fibrillary acidic protein:

Fibrøse astroglia-celler forekommer i særligt stort antal ved visse neuropatologiske tilstande og udgør tilfælde arve, når dette er tilstede i centralnervesyste-

met. I 1971 isolerede Eng og medarbejdere et protein fra sclerose-plaques. Proteinets var meget immunogen, og tilsyneladende blev fibrøse astrocytters fibriller selektivt visualiseret ved immunfluorescens med specifikt antistof rejst mod det pågældende protein. Derefter blev proteinet kaldt det gliale fibrillære sure protein (glial fibrillary acidic protein). Det har vist sig, at glial fibrillary acidic protein er hovedkomponenten i astrocytters intermediære filamenter, de såkaldte gliofilamenter. Intermediære filamenter er trådformede cytoplasmatiske strukturer med en diameter på 8-10 nm. Intermediære filamenter tilstedeværelse er beskrevet i en lang række celletyper: Neuroner, fibroblaster, epitheliale celler, muskelceller, endothelceller, og som tidligere nævnt, astroglia-celler. Man regner i dag med, at der findes fem hovedtyper af intermediær filament komponenter: Glial fibrillary acidic protein, vimentin, desmin, keratin og neurofilamentproteinene. Disse proteiner er immunkemisk forskellige, men der er dog påvist en række antigene determinanter, som er fælles for to eller flere af filamentproteinene.

Ved fremstilling af polyklonale kaninantistoffer mod glial fibrillary acidic protein fås i reglen antistoffer, der overvejende reagerer med astroglia-celler, dog ofte med en svag binding også til neuroner og deres axoner. Dette skyldes formentlig krydsreaktion med neurofilamentproteinene. Denne krydsreaktivitet gør det meget vanskeligt at opstille et specifikt kvantiteringsassay for glial fibrillary acidic protein, idet man ikke kan vide sig sikker for, om man kvantiterer selve glial fibrillary acidic protein eller andre krydsreagerende intermediær filamentkomponenter. Disse problemer har vi imidlertid løst, idet vi har fremstillet et monoklonalt antistof, som reagerer med en for proteinet specifik antigen determinant. Vi har derefter etableret et enzyme-linked immunosorbent assay for proteinet, baseret på dette monoklonale antistof. Metoden har vist sig anvendelig til påvisning af neuralrørsdefekter ved analyse af proteinet i amnionvæsker, og for øjeblikket foregår der analyser af spinalvæsker fra en lang række neuromedicinske patienter samt af ekstrakter fra humane hjernetumorer. (E. Bock, M. Albrechtsen, J. Lyles, O. Nybroe, O.C. Hansen, H. Rohde, D. Linne-mann, C. Møller, K. Edvardsen, M. Søndergaard og J. Dahlin).

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 immunoelektroforetiske teknikker.

Således studeres i humane erythrocyter komplekser af spektrin, ankyrin, bånd 3 og bånd 4.1. Komplekserne kan irreversibelt stabiliseres med kovalente peptidbindinger induceret af membranenzymet transglutaminase, der aktiveres af calcium. Kompleksets dannelse og nedbrydning undersøges.

Den molekylære opbygning af overfladeenzymet acetylcholinesterase søges klarlagt. Nye fraktioneringsprincipper afprøves på dette enzym. Enzymet er isoleret med nye metoder: Fase separation med Triton X-114 og immunosorbent kromatografi med monoclonale museantistoffer. På grund af krydsreaktion kan antistoffer mod dette enzym også benyttes til måling af hjerne-acetylcholinesterase i fostervandsprøver, hvor enzymet er forøget ved rygmarvsdefekter. Der arbejdes på en kvantitering af enzymet med ELISA baseret på monoclonale antistoffer.

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.

Humane thrombocyters overfladeantigener undersøges med henblik på receptorfunktion og variation ved visse knoglemarvssygdomme.

Overfladeantigener på hvide blodlegemer kortlægges og karakteriseres og søges relateret til blodsygdomme. Til brug i immunfluorescens søges fremstillet specifikke antistoffer, poly- såvel som monoclonale. 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 kemoterapi. Karakterisering af immunoglobuliner i leukæmiceller studeres af samme grund. En ny radioimmunoelektroforetisk metode er udviklet til at skelne mellem membranbundet og cytoplasmatiske immunoglobulin.

Cellemembran proteinforandringer hos uræmiske herunder specielt carbamylering undersøges. Specielt erythrocyters proteiner kan tænkes at udvise forandringer på grund af deres lange eksponeringstid i blodbanen. (O.J. Bjerrum, D. Berild, S. Avnstrøm, H. Hasselbalch, H.H. Heegaard, A. Juhl, L. Lorand, L.B. Nielsen, M. Nissen, B. Nørgaard-Pedersen, T. Plesner, J. Selmer, M. Thomsen).

Undersøgelse af den antigene membranproteinstruktur hos humane spermatozoer med henblik på udvikling af en anti-konceptiv vaccine:

Humane sera med auto-antistoffer mod spermatozoer benyttes i immunoblotting-teknik til identifikation

af antigene proteiner i spermatozomembranen. Teknikker til isolering af denne er udarbejdet. Relevante antigener søges molekylært karakteriseret med 2 D IFF-SDS-PAGE elektroforese, lektiner og kaninantistoffer og monoclonale museantistoffer med endelig renfremstilling for øje.

Et prospektivt studium af spermatozo autoantistofudviklingen hos vasectomerede patienter med immunoblotting teknikken er etableret. (S. Naaby Hansen og O.J. Bjerrum).

Immunoblotting:

Efter elektroforetisk adskillelse af proteinblandinger i geler (SDS-Polyacrylamid gelelektroforese) kan disse elektroforetisk overføres til nitrocellulose papir. Til de således immobiliserede proteiner kan der bindes f.eks. antistoffer, hvis tilstedeværelse derefter fremkaldes med et enzymerkædet (peberrodspoxidase) anti-antistof. Metoden kan anvendes til identifikation og karakterisering af proteiner i komplekse blandinger, idet andre ligander end antistoffer også kan bindes.

Metodologiske parametre undersøges systematisk og metoden benyttes løbende til membranproteinundersøgelser. (O.J. Bjerrum).

Konformationsændring i serum albumin:

Bindingen af albumin til fenylgrupper koblet på agarose er afhængig af dets binding af bilirubin, fede syrer og en række medikamina. De tilgrundliggende konformationsændringer studeres med CD-spektroskopi. (O.J. Bjerrum, H.H. Heegaard og M.J. Bjerrum).

Kulhydrat-konjugater, lektiner og teknologi for biologiske af-finitetssystemer:

Under en lang række inflammatoriske tilstande hos mennesket og hos en del andre pattedyr ses en række serumproteiner, benævnt akut-fase proteiner, at stige i koncentration og udvise ændret kulhydratsammensætning, også kaldet glykosylering.

F.eks. ses en dramatisk øgning af CRP (C-reaktivt protein), mindre stigninger ses for α_1 -antitrypsin og orosomucoid (AGP). Funktionen af akut-fase-reaktanterne er ikke entydigt fastlagt; en del af dem er hæmmere for enzymer; om funktionen af orosomucoid er fastlagt, er tvivlsomt, idet der for dette protein er postuleret en immunregulatorisk funktion, der næppe kan siges at være bevist, trods meget intense studier i alle aspekter af dets natur. Generelt er det ukendt, dels hvorledes koncentrations- og glykosylerings-ændringerne induceres og kontrolleres, og dels til hvilke formål disse fænomener tjener i fysiologisk sammenhæng.

Vi har nu, på basis af tidligere undersøgelser over akut-fase-responsen i forbindelse med den molekylære afgiftning af bakterielt endotoxin, interesseret os for biosyntesen af akut-fase-reaktanterne i leveren. Vi har identificeret og karakteriseret akut-fase-proteiner i serum og leverhomogenater fra mus under normale og inflammatoriske betingelser med specielt hensyn til proteinbundet carbohydrat og dets variation i struktur fra normale til mus under inflammation. Orosomucoid og α_2 -makroglobulin er identificeret og karakteriseret som akut-fase-proteiner i mus, og orosomucoid er beskrevet med hensyn til inflammations-kinetik for serum koncentrationen. Begge de nævnte proteiner er oprensedes, og antistoffer er under produktion. Karakterisering af nativt og desialyleret muse-serum-orosomucoid er påbegyndt m.h.t. sukkerstruktur ved affinitetselktroforese og affinitetskromatografi med en række lektiner (se nedenfor).

Den post-translatoriske modifikation af akut-fase-proteinerne såvel som deres koncentration i cirkulation, er således betinget af organismens normale/patologiske tilstand. Vi undersøger fortsat humant orosomucoids mikroheterogenitet i forskellige benigne, maligne eller normale omstændigheder, for derigennem at få et muligt fingerpeg om funktionen af dette protein. Dette sker ved affinitets-immunelektroforese, der tidligere er udviklet her. Orosomucoid har herved vist sig at bestå af flere mikroheterogene komponenter, der er indbyrdes forskellige m.h.t. kulhydratgrupper. Vore undersøgelser har nu også vist forskelle i orosomucoids komponentsammensætning ved benign og malign lungesygdom. Andre igangværende undersøgelser beskæftiger sig med mikroheterogeniteten af orosomucoid ved colorectal cancer og af ferritin ved nyre-cancer. Den diagnostiske værdi af de parametre, der kan bestemmes for mikroheterogeniteten med krydset affinitets-immunelektroforese, vurderes.

Ved sammenligning af forskellige dyrs akut-fase-reaktioner, synes det, som om akut-fase-reaktanterne har et genetisk betinget mønster og kan erstatte hinanden i en vis udstrækning. Dette belyses nu ved relationerne mellem akut-fase-reaktanter i dyr og menneske. Vi har hidtil brugt polyklonale antistoffer fremstillet i kaniner og geder, som giver antistoffer af høj arts-specificitet sammenlignet med antistoffer fra f.eks. høns. Derfor har vi sammen med en international gruppe forskere startet immunisering med oprensede akut-fase-proteiner i høns for at få multi-species-protein-specifikke reagenser, der er egnede til identifikation og korrelation af akut-fase-responsen i dyr og menneske.

Velkendte generelle ændringer af cellers overfladekulhydrat er specielt vist for keratinocyten's plasmamembran i normal epidermis og basocellulært carcinom. Denne ændring er også fundet med lektiner,

som ved mærkning med fluorescein og enzymer anvendes histokemisk. Den diagnostiske værdi undersøges i samarbejde med Københavns Kommunehospital's patologiske afdeling.

På baggrund af misteltens anvendelse i naturmedicin med påstået anti-cancer aktivitet, undersøger vi mistelten-lektinet med henblik på binding og funktion på normale og maligne celler. Vi har oprenset og karakteriseret mistelten-lektinet immunkemisk som første trin i beskrivelsen af misteltenens cytotoxiske egenskaber på molekylært plan.

For bl.a. at gennemføre de her nævnte undersøgelser har vi arbejdet med aspekter af den teknologi, der er nødvendig for at studere biologiske affinitetssystemer: Affinitetskromatografi; immunsorption, aktivering og gelpartikler til immobilisering af proteiner og kulhydrater; affinitetsoprensning af lektinerne conA, LCA, WGA, PNA, SBA. m.fl.; immobilisering af lektiner, proteinfraktioner og rene proteiner; affinitetskromatografi af serumproteiner på lektiner; oprensning af humant serum ferritin ved immunsorption af affinitetskromatografi; syntese af affinitetsmatrice til oprensning af acetylcholinesterase fra røde blodceller; syntetiseret kulhydrat-partikler til studier af lektin medieret histamin-frigørelse fra mastceller; derivatiseret oprensede lektiner og andre proteiner med FITC og HRP med anvendelse i elektroblothing, histokemi og serologiske tests; elektroforetisk desorption af affinitetsmatricer og immunsorption. (M.M. Andersen, J. Albrechtsen, H. Bisgaard-Frantzen, T.C. Bøg-Hansen, N. Græm, J.E.S. Hansen, J. Hau, M.B. Jensen, V.A. Larsen, A. Lihme, K. Anker Nielsen, O. Vang).

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 (dyrehår, pollen, husstøv, fødemidler o.l.), som kan udløse allergiske reaktioner hos overfølsomme patienter.

I forlængelse heraf er et antal kliniske afprøvnninger af den kliniske effekt ved hyposensibilisering med forskellige varianter af allergenekstrakter igangsat.

Endelig opstilles og undersøges metoder, der er relevante for detektion af allergene komponenter i miljøet, såvel som *in vitro* metoder til at diagnosticere allergier samt karakterisere allergiske patienters immunrespons som følge af en hyposensibiliserende behandling.

De igangværende undersøgelser omfatter:

Opstilling af radioimmunkemiske og enzym-immunkemiske teknikker til bestemmelse af »blokerende« (IgG-) antistoffer hos allergiske patienter under hyposensibiliseringsbehandling.

Oprensning af allergener fra mikrosvampene *Alternaria* og *Cladosporium*, husstøvmiderne *Dermaphagoides microceras* og *farinae*, el- og gråbynkepollen.

Karakterisering af den immunkemiske partielle identitet mellem allergenerne fra husstøvmiderne *D. pteronyssinus*, *D. farinae* og *D. microceras*.

Partielle identiteter mellem majorallergener fra el, birk og hassel; mellem nærtbeslægtede mikrosvampe; mellem *Parietaria officinalis* og *judaica*. Karakterisering af et Bermuda græs pollen ekstrakt.

Peptid-kortlægning af oprensede allergener ved hjælp af HPLC til belysning af allergene epitoper.

Græspollen-allergiske patienters respons på behandling med græspollen fra en enkelt græsart og fra en blanding af fem græsarter. Træpollen-allergiske patienters kliniske respons på behandling med ekstrakter udvalgt på grundlag af patienters overfølsomhedsreaktioner overfor pollenekstraktens enkeltkomponenter.

Husstøvmide-allergiske patienters kliniske respons på behandling med ekstrakter af henholdsvis mide-helkultur og midekroppe. Kortlægning af forekomster af tre husstøvmide-arter (*D. pteronyssinus*, *-farinae*, *-microceras*) med allerede opstillede enzym-immunkemiske teknikker (ELISA).

Karakterisering af artsspecifik sensibilisering hos husstøvmideallergiske patienter. (H. Løwenstein, P. Lind, H. Ipsen og L. Nyholm).

Mælkeallergi og produktionen af et hypoallergent fødemiddel til spædbørn:

Dette mælkeallergi projekt er en udløber af den generelle diskussion omkring levnedsmiddel intolerans, som Sundhedsstyrelsen og Miljøministeriet startede i 1979. Projektet er organiseret som et tværfagligt samarbejde mellem professor, dr.agro. E.G. Samuelsson fra Mejeriafdelingen på Den kgl. Veterinær- og Landbohøjskole, overlæge, dr.med. Ole Østerballe, Børneambulatoriet, Viborg Sygehus, og Henning Løwenstein og Birgitte Gjessing, Proteinlaboratoriet. Mellem en og to procent af alle danske spædbørn bliver komælksallergikere. Der findes ikke nogen virkelig alternativ modernælkserstatning til de normale, komælksbaserede mælkepulvere, idet sojaprotein efterhånden viser sig at være lige så allergent som mælkeprotein. Projektet blev startet medio 1983 med et litteraturstudie støttet af det lægevidenskabelige og det jordbrugs-veterinære forskningsråd. (H. Løwenstein og B. Gjessing).

Præparativ og analytisk elektroforese:

Elektroforeseprocessen studeres ved hjælp af kvantitative computermodeller og nyudviklet præparativ elektroforeseudstyr. Specielt søges der en forbedring af det teoretiske og praktiske grundlag for præpara-

tiv elektroforese af makromolekyler i syntetiske polyamfolytblendinger. Det er til dette formål lykkedes os at indkøre en syntese ved hjælp af hvilken, der kan fremstilles store mængder polyamfolytter af høj teknisk kvalitet. Der arbejdes endvidere med elektroforetisk adskillelse af makromolekyler over amfotere ion-selektive membraner, der udfra en analogi med elektroforese i gel-matricer med kemisk immobiliserede amfolytter kan tænkes at repræsentere et alternativ til klassisk isoelektrisk fokusering i frie amfolytter. (C. Schäfer-Nielsen).

Reagenser og metoder opstilles til in vitro diagnose af allergi induceret af isocyanater og syreanhydrider:

Humane serumproteiner modificeres med forskellige kemikalier. Graden af modifikation bestemmes. Modificerede proteiner anvendes som reagenser i gængse in vitro tests og i nye opstillede metoder til kvantativ bestemmelse af allergiantistoffer og præcipiterende antistoffer i serum fra patienter med en allergi induceret af kemikalier. Derforuden foretages luftanalyser på arbejdspladser og arbejdshygieniske målinger. Sammenhængen mellem indholdet af kemikalier i luften, kliniske symptomer og blodanalyser undersøges. (K.S. Danielsen).

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 faktorer 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/toxikologiske forsøg, hvorfor kendskab til rotteserumproteiner er vigtigt.

Ved hjælp af forskellige fraktioneringsteknikker renfremstilles en række rotteserumproteiner, som benyttes til bl.a. immunisering med henblik på at få dannet monospecifikke antistoffer. Rotteserumproteinerne søges karakteriseret ved bl.a. krydsreagerende anti-human serumproteiner. (K. Pluzek).

Proteinfraktionering:

Fortsatte undersøgelser/udvikling omkring basale og nyere proteinseparationsprincipper:

Metalchelatkromatografi. Proteiners evne til at danne komplekser med visse metalioner er udnyttet som fraktioneringsprincip. Absorptions- og elueringsbetingelserne er systematisk undersøgt og forbedret betydeligt i forhold til tidligere undersøgelser.

Protein-A kromatografi. Protein-A er et protein, der er lokaliseret til visse bakteriers membran. Protein-A har en specifik affinitet til immunglobuliner og er i stand til at adsorbere disse. Affiniteten af forskellige dyrearters immunglobuliner til Protein-A er undersøgt.

Proteinfældning og proteindenaturering. Proteiners udfældning med forskellige uorganiske anioner og kationer undersøges. Fældningsbetingelserne (pH, temperatur og tid) på ammoniumsulfatfældningen af serumprotein undersøges. Ligeledes studeres den selektive udfældning af proteiner med visse kationer.

Ionbytning. Det undersøges, om proteinernes forskellige bindingskapacitet til en ionbytter kan udnyttes fraktioneringsmæssigt. (S. Blirup-Jensen og P. Larsen).

Serviceaktiviteter:

Der er løbende udført rekvirerede undersøgelser på serum/urin fra patienter med visse knoglemarvssyg-

domme (M-komponent-diagnostik). 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 WHO-underkomiteen for standardisering af lektiner til diagnose under IUIS (International Union of Immunological Societies).

T.C. Bøg-Hansen er formand for den internationale komité for afholdelse af 'INTERLEC' lektinmøder.

T.C. Bøg-Hansen er udpeget til rådet for GERMI (Groupe d'Etude et de Recherche sur les Marqueurs de l'Inflammation).

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 allergenekstraktstandarter, at anbefale metoder, der er velegnede til kontrol af allergenekstrakter, samt at angive internationale arbitrære enheder for allergenekstrakter. Arbejdet sker som et samarbejde mellem nationale kontrolmyndigheder, allergenekstraktproducenter, kliniske allergologer og allergenekstraktspecialister. Proteinlaboratoriet er det internationale koordineringscenter for disse standardiseringsbestræbelser. (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.

Redaktørvirksomhed:

Lektor O.J. Bjerrum er redaktør ved Journal of Biochemical and Biophysical Methods. Lektor Elisabeth Bock er redaktør ved Journal of Neurochemistry og ved Ugeskrift for Læger.

Postgraduat kursusvirksomhed:

Elisabeth Bock har forestået afholdelsen af fakultetets 9. postgraduate kursus i de for medicinen basale videnskaber, 1982-1983.

Laboratoriet har afholdt følgende kurser:

Kursus i Membranproteinkemi I, 21.-25. marts, 16 deltagere, 4 observatører (arrangør Ole J. Bjerrum).

Kursus i Proteinbestemmelse med Enzyme Lin-

ked Immunosorbent Assay, 16.-19. maj, 16 deltagere, 5 observatører (arrangør K. Pluzek).

T.C. Bøg-Hansen har været chief organizer af et internationalt kursus i elektroforese: Laboratory Workshop on Electrophoresis of Glycoconjugates, 50 deltagere.

Administrativt arbejde:

Elisabeth Bock er medlem af det lægevidenskabelige fakultetsråd, og herunder sekretær for fakultetets forskningsudvalg.

Inviterede foredragsholdere og mødeledelse:

Lektor Ole Bjerrum har gæsteforelæst ved Symposium om Bi tekniske Processer, afholdt af Stiftelsen for Bi teknisk Forskning, Tekniska Högskolan, Stockholm.

Lektor Elisabeth Bock har forelæst ved Biomedicinsk Seminar ved Uppsala Universitet, Biomedicinsk Centrum, og for Norsk Biokemisk Forening, Oslo. Endvidere har Elisabeth Bock deltaget som forelæser ved Workshop: The role of Cell Interaction and Early Neurogenesis, Korsika, maj 1983, arrangeret af NATO, og endelig har Elisabeth Bock talt ved Plenary Session ved Second International Symposium: Monoclonal Antibodies and Inborn Errors of Metabolism, arrangeret af Société Belge de Chimie Clinique, Brügge, oktober 1983.

Lektor T.C. Bøg-Hansen har forelæst ved det naturvidenskabelige fakultets kursus i proteinfraktionering. Endvidere har T.C. Bøg-Hansen forelæst ved 2e Symposium sur les Marqueurs de l'Inflammation, Lyon; ved Polymorfi, Statens Seruminstitut, København; ved Biokemiska Institutionen, Uppsala Universitet, Uppsala; ved Electrophoresis '83, Tokyo, hvor han også var leder af plenarmøde og rundborde diskussion; ved Yamaguchi Universitet, Ube, Japan.

Seniorstipendiat, cand.med. Claus Schäfer-Nielsen har forelæst ved Biokemisk Forenings årsmøde.

Dr.med., mag.scient. H. Løwenstein har forelæst ved det årlige møde i Society for Clinical and Experimental Immunology of the GDR, Erfurt; ved det 19. internationale møde om pediatrik immunallergi, Barcelona; ved det 3. internationale Paul-Ehrlich Seminar, Louvain; ved den 12. kongres afholdt af European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Rom. H. Løwenstein har arrangeret og ledet møder om allergenstandardisering under IUIS og IAACI's auspici (International Union of Immunological Societies og International Association of Allergology and Clinical Immunology) i Geneve og Louvain.

Mag.scient. Birgitte Gjesing har forelæst ved

Nestlé Foundation Workshop »Food Allergies and Intolerances«, Lausanne.

Cand.scient. Merete Albrechtsen har forelæst ved Svenska Neurologföreningens forårsmøde, Huddinge Sjukhus, Sverige.

Gæster og rejser:

WHO stipendiat Dr. Hanan Fakir, Damascus, Syrien (4 måneder).

Dr. Domenico Geraci, Istituto di Biologia dello Sviluppo del Consiglio Nazionale delle Ricerche, Palermo, Italien (1 måned.).

Nordisk Forskerstipendiat Liisa Halmepuro, Universitetscentralsjukhuset, Helsingfors (5 måneder).

Publikationer:

Albeck, M., Rasmussen, S., Sensenbrenner, M., Pettmann, B., Louis, J., Bock, E.: Developmental study of chick D2. Protides of the Biological Fluids, vol. 30, Peeters, H., s. 87-90, Oxford 1983.

Albrechtsen, M., Gerstenberg, A.C., Bock, E.: Monoclonal antibodies against glial fibrillary acidic protein. Protides of the Biological Fluids, vol. 30, Peeters, H., s. 539-42, Oxford 1983.

Albrechtsen, J., Græm, N., Lihme, A., Bøg-Hansen, T.C.: Lectin-binding sites in normal human epidermis and basal cell carcinomas. Glycoconjugates Proceedings of the 7th International Symposium on Glycoconjugates, Lund-Ronneby, July 17-23, 1983, M.A. Chester, D. Heinegård, A. Lundblad, S. Svensson, eds, s. 359, Lund 1983.

Axelsen, N.H., Bock, E.: Comparison of antisera. Scandinavia Journal of Immunology vol. 17, suppl. 10, s. 189-95, Oxford 1983.

-, Bock, E.: Antigenic identity. Scandinavian Journal of Immunology suppl. 10 Vol. 17, s. 177-82, Oxford 1983.

-, Bock, E.: Rocket immunoelectrophoresis. Scandinavian Journal of Immunology Suppl. 10 Vol. 17, s. 103-06, Oxford 1983.

-, Bock, E., Larsen, P., Blirup-Jensen, S., Svendsen, P., Pluzek, K., Bjerrum, O., Bøg-Hansen, T., Ramlau, J.: Immunoprecipitation in an electric field. Scandinavian Journal of Immunology suppl. 10 Vol. 17, s. 87-96, Oxford 1983.

Berezin, V., Rasmussen, S., Bock, E.: Purification of a membrane glycoprotein from fetal human brain. Protides of the Biological Fluids, vol. 30., Peeters, H., s. 127-30, Oxford 1983.

Berild, D., Hasselbalch, H., Bjerrum, O.J., Hippe, E.: Glanzmann's trombasteni. En oversigt illustreret med en sygehistorie. Ugeskrift for Læger 145, 1983, s. 2584-86, København 1983.

Bhakdi, S., Bjerrum, O.J.: Detection of detergent-

- binding to amphiphilic protein in complex mixtures. Charge-shift crossed immunoelectrophoresis and autoradiographic detection of detergent-binding to proteins in crossed immunoelectrophoresis. *Scand. J. Immunol. Suppl. 10* Vol. 17, s. 313-23, Blackwell Scientific Publications, Oxford 1983.
- Bjerrum, O.J.: *Electroimmunochemical Analysis of Membrane Proteins*. Amsterdam 1983, 480 s.
- , Bjerrum, P.J., Larsen, K.P., Norrild, B., Bhakdi, S.: Immunoprecipitable protein antigens of the human erythrocyte membrane. *Electroimmunochemical Analysis of Membrane Proteins*, Bjerrum, Ole J., s. 173-200, Amsterdam 1983.
- , Gerlach, J.: Rocket immunoelectrophoresis of antigenic glycolipids in Triton X-100 micelles. *Membrane Lipids. Structure, Functions Applications*, ed. R. Marcuse, s. 7-15, Gøteborg 1983.
- , Hagen, I.: Biomolecular characterization of membrane antigens. *Electroimmunochemical Analysis of Membrane Proteins*, Ole J. Bjerrum, s. 77-117, Amsterdam 1983.
- , Larsen, K.P., Wilken, M.: Some recent developments of the electroimmunochemical analysis of membrane proteins. Application of zwittergent, Triton X-114 and Western blotting technique. *Modern Methods in Protein Chemistry - Review Articles*, ed. H. Tschesche, s. 79-124, Berlin 1983.
- , Löwenstein, H.: Immunoelectrophoresis utilizing carbamylated antibodies. *Scand. J. Immunol. Suppl. 10* Vol. 17, s. 225-32, Blackwell Scientific Publications, Oxford 1983.
- , : Electroimmunoprecipitation artefacts. *Scand. J. Immunol. Suppl. 10* Vol. 17, 1983, s. 333-42, Blackwell Scientific Publications, Oxford 1983.
- , : Crossed hydrophobic interaction immunoelectrophoresis. *Scand. J. Immunol. Suppl. 10* Vol. 17, 1983, s. 303-12, Blackwell Scientific Publications, Oxford 1983.
- , : Detergent-immunoelectrophoresis. General principles and methodology. *Electroimmunochemical analysis of membrane proteins*, Ole J. Bjerrum. Elsevier, s. 1-41, Amsterdam 1983.
- , Bhakdi, S.: Detergent immunoelectrophoresis of membrane proteins - general principles. *Scand. J. Immunol. vol 17, suppl. 10*, s. 289-301, Blackwell Scientific Publications, Oxford 1983.
- , Gianazza, E.: Membrane protein fractionation. Planning and monitoring by means of electroimmunoprecipitation methods. *Electroimmunochemical Analysis of Membrane Proteins*, Ole J. Bjerrum, s. 127-57, Amsterdam 1983.
- Bock, E.: The neuronal membrane proteins: Synaptin, D1 and D3. *Electroimmunochemical Analysis of Membrane Proteins*, Bjerrum, O.J., s. 267-73, Amsterdam 1983.
- , Axelsen, N.H.: Partial antigenic identity. *Scandinavian Journal of Immunology* vol. 17, suppl. 10, s. 183-87, Oxford 1983.
- , Berezin, V., Rasmussen, S.: Characterization of the D2-cell adhesion molecule. *Protides of the Biological Fluids*, vol. 30, Peeters, H., s. 75-78, Oxford 1983.
- , Møllgård, K.: Immunocytochemical demonstration of the "neuronal membrane marker" the D2-glycoprotein in human embryos. *Neuroscience Letters* Vol. 38, s. 5-9, Elsevier Scientific Publishers Ireland L 1983.
- , Rasmussen, S., Albeck, M., Sensenbrenner, M., Pettmann, B., Louis, J.: D2-cell adhesion molecule. *Electroimmunochemical Analysis of Membrane Proteins*, Bjerrum, O.J., s. 275-86, Amsterdam 1983.
- Bøg-Hansen, T.C., Brogren, C.: Enzyme Characterization in Quantitative Immunoelectrophoresis - some potentialities and some pitfalls. *Scand. J. Immunol. Vol. 17, suppl. 10*, s. 325-30, Blackwell Scientific Publications 1983.
- , : Affinity electrophoresis with lectins for study of glycoproteins. *A Manual of Immunoprecipitation in Gel*, N. Axelsen (ed.), s. xx, Universitetsforlaget, Oslo 1983.
- , : Enzyme Characterization in quantitative immunoelectrophoresis. Some advantages and some pitfalls. *A Manual of immunoprecipitation in Gel*, N. Axelsen (ed.), Universitetsforlaget, Oslo 1983.
- , Teisner, B., Hau, J.: Affinity electrophoresis with special reference to the microheterogeneity of glycoproteins and identification of ligand-binding proteins. *Modern Methods in Protein Chemistry*, H. Tschesche (ed.), s. 124-48, W. de Gruyter, Berlin 1983.
- , Breborowicz, J.: Demonstration and quantification of microheterogeneity forms. *Lectin affinity electrophoresis of human α -fetoprotein*. *Electrophoresis '82*, D. Statachos (ed.), W. de Gruyter, Berlin 1983.
- , : Report on the third session of the international working party on standardization of lectins for diagnosis. *Lectins, Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry*, T.C. Bøg-Hansen, W. de Gruyter, s. 661-62, Berlin 1983.
- , : Affinity electrophoresis of glycoproteins. *Solid Phase Biochemistry: Analytical and Synthetic Aspects*, W.H. Scouten (ed.), s. 223-52, John Wiley and Sons, Inc. 1983.
- , Spengler, G.: *Lectins, Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry*. W. de Gruyter, Berlin 1983, 705 s.
- , : Affinity Electrophoresis with Special Reference to the Microheterogeneity of Glycoproteins and Identification of Ligand-Binding Proteins. *Modern Methods in Protein Chemistry*, editor H. Tschesche, s. 125-48, Berlin-New York 1983.

- Dziegielewska, K., Bock, E., Cornelis, M., Møllgård, K., New, H., Saunders, N.: Fetuin: Identification in human and rat fetuses. *J. Comp. Biochem. Physiol.* Vol. 76A no. 2, s. 241-45, Gt. Britain 1983.
- Gerstenberg, A.C., Ramlau, J., Nyholm, L., Torp-Pedersen, C., Bock, E.: Antigenic proteins of Torpedo electroplax membranes. *Electroimmunochemical Analysis of Membrane Proteins.*, Bjerrum, O.J., s. 287-99, Amsterdam 1983.
- Hau, J., Larsen, P., Bøg-Hansen, T.C., Teisner, B., Nilsson, M.: Affinity electrophoretic systems compared with the corresponding affinity column systems - general principles. *Electrophoresis '82*, D. Statachos (ed.), W. de Gruyter, Berlin 1983.
- Heegaard, N.H., Christensen, U., Bjerrum, O.J.: WGA Affinity Immunoelectrophoresis of Glycophorin from Human Erythrocyte Membranes: Capacity Measurements of WGA Gel and Binding Constant Determination. *Lectins, Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry*, Vol. III, T.C. Bøg-Hansen and G.A. Spengler (eds.) W. de Gruyter, Berlin, s. 387-89, 1983.
- Heegaard, P.M.H., Bøg-Hansen, T.C.: The identification, characterization and purification of mouse serum α_1 -acid glycoprotein (orosomucoid). *Glycoconjugates Proceedings of the 7th International Symposium on Glycoconjugates*, Lund-Ronneby, July 17-23, 1983, M.A. Chester, D. Heinegård, A. Lundblad, S. Svensson, eds, s. 190-91, Lund 1983.
- Heilmann, C., Petersen, J., Bjerrum, O.J., Andersen, V.: Secretion of IgM-Rheumatoid factor and IgM by blood lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Acta path. Microbiol. immunol. scand. Sect. C*, 91, s. 27-33, København 1983.
- Hinnerfeldt, F.R., Albrechtsen, J.M., Bøg-Hansen, T.C.: The microheterogeneity forms of human serum proteins are remarkably constant. A systematic study of reaction with con A during electrophoresis. *Electrophoresis '82*, D. Statachos (ed.), W. de Gruyter, Berlin 1983.
- Ibsen, S., Berezin, V., Nørgaard-Pedersen, B., Bock, E.: Quantification of the D2-glycoprotein in amniotic fluid and serum from pregnancies with fetal neural tube defects. *Journal of Neurochemistry* Vol. 41 no. 2, s. 363-66, 1983.
- , Berezin, V., Nørgaard-Pedersen, B., Bock, E.: Enzyme linked immunosorbent assay of the D2-glycoprotein. *Journal of Neurochemistry* Vol. 41 no. 2, s. 356-62, 1983.
- Ipsen, H., Løwenstein, H.: Isolation and immunochemical characterization of the major allergen of Birch pollen (*Betula verrucosa*). *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 72, s. 150-59, Mosby, New York 1983.
- Jensen, C., Skov, P.S., Koch, C., Permin, H., Bøg-Hansen, T.C., Løwenstein, H., Høiby, N., Norn, S.: Intrinsic asthma and bacterial histamine release. Possible role of bacterial surface lectins. *Eur. J. Resp. Dis.* vol. 64 suppl. 128 part II, s. 391-93, Munksgaard, København 1983.
- Lihme, A., Andersen, M.M., Bøg-Hansen, T.C.: Ferritin - further characterization. *Glycoconjugates Proceedings of the 7th International Symposium on Glycoconjugates*, Lund-Ronneby, July 17-23, 1983, M.A. Chester, D. Heinegård, A. Lundblad, S. Svensson, eds, s. 360-61, Lund 1983.
- Lind, P., Løwenstein, H.: Identification of Allergens in *Dermatophagoides pteronyssinus* Mite Body Extract by Crossed Radioimmuno-electrophoresis with Two Different Rabbit Antibody Pools. *Scandinavian Journal of Immunology* vol. 17, suppl. 10, s. 263-73, 1983.
- Lorand, L., Bjerrum, O.J., Hawkins, M., Lowe-Krentz, L., Siefring, J.E. G.: Degradation of transmembrane proteins in Ca^{2+} -enriched human erythrocytes. *The Journal of Biological Chemistry* vol. 258, no. 8, Issue of April 25, s. 5300-05, 1983.
- Løwenstein, H.: Domestic animal allergens. *Proceedings of Invited Symposia XI International Congress of Allergology and Clinical Immunology*, J.W. Kerr and M.A. Ganderton, s. 545-48, London 1983.
- , Lind, P., Billesbølle, K.B.: Immunochemical methods for source materials. *Arbeiten aus dem Paul-Ehrlich-Institut* 78, s. 141-47, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart/New York 1983.
- , Report on behalf of the International Union of Immunological Societies (IUIS) Allergen Standardization Subcommittee. *Arbeiten aus dem Paul-Ehrlich-Institut* 78, s. 41-48, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart/New York 1983.
- , Marsh, D.G.: Antigens of Ambrosia elatior (short ragweed) pollen. III. Crossed radioimmuno-electrophoresis of ragweed allergic patients' sera with special attention to quantification of IgE responses. *Journal of Immunology* 130, s. 727-31, 1983.
- , Progress in international allergen standardization. *Proceedings of Invited Symposia XI International Congress of Allergology and Clinical Immunology*, J.W. Kerr and M.A. Ganderton, s. 549-51, London 1983.
- , Eriksson, N.E.: Hypersensitivity to foods among birch pollen allergic patients; immunochemical inhibition studies for evaluation of possible mechanisms. *Allergy* 38, s. 577-87, Munksgaard, København 1983.
- Maffei, J., Soszynski, M., Bøg-Hansen, T.C.: Immunoelectrophoretic study of the effect of radiation of protein mixtures. *Int. J. Rad. Biol* 43(5), s. 541-50, 1983.

- Norn, S., Skov, P.S., Jensen, C., Koch, C., Permin, H., Bøg-Hansen, T.C., Løwenstein, H., Høiby, N.: Intrinsic asthma and bacterial histamine release via lectin effect. *Agents and Actions* 13, s. 210-12, 1983.
- Nyholm, L., Løwenstein, H., Yunginger, J.W.: Immunochemical partial identity between two independently identified and isolated major allergens from *Alternaria alternata* (Alt-I and Ag 1). *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 5, s. 461-67, U.S.A. 1983.
- Nørgaard-Pedersen, B., Hangaard, J., Bjerrum, O.J.: Quantitative enzyme antigen immunoassay of acetylcholinesterase in amniotic fluid. *Clinical Chemistry* vol 29, no. 6, s. 1061-64, 1983.
- Petersen, J., Heilmann, C., Bjerrum, O.J., Ingemann-Hansen, T., Halkjær-Kristensen: IgG rheumatoid factor-secreting lymphocytes in rheumatoid arthritis: Evaluation of a haemolytic plaque-forming cell technique. *Scand.J.Immunol* vol. 17, suppl. 10, s. 471-78, Oxford 1983.
- Pødenphant, J., Bock, E., Thyman, M., Gozes, I.: Isoelectric focusing and two dimensional electrophoresis a.m. O'Farrell of ^{125}I -labelled antigens isolated by means of crossed immunoelectrophoresis. *Scandinavian Journal of immunology suppl.* 10 vol. 17, s. 283-87, Oxford 1983.
- Rasmussen, S., Berezin, V., Nørgaard-Pedersen, B., Bock, E.: Purification of the glycoprotein D2 from fetal and adult human brain. *Protides of the Biological Fluids*, vol. 30, Peeters, H., s. 83-86, Oxford 1983.
- Schafer-Nielsen, C., Svendsen, P.J.: Quantitative Models for the Migration of Electrolyte Gradients in an Electric Field. *Electrophoresis '82*, D. Statachos (editor), s. 91-102, New York 1983.
- Skov, P.S., Jensen, C., Norn, S., Bøg-Hansen, T.C., Løwenstein, H., Koch, C., Permin, H., Høiby, N.: Possible involvement of lectins in bacteria-induced histamine release in intrinsic asthma. *Lectins, Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry* 3, s. 27-36, W. de Gruyter, Berlin 1983.
- Svendsen, P.J., Schafer-Nielsen, C.: Computer Simulation of Model Isoelectric Focusing Experiments. *Electrophoresis '82*, D. Statachos (editor), s. 83-89, W. de Gruyter, Berlin 1983.
- Sørensen, P.S., Gjerris, F., Ibsen, S., Bock, E.: Low cerebrospinal fluid concentration of brain-specific protein D2 in patients with normal pressure hydrocephalus. *Journal of the Neurological Sciences* Vol 62, s. 59-65, 1983.
- Tranum-Jensen, J., Bjerrum, O.J.: Cellemembraner og serumkomplementsystemet. *Naturens Verden* nr. 3/1983, s. 108-20, 1983.
- Wilken, M., Plesner, T., Geisler, C., Bjerrum, O.J.: Demonstration and partial characterization of chronic lymphocytic leukemia lymphocyte associated antigens by crossed immunoelectrophoresis of Triton X-100 extracts. *Acta path, microbiol.immunol.scand.sect.C.* 91, s. 237-44, 1983.

T.C. Bøg-Hansen

Øvrige lægevidenskabelige områder

1: Arvebiologisk Institut

Historie:

Institut for human arvebiologi og eugenik blev indviet 14. oktober 1938, i en bygning rejst ved midler fra The Rockefeller Foundation, på en byggegrund (Tagensvej 14), ydet af den danske stat. Den danske stat påtog sig også at bekoste personale- og driftsudgifter.

Oprettelsen af instituttet var foranlediget af et andragende af 16. februar 1935 fra professor i almindelig patologi, Oluf Thomsen (1878-1940). Her foreslås oprettelse af en lærepost i menneskets arvebiologi og eugenik under det lægevidenskabelige fakultet ved Københavns Universitet, samtidig med oprettelse af et »institut eller laboratorium for human arvebiologi og eugenik«, for at muliggøre forskningsarbejde på disse områder.

I motiveringen for instituttets oprettelse lægges der bl.a. vægt på, at man kun kan vente resultater af arvebiologiske familie-undersøgelser, når de udføres på meget lang sigt, og at sådanne undersøgelser derfor kun kan udføres i større omfang ved en dertil indrettet institution, hvor der er mulighed for, at det indsamlede materiale kan opbevares og bearbejdes over et længere tidsrum.

Ved instituttets grundlæggelse i 1938 disponeredes over et honorar til lederen, dr.med. Tage Kemp, honorar til 2 videnskabelige assistenter, til en ikke-videnskabelig assistent og til en laboratoriebetjent. Da Tage Kemp, som fra 1941 var normeret som professor i human arvebiologi og eugenik ved Københavns Universitet, i 1962 afgik, var denne stab vokset fra de i alt 5 stillinger ved grundlæggelsen til i alt 18 1/2 stillinger.

Den 9. april 1964 blev Jan F. Mohr udpeget som professor i human arvebiologi og eugenik og leder af instituttet. I tilknytning hertil blev personalet forøget og omstruktureret indtil det i 1964/65 i alt omfattede 40 personer. Forøgelsen er fortsat sammen med en vis omstrukturering i forbindelse med den nye styrelseslov af 1972, men en nedskæring fulgte som led i statens besparelsesforanstaltninger under den økonomiske krise (således blev 10 undervisningsassistenter skåret bort), og i 1978 omfattede staben 1 professor, 10 lektorer, 1 adjunkt, 1 ekstern lektor, 3 lægelige assistenter, 4 undervisningsassistenter og 26 TAP'er. Idag (1984) er staben, som følge af yderligere nedskæringer, begrænset til at omfatte i alt 41 personer (hvoriblandt mange deltidsansatte).

Under instituttets ca. 46-årige virksomhed har forskningsaktiviteterne stort set svaret til den oprindelige motivering, at bidrage til forebyggelse af arvelige sygdomme via undersøgelser, af dels basale nor-

malgenetiske forhold hos mennesket, dels arvelige sygdomme. Der er i årenes løb udgået en lang række publikationer vedr. sådanne sygdomme og om normale humane egenskaber, og parallelt hermed er der, med støtte i forskningsresultaterne, ydet genetisk rådgivning.

Forskningsarbejderne blev gennem en lang periode offentliggjort i en serie »Opera ex Domo Biologiae Hereditariae Humanae Universitatis Hafniensis«, som efterhånden kom til at omfatte 42 bind. Efter J. Mohr's overtagelse af professoratet blev denne serie afløst af tidsskriftet »Clinical Genetics«. An international Journal of Genetics in Medicine.

I forbindelse med overflytningen til Panuminstituttet (1983) blev det institutnavn som gennem en årrække havde været »daglignavnet«, nemlig »Arvebiologisk Institut«, gjort til det officielle navn.

Stab:

Professor: Jan Mohr. Lektorer: Hans Eiberg, Kirsten Fenger, Lis Hasholt, Jørgen Hilden, Bodil Lomholt, Erik Niebuhr, Arne Nielsen, Søren Nørby, Jørgen Schultz-Larsen, Sven Asger Sørensen og Annelise Wandall. Lægelig assistent: Lillian Staub Nielsen. Teknisk-administrativt personale: 31.

Lokaler:

I løbet af 1983 er instituttet flyttet til Panum Instituttet, hvorved den mere end 15 år gamle geografiske opdeling på Tagensvej 14 og Rådmandsgade 71 er tilendebragt.

Instituttets 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. Instituttets 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). Instituttets forskning har derfor såvel et teoretisk som et praktisk sigte.

En sådan kombination af teoretisk og anvendt forskning er af fundamental betydning for den undervisning, der gives ved instituttet. Den humane, 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, nemlig rådgivning til myndighederne. Her kan især peges på bistand til Sundhedsstyrelsen og Miljøstyrelsen angående kvantitativ bedømmelse af farerne ved mutagene påvirkninger fra kemikalier og ioniserende stråling, samt overvejelser angående sikkerhedskrav ved »genetic engineering«. Endelig huser instituttet en statistisk afdeling.

Forskning:

Arvematerialets finstruktur:

De fleste diploide organismer har under kønscelledelingen (meiosen) en obligat parring af de homologe kromosomer. Herunder dannes en speciel parringsstruktur, det synaptonemale kompleks. Hos enkelte organismer findes også i interfase en tæt kromosomparring, en somatisk parring, som tilsyneladende opretholdes uden dannelse af specielle strukturer. Overgangen fra somatisk til meiotisk parring undersøges ved hjælp af elektronmikroskopiske metoder (Annelise Wandall).

Kromosomanalyser anvendt i forskellig sammenhæng:

Kromosomvarianter:

Fortsatte undersøgelser af sølvfordelingen som funktion af pH (surhedsgraden) i området fra pH 2 til 13 i de såkaldte NOR-regioner på menneskets kromosomer har vist, at sølvreaktionen er pH-afhængig, og der er påvist to reproducerbare pH-optima for denne reaktion. Dette arbejde er under offentliggørelse. (Bodil Lomholt, Erik Niebuhr og Jens Toft).

I fortsættelse af dette arbejde er der påbegyndt undersøgelser over NOR fordelingen i en normal befolkning. Formålet er at undersøge, hvorvidt antallet af NOR både er betinget af en Mendelsk udspaltning og af den givne cellepopulations proteinsyntese m.h.p. en eventuel anvendelse i retsmedicin (Hans

Gürtler) og til koblingsundersøgelser (Bodil Lomholt, Erik Niebuhr, Hans Eiberg og Jan Mohr).

Søster-kromatid udvekslinger (SCE):

Undersøgelserne er koncentreret om den mulige skadelige virkning af anæstetisegasser og forskellige tobaksprodukter, samt en statistisk vurdering af normalmaterialiet. (Hans C. Wulf, Bent Husum, Erik Niebuhr).

Diagnose af cri du chat patienter ved hjælp af fodaftryksmønstre:

En diskriminantanalyse af fodaftryksmønstre (dermatoglyfimønstre) hos cri du chat patienter og raske kontrolpersoner er afsluttet med det resultat, at de fire mønstre, som man kalder $\hat{I}$, $\hat{II}$, IV og z'' kan benyttes til at skelne mellem syge og raske. Afhængigt af hvilke a priori sandsynligheder der er for de to grupper i den population, hvorfra personer udvælges, vil færre end ca. 13 % raske men flere end ca. 21 % patienter fejlplaceres (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 nitroge. 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 materialet blevet EDB indtastet, samt programmer udarbejdet til analyse af dette materiale. Ved koblingsanalyser med disse programmer er det lykkedes at tilordne det genetiske system for serumprotein alfa-2-HS glycoprotein til kromosom nr. 3 (Hans Eiberg, Jan Mohr og Lillian Staub Nielsen).

Løbe-ganepalte-koblingsanalyse:

I en række danske familier, undersøgt af Dr. Bixler og Dr. Fogh Andersen, hvor ganepalte 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, Lillian Staub Nielsen og Erik Niebuhr).

HLA og P:

Ved analyse af 140 familier, informative for HLA og P-systemerne, har vi ikke kunnet bekræfte den tidligere beskrevne kobling (Lillian Staub Nielsen, Hans Eiberg og Jan Mohr).

Etablering og udnyttelse af RFLP-systemer (DNA polymorfer) for genetisk kortlægning hos mennesket:

Der er nu tilgængeligt et betydeligt antal DNA-prober, dvs. DNA præparater som hver for sig definerer en ganske lille kromosomregion. En betydelig del af disse regioner er restriktionsenzym-polymorfe, dvs. at et restriktionsenzym, på grund af »bogstav-forskelle« i kromosom-DNA-strengen, kommer til at afskære denne streng på noget forskellige steder. Dette manifesteres som RFLP-systemer, eller restriktionsfragmentlængde polymorfier. Disse systemer fremtræder formalgenetisk som regulære Mendelske systemer, på linie med f.eks. blodtypesystemer, enzymtypesystemer, serumtypesystemer osv., og kan på samme måde som disse udnyttes som genetiske markørsystemer i den genetiske kortlægning. Da RFLP-systemerne synes at være talrige og godt spredt over genomet, og da de for en stor del er højpolymorfe, betyder de en ny dimension i den humangenetiske kortlægning.

Den »familiebank« som er omtalt ovenfor i afsnittet om kromosomkortlægning, giver særdeles gode muligheder for udnyttelse af RFLP-systemerne. Det er hensigten, at undersøge et betydeligt antal RFLP-systemer i denne familiebank, for derved at sætte de nyetablerede RFLP-systemer i genetisk relation til de mange, tidligere undersøgte, klassiske systemer, herunder såvel normale polymorfe systemer, som forskellige sygdomssystemer. Derved kan opnåes en mere præcis lokalisation af disse klassiske systemer og sygdomssystemer, hvilket ved siden af den teoretiske interesse, har betydning ved potentielt at muliggøre mere effektive arveprognoser med dertil svarende forbedrede muligheder for forebyggelse (Jan Mohr).

Genetisk kortlægning af den arvelige sygdom Cystenyrrer:

Det umiddelbare formål med projektet er, gennem koblingsundersøgelser i udvalgte familier, at søge kortlagt hvor genet for den autosomt dominant nedarvede sygdom Cystenyrrer (polycystisk nyresygdom, voksen form) har sit locus. Projektet har som overordnet formål at søge den genetiske rådgivning af cystenyrefamilier bedret bl.a. gennem etablering

af prænataldiagnostiske muligheder evt. ved udnyttelse af koblingsundersøgelser. I forbindelse med projektet er et landsdækkende register over cystenyrefamilier i Danmark under opbygning (Søren Nørby, Hans Eiberg, Erik Niebuhr, Jan Mohr).

Undersøgelse af mitochondrie-DNA fra patienter med Lebers hereditære opticus atrofi:

Lebers sygdom (L.s) er en arveligt betinget synsnedsættelse, der især rammer centralsynet og derfor er stærkt invaliderende. Synsnedsættelsen indtræder ganske pludseligt, sædvanligvis i 15-25 års alderen, og er formentlig en følge af degenerative processer i nethinde og synsnerve. Den rammer begge køn, i vestlige befolkninger dog hyppigst mænd.

Det arvemæssige grundlag for L.s. er stærkt omdiskuteret, idet nedarvningsmønstret ikke er i overensstemmelse med normal, mendelsk arvegang. Sygdomsanlægget føres ikke videre fra mænd med L.s., men kun fra kvinder der enten har sygdommen eller er raske anlægsbærere.

Der er således sandsynligvis tale om cytoplasmatisk arv, dvs. at arveanlægget er beliggende uden for cellekernen og derfor ikke underkastet de mendelske love.

Opmærksomheden må derfor rette sig mod den beskedne del af menneskets arvemasse, som vides at finde sig i cellernes mitochondrier, som er de cytoplasmatiske strukturer, der bl.a. producerer cellernes kemiske energi.

Formålet med nærværende projekt er, gennem analyse af mitochondrie-DNA fra patienter med L.s., at søge at be- eller afkræfte den hypotese, at det genetiske grundlag for L.s. er en forandring i et eller flere arveanlæg i mitochondrierne (Claus Christiansen, Jane Frydenberg, Søren Nørby, Tove Seedorff).

Analyse af arvegang for paraoxonaseaktivitet:

Undersøgelsen påbegyndt i 1981, se årbog 1981, foreligger nu i 2 færdige manuskripter. I det første manuskript vises det, ved maximum-likelihood metoden, at arveligheden af høj og lav paraoxonaseaktivitet med »høj« dominerende over »lav« må skønnes at være betinget af gener på et enkelt locus. I det andet manuskript vises det, hovedsagelig ved variansanalyse, at arvegangen kan forklares med tilstedeværelsen af to »høj« alleler, og frekvensen af disse bestemmes. Antallet af »lave« alleler lader sig ikke fastslå med de anvendte metoder (Arne Nielsen, H. Eiberg, J. Mohr, Kirsten Fenger).

Neurofibromatosis Recklinghausen:

Sammenligninger af dødelighed og cancerhyppighed i det indsamlede materiale, se årbog 1982, over for

dødelighed og cancerhyppighed i befolkningen er foretaget. Den afsluttende diskussion og udarbejdelsen af artikel vil formentlig finde sted i begyndelsen af 1984 (S.A. Sørensen, Arne Nielsen).

Sjøgrens Syndrom (SS):

For at afgøre om de fundne afvigelser fra den normale fordeling af ABO- og Lewistyperne hos en gruppe på 40 patienter, var reelle, er der i år igen i samarbejde med dr. Manthorpe, undersøgt en tilsvarende gruppe patienter med SS. Desuden blev de undersøgt for Rhesus, P, MNS, Kell, Duffy og Lutheran systemerne. Af blodtyperne var kun Lewistyperne signifikant forskellige fra normalmaterialet, idet hyppigheden af Le(a-b-) var forøget. Hyppigheden af vævstypen HLA-DR3 var i begge grupper signifikant forøget, medens hyppigheden af HLA-DR7 fandtes nedsat, dog ikke signifikant (Lillian Staub Nielsen).

Systemisk Lupus Erythematosus (SLE):

Denne sygdom er ligesom Sjøgrens Syndrom en autoimmun sygdom, hvor man har fundet association til HLA-DR3. Man kender ikke årsagen til, at disse sygdomme opstår. Medvirkende er formentlig en genetisk faktor. I samarbejde med dr. R. Manthorpe, afdeling TA, Rigshospitalet, er nu startet en undersøgelse hos en gruppe patienter med SLE, om andre systemer end HLA spiller en rolle, for eksempel Lewistyperne (Lillian Staub Nielsen).

Fabry's sygdom:

In vitro studier af mulighederne for enzymterapi ved denne lysosomale enzymmangelsygdom fortsættes. Patienter, hemizygote for Fabry's sygdom, danner ikke enzymet α -galaktosidase A, men dyrkede fibroblaster kan optage dette enzym oprenset fra normalt placentaæv. Concanavalin A (con A) formidler optagelsen, idet det bindes til receptorer på celleoverfladen, hvorefter enzymet bindes til con A og kompleksset kan optages ved endocytose. Desuden har denne kompleksdannelse en stabiliserende virkning på det ellers labile enzym, som giver mulighed for et studium af dets intracellulære effekt. Der er således påbegyndt elektronmikroskopiske undersøgelser som skal belyse om det abnorme cytologiske billede vi kender for patientceller kan normaliseres ved tilførsel af α -galactosidase A.

Der findes en mindre mængde af et isoenzym der indeholder en markør for direkte receptorbinding og optagelse i fibroblaster. Vi har påbegyndt en isolering af dette isoenzym.

Den mikrofluorometriske metode har vist sig mere fordelagtig ved kvantitative bestemmelser i de oven-

for beskrevne forsøg, og den har desuden været anvendt til diagnose af sygdommen prænatalt. Metoden søges nu videreudviklet til en dobbeltfluorescensfarvning, der vil tillade bestemmelser af lysosomale enzymer på et endnu færre antal celler, hvilket vil give mulighed for en hurtigere og bedre diagnostik. (Lis Hasholt, Sven Asger Sørensen og Annelise Wandall).

Dementia præsenilis:

Der er foretaget kliniske undersøgelser af såvel patienter som 1. grads slægtninge. Undersøgelser over blodgennemstrømning i hjernen har vist et mønster hos patienterne, der klart er forskellig fra det, man ser ved Mb. Alzheimer og Mb. Pick. Hos nogle af slægtningene, der ikke frembyder kliniske symptomer, er der fundet forandringer, som muligvis er udtryk for, at de har arvet anlægget for præsenil demens (Susanne Gydesen, Stig Hagen, Johannes Abelskov og Sven Asger Sørensen).

Andre genetiske sygdomme:

Der er indledt et samarbejde med kliniske afdelinger angående undersøgelser af X-bunden retinitis pigmentosa, det tricho-rhino-phalangeale syndrom, EEC-syndromet, Riegers syndrom og hemokromatose (S.A. Sørensen, for sidstnævnte tillige Lillian Staub Nielsen og Hans Eiberg).

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 kromosom sygdomme er der i det væsentlige tale om rekvireret rådgivning, der ydes som kromosomundersøgelser for bl.a. praktiserende læger og hospitalsafdelinger.

I forbindelse med overflytningen til Panum Institut er der påbegyndt en overførsel af det manuelle patientregister til EDB under navnet det medicinsk-genetiske centralregister.

Den sagkyndige bistand til anden offentlig instans:

Den rådgivende virksomhed vedr. strålebiologiske problemer i forbindelse med anvendelse af ioniserende stråling er i 1983 fortsat i samme omfang som tidligere. Ud over løbende konsulentvirksomhed

over for Sundhedsstyrelsen og som medlem af det af Miljøstyrelsens nedsatte sagkyndige rådgivende organ for beredskabsledelsen (J. Schultz-Larsen) skal specielt nævnes følgende:

1. Undersøgelser over reduktion af indåndingsdosis ved indendørs ophold efter udslip af radioaktive stoffer som følge af uheld på kernekraftværker (i samarbejde med Teknologisk Institut, Helsefysisk afdeling, Risø og Statens Institut for Strålehygiejne). Arbejdet omfatter reduktion af indåndingsdosis, såvel fra aerosoler som fra luftarter, reaktive og ikke-reaktive. Der er foretaget bestemmelse af reduktionsfaktorer som følge af huskonstruktionernes filtervirkning, af luftskiftets størrelse, af depositionen inden- og af en aktiv rensning af indeluften ved hjælp af en almindelig husholdningsstøvsuger, i et repræsentativt udsnit af den danske boligmasse. Resultaterne giver grundlag for en differentieret beskyttelsesstrategi, der under hensyntagen til fordele, ulemper og gennemførlighed i en given uheldssituation kan tages i anvendelse af Miljøstyrelsens beredskabsledelse. En rapport vil i den nærmeste fremtid blive overleveret miljøministeren (J. Schultz-Larsen).

2. Til brug for Miljøministeriet som led i udarbejdelsen af en samlet sikkerhedsredegørelse for drift af kernekraftværker med vandkølede reaktorer er under udarbejdelse en samlet redegørelse for ioniserende strålers biologiske virkninger, – akutte virkninger på knoglemarv, lunger, mave-tarmkanal, centralnervesystem, reproduktionsorganer m.v., – den teratogene virkning, – den cancerinducerende virkning, – den genetiske virkning. Redegørelsen vil blive formuleret generelt, således at den kan anvendes i enhver sammenhæng, hvor ioniserende stråler indgår. Den samlede sikkerhedsredegørelse vil blive overleveret Miljøministeren inden for et par måneder og det planlægges at offentliggøre den biologiske del som særskilt publikation fra Sundhedsstyrelsen (J. Schultz-Larsen).

Desuden har J. Schultz-Larsen, som 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:

Vækstkurver for tumorer transplanteret på nøgne mus: Samarbejdet med M. Spang-Thomsen, N. Brünnner og S.A. Engelholm, Patologisk-Anatomisk institut, er fortsat, idet beregning og vurdering af vækstkurverne er foretaget af Arne Nielsen, og resul-

taterne heraf er belyst og fortolket under et med resultaterne fra andre målinger og beregninger udført af ovennævnte eventuelt i samarbejde med andre institutter (A. Nielsen).

Bente Beck (Rigshospitalet) har undersøgt 48 danske patienter med Cornelia de Langes syndrom. Årsagen til denne medfødte sygdom, som bl.a. medfører, at patienterne er mentalt retarderede, er ukendt. Som et led i sygdomsbeskrivelsen er der beregnet mortalitetsrater – som er fundet højere end i den almindelige befolkning og der er lavet overlevelseskurver – som er fundet lavere end for den almindelige befolkning (Kirsten Fenger).

I forbindelse med en undersøgelse af lænderygsbesvær hos 1000 Glostrup-borgere er en analyse under offentliggørelse, hvori spørgeskemasvarenes inkonsistenser og ciffer-præferencer kortlægges og forsøges forklaret (F. Biering-Sørensen, J. Hilden).

For COMIK-gruppen, der undersøger muligheden for at diagnosticere årsager til gulsot på grundlag af enkle kliniske data, har 1983 været et travlt år. Vi har indsendt en hovedartikel, der på grundlag af 1100 gulsottilfælde opstiller og afprøver et sæt simple regler til at skelne mellem galdesten, levernær cancer, kroniske leverlidelser og akutte leverpåvirkninger; reglerne, der bygger på den såkaldte logistiske diskriminantanalyse, rummes på et lille kort i lommebogsformat. Det vil nu blive afprøvet i praksis og i studenterundervisningen. Metoden er omtalt ved flere internationale møder og ved postgraduate kurser. Formålet er at bruge disse diagnoseregler til en præliminær opdeling af gulsotpatienter med henblik på den mest hensigtsmæssige videre diagnostiske undersøgelse med ultralyd og røntgenfremstilling af galdegangssystemet (PTC, ERCP). Sideløbende har gruppen på Hvidovre Hospital undersøgt disse undersøgelsesteknikkers ydeevne og risici, og syntesen af overvejelserne er emne for en disputats under udarbejdelse. Vi har indledt et samarbejde med en svensk hepatolog (G. Lindberg, Stockholm), der har arbejdet med de samme spørgsmål, og planlægger et fælles møde med flere tilsvarende europæiske grupper i april 1984 (koord. R. Knill-Jones, Glasgow). Vore erfaringer vil også blive fremlagt i Medicinsk Årbog for 1984. Spørgsmålet om, i hvor høj grad vore regler til præliminær gulsotdiagnose står og falder med kvaliteten af den klinisk-kemiske service, er blevet drøftet ved et internationalt møde for klinisk-kemikere i Uppsala: konklusionen er, at selv grove fejl ikke har nogen uønsket virkning i form af en øgning af antallet af patienter med forkert eller usikker præliminær diagnose. Endelig er de 1000 patienters overlevelse i de første 7 år efter gulsotepisoden blevet analyseret. De principielle aspekter af COMIK-projektet omtales i næste afsnit (Erik Juhl, Peter Matzen, Axel Malchow Møller, m.fl.; J. Hilden, Carsten Thomsen).

Overvejelserne over de principielle aspekter af diagnostik, prognostik og medicinsk beslutningsteori fortsætter, stadig med J.D.F. Habbema, Rotterdam som primær udenlandsk medarbejder. Artiklen om den rolle, forudsætningen om betinget uafhængighed spiller i forbindelse med brugen af Bayes' formel til sandsynlighedsdiagnostik, er under offentliggørelse. Et kritisk indlæg er holdt ved et internationalt møde om beslutningstagning (Groningen) under titlen »Conflicts and Contradictions in Normative Medical Utilistics«, og et af de heri nævnte paradokser, nemlig, at en stor del af litteraturen om medicinsk beslutningstagning bygger på forudsætningen om, at du og jeg kan måle hinandens sygdomsbehag, samtidig med at dette anses for principielt umuligt, er gjort til genstand for en nærmere analyse i en rapport, som adskillige udenlandske eksperter har kommenteret. Gruppens arbejde i de sidste små 10 år er resumeret i en oversigt, der er rundsendt globalt; den omfatter 20 offentliggjorte og 8 endnu ikke offentliggjorte engelsksprogede artikler samt 5 under udarbejdelse; hertil kommer COMIK-projektets planlagte publikationer (J. Hilden).

Et af ovl. J. Bock, Rigshospitalet, ledet projekt vedrørende tilrådeligheden af mindre omfattende kirurgiske indgreb mod carcinoma in situ vulvae fortsætter. En redegørelse for de menneskelige gevinster, som den benyttede forsøgsplan indebærer, sammenlignet med gangse kontrollerede kliniske forsøgsplaner i de kirurgiske specialer, er under revision (J. Hilden).

Vi har indledt lidt af en kampagne for at udrydde visse misforståelser af statistiske begreber og forbedre kvaliteten af de statistiske overvejelser i medicinske originalarbejder. En første kommentarartikel har allerede set dagens lys, og et par mere er på vej (Niels Keiding, J. Hilden).

Debutalderen for den recessivt arvelige sygdom ceroid lipofuscinose (Mb. Spielmeyer-Vogt-Batten) er undersøgt i et landsdækkende søskendemateriale, og ved hjælp af varianskomponentanalyse er det påvist, at søskendeligheden i henseende til debutalderen for synssvækkelse, krampes, hallucinationer, talebesvær og gangændring er stor, tydende på genetiske determinanter. Dog er ligheden ikke med sikkerhed så stor, at man kan slutte, at selve sygdomsgenet varierer fra søskendeflok til søskendeflok. Det ville ellers være af interesse at påvise en eventuel heterogenitet af sygdommen, idet det biokemiske grundlag for aflejring af lipofuscin i nervesystemet er ukendt og således kan være heterogent (Hans Lou, Kirsten Kristensen, J. Hilden).

Herudover er der ydet konsultativ bistand (af få timers varighed) til forskellige læger i forbindelse med deres forskningsprojekter (Arne Nielsen, Jørgen Hilden, Kirsten Fenger).

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:

Biering-Sørensen, F., Hilden, J., Biering-Sørensen, K.: Breast-feeding and infant health in Copenhagen 1941-1972. Danish Medical Bulletin 30/1, s. 36-41, København 1983.

-, Thomsen, C.E.: Lænderygbesvær blandt hospitalportører. Ugeskrift for Læger 145(37), s. 2884-88, København 1983.

Brünner, N., Spang-Thomsen, M., Vindeløv, L.L., Nielsen, A.: Effect of 17 β -estradiol on growth curves and flow cytometric DNA distribution of two human breast carcinomas grown in nude mice. Br.J.Cancer 47, s. 641-47, London 1983.

Clemmensen, O.J., Bendtzen, K., Andersen, V., Wulf, H.C., Niebuhr, E., Thomsen, K., Bendixen, G.: Lymphocyte function and chromosome aberrations in patients with early mycosis fungoides and parapsoriasis en plaques. The Journal of Investigative Dermatology 81, s. 308-13, U.S.A. 1983.

Eiberg, H., Mohr, J., Nielsen, L.S.: Aminolevulinatdehydrase: Synteny with ABO-AK1-ORM (and assignment to chromosome 9). Clinical Genetics 23, s. 150-54, København 1983.

-, Mohr, J., Nielsen, L.S.: Indication of linkage between the PEPD locus and the C3-Le-DM-Se-Lu linkage group (and support for assignment of this group to chromosome nr. 19). Clinical Genetics 23, s. 228, København 1983.

-, Mohr, J., Nielsen, L.S.: Genetics and linkage relationships of the C3 polymorphism: Discovery of C3-Se linkage and assignment of LES-C3-D-M-Se-PEPD-Lu synteny to chromosome 19. Clinical Genetics 24, s. 159-70, København 1983.

Gelpke, G.J., Braakman, R., Habbema, J.D.F., Hilden, J.: Comparison of outcome in two series of patients with severe head injuries. J. Neurosurg 59, s. 745-50, Hanover, New Hampshire 1983.

Habib, Z., Eiberg, H.: Determination of common haptoglobin phenotypes in Egyptians and Danes by means of non-carcinogenic stain reagents. Hereditas 98, s. 219-23, Landskrona 1983.

Hasholt, L., Sørensen, S.A.: Microfluorometric measurements of alfa-galactosidase in fibroblast microcultures from Fabry hemi- and heterozygotes. Clinical Genetics 23/3, s. 232, København 1983.

-, Sørensen, S.A.: Con - A - mediated binding and

- uptake of purified α -galactosidase A in Fabry fibroblasts. *Experimental Cell Research* 148, s. 405-11, Academic Press 1983.
- Hilden, J., Biering-Sørensen, K., Biering-Sørensen, F.: Contraceptives and the new trend in breast-feeding – a causal connection? *Journal of tropical pediatrics* 29, s. 40-44, Oxford 1983.
- , Keiding, N., Christensen, E., Juhl, E., Tygstrup, N.: Negative randomiserede kliniske undersøgelser og fortolkningen af sikkerhedsintervaller. *Ugeskrift for Læger* 145, s. 2443-45, København 1983.
- Husum, B., Niebuhr, E., Wulf, H.C., Nørgaard, I.: Sister chromatid exchanges and structural chromosome aberrations in lymphocytes in operating room personnel. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 27, s. 262-65, Sverige 1983.
- , Wulf, H.C., Niebuhr, E.: Sister chromatid exchanges in humans exposed to inhalation anaesthetics. Mutagens in our environment, Vainio, H. and Sorsa, M., s. 465-70, USA 1982.
- Jersild, C., Nielsen, L.S., Svejgaard, A.: HLA and IGA Deficiency in Blood Donors. *Tissue Antigens* Vol. 21, s. 80, Munksgaard, København 1983.
- Levi, H., Nielsen, A., Ursin, C.: Cell Kinetics in the Epidermis of the Toad *Bufo bufo bufo* (L) after Partial Hypophysectomy followed by Corticotrophin Treatment (an Autoradiographic Study). *Comp. Biochem. Physiol* 75A, s. 51-55, Great Britain 1983.
- Madsen, H., Nielsen, L.S., Sørensen, S.A.: An association study of Huntingtons disease and HLA. *Journal of Medical Genetic* s 19/6, s. 452-54, London 1982.
- , Nielsen, L.S., Sørensen, S.A.: Genetic markers in Huntigton's disease. An association study on Danish patients. *Hereditas* 99/2, s. 305-07, Sverige 1983.
- Niebuhr, E.: Cri du chat syndromet. Bidrag til belysning af epidemiologiske, symptomatologiske og cytogenetiske forhold med henblik på diagnose og profylakse. Danmark 1982, 92 s.
- Nielsen, L.S., Eiberg, H., Mohr, J.: Another case of a lymphocytotoxic antibody with blood group A₁Le^b b and A Le^d associated specificity. *Tissue Antigens* vol 21:3, s. 177-83, Munksgaard, København 1983.
- Spang-Thomsen, M., Vindeløv, L.L., Nielsen, A.: Effect of x irradiation on a heterotransplanted human colonic carcinoma before and after a change in the cellular DNA content. *Radiation Research* 93, s. 299-311, Academic Press. New York 1983.
- Sørensen, S.A., Hasholt, L.: Attitudes of persons at risk for Fabry's disease towards predictive tests and genetic counselling. *J. Biosoc. Sci.* 15, s. 89-94, London 1983.
- , Hansen, M.S.: Carrier detection and genetic counselling in a family with a case of Wiskott-Aldrichs syndrome. *Clinical Genetics* 23/3, s. 247, København 1983.
- , Jensen, O.A., Klinken, L.: Familial aggregation of neuroectodermal and gastrointestinal tumors. *Cancer* 52, s. 1977-80, USA 1983.
- Tabor, A., Andersen, O., Lundsteen, C., Niebuhr, E., Sardemann, H.: Interstitial deletion in the "Critical Region" of the Long Arm of the X chromosome in a mentally retarded boy and his normal mother. *Human genetics.* 64, s. 196-99, Berlin-Heidelberg 1983.
- Wandall, A., Svendsen, A.: The Synaptonemal Complex Karyotype from spread Spermatocytes of a Dipteran. *Can. J. Genet. Cytol.* 25, s. 361-69, Canada 1983.
- Wulf, H.C., Husum, B., Niebuhr, E.: Sister chromatid exchanges in smokers of high-tar cigarettes, low-tar cigarettes, cheroots and pipe tobacco. *Hereditas* 98, s. 225-28, Sverige 1983.

Kirsten Fenger

2: Institut for Medicinsk Mikrobiologi

Historie:

I 1883 blev verdens første lærestol i bakteriologi oprettet ved Københavns Universitet. Æren for denne nyskabelse inden for det medicinske fakultet må i høj grad tilskrives bakteriologen Carl Julius Salomonsen (1847-1924), der havde ydet en stor og original indsats inden for den gryende medicinske bakteriologi. Det var derfor naturligt, at han fik tildelt professoratet, da der i 1893 ved Københavns Universitet blev oprettet et professorat i almindelig patologi, som fik til huse i det gamle kemiske laboratorium i Ny Vestergade 11.

C.J. Salomonsen havde i høj grad øje for det nye fag i alle dets aspekter og ønskede det placeret som et hovedfag, der foruden bakteriologi skulle omfatte parasitologi og ikke mindst patologisk fysiologi. Dette kom til at afspejle sig i undervisningen, hvori der foruden kurser i bakteriologi og parasitologi fra 1898 indgik et eksperimentelt kursus i patologisk fysiologi omhandlende bl.a. emner fra blodets og kredsløbets patologi og betændelsesreaktioner.

I begyndelsen af 90'erne påvistes difteritoksinet og den beskyttende effekt af antitoksisk serum, og C.J. Salomonsen fulgte disse banebrydende iagttagelser op. I sit laboratorium i Ny Vestergade indrettede han i 1895 to små lokaler til en serumterapeutisk afdeling, som fik til opgave dels at fremstille antidifteritisk serum til gratis brug for danske sygehuse og læger, dels at igangsætte undersøgelser over den nye

immunitetslære. Denne afdeling udskiltes i 1902 som et selvstændigt institut, Statens Seruminstitut. I 1910 flyttede C.J. Salomonsen med sit universitetsinstitut til en ny opført bygning på Juliane Maries Vej, hvor instituttet stadig har til huse.

I 1920 blev professoratet overtaget af Oluf Thomsen (1878-1940). O. Thomsens serologiske kundskaber blev en vigtig faktor i den betydelige videnskabelige aktivitet, som udfoldedes på instituttet i de følgende år, og som gav sig udslag i en imponerende række artikler og afhandlinger. O. Thomsens serologiske blodtypeforskning omfattede metodologiske studier, påvisning af blodtyper, samt store undersøgelser over blodtypernes arvelighed, og sammen med sine medarbejdere bidrog han med værdifulde arbejder inden for mikrobiologi, arvepatologi, endokrinologi og vævsdyrkning.

Den arvebiologiske forskning på Institut for almindelig patologi kom til at danne grundlaget for universitetets institut for human arvebiologi og eugenetik.

Efter O. Thomsens død overtog Kai Adolf Jensen (1894-1971) i 1941 professoratet i almindelig patologi.

K. A. Jensen var først og fremmest bakteriolog, og især tuberkulosen var genstand for hans videnskabelige interesse. Han nåede frem til at sammensætte et substrat, der viste sig særdeles velegnet til dyrkning af tuberkelbaciller, ikke mindst fordi det muliggjorde en vigtig diagnostisk skelnen mellem forskellige typer af disse bakterier. Dette fik bl.a. betydning for de landsomfattende undersøgelser, der blev iværksat for at udrede tuberkulosis epidemiologi. Hans meget store viden om denne sygdom blev både her i landet og på internationalt plan udnyttet i bekæmpelsen af tuberkulosen.

Også inden for et andet felt, fremstillingen af penicillin, formåede K.A. Jensen at omsætte laboratoriemæssige erfaringer til frugtbar praksis. Under den anden verdenskrig, da Danmark var afskåret fra at få forsyninger af det nye uovertrufne antibakterielle middel, lykkedes det K.A. Jensen, at isolere en penicillinproducerende skimmelsvamp i sit laboratorium, og efter et vanskeligt oprensningsarbejde foretaget i samarbejde med Løvens kemiske Fabrik, kunne det danske penicillinpræparat frigives til brug i 1943.

Med baggrund i den forskning, der i de næste to dekader blev udført på institut for almindelig patologi, oprettedes i 1956 Institut for eksperimentel medicin og i 1964 Proteinlaboratoriet.

Som følge af oprettelsen af datterinstitutterne og den kraftige vækst i det mikrobiologiske fagområde, specielt inden for den kliniske bakteriologi, virologi, herunder den kliniske virologi, immunologien og immunpatologien, blev moderinstituttets arbejdsområde, kort efter Mogens Volkerts (1913-) overtagelse af professoratet i 1965, begrænset til medicinsk

mikrobiologi og fik derfor i 1967 sit navn ændret til det nuværende.

Instituttet undergik i slutningen af 60'erne en omfattende modernisering; apparaturparken blev fornyet og medarbejderstaben udvidet, og i de følgende 15 år har instituttet inden for de nævnte grenspecialer formået at skabe en forskning, der har påkaldt betydelig international anerkendelse. Fra instituttet er der i dette tidsrum udgået 12 disputater, og 9 videnskabelige medarbejdere har fået chefstillinger ved andre laboratorier.

Udover at arbejde som et forsknings- og undervisningsinstitut, har Institut for Medicinsk Mikrobiologi indtil 30. juni også haft som opgave at fungere som et klinisk mikrobiologisk serviceinstitut for Rigshospitalet m.fl. Som følge af vanskeligheder med at få denne funktion indpasset i universitetsregi, blev den pr. 1. juli 1983 overdraget til Statens Seruminstitut.

Stab:

Professor: Mogens Volkert (afgået). Lektorer: K. Bro-Jørgensen (fratrådt), P. C. Grauballe, Bente Langvad Hansen, Jette Hesse (fratrådt), afd.leder Allan Hornsleth, Niels Husby (fratrådt), Tage Justesen (fratrådt), Lise Lundberg, Ole Marker, Bodil Norrild, afd.leder Ib Rode Pedersen, Jens Scheibel (orlov), O.P. Settnes, Vibeke Thamdrup Rosdahl, René Vejlsgaard (orlov). Adjunkter: Henrik Friis (fratrådt). Forskningsstipendiat: Allan Randrup Thomsen (fratrådt). Kandidatstipendiat: Steen Hoffmann (fratrådt).

Teknisk-administrativt personale: Heltidsbeskæftigede: 24 (heraf 5 fratrådt); 32 timer: 3 (1 tiltrådt 15/9); 30 timer: 3; 24 timer: 1; 20 timer: 5; 17, 14 timer: 2. Praktikanter: 2.

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), infektionsskemi incl. molekylærbiologi (læren om de molekylære processer i såvel mikroorganismerne 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 udlandet forlængst har fået selvstændige institutter; også de mindre specialer inden for

det mikrobiologiske fagområde kan fuldtud sidestillet 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. Både danske og 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 hospitalspatienter 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.

Instituttet har i de senere år haft en betydelig afgang af videnskabelige medarbejdere, alene i år har 10 forladt instituttet (2 heraf har orlov men forventes ikke at komme tilbage), således at staben er reduceret fra 21 til nu 9. Denne store afgang har naturligvis ikke kunnet undgå at influere på instituttets forskningsaktiviteter, idet der ikke samtidig er sket nogen reduktion i omfanget af undervisning og administration.

Forskning:

Bakteriologi:

Penicillinase produktion hos Staphylococcus aureus:

Penicillin resistens hos *Staph. aureus* skyldes oftest, at bakterien danner et beta-laktamase enzym, der nedbryder penicillin. Denne egenskab kan bestemmes dels af ekstra kromosomale stykker DNA, plasmider, dels af det kromosomale DNA. Der er foretaget en undersøgelse af denne egenskabs lokalisation i et større antal stafylokokker med forskellig fag-type, og resistens over for tunge metaller. Det har vist sig, at der er tæt korrelation mellem fag-typen og lokaliseringen. Alle stammer af fag-type 95, og kompleksene 83A og 94, 96, der producerer store mængder penicillinase, har plasmid lokaliseret enzymproduktion, medens stammer af gruppe II, der producerer små mængder penicillinase, har fortrinsvis kromosomal lokalisation.

Der er stor forskel på penicillinase plasmidernes stabilitet. Stammer af fag-komplekset 94,96 har meget stabile plasmider, medens stammer af fag-type 95 er meget ustabile. Der er foretaget sammenligninger mellem disse to plasmidtyper (mag. scient Vibeke Thamdrup Rosdahl).

Bærerfrekvens for beta-hæmolytiske streptokokker gruppe A i almen praksis:

I en etårig multipraksisundersøgelse foretages svælgpodning på ca. 2.000 personer, der ikke aktuelt har eller for nylig har haft halsbetændelse. Hyppigheden af asymptomatisk bærertilstand med beta-hæmolytiske streptokokker gruppe A sættes i relation til køn, alder og årstid (kandidatstipendiat, cand. med. Steen Hoffmann).

Halsbetændelse i almen praksis. Henvendelseshyppighed og -mønster, undersøgelse, diagnose og behandling:

I en etårig multipraksisundersøgelse foretages registrering af halsbetændelsesbetingede henvendelser i almen praksis. Ugentligt opfordres 10 tilfældige praktiserende læger til at deltage. Formålet med undersøgelsen er dels at estimere antallet af henvendelser på lands- og årsplan, dels at analysere sammenhængen mellem klinisk diagnose, anvendelsen af svælgpodning, og ordination af antibiotika ved halsbetændelse sat i relation til variabler, der karakteriserer den enkelte læge (kandidatstipendiat, cand. med. Steen Hoffmann).

Virologi:

Klinisk virologisk afdeling:

Afdelingen har i indværende 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 sygehus Gentofte og Frederiksborg amts centralsygehus i Hillerød.

Undersøgelser over immunologiske parametre ved Respiratorisk Syncytial Virusinfektionen (RSV):

Dette projekt er netop afsluttet og resultaterne offentliggøres i J. med. Virology (in press). Ved hjælp af nye enzymimmunologiske metoder har undersøgelserne anvist supplerende måder til vurdering af denne virusinfektion ved påvisning af IgM antistoffer i nasalsekret og serum, og ved påvisning af IgA antistoffer i nasalsekret (dr. med. Allan Hornsleth).

Påvisning af IgG subklasse-specifikke antistoffer ved RSV infektioner hos mindre børn:

Ved hjælp af monoklonale antistoffer rettet imod de fire forskellige IgG subklasser er det nu muligt at påvise RSV-antistoffer inden for disse subklasser ved hjælp af ELISA metoder (dr. med. Allan Hornsleth i samarbejde med læge Birgitte Friis, børneafdelingen i Hillerød).

Undersøgelse over værdien af antibiotisk behandling ved akutte pneumoni- og bronchitistilfælde hos mindre børn:

Dette projekt, der er udført som en randomiseret undersøgelse hos ca. 130 mindre børn indlagt med nævnte sygdomme, er afsluttet. Resultaterne, der nu vil blive offentliggjort, viser en meget begrænset værdi af behandling med antibiotika hos nævnte patientgrupper, hvor sygdomstilfældene ofte er virus-betingede (dr. med. Allan Hornsleth).

Undersøgelser over rotavirus immunitet og epidemiologi hos børn og voksne:

Disse undersøgelser er i 1983 under afslutning, og resultaterne publiceres i samarbejde med cand. med. Karsten Hjelt, Børneafdelingen, Københavns amts sygehus, Gentofte (lic. med. vet. Per Grauballe).

Karakterisering af rotavirus antigener:

Efter at det i år er lykkedes at adaptere flere humane rotavirus isolater til vævskulturer, vil det nu være muligt at fortsætte arbejdet med karakterisering af rotavirus antigener ved anvendelse af veldefinerede laboratoriestammer til undersøgelser bl.a. ved hjælp af krydset immunoelektroforese og ELISA. Sådanne undersøgelser vil have betydning, bl.a. når og hvis der skal tages stilling til vaccination mod rotavirus betingede diarreer hos børn (lic. med. vet. Per Grauballe).

Udvikling af antistoffer mod gruppeantigenet hos adenovirus:

Idet det har vist sig, at op til 5 % af akutte diarreer hos børn og unge voksne kan være forårsaget af adenovirus, har det været naturligt at videreføre rotavirus undersøgelserne i forbindelse med denne sygdom til også at omfatte adenovirus. I 1983 er kaniner blevet immuniseret med præcipitater af adenovirus, og gruppespecifikke antisera produceret. Det vil således blive muligt at udvide ELISA diagnostikken ved diarre sygdomme til også at omfatte adenovirus (lic. med. vet. Per Grauballe).

Biokemisk virologisk afdeling:

Mæslingevirusinfektioner:

Projektets hovedformål er at undersøge persisterende infektioner med mæslingevirus. Persisterende virusinfektioner er karakteriseret ved, at virus efter en primærinfektion formår at forblive permanent i en celle eller i en organisme uden at destruere cellen men med eventuelle celleforandringer til følge. Celleforandringerne kan medføre, at organismen med sit immunforsvar undrydder de inficerede celler med velkendte sygdomme til følge. Disse sygdomme er ofte lokaliseret til centralnervesystemet og kan være mange år om at udvikle sig. De persisterende mæslingevirusinfektioner udforskes ved hjælp af biokemiske og immunologiske metoder for at klarlægge, hvordan den persisterende infektion etableres og reguleres.

Mæslingeinfektion i vævskulturer følges ved at måle den virale proteinsyntese med immunpræcipitation af virusprotein kombineret med acrylamidgелеlektroforese, immunoblotting, og ELISA antigen/antistof målinger. Til brug for disse målinger i en mere specifik form har vi fremstillet monoklonale antistoffer mod de forskellige mæslingevirus' strukturelle komponenter. Desuden har vi startet med genkloningsforsøg for at fremstille DNA probes, der bruges til at følge den virale RNA syntese. På længere sigt vil vi også kunne fremstille de forskellige virusproteiner i bakterier.

Genkloningsforsøg udføres af dr. scient. Ib Rode Pedersen i samarbejde med en forskergruppe i University of Alberta, Edmonton, Canada, og med Teknologirådets genkloningsgruppe DTH. I samarbejde med overlæge C. H. Mordhorst, ornithoseafd., Statens Seruminstitut udføres IgG, IgM og IgA ELISA antistof undersøgelser af patientsera. Mæslingeantistoffer hos vaccinerede grønlændere måles for at bedømme vaccins effektivitet over en længere periode med henblik på en snarlig indførelse af en generel mæslingevaccination i Danmark. Endelig udføres der undersøgelser af en eventuel sammenhæng mellem mæslinger og dissemineret sclerose i samarbejde med l. reservelæge Ib Zeeberg, neurologisk afd., Rigshospitalet.

Analyse af Herpes simplex virus glykoproteineres syntese, transport og antigenicitet:

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. Projektet omfatter en detaljeret analyse af de post-translationselle modifikationer af glykoproteinerne,

samt en analyse af glykoproteinernes transport i inficerede celler og integration i disses plasmamembran. Dette søges belyst i forskellige celletyper, humane fibroblaster, neuroner, epitelceller m.m. 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 analyse af humane seras indhold af antistoffer rettet mod HSV-2 proteinerne 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, og cand. med. Christense Stubbe-Teglbjerg).

Karakterisering af Herpes simplex virus-specifikke antistoffer i tårer hos patienter med herpes keratitis:

Vi har vist, at patienter med herpes keratitis producerer HSV-specifikke antistoffer, som sekreteres i tårrevæsen. 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. Det er vigtigt at udforske betydningen af denne type antistoffer for eliminering af virus fra en aktiv læsion, hvilket igangværende studier af herpes keratitis i kaniner søger at belyse (dr. scient. Bodil Norrild).

Infektionsimmunologi og immunopatologi:

Den eksperimentelle LCM (lymfocytisk choriomeningitis) virusinfektion 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) indsigt i T lymfocytternes helt afgørende betydning for patogenese og forsvar ved virusinfektioner, samt 3) afklaring af årsagerne til den generelle immunsuppression, der ledsager virusinfektioner.

Undersøgelser af T lymfocytters funktioner i den LCM virusinficerede organisme:

Formålet med gruppens 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-celle forstadier, 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 (cand. med. Allan Randrup Thomsen, dr. med. Ole Marker, professor, dr. med. Mogens Volkert i samarbejde med overlæge, dr.med. Klaus Bro-Jørgensen, Statens Serum-institut).

Studier af NK cellers funktion i den LCM virusinficerede organisme:

Undersøgelser af de såkaldte NK (naturlige dræber) 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 (cand. med. Allan Randrup Thomsen i samarbejde med overlæge, dr. med. Klaus Bro-Jørgensen, Statens Serum-institut).

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 intracerebral injektion i mus med det pågældende virus.

Den virusinducerede skade, der fremkaldes på centralnervesystemet, undersøges nøjere. I disse undersøgelser indgår tracerteknik til belysning af skader på blod/hjernebarrierens normale funktion, samt elektronmikroskopiske og immunocytochemiske undersøgelser til belysning af T cellernes forekomst og endotelets tilstand i den fatale syge mus. Det er med disse teknikker for første gang vist, at blod/hjernebarrieren for så vidt angår karrene i meninges og plexus choriodeus er stærkt patologisk ændret i sin funktion ved LCM sygdommen. Den heraf følgende ændrede sammensætning af cerebrospinalvæsen er formentlig en afgørende faktor i den fatale virusin-

fektion i centralnervesystemet (dr. med. Ole Marker i samarbejde med dr. med. Morten Nielsen Patologisk-Anatomisk Institut, og dr. med. N. H. Diemer, Neuropatologisk Institut).

Immunocytokemiske undersøgelser:

Hovedvægten har i det forløbne år været lagt på at videreføre tidligere påbegyndte undersøgelser af autoantistoffer (autoantistoffer er antistoffer, som er rettede mod individets egne vævskomponenter (antigener), og som er potentielt skadelige) hos patienter med 1) dissemineret sclerose og 2) cancer.

Sammenlignet med sera fra bloddonorer indeholder sera fra sclerosepatienter hyppigere antistoffer, som er rettede mod komponenter beliggende i de hypofyseceller, som vides at producere enten væksthormon eller prolaktin. Kun fremtidig forskning kan afgøre, om dette fænomen har nogen betydning for sygdommens udvikling, men en mulighed er, at antistoffer, som reagerer med hormoner, der foruden at forekomme i hypofysen også forekommer i hjernen, af ukendte årsager finder vej til hjernen og her via reaktion med disse hormoner foranlediger den destruktion af hjernevæv, som er karakteristisk for dissemineret sclerose.

Autoantistoffer mod hypofysecellekomponenter har ligeledes kunnet påvises hos enkelte patienter med lungecancer. Her er det dog endnu ikke lykkedes at identificere den celletype, antistofferne reagerer med. Kun for en enkelt patients vedkommende er det vist, at det drejer sig om ACTH celler, og at antistofferne er rettet mod ACTH.

Sammenholdt med de resultater, andre forskere i disse år fremviser i basal cancerforskning (vedr. oncogener), er det vanskeligt at se, hvilken eventuel primær rolle, i relation til cancer, autoantistoffer mod regulatoriske hormoner kan spille. Der er dog mange aspekter i autoimmunitet, som ikke forstås, og der er vide kliniske perspektiver i det fænomen, at der kan forekomme autoimmunitet imod regulatoriske principper (cand. scient. Bente Langvad Hansen i samarbejde med Georg Nørgaard Hansen, Claus Hagen, Mogens Hansen, Lotte Hummer, Poul Brodersen og Arne Møller).

Allergi:

Indavl avl 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:

Immunogenetiske undersøgelser på indavlede marsvin:

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- og F₂-hybriderne, samt hos afkommet fra tilbagekrydsningsavl til begge parentalstammerne er undersøgt.

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 de kendte marsvinestammer 2 og 13. Disse alloantisera anvendes ved denne typning.

Til den mere detaljerede beskrivelse af marsvinets vævstypesystem er der fremstillet murine monoklonale antistoffer mod klasse I og klasse II antigener.

Der er påvist forskelle i det specifikke immunrespons over for polypeptider hos de to indavlede marsvinestammer (cand. pharm. Lise Lundberg i samarbejde med civilingeniør M. Magnusson og cand. med. C. Koch, Statens Seruminstitut, og C. Bertelsen).

Ved de omfattende krydsningsforsøg er der fastslået dels sammenhæng mellem vævstype og specifikt immunrespons, dels arvemæssig kobling mellem disse markører og astmaegenskaben (cand. pharm. Lise Lundberg i samarbejde med cand. scient. J. Thorn Clausen, dr. phil. J. V. Spærck, Statens Seruminstitut, og dr. med. O. Werdelin, Patologisk-anatomisk Institut).

Undersøgelser over det immunologiske grundlag for eksperimentel astma hos indavlede marsvin med særligt henblik på det cellulære immunapparats regulerende funktion:

Disse undersøgelser fortsætter, og der er yderligere iværksat et samarbejde med en forskergruppe i Uppsala ved professor B. Björkstén med særligt henblik på studiet af lymfocytfunktion, mastcelleproliferation og indvirkningen af delayed-type-hypersensitivitet på udviklingen af lungeatopien i de forskellige marsvinestammer (cand. pharm. Lise Lundberg i samarbejde med cand. scient. J. Thorn Clausen, dr. phil. J. V. Spærck, Statens seruminstitut, og dr. med. O. Werdelin, Patologisk-anatomisk Institut).

Endelig skal nævnes pilotforsøg med ovalbuminsensibiliserede marsvin med henblik på anvendelse af disse til undersøgelse af stoffer med (mulig) antiastma-virkning (cand. pharm. Lise Lundberg).

Parasitologi:

Forekomst af Pneumocystis carinii:

Indsamling og undersøgelse af et humant materiale er afsluttet, og en foreløbig rapport afgivet ved »8. Scottish-Scandinavian Conference on Infectious Diseases« i Tammerfors, Finland, juni 1983 (cand.

med. vet. O. Settness i samarbejde med cand. med. Jørgen Genner).

Seroepidemiologiske undersøgelser er påbegyndt.

Genetisk resistens mod Marek's Disease:

Undersøgelserne er fortsat (cand. med. vet. O. Settness i samarbejde med professor, dr. med. Morten Simonsen, Institut for eksperimentel immunologi).

Rejser:

Dr. scient. Bodil Norrild har været inviteret gæsteforlæser ved International Conference on immunobiology and prophylaxis of human herpes virus infections, Fort Lauderdale, USA.

Dr. scient. Ib Rode Pedersen har været på studieophold juli-sept. ved Dept. of Medicine, University of Alberta, Edmonton, Canada.

Mag. scient. Vibeke Thamdrup Rosdahl har i 14 dage i sept./okt. undervist i klinisk mikrobiologi ved et WHO/DANIDA kursus afholdt i Kunmin, Kina.

Gæster:

Cand. med. Allan Randrup Thomsen har arbejdet på instituttet som forskerstipendiat betalt af Michælens Fonden.

Andet:

Dr. scient. Bodil Norrild har været officiel opponent ved dr. med. Niels Strandberg Pedersens forsvar af sin disputats: Treponemal antigens and their use in syphilis serological tests.

Dr. scient. Bodil Norrild er medlem af Det videnskabelige Udvalg, Kræftens Bekæmpelse.

Publikationer:

Bjerrum, O.J., Bjerrum, P.J., Larsen, K.P., Norrild, B., Bhakdi, S.: Immunoprecipitable protein antigens of the human erythrocyte membrane. *Electroimmunochemical Analysis of Membrane Proteins*, Bjerrum, Ole J., s. 173-200, Amsterdam 1983.

Braun, D., Pereira, L., Norrild, B., Roizman, B.: Application of denatured, electrophoretically separated, and immobilized lysates of herpes simplex virus-infected cells for detection of monoclonal antibodies and for studies of the properties of viral. *J. Virol* 46, s. 103-12, 1983.

Clausen, J.T., Lundberg, L., Spärck, J.V.: Characterization of two strains of selectively bred guinea pigs 3. Homocytotropic antibodies in guinea pig lines with high or low susceptibility to respiratory anaphylaxis. *Acta path. microbiol. immunol.*

scand. Sect. C 91, s. 377-82, København 1983.

Friis, H., Scheibel, J., Justesen, T., Plesner, A., Lind, K.: *Mycoplasma hominis septicaemia*. *British Medical Journal* 286, s. 2013-14, 1983.

Hansen, B.L., Hansen, G.N., Hagen, C., Brodersen, P.: Autoantibodies against pituitary peptides in sera from patients with multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology* 5 nr. 2, s. 171-83, Elsevier 1983.

-, Hansen, M., Hansen, G.N., Hummer, L.: Demonstration of autoantibodies against ACTH in serum from a patient with cancer of unknown origin. *Acta path. microbiol. immunol. Scand. Sect. A* 91, s. 489-91, Munksgaard 1983.

Hesse, J., Ibsen, K.K., Krabbe, S., Uldall, P.: Prevalence of Antibodies to Epstein-Barr Virus (EBV) in Childhood and Adolescence in Denmark. *Scand J. Infect Dis* 15, s. 335-38, Stockholm 1983.

Krebs, H.J., Norrild, B.: Quantitation and estimation of cooperation between target-binding sites in natural and antibodydependent cell-mediated cytotoxicity by use of a mathematical transformation. *Scand. J. Immunol.* 17, s. 123-28, 1983.

Meignier, B., Norrild, B., Roizman, B.: Colonization of murine ganglia by a superinfecting strain of herpes simplex virus. *Infect Immunity* 41, s. 702-08, 1983.

Moesgaard, F., Nielsen, M.L., Justesen, T.: Experimental Animal Model of Surgical Wound Infection Applicable to Antibiotic Prophylaxis. *Eur. J. Clin. Microbiol. No. 5*, s. 459-62, 1983.

Nielsen, O.H., Hjelt, K., Krasilnikoff, P., Justesen, T., Rasmussen, S.N.: Pediatric Tube System for Collection of Uncontaminated Jejunal Juice. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2, s. 483-86, 1983.

Olofsson, S., Norrild, B., Andersen, Å., Pereira, L., Jeansson, S., Lycke, E.: Populations of herpes simplex virus glycoproteins gC with and without affinity for the N-acetyl-galactosamine specific lectin of *helix pomatia*. *Arch of Virology* 76, s. 25-38, 1983.

Pedersen, I.R.: Crossed immunoelectrophoresis of measles virus proteins. *Electroimmunochemical Analysis of Membrane Proteins*, O.J. Bjerrum, s. 409-18, Amsterdam, New York, Oxford 1983.

Rasmussen, S.N., Nielsen, O.H., Justesen, T., Jacobsen, I., Lave, J., Magid, E.: Comparison of an Open and a Closed Tube System for Collection of Jejunal Juice. *Scand. J. Gastroenterol* 18, s. 353-57, 1983.

-, Nielsen, O.H., Jacobsen, I., Lave, J., Justesen, T.: Tube for Sampling of Uncontaminated Small-Bowel Juice. *Scand. J. Gastroenterol* 18, s. 359-63, 1983.

Rosdahl, V.T., Rosendal, K.: Correlation of penicil-

linase production with phage type and susceptibility to antibiotics and heavy metals in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Medical Microbiology* Vol 16 no 4, s. 391-99, Oxford 1983.

- : Antimicrobial Susceptibility Testing. Manual for Laboratory Investigations of Acute Enteric Infections, World Health Organization, s. 24-31, Genève 1983.

Sørensen, M., Jørgensen, P.N., Lundberg, L.: Characterization of two strains of selectively bred guinea pigs. 1. Skin transplantation experiments and screening for erythrocyte enzyme polymorphism. *Acta path. microbiol. immunol. scand. Sect. C* 91, s. 181-85, København 1983.

Ole Marker

3: Den dermatologiske Samling

Historie:

Instituttet er oprettet 1939 ved testamentarisk gave efter professor i dermatologi og venerologi ved Københavns universitet, dr.med. Carl Rasch.

Stab:

Professor: Gustav Asboe-Hansen. Eksterne lektorer: Susanne Ullman, Johannes Kjeldstrup Kristensen. Kliniske lektorer: L. Secher, T. Mortensen, J. Verdich, T. Karlsmark. Kliniske assistenter: J. Serup, L. Hendel, M. Engelhart. Kandidatstipendiat: G. Lykkesfeldt. Gæsteforsker: Motoi Oguchi, Japan.

Afdelingens ansatte har i nogen udstrækning holdt foredrag ved hospitaler og institutter i ind- og udland.

Medarbejderne har videnskabeligt behandlet og publiceret emner indenfor klinisk dermatologi og venerologi, mesenkymologi, dermatopatologi, elektronmikroskopi, biokemi, immunologi, endokrinologi, infektionsdermatologi og mykologi.

Forskerne har stadigt samarbejde med universiteter og forskningscentre i udlandet.

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 Monatsschrift*, *International Psoriasis News Bulletin*, *Journal of Cutaneous Pathology*, *Metabolic*, *Pediatric and Systemic Ophthalmology*.

Forskning:

Behandling af generaliseret sklerodermi med hæmmere af bindevævsnydannelse:

Patienter lidende af bindevævssystems sygdommen sklerodermi fra Danmark, Belgien, Italien, Jugoslavien, Norge, Singapore, Sverige, Tyskland, USA indlægges med regelmæssige, overvejende halvårige mellemrum til kontrol med kvantitative og semikvantitative, kliniske, fysiske og kemiske målemetoder, som oplyser om sygdomsaktivitet, prognose og resultat af behandling med hæmmere af bindevævsnydannelse (S. Aggestrup, T. Ammitzbøll, G. Asboe-Hansen, B. Brun, K.-L. Dirksen, H.K. Hagdrup, L. Hendel, T. Kobayasi, J.K. Kristensen, R. Møller, H.V. Nielsen, J. Serup, L. Serup).

Lokaliseret sklerodermi (Morphea):

Projektet har til formål at beskrive morfæa klinisk, strukturelt og biokemisk samt undersøge sygdommen ved en række fysiske målemetoder potentielt egnede til kvantitering af sklerodermi. Undersøgelserne skal tillige give mulighed for en diskussion af patogenesen.

Følgende delundersøgelser indgår: Biokemisk analyse af kollagen i huden. Analyse af kollagenudskillelsen i urinen. Analyse af glykosaminoglykaner i huden. Ultrastrukturen af nerver. Ultrastrukturen af blodkar. Måling af hornhindens tykkelse. Måling af blodflow. Måling af tykkelsen af sklerotiske plaques med højfrekvent ultralyd. Måling af tykkelsen af pigmenterede hudområder ved morfæa med samme. Måling af svedkirtelfunktion, dels kvantitativt, dels ved aftryksteknik og tælling af »porer«. Klinisk opfølgelse af patienter med forskellige former for lokaliseret sklerodermi: lineære, plaques inkl. generaliserede. (J. Serup, T. Ammitzbøll, R. Møller, T. Kobayasi, J.K. Kristensen).

Raynaud's syndrom: Patofysiologi, diagnose og behandling:

Patofysiologien er uafklaret, men hos flertallet er der en associeret sygdom, oftest bindevævssygdom. For at komme patofysiologien nærmere og kunne registrere en behandlingseffekt er det nødvendigt med en standardiseret kuldeprovokation under samtidig registrering af distal gennemblødning.

Et laboratorium til dette formål er opbygget. Man er i stand til, under standardiseret kuldepåvirkning, at undersøge den distale cirkulation ved hjælp af blodtryksmåling, Laser-Doppler flowmetri og Xenon¹³³ udvaskning. Præliminære behandlingsforsøg med nifedipin har været lovende og andre nyere vasodilatorer afprøves. (M. Engelhart, J.K. Kristensen).

Leukotriener og den allergiske inflammation:

Under anvendelse af 2 simultant applicerede metoder til måling af hudens gennemblødning undersøges den lokale effekt af prostaglandinerne og leukotrienerne hos normale samt patienter med allergiske sygdomme. Specielt har undersøgelserne i 1983 drejet sig om at finde frem til medikamenter, der hæmmer den målte reaktion. (J.K. Kristensen, H. Bisgaard).

Mave/tarmkanalens forhold ved progressiv systemisk sklerose (PSS):

Undersøgelser af bindevævsindholdet i mave/tarmkanalens slimhinder. Optagelsen (absorptionen) af penicillamin fra mave/tarmkanalen hos PSS-patienter. Cellefornylse i tyndtarmslimhinden hos PSS-patienter. Spiserørsfunktioner hos PSS-patienter. Mave/tarmhormonernes forhold hos PSS-patienter. Elektronmikroskopi af tyndtarmslimhinden hos PSS-patienter. Elektronmikroskopi af tyndtarmslimhinden hos PSS-patienter. Bugspytkirtlens funktion hos PSS-patienter. (L. Hendel, T. Ammitzbøll, S. Aggestrup, T. Kobayasi, M. Petri, J. Fahrenkrug, K. Dirksen).

Ehlers-Danlos' syndrom:

Biopsier fra patienter med cutis hyperelastica af otte forskellige varianter studeres biokemisk og elektronmikroskopisk. Indtil nu er ingen diagnostiske biokemiske abnormiteter fundet. Ultrastrukturen har ikke vist patognomoniske forandringer, men taget som helhed kan forandringerne støtte eller udelukke en klinisk mistanke om diagnosen. Ultrastrukturen kan ikke alene differentialdiagnosticere kliniske varianter. (T. Kobayasi, M. Oguchi, G. Asboe-Hansen).

Steroidsulfatase og recessiv X-bunden ichthyosis:

Biokemiske, genetiske, endokrinologiske og kliniske studier vedrørende dette enzym gennemføres. Mangel på enzymet forårsager sygdommen recessiv X-bunden ichthyosis (en form for fiskehud). Man har udviklet metoder til prænatal diagnostik, afløsning af de anlagsbærende kvinder, og til differentialdiagnostik af selve sygdommen overfor andre lidelser med lignende karakteristika. Man har udviklet en ny behandlingsform, en krøm med 10 % kolesterol, som har god behandlingsmæssig effekt mod den skældannelse, som patienterne lider af ved denne hudsygdom. Elektronmikroskopiske undersøgelser af huden studeres. (G. Lykkesfeldt, H. Høyer, M. Damkjær Nielsen, P. Bennett, B. Svenstrup, A. Lykkesfeldt, N.E. Skakkebæk, F. Brandrup, H. Ibsen, T. Kobayasi).

Behandling af prurigo nodularis Hyde med talidomid:

Talidomid er fundet særdeles effektivt i behandlingen af hudsygdommen prurigo nodularis Hyde, en overordentlig stærkt kløende hudsygdom. Ved neurologiske og neorofysiologiske undersøgelser er fundet tegn på begyndende polyneuropati ved totaldoser over 50 g, hvorfor behandlingen indtil videre har måttet opgives. (H. Høyer, G. Asboe-Hansen, C. Hertel Wulff, H. Brodthagen).

Det humorale immunrespons på ringorm i hårbunden hos børn:

Ringorm i hårbunden (tinea capitis) forekommer overvejende hos børn og forårsages af zoofile dermatofytter (kalve- og katteringorm).

Undersøgelser af serum fra nu ca. 30 børn ved hjælp af krydset immunoelektroforese (CIE) med intermediær gel har vist, at IgG antistoffer produceres i de fleste tilfælde af tinea capitis, specielt de stærkt inflammatoriske (Kerion Celsi). IgG antistoffer kan være en medvirkende årsag til den spontane ophelelse ved disse follikulære affektioner.

Krydset radio-immunoelektroforese (CRIE) anvendes til undersøgelse for IgE antistoffer overfor zoofile dermatofytter. Der er indtil nu undersøgt 10 børn med tinea capitis med negativt resultat. (E. Svejgaard, N. Veien, K. Kaaber, A. Otkjær Nielsen, H. Løwenstein).

Antigene strukturer i pityrosporum ovale, orbiculare og pachydermatis:

Pityrosporum orbiculare er en gærsvamp, der menes at være årsagen til pityriasis versicolor. Morfologisk er P. orbiculare og P. ovale nært beslægtede og findes begge som saprofyter på seborrhoisk hud. Spørgsmålet er om deres antigene strukturer overlapper hinanden så meget, at der er tale om den samme svamp.

Ved hjælp af antigenekstrakter, specifikke immunsæra fra kaniner og CIE, linie- og tandemelektroforese er der påvist et udtalt antigen fællesskab mellem alle tre pityrosporum species. Dog er det også muligt at påvise enkelte individuelle antigener. Yderligere undersøgelser med forskellige stammer fra hver species er planlagt. (E. Svejgaard, J. Færgemann).

Antimykotisk sensibilitetsundersøgelse af dermatofytter ved behandlingsresistent dermatofytose:

Med en mikrokultur-metode under anvendelse af flydende medium og spektrofotometrisk defineret inoculum vil det være muligt at relatere in vivo og in vitro resistens overfor et antimykotikum. Metoden er under udarbejdelse. (E. Svejgaard).

Forekomsten af fodsvamp hos unge mænd før og efter militærtjeneste:

Formålet er at undersøge 1) hyppigheden af fodsvamp før og efter militærtjeneste og 2) om der er en sammenhæng mellem atopi og fodsvamp. 700 unge mænd, der i henholdsvis august 1982 og januar 1983 påbegyndte uddannelse til Livgarden i Sandholmlejren, er indgået i undersøgelsen, som omfatter anamnesticke oplysninger vedrørende atopi og fodsvamp, objektiv vurdering og mykologisk undersøgelse. (E. Svejgaard, J. Christoffersen, H.M. Jelsdorff).

Elektroepilationsbehandling af overflødig hårvækst hos kvinder:

Otte kvinder har fået foretaget hårfjernelse i ansigtet ved hjælp af elektrisk pincet. De fjernede hår blev talt, og ca. 6 måneder senere blev hårene i samme hudområde fjernet med pincetten. Antallet af fjernede hår var det samme ved de to behandlinger, og metoden derfor fundet uegnet til permanent hårfjernelse. (J. Verdich).

Diprolenebehandling af psoriasis:

Tres patienter med psoriasis er blevet behandlet med enten diprolenecreme eller dermovatcreme i en dobbelt-blind undersøgelse over 14 dage. Diprolenecreme og dermovatcreme blev fundet lige effektive og sikre til behandling af psoriasis med moderat udbredning. (J. Verdich, T. Karlsmark).

Diagnosticering af gonorrhoe ved hjælp af Gonozyme Test:

For at undersøge sensitiviteten af specificiteten af en enzym-immunoassay til påvisning af gonokok-antigen blev 1588 prøver taget fra urethra eller cervix hos patienter, der henvendte sig til undersøgelse for venera, testet. 2 % af prøverne gav et resultat afvigende fra den almindelige dyrkning for gonokokker. Sensitiviteten og specificiteten af Gonozyme testen er således vurderet som tilfredsstillende. (J. Verdich, I. Lind, L. Bertelsen, O. Birkov, T. Karlsmark, K. Weismann).

Human syfilis belyst ved elektronmikroskopi:

Projektet bygger på hudbiopsier fra patienter med klinisk forskellige former for syfilis i 1. og 2. stadium. Der tilstræbes en karakteristisk af de ultrastrukturelle forandringer i den syfilitiske vævsreaktion, herunder fagocytose, samt undersøgelse af treponemernes relation til specielt kar- og nervevæv. Desuden arbejdes med *T. pallidum* isoleret fra humane væv med henblik på belysning af ultrastrukturen og sammenligning med ultrastrukturen hos apatogene treponem-stammer. (L. Secher, T. Kobayasi).

Ultrastrukturelle forandringer i lokaliseret sklerodermi (morphæa). (T. Kobayasi, J. Serup, G. Asboe-Hansen).

Ultrastrukturen ved Pseudo-Kaposi sarkom. (L. Secher, K. Weismann, T. Kobayasi).

Huden hos grønlandske mumier. (T. Kobayasi, T. Ammitzbøll, G. Asboe-Hansen).

Juvenilt xanthogranulom. Elektronmikroskopiske undersøgelser. (T. Mortensen, K. Weismann, T. Kobayasi).

Leucoderma syphiliticum. (L. Secher, K. Weismann, T. Kobayasi).

Erythromelanositis follicularis. (B. Hansted, T. Kobayasi, G. Asboe-Hansen).

Basallamina i basocellulære carcinomer. (M. Petri, T. Kobayasi, G. Asboe-Hansen).

Effekten af A-vitaminsyre (Tigason) på hud. Undersøgelser af ultrastruktur. (C. Graudal, T. Kobayasi).

Dermale ændringer ved necrobiosis lipoidica. (C. Graudal, T. Kobayasi).

Immunhistokemiske undersøgelser af forskellige typer af kollagen ved bindevævssygdomme. (T. Karlsmark, M. Oguchi, C. Graudal).

Anti type IV kollagen i sklerodermisk hud. (T. Kobayasi, G. Asboe-Hansen).

Dannelsen af basallamina i hudorgankulturer. (M. Oguchi, T. Kobayasi).

Påvirkning af keratinocytter med epidermal growth factor. Studier med EGF-antiserum og elektronmikroskopi. E. Nexø, T. Kobayasi).

Publikationer:

Bisgaard, H., Kristensen, J.K., Søndergaard, J.: The effect of leukotrienes C₄ and D₄ on microcirculatory flow in humans. British Journal of Dermatology 109, Suppl. 25, s. 124-25, Sverige 1983.

Brun, B., Serup, J., Hagdrup, H.: Radiological changes of the hands in progressive systemic sclerosis. Acta derm.-venereol (Stockh.) vol.63, s. 349-52, Sverige 1983.

Dahl, M.V., Ullman, S., et al.: Usefulness of direct immunofluorescence in patients with lupus erythematosus. Archives of Dermatology 119, s. 1010-15, USA 1983.

Engelhart, M., Kristensen, J.K.: Evaluation of cutaneous blood flow responses by ¹³³ xenon washout and a laser-doppler flowmeter. Journal of investigative Dermatology vol. 80, s. 12-15, USA 1983.

Foged, E., Ullman, S., et al.: A randomized trial of etretinate (Tigason^(R)) in palmoplantar pustulosis. Dermatologica 166, s. 220-23, Schweiz 1983.

Hagdrup, H.K., Serup, J., Tvedegaard, E.: Does long-term treatment with D-penicillamine alter calcium and phosphorus metabolism in patients with systemic sclerosis. Acta dermato-venereologica 63, s. 447-49, Sverige 1983.

- Hansted, B., Reymann, F.: Antiandrogenbehandling af terapiresistent acne vulgaris hos kvinder. *Månedsskrift for praktisk lægegerning* vol. 61, s. 97-102, Danmark 1983.
- Henriksen, O., Bülow, J., Kristensen, J.K.: Local tissue temperature: An important factor for regulation of blood flow in peripheral tissue during indirectly induced hyperthermia. *Thermal Regulation*, 1983.
- Heyn, J., Hey, H., Jans, H., Baek, L., Ullman, S., Halberg, P.: Episodic arthritis, skin manifestations and immune complexes following intestinal by-pass operations for morbid obesity. *Scand. J. Rheumatology* vol. 12, s. 257-59, Helsinki 1983.
- Høyer, H., Wulff, C.H., Asboe-Hansen, G.: Behandling af prurigo nodularis Hyde med talidomid. *Ugeskrift for Læger* 145, s. 3243-45, København 1983.
- Kobayasi, T., Serup, J.: Nerve changes in morphea. *Acta dermato-venerologica* vol. 63, s. 321-27, Sverige 1983.
- : A simple staining device for grids. *Royal Microscopical Society Proceedings* 18, s. 220, England 1983.
- Kristensen, J.K.: Microcirculation and lymphatics. *Proceedings of the 15. International Congress of Dermatology*, Kukita, A. & Seiji, M., s. 609-11, Tokyo 1983.
- Kristensen, J.K., Engelhart, M., Nielsen, T.: Laser-Doppler measurement of digital blood flow in normals and in patients with Raynaud's phenomenon. *Acta dermato-venerologica* vol. 63, s. 43-47, Sverige 1983.
- Lykkesfeldt, G., Høyer, H.: Topical cholesterol treatment of recessive X-linked ichthyosis. *Lancet* II, s. 1337-38, England 1983.
- Mortensen, T., Weismann, K., Kobayasi, T.: Xanthogranuloma juvenile: A case report. *Acta dermato-venerologica* vol. 63, s. 79-81, Sverige 1983.
- Secher, L., Kobayasi, T.: Elektronmikroskopiske undersøgelser af treponema pallidum ved human syphilis. *Abstraktbok XXIII Nordiske Dermatologkongres*, s. 116, 1983.
- Serup, J., Hagdrup, H.K., Tvedegaard, E.: Bone mineral content in systemic sclerosis measured by photonabsorptiometry. *Acta dermato-venerologica* vol. 63, s. 235-35, Sverige 1983.
- , Alsbrink, P.H.: Localized scleroderma "en coup de sabre" and iridopalbebral atrophy at the same line. *Acta dermato-venerologica* vol. 63, s. 75-77, Sverige 1983.
- : Punch biopsy of the skin: Effect of temperature and local anaesthesia with chloraethyl freezing. *Journal of Dermatologic Surgery and Oncology* vol. 9, s. 558, USA 1983.
- : Measurement of contractures of the digits in systemic sclerosis. *Dermatologica* vol. 167, s. 250-55, Schweiz 1983.
- , Hagdrup, H.K.: Age at menopause of females with systemic sclerosis. *Acta dermo-venerologica* vol. 63, s. 71-73, Sverige 1983.
- Stenderup, A., Svejgaard, E., Mataika, J.: Dermatomyecosis and other skin diseases in a Fijian village. *Fiji Medical Journal* vol. 2, s. 18-21, Fiji 1983.
- Svejgaard, E., Jakobsen, B., Svejgaard, A.: HLA studies in chronic dermatophytosis caused by trichophyton rubrum. *Acta dermato-venerologica* vol. 63, s. 254-55, Sverige 1983.
- : Double blind comparison of ketoconazole and griseofulvin in the treatment of dermatophyte infections. *Proceedings of the VIII. Congress of the International Society for Human and Animal Mycology* 1982, s. 332-35, Massey University, New Zealand 1983.
- , Albrechtsen, B., Baastrup, N.: The occurrence of tinea of the feet in 15-year-old school children. *Mykosen* 26, s. 450-54, Tyskland 1983.
- Ullman, S., Halberg, P.: Lupusbånd- testen. *Ugeskrift for Læger* vol. 145, nr. 44, s. 3389-92, Den Almindelige Danske Lægeforening 1983.
- , Halberg, P., Stahl, D., Veien, N.: Cutaneous sarcoidosis: An immunofluorescence study. *Acta dermato-venerologica* vol. 63, s. 343-46, Sverige 1983.
- Weismann, K., Kvist, N., Kobayasi, T.: Bullous acrodermatitis due to zinc deficiency during total parenteral nutrition: An ultrastructural study of the epidermal changes. *Acta dermato-venerologica* Vol. 63, s. 143-46, Sverige 1983.
- , Asboe-Hansen, G.: Normal plasma zinc levels in multiple sclerosis. *Actual Problems in multiple sclerosis*, Pedersen, E., Clausen, J. & Oades, L., s. 403-05, København 1983.
- Winkel, P., Ammitzbøll, T., et al.: The value of routine biochemical and surgical pathology quantities in predicting recurrence in high-risk patients following surgery for primary breast cancer. *American Journal of Clinical Pathology* 80, s. 822-27, USA 1983.

G. Asboe-Hansen

4: Medicinsk-historisk Museum

Historie:

Museet blev stiftet som en privat institution i anledning af Den danske Lægeforenings 60 års jubilæum. I 1910 fik museet egne lokaler i det tidligere Kgl. Frederiks Hospital i Bredgade, og i 1917 overtog

Københavns Universitet samlingerne. Fire år senere måtte man forlade lokalerne i det gamle hospital til fordel for Kunstindustrimuseet, og efter en omflakkende tilværelse tilkendtes museet i 1929 det tidligere fysiologiske institut i gården til Bredgade 62. I 1946 lykkedes det at få overdraget resten af bygningskomplekset Bredgade 60-62, omfattende Det kgl. kirurgiske Akademi (opført 1786), Titkens Gaard (opført 1754) og det omtalte fysiologiske institut (opført 1867).

Her blev genstandene opstillet som studiesamlinger, ordnet efter emne, men i slutningen af 1960'erne opstod ønsket om at åbne museet mere for et alment interesseret publikum. Samlingerne blev herefter delt i en offentlig tilgængelig, permanent udstilling og studiesamlinger med bibliotek og arkiv. Samtidig oprettedes et egentligt konservatorværksted, fotoatelier og alment værksted. I de senere år er desuden indrettet et mindre område til skiftende særudstillinger.

Stab:

Lektorer: Anna-Elisabeth Brade og Jørgen Koch (fratrådt). Teknisk-administrativ personale: heltidsbeskæftigede: 8. 18. t. ugentl.: 1. 16 t. ugentl.: 1.

Museet, der omfatter de videnskabelige samlinger af medicinsk-historisk karakter ved Københavns Universitet, omfatter en offentlig udstilling til belysning af lægevidenskabens udvikling med hovedvægten lagt på danske forhold. Hertil kommer typeordnede studiesamlinger, billedsamling, arkiv og bibliotek.

Den offentlige udstilling:

I beretningsperioden har museet udarbejdet en større udstilling om uroskopi i forbindelse med den 9. nordiske medicinsk-historiske kongres i Odense. Senere blev denne udstilling opstillet på Rigshospitalet, hvor museet tillige arrangerede en udstilling om emnet: *therapia antiqua*.

I anledning af Sorø Apoteks jubilæum arrangeredes en farmaceutisk udstilling på Sorø Museum.

Endvidere har museet bidraget med genstande til Handels- og Søfartsmuseets sommerudstilling om både.

Endelig har museet med genstande, billeder og rådgivning hjulpet Hvidovre Teater med en forestilling i foråret samt Nordisk Film med optagelsen af Soya's: *Fra min farmors hus*.

Museets offentlig tilgængelige udstillinger med faste åbningstider tirsd., torsd. og sønd. har i 1983 haft 8.885 besøgende.

Internt er museets opstilling af instrumenter og apparatur i typeordnede studiesamlinger fortsat, hvortil kommer registrering og konservering af de

pågældende genstande. Røntgensamlingen er fortsat under genopstilling i forbindelse med nyregistrering, hvorunder oplysninger søges både i ind- og udland.

Museet har i beretningsperioden haft følgende tilvækst af videnskabeligt materiale: 192 genstande, 1078 billeder og 914 bøger.

Forskning:

Anna-Elisabeth Brade: Hverdagens medicin.

Anna-Elisabeth Brade: Homøopati i Danmark.

Jørgen Koch: Kirurgisk Akademi's instrumentsamling.

Jørgen Koch: Danske instrumentmagere.

Redaktionsvirksomhed:

Anna-Elisabeth Brade har virket som redaktionssekretær af Dansk medicinhistorisk Årbog.

Anna-Elisabeth Brade

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, Arvebiologisk Institut, Medicinsk-Kemisk Institut.

Rådmandsgadekomplekset:

Proteinlaboratoriet.

Stab:

Der er til fællesafdelingen knyttet 1 inspektør, 1½ dyrlæge, 5½ kontorstillinger, fordelt på 2 heltidsstillinger og 7 deltidstillinger, 1 rengøringsleder, 99 rengøringsassistenter, fordelt på 12 heltidsstillinger og 87 deltidstillinger, 1 varmemester (Rockefellerkomplekset), 1 varmemesterassistent (Rockefellerkomplekset), 26 dyrepassere, 2 langtidslidende dyrepassere, 4 dyrepasserelever, 2 dyrepassermedhjælpe-

re på deltid, 9 betjente, 1 fotograf, 1 deltidsbibliotekar.

Til drift og vedligeholdelse af Panum Institutts bygninger findes en driftsafdeling, hørende under Universitetets tekniske forvaltning.

Fællesafdelingens arbejdsområder:

Administrationskontor, herunder lokalereservation og regnskabsafdeling. Centralværksted. Dyreafdeling. EDB-faciliteter. Elektronikværksted. Fotografisk atelier. Fælles præsensbibliotek. Omstillingsbord. Rengøring. Tjenestekørsel. Teknisk tegning. Trykkeri. Varemodtagelse og intern transport.

I løbet af 1983 er en del af Københavns Tandlægehøjskole flyttet til Panum Institut, herunder hele det odontologiske bibliotek.

En række nye undervisningslokaler og auditorier er blevet afleveret. I forbindelse hermed har tandlægehøjskolen stillet arbejdskraft til rådighed for fællesafdelingen, således at tandlægehøjskolen indgår i afdelingens arbejdsområde.

Fællesafdelingens bestyrelse:

Lektor Jørgen Funder (formand), Medicinsk-fysiolo-

gisk Institut A; cand.med. Erik Niebuhr, Arvebiologisk Institut; lektor Hans Flodgaard, Biokemisk Institut A; professor Hans Klenow, Biokemisk Institut B; lektor Nina Højring, Biokemisk Institut C; lektor J.O. Wieth, Institut for Biofysik; lektor C. Garbarsch, Medicinsk-anatomisk Institut A; lektor Morten Møller, Medicinsk-anatomisk Institut B; lektor Paul Rømert, Medicinsk anatomisk Institut C; ingeniør Flemming Neumann, Medicinsk-fysiologisk Institut B; professor N.A. Thorn, Medicinsk-fysiologisk Institut C; lektor Poul Dyhre Poulsen, Neurofysiologisk Institut; lektor Palle Jakobsen, Medicinsk-kemisk Institut; lektor T.C. Bøg-Hansen, Proteinlaboratoriet; rengøringsassistent Addi Hansen, dyrepasser Palle Thomsen, dyrepasser Anne-Marie Johansen, auditoriebetjent Bjarne Eriksen, dyrepasser Preben Hansen, betjent René Junnov, betjent H.W. Poulsen, rengøringsassistent Birgit Jansen, rengøringsassistent Harald Viken, rengøringsassistent Per Fiedel, rengøringsassistent Connie Sørensen, assistent Benny Kolind, dyrepasser Holger Havmand, fotograf Michael Charewicz. Københavns Tandlægehøjskole: lektor, lic.odont. Poul Vedtofte.

J. Funder

De kliniske sektioner

1: Klinisk sektion III, Rigshospitalet

Anæsthesiafdelingen:

Publikationer:

Husum, B., Vester-Andersen, T., Buchmann, G., Bolwig, T.: Electroconvulsive Therapy and Intracranial aneurysm. *Anaesthesia* vol. 38, s. 1205-07, England 1983.

Børneafdelingen:

Publikationer:

Ved en fejltagelse blev publikationerne fra Rigshospitalets børneafdeling for 1982 ikke medtaget i årbogen 1982. De bringes derfor her:

Andersen GE, Hejl M, Christensen NC, Bott-Petersen H, Lous P, Friis-Hansen B.: Forekomst af hyperlipæmi blandt 1407 danske børn og unge voksne hvis fædre er døde af iskæmisk hjertesygdom før 45. leveår. *Ugeskr Læg* 1982; 144: 926.

Beck B, Brandt NJ, Christensen E.: Cysteamine treatment of cystinosis. i: Crawford, Gibbs & Watts (eds.): *Advances in the Treatment of Inborn Errors of Metabolism*. John Wiley & Sons, Chichester 1982.

Borregaard N, Bang J, Berthelsen JG.: Johansen KS, Koch C, Philip J, Rasmussen K, Schwartz M, Therkelsen AJ, Valerius NH. Prenatal diagnosis of chronic granulomatous disease. *Lancet* 1982; I: 100.

Brandt NJ, Jacobsen BB, Hummer L, Munkner T, Sørensen SS: Screening for kongenit hypothyreose i Danmark. Kliniske fund hos nyfødte diagnosticeret i en 2-årig periode. *Ugeskr Læg* 1982; 144: 1004.

Brandt JH.: Cystisk fibrose syndromet (leder). *Ugeskr Læg* 1982; 144: 3760.

Brodersen R, Andersen S, Jacobsen C, Sønderskov O, Ebbesen F, Cashore WJ, Larsen S.: Determination af reserve albumin-equivalent for ligand binding, probing two distinct binding functions of the protein. *Analyt Biochem* 1982; 121: 395.

Christensen E, Brandt NJ, Hansen FJ.: Carnitine treatment of a patient suffering from myopathic carnitine deficiency. i: Crawford, Gibbs & Watts (eds.): *Advances in the Treatment of Inborn Errors of Metabolism*. John Wiley & Sons, Chichester 1982.

Gregersen N, Wintzensen H, Køvraa S, Christensen E, Christensen MF, Brandt NJ, Rasmussen K.:

C₆-C₁₀-Dicarboxylic Aciduria: Investigations of a patient with Riboflavin responsive multiple acyl-CoA dehydrogenation defects. *Pediatr Res* 1982; 16: 861.

Greisen G, Petersen MB.: Ultralydsscanning af kraniet hos præmature nyfødte med henblik på intraventrikulær blødning. *Dansk Pædiatrisk Selskab*, marts 1982.

Hansen TL, Christensen E, Brandt NJ.: Studies on pyruvate carboxylase, pyruvate decarboxylase and lipoamide dehydrogenase in subacute necrotizing encephalomyelopathy. *Acta Pædiatr Scand* 1982; 71: 263.

Hertel J, Andersen GE, Brandt NJ, Christensen E, Kühl C, Mølsted-Pedersen L.: Metabolic events in infants of diabetic mothers during first 24 hours after birth. Changes in plasma amino acids. *Acta Pædiatr Scand* 1982; 71: 33.

Hummer L, Munkner I, Sørensen SS, Brandt NJ, Jacobsen BB.: Screening for kongenit hypothyreose i Danmark. TSH-bestemmelse på alle landets nyfødte i en 2 årig periode. *Ugeskr Læg* 1982; 144: 1001.

-, Munkner T, Sørensen SS, Brandt NJ, Jacobsen BB.: Nation-wide TSH-screening with low recal rate. Laboratory results of a two-year study. *Scand J Clin Lab Invest* 1982; 42: 49.

Ibsen KK, Hansen B, Jensen J, Klebak S, Merrick J, Michelsen N, Poulsen JP, Uldall P, Zachau-Christiansen B: Socialpædiatrien i Danmark i dag. *Ugeskr Læg* 1982; 144: 48.

Jacobsen BB, Brandt NJ, Svejgaard A.: Congenital primary hypoglycoidism and HLA. *Acta Pædiatr Scand* 1982; 71: 919.

Kølvraa S, Brandt NJ, Christensen E: Therapeutic trials in a patient with D-glyceric acidemia and hyerglycinemia. i: Crawford, Gibbs & Watts (eds.): *Advances in the Treatment of Inborn Errors of Metabolism*. John Wiley & Sons, Chichester 1982.

Melchior JC.: Carl Friderichsen, 5. VI. 1886-14. IV. 1982. (Nekrolog). *Ugeskr Læg* 1982; 144: 1733.

Melchior JX.: Det syge Barn. (Leder). *Ugeskr Læg* 1982; 144.

Nørgaard-Pedersen B, Kamper J, Erichsen G, Hertz H, Nielsen ES, Sell A, Søgaard H, Tygstrup I, Yssing M.: Alfa-fetoprotein som marker ved infantile germinalcelletumorer. *Ugeskr Læg* 1982; 144: 1291.

Pedersen H, Taudorf K, Melchior JX.: Computed Tomography in Spastic Cerebral Palsy. *Neuroradiology* 1982; 23: 275.

Ryssing E.: Historien om Børnehospitalet i Rigsgade og Dronning Louises Børnehospital. *Dansk Medicinhistorisk Årbog* 1981; pp. 58-92.

Scheibel E, Rechnitzer C, Fahrenkrug J, Hertz H.: Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in chil-

- dren with neural crest tumours. *Acta Pædiatr Scand* 1982; 71: 721.
- Skakkebæk NE, Berthelsen JG, Müller J.: Carcinoma-in-situ of the undescended testis. *Urol Clin N Am* 1982; 9: 377.
- Zachau-Christiansen B.: Kvalte Brn. *Ugeskr Læg* 1982; 144: 1237.

Børneafdelingen:

Publikationer:

- Beck, B., Brandt, N., Christensen, E., Niederwieser, A., Pedersen, P.: diagnostic and therapeutic aspects of dihydrobiopterin deficiency. *Acta Pædiatr Scand* Vol. 82, s. 221–25, 1983.
- Brandt, N.J.: International meeting on neonatal screening. *Ugeskrift for Læger* Vol. 145, s. 2607–08, København 1983.
- Kølvraa, S., Rosleff, F., Brandt, N.: Normal glycine transport in cultured diploid fibroblasts from hyperglycinaemia subjects. *J Inher Metab Dis* Vol. 6, s. 82–84, 1983.
- Müller, J.R., Skakkebæk, N.E.: Quantification of germ cells and seminiferous tubules by stereological examination of testicles from 50 boys who suffered from sudden death. *International Journal of Andrology* 6, s. 143–56, København 1983.
- Melchior, J.C.: Feberkræmper hos børn. Hvad er det og hvem skal behandles, hvornår og hvordan? *Månedsskrift for praktisk lægegerning* August 1983, s. 511–18, København 1983.
- : Barnets tidligste ernæring (leder). *Ugeskrift for Læger* vol. 145, nr. 22, s. 1701–02, København 1983.
- Pedersen, P., Christensen, E., Brandt, N.: Prolidase deficiency. *Acta Pædiatr Scand*. Vol. 72, s. 785–88, 1983.
- Petersen, S., Christensen, N.C., Lauridsen, P., Pedersen, S.A., Ryssing, E.: Indimetacinbehandling af persisterende ductus arteriosus hos præmature børn. *Ugeskrift for Læger*. 145. årgang, nr. 46, s. 3564–67, København 1983.
- , Christensen, N.C., Lauridsen, P., Pedersen, S.A., Ryssing, E.: Persisterende ductus arteriosus hos præmature børn. *Ugeskrift for Læger* 145. årgang, nr. 46, s. 3560–63, København 1983.
- Ryssing, E.: M-mode ekkokardiografi af præmature med åben ductus arteriosus og idiopatisk respiratorisk distress-syndrom. *Ugeskrift for Læger*. 145. årgang, nr. 46, s. 3567–71, København 1983.

Føde- og gynækologisk afdeling Y:

Publikationer:

- Andersen, A.N., Starup, J., Tabor, A., Jensen, H.K., Westergaard, J.G.: The possible prognostic value

of serum prolactin increment during pregnancy in hyperprolactinaemic patients. *Acta Endocrinol (Copenhagen)* vol. 102, s. 1–5, København 1983.

Andersen, O., Jacobsen, B.B.: The renin–aldosterone system in nephrogenic diabetes insipidus and the influence of hydrochlorothiazide and indomethacin. *Acta pædiatrica scandinavica*. 72, s. 717–20, Stockholm 1983.

Lykkesfeldt, G., Høyer, H.: Topical cholesterol treatment of recessive x-linked ichthyosis. *The Lancet* II, s. 1337–38, London 1983.

–, Høyer, H., Lykkesfeldt, A.E., Skakkebæk, N.E.: Steroid sulphatase deficiency associated with testes cancer. *The Lancet* II, s. 1456, London 1983.

–, Høyer, H.: Topical cholesterol treatment of recessive X-linked ichthyosis. *Lancet* II, s. 1337–38, England 1983.

–, et al.: Steroid sulphatase deficiency associated with testis cancer. *Lancet* II, s. 1456, England 1983.

Tabor, A., Andersen, O., Lundsteen, C., Niebuhr, E., Sardemann, H.: Interstitial deletion in the "Critical Region" of the Long Arm of the X chromosome in a mentally retarded boy and his normal mother. *Human genetics*. 64, s. 196–99, Berlin–Heidelberg 1983.

Kirurgisk afdeling C:

Publikationer:

Andersen, B.N., Stadil, F.W.: Sulfation of gastrin in Zollinger–Ellison sera: Evidence for association between sulfation and proteolytic processing. *Regulatory Peptides* 6, s. 231–39, Elsevier Science Publishers B.V. 1983.

Holst, J.J., Pedersen, J.H., Baldissera, F., Stadil, F.: Circulating glucagons after total pancreatectomy in man. *Diabetologia* vol. 25, s. 396–99, Springer-Verlag Berlin 1983.

–, Jensen, S.L., Knuhtsen, S., Nielsen, O.V., Rehfeld, J.F.: Effect of vagus' gastric inhibitory polypeptide, and HCL on gastrin and somatostatin release from perfused pig antrum. *Am J Physiol* 244, s. G515–22, Washington 1983.

–, Jensen, S.L., Knuhtsen, S., Nielsen, O.V.: Autonomic nervous control of pancreatic somatostatin secretion. *Am. J. Physiol* 245, s. E542–48, Washington 1983.

–, Knuhtsen, S., Jensen, S.L., Fahrenkrug, J., Larsson, L.I., Nielsen, O.V.: Interrelation of nerves and hormones in stomach and pancreas. *Scand. J. Gastroenterol* vol. 18 (suppl. 82), s. 85–99, 1983.

Kirkegaard, P., Olsen, P.S., Poulsen, S.S., Nexø, E.: Exocrine secretion of epidermal growth factor from Brunner's glands. Stimulation by VIP and acetylcholine. *Regulatory Peptides* 7, s. 367–72, Amsterdam & New York 1983.

- , Madsen, P.V.: Perineal Sinus after removal of the rectum. *The American Journal of Surgery* 145, s. 791–94, New York 1983.
 - , Raskov, H.H.: Gasproducernde infektioner på abdomen. *Ugeskrift for Læger*. 15, s. 2087–90, København 1983.
 - , Olsen, P.S., Poulsen, S.S., Nexø, E.: Epidermal Growth Factor Inhibits Cysteamine-induced Duodenal ulcer. *Gastroenterology* 85, s. 1277–83, Baltimore 1983.
 - : The Zollinger–Ellison syndrome – Danish experiences. Glicentin: its structure and possible function as an enterogastrone (The Zollinger–Ellison syndrome – Danish experiences, Miyoshi, Akima, s. 20–26, Tokyo 1983.
 - : Scientific Workshop –82. Treatment of Postoperative Fistulae with the Fibrin–Adhesion–System Tisseel. (Scientific Workshop .82), H. Skjoldborg, s. 25–33, Wien 1983.
 - : Scientific Workshop –82. Treatment of Postoperative Fistulae with the Fibrin–Adhesion–System Tisseel (Scientific Workshop .82), H. Skjoldborg, s. 25–33, Wien 1983.
 - Larsen, P.N., Larsen, T., Moesgaard, F., Lykkegaard–Nielsen, M.C.: Klindamycin ved primær sutur af subkutane abscesser. *Ugeskrift for Læger* 145/41, s. 3162–64, København 1983.
 - Madsen, P.V., Lykkegaard–Nielsen, M.C., Nielsen, O.V.: Ceruletide reduces postoperative intestinal Paralysis. *Diseases of the Colon and Rectum* 26, no. 3, s. 159–60, Philadelphia 1983.
 - Moesgaard, F., Lykkegaard–Nielsen, M.C., Justesen, T.: Experimental animal model of Surgical Wound infection Applicable to antibiotic Prophylaxis. *Eur. Journal of Clinical Microbiology* 2, no. 5, s. 459–62, Wiesbaden 1983.
 - , Larsen, P.N., Lykkegaard–Nielsen, M.C., Hjortrup, A.: Behandling af svær sårinfektion efter laparotomi med tidlig resuturering. *Ugeskrift for Læger* 145/45, s. 3160–62, København 1983.
 - , Larsen, P.N., Lykkegaard–Nielsen, M.C.: New approach to treatment of severe incisional abscesses following laparotomy. *Diseases of the Colon and Rectum* 26, s. 701–02, Philadelphia 1983.
 - Nielsen, M.C.L., Moesgaard, F., Scheibel, J.H.: Antibiotikaprophylakse i kirurgisk gastroenterologi. *Ugeskrift for Læger*. 145/25, s. 1925–28, København 1983.
 - Olsen, P.S., Pedersen, J.H., Kirkegaard, P., Stadil, F.W., Fahrenkrug, J., Christiansen, J.: Neurotensin inhibits meal-stimulated gastric acid secretion in man. *Scand. J. Gastroent.* 18, s. 1073–76, Oslo 1983.
 - , Kirkegaard, P., Poulsen, S.S.: The Effect of Ileotransversostomy on Carrageenan–Induced Colitis in Guinea Pigs. *Scand. J. Gastroenterol.* 18, s. 407–10, Oslo 1983.
 - Pedersen, J.H., Stadil, F.W., Fahrenkrug, J.: Preparation of ^{125}I –(tyr 3)– and ^{125}I –(Tyr 11)–neurotensin for radioimmunoassay. *Scand. J. Clin. Lab. Invest* 43, s. 483–91, Oslo 1983.
 - Rehfeld, J.F., Andersen, B.N., Petersen, B., Raaberg, L., Schwartz, T.W., Stadil, F.: Misuse of gastrin radioimmunoassay kits. *The Lancet*, England II, s. 338, The Lancet, England 1983.
 - Stadil, F.W.: Intestinal stomas. *Danish Medical Bulletin* 30, suppl. no. 2, s. 35–37, København 1983.
 - : Gastrointestinal endocrine tumours. *Annales Chirurgiae et Gynaecologiae*. 72, s. 177–81, Helsingfors 1983.
 - , Stage, J.G.: The Zollinger–Ellison syndrome – Danish experiences. *Gut peptides and ulcer*, Miyoshi, Akima, s. 221–25, Tokyo 1983.
 - Sørensen, M.R., Bækgaard, N., Kirkegaard, P.: Pyogenic liver abscess. *Acta Chir. scand.* 149, s. 437–39, Stockholm 1983.
- Kirurgisk afdeling D, urologisk afsnit:*
- Publikationer:*
- Colstrup, H., Mortensen, S., Kristensen, J.: A Probe for Measurements of related Values of Cross-sectional Area and Pressure in the Resting Female Urethra. *Urol. Res.* 11, s. 139–43, 1983.
 - , Mortensen, S.O., Kristensen, J.K.: A New Method for the Investigation of the Closure Function of the Resting Female Urethra. *The Journal of Urology* vol. 130, s. 507–11, 1983.
 - Hjortrup, A., Walter, S., Kristensen, J., Bilde, T.: Urethrastriktur behandlet med intern uretrotomi a.m. Sachse. *Ugeskr. Læger* 145/10, s. 732–36, 1983.
 - Holck, S., Jørgensen, L.: Verrucous carcinoma of urinary bladder. *Urology* XXII, nr.4, s. 435–37, 1983.
 - Løkkegaard, H., Bilde, T.: Preselection and Pretreatment of Donor Kidneys. Preselection and Pretreatment of Donor Kidneys., s. 164–76, Baltimore/London 1983.
 - Mortensen, S., Djurhuus, J., Andersen, H.R.: A system for measurements of micturition urethral cross-sectional areas and pressures. *Med. & Biol. Eng. & Comput.* 21, s. 482–88, 1983.
 - Nymark, J., Kristensen, J.K.: Fracture of the Penis with Urethral Rupture. *The Journal of Urology* vol. 129, s. 147–48, 1983.
 - Scheibel, J.H., Andersen, J.T., Brandenhoff, P., Gerdsen, J.P., Bay–Nielsen, A., Schultz, B.A., Walter, S.: Chlamydia Trachomatis in Acute Epididymitis. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 17, s. 47–50, 1983.
 - Schroeder, T., Kristensen, J.K.: A Case of Vesicouterine Fistula after Cesarean Section with Delivery through the Bladder. *The Journal of Urology* vol.129, s. 371, 1983.

Walter, S., Colstrup, H., Kristensen, J.K.: Adult Enuresis and Hyperthyroidism. Urology volume XXII, Number 2, s. 151-52, 1983.

Kirurgisk afdeling RE:

Publikationer:

- Geerdens, J.P.: Thyreoideacancer. Evaluerende, kirurgisk behandling og prognose. Ugeskrift for Læger 145:42, s. 3240, København 1983.
- Hasner, E.: Indications for adrenal surgery in cushing's syndrome. Indication for adrenal surgery in Cushing's syndrome, s. 160-61, Annales Chirurgia et Gynaecologiae 1983.
- Hjortrup, A., Kehlet, H., Lockwood, K., Hasner, E.: Long-term clinical effects of ovarian wedge resection in polycystic ovarian syndrome. Acta Obstet gynecol Scand. 62, s. 55-58, Stockholm 1983.
- Lillquist, K., Illum, N., Jacobsen, B.B., Lockwood, K.: Primary hyperparathyroidism in infancy associated with familial hypocalciuric hypercalcemia. Acta Poediatric. Scand. 72, s. 625-29, Stockholm 1983.
- Solgaard, S., Møllerup, C., Hjuler, I.: Secretion of parathyroid hormone after surgical trauma. Acta Orthop Scand. 24, s. 459-61, Stockholm 1983.

Klinisk-farmakologisk afdeling:

Publikationer:

- Bjældager, P.A., Jensen, J.B., Nielsen, L.P., Larsen, N., Hvidberg, E.F.: Pharmacokinetics of cimetidine in patients undergoing hemodialysis. Nephron 34, s. 159-63, Basel 1983.
- Dam, M., Hvidberg, E.F.: Recently reported side effect of antiepileptic drugs. British Journal of Clinical Practice. Supplement 18, s. 164-67, London 1982.
- Hvidberg, E.F.: Active metabolites in antiepileptic therapy. Reflections on a pharmacological joker. Acta Neurologica Scandinavica. Supplement 94, s. 9-13, Copenhagen 1983.
- : Multipraksisundersøgelser og behovsvurdering. Ugeskrift for Læger. 145, s. 1067-68, København 1983.
- , Juul, P.: Placebo ved klinisk lægemiddelvurdering. Klinisk lækemedelsprøvnings. Nordiskt Symposium, Göteborg 1982, Gillis Johnson og Niels Svedmyr., s. 81-95, Molndal 1983.
- : Medikamentel behandling af smertetilstande i bevægeapparatet. Smerter i bevægeapparatet, Symposium, Thomas Aaboe, s. 271-85, København 1982.
- , Dam, M.: Pharmacokinetic studies and implications for the management of patients with epilep-

sy. British Journal of Clinical practice Supplement 18, s. 168-71, London 1982.

- , Dam, M.: Pharmacokinetic studies and implications for the management of patients with epilepsy. British Journal of Clinical Practice Supplement 18, s. 168-71, London 1982.
- Rasmussen, S.N., Binder, V., Maier, K., Bondesen, S., Fischer, C., Klotz, U., Hansen, S.H., Hvidberg, E.F.: Treatment of Crohn's Disease with Peroral 5-amino-salicylic Acid. Gastroenterology 85, s. 1350-53, New York 1983.
- Waldorff, S., Hansen, P.B., Egeblad, J., Berning, J., Birch, J., Kjærgaard, H., Steiness, E.: Interactions between digoxin and potassium sparing diuretics. Clinical Pharmacology and Therapeutics 33, s. 418-23, CV Mosby Company 1983.

Klinisk-kemisk afdeling:

Publikationer:

- Andersen, B.N., Magistris, L.d., Rehfeld, J.F.: Radioimmunochemical quantitation of sulfated and non-sulfated gastrins in serum. Clinica Chimica Acta 127, s. 29-39, Elsevier Biomedical Press 1983.
- , Stadil, F.W.: Sulfation of gastrin in Zollinger-Ellison sera: Evidence for association between sulfation and proteolytic processing. Regulatory Peptides 6, s. 231-39, Elsevier Science Publishers B.V. 1983.
- , Petersen, B., Borch, K., Rehfeld, J.F.: Variations in the sulfation of circulating gastrins in gastrointestinal diseases. Scandinavian Journal of Gastroenterology 18, s. 565-69, Universitetsforlaget, Norge 1983.
- , Hagen, C., Faber, O.K., Lindholm, J., Boisen, P., Worning, H.: Glucose tolerance and B-cell function in chronic alcoholism. Its relation to hepatic histology and exocrine pancreatic function. Metabolism 32, s. 1029-32, Grune & Stratton, Inc., England 1983.
- Boel, E., Vuust, J., Norris, F., Norris, K., Wind, A., Rehfeld, J.F., Marcker, K.A.: Molecular cloning of human gastrin cDNA: Evidence for evolution of gastrin by gene duplication. Proceedings of National Academy of Science USA 80, s. 2866-69, National Academy of Science USA 1983.
- , Rehfeld, J.F.: Gastrin, et regulatorisk peptid. Naturens Verden 6, s. 226-32, Rhodos, København 1983.
- Cantor, P., Christensen, S.J., Thomasen, K.: Korrelation mellem klinisk og radiologisk diagnose af frakturer i skadestue. Ugeskrift for Læger 40, s. 3082-85, Den danske lægeforening, København 1983.
- Diamant, B., Rehfeld, J.F.: Peptider-fremtidige muligheder i diagnostik og terapi. Patientbehandling

- år 2000., A. Harrestrup Andersen, B. Mannor & G. Myhre (Eds.), s. 77–94, København 1983.
- Holm-Bentzen, M., Christiansen, J., Kirkegaard, P., Skov O.P., Petersen, B., Fahrenkrug, J.: The effect of vasoactive intestinal polypeptide on meal-stimulated gastric acid secretion in man. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 18, s. 659–61, Universitetsforlaget, Norge 1983.
- Olsen, P.S., Kirkegaard, P., Poulsen, S.S.: The Effect of Ileotransversostomy on Carrageenan-Induced Colitis in Guinea Pigs. *Scand. J. Gastroenterol.* 18, s. 407–10, Oslo 1983.
- Petersen, B.: Metabolism of the NH_2 -terminal tridecapeptide of gastrin-17 in normal subject and duodenal ulcer patients. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 18, s. 613–17, Universitetsforlaget, Norge 1983.
- , Andersen, B.N.: Increased concentrations of the NH_2 -terminal fragment of gastrin-17 in acuteduodenal ulcer and acute gastritis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 18, s. 635–41, Universitetsforlaget, Norge 1983.
- Rehfeld, J.F.: The reactivity of mononucleotides with cholecystokinin/gastrin antisera. *Regulatory Peptides* 6, s. 33–41, Elsevier Science Pub. B.V. Amsterdam 1983.
- , Lundberg, J.M.: Cholecystokinin in feline vagal and sciatic nerves: Concentration molecular form and transport velocity. *Brain Research* 275, s. 341–47, Elsevier, Amsterdam 1983.
- , Morley, J.S.: Residue-specific radioimmunoanalysis – a novel analytical tool: Application to the C-terminal tetrapeptide of CCK and gastrin. *Journal of biochemical and Biophysical Methods* 7, s. 161–70, Elsevier Biomedical Press Amsterdam 1983.
- , Demise of radioimmunoassay unlikely. *Trends In Biochemical Science* 8, s. 82–83, Elsevier Science Publ. B.V. Amsterdam 1983.
- , Andersen, B.N., Petersen, B.: Gastrin-banebrynder inden for den gastrointestinale endokrinologi. *Nordisk Medicin* 98, s. 210–12, Lægeforeningens forlag, København 1983.
- , Andersen, B.N., Petersen, B., Raaberg, L., Schwartz, T.W., Stadil, F.: Misuse of gastrin radioimmunoassay kits. *The Lancet*, England II, s. 338, The Lancet, England 1983.
- , Andersen, B.N., Petersen, B.: Significance of the molecular heterogeneity of regulatory peptides. *Gut Hormones in Health and disease*, Polak J. & Bloom, S.R. (eds), s. 19–24, 1983.
- , Lundberg, J.M.: Cholecystokinin in feline vagal and sciatic nerves: Concentration, molecular form and transport velocity. *Brain Research* 275, s. 341–47, Elsevier Science Publ. B.V. Amsterdam 1983.
- , Gastrin and cholecystokinin in the vagus. *Journal of the Autonomic Nervous System* 9, s. 113–18, Elsevier Science Publ. B.V. Amsterdam 1983.
- , Posttranslational processing of gastrin/CCK peptides in the nervous system. *Biochemical and Clinical Aspects of Neuropeptides: Synthesis, Processing and Gene structure.*, G. Koch & D. Richter (editors), s. 151–60, London and New York 1983.
- Vallgren, S., El M.H., Hedenbro, J., Rehfeld, J.F., Håkanson, R.: Mechanism of gastric response to pylorus ligation: Effects of nephrectomy. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 18, s. 491–96, Universitetsforlaget, Norge 1983.
- Widerlöv, E., Ågren, H., Wahlström, A., Rehfeld, J.F., Breese, G.R.: Lack of interactions between cholecystokinin and dopamine in the central nervous system of rats and humans. *Psychopharmacology Bulletin* 19, s. 355–60, USA 1983.

Klinisk-psykologisk afsnit:

Publikationer:

- Schiavi, R., Theilgaard, A., Owen, D.: Sex chromosomes anomalies, hormones and aggression. *Psychosomatic Medicine* Vol. 45, No. 1 March 83, s. 86, 1983.

Laboratoriet for medicinsk allergologi:

Publikationer:

- Djurup, R.B., Søndergaard, I., Minuva, U., Weeke, B.: A nylon ball solid-phase radioimmunoassay for specific antibodies in human sera. Application to measurement of IgG antibodies to pollen allergens. *J. Immunological Methods* 62, s. 283–96, Holland (Elsevier) 1983.
- , Magnusson, C.G.M., Minuva, U., Søndergaard, I., Østerballe, O., Weeke, B.: An Automated particle counting immunoassay (PACIA) for determination of blocking antibodies against timothy grass pollen in sera from desensitized allergies. *Allergy* 38, s. 173–82, København 1983.
- Laursen, L.C., Johannesson, N., Dirksen, A., Djurup, R.B., Munch, E., Taudorff, E., Weeke, B.: Enprofylline – effects of a new bronchodilating xanthine derivative in asthmatic patients. *Allergy* 38, s. 75–79, Munksgaard, København 1983.
- Magnusson, C.G.M., Djurup, R.B., Weeke, B., Masson, P.L.: The use of particle counting immunoassay (PACIA) for the titration of specific antibodies. Application to sera from honeybee venom-desensitized patients. *Int. Archs. Allergy appl. Immun* 71, s. 144–50, S. Karger, Basel 1983.

*Medicinsk afdeling A:**Publikationer:*

- Bechgaard, E., Keiding, S., Lund, J., Christiansen, L.: Hepatic elimination of femoxetine in pig. *and pharm ferrosan. Acta pharmacol. et Toxicol.* 52, s. 1-7, 1983.
- Bendtsen, K.: What is relevant to assess in clinical trials in R.A.? *Scand. J. Rheumatol Suppl.* 51, s. 70-72, Stockholm 1983.
- , Petersen, J.: Role of monocytes I macrophages and interleukin 1 in antigen induced human lymphokine production. *Cell. Immunol.* 83, s. 101-06, New York 1983.
- , Biological properties of interleukins. *Allergy* 38, s. 219-26, KBH. 1983.
- Bremmelgaard, A., Ranek, L., Bahnsen, M., Andreassen, P.B., Christensen, E.: Cholic acid conjugation test and Quantitative Liver function in acute Liver Failure. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 18, s. 797-802, Oslo 1983.
- Brodin, T., Olsson, L., Sjögren, H.: Cloning of human hybridoma, myeloma and lymphoma cell lines using enriched human monocytes as feeder layer. *Journal of Immunological Methods.* 60, s. 1-7, Elsevier Science Publishers 1983.
- Cambon-de M.A., Olsson, L.: Human monoclonal antibodies (HuMABs) against cell membrane antigens. *Transpl. Proc.* 15, s. 220-24, Grune & Stratton, Inc. 1983.
- Dich, J., Bro, B., Grunnet, N., Jensen, F., Kondrup, J.: Accumulation of triacylglycerol in cultured rat hepatocytes is increased by ethanol and by insulin and dexamethasone. *Biochem. Journal* 212, s. 617-23, Great Britain 1983.
- Døssing, M.: Antipyrine clearance during occupational exposure to styrene. *British Journal of Industrial Medicine.* 40, s. 224-28, London 1983.
- , Baelum, J.B., Lundqvist, G.R.: Antipyrine clearance during experimental and occupational exposure to toluene. *Brit J Industr Med* 40, s. 466-69, London 1983.
- , Baelum, J.B., Hansen, S.H., Lundqvist, G.R., Andersen, N.T.: Urinary hippuric acid and ortho-cresol excretion in man during experimental exposure to toluene. *British Journal of Industrial Medicine* 40, s. 470-73, London 1983.
- , Vølund, A., Enghusen-Poulsen, H.: Optimal sampling times for minimum variance of clearance determination. *British Journal of Clinical Pharmacology* 15, s. 231-35, England 1983.
- , Hardt, F.: Hvad ved vi om arbejdsbetingede sygdomme i lever og bugspytkitel? *Ugeskrift for læger.* 145/25, s. 1951-54, København 1983.
- , Pilsgaard, H., Rasmussen, B., Enghusen-Poulsen, H.: Time course of phenobarbital and cimetidine mediated changes in hepatic drug metabolism. *European Journal of Clinical Pharmacology* 25, s. 215-22, Vesttyskland 1983.
- , Arlien-Søborg, P., Milling P.L., Ranek, L.: Liver damage associated with occupational exposure to organic solvents in house painters. *European Journal of Clinical Investigation.* 13, s. 151-57, 1983.
- Fauerholdt, L., Schlichting, P., Christensen, E., Poulsen, H., Tygstrup, N., Juhl, E.: Conversion of micronodular cirrhosis into macronodular cirrhosis. *Hepatology* 3, s. 928-31, 1983.
- Gammeltoft, S., Tygstrup, N.: Carbohydrate metabolism in relation to liver physiology and disease. *The Liver Annual*, Arias, I.M. Frenkel, M. Wilson JHP (eds), s. 1-32, 1983.
- Grunnet, N., Kondrup, J., Vind, C.: The use of ¹⁴C-labelled fatty acids to determine the rate of β -oxidation and of ³H-labelled substrates to elucidate NADH compartmentation in hepatocytes. Isolation, characterization, and use of hepatocytes, Robert A. Harris and Neal W. Cornell (eds.), s. 531-36, 1983.
- Hansen, B.A., Sørensen, P.S., Lauritzen, M., Iversen, J., Laulund, S., Petrera, J., Nielsen, J.B., Paulson, O.B.: A case of malignant lymphoma and myasthenia gravis. *Scand J Haematol* 31, s. 155-60, 1983.
- Jørgensen, L., Ranek, L.: Systemisk lupus erythematosus klinisk debuterende som hepatitis. *Ugeskrift for læger.* 145/8, s. 578-79, København 1983.
- Keiding, S., Mengel, H., Lund, J.: Hepatic elimination of femoxetine in pig during intravenous infusion. *Acta pharmacol. et Toxicol.* 52, s. 234-37, 1983.
- Lindskov, J., Ranek, L., Tygstrup, N., Winkler, K.: Splanchnic galactose uptake in patients with cirrhosis during continuous infusion. *Clinical Physiology* 3, s. 179-85, 1983.
- Olesen, K.H., Damgaard-Andersen, J., Rygg, I.H.: Haemolysis and hyposideraemia in patients with lillehei-kaster prosthetic heart valved: A long-term follow-up. *Life Support Systems* 1, s. 247-54, Sheffield 1983.
- Olsson, L.: Monoklonale antistoffer. *Medicinsk Årbog* s. 193-98, Munksgaard, København 1983.
- , Kronstrøm, H., Cambon-de M.A., Honsik, C., Brodin, T., Jacobsen, B.: Antibody producing Human-Human Hybridomas. I. Technical Aspects. *Journal of Immunological Methods.* 61, s. 17-32, Elsevier Science Publishers 1983.
- , Monoclonal antibodies in clinical immunobiology: Derivation, potential and limitations. *Allergy* 38, s. 145-54, 1983.
- , Andreasen, R.B., Killmann, S.: Antigenic heterogeneity of acute myeloid leukemia cell populations. In: *Proceedings of the 18th Alfred Benzon's*

- symposium on "Hemopoietic Stem Cells s. 205-13, Munksgaard, København 1983.
- : Intratumoral atigenic diversity in human myeloid leukemias: Implications for the future of monoclonal antibodies in cancer diagnosis and therapy. In: Proceedings of the 14th Miles Symposium on "Cell Fusion", s. 395-403, Raven Press 1983.
- : Phenotypic Diversity in Leukemia Cell Populations. Cancer Metastasis Reviews 2, s. 153-63, Martins Nijhoff Publishers, Netherlands 1983.
- , Kaplan, H.S.: Human-human monoclonal antibody-producing hybridomas. Technical Aspects. Methods in Enzymology 92, s. 3-16, Academic Press, Inc. 1983.
- : Fænotypisk diversitet af maligne tumorer: Nogle konsekvenser for den eksperimentelle cancerbiologi. Nord. Med. 98, s. 99-102, Nordisk Medicin, Danmark 1983.
- Pilsgaard, H.: Omsætningen af antipyrin i r ottelever, der regenererer efter 70% partiel hepatectomi. 1983, 93 s.
- Poulsen, H.E.: A pocket calculator program to sort data. Computers in Biology and Medicine 13, s. 299-301, Pergamon Press, Great Britain 1983.
- Ranek, L., Lindskov, J., Tygstrup, N.: Splanchnic galactose uptake in patients with cirrhosis following single injection. Clinical Physiology 3, s. 173-78, 1983.
- Schlichting, P., Christensen, E., Fauerholdt, L., Poulsen, H., Juhl, E., Tygstrup, N.: Main causes of death in cirrhosis. Scandinavian J Gastroenterol 18, s. 881-88, 1983.
- , Christensen, E., Andersen, P., Fauerholdt, L., Juhl, E., Poulsen, H., Tygstrup, N.: Prognostic factors in cirrhosis identified by Cox's regression model. Hepatology 3, s. 889-95, 1983.
- Simonsen, M., Olsson, L.: Possible roles of compound membrane receptors in the immune system. Ann. Immunol. (inst. Pasteur) 134 D, s. 85-92, 1983.
- Tygstrup, N.: The treatment of hepatic coma. Current Therapy of Gastrointestinal disorders, Dobrilla, G. Ligu ory, C. Missiewicz, G. (eds.), s. 145-47, Verona 1983.
- , Vilstrup, H.: Functional evaluation of the hepatocyte. Diagnostic Procedures in the evaluation of hepatic diseases., Simon Beker (ed.), s. 17-41, New York 1983.
- Vilstrup, H., Keiding, S., Vendsborg, P.B.: Kinetics of galactose uptake by perfused rat livers: Applicability of a family of models. J. Theor Biol 101, s. 335-44, London 1983.
- : Effect of acute carbon tetrachloride intoxication on kinetics of galactose elimination by perfused rat livers. Scand J. Clin Lab Invest. 43, s. 127-31, 1983.
- Winkler, K., Bass, L., Henriksen, J., Larsen, O.A., Ring, P., Tygstrup, N.: Heterogeneity of splanchnic vascular transit times in man. Clin. Physiol. 3, s. 537-44, 1983.

Medicinsk afdeling TA:

Publikationer:

- Agger, R., Petersen, J., Andersen, V.: Storage of protein A-conjugated sheep erythrocytes for use in plaque-forming cell (PFC) assays. J. Immunol. Meth. vol.60., s. 167-72, Amsterdam 1983.
- Andersen, V.: Immunsuppression: Nye udviklinger. Ugeskrift for Læger Vol.145, s. 2775-76, København 1983.
- Bendixen, G.: Allergies and intolerances caused by exposure to chemicals: Immunological mechanisms. Health aspects of chemical safety. Interim document 12. Allergy and hypersensitivity to chemicals, J.F. Greally & V. Silano, s. 30-66, Copenhagen 1983.
- : Theoretical and clinical aspects of delayed hypersensitivity. Theoretical and clinical aspects of allergic diseases, H. Bostrom & N. Ljungstedt, s. 91-101, Stockholm 1983.
- , Felle, D.: Aktuelni problemi imunoloske karakteristike zapaljenjskih oboljenja vezivnog tkiva. Medicinski Pregled 5-6, s. 227-32, Novi Sad, Yugoslavia 1983.
- Bendtsen, K.: Cyclosporin A. Et anderledes immuno-suppressivum. Ugeskrift for Læger Vol.145, s. 2745-48, København 1983.
- : Regulation of the immune response (editorial). Allergy Vol.38, s. 217, Copenhagen 1983.
- , Petersen, J.: Effect of cyclosporin A (CyA) on the immune response. CyA competitively inhibits the function of monocyte/macrophage-derived T-lymphocyte-activating factor(S). Immunol Letters Vol.5, s. 331-36, Amsterdam 1982.
- , Enk, C.: Chelating property od D-penicillamine as a mechanism of immunosuppression in vitro. IRCS Medical Science Vol.10, s. 815-16, London 1982.
- , Petersen, J., Sæberg, B.: Effects of cyclosporin A (CyA) and methylprednisolone (MP) on the immune response. Acta Path Microbiol Immunol Scand.Sect.C Vol.91, s. 159-68, Copenhagen 1983.
- : Pathophysiological assessment-macrophages. Gold in rheumatoid arthritis. The past, present and furute, O. Lovgren & B. Olhagen, s. 70-72, Stockholm 1983.
- Christensen, K., Manthorpe, R.: Alkaptonuria and ochronosis. A survey and 5 cases. Hum.Hered. Vol.33, s. 140-44, Basel 1983.
- Christensen, P., Brynskov, J., Petersen, J., et al: Vitamin B₁₂ binding proteins (transcobalamin and

- haptocorrin) in serum and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis and traumatic synovitis. *Scand. J. Rheumatol* Vol.12, s. 268-72, Stockholm 1983.
- Christensen, T., Andersen, V., et al: Familial myoglobinuria. A study of muscle and kidney pathophysiology in three brothers. *Dan Med Bull* Vol.30, s. 112-15, København 1983.
- Christiansen, P., Hansen, U., Svendsen, U., et al: Necrotizing vasculitis in athymic rats with infarct kidney hypertension. *J. Hypertension* Vol.1. nr.3, s. 285-89, 1983.
- , Brændstrup, O., Svendsen, U., et al: Infarct-kidney hypertension in the rat mutant nude. *Acta path microbiol scand sect c* Vol. 91, s. 335-39, København 1983.
- Claesson, M., Petersen, J., Sønderstrup-Hansen, G., et al: Colony formation by subpopulations of humat T lymphocytes. *Cell Immunol* Vol.81, s. 276-86, New York 1983.
- Clemmensen, O., Bendtzen, K., Andersen, V., et al: Lymphocyte function and chromosome aberrations in patients with early mycosis fungoides and parapsoriasis en plaques. *J. Invest Dermatology* Vol.81, s. 308-13, USA 1983.
- Djurup, R., Søndergaard, I., Minuva, U., et al: A nylon ball solid-phase radio-immunoassay for specific antibodies in human sera. Application to measurement of IgG antibodies to pollen allergens. *J. Immunol. Meth.* Vol.62, s. 283-96, Amsterdam 1983.
- , Magnusson, C., Minuva, U., et al: An automated particle counting immunoassay (PACIA) for determination of blocking antibodies against timothy grass pollen in sera from desensitized allergics. *Allergy* Vol.38, s. 173-82, København 1983.
- Falus, A., Wiik, A., Permin, H., et al: High serum beta₂-microglobulin (beta₂M) level and circulating immune complexes in felty-syndrome containing beta₂M and anti-beta₂M and anti-beta₂M antibodies. *Arthritis Rheum* Vol.26, s. 721, Atlanta 1983.
- Feldt-Rasmussen, U., Kappelgaard, E., Nielsen, H., et al: Autoantibodies, immune complexes and HLA-D in thyrogastric autoimmunity. *Tissue Antigens* Vol.22, s. 342-47, København 1983.
- Friis, B., Pedersen, F.K., Schiødt, M., et al: Immunopathology of recurrent parotitis in childhood. A study of two cases. *Acta Pæd. Scand.* Vol.72, s. 265, Stockholm 1983.
- Gjedde, S.: Correlation of growth morphology and clonability with malignancy of WEHI-7 T-cell lymphoma sublines. *Cancer Research* Vol.43, s. 5360-64, Baltimore 1983.
- Heilmann, C., Petersen, J., Andersen, V., et al: Secretion of IgM-rheumatoid factor and IgM by blood lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Acta Path. Microbiol. Immunol. Scand.* Vol.91, s. 27-33, København 1983.
- Jensen, J., Manthorpe, R.: Kronisk leddegigt. *Sygehjælperen* Vol.10, oct. 1983, s. 8-15, København 1983.
- Kappelgaard, E., Nielsen, H., Bech, K., et al: Circulating immune complexes in Hashimoto's thyroiditis. *Allergy* Vol.38, s. 433-39, København 1983.
- Laursen, L., Taudorf, E., Weeke, B., et al: High-dose inhaled budesonide in treatment of severe steroid-dependant asthmatics. *Lancet* II, s. 1305, London 1983.
- , Johannesson, N., Dirksen, A., et al: Enprofylline-effects of a new bronchodilating xanthine derivative in asthmatic patients. *Allergy* Vol.38, s. 75-79, København 1983.
- , Johannesson, N., Weeke, B., et al: Intravenous administration of enprofylline to asthmatic patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol* Vol. 24, s. 323-27, Berlin 1983.
- , Munch, E., Weeke, E., et al: Comparison of a 750 ml spacer and a nebulizer in domiciliary treatment of severe chronic asthma with terbutaline. *Eur. J. Respir Dis.* Vol.64, s. 498-503, 1983.
- Magid, E., Frost-Larsen, K., Manthorpe, R., et al: Serum isomylases in Sjögren's syndrome. *Scand. J. Rheumatol* Vol.12, s. 129-32, Stockholm 1983.
- Manthorpe, R.: Glucocorticosteroid effect on vascular connective tissue. Biochemical investigations of the metabolism of collagen and glycosaminoglycans and the amount of DNA, RNA, protein, fat and water. *Compariso. Acta Endocrinol.* Vol. 103 suppl. 259, s. 1-40, København 1983.
- , Teppo, A., Bendixen, G., et al: Antibodies to SS-B in chronic inflammatory connective tissue diseases. Relationship with HLA -Dw2 and HLA-Dw3 antigens in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis and Rheumatism* Vol.25 no.6, s. 662-67, Atlanta 1982.
- , Hypertrofisk osteoartropati. *Klinisk reumatologi*, P.H. Petersen, R.B. Andersen, J. Friis, Lund H.I., J. Sylvest, s. 894-95, København 1983.
- , Hereditære bindevævssygdomme. *Klinisk reumatologi*, P.H. Petersen, R.B. Andersen, J. Friis, H.I. Lund & J. Sylvest, s. 896-98, København 1983.
- , Hyperlipoproteinæmi. *Klinisk reumatologi*, P.H. Petersen, R.B. Andersen, J. Friis, H.I. Lund & J. Sylvest, s. 899-901, København 1983.
- , Hypogammaglobulinaemia. *Klinisk reumatologi*, P.H. Petersen, R.B. Andersen, J. Friis, H.I. Lund & J. Sylvest, s. 902, København 1983.
- Mosbech, H.: Overfølsomhed for bigift. *Tidsskrift for biavl* Vol.9, s. 230-32, 1983.
- , Allergologisk Laboratoriums jubilæumssymposium. *Ugeskrift for Læger* Vol.146, s. 34-35, København 1983.
- Munkgaard, S.: The prevalence and incidence of in-

- trathoracic sarcoidosis. Sarcoidosis and other granulomatous disorders, Chretien, J., Marsag, J. & Saltiel, s. 245-52, New York 1981.
- Nielsen, I., Rasmussen, S., Petersen, J., et al: Acetylsalicylsyre og nyrefunktion. Ugeskrift for Læger Vol.145, s. 312-15, København 1983.
- Pedersen, S., Petersen, J., Andersen, V.: Suppression of B lymphocytes in mature newborn infants. Acta pædiatr Scand. Vol.72, s. 441-47, Stockholm 1983.
- Petersen, J., Andersen, V., Ingemann-Hansen, T., et al: Synovial fluid and blood monocyte influence on lymphocyte proliferation in rheumatoid arthritis and traumatic synovitis. Scand. J. Rheumatol Vol.12, s. 299-304, Stockholm 1983.
- , Wiik, A., Bjerrum, O., et al: Lack of evidence for granulocyte specific membrane-directed autoantibodies in neutropenic cases of rheumatoid arthritis and in autoimmune neutropenia. Acta Path. Microbiol Immunol Scand. Sect. C. Vol.91, s. 471-78, Oslo 1983.
- , Bendtzen, K.: Involvement of monokines in antigen- and lectin-induced human lymphokine production. Acta Path Microbiol Immunol Scand Sect. C. Vol. 90, s. 229-35, København 1982.
- , Bendtzen, K.: Immunosuppressive Actions of Gold Salts. Gold in rheumatoid arthritis. The past present and future, Lovgren, O. & Olhagen, B., s. 28-35, Stockholm 1983.
- , : Pathophysiological assessment: Lymphocytes. Gold in rheumatoid arthritis. The past present and future, Lovgren, O. & Olhagen, B., s. 68-78, Stockholm 1983.
- Rasmussen, N., Bendtzen, K., Thomsen, J., et al: Patient-specific cell-mediated immunity against human acoustic neuroma extract. Acta Otolaryngol Vol.94, s. 261-65, Stockholm 1982.
- , Bendtzen, K., Thomsen, J., et al: Specific cellular immunity in acoustic neuroma patients. Otolaryngol Head Neck Surg. Vol. 91, s. 532-36, Rochester MN 1983.
- Schiødt, M., Permin, H., Wiik, A.: Autoantibodies in patients with oral lupus erythematosus, lichen planus and leukoplakia. An aid in diagnosis. Acta Path Microbiol Immunol Scand. Sect. C. Vol.91, s. 59-63, København 1983.
- Taudorf, E., Weeke, B.: Orally administered grass pollen. Allergy Vol.38, s. 561-65, København 1983.
- Tvede, N., Strandberg, B.: The effect of auranofin compared with myocrisin in the treatment of the umatoid arthritis. Current Clinical practise series 7: Auranofin. Excerpta Medica 1982, Excerpta Medica, s. 442-52, Amsterdam 1982.
- Uitto, V.J., Manthorpe, R.: Selective inhibition of collagen biosynthesis in the dental pulps of glucocorticoid-treated rabbits. Archs. Oral Biol. Vol.28, s. 241-46, Oxford 1983.
- Weeke, B.: International kongres om bronkial hyperreaktivitet. (Holland, maj 1982). Ugeskrift for Læger Vol.145, s. 747-48, København 1983.
- , : Allergen standardization: Motive and method. Allergy Vol.38, s. 529-33, København 1983.
- Wiik, A., Hansen, T., Halkjær-Kristensen, J., et al: Immunfluorescensundersøgelse af muskulaturen ved inflammatorisk reumatisk sygdom. Ryg- og muskelforskning, I.-T. Bendix, F. Biering Sørensen, R. Donde, T.I. Hansen & J. Sylvest, s. 349-64, 1983.
- Østerballe, O., Ipsen, H., Weeke, B., et al: Specific IgE response towards allergenic molecules during perennial hyposensitization: A three-year prospective doubleblind study. J. Allergy Clin. Immunol Vol.71, s. 40-46, St. Louis 1983.

Neonatalafdeling GN:

Publikationer:

- Cruz, C., Wimberley, P., Johansen, K., Friis-Hansen, B.: The effect of vitamin E on erythrocyte hemolysis and lipid peroxidation in newborn infants. Acta Pædiatr Scand 72, s. 823-26, Stockholm 1983.
- Frederiksen, P., Wimberley, P., Melberg, S., Witt-Hansen, J., Friis-Hansen, B.: Transcutaneous P_{CO_2} at different temperatures in newborns with respiratory insufficiency: Comparison with arterial P_{CO_2} . Continuous transcutaneous blood gas monitoring, Huch, R. & Huch, A. (eds.), s. 233-39, Basel 1983.
- Friis-Hansen, B., Andersen, G., Bucher, D., Nexø, E., Olesen, H.: Plasma amino acid concentrations in newborn infants during parenteral nutrition. Journal of parenteral and enteral nutrition. 7, s. 369-73, 1983.
- , Brodersen, R., Stern, L.: Drug induced dipacement of bilirubin from albumin in the Newborn. Dev pharmacol ther 6, s. 217-29, Sweitz 1983.
- , : Water distribution in the foetus and Newborn infant. Acta paediatr scand suppl. 305, s. 7-11, Stockholm 1983.
- , Christensen, N., Greisen, G., Petersen, A.: 159 børn med fødselsvægt under 1250 gr. Ugeskrift for læger 145, s. 2296-2301, København 1983.
- , Olofsson, M., Buckley, W., Andersen, G.E.: Investigation of 89 children born by drug-dependent mothers. II follow-up 1-10 years after birth. Acta pædiatr. scand. 72, s. 407-10, Stockholm 1983.
- , Olofsson, M., Buckley, W., Andersen, G.E.: Investigation of 89 children born by drugdependent mothers. I Neonatal course. Acta Pædiatr Scand 72, s. 403-06, Stockholm 1983.
- , Olofsson, M., Buckley, W., Andersen, G.E.: Til-

- standen i neonatal perioden hos 89 børn født af stofmisbrugende mødre. Ugeskrift for Læger 145, s. 565-68, København 1983.
- , Olofsson, M., Buckley, W., Andersen, G.E.: Efterundersøgelse af 89 børn født af stofmisbrugende mødre. Ugeskrift for Læger. 145, s. 570-67, København 1983.
 - , (Editor) : Intensive care in the Newborn IV. Intensive care in the newborn IV., Friis-Hansen, B., Stern, L., Bard, H., s. 1-258, New York 1983.
 - : Bilirubin. Ugeskrift for Læger 145, s. 3507-08, København 1983.
 - Greisen, G., Jacobsen, J., Ulrichsen, H., Nyboe, J.: Method of delivery of low birth weight infants. A retrospective analysis. J Perinat Med 11, s. 162-68, 1983.
 - , Petersen, M.B.: Intra-ventricular hemorrhage and method of delivery of very low birth weight infants. J Perinat Med 11, s. 67-73, 1983.
 - Kjer, J., Verder, H., Gildsig, K., Hess, J.: Målinger af kranieomfanget på fødselstidspunktet. Ugeskrift for Læger 143, s. 3728-31, København 1983.
 - Verder, H.: Temadag om "salt i svømmebade" erfaringer fra hospitalsbehandling ved drukneulykker. København 1983, 6 s.
 - , Kjer, J., Hess, J., Gildsig, K.: Occipitofrontal circumference in newborns of betamethasone treated mothers. J Perinat Med 11, s. 265-71, Berlin -New York 1983.
- Neurokirurgisk afdeling:*
- Publikationer:*
- Astrup, J.: Membrane stabilization and Protection of the ischemic brain. Brain Protection, s. 31-37, Wien 1983.
 - Bjerre, P., Riishede, J., Lindholm, J.: Pituitary Abscess. Acta Neurochirurgica vol. 68, s. 187-93, Wien 1983.
 - Hansen, B.A., Sørensen, P.S., Lauritzen, M., Iversen, J., Laulund, S., Petrera, J.E., Nielsen, J.B., Paulson, O.: A case of malignant lymphoma and myas thenia gravis. Scandinavian Journal of Haematology Vol. 31 1983, s. 155-60, Copenhagen 1983.
 - Henriksen, L., Hjelms, E., Lindeburgh, T.: Cerebral blood flow measured in man by intraarterially injected Xe-133: Evidence suggestive of intraoperative microembolism. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 86, s. 202-08, USA 1983.
 - , Paulson, O.B.: The effect of sodium nitroprusside on cerebral blood flow in man. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 3, suppl 1, s. S666-67, Raven Press, NY 1983.
 - Hjortrup, A., Kehlet, H., Lindholm, J., Stentoft, P.: Value of the 30-minute adrenocorticotropin (ACTH) test in demonstrating hypothalamic-pituitary adrenocortical insufficiency after acute ACTH deprivation. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. vol. 57, s. 668-71, Philadelphia 1983.
 - Krabbe, A.Æ., Henriksen, L., Olesen, J.: Regional cerebral blood flow during attacks of Cluster headache. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 3, suppl 1, s. S61-62, Raven Press, NY 1983.
 - Kristensen, M.Ø.: Increased Incidence of Bleeding Intracranial aneurysms in Greenlandic Eskimos. Acta Neurochirurgica. 67, s. 37-43, Østerg 1983.
 - Kruse, A., Bendtsen, A., Madsen, J., Rosenørn, J., Cold, G., Astrup, J.: "Protective" neuroanesthesia: Althesin induced very low blood flow and metabolism in the brain measured during craniotomy by Kety & Schmidt Technique. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism., Andre Bes, Eric T. Mac Kenzie, Jacques Seylaz, s. 540-41, New York 1983.
 - Lassen, N.A., Henriksen, L., Holm, S., et al.: Cerebral blood flow tomography by SPECT (single photon emission computerized tomography): Xe-133 compared to isopropyl-amphetamine-iodine-123. Annals of Radiology 26, s. 53-58, Paris 1983.
 - , Henriksen, L., Holm, S., et al.: Xenon-133 and isopropyl-amphetamine-iodine-123 studies of brain blood flow in man by single photon tomography. Cerebral Vascular Disease 4., Meyer J.S., Lechner H., Ott E.O., s. 81-85, Amsterdam 1983.
 - , Henriksen, L., Holm, S.: Cerebral blood flow tomography: Xe-133 compared to isopropyl-amphetamine-iodine-123L Concise communication. Journal of Nuclear Medicine 24, s. 17-21, USA 1983.
 - Lindholm, J., Bjerre, P., Riishede, J., Gyldensted, C., Hagen, C.: Pituitary function in patients with evidence of spontaneous disappearance of a pituitary adenoma. Clinical Endocrinology. Vol. 18, s. 599-603, Oxford 1983.
 - Paulson, O.B., Lassen, N.A., Henriksen, L., et al.: Regional cerebral blood flow distribution evaluated by emission computer tomography with Xe-133 and I-123-isopropylamphetamine. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 3, suppl 1, s. S162-63, Raven Press, NY 1983.
 - Sørensen, P.S., Pedersen, H., Marquardsen, J., Petersson, H., Heltberg, A., Simonsen, N., Munck, O., Andersen, L.A.: Acetylsalicylic acid in the prevention of stroke in patients with reversible cerebral ischemic attacks. A Danish cooperative study. Stroke Vol. 14 no. 1 1983, s. 15-22, U.S.A. 1983.
 - , Hammer, M., Vorstrup, S., Gjeris, F.: CSF and plasma vasopressin concentrations in dementia.

- Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry. 46, s. 911-16, London 1983.
- , Hammer, M., Vorstrup, S., Gjerris, F.: CSF and plasma vasopressin concentrations in dementia. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 46, s. 911-16, London 1983.
 - Vorstrup, S., Hemmingsen, R., Henriksen, L., et al.: Cerebral blood flow before and after reconstructive vascular surgery in patients with TIA by Xe-133 inhalation tomography. Cerebral Vascular Disease 4, Meyer J.S., Lechner H., Reivich M., Ott E.O., s. 177-81, Amsterdam 1983.
 - , Hemmingsen, R., Henriksen, L., et al.: Cerebral blood flow in patients with transient ischemic attacks (TIA) studied with Xe-133 inhalation and emission tomography before and after reconstructive vascular surgery. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 3, suppl. 1, s. S592-93, Raven Press, NY 1983.
 - Værnet, K.: Temporal lobectomy in children and young adults. Advances in Epileptology, Editors: Maurice Parsonage et al., s. 255-361, New York 1983.
- Neuromedicinsk afdeling:*
- Publikationer:*
- Boysen, G., Hemmingsen, R., Mejsbol, B.: Cerebral Blood Flow and Intellectual Function Before and After Carotid Endarterectomy. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism Vol. 3, Suppl. 1, s. 272-73, New York 1983.
 - , Böttcher, J., Olsen, J.S.: Minimal dosage of acetylsalicylic acid needed for platelet inhibition in patients with cerebrovascular disease. Cerebral Vascular Disease 4. Proceedings of the World Federation of Neurology 11th International Salzburg Conference, Sept. 23-25, 1982, J.S. Meyer, H. Lechner, M. Reivich and E.O. Ott, s. 131-33, Amsterdam-Oxford-Princeton 1983.
 - Ekbom, K., Krabbe, A., Paalzow, G., Paalzow, L., Tfelt-Hansen, P.: Optimal routes of administration of ergotamine tartrate in cluster headache patients. A pharmacokinetic study. Cephalalgia 3, s. 15-20, 1983.
 - Hansen, B., Sørensen, P., Lauritzen, M., Iversen, J., Laulund, S., Petrera, J., Nielsen, J., Paulson, O.: A case of malignant lymphoma and myasthenia gravis. Scand J Haematol 31, s. 155-60, 1983.
 - Henriksen, L., Thorshauge, C., Harmsen, A., Christensen, P., Sørensen, M., Lester, J., Paulson, O.: Controlled hypotension with sodium nitroprusside: Effects cerebral blood flow and cerebral venous blood gases in patients operated for cerebral aneurysms. Acta Anaesthesiol Scand. 27, s. 62-67, 1983.
 - , Paulson, O.: The effect of sodium nitroprusside on cerebral blood flow in man. J Cereb Blood Flow Metabol 3:Suppl 1, s. 666-67, 1983.
 - , Paulson, O.: The effects of sodium nitroprusside on cerebral blood flow and cerebral venous blood gases in man. Acta Med Scand Suppl 678, s. 91-96, 1983.
 - Hertz, M., Paulson, O.: Glucose transfer across the blood-brain barrier. CNS regulation of carbohydrate metabolism. Vol 10 of advances in metabolic disorders., Szabo A.J., s. 177-92, New York 1983.
 - , Paulson, O.: Capillary recruitment in the human brain. J Cereb Blood Flow Metabol 3:Suppl 1, s. 664-65, 1983.
 - Hirsch, F., Paulson, O., Hansen, H., Larsen, S.O.: Intracranial metastases in small cell carcinoma of the lung. Cancer 51, s. 529-33, 1983.
 - Ibraheem, J., Palzow, L., Tfelt-Hansen, P.: Low bioavailability of ergotamine tartrate after oral and rectal administration in migraine sufferers. Br J clin Pharmacol 16, s. 695-99, 1983.
 - Juhler, M., Blasberg, R., Barry, D., Klinken, L., Fenstermacher, D., Paulson, O.: Temporal and spatial relationships between bloodbrain barrier damage and perivascular inflammation in experimental allergic encephalomyelitis. J Cereb Blood Flow Metabol 3:Suppl 1, s. 441-42, 1983.
 - Lassen, N., Henriksen, L., Holm, S., Barry, D., Paulson, O., Vorstrup, S., Rapin, J., Poncin-Lafitte, M.I., Moretti, J., Askienazy, S.: Cerebral blood flow tomography by SPECT (single photon emission computerized tomography); Xenon-133 compared to Isopropyl-Amphetamine-Iodine-123. Ann Radiol 26, s. 53-58, 1983.
 - , Henriksen, L., Holm, S., Barry, D., Paulson, O., Vorstrup, S., Rapin, J., le P.M., Moretti, J.: Xenon-133 and isopropyl-amphetamine iodine-123 studies of brain blood flow in man by single photon tomography. Cerebral vascular disease 4, Meyer J.S., Lechner H., Reivich M., Ott E.O., s. 81-85, Amsterdam 1983.
 - , Henriksen, L., Holm, S., Barry, D., Paulson, O., Vorstrup, S., Rapin, J., Poncin-Lafitte, M.I., Moretti, J., Askienazy, S.: Cerebral blood-flow tomography: Xenon-133 compared with Isopropyl-Amphetamine-Iodine-123: Concise Communication. J Nucl Med 24, s. 17-21, 1983.
 - Lauritzen, M., Olesen, J.: Regional cerebral blood flow by 133-xenon inhalation and emission computerized tomography during common and classical migraine attacks. Cerebral Vascular Disease 4, Meyer J.S., Lechner H., Reivich M., Ott E., s. 270-73, Amsterdam 1983.
 - , Olsen, T.S., Olesen, J., Paulson, O., Lassen, N.: Cerebral blood flow in migraine. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism Vol. 3, (Suppl. 1), s. 63-64, New York 1983.

- , Olsen, T.S., Paulson, O.: The spreading reduction of regional cerebral blood flow in classical migraine. *Cerebral Vascular Disease* 4, Meyer J.S., Lechner H., Reivich M., Ott E., s. 278-81, Amsterdam 1983.
 - , Olsen, T.S., Lassen, N., Paulson, O.: The changes of regional cerebral blood flow during the course of classical migraine attacks. *Annals of Neurology* 13, s. 633-41, Boston 1983.
 - , Olsen, T.S., Lassen, N., Paulson, O.: The regulation of regional cerebral blood flow during and between migraine attacks. *Annals of Neurology* 14, s. 569-72, Boston 1983.
 - Lidegaard, Ø., Gyldensted, C., Juhler, M., Zeeberg, I.: Consistency of computed tomographic findings in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 68, s. 77-83, 1983.
 - Nedergaard, M., Klinken, L., Paulson, O.: Secondary brain stem hemorrhage in stroke. *Stroke* 14, s. 501-05, 1983.
 - Paalzow, L., Tfelt-Hansen, P.: Biologisk tillgængelighed og farmakologisk effekt av ergotamin. *Lækartidningen* 80, s. 2019-20, 1983.
 - Paulson, O., Hertz, M.: The indicator dilution method: Assumptions and applications and applications to brain uptake. *Lecture notes in biomathematics. Tracer kinetics and physiologic modeling.*, Lambrecht R.M., Rescigno A., s. 429-44, Berlin 1983.
 - , Gjerris, F.: *Klinisk neurologi og neurokirurgi*. København 1983, 400 s.
 - , Györy, A., Hertz, M.: Cerebral uptake of drugs. *J Cereb Blood Flow Metabol* 3:Suppl 1, s. 433-34, 1983.
 - , Lassen, N., Henriksen, L., Holm, S., Barry, D., Vorstrup, S., Rapin, J., Poncin-Lafitte, M.L., Moretti, J.: Regional cerebral blood flow distribution evaluated by emission computer tomography with ¹³³Xenon and ¹²³I-Isopropyl-Amphetamine. *J Cereb Blood Flow Metabol* 3:Suppl 1, s. 162-63, 1983.
 - Paulson, O.B., Lassen, N.A., Henriksen, L., et al.: Regional cerebral blood flow distribution evaluated by emission computer tomography with Xe-133 and I-123-isopropylamphetamine. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 3, suppl 1, s. S162-63, Raven Press, NY 1983.
 - Pedersen, A.G., Karle, A., Boysen, G.: Brain CT-scanning and neurological examination in small cell bronchogenic carcinoma. *Journal of Neuro-Oncology* 1, s. 197-202, Holland 1983.
 - Strange, P., Juhler, M.: De elektrokardiografiske forandrings patogenese ved stroke - en oversigt. *Ugeskrift for Læger* 145, s. 2071-75, 1983.
 - Tfelt-Hansen, P., Standes, B., Kangasneimi, P., Olesen, J.: Timolol vs propranolol vs placebo in common migraine prophylaxis: a double-blind multicenter trial. *Acta Neurol Scand* 69, s. 1-8, 1983.
 - , Kanstrup, I., Christensen, N., Winkler, K.: General and regional haemodynamic effects of intravenous ergotamine in man. s. 599-604, 1983.
 - Vorstrup, S., Hemmingsen, R., Henriksen, L., Lindewald, H., Boysen, G., Paulson, O., Lassen, N.: Cerebral blood flow in patients with transient ischemic attacks. (TIA) studied with Xenon-133 inhalation and emission tomography before and after reconstructive vascular surgery. *J Cereb Blood Flow Metabol* 1:Suppl 1, s. 592-93, 1983.
 - , Hemmingsen, R., Henriksen, L., Lindewald, H., Lassen, N.: Cerebral blood flow before and after reconstructive vascular surgery in patients with TIA by ¹³³Xenon inhalation tomography. *Cerebral vascular disease* 4., Meyer J.S., Lechner H., Reivich M., Ott E.O., s. 177-81, Amsterdam 1983.
 - Vorstrup, S., Hemmingsen, R., Henriksen, L.: Cerebral Blood Flow in Patients with Transient Ischemic Attacks (TIA) Studied with Xenon-133 Inhalation and Emission Tomography Before and After Reconstructive Vascular Surgery. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* Vol. 3, Suppl. 1, s. 592-93, New York 1983.
- Plastikkirurgisk afdeling S:*
- Publikationer:*
- Pers, M.: Brystrekonstruktion efter mastektomi? Lederartikel. *Ugeskrift for Læger* 145, s. 2108, København 1983.
 - , Krag, C.: Pectus excavatum: Correction by Thoracic surgery or camouflage? *Transactions of the VIII Internationale Congress of plastic and reconstructive surgery*, (p.795), H. Bruce Williams (ed.), s. 652-53, Montreal 1983.
 - : Some general surgical principles as applied to aesthetic surgery. *Scand. J. Plast. Surg.* 17, s. 187-90, 1983.
 - , Krag, C.: Pectus Excavatum: Correction by Thoracic Surgery or Camouflage? *Translations Intern. Congr. Plast. Surg* VIII, s. 652-53, Montreal 1983.
- Psykiatrisk afdeling O*
- Stab:
- (Videnskabeligt aktive):
- Professorer: Ole J. Rafaelsen, Tom G. Bolwig. Lektorer: Alice Theilgaard, Preben Hertoft, Thorkil Sørensen. Kandidat stipendiat: Søren Buus Jensen. Sekretærer: 2 ½ deltidsbeskæftigede. Laboranter: 2 (1 deltidsbeskæftiget, 1 fondslønnet)

Forskningsvirksomhed:

I psykiatrisk afdeling O har der igennem en årrække været udført forskning indenfor en række delområder: Affektive tilstande, hvor forskningen væsentligst er foregået i psykokemisk sengeafsnit, forskning indenfor sexologi, som er foregået i sexologisk forskningsafsnit, klinisk psykologisk forskning samt neurobiologisk eksperimentel forskning.

Det vil af det følgende fremgå, at der for nogen af de beskrevne projekters vedkommende også er bragt en omtale af disse under indberetningen fra psykoke-misk institut.

A. Affektive tilstande:

Studiet af de affektive lidelser omfatter både kliniske og eksperimentelle undersøgelser. Målet er dels en udforskning af selve sygdommens patofysiologiske grundlag, som det vil fremgå af beskrivelsen af undersøgelsen af markører for psykiatriske sygdomme, dels undersøgelser rettet mod forbedring og standardisering af den kliniske undersøgelsesprocedure med bedømmelsesskalaer, dels udforskning af psykofarmakas effekt i antidepressiv og antimanisk terapi samt endelig studier af elektrostimulations virkemåde på dybtliggende hjernestrukturer.

B. Psykofarmakologi:

Blandt en række *psykofarmakologiske projekter* er der studier over den antipsykotiske medikamentelle behandling af såvel maniske som skizofrene tilstande.

C. Neurobiologi:

Neurobiologisk forskningsgruppe som arbejder overvejende dyrekseperimentelt har igennem en årrække udforsket forskellige cerebrale mekanismer i forbindelse med epileptisk aktivitet, herunder elektrostimulation, ligesom der i flere år har været udført undersøgelser med henblik på at belyse nogle patofysiologiske problemer i forbindelse med alkoholintoksikation og -abstinens. Medlemmerne af denne arbejdsgruppe har endvidere etableret et samarbejde med neuromedicinsk afdeling, Rigshospitalet, i studier over hjernens regionale gennemblødning, dels ved elektrostimulationsbehandling af depressive patienter, dels hos patienter under og efter delirium tremens. Endelig arbejdes der i forskningsgruppens laboratorium med studier over hjernens cirkulatoriske autoregulation ved hypertension og ved farmakologisk behandling af denne tilstand.

D. Psykoterapi:

(Thorkil Sørensen, Gerda Winther).

Ved en klinisk prospektiv undersøgelse søges udspe-

cificering af psykoterapeutiske principper ved psykotiske tilstande. Undersøgelsens første etape omhandler behandlingen af manio-depressive tilstande. Ved prospektive studier af et gruppeterapeutisk behandlet patientmateriale beskrives dels specifikke psykopatologiske principper ved manio depressivitet, og dels forsøger man at udfinde nye gruppeterapeutiske behandlingsmæssige principper, der skal støtte og minimere den hidtidige anvendte medikamentelle behandling.

E. Sexologi:

Den sexologiske forskning foregår i et forskningsafsnit, som blev oprettet i 1970 ved psykiatrisk afdeling O. Der er igennem en årrække udført en række undersøgelser; for tiden beskæftiger det sexologiske forskningsafsnit sig med følgende emner:

1. Kønidentitetsproblemer, især transsexualitet.
2. Sexuelle afvigelser.
3. Behandling af psykogene seksuelle dysfunktioner.
4. Diagnostiske metoder i sexologien.
5. Kronisk sygdomsrolle og seksual dysfunktion.
6. Evaluering af sexologisk undervisning.
7. Klinisk sexologi almen praksis m.m.
8. Sexologisk historie.

F. Klinisk psykologi:

Klinisk psykologisk afsnit har igennem en årrække beskæftiget sig med sex-kromosomabnormiteter og neuropsychologiske problemstillinger. Afdelingens psykologiske medarbejdere deltager løbende i afdeling O's kliniske forskningsaktivitet, ligesom de har et betydeligt samarbejde med andre grupper, herunder også udenlandske.

I det følgende er omtalt nogle væsentlige projekter der udføres i afdelingen.

*Standardisering af klinisk undersøgelsesprocedure**Bedømmelsesskalaer:*

(Ole J. Rafaelsen, Per Bech, Annette Gjerris, John Andersen, Lars Clemesen. Psykiatrisk Afdeling, Rigshospitalet).

Overensstemmelse af diagnoser mellem forskellige undersøgere er ofte utilfredsstillende lav, hvilket medfører, at sammenligning af forskningsresultater ikke umiddelbart kan foretages. Herved opstår et behov for standardiserede kliniske undersøgelsesmetoder. Imidlertid har også operationel – kvantitativ såvel som kvalitativ – vurdering af psykiske sygdomme i mange undersøgelser vist sig at være problematisk.

Bedømmelsesskalaer (rating scales) er i første række konstruerede som videnskabelige hjælpemidler til at standardisere opsamling af kliniske variable. Det tilstræbes herigennem at reducere de subjek-

tive elementer i undersøgelsessituationen. Disse rating scales er opbygget af flere 'items', som hver repræsenterer en klinisk variabel. Ved anvendelsen af bedømmelsesskalaer anvendes oftest en samlet 'skala-værdi', d.v.s. en summering af point fra hvert item. For at vurdere en skalas bonitet er det nødvendigt at teste:

1) reliabiliteten d.v.s. overensstemmelsen mellem forskellige observatørers resultater ved anvendelsen af samme skala til samme patient.

2) validiteten af en skala, d.v.s. i hvilken grad skalaen er brugbar til det formål, hvortil den er konstrueret.

3) homogeniteten-transfereabiliteten, d.v.s. i hvilken grad summen af de enkelte items er en dækkende reduktion af den i skalaen indeholdte information.

I Rishospitalets Psykiatriske Afdeling O pågår en stadig evaluering af de internationalt anvendte psykiatriske bedømmelsesskalaer. Karakteristisk er nemlig, at kun få af disse skalaer trods udbredt anvendelse er testet for ovennævnte faktorer. I 1983 har vi testet Hamilton Anxiety Scale (HAS) og Bech-Rafaelsen Melancholia Scale (BREMES). Denne undersøgelse har vist, at HAS som hyppigt anvendes til måling af angst ved depressive tilstande ikke umiddelbart kan transfereres til denne sygdomsgruppe, men udelukkende bør anvendes til vurdering af neurotisk angst.

Desuden har vi sammenlignet forskellige diagnostiske depressionsskalaer og systemer (Newcastle 1965, Newcastle 1971, Eight Edition of International Classification of Disease (ICD-8), Diagnostic and Statistical Manual (DSM III), Multi-Axial Classification System for Affective Disorders (MULTI-CLAG). Vore undersøgelser peger på en acceptabel overensstemmelse mellem de anvendte diagnostiske systemer.

Markører for psykiatriske sygdomme:

(Annette Gjeris, Ole J. Rafaelsen. Psykiatrisk Afdeling, Rigshospitalet).

Aminer:

Eserpin er et lægemiddel, som udtømmer aminerne (= neurotransmitterne noradrenalin, adrenalin, serotonin og dopamin) fra nervecellerne. Denne udtømming af aminer kan fremkalde depressive tilstande, der klinisk er uskelnelige fra den klassiske endogene depression (= melankoli). Antidepressive midler øger mængden af amin i spalten mellem nervecellerne, hvilket støtter hypotesen om, at aminfunktionen er nedsat ved depression. Betinget af aminernes indbyrdes mængdeforhold og analysetekniske problemer, har man koncentreret sig om noradrenalin, dopamin, serotonin og disses metaboliter. Imidlertid ser det ud til, at adrenalin spiller en væsentlig rolle

ved depression, idet vi nu i to undersøgelser i samarbejde med Niels Juel Christensen, Medicinsk Endokrinologisk afdeling, Københavns Amts Sygehus i Herlev har påvist nedsat adrenalinindhold i væsken omkring rygmærven hos depressive patienter, en nedsættelse som normaliseres efter klinisk helbredelse.

Dette understøttes af dyreeksperimentelle undersøgelser (se under afsnittet Psykokemisk Institut), hvor vi har påvist, at nogle antidepressiva procentvis øger adrenalinindholdet i hjernen i langt højere grad end noradrenalinindholdet. Relevansen af at undersøge aminindholdet i væsken omkring hjerne og rygmærve belyses yderligere i et samarbejde med Flemming Gjerris, Neurokirurgisk Afdeling, Københavns Amts Sygehus i Glostrup. Eventuelle døgnvariationer i adrenalin/noradrenalin koncentrationen samt disse aminers evne til at trænge fra blod over i væsken omkring hjerne og rygmærve undersøges. Desuden undersøges adrenalin og noradrenalin i væsken omkring rygmærve hos patienter med andre psykiske lidelser end depression, f.eks. mani og skizofreni, og den kliniske effekt af antidepressiv behandling sammenholdes med adrenalin og noradrenalinøgningen.

Peptider:

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

I samarbejde med Jan Fahrenkrug, Klinisk-Kemisk Afdeling, Frederiksborg Amts Centralsygehus, Hillerød, har vi påvist, at en subgruppe af depressive patienter har et signifikant lavere indhold af vasoaktivt intestinallyt polypeptid (= et neurohormon) i væsken omkring hjerne og rygmærven sammenlignet med patienter med klassisk endogen depression og med en kontrolgruppe. Denne ændring synes at være uafhængig af stemningssvingningerne, hvorfor vi undersøger, om denne nedsatte neurohormonkoncentration har relation til bestemte personlighedstræk.

Koncentrationen af neurohormonet cholecystikinin undersøges i samarbejde med Jens Rehfeld, Klinisk-Kemisk Afdeling, Rigshospitalet. Ud fra dopaminhypotesen i forbindelse med skizofreni kunne cholecystikinin forventes nedsat ved denne lidelse, men er foreløbig fundet normal i væsken omkring rygmærven hos en gruppe skizofrene patienter undersøgt her i afdelingen.

Skizofreni og antipsykotisk behandling:

(John Andersen, Annette Gjerris, Ole J. Rafaelsen. Psykiatrisk afdeling, Rigshospitalet).

Formålet med undersøgelsen er at undersøge mulighederne for en forbedring af skizofrenibehandlingen

ved at sammenligne klinisk effekt, psykologiske tests og radioreceptor assay.

Der åbnes, hvis der påvises overensstemmelse mellem de psykokemiske og psykiatriske/psykologiske mål, mulighed for effektivt at optimere effekten af antipsykotisk medikamentel behandling.

Hovedbehandlingen af denne sygdomsgruppe udføres med medicin med antipsykotisk virkning (neuroleptika), – og i den foreliggende litteratur beskrives neuroleptikas virkning at være relateret til en hæmning (antagonisme) af dopamin – aktiviteten i bestemte hjernereceptorer. Nogle undersøgelser tyder på overensstemmelse mellem antipsykotisk virkning og radioreceptor assay.

På en gruppe indlagte skizofrene patienter foretages i en 3 ugers undersøgelse i et enkelt blindt design sammenlignende psykiatriske/psykologiske målinger af antipsykotisk effekt af neuroleptisk behandling. Sammenligningen omfatter en psykokemisk målemetode, radioreceptor assay og en klinisk psykiatrisk målemetode, The Brief Psychiatric Rating Scale, og en psykologisk målemetode, Bannister – Fransella Grid test til måling af tankeforstyrrelser.

Gruppen af indlagte skizofrene patienter skal opfylde mindst 3 af 5 af Schneiders »First Rank Symptoms for Schizophrenia« (tankeførlighed, akustiske hallucinationer, influens fænomener, tanketyveri, oplevelse af styring af tanke og handling) for at indgå i undersøgelsen.

I forbindelse med undersøgelsen behandles hver patient i 21 dage med haloperidol eller cis-sordinol. Dag 1, 7, 14 og 21 tages blodprøver til radioreceptor assay måling. Dag 1 og 21 rates patienterne med The Brief Psychiatric Rating Scale til bedømmelse af psykosegrad, og testes psykologisk for at bedømme graden af tankeforstyrrelser.

Mani og antipsykotiske behandling:

(John Andersen & Annette Gjerris. Psykiatrisk afdeling, Rigshospitalet).

Formålet med undersøgelsen er at undersøge mulighederne for en forbedring af manibehandlingen ved at sammenligne klinisk effekt og side-effects (uønskede virkninger) med S-niveaubestemmelser og radioreceptor assay målinger.

Hovedbehandlingen af denne tilstand er medicin med antipsykotisk virkning (neuroleptika). Et hyppigt foretrukket middel har været haloperidol doseret efter varierende principper. Den fremtrædende placering af haloperidol savner imidlertid videnskabelig begrundelse, og behandlingen er hyppigt ledsaget af generende bivirkninger (fx. stivhed i muskler, uro i benene). I følge kliniske erfaringer har andre antipsykotiske midler fx. cis-klophenxol vist sig lige så effektiv, medens bivirkningerne synes mindre udtalte.

Nogle undersøgelser tyder på, at dosis af de antipsykotiske medikamina med fordel kan styres ud fra måling af indholdet i blodet og ud fra indirekte måling af hæmning af dopaminreceptorerne i hjernen.

Undersøgelsen angår behandlingen af patienter indlagt i psykiatrisk afdeling på grund af mani som led i den stemningssvingende sindssygdom mani-depressiv psykose og udføres som en kontrolleret klinisk sammenlignende undersøgelse af antimanisk effekt af haloperidol og cis-klophenxol bestemt ved radioreceptor assay målinger og S-niveaubestemmelser.

I forbindelsen af undersøgelsen behandles hver patient i 10 dage med enten haloperidol eller cis(Z)-klophenxol efter en forudbestemt kode, som er skjult for såvel patienten som den behandlende læge. I undersøgelsesforløbet tages blodprøver til bestemmelse af S-niveau af neuroleptika og radioreceptor assay samt en standardiseret registrering af patienternes sindstilstand med Bech-Rafaelsens maniskala og bedømmelse af uønskede virkninger med Simpson-Angus scale hver 2. dag.

Neurobiologi:

1) Cerebrale virkninger med multiple episoder og alkoholforgiftning og -abstinens:

(Lars Clemmesen, Ralf Hemmingsen, T.G. Bolwig).

Dyreeksperimentelle modeller for alkoholintoksikation og -abstinens har eksisteret igennem adskillige år, men har næsten udelukkende været benyttet til studier af enkelt-episoder af intoksikation og abstinens. Hvis man vil nærme den dyreeksperimentelle model til den kliniske situation, er det nødvendigt at etablere en model der tillader gennemførelse af talrige forgiftning- og abstinensepisoder hos forsøgsdyrene. Gennem de seneste 3 år har vi udviklet en sådan teknik, der bygger på princippet med indgift af alkohol i ventriklen. Der arbejdes med en cyklus bestående af 2-døgnsintoksikation efterfulgt af 5 døgns alkoholpause, hvorunder dyrene frembyder en karakteristisk og reproducerbar abstinensreaktion. Denne teknik tillader multiple intoksikations og abstinens-faser.

Vore foreløbige undersøgelser tyder på, at der sker en accenturering af abstinensreaktionen ved multiple episoder. De parametre der undersøges er udover en kvantitativ adfærdsbeskrivelse (TV-optagelser) undersøgelser over hjernens regionale glucosemetabolisme med henblik på at klarlægge metaboliske ændringer, såvel globalt som regionalt i hjernen. Yderligere foretages der neutropatologiske undersøgelser af dyrenes hjerner under de samme omstændigheder med henblik på at påvise eventuelle strukturelle forandringer med særlig henblik på de små inhibitoriske neuroner. Der foretages yderligere elek-

trofysiologiske undersøgelser (EEG) over lokalisation og omfang af forandringer i samme situationer som ovenfor anført. Der vil blive gennemført undersøgelser af såvel overfladeaktivitet som fra dybere lokaliserede strukturer, idet der vil blive anvendt stereotaktiske indgreb. Slutteligt foretages der undersøgelser af specifikke hjerneproteiner i de samme situationer som foran nævnt. Den etablerede dyremodel tilsigter således at nærme de dyreeksperimentelle omstændigheder til den kliniske situation for dermed at søge at kaste lys over de funktions- og strukturforstyrrelser der finder sted ved massiv alkoholindtagelse.

De omtalte undersøgelser foregår i et samarbejde med brain research laboratory Lunds Universitet og neuropatologisk institut, Københavns Universitet.

2) *El-stimulation og neuropeptider:*

(R. Hemmingsen, D.I. Barry, T.G. Bolwig).

Tidligere undersøgelser udført i laboratoriet har vist at de hjernespecifikke proteiner synaptin og D2 findes øget før en serie el-stimulationer som er rimeligt sammenlignelige med el-behandling i klinikken. De omtalte proteiner er knyttet til synapserne (nervekontaktpunkterne) og de fremkaldte forandringer som pegede på en stimulatorisk effekt på centralnervesystemet søges nu yderligere belyst gennem studiet af neuropeptidet VIP (vaso-aktivt intestinallyt polypeptid).

Undersøgelserne af dette polypeptid vil blive foretaget regionalt og målingerne af koncentrationerne i såvel væv som spinalvæske fra dyrene foretages under ledelse af Jan Fahrenkrug, Hillerød.

3) *Regional hjernegennemblødning hos patienter i el-stimulationsbehandling:*

(R. Rosenberg, Sissel Vorstrup, T.G. Bolwig).

Et samarbejde med Rigshospitalets neuromedicinske afdeling, hvor man udfører undersøgelser af hjernens regionale gennemblødning (rCBF) ved hjælp af en enkelt foton emissionsteknik efter inhalation af ¹³³xenon.

Patienterne undersøges før og efter remission af deres depressive tilstand som behandles med el-stimulation. Da der eksisterer en sammenhæng imellem fordelingen af hjernens regionale gennemblødning og dens metabolisme og funktion, vil en ændring i gennemblødningsfordelingen i forbindelse med el-stimulation kunne belyse eventuelle funktionsændringer i forbindelse med el-stimulationsbehandling.

4) *Delirium tremens og regional hjernegennemblødning:*

(R. Hemmingsen, Sissel Vorstrup, T.G. Bolwig).

Med samme teknik som ovenfor beskrevet undersø-

ges patienter med delirium tremens vurderet efter en kvantitativ vurderingsskala. Patienterne undersøges atter efter endt behandling med fenobarbital.

De første resultater peger på, at der hos patienter med hallucinationer synes at være en øget hjernegennemblødning i dybere strukturer svarende til de områder, hvor man formoder at visse abnorme oplevelsers biologi udspiller sig.

5) *Blod-hjerne barrierens regionale permeabilitet og hjernens regionale gennemblødning og glucosemetabolisme ved eksperimentel allergisk encefalopati.*

(Marianne Juhler, Olaf B. Paulson).

Eksperimentel allergisk encefalopati (EAE) har været anvendt som dyr-eksperimentel analog til dissemineret sclerose hos patienter. Der påtænkes en samlet analyse af regionale blod-hjerne barriere permeabilitet, hjernegennemblødning og metabolisme ved hjælp af autoradiografiske metoder. Autoradiografi indebærer indgift af radioaktive stoffer med forskellige egenskaber, og ved hjælp af disses fordeling i hjernen kan forstyrrelser i fysiologiske forhold i selv meget små hjernedele vurderes. Studierne tænkes primært gennemført på en rottemodel. Disse studier vil danne et eksperimentelfysiologisk grundlag for senere kliniske studier med avanceret billeddiagnostisk teknik.

Sexologi:

Kønsidentitetsproblemer, især transsexualitet:

Det transseksuelle syndrom. Afgrænsning og behandling: (Thorkil Sørensen).

Vurdering og behandling af transsexuelle er i Øst Danmark foregået ved Rigshospitalets psykiatriske afdeling. Siden 1951 er et stort patientmateriale blevet samlet der, og det er undersøgt meget omfattende og på en standardiseret måde. Dette materiale er retrospektivt blevet vurderet nærmere ved hjælp af psykodynamiske teorier om kønsidentitetsforstyrrelser. Via en efterundersøgelse af opererede transsexuelle er der opstillet snævrere kriterier for operation af fremtidige ansøgere, og det har været muligt at aftegne en klinisk gruppe af kønsskifteansøgere, hvor prognosen efter operation er optimal.

Sexuelle afvigelser:

Sadomasochistisk organisation:

(Thorkil Sørensen og Preben Hertoft).

Undersøgelsesernes mål er en teoretisk og klinisk afgrænsning af perversionsbegrebet. Via beskrivelse af et patientmateriale med seksuelle afvigelser defineres

den forskelligartede personlighedsorganisation ved neurotiske, psykotiske og perverse tilstande. Via et retsmedicinsk materiale belyses specielt de komplicerede forhold ved sadomasochistiske tilstande.

Behandling af psykogene seksuelle dysfunktioner:

Nogle udvalgte faktors betydning for sexologisk rådgivning og terapi:

(Gerd Winther, Søren Buus Jensen og Preben Hertoft).

Sexologisk forskningsafsnit ser i samarbejde med psykiatrisk poliklinik et stort antal patienter, henvist for seksuelle problemer. Materialet omfatter dels seksuelle dysfunktioner, dels seksuelle afvigelser og dels en række andre patientgrupper, se bl.a. pkt. 5.

Det er vigtigt, at det sexologiske patientmateriale til stadighed analyseres med henblik på vurdering af patientkategorier, diagnoser, behandling og behandlingsresultater.

Ovennævnte projekt omfatter knap 600 personer, der i årene 1974-79 blev henvist hertil med klager over psykogene seksuelle dysfunktioner. En retrospektiv undersøgelse omfatter de knap 400 personer, der mødte op til første samtale i afdelingen. Heraf kom godt 200 i egentlig samlivsterapi, gennemsnitligt 13 konsultationer, mens de øvrige efter 1-3 konsultationer kunne afsluttes eller viderevisiteres til andre instanser.

Tre fjerdedele af de personer, der kom i egentlig samlivsterapi, fik løst eller væsentligt bedret det seksuelle problem, de henvistes for, ligesom en række andre sociale problemer og samlivsproblemer bedredes.

Undersøgelsen er den første af en række undersøgelser og vil blive offentliggjort i Ugeskrift for Læger primo 1984. Disse undersøgelser vil danne udgangspunkt for fremtidige prospektive opfølgelser af patienter med psykogene seksuelle dysfunktioner.

Diagnostiske metoder i sexologien:

Multiaksial diagnostik af seksuelle dysfunktioner. En ny model:

(Søren Buus Jensen og Preben Hertoft).

Med udgangspunkt i amerikanske erfaringer er der opstillet en ny model for sexologiske problemstillinger. Systemet er baseret på brug af nedenfor nævnte spørgeskemaer og synes at kunne nuancere og præcisere den kliniske beskrivelse – som et supplement til det kliniske interview – af seksuelle problemer.

Erektiv dysfunktion belyst ved multiaksial diagnostik:

(Søren Buus Jensen og Preben Hertoft).

Ovenstående model er anvendt til belysning af en

gruppe konsekutivt henviste erektivt dysfunktionerende mænd og deres partnere. Det bekræftes, at erektiv dysfunktions-diagnosen rummer en række forskelligartede kliniske billeder – et forhold, der yderligere nuanceres ved partnerens svar.

Sexologiske data belyst ved brug af standard-spørgeskemaer:

(Søren Buus Jensen, Birgit Meidahl og Kerstin Sjögren).

I samarbejde med medarbejder fra Umeå Universitet har man belyst anvendeligheden af danske sexologiske spørgeskemaer som supplement til det kliniske interview. Undersøgelsen har dannet grundlag for videregående arbejde med nye, forbedrede diagnostiske skemaer og vil være med i baggrundsmaterialet for opbygning af et nyt sexologisk journalsystem.

117 personer konsekutivt henvist til en sexologisk klinik:

(Søren Buus Jensen, Kerstin Sjögren og Birgit Meidahl).

Konsekutivt henviste patienter til sexologisk klinik er beskrevet i forhold til en referencegruppe. Der er anvendt de ovenfor nævnte spørgeskemaer, klinisk interview samt vurdering af metoden.

Erektiv dysfunktion. En evaluering af et screeningsprogram for undersøgelser med særligt henblik på urodynamiske og hormonale faktors betydning:

(Søren Buus Jensen, Hans Colstrup, Gorm Wagner, Jørgen Nystrup og Preben Hertoft).

50 konsekutivt henviste erektivt dysfunktionerende mænd gennemgik et større screeningsprogram med henblik på evaluering af mulige organiske faktors betydning for ætiologien. Undersøgelsen blev foretaget i samarbejde med Urodynamisk Laboratorium, Rigshospitalet og Medicinsk-fysiologisk Institut B, Københavns Universitet. Undersøgelsen viste, at der sjældent var organisk betydende faktorer involveret – og at den væsentligste diagnostiske indsats syntes at være en god sexologisk anamnese – og samtale med partneren.

Kronisk sygdomsrolle og sexuel dysfunktion:

Diabetes mellitus og seksuel dysfunktion. En genundersøgelse efter 6 år:

(Søren Buus Jensen).

6 år efter et tidligere guldmedaljeprojekt er en gruppe insulinbehandlede diabetikere interviewet med henblik på forekomsten af sexuel dysfunktion. Undersøgelsen er desuden suppleret med kvantitative data vedr. diabetes, socialpsykiatriske forhold og sexologiske forhold. Yderligere har man denne gang

interviewet en række partnere/par og sat særlig fokus på somatopsykiske reaktioner på sygdom og disses betydning for behandlingskontakt og forløb, herunder sygdomsaccept-begrebet. Undersøgelsen er foregået i samarbejde med Hvidovre Hospital. Herunder har man videreudviklet målinger for autonom neuropati (beat-to-beat variation) i samarbejde med Jesper Mehlsen, Klinisk-fysiologisk afd., Frederiksberg Hospital.

Seksuelle konsekvenser og samlivsproblemer hos patienter med kronisk nyresygdom:

(Pierre Bouchelouche, P. Bartram og Søren Buus Jensen).

I samarbejde med medicinsk afd. P, Rigshospitalet har man undersøgt disse forhold gennem interviews og spørgeskema-svar.

Seksuel dysfunktion hos mænd med alkoholisk levercirrhose:

(Søren Buus Jensen og Chr. Glud).

I samarbejde med CSL-gruppen (Copenhagen Study Group of Liver Disease) har man belyst forekomsten af sexuel dysfunktion blandt cirrhosepatienter og deres partnere ved interview og spørgeskema.

Seksuel dysfunktion og samlivsproblemer efter vulvectomi:

(Inge Moth, Benny Andreasson, Søren Buus Jensen og Johs. Bock).

I samarbejde med gynækologisk afd. Y har man belyst forholdene hos vulvectomerede kvinder ≤ 60 år med henblik på bedre rådgivning og prospektivt anlagt ny rådgivningsprocedure.

Seksuel dysfunktion hos samlevende alkoholister:

(Søren Buus Jensen).

I forlængelse af tidligere arbejder og ovenstående har man sammenlignet svar fra en gruppe samlevende alkoholister og en kontrolgruppe med henblik på sexuel dysfunktion.

Seksuel dysfunktion og medicin:

(Søren Buus Jensen).

Igangværende undersøgelse over medicaminas indflydelse på seksualfunktionen.

Somatopsykiske og seksuelle reaktioner ved insulinbehandlet diabetes mellitus:

(Søren Buus Jensen).

I samarbejde med patientforeningen »STIK« har man belyst forholdene hos en gruppe yngre diabetespatienter som et integreret aspekt af undervisning,

pilotforsøg og ovenstående efterundersøgelingsprojekt.

Evaluering af sexologisk undervisning:

Der ydes en omfattende undervisningsfunktion fra sexologisk forskningsafsnit, dels i form af individuel supervision og gruppesupervision af samlivsterapeuter, dels i form af såvel præ- som postgraduat undervisning. Der er tidligere fra forskningsafsnittet udgivet en række arbejder herom og der indsamles fortsat materiale m.h.p. yderligere publicering.

Klinisk sexologi i almen praksis m.m.:

Klinisk sexologi i almen praksis:

(Søren Buus Jensen).

I samarbejde med 36 almen praksis har man belyst hyppigheden af sexologiske konsultationer i almen praksis, herunder kortlagt hvorledes denne hyppighed er afhængig af faktorer hos lægen, praksiskarakteristika og desuden hvilke symptombilleder der var almindeligst, sammen holdt med forholdene i en sexologisk klinik.

I et særskilt arbejde er det belyst i detaljer, hvilke typiske seksuelle klager almen praktikerer møder – og der er skitseret model for en behandlingsmodel med almen-praktikerer i centrum for den primære sexologiske rådgivning.

6 aspekter af seksualitet:

(Elsa Almås og Søren Buus Jensen).

I samarbejde med norsk psykolog er der udviklet ny teoretisk model for systembeskrivelse af sexuel udvikling med udgangspunkt i teoretisk og kliniske forhold med henblik på at se sexuel dysfunktion i sammenhæng med den almene personlighedsudvikling og struktur.

Sexologisk historie:

Det er måske en galskab, om sexualreformbevægelsen i Danmark:

(Gyldendal 1983, 170 sider. Preben Hertoft).

Sexologisk historie er et meget forsømt område. Der har imidlertid i de senere år været en stigende interesse for dette område og er publiceret en række undersøgelser herom. Fra forskningsafsnittet er i 1983 publiceret ovenstående større undersøgelse om sexualreformbevægelsen i Danmark. Derudover er publiceret en række artikler om den sexologiske pioner, J.H. Leunbach, b.a. i Ugeskrift for Læger nr. 48/1983.

Forskningsafsnittet har kontakt med flere interna-

tionale historikere, der beskæftiger sig med sexologisk historie, og har arrangeret seminarer med disse. En udstilling af prænazistisk, tysk sexologi er under forberedelse og vil blive afholdt primo 1984. Andre sexologiske emner vil blive taget op i den udstrækning, det bliver muligt, tidsmæssigt og økonomisk.

Psykiatrisk afdeling O:

Publikationer:

Almås, E., Jensen, S.B.: 6 aspekter av seksualitet. Nordisk Sexologi vol. 1, nr. 2, s. 104-17, Munksgaard Forlag, København 1983.

Barry, D., Svendsen, U., Vorstrup, S., Jarden, J., Braendstrup, Q., Graham, D., Strandgaard, S.: The effect of chronic hypertension and antihypertensive drugs on the cerebral circulation. Acta Med. Scandinavica Supplementum 678, s. 37-42, 1983.

-, Vorstrup, S., Jarden, J., Graham, D., Svendsen, U., Braendstrup, O., Strandgaard, S.: Chronic antihypertensive treatment normalises autoregulation of cerebral blood flow in hypertension. J. Cereb. Blood Flow Metabol. 3. supplement 1, s. 656-57, 1983.

-, Strandgaard, S., Graham, D., Braendstrup, O., Svendsen, U., Bolwig, T.G.: Effect of diazoide-induced hypotension on cerebral blood flow in hypertensive rats. European Journal of Clinical Investigation 13, s. 201-07, 1983.

Bech, P., Clemmesen, L.: The diagnosis of depression: 20 years later. Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum 310, vol. 68, s. 9-30, Munksgaard, Copenhagen 1983.

-, Gjerris, A., Andersen, J., Bøjholm, S., Kramp, P., Bolwig, T.G., Kastrup, M., Clemmesen, L., Rafaelsen, O.J.: The Melancholia Scale and the Newcastle Scales. Item-combinations and Inter-observer Reliability. Brit. J. Psychiatr. 143, s. 58-63, 1983.

Bolwig, T.G.: Treatment approaches in depression. Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum 302, s. 52-58, København 1983.

-, Grænseområdet mellem soma og psyke. WORKSHOP om psykosomatiske lidelser s. 7-18, Lundbeck A/S, København 1983.

Gjerris, A., Bech, P., Andersen, J., Bøjholm, S., Kramp, P., Bolwig, T.G., Kastrup, M., Clemmesen, L., Rafaelsen, O.J.: The Melancholia Scale, the Newcastle Scales, and the Eight International Classification of Disease: inter-observer reliability and diagnostic validity. Biological Psychiatry: Recent Studies, C.B. Burrows, s. 121-25, 1983.

-, Bech, P., Andersen, J., Bøjholm, S., Kramp, P., Bolwig, T.G., Kastrup, M., Clemmesen, L., Ra-

faelsen, O.J.: The Melancholia Scale, the Newcastle Scales, and the Eight International Classification of Disease: inter-observer reliability and diagnostic validity. Biological Psychiatry: Recent Studies, C.D. Burrows, s. 121-25, London 1983.

-, Bech, P., Bøjholm, S., Bolwig, T.G., Kramp, P., Clemmesen, L., Andersen, J., Jensen, E., Rafaelsen, O.J.: The Hamilton Anxiety Scale. Evaluation of Homogeneity and Inter-observer Reliability in Patients with Depressive Disorders. Journal of Affective Disorders 5, s. 163-70, Elsevier Science Publishers 1983.

Hemmingsen, R., Kramp, P., Rafaelsen, O.J.: Organic cerebral reactions in alcoholism: Psychobiological aspects of treatment. Substance and Alcohol Actions/Misuse 4, s. 225-34, Pergamon Press Ltd. 1983.

-, Kramp, P., Rafaelsen, O.J.: Organic cerebral reactions in alcoholism: Psychobiological aspects of treatment. Substance and Alcohol Actions/Misuse Vol. 4, s. 225-34, Pergamon Press U.S.A. 1983.

Hertoft, P.: Jonathan Høegh Von Leunbach (1884-1955). Nordisk Sexologi. 1, s. 5-20, Munksgaard, København 1983.

-, To be unreserved. Danish Medical Bulletin. vol. 30, suppl. no. 2, s. 2-4, Trondhjems gate 9, 2100 København Ø. 1983.

-, Rør ved mig. Mænd om mænd - medaljens anden side. Kvindestudier 7, Nynne Koch, red., s. 119-30, København 1983.

-, Orgasmus und Näher. Hingabe - über den Orgasmus des Mannes, Tor Nørretranders, s. 69-82, Reinbek bei Hamburg 1983.

-, Sexual life in childhood. Adolescent sexuality. Knowledge, Attitude, Behaviour, The Danish Family Planning Association, s. 19-27, København 1983.

-, Sexuelle afvigelser. Medicinsk Årbog, Lektor, dr.med. Rene Vejlsgaard, red., s. 181-91, København 1983.

-, Den katterske og forkætrede Leunbach. Ugeskrift for Læger 48, s. 3765-74, DADL. København 1983.

-, Det er måske en galskab. Om sexualreformbevægelsen i Danmark. København 1983, 170 s.

Husum, B., Vester-Andersen, T., Buchmann, G., Bolwig, T.: Electroconvulsive Therapy and Intracranial aneurysm. Anaesthesia vol. 38, s. 1205-07, England 1983.

Jensen, S.B.: Fra patient til handicappet. Nogle forskersynspunkter. Handicapforskning i Danmark. Rapport fra et symposium om "Fra patient til handicappet", Marianne Melchior. (red.), s. 10-26, København 1983.

-, Sexologiske symptombilleder i almen praksis. En opgørelse af 194 sexologiske konsultationer i 36 almen praksis. Nordisk Sexologi vol.1, nr. 1, s.

- 21-34, Munksgaard Forlag, København 1983.
- : Seksuel dysfunktion og den kroniske sygdomsrolle. Månedskrift for Praktisk Lægegerning vol. 61, nr. 10, s. 635-41, København 1983.
 - : SEksuel dysfunktion som medikamentel bivirkning. Månedskrift for Praktisk Lægegerning vol. 61, nr. 10, s. 643-48, København 1983.
 - , Colstrup, H., Wagner, G., Nystrup, J., Hertoft, P.: Erektiv dysfunktion, En evaluering af et screeningsprogram for undersøgelser med særlig henblik på urodynamiske og hormonelle faktorerets betydning. Ugeskrift for læger. vol. 145, s. 158-62, København 1983.
 - : Somatopsykiske reaktioners betydning for seksualitet og samliv hos insulinbehandlede diabetikere. Ugeskrift for Læger vol. 145, s. 1327-31, København 1983.
- Jepsen, P.W., Jensen, E., Plenge, P., Rafaelsen, O.J.: Peptic ulcer complaints in lithium-treated and non-lithium-treated manic-depressive patients. Acta Psychiatr Scand 67, s. 358-60, 1983.
- Larsen, J.K., Lund, Y., Wilki, L., Bech, P., Rafaelsen, O.J.: Non-medical aspects of out-patient treatment of manic-melancholic patients. Nord Psykiatr. Tidsskr. s. 315-20, 1983.
- Moth, I., Andreasson, B., Jensen, S.B., Bock, J.E.: Sexual function and somatopsychic reactions after vulvectomy. A preliminary report. Danish Medical Bulletin vol. 30, suppl. no. 2, s. 27-30, København 1983.
- Nystrup, J., Rafaelsen, O.J.: Undergraduate Medical Students in Denmark. Brit. J. Psychiatry 142, s. 340-44, 1983.
- Rafaelsen, O.J., Andersen, J., Bech, P., Clemmensen, L., Gjerris, A., Kastrup, M., Kramp, P.: Multi-Axial Classification of Depression: MULTI-CLAD 2 Case Record System. Acta Psychiatrica Scandinavica Suppl. 310, Vol. 68, s. 85-102, Munksgaard Copenhagen 1983.
- : Report of International Activities. Current Research in Denmark. Psychopharmacology Bulletin 19, no. 2, s. 247-53, 1983.
 - , Andersen, J., Bech, P., Clemmensen, L., Gjerris, A., Kastrup, M., Kramp, P.: Multi-Axial Classification of depression: MULTI-CLAD 2 Case Record System. Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum 310, vol. 68, s. 85-102, Munksgaard, Copenhagen 1983.
- Theilgaard, A., Schiavi, R., Owen, D., White, D.: Sex chromosome anomalies, hormones and aggression abstract. Psychosomatic Medicine Vol. 45, no. 1, s. 86, USA 1983.

Ole J. Rafaelsen

Thoraxkirurgisk afdeling:

Publikationer:

- Olesen, K.H., Damgaard-Andersen, J., Rygg, I.H.: Haemolysis and hyposideraemia in patients with lillehei-kaster prosthetic heart valved: A long-term follow-up. Life Support Systems I, s. 247-54, Sheffield 1983.

Øjenafdeling E:

Publikationer:

- Eisgart, F., Gregersen, E., Prause, J.U.: Korttids corneabank a.m. Mc Carey-Kaufman. Ugeskrift for Læger vol. 145, s. 1224-28, København 1983.
- Fledelius, H.C., Krogsaa, B., Lund-Andersen, H.: Comparison of axial oculometry by ultrasound and by slit-lamp photometry, a new measuring method. Ophthalmic Ultrasonography, Eds: Hillmann JS & LE May MM, s. 303-09, The Hauge Boston 1983.
- Krogsaa, B., Larsen, J., Lund-Andersen, H.: Transient transport across the blood-retinal barrier. Bulletin of Mathematical Biology. vol. 45, no. 5, s. 749-58, Great Britain 1983.
- , Lund-Andersen, H., Parving, H.: The blood-retinal barrier permeability in essential hypertension. Acta Ophthalmologica vol. 61, s. 541-44, Stockholm 1983.
- Lund-Andersen, H., Krogsaa, B., Larsen, J.: Computerized calculation of the blood-retinal barrier permeability and vitreous body diffusion coefficient for fluorescein in man. ACTA: XXIV international congress of Ophthalmology, San Francisco 1982., Ed. Paul Hen kind, s. 458-62, Philadelphia, London 1983.

Øre-næse-halsafdelingen:

Publikationer:

- Mygind, N., Pedersen, M., Nielsen, M.H.: Primary and secondary ciliary dyskinesia. Acta Otolaryngology volumen 95, s. 688-94, Stockholm 1983.
- , Pedersen, M., Toremalm, N.: Lazy cilia make the otologist busy. Clinical Otolaryngology volumen 8, s. 148-50, Oxford 1983.
 - , Weeke, B.: Allergic and nonallergic rhinitis. Allergy: principles and practice, 2nd ed., Middleton E, Reed Ce, Ellis Ef., s. 1101-17, Saint Louis 1983.
 - , Borum, P.: Nasal provocation tests. Proceeding from the XI International Congress of Allergology and clinical immunology., Kerr JW. Ganderton MA., s. 207-12, London 1983.

- , Grønborg, H., Winther, B.: Effects of oral norephedrine on common cold symptoms. *Rhinology* Volumen 21, s. 3-12, Utrecht 1983.
- , Kirkegaard, J., Secher, C.: Inhibition of histamine-induced nasal symptoms by the H1 antihistamine chlorpheniramine maleate: Demonstration of topical effect. *British Journal of Diseases of the Chest*. volumen 77, s. 113-22, London 1983.
- , Meistrup-Larsen, K., Thomsen, J.: Pencillinbehandling af akut mellemørebetændelse hos børn. Hvor længe skal der behandles. *Ugeskrift for Læger* Volumen 145, s. 1201-04, København 1983.
- , Sørensen, H., Tos, M.: Behandling af akut mellemørebetændelse i almen praksis. *Ugeskrift for læger* volumen 145, s. 1238-39, København 1983.
- , Meistrup-Larsen, K., Sørensen, H.: Two versus seven days penicillin treatment for acute otitis media. *Acta Otolaryngologica* volumen 96, s. 99-104, Stockholm 1983.
- , Mogensen, C., Pedersen, M.: Quantitative estimation of goblet cell density of the nose in patients with Kartagener's syndrome (primary ciliary dyskinesia). *European Journal of Respiratory Diseases*. volumen 64, supplementum 128, s. 464-65, Munksgaard, København 1983.
- , Winther, B., Brofeldt, S.: Lack of effect of nasal discharge from a vasoconstrictor spray in common cold. *European Journal of Respiratory Diseases*. volumen 64, supplementum 128, s. 447-48, Munksgaard, København 1983.
- , Grønborg, H., Borum, P.: Nasal methacholine and histamine reactivity during a common cold. *European Journal of Respiratory Diseases* volumen 64, suppl. 128, s. 406-08, Munksgaard, København 1983.
- , Wihl, J., Brofeldt, S.: Blind study of basophilic cells in nasal smears from patients with grass pollen hay fever. *European Journal of Respiratory Diseases*. volumen 64, suppl. 128, s. 383-86, Munksgaard, København 1983.
- , Groth, S., Dirksen, H.: The absence of systemic side-effects from high doses of ipratropium in the nose. *European Journal of Respiratory Diseases* volumen 64, suppl. 128, s. 490-93, Munksgaard, København 1983.
- , Brofeldt, S., Secher, C.: Biophysical characteristics of nasal secretions. *European Journal of Respiratory Diseases* volumen 64, suppl. 128, s. 436-40, Munksgaard, København 1983.
- , Pedersen, M.: Nose-sinus-and ear-symptoms in 27 patients with primary ciliary dyskinesia. *European Journal of Respiratory Diseases*. volumen 64, suppl. 127, s. 96-101, Munksgaard, København 1983.
- , Nielsen, M.H., Pedersen, M.: Quantitative electron microscopy of cilia from patients with primary ciliary dyskinesia and normal subjects. *European Journal of Respiratory Diseases* volumen 64, suppl. 127, s. 19-30, Munksgaard, København 1983.
- , Pedersen, M., Sakakura, Y.: Nasal mucociliary transport, number of ciliated cells, and beating pattern in naturally acquired colds. *European Journal of Respiratory Diseases*. volumen 64, suppl. 128, s. 355-65, Munksgaard, København 1983.
- , Winther, B., Brofeldt, S.: Pathology of naturally occurring colds. *European Journal of Respiratory Diseases* volumen 64, suppl. 128, s. 345-47, Munksgaard, København 1983.
- , Borum, P.: Effects of a cholinergic antagonist in the nose. *European Journal of Respiratory Diseases*. volumen 64, suppl. 128, s. 167-74, Munksgaard, København 1983.
- , Kirkegaard, J., Secher, C.: Role of histamine and antihistamine in the nose. *European Journal of Respiratory Diseases*. volumen 64, suppl. 128, s. 16-20, Munksgaard, København 1983.
- , Dirksen, H., Groth, S.: Bronchodilating effect of fenoterol as a nasal spray. *European Journal of Respiratory Diseases*. volumen 64, suppl. 128, s. 116-19, Munksgaard, København 1983.
- , Borum, P., Grønborg, H.: Nasal reactivity in rhinitis. *European Journal of Respiratory Diseases*. volumen 64, suppl. 128, s. 65-71, Munksgaard, København 1983.
- , Larsen, F.: Anti-allergic effect of the beta-adrenergic agent fenoterol in the nose. *European Journal of Respiratory Diseases*. volumen 64, suppl. 128, s. 44-49, Munksgaard, København 1983.
- , Rasmussen, F.V., Mølgaard, F.: Cellular and neurogenic mechanisms in nose and bronchi. *København 1983*, 557 s.
- , Nielsen, M.H., Pedersen, M.: Kartagener's syndrome and abnormal cilia. *København 1983*, 167 s.
- , Borum, P., Larsen, F.: Ipratropium treatment for rhinorrhoea in patients with perennial rhinitis. An open follow-up study of efficacy and safety. *Clinical Otolaryngology* volumen 8, s. 267-72, Oxford 1983.

2: Klinisk sektion IV: Bispebjerg Hospital

Publikationer:

- Darre, E., Vedel, P., Kassis, V.: forebyggelse af kontaktdermatitis forårsaget af metylmetakrylat. *Ugeskrift for Læger* 145, s. 1, København 1983.
- Hansen, T., Kassis, V., Lerche, A.: Treatment of

- rheumatoid arthritis with prostaglandin E_1 precursor – Linolic acid and gamma linolenic acid. *Scan. J. Rheumatol.* 12, s. 3, Stockholm 1983.
- Kassis, V., Klem-Thomsen, H., Søndergaard, J.: Nodulær subkutan fedtnekrose som klinisk manifestation af pancreassygdom. *Ugeskrift for Læger* 145, s. 2, Lægeforeningens Forlag, København 1983.
- : The prostaglandin system in human skin. København 1983, 79 s.
- , Søndergaard, J.: Prostaglandin E_1 in normal human skin, methodological evaluation, topographical distribution and data related to sex and age. s. 5, Berlin 1983.
- Søndergaard, J., Kassis, V.: Inflammatory Mediators. *Methods in skin Research*, Skarow D. and Skarow C., s. 26, Edinborough 1983.
- Vedel, P., Kassis, V., Bjerg-Nielsen, A.: Kontaktdermatitis fra metylmetakrylat-monomer hos operationspersonale. *Ugeskrift for Læger* 145/23, s. 2, Lægeforeningens Forlag, København 1983.
- 3: Klinisk sektion IV: Børnehospitalet på Fuglebakken**
- Publikationer:*
- Christiansen, S., Ørskov, H., Binder, C., Kastrup, K.W.: Imitation of normal plasma growth hormone profile by subcutaneous administration of human growth hormone to growth hormone deficient children. *Acta Endocrinologica* vol.102, s. 6–10, Sverige 1983.
- Gondos, B., Berthelsen, J.G., Skakkebæk, N.E.: Intratubular Germ Cell Neoplasia (Carcinoma In Situ): A Preinvasive Lesion of the Testis. *Annals of Clinical and Laboratory Science* vol.13, no. 3, s. 185–92, 1983.
- Hansen, M.S., Ibsen, K.K.: Thrombosis and Haemostasis. *Journal of the International Society on Thrombosis and Haemostasis* 50, s. 49, 1983.
- Hesse, J., Ibsen, K.K., Krabbe, S., Uldall, P.: Prevalence of Antibodies to Epstein-Barr Virus (EBV) in Childhood and Adolescence in Denmark. *Scand J. Infect Dis* 15, s. 335–38, Stockholm 1983.
- Ibsen, K.K., Rotne, H., Hougaard, P.: Tracking of Blood Pressures in Diabetic Children. *Acta Paediatr Scand* 72, s. 495–98, Stockholm 1983.
- , Rotne, H., Hougaard, P.: Blood Pressure in Children with Diabetes Mellitus. *Acta Paediatr Scand* 72, s. 191–96, Stockholm 1983.
- Kastrup, K.W., Christiansen, S.J., Andersen, J.K., Ørskov, H.: Increased growth rate following transfer to daily sc administration from three weekly im injections of hGH in growth hormone deficient children. *Acta Endocrinologica* vol.104, s. 148–52, Sverige 1983.
- Lykkesfeldt, G., Høyer, H., Lykkesfeldt, A.E., Skakkebæk, N.E.: Steroid sulphatase deficiency associated with testes cancer. *The Lancet* II, s. 1456, London 1983.
- Müller, J.R., Skakkebæk, N.E.: Quantification of germ cells and seminiferous tubules by stereological examination of testicles from 50 boys who suffered from sudden death. *International Journal of Andrology* 6, s. 143–56, København 1983.
- Merrick, J.: Børnemishandling. En efterundersøgelse. Børnemishandling i Norden, Joav Merrick 1. Nordiske Seminar om børnemishandling, s. 105, København 1983.
- , Sørensen, L.: Arbejdsgruppe vedr. truede børn i Københavns Kommune. Børnemishandling i Norden. 1. Nordiske Seminar om børnemishandling, Joav Merrick, s. 65, København 1983.
- , Pedersen-Bjergaard, L.: Børn af stofmisbrugende forældre. Børnemishandling i Norden, Joav Merrick 1. Nordiske Seminar om Børnemishandling, s. 94, København 1983.
- : Børn af psykisk syge forældre. Børnemishandling i Norden, Joav Merrick 1. nordiske seminar om børnemishandling, s. 45, København 1983.
- Michaelsen, K.F., Taudorf, K.: Kulilteforgiftning hos børn. En årsag til anfaldsfænomener. *Ugeskrift for læger* nr.145, s. 3600–02, København 1983.
- , Taudorf, K.: Danger of Gas Water Heaters. *Lancet* (korrespondance) vol 2, s. 229, England 1983.
- Nielsen, C.T., Olesen, J.L., Olsen, P.G., Bartels, P.D.: Forgiftning med ætylenglykol. *Ugeskrift for Læger* Vol. 145, nr. 26, s. 2026–28, København 1983.
- Pedersen-Bjergaard, L., Merrick, J.: Forebyggelse af omsorgssvigt-Arbejdet omkring truede gravide og deres børn. Børnemishandling i Norden, Joav Merrick 1. Nordiske Seminar om Børnemishandling, s. 66, København 1983.
- Taudorf, K., Michaelsen, K.F.: Kulilteforgiftningsfaren ved bygasvandsvarmere. En undersøgelse af 124 anlæg og deres brugere. *Ugeskrift for læger* nr. 145, s. 3593–98, København 1983.

4: Klinisk sektion IV: Københavns kommunes hospital i Hvidovre

Afdelingen for medicinsk reumatologi/immunologi:

Publikationer:

- Hansen, T.M., Pedersen, C., Pedersen, P.A., Halberg, P., Frølund, F., Lorenzen, I.: Reumatiske sygdomme i almen praksis, I. Forekomst af syv inflammatoriske reumatiske sygdomme i almen praksis og på sygehuse. Ugeskrift for Læger vol. 145, nr. 15, s. 1169-74, Den Danske Almindelige Lægeforening 1983.
- , Egsomose, C., Bush, L.: Tre nyere non-steroid anti-inflammatoriske stoffer (bexopron, cinopalfelden). Ugeskrift for Læger (Videnskab og Praksis) vol. 145, nr. 1, s. 39-41, Den Danske Almindelige Lægeforening 1983.
- , Lerche, A., Kassiss, V., Lorenzen, I., Søndergaard, J.: Treatment of rheumatoid arthritis with prostaglandin e_1 precursors CIS-linoleic acid and -linolenic acid. Scand J. Rheumatology. 12, s. 85-88, Helsinki 1983.
- , Hansen, N.E., Birgens, H., Hølund, B., Lorenzen, I.: Serum ferritin and the assessment of iron deficiency in rheumatoid arthritis. Scand. J. Rheumatologi 12, s. 7, Stockholm 1983.
- Heyn, J., Hey, H., Jans, H., Baek, L., Ullman, S., Halberg, P.: Episodic arthritis, skin manifestations and immune complexes following intestinal by-pass operations for morbid obesity. Scand. J. Rheumatology vol. 12, s. 257-59, Helsinki 1983.
- Ingeman-Nielsen, M., Halskov, O., Hansen, T.M., Halberg, P., Stage, P., Lorenzen, I.: Clinical synovitis and radiological lesions in rheumatoid arthritis during treatment with remissioninducing drugs. A prospective study of hands and feet in 25 patients. Scand. J. Rheumatology vol. 12, s. 237-40, Helsinki 1983.
- Jans, H., Halberg, P., Lorenzen, I.: Circulating immune complexes in rheumatoid arthritis with extra-articular manifestations. Scand. J. Rheumatology vol. 12, s. 215-18, 1983.
- Jensen, B.A., Hølund, B., Clemmensen, I.: Demonstration of Fibronectin in Normal and Injured Aorta by an Indirect Immunoperoxidase Technique. Histochemistry 77, s. 395-403, Springer-Verlag 1983.
- , Chemnitz, J., Christensen, B.C., Junker, P., Lorenzen, I.: D-Penicillamine-Induced Angiopathy in Rat s. The Effect of High Dose D-penicillamine Treatment on Aortic Permeability to Albumin and on the Ultrastructure of the Vessel. Acta path. microbiol. immunol scand. Sect. A Vol. 91, s. 403-11, København 1983.
- , Chemnitz, J., Christensen, B.C., Junker, P., Lorenzen, I.: D-Penicillamine-Induced Angiopathy in Rats. The Effect of High Dose D-penicillamine Treatment on Aortic Permeability to Albumin and on the Ultrastructure of the Vessel. Acta path. microbiol. immunol scand. Sect. A Vol. 91, s. 403-11, København 1983.
- Junker, P., Lorenzen, I.: Reversibility of D-penicillamine induced collagen alterations in rat skin and granulation tissue. Biochemical Pharmacology vol.32, nr. 11, s. 1753-57, Pergamon Press Ltd. 1983.
- , Lorensen, I.: Bindevæv og bindevævssygdomme. Patient Behandlingen år 2000, MEFA - Foreningen af Danske Medicinfabriker, s. 145-55, København 1983.
- Lorenzen, I.: Treatment of severe rheumatoid arthritis. Annals of Ckinical Research 15, s. 80-87, 1983.
- Manthorpe, R.: G lucocorticosteroid effect on vascular connective tissue. Acta Endocrinologica, supplementum 259 103, s. 1-40, Copenhagen 1983.
- Pedersen, C., Hansen, T.M., Pedersen, P.A., Halberg, P., Frølund, F., Lorenzen, I.: Reumatiske sygdomme i almen praksis II. Behandlingstilbud med særligt henblik på arthritis rheumatoides. Ugeskrift for Læger vol. 145, nr. 15, s. 1174-77, Den Danske Almindelige Lægeforening 1983.
- Ullman, S., Halberg, P.: Lupusbånd- testen. Ugeskrift for Læger vol.145, nr. 44, s. 3389-92, Den Danske Almindelige Lægeforening 1983.

Afdelingen for plastkirurgi og brandsårsbehandling:

Publikationer:

- Alsbjörn, B.: Langerhans Cell Depleted Allograft Skin on Excised Burns. The Lancet vol.1 for 1983 nr 8333 (letter to the ed, s. 1106, England 1983.
- Lyngdorf, P., Metz, P., Ebbelhøj, J.: Ubehandlet Peyronie's sygdom. Ugeskrift for læger 145., s. 3489-91, København 1983.
- Metz, P., Frimodt-Møller, C.: Epigastrico-cavernous anastomosis in the treatment of arteriogenic impotence. Scand. J. Urol. Nephrol. 1 7., s. 271-75, 1983.
- , : Erectile function in men with occlusive arterial disease in the legs. Danish Medical bulletin 30, s. 185-89, København 1983.
- , Ebbelhøj, J., Uhrenholdt, A., Wagner, G.: Peyronie's disease and erectile failure. J. Urol. 1983, s. 1103-104, 1983.
- Micheels, J., Sørensen, B.: Water and sodium balance: the effect of the air-fluidized bed on burned patients. "Burns" 9, s. 305-11, England 1983.
- , Alsbjörn, B., Sørensen, B.: Laser Doppler Flowmetry. A new non-invasive measurement of microcirculation in intensive cate? Proceeding from

- the Third International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine, s. 64–67, Bruxelles 1983.
- , Sørensen, B.: The physiology of a healthy normal person in the air-fluidized bed. "Burns" vol.9, s. 168–68, England 1983.
- Steen, J.: GAstrin and Gastrointestinal Dyspepsia in Pregnancy. Acta Obstet.Gynecol.Scand. 62., s. 155–156, 1983.
- Sørensen, B.: Brandskader forårsaget af have-grill (ute-grill) kan forebygges. Nordisk Medicin 9, 6–7/1983, s. 163–64, 1983.
- : Medicinsk forskning i EF (leder). Ugeskrift for læger 145/9, s. 681–82, København 1983.
- , Muchardt, O.: Fugasit: A New Topical Agent. Panminerva Medica Vol. 25. No. 3, s. 147–49, Italien 1983.

Medicinsk afdeling:

Publikationer:

- Juhl, E.: Statistisk forskningsenhed – et forskningsråds initiativ. Ugeskrift for Læger 145, s. 267, København 1983.
- : The Accuracy of the Clinical Diagnosis in Acute Hepatitis and Alcoholic Liver Disease. Scand J Gastroenterol 18, s. 691–96, Oslo 1983.
- : Ultrasonography, Computed Tomography, and Cholescintigraphy in Suspected Obstructive Jaundice – A Prospektive Comparative Study. Gastroenterology 84, s. 1492–97, Baltimore 1983.
- : The Long-Term Prognosis of Non-Transfusion-Associated Non-A, Non-B Hepatitis. A Clinical, Epidemiological, and Histological Investigation. Scand J Gastroenterol 18, s. 519–27, Oslo 1983.
- : Oral Testosterone Load Related to Liver Function in Men with Alcoholic Liver Cirrhosis. Scand J Gastroenterol 18, s. 391–96, Oslo 1983.
- : Peritoneovenous Shunt in Treatment of Ascites in Patients with Cirrhosis. A Preliminary Report with Special Reference to Pathophysiology. Scand J Gastroenterol 18, s. 529–35, Oslo 1983.
- : The Significance of the HBe System in an Area Highly Endemic for Hepatitis B Virus. Infection 11, s. 13–16, München 1983.
- : Negative randomiserede kliniske undersøgelser og fortolkninger af sikkerhedsintervaller. Ugeskrift for Læger 145, s. 2443–45, København 1983.
- : Main Causes of Death in Cirrhosis. Scand J Gastroenterol 18, s. 881–88, Oslo 1983.
- : Conversion of Micronodular Cirrhosis into Macronodular Cirrhosis. Hepatology 3, s. 928–31, USA 1983.
- : Prognostic Factors in Cirrhosis Identified by Cox's Regression Model. Hepatology 3, s. 889–95, USA 1983.

Larsen, H.R.: Hepatic necropathy, related to haemodynamics. Disputats. Liver 3, s. 265–89, Munksgaard 1983.

Medicinsk-hematologisk afdeling:

Publikationer:

- Birgens, H.S., Hansen, N.E., Karle, H., Kristensen, L.Ø.: Receptor binding of lactoferrin by human monocytes. British Journal of Haematology 54, s. 383–91, Blackwell, Oxford 1983.
- , Espersen, F., Hertz, J.B., Pedersen, F.K., Drivsholm, A.: Antibody Response to Pneumococcal Vaccination in Patients with Myelomatosis. Scand J Haematol 30, s. 324–30, Munksgaard, København 1983.
- Hansen, N.E., Karle, H., Jensen, O.M.: Trends in the Incidence of Leukemia in Denmark 1943–77: An Epidemiologic Study of 14.000 Patients. JNCI 71, s. 697–701, Bethesda, M.D. USA 1983.

Neurokirurgisk afdeling:

Publikationer:

- Thornval, G., Trolle, V., Nielsen, C.J.: Perkutan graderet termokoagulation af ganglion gasserit ved trigeminusneuralgi. Ugeskrift for Læger 145 årg. nr. 18, s. 6, København 1983.

Neuromedicinsk afdeling:

Publikationer:

- Andersen, E.B., Boesen, F., Hesse, B., Hansen, I.K., Marving, J., Christensen, N.J.: Treatment of orthostatic hypotension with pindolol and prenalterol. Sandoz Tidsskrift. Særnummer/maj 1983, s. 27–28, København 1983.
- , Philbert, A., Klee, J.G.: Carbamazepine monotherapy in epileptic out-patients. Acta Neurol. Scand. Supplementum 94, s. 29–34, København 1983.
- Boesen, F., Andersen, E.B., Jensen, E.K., Ladefoged, S.D.: Cardiac conduction disturbances during carbamazepine therapy. Acta Neurol. Scand. Vol. 68, s. 49–52, København 1983.
- Fog, R., Pakkenberg, H.: Mitotic Activity in the Mouse Brain after Cortical and Striatal Lesions. Journal für Hirnforschung Vol. 24, s. 341–43, Berlin 1983.
- Jensen, J.P., Grøn, U., Pakkenberg, H.: Comparison of three primitive reflexes in neurological patients and in normal individuals. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. Vol. 46., s. 162–67, London 1983.

Pakkenberg, H., Jensen, I.: Treatment of parkinsons disease with the ergoline derivatives (Q 32084 and CV 32085). Experimental Therapeutics of Movement Disorders, S. Fahn, D.B.N. Calne, I. Shoulson, s. 151-57, New York 1983.

-, Fog, R.: Uridine uptake by nerve cells of the grivet monkey and its relation to cytoplasmic ni-bomicleic acid concentration. *Neurachemistry International* Vol. 5, nr. 5, s. 553-57, England 1983.

Petersen, J., Andersen, E.B., Dige-Petersen, H., Ahlgren, P., Mortensen, E.L.: Intravenous radionuclide angioscintigraphy and computer tomography in cerebral arteriovenous malformations. *Acta Neurol. Scand. Supplementum* 94, s. 49-56, København 1983.

Voigt, J., Pakkenberg, H.: Brain Weight of Danish Children. *Acta Anatomica* Vol. 116, s. 290-301, Basel 1983.

Patologisk afdeling:

Publikationer:

Francis, D., Jacobsen, M.: Pulmonary Blastoma. *Current Topics in Pathology* volumen 73, s. 265-94, Springer-Verlag, Berlin 1983.

Jacobsen, G.K., Jacobsen, M.: Immunohistochemical Demonstration of Hemoglobin F (HbF) in Testicular Germ Cell Tumors. *Oncodevelopmental Biology and Medicine* 4, s. C45-51, Elsevier, Amsterdam 1983.

-, Jacobsen, M.: Ferritin (Fer) in testicular germ cell tumours. *Acta path. microbiol. scand. Section A* 91, s. 177-81, Munksgaard 1983.

-, Jacobsen, M.: Alpha-fetoprotein (AFP) and chorionic gonadotropin (HCG) in testicular germ cell tumours. A Prospektive Immunohistochemical Study. *Acta path. microbiol. immunol. scand. Section A* 91, s. 165-76, Munksgaard 1983.

-, Jacobsen, M.: Possible liver cell differentiation in testicular germ cell tumours. *Histopathology* 7, s. 537-48, Blackwell scinetific publications 1983.

Jacobsen, M., Clausen, P.P., Jacobsen, G.K.: The influence of fixation on the antigenicity of different plasma proteins and oncofoetal proteins in paraffin embedded material. *Immunoenzymatic Techniques*, Avrameas, S. Druet, P. Masseyeff, R. Feldmann G., s. 17-20, Amsterdam 1983.

-, Møllgaard, K., Reynolds, M., Saunders, N.: The choroid plexus in fetal sheep during development with special reference to intercellular plasma proteins. *Development Brain Research* 8, s. 77-88, 1983.

Jensen, B.A., Hølund, B., Clemmensen, I.: Demonstration of Fibronectin in Normal and Injured Aorta by an Indirect Immunoperoxidase Technique. *Histochemistry* 77, s. 395-403, Springer-Verlag 1983.

Røntgenafdelingen:

Publikationer:

Bollinger, B., Widding, A.: Isotopsintigrafi og CT-scanning ved diagnostisering af intrakranielle lidelser. *Ugeskrift for Læger*, København 1983.

Eliassen, B., Hørup, A., Jensen, A.R.: Thrombosis Following Phlebography with Highosmolar and low-osmolar Contrast Media. *Europ J Radiol* 3, s. 2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1983.

Hansen, E.B.: Den diagnostiske betydning af dobbeltkenteret nyreskygge ved intravenus urografi (Renal fascia sign). *Ugeskrift for Læger* s. 1536-38, København 1983.

Øjenafdelingen:

Publikationer:

Jensen, K.B., Movin, M., Eisgart, F., Pugesgaard, T.: Absorbable intracutaneous skin closure after skin resection in entropionoperations. *Acta Ophthalmologica* 61, s. 947, København 1983.

Mølgård, I., Nielsen, P.B., Kærn, J.: A stury of inclusion conjunctivitis in newborn and young adults. *Acta Ophthalmologica* 61, s. 969-84, København 1983.

Norn, M.S.: Grå stær. København 1983, 84 s.

-, External Eye, Methods of examination. København 1983, 200 s.

-, Glaucoma simplex. *Månedsskrift for praktisk lægegerning*. 61, s. 151-56, København 1983.

-, Episcleral lipid deposits and scleral plaques in Japan (Kyoto). *Acta Ophthalmologica* 61, s. 981-90, København 1983.

-, Prevalence of lipid deposits in Eskimos. *Acta Ophthalmologica* 61, s. 487-92, København 1983.

-, Episcleral lipid deposits. One year follow up. *Acta Ophthalmologica*. 61, s. 481-86, København 1983.

-, Hansen, T., Larsen, J., Lorenzen, T., Pociot, F., Rathcke, M., Kristensen, J., Kiehn, O.: Schirmers tåretest. *Ugeskr. f. Læg.* 145, s. 2573-75, København 1983.

-, Hvad ved vi om arbejdsbetingede øjensygdomme? *Ugeskr. f. Læg.* 145, s. 2160-62, København 1983.

-, Det tørre øje. *Ugeskr. f. Læg.* 145, s. 2613-14, København 1983.

-, Lipid deposits subconjunctivally and episclerally. *Acta Ophthalmologica* 61, s. 141-49, København 1983.

5: Klinisk sektion IV: Kommunehospital

Publikationer:

- Buschard, K., Röpke, C., Mehlsen, J., Madsbad, S., Birch, K., Rygaard, J.: A prospective study of lymphocyte subsets in newly diagnosed type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 25, s. 145, Vesttyskland 1983.
- , Röpke, C., Mehlsen, J., Birch, K., Madsbad, S., Rygaard, J.: A prospective study of lymphocyte subsets in newly diagnosed type 1 diabetics. *Diabetes* 32, suppl. 1, s. 153 A, USA 1983.
- , Röpke, C., Madsbad, S., Mehlsen, J., Rygaard, J.: T-lymphocyte subsets in patients with newly diagnosed type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: A prospective study. *Diabetologia* 25, s. 247–51, Vesttyskland 1983.
- , Madsbad, S., Rygaard, J.: Plasma from insulin-dependent diabetics inhibits theophylline sensitive T-lymphocytes demonstrated in E-rosette assay. *Journal of Clinical and Laboratory Immunology* 11, s. 123–28, United Kingdom 1983.
- , Hastrup, N., Rygaard, J.: Virus-induced diabetes mellitus in mice and the thymus-dependent immune system. *Diabetologia* 24, s. 42–46, Vesttyskland 1983.
- , Röpke, C., Madsbad, S., Mehlsen, J., Sørensen, B.T., Rygaard, J.: Alterations of peripheral T-lymphocyte subpopulations in patients with insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. *Journal of Clinical and Laboratory Immunology* 10, s. 127–31, United Kingdom 1983.
- Kühl, C., Buschard, K., Pedersen, L.M.: Study of newly developed insulin-dependent diabetes mellitus in pregnancy. *Diabetes* 32, suppl. 1, s. 109 A, USA 1983.
- ment. *Contact Dermatitis* 9, s. 78–79, Copenhagen 1983.
- , Nielsen, G.D., Fregert, S.: Nickel in tap water. *Contact Dermatitis* 9, s. 140–43, København 1983.
- : Is Cytox 3522 (10% methylene-bis-thiocyanate) a human skin sensitizer? *Contact Dermatitis* 9, s. 186–89, København 1983.
- : Allergitestet – hvad betyder det? *Archiv for Pharmaci og Chemi* 90, s. 537–44, København 1983.
- : Predictive skin and mucosa testing methods. *Health Aspects of Chemical Safety. Interim Document* 12, WHO/CEC, s. 243–75, Copenhagen 1983.
- , Kvorning, S.A.: Medical Aspects. The Deculitus Ulcer, U.C. Parish, J.A. Witkowski, J.T. Crissey, s. 93–100, New York 1973.
- , Hjorth, N., Bundgaard, H.: Formaldehyde in a hypoallergenic non-woven textile acrylate tape. *Contact Dermatitis* 9, s. 228, København 1983.
- Bachmann, E., Clemmensen, O.J., Dyrbye, M., Larsen, K.: Joint involvement in psoriasis: Scintigraphic, radiologic and clinical findings. *Dermatologica* 166, s. 250–54, Basel 1983.
- Berger, B.W., Clemmensen, O.J., Ackerman, B.: Lyme disease is a spirochetosis. *American Journal of Dermatopathology* 5, s. 111–23, New York 1983.
- Clemmensen, O.J., Jørgensen, J., Jøns, O., Menne, T., Jørgensen, S.E.: Exposure to chromium from hospital cleaning. *Dermatosen in Beruf und Umwelt* 31, s. 54–57, Berlin 1983.
- , Andresen, R., Andersen, E.: Plasmapheresis in the treatment of psoriasis. A controlled clinical study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 8, s. 190–94, St. Louis, Missouri 1983.
- : Topical treatment of hidradenitis suppurativa with clindamycin. *International Journal of Dermatology* 22, s. 325–28, Philadelphia 1983.
- , Hjorth, N.: Treatment of dermatitis of the head and neck with Ketoconazole in patients with type I sensitivity to Pityrosporon Orbiculare. *Seminars in Dermatology* 2, s. 26–29, New York 1983.
- Halvorsen, S., Jørgensen, J., Skousig, O.B.: A-vitaminoser, glemte sygdomme i Norden. *Medicinsk Årbog* 1983, Sverre Halvorsen, Jørgen Jørgensen & Ole Bjørn Skousig. Redaktion: Rene Vejls-gaard, s. 111–20, København 1983.
- Hjorth, N., Andersen, K.E.: Irritant allergic and photosensitivity reactions from topical drugs. *Acta Pharmaceutica Suecica* 2:1, s. 66–67, Stockholm 1983.
- Jørgensen, J.: Allergologisk undersøgelse af urticari-apatienter. En udgift-udbytte-undersøgelse. *Ugeskrift for Læger* 145. årg. nr. 37, s. 2829–33, København 1983.
- Kieffer, M., Barnetson, R.S.: Increased gliadin antibodies in dermatitis herpetiformis and pemphi-

6: Klinisk sektion V: Københavns amts sygehus i Gentofte

Dermatologisk afdeling:

Publikationer:

- van der Mark, S.: Contact Urticaria from horse saliva. *Contact Dermal*, 1983.
- Andersen, K.E.: Diethylthiou re contact dermatitis from an acidic detergent. *Contact dermatitis* 9, s. 146, København 1983.
- , Bundgaard, H., Johansen, M.: Allergic contact dermatitis from formaldehyde in Fucidin ointe-

- goid. British Journal of Dermatology 108, s. 673-78, England 1983.
- , Coombs, R., Fraser, D., Frazier, P.: Naturally developing antibodies to wheat gliadin fractions and to other cereal antigens in rabbits, rats and guinea pigs on normal laboratory diets. International Archives of Allergy and Applied Immunology 70, s. 200-04, England 1983.
 - Kromann, N.P., Jørgensen, J., Poulsen, A.: Scurvy - why danish brewery workers get it, and why eskimo sealers in Greenland do not. British Journal of Dermatology Volume 109, supplement 24, s. 45, Oxford 1983.
 - Kroon, S.: Standard photopatch testing with Musk Ambrette. Contact Dermatitis 9, s. 1-4, København 1983.
 - : Standard photopatch testing with Waxtar^R; para-amino-benzoic acid, potassium dichromate and balsam of Peru. Contact Dermatitis 9, s. 5-9, Munksgaard, Copenhagen 1983.
 - Menne, T., Hjorth, N.: Pompholyx - Dyshidrotic Eczema. Seminars in Dermatology Vol. 2, No. 1, s. 5, New York 1983.
 - : Reactions to Systemic Exposure to Contact Allergens. Dermatotoxicology, F.N. Marzulli, H.I. Maibach, s. 17, New York 1983.
 - : Nickel Allergy. The genetic and epidemiological aspects. Relation between nickel allergy and hand eczema. København 1983, 72 s.
 - , Holm, N.: Hand eczema in nickel-sensitive female twins. Contact Dermatitis s. 7, København 1983.
 - , Holm, N.: Nickel allergy in a female twin population. International J. of Dermatology s. 6, USA 1983.

Patologisk-anatomisk Institut:

Publikationer:

- Cetti, R., Reuther, K., Hansen, J.H., Schiødt, T.: Amyloid tumor of the breast. Dan. Med. Bull. 30, s. 34-35, København 1983.
- Hansen, J.H., Nielsen, N.H.: Breast Cancer and gynecological cancer in Greenland. Nordic Council Artic Med. Res. Rep. 36, s. 49-50, Oulu 1983.
- Kromann, N.P., Nielsen, N.H., Hansen, J.H.: Skin Cancer in Greenland. J. Cancer Reg. Clin. Oncol. 104, s. 295-305, 1983.
- , Nielsen, N.H., Hansen, J.H.: Skin Cancer in Greenland 195-1974. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 105, s. 76-78, 1983.

Urologisk afdeling:

Publikationer:

- Metz, P., Frimodt-Møller, C., Mathiesen, F.R.: Erectile function before and after reconstructive

arterial surgery in men with occlusive arterial leg disease. Scand J Thor Cardiovasc Surg 17, s. 45-50, Stockholm 1983.

Øjenafdelingen:

Publikationer:

- Frost-Larsen, K., Larsen, H.: Nyctometry - a new screening method for selection of patients with simple diabetic retinopathy who are at risk of developing proliferative retinopathy. Results of a 3-year follow-up. Acta Ophthal 61, s. 353-61, 1983.

7: Klinisk sektion V: Københavns amts sygehus i Glostrup

Klinisk-kemisk afdeling:

Publikationer:

- Christiansen, C., Tjellesen, L.: Anticonvulsiv osteomalacia and vitamin D metabolism. Antiepileptic therapy: Chronic Toxicity of antiepileptic drugs., J. Oxley et al., s. 209-18, New York 1983.
- , Rødbro, P., Tjellesen, L.: Pathophysiology behind anticonvulsant osteomalacia. Acta Neurol Scand. Suppl. 94, s. 21-28, København 1983.
 - , Rødbro, P., Tjellesen, L.: A model for establishing optimal prophylaxis and treatment in postmenopausal osteoporosis. Clinical disorders of bone and mineral metabolism., Frame B. & Potts J.T., s. 349-52, Amsterdam-Oxford-Princeton 1983.
 - Gotfredsen, A., Als, O., Tjellesen, L., Nilas, L., Borg, J., Christiansen, C.: Clinical applicability of in vivo estimation of total body bone mineral by dual photon absorptiometry. Measurements on normals and osteopenic patients. J Comput. Assist. Tomogr. Vol. 7, No. 3., s. 558-59, New York 1983.
 - Tjellesen, L., Christiansen, C.: Vitamin D metabolites in normal subjects during one year. A longitudinal study. Scand. J. clin. Lab Invest. 43, s. 85-89, Oslo 1983.
 - , Christiansen, C., Hummer, L., Larsen, N.: Unchanged biochemical indices of bone turnover despite fluctuations in 1,25-dihydroxyvitamin D during the menstrual cycle. Acta Endocrinologica 102, s. 476-80, København 1983.
 - , Gotfredsen, A., Borg, J., Christiansen, C.: Relationship between local and total body bone mine-

- ral in epileptic patients and normal subjects. *Clinical Physiology* 3, s. 359–64, Oxford 1983.
- , Nilas, L., Christiansen, C.: Does carbamazepine cause disturbances in calcium metabolism in epileptic patients? *Acta Neurol. Scand.* 68, s. 13–19, København 1983.
 - , Nilas, L., Christiansen, C.: Does carbamazepine cause disturbances in calcium metabolism in epileptic patients? *Acta Neurol. Scand.* 68, s. 13–19, København 1983.
 - , Gottfredsen, A., Christiansen, C.: Effect of vitamin D₂ and D₃ on bone-mineral content in carbamazepine-treated epileptic patients. *Acta Neurol. Scand.* 68, s. 424–28, København 1983.

8: Klinisk sektion V: Københavns amts sygehus i Herlev

Anæsthesiafdelingen:

Publikationer:

- Agoston, S., Viby-Mogensen, J., Engbæk, J.: Clinical pharmacology of vecuronium. A preliminary report on a multicenter study in 800 patients. *Clinical Experiences with Norcuron (R)*. 1983, Holland 1983.
- Brynjolf, I., Qvist, J., Mygind, T., Jordening, H., Dorph, S., Munck, O.: Measurement of right and left ventricular ejection fraction in dogs. *Clinical physiology* 3, s. 335–48, England 1983.
- , Qvist, J., Munck, O., Klausen, N.: The effect of dopamine on right ventricular ejection fraction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Dan Med Bull* vol 30, no 3, s. 129–204, Danmark 1983.
- Crawford, M.C., Andersen, H., Johansen, S.H.: Pain treatment on outpatient basis utilizing extradural opiates. A Danish multicenter study comprising 105 patients. *Pain* no 1, May, s. 7–13, Amerika 1983.
- Engbæk, J., Ørding, H., Viby-Mogensen, J.: Neuromuscular blocking effects of vecuronium and pancuronium during halothane anaesthesia. *Br J Anaesth* 55, s. 497–500, England 1983.
- , Ørding, H., Sørensen, B., Viby-Mogensen, J.: Cardiac effects of vecuronium and pancuronium during Halothane anaesthesia. *Br J Anaesth* 55, s. 501–05, England 1983.
- Janstrup, F., Dragsted, L., Johansen, S.H., Engquist, A.: Anergy as an early indicator of survival in critically ill patients. *Shock Research*, Eds. D.H. Lewis & U. Haglund, Elsevier Science Publishers B.V., s. 289–96, England 1983.
- Jørgensen, J., Jansen, E.: Hypotermi ved transuretral kirurgi. *Ugeskrift for Læger* 145, s. 2311–12, Danmark 1983.
- Klausen, N., Wiberg-Jørgensen, F., Chræmmer-Jørgensen, B.: Psychomimetic reactions after low-dose ketamine infusion. Comparison with neurolept anaesthesia. *Br J Anaesth* 55, s. 297–301, England 1983.
- Pedersen, T.: Etomidat, et nyt anæstesi-middel til intravenøs anvendelse. *Ugeskrift for Læger* 145, 17 s. 92–93, Danmark 1983.
- , Cleemann-Rasmussen, K., Brynjolf, I., Ørding, H., Nielsen, P., Rasmussen, K.: Effects of prenalator on cardiac performance and transmural myocardial perfusion in patients with chronic renal failure. *Eur J Clin Pharmacol* 25, s. 287–92, Springer Verlag, Tyskland 1983.
 - , Rasmussen, K., Cleemann-Rasmussen, K.: Effect of hemodialysis on cardiac performance and transmural myocardial perfusion. *Clinical Nephrology* vol 19, no 1, s. 31–36, Tyskland 1983.
- Qvist, J., Andersen, J.B.: High-level PEEP in severe asthma (Letter to the editor). *New Engl. J Med* Vol 308(12), s. 726, Amerika 1983.
- , Dragsted, L.: Resultats a long terme selon la gravite cas. *Med et Hyg* 41, s. 2096–97, Frankrig 1983.
- Viby-Mogensen, J., Engbæk, J., Kann, T., Fries, B.: New developments in clinical monitoring of neuromuscular transmission: Measuring the mechanical response. *Clinical experiences with bNorcuron (R)*. *Excerpta Medica* 1983, Holland 1983.
- , Engbæk, J., Jensen, N.H., Jørgensen, B.C., Ørding, H.: New developments in clinical monitoring of neuromuscular transmission: Monitoring without equipment. *Clinical Experiences with Norcuron (R)*. 1983, Holland 1983.
- Wiberg-Jørgensen, F., Klausen, N., Hald, A., Qvist, J., Giese, J., Nielsen, M.D.: Pulmonary angiotensin II production in respiratory failure. *Clinical Physiology* 3, s. 59–67, England 1983.

Kirurgisk afdeling D:

Publikationer:

- Miskowiak, J.: Closure of colostomy using GIA stapler. A modification of Paul-Mikulicz procedure. *Diseases of Colon and Rectum* 26, s. 550–51, USA 1983.
- , Olsen, O., Fogh, J.: Traumatisk miltlæsion behandlet med resektion. *Ugeskrift for Læger* 145, s. 1454–55, Danmark 1983.
 - , Munck, O., Nielsen, S.L.: An advance in identification and localization of gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 84, s. 668–69, USA 1983.
 - , Andersen, B.: Intestinal adaptation after jejunoi-

teal bypass for morbid obesity. A possible explanation for inadequate weight loss. *British Journal of Surgery* 70, s. 27-28, England 1983.

Klinisk-kemisk afdeling:

Publikationer:

Fogh-Andersen, N., Thode, J., Siggaard-Andersen, O.: Ionized calcium during dialysis and ultrafiltration. *The Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation* Vol. 43, supplement 165, s. 39, Blackwell Scientific Publications, Oxford 1983.

Hansen, H.H., Uldall, A.: sikkerhed i laboratoriet. Klinisk kemisk teknologi, B.S.C. Heilskov, R. Jordal, K. Jørgensen, s. 19, København 1983.

Siggaard-Andersen, O., Thode, J., Fogh-Andersen, N.: Nomograms for calculating the concentration of ionized calcium of human blood plasma from total calcium total protein and/or albumin, and pH. *The Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation* Vol. 43, supplement 165, s. 57-63, Blackwell scientific Publications 1983.

-, Thode, J., Fogh-Andersen, N.: What is ionized calcium? *The Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation* Vol. 43, Supplement 165, s. 11-16, Blackwell Scientific Publications 1983.

-, Fogh-Andersen, N., Thode, J.: Elimination of the erythrocyte effect on the liquid junction potential in potentiometric measurements on whole blood using mixed salt bridge solutions. *The Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation* Vol. 43 - supplement 165, s. 43-46, Blackwell Scientific Publications 1983.

Thode, J., Fogh-Andersen, N., Wimberley, P.D., Siggaard-Andersen, O., Sørensen, A.M.: Relation between pH and ionized calcium in vitro and in vivo in man. *The Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 43, supplementum 165, s. 79, Blackwell Scientific Publications 1983.

Wimberley, P.D.: Transcutaneous and Capillary pCO₂ and pO₂ Measurements in Healthy Adults. *Clinical Chemistry* 8, s. 1471-73, American Association for Clinical Chemistry 1983.

Medicinsk-gastroenterologisk afdeling:

Publikationer:

Arffmann, S., Højgaard, L., Giese, B., Krag, E.: Effect of Oat Bran on Lithogenic Index of Bile and Bile Acid Metabolism. *Digestion* 28, s. 197-200, Vestyskland 1983.

Bech, K., Hovendal, C., Bukhave, K.: Indomethacin Enhances Gastric Antral Motility by Inhibition of Prostaglandin E₂ in Beagle Dogs. *Gastrointestinal Motility*, G. Labo and M. Bortolotti, s. 47-49, Verona 1983.

Bukhave, K., Green, K., Rask-Madsen, J.: Comparison of Radioimmunological Determinations with Gas Chromatography Mass Spectrometry Dosage. A study of PGE₂ and PGF_{2α} in Gastrointestinal Fluids. *Biomed Mass Spectrom* vol. 10, NO. 4, s. 265-68, Wiley Heyden Ltd. 1983.

-, og medarbejdere: Colonic Transport of water and Electrolytes in a Patient with Secretory Diarrhea due to Collagenous Colitis. *Digestive Diseases and Sciences* bind 28, s. 1141-46, USA 1983.

Elmgreen, J., Berkowicz, A., Sørensen, H.: Defective release of C5a related chemo-attractant activity from complement in Chrohn's disease. *Gut* 24, s. 525-31, England 1983.

-, Berkowicz, A., Sørensen, H.: Hypercatabolism of complement in Crohn's disease - assessment of circulating C3c. *Acta Medica Scandinavica* 214, s. 403-07, Sverige 1983.

-, Nielsen, H., Wiik, A.: Granulocyte specific antinuclear antibodies in ulcerative colitis. Aid in differential diagnosis in inflammatory bowel disease. *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica* 91, s. 23-26, Danmark 1983.

Rask-Madsen, J., Bukhave, K., Rørbæk-Madsen, P.: Effect of carbenoxolone on gastric prostaglandin E₂ levels in patients with peptic ulcer disease following vagal and pentagastrin stimulation. *European J Clin Invest* 13, s. 351-56, Blackwell scientific Publications 1983.

-, Grove, O., Hansen, M., Bukhave, K.: Colonic and jejunal water and electrolyte transport in a patient with secretory diarrhoea due to collagenous colitis. *Dig Dis Sci* 28, s. 1141-46, Plenum publishing cooperation 1983.

-, Bukhave, K.: Prostaglandins and intestinal secretion. *Proceedings of the third British Society of Gastroenterology - SK&F International Workshop* 1982., L.A. Turnberg, s. 76-83, Welwyn Garden City 1983.

Riis, P.: Etiske konventioner og deklARATIONER. Umenneskelighedens ansigter. Temabog om tortur, Søren Ganes, Inge Kemp Genefke, Henrik Marcussen, Fini Schulsinger, s. 202, København 1983.

-, Experiences with committees and councils for research ethics in Scandinavia. *Research ethics*, Kåre Berg, Knut Erik Tranøy, s. 413, New York 1983.

-, De forenede nationers "Principper for medicinsk etik". *Ugeskrift for Læger* 145, s. 2379+2393, København 1983.

-, Den nye teknologi og de videnskabelige publikati-

- oner. Ugeskrift for Læger 145, s. 2110, København 1983.
- : Den uafhængige konsulentvurering. Ugeskrift for læger 145, s. 3114, København 1983.
 - : Den videnskabelige litteraturs uhemmede vækst. Ugeskrift for Læger 145, s. 1340, København 1983.
 - : Patientens virkelighed og lægernes. Ugeskrift for Læger 145, s. 2950, København 1983.
 - , Jensen, J., Saurbrey, N., et al: Danske patienters indstilling til videnskabsetiske spørgsmål. Ugeskrift for Læger 145, s. 3171, København 1983.
 - , Marques, B., Tolbod, M., et al: Effekten af naproxen sammenlignet med stræk hos patienter med hofteosteoartrrose. Ugeskrift for Læger 145, s. 2840, København 1983.
 - : Therapy of Ulcerative Colitis - A Critical Evaluation. Scandinavian Journal of Gastroenterology Volumen 18/supplementum 88, s. 24-29, Oslo 1983.
 - : Videnskabsetiske komiteer - behov og organisation. Læknabladid 69 (2), s. 44-46, Reykjavik 1983.
 - : Den forskningspolitiske situation i de nordiske lande. Nordisk Medicin 98, s. 66-67, Stockholm 1983.
 - : Ringslutningen eller cirkelbeviset. Nordisk Medicin 98, s. 24-25, Stockholm 1983.
 - : Nyt fra Vancouver-gruppen. Ugeskrift for læger 145, s. 265-66, København 1983.
 - : Etiske spørgsmål i akutte livstruende situationer. Ugeskrift for læger 145, s. 511-12, København 1983.
 - : Hvordan defineres en forfatter? Ugeskrift for læger 145, s. 591-92, København 1983.
- Medicinsk-endokrinologisk afdeling F:*
- Publikationer:*
- Bartels, P., Sestoft, L.: Korrektion af metabolisk acidose med bikarbonat? Ugeskrift for læger vol.145, s. 441-42, København 1983.
- Bartram, R., Kastrup, J., Petersen, P.: Trimetoprim. Ugeskrift for Læger 145, s. 2283-86, Danmark 1983.
- Bech, K.: sease and impotence of thyroid stimulating immunoglobulins. Thesis. Acta Endocrinol. Suppl.254, s. 1-40, Copenhagen 1983.
- Berning, J., Godtfredsen, J., Efsen, F., Andersen, E., Andersen, J.: Hjertefunktionsundersøgelse med kvantiterende angiokardiografi. Ugeskrift for læger vol.144, s. 2841-45, Viby 1982.
- Bliddal, H., Bech, K., Siersbæk-Nielsen, K., Friis, T.: The prognostic value of parallel measurements of thyrotropin binding inhibitingimmunoglobulins (TBII) and thyroid adenylate cyclase stimulating antibodies (TSAB) in Graves' disease after longterm a. J. Endocrinol. Invest. vol.6, s. 259-62, 1983.
- Bonde-Petersen, F., Hesse, B., Rasmussen, S., Christensen, N., Giese, J., Nielsen, M., Warberg, J.: Cardiovascular and endocrine effects of gravitational stresses (LBNP). The influence of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril. The Physiologist vol. 25, suppl., s. S73-74, 1982.
- , Suzuki, Y., Sadamoto, T., Christensen, N.: Cardiovascular effects of simulated zero-gravity in humans. Acta Astronautica vol.10, s. 657-61, 1983.
- Christensen, N., Galbo, H.: Sympathetic nervous activity during exercise. Ann. Rev. Physiol. vol. 45, s. 139-53, 1983.
- : Catecholamines and sympathetic nervous activity in the elderly. Acta Med. Scand. Suppl. 676, s. 52-63, 1983.
- : Acute effects of insulin on cardiovascular function and noradrenaline uptake and release. Diabetologia vol.25, s. 377-81, 1983.
- Feldt-Rasmussen, U.: Serum thyroglobulin and thyroglobulin autoantibodies in thyroid diseases. Pathogenic and diagnostic aspects, Thesis. Allergy Vol. 38, s. 369-87, København 1983.
- , Hansen, H.S., Rasmussen, B.: Serum-tyreoglobulin bestemmelse ved differentieret thyreoidea-karcinom. Ugeskrift for læger vol.145, s. 1132-36, 1983.
- , Bech, K., Bliddal, H., Høier-Madsen, M., Jørgensen, F., Kappelgaard, E., Nielsen, H., Nielsen, J.L., Ryder, L., Thomsen, M.: Autoantibodies, immune complexes and HLA-D in thyrogastric autoimmunity. Tissue Antigens vol.22, s. 342-47, København 1983.
- , Perrild, H., Bech, K., Bliddal, H., Date, J., Høier M.M., Nordfang, O., Ryder, L., Thomsen, M., Kappelgaard, E.: Discrepancy between Haemagglutination and radioimmunological Techniques for Measurement of Serum Thyroglobulin Autoantibodies. Allergy vol.38, s. 49-56, København 1983.
- , Holten, I., Hansen, H.S.: Influence of Thyroid Substitution Therapy and Thyroid Autoantibodies on the Value of Serum Thyroglobulin in Recurring Thyroid Cancer. Cancer vol.51, s. 2240-44, USA 1983.
- Frost-Larsen, K., Christiansen, J., Parving, H.: The effect of short-term strict metabolic control on retinal nervous system abnormalities in newly diagnosed insulin-dependent diabetics. Diabetologia vol.24, s. 207-09, WEmding, Germany 1983.
- Galbo, H., Kjær, M., Mikines, K., Christensen, N., Tronier, B., Sonne, B., Hilsted, J., Richter, E.: The influence of physical training on glucose tur-

- nover and hormonal responses in insulin-induced hypoglycemia. *International Series on Sport Sciences* vol.13, s. 675-80, 1983.
- Godfredsen, J., Egeblad, H., Berning, J.: Echocardiography in lone atrial fibrillation. *Acta Med. Scandinavica* vol.213, s. 111-13, Stockholm 1983.
- , Noninvasiv hjertediagnostik. *Medicinsk Årbog* 1983, s. 119-29, København 1983.
- Hagen, C., Djursing, H., Petersen, K.: Do pamin og ovulation Fysiologi og patofysiologi. *Ugeskrift for læger* vol.45, s. 3555-60, Viby 1983.
- Hansen, J.M., Kampmann, J.: Interaktioner mellem alkohol og lægemidler. *Løvens Litteratur Information* vol.15, s. 97-102, København 1983.
- Hegedus, L., Christensen, N.J., Sestoft, L.: Abnormal Regulation of sympathetic Nervous Activity and Heart Rate After Oral Glucose in Type 1 (Insulin-Dependent) Diabetic Patients. *Diabetologia* vol.25, s. 242-46, Wemding, W Germany 1983.
- , Hansen, J.E.M., Karstrup, S.: High incidence of normal thyroid gland volume in patients with Graves' disease. *Clinical Endocrinology* vol.19, s. 603-07, Oxford 1983.
- , Feldt-Rasmussen, U., Karstrup, J.: Serum Thyroglobulin In Acute And Chronic Liver Disease. *Clinical Endocrinology* vol.19, s. 231-37, Oxford 1983.
- , Perrild, H., Poulsen, L.R., Andersen, J.R., Holm, B., Schnohr, P., Jensen, G., Hansen, J.M.: The Determination of Thyroid Volume by Ultrasound and Its Relationship to Body Weight, Age and sex in Normal Subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* vol.56, s. 260-63, Baltimore 1983.
- Hilsted, J., Christensen, N., Madsbad, S.: Whole body clearance of norepinephrine: The significance of arterial sampling and of surgical stress. *J.Clin. Invest.* vol.71, s. 500-05, 1983.
- Høilund-Carlsen, P., Rasmussen, S., Hesse, B., Dige-Petersen, H., Folke, K., Godtfredsen, J., Jensen, G., Fabricius, J.: Måling af venstre ventrikels uddrivningsfraktion (ejection fraction) med isotopangiokardiografi. *Ugeskrift for læger* vol.44, s. 3234-39, Viby 1983.
- Jensen, G., Sigurd, B.: Profylaktisk Betablokade efter akut myokardienfarkt. *Ugeskrift for læger* vol.145, s. 3034-40, Viby 1983.
- Kampmann, J., Hansen, J.M.: Serum protein binding og propylthiouracil. *British J. Clin. Pharmacol.* vol.16, s. 549-52, London 1983.
- Kappelgaard, E., Nielsen, H., Bech, K., Bliddal, H., Feldt-Rasmussen, U., Thomsen, M.: Characterization of circulating Immune complexes in Hashimoto's thyroiditis, correlation th HLA a nd auto antibodies. *Allergy* vol.38, s. 433-39, 1983.
- Karstrup, S., Hegedus, L.: Præoperativ lokalisering af parathyroideatumorer. *Ugeskrift for læger* vol.145, s. 723-27, Viby 1983.
- Karstrup, J., Bartram, R., Petersen, P., Hansen, J.M.: Trimetropims indflydelse på serum digoxin og serum kreatinin. *Ugeskrift for læger* 145, s. 2286-88, Danmark 1983.
- Keiding, S., Christensen, N., Damgaard, S., Dejgård, A., Iversen, H., Jacobsen, A., Johansen, S., Lundquist, F., Rubinstein, E., Winkler, K.: Ethanol metabolism in heavy drinkers after massive and moderate alcohol intake. *Biochemical Pharmacology* vol.32, s. 3097-3102, 1983.
- Krup, T., Madsbad, S., Hilsted, J., Christensen, N., Sestoft, L., Schwartz, T.: Response of pancreatic polypeptide to hypoglycaemia in insulin-dependent diabetics with and without residual beta-cell function. *clin. Endocrinol.* vol.18, s. 31-36, London 1983.
- Lauridsen, U., Christensen, N., Lyngsøe, J.: Effects of nonselective and beta-1-selective blockade on glucose metabolism and hormone responses during insulin-induced hypoglycemia in normal man. *J. Clin. Endocrin. Metab.* vol.56, s. 876-82, 1983.
- Lindholm, J., Winkel, P., Brodthagen, U., Gyntelberg, F.: Coronary Risk Factors and Plasma Sex Hormones. *American J. Medicine* vol.73, s. 648-51, New York 1982.
- Parving, H., Andersen, A., Smidt, U., Svendsen, P.: Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* vol.1, s. 1175-79, London 1983.
- , Andersen, A., Smidt, U., Oxenbøll, B., Edsberg, B., Christiansen, J.: Diabetic nephropathy and arterial hypertension. *Diabetologia* vol.24, s. 10-12, Wemding, Germany 1983.
- , Andersen, A., Smidt, U., Christiansen, J., Oxenbøll, B., Svendsen, P.: Diabetic Nephropathy and arterial hypertension: the effect of antihypertensive treatment. *Diabetes Suppl.* 2, vol. 32, s. 83-87, 1983.
- , Viberti, G., Keen, H., Christiansen, J., Lassen, N.: Hemodynamic factors in the genesis of diabetic microangiopathy. *Metabolism* vol.32, s. 943-49, 1983.
- Pedersen, E., Christensen, N., Christensen, P., Johannessen, P., Kornerup, H., Kristensen, S., Lauritsen, J., Leyssac, P., Rasmussen, A., Wohler, M.: Preeclampsia - A state of prostaglandin deficiency? Urinary prostaglandin excretion, the renin-aldosterone system and circulating catecholamines in preeclampsia. *Hypertension* vol.5, s. 105-11, 1983.
- Perrild, H., Hansen, J.M., Skovsted, L., Simonsen, K., Hegedus, L., Christensen, L.K.: Lack of stimulation of antipyrine and phenytoin metabolism by lithium carbonate in man. *Acta Pharmacologica*

- ca et Toxicologica vol.52, s. 315-17, Copenhagen 1983.
- , Hansen, J.M., Skovsted, L., Christensen, L.K.: Different effects of propranolol, alprenolol, sotalol, atenolol, and metoprolol serum t_3 and serum rt_3 in hyperthyroidism. *Clinical Endocrinology* vol. 18, s. 139-42, Oxford 1983.
- Petersen, P., KAstrup, J., Bartram, R.: ælde forårsaget af sulfametoksazol med trimetoprin. *Ugeskrift for læger* 145, s. 3345-46, Danmark 1983.
- Sehested, J., Kornerup, H., Pedersen, E., Christensen, N.: Effects of exercise on plasma renin, aldosterone and catecholamines before and after surgery for aortic coarctation. *European Heart J.* vol.4, s. 52-58, 1983.
- Sestoft, L.: Fructose and Health. Nutrition update Chapter 3, Eds. Jean Weininger and George M. Briggs, s. 39-54, New York 1983.
- Sigurd, B.: Plasma drug concentrations and drug efficacy of Quinidine, Metoprolol, and Tocainide in a two dose regime in the treatment of ventricular extrasystoles. *DANISH Medical Bulletin Suppl.* 1 vol. 30, s. 1, Copenhagen 1983.
- Tfelt-Hansen, P., Kanstrup, I., Christensen, N., Winkler, K.: General and regional haemodynamic effects of intravenous ergotamine in man. *Clinical Science* vol.65, s. 599-604, 1983.
- Thomsen, M., Ryder, L., Bech, K., Bliddal, H., Feldt-Rasmussen, U., Hansen, J., Kappelgaard, E., Nielsen, H.: HLA-D in Hashimoto's Thyroiditis. *Tissue Antigens* vol.21, s. 173-75, 1983.
- Thomsen, H.S.: Refluksnefropati på basis af vesikoureteral refluks. *Ugeskrift for Læger* 145. årgang nr. 43, s. 333 4-38, København 1983.
- , Larsen, S.: Refluks nefropati. *Ugeskrift for Læger* 145. årgang nr. 43, s. 3339-40, København 1983.
- Thomsen, H.S., Larsen, S.: Intrarenal backflow during retrograde pyelography with graded intrapelvic pressure: A pathoanatomic study. *Acta Pathology Microbiology Immunology Scandinavian Section A* 1982, vol. 91, s. 245-52, Munksgård, København 1983.
- , Hartelius, H., Jensen, R., Flindt-Nielsen, N., Ohhues, L.: Excretory urography with glucagon: A randomized trial. *Radiology*. 1983, vol. 147, no. 2, s. 335-38, The radiological society of North America 1983.
- , Larsen, S., Talner, L.B.: Papillary morphology in adult human kidneys and in baby and adult pig kidneys. *European Urology* 1983, vol. 9, no. 3, s. 170-80, S. Karger, Basel 1983.
- , Talner, L.B., Higgins, C.B.: Intraenal backflow during retrograde pyelography with graded intrapelvic pressure. A radiologic study. *Investigative Radiology*. 1982, vol. 17, no. 6, s. 593-603, J.B. Lippencott Co., Philadelphia, U SA 1982.
- : Pressures during retrograde pyelography. *Acta Radiologica Diagnosis*. 1983, vol. 24, No.2, s. 171-75, Almqvist & Wiksell, Stockholm 1983.

Røntgenafdelingen:

Publikationer:

- Dorph, S.: Measurements of right and left ventricular ejection fraction in dogs. *Clinical Physiology* s. 14, Blackwell Scientific Publications 1983.
- Mygind, T.: Measurements of right and left ventricular ejection fraction in dogs. *Clinical Physiology* 3, s. 14, Blackwell Scientific Publications 1983.
- Olsen, H.R.: Billeddannelse – ved hjælp af nuklear magnetisk resonans. *Ugeskrift for Læger* 145. årgang nr. 14, s. 1074-76, København 1983.
- Thaysen, J.H., Thomsen, H.S.: Involution of polycystic kidneys during replacement therapy of terminal renal failure. *Acta Medica Scandinavica* 1982, vol. 212, no. 6, s. 389-94, Almqvist & Wiksell, Stockholm 1982.
- Thomsen, H.S., Dorph, S., Larsen, S., Talner, L.B.: Intrarenal backflow and renal perfusion during increased intrapelvic pressure in excised porcine kidneys. *Acta Radiologica Diagnosis* Vol. 24, nr. 4, s. 327-36, Stockholm 1983.

9: Klinisk sektion V: Københavns amts sygehus Nordvang

Psykiatrisk afdeling R:

Publikationer:

- Knudsen, P., Møllergård, M.: Sygdomsbegreber. *Ugeskrift for Læger* 145. Årg. NR. 41, s. 3155-60, København 1983.
- : Sygdomsbegreb systemteori og forskningens forudsætninger. *Ugeskr. Læger* 145, s. 947-49, København 1983.
- , Møllergård, M.: Psykiatrisk nosografi. *Ugeskr. Læger* 145, s. 3155-60, København 1983.
- , Møllergård, M.: Sygdomsbegreber i praksis. *Agrippa – Psy. Texter* 5, s. 156-65, København 1983.