

III. Det lægevidenskabelige Fakultet

Forskningen ved Det lægevidenskabelige Fakultet foregår på mere end 30 teoretiske institutter af stærkt varierende størrelse og på omkring det dobbelte antal kliniske afdelinger fordelt på Rigshospitalet, Københavns amts og Københavns og Frederiksbergs kommuners hospitalsvæsen. Skønt Det lægevidenskabelige Fakultet indtil videre stadig kun uddanner én type kandidater, spænder fakultetets forskningsområde meget vidt. Ved fakultetet er der ikke blot ansat medicinske kandidater, men også kandidater fra de fleste andre fakulteter og fra flere højere læreanstalter.

Der er i det forløbne år forsvaret 44 disputater og tildelt 8 guld- og 3 sølvmedaljer.

Året 1986 blev det år, hvor den nye studieplan omsider kom igang. Arbejdet på ny studieplan påbegyndtes i 1977/78 og det færdige forslag forelå med studieplanudvalgets betænkning i december 1980. På grund af ministerielle betænkeligheder med hensyn til ressourceforbrug fremlagde et nyt udvalg i september '83 en betænkning om de økonomiske konsekvenser af studieplanforslaget. Denne betænkning konkluderede, at studieplanen ville kunne gennemføres uden øget ressourceforbrug, dog under forudsætning af, at overenskomsterne med sygehusejerne om den kliniske studenterundervisning og med praktiserende læger om praktikanttjeneste i almen praksis blev ændret som foreslået i betænkningen. Forhandlingerne om disse forhold foregår i ministerielt regie og er endnu ikke afsluttede.

Den 28.7.86 underskrev undervisningsministeren en bekendtgørelse, der med virkning fra 1. september 1986 fastlagde nye rammer for kandidatuddannelsen af læger i København, Odense og Århus. Samtidig pålagde man herværende fakultet at iværksætte den nye studieplan for det nye studenterhold, der skulle starte 1. september 1986 og inden da at få forelagt en detaljeret studieordning til godkendelse. Fakultetet nåede inden starten at fremsende en beskrivelse af indholdet i ny studieordnings 2 første semestre og skal så vidt muligt inden udgangen af forårssemestret 1987 aflevere forslag til den samlede nye studieordning, overgangs-

ordninger fra gl. til ny ordning og en revideret studieordning for de studerende, der ikke overflyttes, således at gl. studieordning bringes i overensstemmelse med kravene i rammebekendtgørelsen. For fakultetet er situationen derfor, at den længe ventede, men overraskende pludseligt iværksatte nye studieplan, har bevirket, at der hverken foreligger godkendte studieordninger for studerende efter gammel eller efter ny ordning.

Fakultetet har desuden udarbejdet detaljerede planer om en humanbiologisk uddannelse, men de bevilgende myndigheder har endnu ikke set sig i stand til at tage stilling til disse planer.

Økonomisk bød 1986 ikke på meget nyt. Den nu velkendte nedskæringslinje fortsatte. Fakultetets driftsbevilling er helt utilstrækkelig. På mange institutter er situationen i dag den, at driftsbevillingen kun dækker ca. 30 % af de nødvendige udgifter. Resten af indtægterne må så skaffes hjem via forskningsråd og især private fonde. Bestræbelserne på at skaffe disse ekstra penge hjem har efterhånden antaget et sådant omfang, at der kan stilles spørgsmålstejn ved, om det overhovedet kan betale sig. Det forhold, at fakultetets driftsbevilling kun i uhyre ringe grad kan bidrage til apparaturanskaffelser, må på lidt længere sigt vække alvorlig bekymring. Den konsekvente nedskæringslinje giver også en række alvorlige personaleproblemer. Forudsætningen for, at lønbudgettet kan hænge sammen, er stadig en høj orlovsfrekvens. Selv små udsving i orlovsfrekvensen bringer afskedigelser på bane, og egentlige genbesættelser af ledige stillinger har der ikke været tale om i en lang årrække. Afgange fra stillinger sker tilfældige steder og den manglende mulighed for genbesættelser, har givet mange institutter alvorlige strukturproblemer. Sekretær- eller laborantløse institutter er ikke længere noget særsyn. Sidst på året førte konstruktive forhandlinger omkring fakultetets langtidsplanlægning i Direktoratet for de Videregående Uddannelser dog til en række positive tilsagn om økonomiske forbedringer på længere sigt.

Kjeld Møllgård

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 levedes 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 komunitets- 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, hjørneejendommen 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. Institutet havde da en lærerstab på 5 og var projekteret til en årlig tilgang af ca. 200 studerende. Institutet 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 anatomipensum 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 laboratoriebetyjente, 20% 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 sydfløjen af bygningskomplekset blev medinddraget i 1966 (institutterne for almen zoologi og sammenlignende anatomi flyttede fra sydfløjen 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 tilsvarende 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 helt i geografisk nærhed af Rigshospitalet, hvor en væsentlig 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 oprindeligt beregnet til en årlig optagelse af 750 studerende; dette tal blev senere reduceret til 470. Institutkomplekset fik navnet Panum Institut (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 velbyggede 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 ekstraluminal lærerassistance. Siden 1978 er de medicinsk-anatomiske institutters stab 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 truen problem for de medicinsk-anatomiske institutters fremtid og for fagområdets fortsatte virke til gavn for dansk lægevidenskab og lægeuddannelse.

De medicinsk-anatomiske Institutter består af en Fællesafdeling, 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.

Jørgen Rostgaard

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, undervisningsmateriale 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. Medlemmer i 1986 var: lektor, cand.med. Karin Nilausen, institut C, lektor, dr.med. Morten Møller, institut B, lektor, dr.med. Carsten Røpke, institut A samt laboratoriebetjent Flemming Grandt, inspektør Else Fangel og assistent Kirsten Krogh. Studenteobservatører har deltaget i Fællesbestyrelsens møder i 1986.

Stillinger under Fællesafdelingen:

1 inspektør, 1 extern lektor i røntgenanatomi, 1 overassistent, 1½ assistent, 2 laboranter (heraf 1 deltids), 1 fotograf (deltids), 1 laboratoriebetjentformand og 3 laboratoriebetjente.

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:

Forårsemestret 1986:

7 instruktører med embedseksamen.

4 studenterinstruktører.

Efterårsemesteret 1986:

7 instruktører med embedseksamen.

8 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.

Morten Møller

2. Medicinsk-anatomisk Institut A

Stab:

VIP: Antal årsværk: 11.

Lektorer: K. Borum, M. H. Claësson, C. Garbarsch,

P. E. Høyer, M. E. Matthiessen, K. Møllgård, C. Röpke, B. van Deurs, F. von Bülow.

Adjunker: M. Holst Nissen, O. W. Petersen.

Scholarshipstipendiater: L. Ryde Pedersen, O. Terlesen.

TAP: Antal årsværk: 9 2/3.

H. Alsing-Ussing, Y. Balslev, K. Gulløv, B. Iversen, P. Jensen, B. Lauritzen, I. Madsen, B. Olsen, K. Otosen, K. Pedersen.

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsvirksomhed centrerer sig fortsat om cellebiologi. Formålet er at belyse forskellige generelle forhold i forbindelse med cellers differentiering, deres samspil med hinanden og med deres omverden, samt visse patologiske processer på cellulært niveau. Dette søges gjort gennem undersøgelser af forskellige »modelsystemer« (f.eks. cellekulturer), og interessen knytter sig i særlig grad til karakterisering af celler baseret på visse funktionelle, enzymatiske og overfladerelaterede egenskaber. Metoderne ved disse undersøgelser omfatter celledyrkning, flow cytometri, cellulær immunologisk metodik, elektronmikroskopi, immunocytokemi og kvantitativ enzymcytokemi. Metoderne anvendes ved instituttets 3 afsnit (jf. tidligere årbøger): Elektronmikroskopisk afsnit (M. E. Matthiessen, K. Mølgård, B. van Deurs, F. von Bülow, O. W. Petersen), cyto- og histokemisk afsnit (C. Garbarsch, P. E. Høyer) og eksperimentel hæmatologisk afsnit (K. Borum, M. H. Claësson, M. Holst Nissen, C. Röpke). En tiltagende konvergent udvikling af de 3 afsnits forskningsaktivitet finder for tiden sted, således at grænserne mellem de enkelte afsnit ofte er flydende. Der foregår i udstrakt grad samarbejde med andre inden- og udenlandske laboratorier. Endvidere foregår der ved instituttet medicinsk kvindeforskning samt medicinsk pædagogisk forskning. Instituttets enkelte forskningsområder (1-8) er omtalt nedenfor.

1. Eksperimentel hæmatologi og immunologi

1.1 Klasse I og II MHC molekyler betydning for vetoaktivitet

Vi har foretaget en analyse af de MHC antigener eksprimeret på celler med vetoaktivitet (V^+) (om begrebet veto: se Årbog 1985), der er nødvendige for disses suppressorfunktion. Undersøgelserne har involveret anvendelse af H-2 rekombinante mus som donorer for V^+ celler samt monoklonale antistoffer rettet mod klasse I og klasse II MHC molekyler. Vores resultater viser at både K og D MHC molekylerne er involveret i veto funktionen. Som noget nyt viser vi at veto cellernes klasse II molekyler også har betydning for disse cellers suppressorfunktion. Vores arbejdshypotese er at allospecifikke T hjælper lymfocytter nedreguleres når de er rettet mod Ia molekyler på vetocellen me-

dens allospecifikke cytotoxiske T lymfocytter nedreguleres når de er rettet mod vetocellernes K og/eller D MHC molekyler. Vi fortager for tiden en sammenlignende undersøgelse af klasse I molekylerne biosyntese og ekspresion i normale ikke vetoaktive celler og V^+ celler. Vi undersøger i denne forbindelse hvorvidt V^+ cellers klasse I molekyler associerer sig med hidtil ukendte overflademolekyler, der er afgørende for veto. Dette arbejde involverer biosyntetisk mærkning og immunopræcipitation af ekstrakter fra V^+ celler efterfulgt af 2-Dgelektroforese, Western blotting og fluo-grafi af geler (M. H. Claësson).

1.2 Vetocellers in vivo effekt

Da vetoceller in vivo formodentlig er af betydning for nedregulering af autoreaktivitet undersøger vi i specielle in vivo systemer (graft-versus-host, hudtransplantation, transplantable tumormodeller) hvorvidt injektion og behandling med vetoceller af dyr i disse modeller har nogen målelig effekt. Vi har indtil videre vist, at vetoceller er i stand til at hæmme udviklingen af både akut og kronisk forløbende graft-versus-host disease (M. H. Claësson).

1.3 T-celle receptordifferentiering

Vi har nyligt vist at klonede T celler fra thymusbarken udviser vetoreaktivitet og noget senere i deres udvikling parallelt med tab af veto udviser kraftig syngen (auto) cytotoxiske aktivitet. Der er nu planlagt undersøgelser, der tager sigte på at følge transkriptionen af thymocyternes antigenspecifikke receptorgenom på klonalt niveau. Undersøgelserne vil blive udført ved hjælp af in situ hybridisering med cDNA kloner for alfa, beta og gammakæderne af T celle receptoren. Vi får i denne undersøgelse en chance for at følge udviklingen af de dele af den antigenspecifikke T celle receptor, der er en forudsætning for etablering af immunsystemets self/nonself diskriminering, idet flertallet af de omtalte T celle kloner formodentlig fra et autoreaktivt stadium vil udvikle sig til non-self antigenspecifikke T celler (M. H. Claësson, C. Röpke, M. Holst Nissen).

1.4 Dyrkning af thymusepithel i serumfrit medium

I forbindelse med T-celle receptordifferentiering søger vi i samarbejde med O. W. Petersen og B. van Deurs at udvikle en dyrkningsmetode for thymusepithel i serumfrit medium. Thymusepithelcellerne har formentlig betydning for modning og selektion af såvel cytotoxiske som hjælper T celler i thymusbarken via kontakt mellem T celle receptoren og klasse I og II vævstypeantigenerne (MHC).

Dyrkning af epithelcellerne muliggør in vitro undersøgelse af interaktionen mellem umodne T celler og epithel, som er helt væsentlig for specificiteten og hermed funktionen af vort immunsystem (C. Röpke).

1.5 T celle kloning

Vi fortsætter vore forsøg (se tidligere årbøger) med T cellekloning opnået gennem dyrkning af T celler i de semisolid medier: Agar og methylcellulose, hvorved der dannes kolonier af celler opstået fra en enkelt T celle. En nøje karakteristisk af såvel humane og murine koloniers fænotype og funktion er fortsat, idet specielt T celle kolonier deriverede fra thymusbarken har interesse i forbindelse med ovenstående projekter. Herunder undersøges specielt T kolonier opstået efter induktion af proliferation med Ionomycin og phorbolstre som henholdsvis øger intracellulært Ca^{2+} og aktiverer proteinkinase C, idet vi herved søger at aktivere meget umodne T celler i thymus. To projekter i forbindelse med T celle kloning: Undersøgelse af den tidsmæssige sammenhæng mellem intra- og extrathymiske differentieringsstadier (se tidligere årbøger) og undersøgelse af suppression af T celle kolonidannelse medieret af T celler, er ved at blive afsluttede (M. H. Claësson, C. Röpke).

1.6 Beta2 mikroglobulin

Vi har fundet at en proteolytisk modifikation af humant beta2 mikroglobulin, som forekommer i serum og urin hos patienter med maligne lidelser og auto-reaktive lidelser samt kroniske infektioner inkl. AIDS, har betydning for aktivering og proliferation in vitro af murine cytotoksiske T lymfocytter. Den molekylære basis for denne tidlige T celle aktivering undersøges i øjeblikket i laboratoriet (M. Holst Nissen, M. H. Claësson).

1.7 Fænotypisk karakterisering af blodlymfocytter fra patienter

Ved hjælp af fluorescens-aktiveret celle-analyse undersøges fortsat lymfocytter fra specielt sukkersygepatienter (M. H. Claësson, C. Röpke, M. Holst Nissen i samarbejde med Karsten Buschard, Patologisk-anatomisk Institut, Kommunehospitalet).

2. Endocytose i dyrkede celler

En lang række molekyler med vidt forskellig funktion binder sig til specifikke receptorer på celleoverfladen, hvorefter de optages af cellen ved receptor-medieret endocytose (RME) og transporteres til endosomsystemet. Under fysiologiske omstændigheder tjener denne proces en række for cellen meget vigtige funktioner, fx. reguleret transport af visse essentielle stoffer til cellens indre (cholesterol via LDL; jern via transferrin), fjernelse af ændrede eller skadelige molekyler fra cellens omgivelser (alpha-2-makroglobulin protease komplekser; asialo-glycoproteiner), transport af visse molekyler over epitheliale barrierer (IgG; polymer IgA), og ligand-induceret transport af receptorer med tyrosin kinase aktivitet til cellens indre og/eller nedregulering af disse receptorer efter ligand binding (insulin, EGF og deres receptorer).

Denne adgang til cellens indre er ikke beskyttet mod en opportunistisk indtrængen af visse fatale agens. Således optages adskillige former for membranklædte viruspartikler samt plante- og bakterietoksiner af cellen efter forudgående binding til bestemte komponenter på celleoverfladen, hvorved de »imiterer« RME.

Specielt toksiner har påkaldt sig stor interesse, ikke blot af basale cellebiologiske årsager, men også i forbindelse med udvikling af forskellige immunotoksiner, hvor et eller flere monoklonale antistoffer rettet mod overfladeepitoper på målceller (fx. cancerceller) er konjugeret med et toksins A-kæde (den enzymatisk aktive del af toksinet som, efter translokation fra et intracellulært organel, hæmmer cellens proteinsyntese).

2.1 I fortsættelse af tidligere års arbejde undersøger vi endocytoseprocessen samt den videre transport til og fra cellens endosomsystem (recycling, transport til Golgi). Vi arbejder således for tiden med betydningen af kalium-udtømmning og lavt pH i cytosolen for optagelse af transferrin, EGF, ricin og visse virus via »coated« pits og vesikler. Vi forsøger også at afgøre, om der findes »alternative« endocytoseveje, via ikke-coatede pits og vesikler ved anvendelse af biokemiske metoder, ligandkonjugater og ultrastrukturel immunocytochemi. Endvidere har vi fundet at transport fra endosomer til cisternale Golgi elementer er en diskontinuerlig, temperaturafhængig proces, der muligvis er af betydning for optimal ricin toksisitet. Vi ønsker at afgøre, om disse Golgi cisterner repræsenterer specielle endosomer, eller om de er en del af cellens biosyntese/exocytose-rute (B. van Deurs, O. W. Petersen, i samarbejde med S. Olsnes, K. Sandvig, Norsk Hydro's Institut for Kræftforskning, Oslo).

2.2 Desuden er der foretaget en række undersøgelser vedr. betydningen af øget endocytose og membranrecycling for udvikling af cellulær resistens mod antracycliner (B. van Deurs i samarbejde med M. Sehested, Herlev Hospital).

3. Dyrkning og karakterisering af humant brystepitel
Celledyrkning er af tiltagende betydning indenfor cellebiologisk forskning. Specielt er der en øget interesse for kultursystemer, der kan supplere de talrige etablerede, transformerede og immortaliserede cellelinier. Dette har affødt et ønske om at optimere mulighederne for at oprette primærkulturer og extendede kulturer af diverse cellepopulationer. Korttidskulturer er særligt velegnet til studiet af regulation af cellers differentierede egenskaber f.eks. i relation til udvikling af den transformerede fænotype. I det aktuelle projekt (se tidligere årbøger) tilstræbes det at etablere dyrkningsbetingelser for normale humane mammaepitelceller, der i så høj grad som muligt har bevaret differentierede fænotypiske egenskaber, som karakteriserer de forskellige cellepopulationer i den non-lacteren-

de mammakirtels gangsystem. Da det komplicerede in vivo system af regulerende mekanismer rummer alt for mange variable parametre til at hver enkelt betydning for opretholdelsen af differentierede egenskaber kan belyses, har vi tilstræbt at arbejde med et in vitro modelsystem under kemisk definerede betingelser, hvor de få variable, såsom hormoner og extracellulære matrixkomponenter, bedre kan kontrolleres.

3.1 En række forskellige markørsystemer har været bragt i anvendelse mhp. at definere rækken af cellepopulationer i mammakirtlen. Vi forsøger således at karakterisere egenskaber der knytter sig til henholdsvis basale epitelceller (myoepitelceller) og lumbale epitelceller afhængig af om disse befinder sig i gangsystemets endestykker eller i de større udførsels gange. Immunocytokemisk påvises bl.a. »milk fat globule membrane antigen«, cytokeratiner, »common acute lymphoblastic leukemia antigen« samt estrogenreceptormolekylet og basalmembrankomponenten Type IV collagen. Da mønstret for fremkomsten af disse markører i primærkulturer har været studeret, er det hormonelle og kemiske miljø i dyrkningsmediet nu blevet optimeret på en måde så både hurtig vækst og differentierede egenskaber opretholdes i en og samme cellepopulation (O. W. Petersen, B. van Deurs).

3.2 Vi har endvidere undersøgt membranpolaritet i 2 etablerede humane mammacarcinomcellelinier og fundet, at den ene udtrykker en betydelig polaritet mht. forekomsten af et bestemt membranprotein. Denne polaritet bevares efter implantation til nøgne mus (B. van Deurs, O. W. Petersen i samarbejde med Zhong-Zhi Zou).

3.3 Endelig har vi i forbindelse med dyrkning af epitelceller etableret præliminære kemisk definerede betingelser for dyrkning af seminal vesikelepitel fra marsvin (B. van Deurs, O. W. Petersen i samarbejde med L. Mata, The Gulbenkian Institute of Science, Portugal).

4. Kvantitativ histokemi, reproduktionsbiologi og endokrinologi

Der udvikles kvantitative histokemiske metoder til påvisning af reaktive grupperes forekomst og enzymers aktivitet under forskellige fysiologiske, patofysiologiske og eksperimentelle forhold samt under fosterudviklingen. Igangværende undersøgelser er blevet udføreligt omtalt i årbøgerne fra de sidste fire år (P. E. - Høyer).

5. Medicinsk og dyreeksperimentel embryologi

De senere års stærkt stigende interesse for den normale og patologiske fosterudvikling har været en væsentlig faktor i et forsøg på at etablere en sammenhængende og bred forskningsindsats indenfor dette område.

5.1 Vækstfaktorer, herunder plasmaproteiner, onkoføtale proteiner og regulatoriske peptider i normal human fosterudvikling, deres oprindelse, fordeling og funktion samt relation til onkogenese. (Baggrunden for disse undersøgelser er beskrevet i årbøgerne 1981-85).

I det forløbne år har vi især undersøgt fordelingen af nogle vigtige metalloproteiner (fetuin, alfa-2HS og transferrin) i forskellige fostervæv. Disse metalloproteiner virker som vækstfaktorer. Flere arbejder desangående er antaget til offentliggørelse. Fordelingen af forskellige regulatoriske peptider (bl.a. proinsulin/insulin) i humane fostre er kortlagt i det forløbne år. Hele mave-tarmkanalen udviser en markant reaktivitet. I forbindelse med knogleudvikling undersøges fordelingen af S 100 og osteocalcin, og den humane hypofyse har vist sig at reagere positivt for forskellige plasmaproteiner på tidlige udviklingsstadier. En mulig tilstedeværelse af samtlige potentielle vækstfaktorer i såvel hjerne og rygmarg, som i crista neuralis-derivater, undersøges ligeledes med immunocytokemiske teknikker. Endelig undersøges den retrograde axonale transport af de samme potentielle vækstfaktorer i humane fostre. Parallelt med ovenfor omtalte undersøgelser udføres dyreeksperimentelle embryologiske studier af rotte, mus, gris, får og kænguro (K. Møllgård i samarbejde med professor N. R. Saunders, Southampton, professor H. Soreq, Weizmann-institutet, Israel, F. A. von Bülow, cand.med. M. Stagaard, cand.med. C. Egsmose, NOVO-scholarstipendiat, stud.med. O. Terkelsen samt stud.med.'erne S. H. Hansen, T. Moos).

5.2 Metodeudvikling i forbindelse med ultrastrukturel påvisning af transferrin i rottens plexus choroideus i forskellige stadier af hjerneudviklingen.

Efter fiksering i paraformaldehyd med og uden glutaraldehydtilsætning kryoprotekteres vævet med sucrose, hvorefter der skæres ca. 80 nm tynde frosne snit på en LKB kryoultramikrotom. Guldpartikler (5 og 20 nm) fremstillet i laboratoriet konjugeres til protein A og IgG og anvendes som markører. En positiv mærkning af såvel endocytosevesikler og multivesikulære legemer som af Golgi apparat og endoplasmatiske retikulum tyder på, at såvel optagelse som syntese af transferrin finder sted i plexus choroideus (Y. Balslev, K. Møllgård).

5.3 Ethiske problemer i forbindelse med medicinsk og eksperimentel embryologi

En mulig fremtidig anvendelse af menneskefostre ved behandling af forskellige former for medfødt og erhvervet handicap har allerede på nuværende tidspunkt rejst store etiske problemer, som søges belyst i et tværfagligt samarbejde med etikere, filosoffer, jurister og politikere (K. Møllgård, O. Terkelsen, i samarbejde med P. Sohl, P. Kemp m.fl.).

6. Undersøgelser af kar og granulationsvæv

Cyto- og histokemisk laboratorium har gennem flere år arbejdet med modeller til belysning af bindevævsdannelse; specielt har granulationsvæv i elastiske og muskulære pulsårer, samt subcutant granulationsvæv været undersøgt på henholdsvis kaniner og rotter. Modellerne er analyseret biokemisk og histokemisk, først og fremmest med henblik på forståelsen af forholdene omkring den uformede og formede intercellularsubstans, og efter at have opnået indblik i de normale processer, har vi undersøgt disse processers variation ved forskellige påvirkninger, som de anvendes i klinikken ved behandling af forskellige bindevævslidelser som f.eks. gigt (rheumatoid arthritis). I de senere år har vi interesseret os for, hvordan bindevævsmetabolitterne afspejler sig i serum under sygdomsforløb hos mennesker, og for at få en nærmere forståelse af, hvad disse serumvariable udsiger om processerne, der pågår i bindevævet, undersøger vi nu de tilsvarende serumværdier på vore etablerede kendte eksperimentelle modeller.

6.1 Karstudier

6.1.2 Reparative processer i kaninaorta efter mekanisk beskadigelse og immunisering undersøges i kombinerede histokemiske og biokemiske undersøgelser. Endvidere undersøges farmakas effekt på den reparative proces (C. Garbarsch, B. Anker Jensen, I. Lorenzen).

6.1.3 I en anden model, hvor halspulsåren på kanin er læderet mekanisk, undersøges immunohistokemisk forløbet af beskadigelsen (C. Garbarsch, L. H. Rasmussen, J. Chemnitz, B. Collatz Christensen).

6.1.4 Humane tindingarterier undersøges med henblik på at finde lighedspunkter mellem de eksperimentelle læsioner og ændringer i de humane kar (C. Garbarsch, I. Lorenzen, T. Mørk-Hansen, B. Collatz Christensen, J. Chemnitz, P. Christoffersen).

6.2 Granulationsvæv

Granulationsvæv undersøges på en model, hvor en veldefineret viscosesvamp er implanteret på rottens ryg. Dyrenes serum bliver undersøgt for kollagenmetabolitter, og granulomerne undersøges immunocytochemisk for kollagentyper og prokollagen. Samtidigt kvantiteres kollagenindholdet i svampene dels biokemisk dels morfometrisk og resultaterne forsøges korreleret m.h.p. at få en forklaring på, hvad serumværdierne afspejler (L. R. Pedersen, C. Garbarsch, K. Hørslev, I. Lorenzen, K. Bentsen, P. Christoffersen).

7. Lys og elektronmikroskopiske undersøgelser af levervæv

7.1 Æthanols virkning på leverceller

De tidligere publicerede undersøgelser over æthanols virkning på leverceller hos gravide minipigs og minipigfostre er udbygget med en netop afsluttet morfometrisk analyse af et elektronmikroskopisk materiale, specielt fremstillet til dette formål (M. E. Matthiessen i samarbejde med P. Rømert, Medicinsk-anatomisk Institut C).

7.2 Aldehyders kemi, toksikologi og fikseringseffekt

En række aldehyder, der ikke tidligere er brugt til præparation af væv i forbindelse med lys- og elektronmikroskopiske undersøgelser, er analyseret og vurderet med henblik på toksicitet og evne til fiksering af levervæv. Formålet med disse undersøgelser er at finde aldehyder, der forener lav toksicitet med god evne til vævspræparation (M. E. Matthiessen i samarbejde med P. Rømert, Medicinsk-anatomisk Institut C og S. Kirkeby, KTH.).

8. Medicinsk kvindeforskning og klinisk immunologi

8.1 Undersøgelse af kvindelige og mandlige lægers forskningsmotivation og forskningsvilkår i Danmark, på grundlag af 3000 spørgeskemaer på 25 sider, fortsættes, for detaljer se tidl. årbøger (K. Borum).

8.2 Kvantitativ og kvalitativ analyse af danske kvindelige lægers forskning på grundlag af indhentede sættryk af samtlige kvindelige lægers forskning i Danmark i 1984 fortsætter, for detaljer se tidl. årbøger (K. Borum).

8.3 Videnskabsteoretisk analyse af lægevidenskabens paradigme (K. Borum).

8.4 Medicinsk teknologivurdering og etiske aspekter, en analyse (K. Borum).

8.5 Analyse af sundhedssektorens funktion, og konstruktive forslag til en planlægning af sundhedsvæsenet, inklusive lægernes rolle, er i gang og fortsætter. Dette er en tværfaglig forskning, involverende flere sundhedsprofessioner (K. Borum).

8.6 En mindre dobbeltblind, placebokontrolleret undersøgelse, som led i en multicenterundersøgelse af thymushormons terapeutiske effekt på patienter med arthritis rheumatoides er afsluttet, men forsøg med thymushormonet Tp 5 overfor sygdommen fortsætter på Hvidovre Hospital (K. Borum i samarbejde med speciallæge Bente Danneskiold-Samsøe og overlæge R. Bach Andersen).

8.7 Arbejdet med at få introduceret thymushormonbehandling i terapien af de sygdomme, hvor en nedsat cellulær immunitet er en væsentlig faktor, fortsætter.

Det drejer sig primært om Hodgkin's sygdom, men også om AIDS (K. Borum).

Redaktionsvirksomhed:

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

K. Møllgård medredaktør af *Journal of Neurocytology*.

Særlige hverv:

K. Møllgård har i det forløbne år været medlem af Det lægevidenskabelige Fakultetsråds budget- og forretningsudvalg, sekretær og senere formand for fakultets forskningsudvalg og fra 1. december dekan.

B. van Deurs bestyrelsesmedlem i »Skandinavisk Forening for Elektronmikroskopi«, medlem af Det lægevidenskabelige Fakultets Stipendieudvalg og sekretær for fakultets postgraduate kursusudvalg.

M. H. Claesson medlem af Det lægevidenskabelige Fakultets Stipendieudvalg.

Rejser:

B. van Deurs inviteret som foredragsholder ved *Medizinsche Cytophysiologie, Westfälische Wilhelms-Universität, Münster, FRG*.

B. van Deurs inviteret som symposium-organizer, chairman og foredragsholder ved *Second European Congress on Cell Biology, Budapest, Ungarn*.

M. H. Claesson inviteret til *Workshop on Tolerance, Basel*.

Gæster:

Følgende har arbejdet på instituttet med forskningsprojekter:

Cand.med. C. Egsmose, stud.med. S. H. Hansen, cand.med. K. Hørslev, stud.med. H. Kristiansen, Dr. L. Mata (The Gulbenkian Institute of Science, Portugal), stud.scient. H. Mathiesen (specialestuderende), stud.med. T. Moos, cand.med. C. Pallson Nolsøe, stud.med. A. Petersen, cand.med. L. H. Rasmussen, cand.med. M. Stagaard, stud.scient. L. Sørensen (specialestuderende).

Kinesisk gæsteforsker Zhong-Zhi Zou (Department of Histology and Embryology, Bethune University of Medical Sciences, Changchun, Jilin, People's Republic of China).

Publikationer:

Andersen, A.P., Lyon, H., Jakobsen, P., Høyer, P.E.: Nucleic acid staining with the methyl green pyronin method. *Histochemistry* 84, s. 279-80, Vesttyskland 1986.

-, Jakobsen, P., Lyon, H., Høyer, P.E.: Purification of Methyl Green using polyamide. *The Histochemical Journal* 18, s. 461-62, England 1986.

Borum, K.: Sundhedspolitik og forebyggelse. Holte 1986, 18 s.

-, Genetisk forskning i kvindeetisk perspektiv. Alt er muligt...., Det økumeniske center i Århus (udg), s. 35-48, Århus 1986.

-, Dannskjold-Samsøe, B., Skylv, G.: Lægens rolle i nyt perspektiv. (prisopgave). Lægens rolle år 2000, Det medicinske selskab i København (udg), s. 59-90, København 1986.

-, Medicopatriarkatet (for)følger os fra vugge til grav. Forum for kvindeforskning nr. 4, s. 41-48, Melusine, København 1986.

-, Karakteristik af lægevidenskaben. Sundheds på tværs nr. 4, s. 4-8, Holte 1986.

Byskov, A.G., Høyer, P.E., Björkman, N., Mørk, A.B., Olsen, B., Grinsted, J.: Ultrastructure of germ cells and adjacent somatic cells correlated to initiation of meiosis in the fetal pig. *Anatomy and Embryology* 175, s. 57-67, Vesttyskland 1986.

Claesson, M.H., Röpke, C.: Antiself Suppressive (veto) Activity of Responder Cells in Mixed Lymphocyte Cultures. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 126, s. 213-23, Berlin, Heidelberg 1986.

-, Röpke, C.: Syngeneic cytotoxicity and veto activity in thymic lymphoid colonies and their expanded progeny. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 126, s. 301-09, Berlin, Heidelberg 1986.

Deurs, B.v., Tønnessen, T.I., Petersen, O.W., Sandvig, K., Olsnes, S.: Routing of internalized ricin and ricin conjugates to the Golgi complex. *The Journal of Cell Biology* Vol. 102, s. 37-47, USA 1986.

Høyer, P.E., Lyon, H., Jakobsen, P., Andersen, A.P.: Standardized Methyl Green-Pyronin Y procedure using pure dyes. *The Histochemical Journal* 18, s. 90-94, England 1986.

Jensen, B.A., Garbarsch, C.: Immune-induced vascular connective tissue alterations in rabbits chronically immunized with bovine serum albumin: morphological and morphometric studies on normal and injured thoracic aorta. *British Journal of Experimental Pathology* 67, s. 657-66, England 1986.

-, Garbarsch, C., Lorenzen, I.: Immune-induced vascular connective tissue alterations in rabbits chronically immunized with bovine serum albumin: Biochemical studies on collagen, glycosaminoglycans, RNA and DNA in normal and injured. *Clinical Immunology and Immunopathology* 39, s. 1-13, USA 1986.

Lyon, H., Barer, M.R., Andersen, A.P., Jakobsen, P., Høyer, P.E.: Methyl Green-Pyronin Stain. Standardization and Quantitation of Diagnostic Staining in Cytology, M. E. Boon, L. P. Kok, s. 60-64, 123, Leyden 1986.

Madsbad, S., Buschard, K., Siemssen, O., Röpke, C.: Changes in T-lymphocyte subsets after elective surgery. *Acta Chirurgica Scandinavica* 152, s. 81-84, Danmark 1986.

- Mata, L., Petersen, O.W., Deurs, B.v.: Endocytosis in guinea pig seminal vesicle epithelial cells cultivated in chemically defined medium. *Biology of The Cell* 58, s. 211-20, Frankrig 1986.
- Matthiessen, M.E., Egeberg, J.: *Medicinsk embryologi*. København 1986, 164 s.
- Møllgård, K., Christie, D., Dziegielewska, K. M., Le Gros, G., Renwick, A.G.C., Reynolds, M. L., Saunders, N. R.: α_2 HS glycoprotein: The human equivalent of the fetal protein fetuin. *Journal of Physiology*, vol. 381, p. 82, England 1986.
- , Didier, M., Harandi, M., Aguera, M., Bancel, B., Tardy, M., Fages, C., Calas, A., Stagaard, M., Belin, M. F.: Differential immunocytochemical staining for glial fibrillary acidic (GFA) protein, S-100 protein and glutamine synthetase in the rat subcommissural organ, nonspecialized ventricular ependyma and adjacent neurupil. *Cell Tissue Res.*, vol. 245, s. 343-351, Vesttyskland 1986.
- , Saunders, N. R.: The development of the human blood-brain and blood-CSF barriers. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, vol. 12, s. 337-358, England 1986.
- Petersen, O.W., Deurs, B.v.: Characterization of epithelial membrane antigen Expression in human mammary epithelium by ultrastructural immunoperoxidase cytochemistry. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry* Vol. 34, No. 6, s. 801-09, USA 1986.
- , van Deurs, B.: Demonstration of human breast carcinoma cells in cryosections and primary monolayer cultures of surgical biopsies by neotetrazolium reductase cytochemistry. *Cancer Research* Vol. 46, s. 2013-20, USA 1986.
- Röpke, C., Cläesson, M.H.: Proliferative kinetics, phenotype and cytotoxic function of thymic and peripheral T-cell colonies. *Scandinavian Journal of Immunology* 23, s. 243- 50, Oslo 1986.
- Rømert, P., Matthiessen, M.E.: Tetracycline-induced changes in hepatocytes of mini-pigs and mini-pig fetuses as revealed by electron microscopy. *Acta path. microbiol. immunol. scand sect. A* Vol. 94, s. 125-31, København 1986.
- , Matthiessen, M.E., Søgaard-Petersen, B.: Silver Methenamine staining of normal and carious dentin. *J. Ultrastruct Res.* Vol 91, s. 246, New York 1985.

Bo van Deurs

3. Medicinsk-anatomisk Institut E

Stab:

VIP: Antal årsværk: 7.

Professor: J. Rostgaard.

Afdelingsledere: Frede Bro-Rasmussen, J. Egeberg.
Lektorer: K. M. Hansen, M. Møller, S. Seier Poulsen, B. Wermuth.

Kursusstipendiater: M. Dreyer, L. Raaberg, D. Stebstoft.

TAP: Antal årsværk: 9.6.

M. Andreassen, L. Bakhøj, P. Christensen, H. Falsing, M. A. Gleie, S. Grainger, G. Hahn, E. Hansen, B. Houliand, U. Rentzmann, J. Schousboe, A. Sparsø.

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsvirksomhed koncentrerer sig i det væsentlige om lokalisation af proteiner og peptider i væv ved hjælp af immunhistokemi, både på lys- og elektronmikroskopisk niveau. Der foretages endvidere makroskopiske, anatomiske undersøgelser, samt embryologiske og cytogenetiske studier.

1. Elektronmikroskopiske undersøgelser af salt- og vandtransporterende epitel

Det ultrastrukturelle apparat, der forekommer i salt- og vandtransporterende epitel, er blevet undersøgt. Undersøgelserne har fokuseret på epitelcellernes lumenale og ablumenale cellemembran og et kontinuerligt intracellulært kanalsystem, der forbinder den lumenale og ablumenale cellemembran, samt på karakterisering af de strukturer, der udgør kontaktområdet mellem det intracellulære kanalsystem og cellemembranen. Undersøgelserne er gennemført på de celler i øjet, der danner øjets vandvæske (corpus ciliare) og på de strukturer i øret, der er engageret i dannelsen af den væske, der forekommer i det indre øres kanalsystem (stria vascularis og membrana vestibularis i ductus cochlearis), samt på de saltsyreproducerende epitelceller i mavesækken. Undersøgelserne har vist, at der er stor lighed i opbygningen af de subcellulære strukturer de pågældende steder og, at et kontinuerligt intracellulært kanalsystem er et karakteristisk og meget veludviklet organel. Vi har tidligere beskrevet et tilsvarende kanalsystem i transportepiteler i nyre, tarm, lever og i plexus choroideus i hjernen. Undersøgelserne har således skabt yderligere evidens for, at aktivt salt- og vandtransporterende epitel har et veludviklet intracellulært kanalsystem og indikerer, at et membranøst kanalsystem kunne være en væsentlig komponent i salt- og vandtransportfunktionen. Undersøgelserne af det indre øre er udført i samarbejde med stud. med. K. Quortrup (J. Rostgaard).

2. Immunocytokemiske og elektronmikroskopiske undersøgelser af ANP-hormonsecernerende muskelceller i hjertets forkamre

Undersøgelserne er udført på rotter, og vi har undersøgt, hvornår under fosterudviklingen ANP-hormonproduktionen indledes, og hvornår den er fuldt

udviklet. Endvidere pågår undersøgelser af ANP-holdige granula i hjertet under forskellige salt- og vandbelastninger.

Undersøgelserne udføres i samarbejde med lektor S. Seier Poulsen og cand.med. M. Dreyer (J. Rostgaard).

3. Metode-kritiske studier af den elektronmikroskopiske præparationsteknik

Undersøgt er effekten af et nyudviklet apparatur til perfusionsfixering af forsøgsdyr, hvor perfusionsstryk- ket i dyrets blodkar servostyrer perfusionshastigheden, således at et konstant intravaskulært perfusions- tryk kan opnås og fastholdes. Undersøgt er effekten af et nyudviklet apparatur til standardiseret farvning af elektronmikroskopiske tyndsnit. Farvningen udføres ved variabel temperatur og uden adgang af atmosfæ- risk luft (J. Rostgaard).

4. Fejlfinding og service på elektronmikroskop

Mange måneder af min forskningstid er i det forløbne år anvendt på at fejlfinde, justere og reparere et elek- tronmikroskop, som vi måtte flytte og reopstille i an- den bygning på grund af pålagt indskrænkning og flytning af laboratorier på Panum Institutet. Det på- gældende instrument er indkøbt af MAI-C i 1980, men er nu også stillet til rådighed for MAI-B, da vort 20 år gamle instrument var totalt nedslidt. Det læge- videnskabelige Fakultet har af økonomiske grunde ik- ke kunnet imødekomme, at vi tegnede servicekon- trakter, og instituttets annuum kan kun i helt mini- malt omfang bære at betale serviceassistance fra leve- randør firmaet. Eksempelvis kostede 13 timers servi- cearbejde os 10.773,21 kr. Af ovennævnte årsager må en stigende andel af forskningstiden anvendes til ved- ligholdelse af kompliceret elektronisk apparatur (J. Rostgaard).

5. Undersøgelser over neuroendokrine døgnrytmesyste- mer i mellemhjernen

Vore undersøgelser over nerveforbindelser mellem corpus pineale og centralnervesystemet i forskellige gnavere fortsætter. Undersøgelserne har koncentreret sig om lokalisering af neuropeptider i de nerver, der innervierer corpus pineale. Laboratoriet har tidligere demonstreret forekomsten af nervetråde, der indehol- der vasoaktivt intestinallyt peptid (VIP). Det er nu også lykkedes at demonstrere nervetråde, der indehol- der et peptid af samme familie som VIP peptid histi- din-isoleucin (PHI). Yderligere har vi også kunnet demonstrere tilstedeværelsen af somatostatinholdige nervetråde i kirtlen (M. Møller, J. D. Mikkelsen).

5.1 Melatonien er foreløbig det bedst undersøgte se- kretionsprodukt fra corpus pineale. Vi har ved hjælp af immunhistokemi kunnet lokalisere dette hormon i forskellige celler i både den superficielle og dybe del af

corpus pineale komplekset hos guldamsteren. Celler- ne sender ligeledes udløbere ned i habenulaområdet til områder grænsende op til ventriklen, tydende på et muligt »input« fra cerebrosprinalvæsken til pinealo- cytterne. I samarbejde med G. M. Brown, McMaster University, Hamilton (M. Møller).

5.2 Det har længe været postuleret, at der skulle være en direkte anatomisk forbindelse mellem nucleus sup- rachimaticus, en kærne, der regulerer døgnrytmen i corpus pineale, og selve corpus pineale. Imidlertid har dette indtil dato ikke været teknisk muligt at vise. Fremkomsten af neurontracingteknikken, der benyt- ter lektinet phaseolus vulgaris (PHA-L) som sporstof, har givet mulighed for at kortlægge de efferente pro- jektioner fra denne kærne. Vi har derfor startet en ræk- ke injektioner med henblik på at kortlægge disse for- bindelser hos rotten og ørkenrotten (J. D. Mikkelsen, M. Møller).

5.3 Et andet center, nucleus raphe dorsalis, belig- gende i mesencephalon, er ligeledes involveret i bio- logiske rytmer. Muligheden for en projektion fra den- ne kærne til corpus pineale er blevet undersøgt. Vore første sporstofinjektioner har vist en reciprok forbin- delse til habenula-området i epithalamus, et område, der har direkte forbindelse til corpus pineale. Det er hensigten ved hjælp af en kombination af neurontra- cingteknikken og immunhistokemi at undersøge neu- rotransmittere i dette system (D. Sestoft, M. Møller).

5.4 Injektion med PHA-L i forskellige områder af striatum er blevet foretaget med det formål at kortlæg- ge den topografiske organisation af projektioner til globus pallidus og substantia nigra. I samarbejde med A. Fink-Jensen, J. Scheel-Krüger, Skt. Hans Hospital og H. J. Groenewegen, Vrije Universitet, Amsterdam (J. D. Mikkelsen).

6. Diabetesforskning

6.1 Undersøgelser af de morfologiske forandringer der forekommer i væggen af blodkarrene hos patienter med diabetes mellitus.

6.2 Morfologiske og histokemiske undersøgelser af se- kretionsprocessen i isolerede Langerhanske øer fra rotter og mennesker.

6.3 Undersøgelser af den cytotoxiske effekt af humant og interleucin 1 på endokrine celler i pancreas og i thy- roidea og på isolerede nerveceller.

6.4 Forsøg på en morfologisk og biokemisk identifi- kation af receptoren for væksthormon i en type insulin- producerende svulstceller (J. Egeberg).

7. Lokalisation, omsætning og ontogenese af Epidermal Growth Factor

Epidermal Growth Factor (EGF) er et peptid bestående af 53 aminosyrer, som hører til den stadigt voksende gruppe af peptider, som er af betydning for cellulær vækst og differentiering. Dets virkninger er receptor medierede, og epitelceller i de fleste organsystemer har receptorer for EGF. EGF har en række potente biologiske effekter, men man kender kun i meget begrænset omfang dets fysiologiske betydning, hvilke væv det produceres i, dets omsætningsforhold, om det secerner endokrint eller kun exokrint, dets ontogenese, betydning for fosterudvikling og for forekomsten af maligne sygdomme.

Vi har produceret en række antistoffer mod EGF, som er oprenset fra henholdsvis human urin og rottespytkirtler. Ved hjælp af disse antistoffer har vi undersøgt forekomsten af EGF hos menneske og rotte og påvist det i exokrine celler i mundhulens og næsens kirtler, i Brunnerkirtlerne i duodenum, i tyndtarmens Paneth celler, i distale tubuli i nyren og i lungen i type II pneumocyterne. Vi har foretaget en ontogenetisk undersøgelse hos rotten og fundet, at EGF først forekommer få dage før fødslen. I humane fostre kan det påvises allerede i uge 16.

EGF findes primært i sekreter i mave-tarmkanalen og respirationsvejene, samt i urinen. Dets funktion her er formentlig at fremme opheling af epitheliale defekter. Vi har påvist, at det fremmer sårheling i duodenum og ved autoradiografi fundet, at det bindes kraftigt til epitheliale defekter, men kun i mindre udstrækning til den normale slimhinde. Vi er i færd med at undersøge ved hjælp af peroral indgift af radioaktivt mærket EGF, hvorvidt det optages i tarmen i intakt form og også, hvor langt det når ned i tarmen før det bliver enzymatisk inaktiveret. Tilsvarende undersøges dets omsætning efter intravenøs administration. I relation til diskussionen af, om det også secerner endokrint, undersøges det på rotter, om spytkirtel EGF har betydning for fosterudvikling og lactation.

7.1 Sucralfat er et stof, som anvendes i behandlingen af ventrikululcera. Man kender ikke dets virkningsmekanisme, men vi har påvist, at det ved surt pH binder EGF og er på en rottemodel ved at undersøge, om dets virkning er sekundær til denne effekt. Ligeledes har Zink en beskyttende virkning på ventrikelslimhinde. Det undersøges, om denne effekt har relation til EGF, eller evt. EGF-binding. I samarbejde med E. Nexø, L. Raaberg, M. Dreyer, J. Rostgaard (S. Seier Poulsen).

8. Undersøgelser af peptidhormoner i mave-tarmkanalen

Ved immunhistokemiske metoder undersøges lokaliseringen af forskellige peptidhormoner i mave-tarmkanalens nerver og endokrine celler. Der arbejdes især med GRP (gastrin realising peptide), VIP, GLP I og

II og Pepsinogen A og C. I samarbejde med J. Holst, T. Skak Nielsen, S. Knuthsen, K. Ørskov Nielsen, Pal Sceczi (S. Seier Poulsen).

9. Kromosomundersøgelser og organmorfologiske studier

Kortlægning af forsøgsdyrs, husdyrs og zoodyrs karyotyper med henblik på studiet af den cytogenetiske evolutionsmekanisme fortsættes. En samkøring af den cytogenetiske metodik og dele af DNA teknikken har indtil videre kun været mulig i meget begrænset omfang.

9.1 Undersøgelse af RVC-syndromets kliniske, anatomiske og patofysiologiske forhold er fortsat med henblik på komparative studier. Undersøgelsen støttes som hidtil af Statens jordbrugs- og veterinærvidenskabelige Forskningsråd. Specielt er det undersøgt, om der består kobling mellem arveanlægget for RVC-syndromet og anlæggene for et antal blodtype-, hæmoglobin-type-, og transferinsystemer. Undersøgelsens målsigte er eliminering af bærere af anlægget for RVC-syndromet. Undersøgelsen udføres i samarbejde med blodtypelaboratoriet, i begyndelsen af undersøgelsen ved Den kgl. Veterinær- og Landbohøjskole, nu ved Statens Husdyrbrugsforsøg, Foulum. En arvelig centralnervesystem sygdom, Weaver-syndromet, er påvist hos RDM-kvæg, og de indledende undersøgelser af denne sygdom er påbegyndt. Arveanlæggene for Weaver-syndromet synes for indværende at blive spredt med en hastighed, der, uden aktiv indgriben, vil medføre alvorlige landsøkonomiske tab. De indledende undersøgelser foregår i samarbejde med Landskontoret for kvæg, Århus, og Statens veterinære Serumlaboratorium. Med støtte fra Statens jordbrugs- og veterinærvidenskabelige Forskningsråd gennemførtes i maj-juni et 1½ månedes forsknings- og studieophold ved Kansas State University, Department of Pathology, College of Veterinary Medicine, Manhattan, Kansas, USA.

Sammen med professor H.W. Leipold foretoges studier af RVC- og Weaver-syndromernes klinik, samt normale og patologiske anatomi. Med økonomisk støtte fra bl.a. Landbrugets Hundefond søges etableret et gendepot for dybfrossen sæd fra arvebelastede tyre. Gendepotet etableres ved kvægavlsforeningen Nordjyden, Drastrup, Ålborg SV. Indsamling af dybfrossen sæd fra forskellige tyrestationer til gendepotet er påbegyndt. På Statens veterinære Serumlaboratorium foretages obduktioner af tilsendte kalve med henblik på studiet af udviklingsfejl og disses mulige arvelige årsag (K. M. Hansen).

10. Embryologiske undersøgelser

Afslutning af undersøgelser af medfødte misdannelser i de kvindelige kønsorganer (spec. moderskeden) sammenholdt med eksperimentelle embryologiske undersøgelser.

11. Makroskopisk anatomisk undersøgelse

Klinisk gennemprøvelse af blokade af overekstremitetens nerver, baseret på ændring af teknikken efter anatomiske undersøgelser af kar og nerver (plexus brachialis) i armhulen (Frede Bro-Rasmussen m.fl.).

Redaktionsvirksomhed:

M. Møller medredaktør af »Journal of Pineal Research«.

K. M. Hansen medlem af Den videnskabelige komité for tidsskriftet: »Génétique«, Sélection, Évolution, Frankrig.

Rejser:

Efter invitation fra den polske stat deltog K. M. Hansen i juli måned i »7th European Colloquium on Cytogenetics on Domestic Animals« og forelagde et arbejde om: High resolution of Bovine Chromosomes.

Andet:

M. Møller medlem af bestyrelsen af »European Pineal Study Group«.

M. Møller sekretær i »Dansk Selskab for Neurovidenskab«.

Publikationer:

Bennike, P.: Knogleanalyser. Arkæologisk Felthåndbog, Det arkæologiske Nævn, s. 03, København 1986.

→ Ebbesen, K., Jørgensen, L.B.: Early Neolithic Skeletons from Bolkilde Borg, Denmark. Antiquity Vol. LX, No. 230, s. 199-209, England 1986.

→ Ebbesen, K., Jørgensen, L.B.: Menneskefundet i Bolkilde. Nordslesvigske Museer 13, s. 86-115, Tønder 1986.

→ Fredebo, L.: Dental treatment in the Stone Age. Bulletin of the History of Dentistry Vol. 34, No. 2, s. 81-87, New York 1986.

→ Gylding-Sabroe, J.P.: Rheumatic arthritis in a Danish skeleton 2000 years old? Clinical Rheumatology Vol. 5, No. 2, s. 16-17, Brussel 1986.

→ Behandlingsspor på patienter fra stenalderens "skadestuer". Historisk forening for Værløse Kommunes Årsskrift årg. 37, s. 11-18, Værløse 1985.

Larsen, B., Hansen, K.M.: Linkage analysis of loci controlling blood groups and the rectovaginal constriction syndrome in Jersey cattle. Animal Genetics 17, s. 277-82, Glasgow 1986.

Mann, G.E., Møller, M., Poulsen, J.H., Wilson, S.M., Ydilevich, D.L.: Autoradiographic localization of transported neutral amino acids in epithelia of cat submandibular and sublingual salivary glands. Cell and Tissue Research 246, s. 353-58, Heidelberg 1986.

Matthiessen, M.E., Egeberg, J.: Medicinsk embryologi. København 1986, 164 s.

Mikkelsen, J.D., Møller, M.: The presence of substance p-immunoreactive nerve fibres in the organum vasculosum laminae terminalis of the Mongolian gerbil (Meriones Unquiculatus). Cell Tissue Res. 246, s. 219-22, Heidelberg 1986.

→ Møller, M.: The presence of substance P-immunoreactive nerve fibres in the organum vasculosum laminae terminalis og the Mongolian gerbil (Meriones unquiculatus). Cell Tissue Res. 246, s. 219-22, Heidelberg 1986.

Møller, M., Jørgensen, O.S.: Localization of the neuronal cell adhesion molecule D2-protein in explant cultures of dorsal root ganglia by use of the colloidal-gold immunocytochemical technique. Histochemistry 85, s. 395-401, Heidelberg 1986.

→ The human fetal pineal gland morphological indications of a photoreceptive capacity. The Pineal Gland During Development, D. Gupta, R. K. Reiter (eds), s. 80-88, London 1986.

→ Korff, H.: Tracing of pinealopetal projections by use of in vivo and in vitro retrograde horseradish peroxidase technique. Advances in pineal research, R. J. Reiter, M. Karasek (eds), M. Karasek, s. 51-59, London 1986.

→ Eksperimentelle neuroanatomiske studier over den centrale innervation af corpus pineale. En oversigt (Disputats). København 1986, 47 s.

→ Jørgensen, O. S.: Localization of the neuronal cell adhesion molecule d2-protein in explant cultures of dorsal root ganglia by use of the colloidal-gold immunocytochemical technique. Histochemistry 85, s. 395-401, Heidelberg 1986.

Olsen, P.S., Poulsen, S.S., Therkelsen, K., Nexø, E.: Oral administration of synthetic human urogastrone promotes healing of chronic duodenal ulcers in rats. Gastroenterology Vol. 90, s. 911-17, San Francisco 1986.

→ Kirkegaard, P., Poulsen, S.S., Nexø, E.: Vasoactive intestinal polypeptide and acetylcholine stimulate exocrine secretion of epidermal growth factor from the rat submandibular gland. Regulatory Peptides 15, s. 37-46, Holland 1986.

Poulsen, S.S., Olsen, P.S., Raaberg, L., Therkelsen, K.: Omeprazole accelerates healing of cysteamine induced duodenal ulcers in rat. Scandinavian Journal of Gastroenterology Vol. 21 Suppl. 118, s. 77-78, Oslo 1986.

→ Nexø, E., Olsen, P.S., Hess, J., Kirkegaard, P.: Immunohistochemical localization of epidermal growth factor in rat and man. Histochemistry 85, s. 389-94, Tyskland 1986.

→ Raaberg, L., Therkelsen, K., Olsen, P.S., Kirkegaard, P.: Effect of Antiseptic Agents and Vagotomy on Healing of "Chronic" Cysteamine-induced Duodenal ulcers in Rats. Digestive Diseases and Sciences Vol. 31 No 7, s. 753-59, USA 1986.

Reuss, S., Møller, M.: Direct projections to the rat pi-

neal via the stria medullaris thalami; a horseradish peroxidase anterograde tracing study. *Cell Tissue Res.* 244, s. 691-94, Heidelberg 1986.

–, Møller, M.: Untersuchungen zur zentralen Innervation der Epiphysis Cerebri der Ratte. *Anat. Anz.* 161, s. 158-59, Jena 1986.

Vester-Andersen, T., Broby-Johansen, U., Bro-Rasmussen, F.: Perivascular axillary block VI: the distribution of gelatine solution injected into the axillary neurovascular sheath of cadavers. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 30, s. 18-22, København 1986.

Ørskov, C., Holst, J., Knuthsen, S., Baldissera, F.G.A., Poulsen, S.S., Nielsen, O.V.: Glucagon-like peptides GLP-1 and GLP-2, predicted products of the Glucagon gene, are secreted separately from pig small intestine but not Pancreas. *Endocrinology* Vol. 119, No. 4, s. 1467-75, USA 1986.

Morten Møller

4. Medicinsk-anatomisk Institut C

Stab:

VIP: Antal årsværk: 10,3.

Professorer: O. Behnke, H. Moe.

Lektorer: L. Andersen, afd.leder F. Bojsen-Møller, H. Jessen, H. B. Mikkelsen, K. Nilausen, P. Rømert, L. Thuneberg, J. Trandum-Jensen.

TAP: Antal årsværk: 9,9.

B. G. Andersen, M. Juhl Christensen, B. Christensen, K. Christensen, S. Fich (orlov), L. Hansen, V. Haide-mann, U. Hellhammer, Aa. Nørgaard (fratrådt 8/9), S. Peters, L. Sharwany, K. Sjøberg, K. Stub-Christensen, H. Øhlenschläger, K. Østrem.

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 i øvrigt 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 institutter, som er hovedansvarlig for det pågældende projekt.

1. *Peptiderge nervecellers morfologi*

Det hypothalamiske neurohypofysære system er en klassisk model til undersøgelse af disse nerveceller. Sy-

stemet består bl.a. af nerveceller i nucleus supraopticus med udløbere til neurohypofysen, hvor cellernes sekretionsprodukt, det antidiuretiske hormon og oxytocin, udskilles i blodet. Morfologien af disse nerveceller og deres udløbere er undersøgt elektronmikroskopisk hos rotter. Med tilførsel af varierende mængder vand til dyrene reguleres nervecellernes aktivitetsniveau.

1.1 Indholdet af mikrovesikler er undersøgt i nervecelleudløberne i neurohypofysen ved hjælp af morfometri. Ved højt aktivitetsniveau er påvist et stort antal mikrovesikler især nær karrene, og det antages, at disse vesikler transporterer membranmateriale tilbage til cellen (Lars Andersen).

1.2 Kernelegemerne i nucleus supraopticus undersøges morfometrisk for at påvise strukturelle forskelle ved forskellige aktivitetsniveauer (Lars Andersen).

1.3 Sekretkornene i nucleus supraopticus og i neurohypofysen undersøges morfometrisk (Lars Andersen, i samarbejde med Niels Keiding, Statistisk Forskningsenhed).

2. *Blodplademembraners dynamik*

Undersøgelse over blodplademembraners dynamik i forbindelse med optagelse af partikulære stoffer er bragt til en foreløbig afslutning. Forsøgsrækken er udvidet til at omfatte blodpladers interaktion med collagen og proteoglycaner i erkendelse af, at blodpladers reaktion med bindevæv – som det fx finder sted under blødningsstandsning – primært må være en interaktion med proteoglycaner (O. Behnke).

3. *Laboratoriet for funktionel anatomi: Biologiske vævs og strukturers styrke og elasticitetsforhold.*

3.1 *Elastisk energirestitution og effektforstærkning i humane plantaris-sener*

Med accelerometri og kraftplatform måles de elastiske egenskaber i humane sener og senespejl med henblik på bestemmelse af elastisk stivhed, viskositetsafhængighed, elastisk energimængde og effektforstærkning (F. Bojsen-Møller, i samarbejde med Erik Simonsen, Arbejdsmiljø Institut, og R. Edgerton, Dept. of Kinesiology, University of Los Angeles, USA. Arbejdet indgår i Erik Simonsens licentiatafhandling).

3.2 *Hælbalens støddæmpende egenskaber*

De elastiske egenskaber og energiabsorptionen ved langsomme og hurtige kompressioner af humane hælbalder måles på præparater, og på forsøgspersoner hvor den venøse fyldning er intakt (F. Bojsen-Møller, i samarbejde med Uffe Jørgensen, Ortopæd-kir, afd., Rigshospitalet. Projektet indgår i Uffe Jørgensens disputatsarbejde i samarbejde med Sportsmedicinsk Klinik i Linköping).

3.3. Vibrationsoverførsel i *ligamentum collaterale mediale genu* til klinisk vurdering af knæskader og deres rehabilitering hos sportsudøvere

Hos fodboldspillere med beskadiget medialt kollateralt ligament undersøges vibrationsoverførslen fra femur til tibia med varierende udspænding af ligamentet og i forskellige faser af rehabiliteringen. Energien appliceres på mediale femurkondyl som hvid lyd og optages med accelerometer på tibia, hvorefter signalet frekvensanalyseres, og egenfrekvensen og de harmoniske svingninger udfindes (F. Bojsen-Møller, i samarbejde med overlæge, dr.med. Jens Halkjær Kristensen, Idrætsklinikken, Rigshospitalet, og cand.polit. Michael Brock, Brüel & Kjør A/S).

3.4. Lacuna vasorum og femoralhernier – en biomekanisk og røntgenologisk undersøgelse af aflukningsmekanismen ved bugpresse og ved sufficente og insufficente veneklapper (F. Bojsen-Møller, i samarbejde med Jan Hahn Petersen, Kir.afd.D, KAS Gentofte).

4. Keratiniseringsprocessen

Ved keratiniseringsprocessen menes de ændringer, som hud og hårs levende celler gennemgår under deres omdannelse til døde, forhornede celler. Et af de kontroversielle spørgsmål vedrørende keratiniseringsprocessen er, hvilken rolle de såkaldte keratohyalin og trichohyalin granula spiller. I modstrid med gængs opfattelse har jeg påvist, at der findes flere typer granula. Ved hjælp af røntgenmikroanalyse og utraditionel cytokemi forsøges vist, at disse granula har forskellig funktion:

a) Svovlholdige keratohyalin granula synes at være involveret i dannelsen af et særligt proteinlag langs forhornede cellers plasmamembran. Ifølge biokemiske undersøgelser er dette protein, involucrin, fattigt på svovlholdige aminosyrer. Ved røntgenmikroanalyse kan der imidlertid påvises 5-10 gange mere svovl end i de forhornede cellers keratin.

b) Fosforrige keratohyalin granula i hud og trichohyalin granula i hårsækken reagerer med protein A stabiliseret kolloidalt guld. Metoden viser, at disse to typer granula er funktionelt beslægtede. Forhornede celler fra hårets cortex reagerer kraftigt med guld til trods for, at disse celler ikke har indeholdt granula. Oprindelsen til de reaktive proteiner i disse celler undersøges.

Udover at belyse keratiniseringsprocessen er disse undersøgelser af betydelig metodemæssig interesse, da de klart illustrerer artefaktmuligheder ved anvendelse af kolloidalt guld i immuncytokemisk sammenhæng.

c) Endelig undersøges den morfologiske og kemiske differentiering af intermediære keratinfilamenter i hårets cortex. Denne differentiering indebærer et samspil mellem filamentøse og svovlrige, accessoriske proteiner (H. Jessen).

5. Macrophag-lignende interstitialceller (MAIC)

Hovedparten af interstitielle celler imellem tyndtarmsmuskulaturens to lag kan hos musen henføres til tre lys- og elektronmikroskopisk genkendelige celletyper: Cajal's interstitialceller (CIC), macrophag-lignende interstitialceller (MAIC) og fibroblaster. Såvel CIC som MAIC er konstant forekommende, med en regelmæssig fordeling og stor celletæthed, i hele tarmens længde, og optræder ligeledes konstant i et arrangement, hvor CIC er i tæt kontakt med MAIC over et betydeligt overfladeareal.

Med udgangspunkt i de to celletypers specifikke indbyrdes relationer, samt i den hypotese (se andetsteds), at CIC er tarmmuskulaturens pacemakerceller, undersøger vi, om MAIC kan karakteriseres som primært phagocyterende celler, eller om de snarere har en primær sekretorisk funktion. Denne sidste kunne bestå i en sekretion af prostaglandiner, idet det er vist, at visse prostaglandiner secernerer af (uidentificerede) celler i tarmmuskulaturen, har en regulerende effekt på frekvens og amplitude af pacemakeraktiviteten (slow waves), samt secernerer af macrophager i visse sammenhænge (fx inflammation). Vore foreløbige undersøgelser tyder på, at de topografiske relationer mellem CIC og MAIC opretholdes i cellekulturer. En sammenhæng med celler med erkendt fagocytose funktion er forsøgt gennemført ved immun- og enzymhistokemiske metoder (H. B. Mikkelsen, L. Thunberg).

5.1 De ultrastrukturelle ændringer ved metamorfose hos salamandre undersøges (H. Takahama, H. B. Mikkelsen).

6. *Dystrophia musculorum* hos mus

De tidligere omtalte enzymhistokemiske og elektronmikroskopiske undersøgelser af m. masseter hos dystrofe mus (jvnf. tidligere årbøger) er afsluttet, og har vist markante ændringer af muskelfibrene. Celletyper i bindevævet omkring muskelfibrene er og bliver yderligere undersøgt ved hjælp af elektronmikroskopiske og immun- og enzymhistokemiske metoder (H. B. Mikkelsen, i samarbejde med S. Kirkeby, Institut for almen og oral Anatomi, Tandlægehøjskolen, København).

7. Cajal's interstitialceller

7.1 Cajal's interstitialceller (CIC) er stærkt forgrenede celler, der – som beskrevet af Ramón y Cajal for snart 100 år siden – danner binnede mellem nerver og glatte muskelceller i tarmens ydre muskellag. CIC har i disse 100 år været ophav til voldsomme kontroverser, idet cellerne skiftevis er blevet (og stadig bliver) udlagt som, eller forvekslet med så forskellige celletyper som nerveceller, fibroblaster, macrophager og Schwann'ske celler. Den historiske tradition tro har vi især hæftet os ved cellernes ultrastrukturelle ligheder

med glatte muskelceller.

Med vor nuværende viden samler interessen sig om CIC i to lokaliteter i fordøjelseskanaalen: a) Et netværk af celler imellem de to ydre muskellag, og b) celler i det cirkulære muskellags interstitier, der dels innervieres, dels danner specialiserede cellekontakter (nexus-kontakter) med de glatte muskelceller i dette lag.

Vi har tidligere beskrevet disse forhold i musens tyndtarm detaljeret og har ud fra fysiologiske overvejelser foreslået, at CIC mellem de to muskellag er tyndtarmens pacemakerceller. Vi har senere (se tidligere årbøger) underbygget denne hypotese med en påvisning af, at en lokal, selektiv destruktion af dette CIC-netværk medfører et lokalt bortfald af tarmens basale elektriske aktivitet (slow waves). Hypotesen støttes nu af uafhængige undersøgelser i udlandet.

Vi har længe arbejdet med at udvikle en metode, der tillader os at dyrke små stykker isoleret tarmmuskulatur i vævsdyrkningskamre på en sådan måde, at spontane, rytmiske kontraktioner opretholdes under vækst og spredning af glatte muskelceller. Metoden er nu brugbar og har givet en række resultater, der er nær publikationsstadiet. De vigtigste fund, registreret på videotape, kombineret med lys- og elektronmikroskopiske undersøgelser, udgør en kraftig støtte for ovennævnte pacemaker-hypotese: Opretholdelsen af den spontane, rytmiske kontraktilitet af såvel vævs-eksplantatet som bundter af glatte muskelceller dannet ved udvækst herfra er betinget af tilstedeværelsen af CIC. Hvor iagttagelsesbetingelserne tillader det, d.v.s. i udvæksterne, ses 'spontane' kontraktioner af glatte muskelceller kun, hvor disse er i kontakt med CIC-udløbere, i ældre kulturer ikke sjældent begrænset til den del af en muskelcelle, der er i direkte kontakt med en CIC-udløber.

Til støtte for de Cajal'ske cellers slægtskab med glatte muskelceller tjener den iagttagelse, at CIC er spontant, rytmisk kontraktile celler. Ofte er den spontane aktivitet af en celle begrænset til en enkelt udløber, i andre tilfælde synes kontraktion af en CIC-udløber at udløses af en strækpåvirkning fra de glatte muskelceller, den kontakter. Disse iagttagelser er gjort på ikke-trypsineret væv. Efter trypsinbehandling er også isolerede glatte muskelceller, uden kontakt med andre celler, spontant kontraktile. En nærliggende årsag er den i andre laboratorier målte langvarige nedsættelse (halvering) af membranpotentialet efter trypsinering. Den umiddelbare fortsættelse af dette projekt må derfor indebære en registrering ved mikroelektrode-målinger, dels af hvilepotentialer og deres afhængighed af dyrkningsomstændighederne, dels af slow waves, om muligt ved direkte afledning fra CIC (L. Thuneberg, S. Peters, i samarbejde med Prof. G. Burnstock, University College London).

7.2. En lys- og elektronmikroskopisk undersøgelse af

CIC i rottens ventrikel (og tyndtarm), omfattende topografiske og udviklingsmæssige aspekter, har tilvejebragt en morfologisk basis for en udvidelse af pacemakeryhypotesen til at omfatte en regulering via CIC af ventriklens peristaltik (Dr. Osama Hussein, Ain Shams University, Cairo, i samarbejde med L. Thuneberg, S. Peters).

7.3. Der er til dato publiceret et arbejde om CIC i den humane tarm. Som led i en planlagt lys- og elektronmikroskopisk undersøgelse af menneskets tarmmuskulatur er påbegyndt en opsamling af reseceret væv (makroskopisk uafficeret/afficeret tynd- og tyktarm) (J.J. Rumessen, Kir. afd. D, KAS Gentofte, og L. Thuneberg).

7.4 Under udnyttelse af en forbedret lysmikroskopisk metode, der tillader os en selektiv farvning af CIC i hele muse-tyndtarmens udstrækning, har vi påbegyndt undersøgelser med det formål, dels at sammenligne celletæthed i forskellige afsnit af tyndtarmen, dels at registrere morfologiske ændringer under udviklingen af CIC (stud.med. I. Hechmann Wittrup, L. Thuneberg).

8. Regulation af LDL degradering via LDL-receptor-afhængige mekanismer

Den cellulære optagelse og degradering af det cirkulerende aterogene lav densitets lipoprotein, LDL, er blevet undersøgt i følgende studier:

8.1 Hos patienter med LDL-receptor defekt er frisk-isolerede mononucleære blodceller undersøgt, før og efter intens LDL-sænkende kirurgisk og medicamentel terapi (K. Nilausen, i samarbejde med H. Meinertz, Rigshospitalet).

8.2 Hos normale forsøgspersoner, hvis plasma LDL-niveau er blevet sænket eller øget under diætetisk påvirkning med henholdsvis vegetabilsk (soja) og animalsk (casein) protein, er frisk-isolerede mononucleære blodceller undersøgt. Parallelt med disse in vitro studier, er udført in vivo LDL-omsætningsundersøgelser med både nativt og modificeret LDL, således at såvel den receptor-afhængige som den receptor-uafhængige LDL-degradering kan sammenlignes både in vitro og in vivo (K. Nilausen, i samarbejde med H. Meinertz, Rigshospitalet, J. D. Shepherd, C. Packard, Glasgow University, Scotland).

8.3 I receptor-negative dyrkede humane fibroblaster, før og efter incubation med LDL-receptorer, isoleret fra bovin binyrebark og fra normale humane fibroblaster (K. Nilausen, i samarbejde med H. Meinertz, Rigshospitalet, M. Rizack, Rockefeller University, New York).

9. Ethanol's virkning på leverceller

De tidligere publicerede undersøgelser over ethanol's virkning på leverceller hos gravide mini-pigs og mini-pig fostre er udbygget med en netop afsluttet morfometrisk analyse af et elektronmikroskopisk materiale specielt fremstillet til dette formål (P. Rømert, i samarbejde med M. E. Matthiessen, Medicinsk-anatomisk Institut A).

10. Aldehyders kemi, toksikologi og fikseringseffekt

En række aldehyder, der ikke tidligere er brugt til præparation af væv i forbindelse med lys- og elektronmikroskopiske undersøgelser, analyseres og vurderes med henblik på toksicitet og evne til fiksering af levervæv. Formålet med disse undersøgelser er at finde aldehyder, der forener lav toksicitet med god evne til vævspræparation (P. Rømert, M. E. Matthiessen, Medicinsk-anatomisk Institut A, i samarbejde med S. Kirkeby, Tandlægehøjskolen, København).

11. Membranbeskadigelser fremkaldt af serumkomplementkomplekset og af poredannende bakterietoxiner

I fortsættelse af tidligere rapporterede undersøgelser (se årbøgerne 1976-85) har vi i det forløbne år fortsat undersøgelserne af komplementkompleksets lysiske effekt på gram-negative bakterier, i første række *E. coli*. Trods adskillige forsøg med forskellige angrebsvinkler er det ikke lykkedes morfologisk at påvise komplementlæsioner i bakteriernes indermembran efter korttidsexposition for komplement, selv ved doseringer, der giver meget stor tæthed af læsioner i ydermembranen, – doseringer der langt overskrider den for bakteriedræb tilstrækkelige komplementdosis. Iagttagelserne har ledt til den antagelse, at den lysiske effekt af C5b-9(m) udspilles indenfor en kort periode af bakteriernes livscyklus, formentlig omkring delingstidspunktet, og denne antagelse gøres nu til genstand for prøvelse.

Vi har endvidere udført en række forsøg til belysning af membranlipidsammensætningens betydning for membraners modtagelighed for angreb af forskellige bakterielle cytolysiner, i første række staphylococers α -toxin, for hvilket vi bl.a. har fundet en markant kolesterol-afhængighed, omend ikke obligat, således som det er tilfældet for streptolysin-O.

Endelig har vi gjort forsøg på morfologisk at karakterisere *E. coli* hemolysinlæsionen, som imidlertid ligger på grænsen for, hvad vi kan elektronmikroskopisk opløse (J. Tranum-Jensen, i samarbejde med S. Bhakdi, Institut f. Med. Mikrobiologie der Justus Liebig Universität, Giessen, Vesttyskland).

12. Elektronmikroskopiske undersøgelser af fedtcellemembraners struktur

Med henblik på at opnå en topologisk præcisering af glucosetransportørens lokalisering i fedtcellemembraner samt at karakterisere det morfologiske grundlag

for transportørens translokation fra en microsomal fraktion til plasmamembranfraktionen under insulinstimulation, har vi i det forgangne år indledt en række elektronmikroskopiske undersøgelser af fedtcellemembraner. Vi har til dette formål udviklet en metode til isolation af fedtcellers plasmamembran i en meget ren og veldefineret form, adsorberet til poly-lysincoatede kulfilm og glasplader for undersøgelse i negativ kontrastering og ved scanning elektronmikroskopi, ligesom præparationen danner udgangspunkt for parallelle biokemiske analyser af membranernes protein- og lipidsammensætning.

Præparationen har bl.a. vist sig meget tjenlig til at følge og karakterisere de ultrastrukturelle effekter af kemiske og enzymatiske dissektioner, hvorunder forskellige membrankomponenter selektivt kan frigøres. Vi har i første række fokuseret undersøgelserne mod en karakterisering af de såkaldte membran-caveolae, som er næsten ubiquitært forekommende membranstrukturer, hvis biokemiske sammensætning og funktion hidtil har unddraget sig opklaring, og som forekommer i meget stort antal på fedtcellemembraner (J. Tranum-Jensen, i samarbejde med J. Vinten, Medicinsk-fysiologisk Institut B, og O. J. Bjerrum, Proteinlaboratoriet).

13. Hjertet

I fortsættelse af tidligere undersøgelser (se årbøgerne 1974-83) har vi i forgangne år gennemført og afsluttet en korreleret elektrofysiologisk og morfologisk undersøgelse af tidlige (0-15 min) ischemiske forandringer i de subendocardielle lag af myocardiinfarkter med særligt henblik på at fastlægge det tidsmæssige udviklingsforløb i præcist definerede dybder. Undersøgelserne agtes nu fulgt op med en tilsvarende korreleret identifikation af forbindelserne mellem Purkinje-fibre og ventrikulært myocardium og af ischemi's indflydelse på disse forbindelser (J. Tranum-Jensen, i samarbejde med M. J. Janse, Dept. of experimental Cardiology, University of Amsterdam, Holland).

14. Undersøgelser, under normale forhold og eksperimentel hypertension, af arteriole- og endothelmorfologi og af vaskulær permeabilitet

14.1. Ved undersøgelse af aortaendothelet med henblik på den funktionelle morfologi af de endotheliale kontaktområder blev det af hensyn til resultaternes reproducerbarhed fundet nødvendigt at udvikle en tryk-servo-styring af flowhastighed af perfusionsvæskerne. Med henblik på lysmikroskopi og dermed øget mulighed for kvantitering af resultaterne er også en forbedret teknik til sølvfärvning af endothelcellegrenser blevet udviklet. Resultaterne viser, at de endotheliale overlapninger, der ses, når aorta er fixeret ved lavt tryk, fungerer som en membranreserve, når endothelcellerne »strækkes», således som når aorta fixeres ved højt intravaskulært tryk. En yderligere udvidelse af

disse undersøgelser er under planlægning (N. Thorball, C. Garbarsch, Medicinsk-anatomisk Institut A, J. Tranum-Jensen).

14.2. Igangværende undersøgelser sigter mod en belysning af udviklingen af de ultrastrukturelle mediaforandringer ved hypertension (årbergerne 1983-85), i det der dels arbejdes med permeabilitetsundersøgelser, dels med undersøgelser af de morfologiske forandringer. Ved induceret hypertension kan der påvises en generelt øget vaskulær permeabilitet, således som det kendes fra klinisk-fysiologiske undersøgelser. I karrene i tarmvæggen hos rotter findes denne øgede permeabilitet ved anvendelse af tracerstoffet FITC-dextran at ske alt overvejende ad normale permeabilitetsveje, og langt størstedelen synes at finde sted i kapillærgebetet. Også i venoler og arterioler endothel findes en øget permeabilitet. I arteriolerne sker denne både ad normal-fysiologiske permeabilitetsveje og gennem de hypertensive, »mekanisk« betingede »gaps« i endotheliet. Forekomsten af strukturelle forandringer i media i forhold til den øgede permeabilitet står for udredning. Blandt de strukturelle forandringer, undersøgt efter kortere og længere varende »recovery« fra en hypertensiv periode, findes ændringer svarende til forandringerne ved den fysiologiske celle-død og -involution, tydende på, at et tidligt svar fra karrene, på den hypertensive skade, er af degenerativ natur. Disse forhold står for yderligere udredninger (N. Thorball).

15. Medicinsk-historisk arbejde

Arkiv- og litteraturstudier som forberedelse til en publikation fra Medicinsk-historisk Museum om de lægevidenskabelige institutter m.m. i Kirurgisk Akademi og tilstødende bygninger, i perioden 1842-1942 (H. Moe).

Redaktionsvirksomhed:

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

F. Bojsen-Møller er tillige medredaktør af *Acta Morphologica Neerlandica Scandinavica*.

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

L. Thuneberg er medredaktør på værk om Cajal's interstitialceller (CRS Press).

Gæster:

Dr. Osama A. Hussein fra Cairo University har fået forlænget sit stipendium fra den ægyptiske stat til d. 1/12.87 og er fortsat tilknyttet instituttet (i samarbejde med L. Thuneberg).

Dr. H. Takahama har med dansk statsstipendium været tilknyttet instituttet fra 1/9.86 (i samarbejde med H. B. Mikkelsen og L. Thuneberg).

Professor M. A. Rizack, Rockefeller University, New York, har været tilknyttet instituttet i marts 1986 (i samarbejde med K. Nilausen).

Cand.scient. E. B. Simonsen har fortsat sit licentiatstudium under vejledning af F. Bojsen-Møller i samarbejde med Gymnastikteoretisk Institut og Arbejds-miljø Institutet.

Cand.med. Uffe Jørgensen er gæst ved instituttet i laboratoriet for funktionel anatomi (i samarbejde med F. Bojsen-Møller).

Rejser:

F. Bojsen-Møller har efter invitation deltaget som gæsteforelæser ved Advanced Conference in Sports Medicine, Oslo, marts 1986.

L. Thuneberg har efter invitation deltaget som gæsteforelæser ved »Smooth muscle function symposium« i Banff, Canada, og i forbindelse hermed været gæsteforlæser ved Department of Neuroscience, McMaster University Medical Center, Hamilton, Canada, juli 1986.

K. Nilausen har været tilknyttet Rockefeller University, New York, som adjunkt professor i august 1986.

J. Tranum-Jensen har efter invitation deltaget som gæsteforelæser ved Dirk Durrer Memorial Symposium, Amsterdam, Holland, i maj 1986, samt ved XXXth Congress of the International Union of Physiological Sciences, Vancouver, Canada, juli 1986.

Anden virksomhed:

H. Moe har sammen med flere af instituttets medarbejdere arrangeret en større udstilling på Panum Institutet om Niels Stensen i anledning af 300-året for hans død.

F. Bojsen-Møller har for fakultetet bedømt et disputatsarbejde indsendt af cand.med. Tom Bendix: Adjustment of the seated workplace.

Publikationer:

Andersen, L.E.: Morphometric electron-microscopic investigation of the neurons of the supraoptic nucleus in water-loaded, normal and water-deprived rats. *Acta Anatomica* Vol. 127, s. 125-32, Basel, Schweiz 1986.

Behnke, O., Ammitzbøll, T., Jessen, H., Klokke, M., Nilausen, K., Tranum-Jessen, J., Olsson, L.: Non-specific binding of protein-stabilized gold sols as a source of error in immunocytochemistry. *Eur. J. Cell Biol* Vol. 41, s. 326-38, Stuttgart 1986.

-, Tranum-Jensen, J.: Specialized membrane areas in non-activated and thrombin-activated platelets. *Scand. J. Haematol.* Vol. nr. 37, s. 203-09, Denmark 1986.

Bhakdi, S., Tranum-Jensen, J.: Membrane Damage by Pore-forming bacterial cytolysis. *Microbial Pathogenesis* Vol. 1, s. 5-14, London 1986.

- , Trandum-Jensen, J.: Membrane Damage by Channel-Forming Proteins: Staphylococcal α -toxin, Streptolysin-O and the C5b-9 Complement Complex. Biochemical Society Symp Vol. 50, s. 221-33, England 1986.
- Christiansen, P.A., Moe, H.: Niels Stensens barn-dom og studentertid i København. En biografisk skitse. Niels Stensen. En dansk student i 1659 og noterne i hans Chaos-manuskript, H. D. Schepe-lern, s. XI-XV, København 1986.
- Cowell, G.M., Trandum-Jensen, J., Sjöström, H., No-rén, O.: Topology and quaternary structure of pro-sucrase/isomaltase and final-form sucrase/iso-maltase. Biochemical Journal Vol. 237, s. 455-61, England 1986.
- Jessen, H., Behnke, O.: Selective binding of colloidal gold-protein conjugates to epidermal phosphorus-rich keratohyaline granules and cornified cells. J. Invest. Dermatol 87, s. 737-40, USA 1986.
- Klokke, M., Jessen, H., Behnke, O., Olsson, L.: Morphological features of established cultures of human squamous lung carcinoma cells and the cellular distribution of tumor-specific glycoproteins. Acta path. microbiol. immunol. scand. Sect. A 94, s. 381-90, 1986.
- Midttun, A., Bojsen-Møller, E.: The sacrotuberous ligament pain syndrome. Modern manual therapy of the vertebral column, G. P. Grieve (ed.), s. 815-18, Edinburgh, London, Melbourne, New York 1986.
- Moe, H.: Niels Stensen, Childhood and Student Years. Nicolaus Steno, 1638-1686, Jacob E. Poulsen, Egill Snorrason, s. 33-50, Herning 1986.
- , When Steno brought New Estem to Glands. Nicolaus Steno, 1638-1686, Jacob E. Poulsen, Egill Snorrason, s. 51-96, Herning 1986.
- Norén, O., Sjöström, H., Cowell, G.M., Trandum-Jensen, J., Hansen, O.C., Welinder, K.G.: Pig intestinal microvillar maltase-glucoamylase. Structure and membrane insertion. J. Biol. Chem. 261, s. 12306-309, USA 1986.
- Nofen, O.S.H., Cowell, G.M., Trandum-Jensen, J., Hansen, O., Welinder, K.G.: Pig Intestinal Microvillar Maltase-Glucoamylase. J. Biological Chemistry Vol. 261, s. 12306-09, USA 1986.
- Olsson, L., Behnke, O., Sørensen, H.R.: Modulatory effects of 5-Azacytidine, Phorbol ester, and Retinoic Acid on the Malignant Phenotype of Human Lung Cancer Cells. Int. J. Cancer 35, s. 189-98, 1985.
- Parrisius, J., Bhakdi, S., Roth, M., Trandum-Jensen, J., Goebel, W., Seliger, H.P.R.: Production of Listeriolysin by beta - hemolytic strains of Listeria Monocytogenes. Infection and Immunity Vol. 51, s. 314-19, USA 1986.
- Rømer, P., Matthiessen, M.E.: Tetracycline-induced changes in hepatocytes of mini-pigs and mini-pig foetuses as revealed by electron microscopy. Acta path. microbiol. immunol. scand. sect. A Vol. 94, s. 125-31, København 1986.
- , Matthiessen, M.E., Søgaard-Petersen, B.: Silver Metheamine staining of normal and carious dentin. J. Ultrastruct. Res. Vol 91, s. 246, New York 1985.

Karin Nilausen

5. Antropologisk Laboratorium

Stab:

VIP: Antal årsværk: 1,5.

Assistenten: Tandlæge V. Alexandersen, overlæge, dr.med. J. P. Hart Hansen.

Forskningsstipendiat: Mag.scient., lic.med. P. Ben-nike.

TAP: Antal årsværk: 0,13.

Ejvind Madsen.

Forskningsvirksomhed:

Aktiviteten i Antropologisk Laboratorium har som tidligere år omfattet løbende registrering og undersø-gelse af skeletfund, som er indsendt af Nationalmuseet og provinsmuseer i forbindelse med arkæologiske un-der søgelser. I disse undersøgelser har laboratoriet væ-ret bistået af overlæge, dr.med. M. Eiken, overlæge, dr.med. Ole Vagn Nielsen og professor emeritus, dr.o-dont. P. O. Pedersen.

1. Dentalantropologisk forskning

Antropologisk laboratoriums mangeårige odontologi-ske medarbejder, professor emeritus, dr.odont. P. O. Pedersen har fortsat sine undersøgelser af tænder og kæber i laboratoriets store materiale af eskimokranier. Han har sammen med rektor, tandlæge Jan Jakobsen færdiggjort et udførligt arbejde om kæber og tænder hos mumierne fra Qilakitsoq til publikation i Meddel-elser om Grønland. Han har sammen med tandlæge Jens Gejlager foretaget odontologiske undersøgelser af kranier af dansk/norske hvalfangere fra 1600-tallet udgravet på Svalbard af Sv. E. Albrethsen og medar-bejdere, og han har i tilslutning til antropologiske un-der søgelser af dansk forhistorisk skeletmateriale fore-taget af J. Balslev Jørgensen og Ole Vagn Nielsen ud-færdiget rapporter om tandforhold til de arkæologer, som har anmodet laboratoriet om sagkyndig bistand.

1.1 I tiden 1984-1986 har tandlægerne Erik Andersen og Peter Østergaard sammen med P. O. Pedersen gen-nemført en systematisk dental-røntgenologisk un-der søgelse af tandmarvskonkrementer i underkæber af e-skimoer, middelalderlige grønlandske nordboer, dan-

ske stenalderfolk og nubiere. De har 1986 afsluttet en tilsvarende gennemgang af tænderne i underkæber af norske lapper, undersøgt i Oslo (P. O. Pedersen).

2. *Det sørsamiske projekt*

I samarbejde med arkæologen Inger Zachrisson og osteologen Elisabeth Iregren undersøges skeletrester fra Mellem- og Nordsverige. Gravene har et samisk præg, og det undersøges, om skeletterne tilhørte et samisk eller nordisk folk. En rapport er udsendt fra Historiska Museet i Stockholm. Undersøgelserne fortsættes (V. Alexandersen).

3. *Skateholm projektet*

I samarbejde med professor i arkæologi Lars Larsson, universitetet i Lund, undersøges sen-mesolitiske skeletter fra Skånes sydlige del. Der er udarbejdet en beskrivelse af tandsættene til publikation i L. Larsson (Ed.): *The Skateholm project. I. Man and Environment*, og en artikel i *Populär Arkeologi* med titlen: *Ett verktyg att tugga och arbeta med* (V. Alexandersen).

4. *Nordboerne i Grønland*

Med museumsinspektør K. Krogh og overlæge, dr.med. J. Balslev Jørgensen undersøges skeletmateriale fra kirkegården ved Tjodhildes kirke, Qassarsuk (V. Alexandersen).

5. *Befolkningen i tidlig neolitikum belyst gennem danske skeletfund*

Videreførsel og afslutning af undersøgelser af hidtil upublicerede skeletfund fra den tidligste bondestenalder.

Undersøgelsen sker i arkæologisk, antropologisk og naturvidenskabeligt samarbejde. En stor del af materialet er tidsmæssigt verificeret med C-14 dateringer. Isotopanalyser har allerede vist forskel på kosten. Den antropologiske undersøgelse har omfattet og omfatter morfologiske, antropometriske genetiske, odontologiske, ernæringsmæssige og palæopatologiske aspekter. Resultaterne analyseres med henblik på biologiske tand- og knogleforandringer, som kan sættes i relation til den nye erhvervsform, kost og samfundsstruktur, der prægede den tidligste del af bondestenalderen (Pia Bennike).

6. *Ernæring og kost i vikingetiden*

På grundlag af de udgravede skeletter fra en vikingegravplads med velbevarede skeletfund på Langeland er der i samarbejde med den udgravende arkæolog tilrettelagt et tværvenskabeligt forskningsprojekt vedrørende kost og ernæring i vikingetiden. Undersøgelsen vil omfatte antropometriske, røntgenologiske studier samt osteonanalyser med henblik på den individuelle alder (aldersbestemmelser). Desuden vil der i samarbejde med knoglelaboratoriet på Rigshospitalet blive foretaget pilotmåling af BMC (Bone Mineral

Content). Preliminære BMC-målinger er gennemført (Pia Bennike).

7. *Menneske og miljø i fortidens Grønland*

Som en fortsættelse af de omfattende undersøgelser af mumiefund fra Qilakitsoq registreres og katalogiseres skeletfund m.v. fra Grønland i laboratoriets samlinger og andre institutioner i Danmark, Grønland og udlandet m.h.p. tværvenskabelige undersøgelser i et bredt samarbejde mellem repræsentanter for læge- og naturvidenskab samt kulturhistorie (J. P. Hart Hansen).

Redaktionsvirksomhed:

J. P. Hart Hansen er i redaktionskomitéen for *Arctic Medical Research*.

Gæster:

Følgende udlændinge har haft længerevarende studieophold i laboratoriet:

Dr. M. I. Nicolova, Plovdiv Universitet, Bulgarien.

Elisabeth Cruwys, Department of Physical Anthropology, University of Cambridge, England.

Lydia L. Burell, Department of Anthropology, University of Colorado, Boulder, Colorado, U.S.A.

Dr. G. Richard Scott, Department of Anthropology, University of Alaska, Fairbanks, Alaska, U.S.A.

Dr. Raul Murguía Rosete, Centro de Investigación y de Estudios Asanzados IPN, Unidad Merida, Yucatan, Mexico.

Rejser:

V. Alexandersen har som inviteret afholdt kursus i dentalantropologi på Statens historiska Museum, Stockholm, Sverige, 25.-26. januar og holdt foredrag på Lunds Universitet 12. april og i Sydsvenska Tandläkare-Sällskapet 16. december.

J. P. Hart Hansen har som inviteret holdt forelæsninger og foredrag ved Medical College of Virginia, Richmond, Virginia, U.S.A., 21-22. marts, Karolinska Institutet, Stockholm, Sverige, 4. april, Center for Northern Studies and Research, McGill University, Montreal, Canada, 5.-6. maj, Association of American Indian Physicians, Albuquerque, New Mexico, U.S.A., 19.-21. august, og 5th Inuit Studies Conference, McGill University, Montreal, Canada, 6.-9. november.

Publikationer:

Alexandersen, V.: *Ett verktyg att tugga och arbeta med*. *Populär Arkeologi* 4, s. 18-22, Lund 1986.

Bennike, P., Ebbesen, K.: *Stenstrupmanden*. Fra Holbæk Amt Årbog 1985, s. 28-40, Holbæk 1985.

—: *Stenalderbefolkningen på øerne syd for Fyn*. En antropologisk undersøgelse. *Yngre Stenalder for øerne syd for Fyn*, Skaarup, J. (ed.), s. 467-91, Rudkøbing 1985.

—: Palaeopathology of danish Skeletons. A comparative Study of Demography, disease and Injury. 272 s. København 1985.

I. Medicinsk Fysiologisk Institut A

Historie

P. L. Panum forlod København med adfærd i 1894 for at overtage det københavnske professorat i Fysiologi og sammenlignende anatomi efter Mechnik. Han betegnede sig dog ellers som arbejdsforbuds. Efter tegninger af arkitekt Christian Hansen opførtes 1898-97 et 3-etagers Fysiologisk Laboratorium i gården bag Kirurgisk Akademi (Frederiksvej 52, indgang fra porten i Frederiksbjerg). Christian Bohr var laboratoriets leder fra Panums død i 1933 til 1941, da professoratet overgik til Valdemar Holten. På initiativ af fysiologen og Nobelpriistageren August Krogh (elev af Christian Bohr) lod Rockefeller Foundation opføre en ny laboratorbygning på Julevej 28-32, hvor det Medicinsk Fysiologiske Institut i 1928 fik lokaler til sit arbejde med de fysiologiske laboratorier. Efter Lindesgaards overgang til Fysiologisk Institut ledede i 1934-1936 overgang Christian Crone professoratet efter Lindesgaard. I 1964 oprettedes Fysiologisk Institut B og i 1967 Fysiologisk Institut C, hvor professoratet fortsat blev Poul Kjaerslev og Niels A. Thorn. Som et udløb af Det gymnasiale teoretiske Laboratorium oprettedes i 1992 Neurofysiologisk Institut under ledelse af professor Poul Kjaerslev (statist af Michelsenfonden), der i 1980 overtog af Hans Hultborn. Til instituttet hørte i 1980 et professorat i adfærdsfysiologi, der blev overtaget af A. Mechnik Lauritzen. I 1978 begyndte det Mikrocirkulatoriske professorat afholdt i samarbejde med Institut for Fysiologi på Bispebjergvej. I 1986 påbegyndtes en sammenlægning af Medicinsk Fysiologisk Institut A og Institut for Blodtryk under navnet Institut for almen Fysiologi og Bi fysik.

Stab

VIP: Anst. Iversen, 18.

Professor: C. Crone.

Lektorer: N. Bindstedt, H. E. Bømdstedt, M. Bundgaard, M. Colding-Jørgensen, M. Folke, J. Funder, A. Gjedde, B. G. Munck, J. Nedemark-Poulsen, T. Rasmussen.

Adjunkt: A. J. Hansen.

Overlæge: O. Christensen, S. Christoffersen.

Seaktionspendant: M. Lauritzen, M. Nedergaard.

Konsulentpendant: S. P. Olesen.

Forskningspendant: J. Frøkjær-Jensen, N. K. S. Rasmussen, P. Therkildsen.

VIP: Anst. Iversen, 9.

J. Anstorp, A. K. Andersen, R. S. Christensen, A. Bangsbo, L. Grøndahl, P. Hageman, S. N. Hansen.

—, Fredebo, L.: Tandbehandling i stenalderen. Tandlægebladet 89 nr. 12, s. 459-465, København 1985.

I. Mikrocirkulatorisk

J. P. Hart Hansen

Forskningsretninger

1. Kapillærfysiologisk undersøgelse

Mikrocirkulærens endocytose og blodet udvasket vha. elektronmikroskopiske og fysiologiske teknikker. Der er gennemført ultrastrukturelle undersøgelser af endothelcellernes vesikulære svælgemekanisme og deres glatte endoplasmatiske retikulum samt af deres indbyrdes kontakter (tight junctions). Kapillærens centrale betydning for reguleringen af mikrocirkulærens permeabilitet er blevet yderligere undersøgt ved at følge endothellets elektriske modstand efter tilførsel af calciumionophorer. Transporten over blodets alveolemembran er blevet undersøgt med særlig vægt på karakterisering af regulatorer til a. vasodilatatorer og receptorer. Nye aspekter af adrenergisk reguleringen af arteriellens kontraktionsgrad er blevet belyst vha. højsensible adrenergiske receptoranaloger (M. Bundgaard, C. Crone, A. Foghsgaard, J. Frøkjær-Jensen, S. P. Olesen).

2. Endothelcellens struktur

Tre-dimensionale rekonstruktioner baseret på elektronmikroskopiske rekonstruktioner af blodet udvasket har klart demonstreret, at de mange vesikulære profiler der ses i tværsnit af kapillærendothel fra blodsåvaskulatur, repræsenterer invaginationer af cellenembranen. Disse rekonstruktioner viser, at de invaginationer, der er beskrevet i en række andre kapillærendothelceller. Dette er vigtigt, da det accepteres, at celler er påvirket af kemisk fiksering medfører, at størrelsen af vesikulære profiler i konventionelle elektronmikroskopiske tværsnit øges med en faktor 3 i forhold til, hvad der observeres efter hurtigfrysning og kryoelektronmikroskopisk fiksering. Dette tyder på, at kemisk fiksering får cellen til at kontrahere sig, hvorved en større fraktion af cellenembranen indtræder i invaginationerne, som dermed bliver mere forvædet. I uldfrysede tværsnit vil disse give sig til kende ved en øget hyppighed af vesikulære profiler. Det er endvidere vist, at en special type af meget små vesikulære profiler (diameter: 20-30 nm), som kun er beskrevet i blodfrosset væv, repræsenterer vævskårne intracellulære tubuli. Invaginationen af kapillærendothelens vesikulære struktur er blevet rekonstrueret ud fra serier af yderligere 10 typer kemisk fikseret væv. Det er vist, at de vesikulære profiler i endothel fra rottens skeletmuskelkapillær repræsenterer invaginationer af samme type, som er beskrevet i det foregående. I hjernendothel fra et af de mest primitive hvirveldyr (skuld, *Myxos glutinosa*) er de vesikulære profiler derimod dele af store uformede invaginationer. Forekomsten af invaginationer i vidt forskellige former for kapillærendothel tyder

Fysiologi

1. 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 hhv. 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 Institutet på Blegdamsvej. I 1986 påbegyndtes en sammenlægning af Medicinsk-fysiologisk Institut A og Institut for Biofysik under navnet Institut for almen Fysiologi og Biofysik.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 18.

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, T. Zeuthen.

Adjunkt: A. J. Hansen.

Civ. ing. & ing.: O. Christensen, S. Christoffersen.

Seniorstipendiat: M. Lauritzen, M. Nedergaard.

Kandidatstipendiat: S.-P. Olesen.

Forskningsstipendiat: J. Frøkjær-Jensen, N. K. S. Kristensen, Pia Therkildsen.

TAP: Antal årsværk: 9.

J. Amtorp, A. K. Andersen, R. S. Christiansen, A. Damgaards, L. Grøndahl, P. Hagman, S. N. Hansen,

B. Hegner, G. Krogshede, B. Mertz, H. Mosthaf, E. Munch, M. Nielsen, K. J. Sørensen, H. P. Valdal, I. Østermark-Johansen.

Forskningsvirksomhed:

1. Kapillærfysiologisk arbejdsgruppe

Mikrokarrenes endothelcellelag er blevet udforsket v.h.j.a. elektronmikroskopiske og fysiologiske tekniker. Der er gennemført ultrastrukturelle undersøgelser af endothelcellernes vesikulære invaginationer, af deres glatte endoplasmatiske retikulum samt af deres indbyrdes kontaktzoner (tight junctions). Kalciumioners centrale betydning for regulationen af mikrokarrenes permeabilitet er blevet yderligere undersøgt ved at følge endothels elektriske modstand efter tilsætning af kalciumionophorer. Transporten over lungerens alveolemembran er blevet undersøgt med særlig vægt på karakterisering af regulationer bl.a. via adrenerge β -receptorer. Nye aspekter af adenosins rolle i regulationen af arteriølers kontraktionsgrad er blevet belyst v.h.j.a. højspecifikke adenosin-receptorantagonister (M. Bundgaard, C. Crone, A. Fuglsang, J. Frøkjær-Jensen, S.-P. Olesen).

1.1 Endothelcellens ultrastruktur

Tre-dimensionale rekonstruktioner baseret på ultratynde seriesnit af hurtigfrosset, frysesubstitueret væv har klart demonstreret, at de mange vesikulære profiler, der ses i tilfældige tyndsnit af kapillærendothel fra ålens svømmeblære, repræsenterer invaginationer af cellemembranen. Disse strukturer svarer nøje til de invaginationer, der er beskrevet i en række andre kapillærendotheler. Dette er vigtigt, da det netop i ålens kapillærer er påvist, at kemisk fiksering medfører, at antallet af vesikelf profiler i konventionelle elektronmikroskopiske tyndsnit øges med en faktor 3 i forhold til, hvad der observeres efter hurtigfrysning og frysesubstitution. Dette tyder på, at kemisk fiksering får cellerne til at kontrahere sig, hvorved en større fraktion af cellemembranen inkorporeres i invaginationerne, som dermed bliver mere forgrenede. I tilfældige tyndsnit vil dette give sig til kende ved en øget hyppighed af vesikelf profiler. Det er endvidere vist, at en speciel type af meget små vesikulære profiler (diameter: 20-30 nm), som kun er beskrevet i hurtigfrosset svømmeblære, repræsenterer tværskårne intracellulære tubuli. Organisation af kapillærendothelers vesikulære strukturer er blevet rekonstrueret ud fra seriesnit af yderligere to typer kemisk fikseret væv. Det er vist, at de vesikulære profiler i endothel fra rottens skeletmuskulatur repræsenterer invaginationer af samme type, som er beskrevet i det foregående. I hjerneendothel fra et af de mest primitive hvirveldyr (slimål, *Myxine glutinosa*) er de vesikulære profiler derimod dele af mere rørformede invaginationer. Forekomsten af invaginationer i vidt forskellige former for kapillærendothel tyder

på, at disse strukturer er et generelt og vigtig karakteristikum for denne celletype. Invaginationernes funktionelle betydning er fortsat ukendt. Det forekommer imidlertid nu vel dokumenteret, at de ikke repræsenterer et transportsystem (bestående af frie vesikler) for makromolekyler – som det tidligere har været antaget.

En mulig indgangsvinkel til belysning af de endoteliale invaginationers funktion er deres strukturelle lighed med invaginationer i glatte muskelceller (caveolae). Disse betragtes som et modstykke til tværstribede muskelcellers T-tubuli og skulle således være involveret i styringen af den intracellulære kalcium-koncentration. Vores arbejdshypotese går ud på, at de endoteliale invaginationer spiller en tilsvarende rolle. Hypotesen forudsætter eksistensen af intracellulære kalcium-depoter (svarende til det sarcoplasmatiske reticulum), som er i tæt kontakt med invaginationernes cellemembran. Strukturer af denne type er ikke tidligere demonstreret i kapillærendothel. Ved elektronmikroskopiske undersøgelser af seriesnit af rottekapillærer viste det sig imidlertid, at et uventet stort antal glatte cisterner, med tæt relation til invaginationer og tight junctions, kunne rekonstrueres.

1.2 Modulation af kapillærpermeabilitet

Der er gode holdepunkter for, at kalcium-ionen er involveret i regulationen af kapillærendothelets permeabilitet. Formentlig virker kalcium ved at modificere de intercellulære tight junctions – enten direkte eller indirekte via en aktivering af cellens kontraktile apparat. Tre-dimensionale rekonstruktioner af tight junctions i kapillærendothel fra rottehjerte og rottediafragma har demonstreret, at tight junctions er organiseret som et uregelmæssigt netværk af cellulære kontaktklinier. Disse linier er forsynet med ganske små porer. Den kalcium-inducerede modulation af tight junctions kunne bestå i en ændring af disse porers størrelse og hyppighed.

Vore seneste undersøgelser har været centreret omkring kalcium-ionens betydning for receptor-medierede ændringer af kapillærendothelets permeabilitet. V.h.j.a. mikroelektroder følges endothelets elektriske modstand kontinuerligt. Denne teknik er blevet appliceret på venøse mikrokar lokaliseret på frøhjernens dorsale overflade. Superfunderes disse kar med en opløsning, som indeholder kalcium-ionophorer (dvs. stoffer, som inducerer en influks af kalcium gennem cellemembranen og derved hurtigt medfører en stigning i kalciumkoncentrationen i endotelcellernes cytoplasma), udløses i løbet af få sekunder et markant fald i karvæggens elektriske modstand. Effekten svarer til den permeabilitetsøgning, der kan opnås ved applikation af de mest potente receptor-agonister (histamin, bradykinin, ATP), som inducerer permeabilitetsøgning via en stigning i den intracellulære kalciumkoncentration.

Den praktiske betydning af vore strukturelle og

funktionelle undersøgelser af kapillærendotheler består i, at de kan bidrage til en dybere forståelse af de mekanismer, der virker ved betændelse og andre patologiske tilstande.

1.3 Ionkanaler i endotelcellemembranen

For at undersøge endotelcellemembranens bestykning med ionkanaler er 'patch-clamp' teknik (se afsnit 3) blevet anvendt på dyrkede endotelceller. De foreløbige forsøg tyder på, at endotelcellen indeholder en særlig, acetylcholin-aktiveret kanal. Aktiveringen ser ud til at involvere et GTP-bindende protein i cellemembranen, idet pertussistoksin, som vides at afkoble visse GTP-bindende proteiner fra deres receptorer, kan hæmme kanalåbningen.

1.4 Væskeabsorption i lungealveolerne

Som anført sidste år har det overraskende vist sig, at den væskeabsorption, der normalt sikrer opretholdelse af tørre lungealveoler, beror på aktiv iontransport ved hjælp af $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, lokaliseret til den mod blodet vendende alveolecellemembran. Yderligere forsøg har nu godtgjort, at der i den luminal cellemembran findes en betragtelig permeabilitet for K^+ . Da denne permeabilitet kan hæmmes af barium er det rimeligt at konkludere, at der i den luminal cellemembran findes K^+ -kanaler (udover de tidligere beskrevne Na^+ -kanaler). Tilstedeværelsen af luminal K^+ -kanaler muliggør en sekretion af K^+ drevet af $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$. Endvidere er der holdepunkter for, at visse alveolecelletyper også besidder $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ i deres luminal membran.

Absorptionen af ioner og væske kan stimuleres af isoprenalin, der påvirker β -receptorer. I overensstemmelse hermed kan tilsætning af dcAMP, IBMX og forskolin stimulere både absorptionen af Na^+ og vand og sekretionen af K^+ . Den direkte virkning synes at bestå i en åbning af Na^+ -kanaler, idet effekten kan hæmmes af kanalblokkeren amilorid. Alt i alt udviser alveolepitelet betydelige ligheder med colonepitelet.

1.5 Vasodilationsmekanismer i skeletmuskulatur

Adenosins betydning for regulationen af arteriolerne kontraktionsgrad er blevet yderligere belyst i det foreløbne år. Frøens hudmuskel (m. cutaneus pectoris) er fortsat den foretrukne præparation. Muskels gennemblødning undersøges dels i hvile, dels efter 20 sekunders aktivering af muskelfibrene. Ændringer i den tilførende arterioles diameter følges på en TV-monitor, der koblet til et mikroskop. Diameterændringerne omregnes til ændringer af gennemblødningen.

De første serier af undersøgelser indicerede, at adenosin frigives fra aktivt muskelvæv for at forårsage en øget vævgennemblødning ved en hæmmende effekt på den præsynaptiske membran af de sympatiske nervefibre.

Eksperimenter med adenosin-receptor-antagoni-

ster tydede initialt på, at adenosin ikke er af afgørende betydning i hvile, eftersom tilsætning af antagonisten ikke udløste ændringer i musklens mikrocirkulation. Imidlertid foreligger der nu adenosin-receptor-antagonister med forbedret specificitet, og anvendelse af disse stoffer har givet holdepunkter for, at adenosin også er et vigtigt signal i forbindelse med regulation af muskelvævs hvilegennemblødning. Superfusion af den hvilende muskel med disse adenosin-receptor-antagonister medfører en dosis-afhængig arteriolekonstriktion.

Formentlig virker adenosin også i hvile på præsynaptiske hæmmende receptorer. Dette synspunkt hviler på en række præliminære eksperimenter, som har vist, at tilsætning af adenosin-receptor-antagonister ikke fremkalder arteriolekonstriktion, hvis de glatte muskelcellers adrenerge alfa-receptorer forinden er blevet blokeret med phentolamin.

2. Neurobiologisk arbejdsgruppe

Arbejdet i Neurobiologisk arbejdsgruppe har i det forløbne år igen været centreret om at udforske dele af hjernens glukoseomsætning, gennemblødning og ion-homeostase ved forskellige patofysiologiske tilstande. Der benyttes modeller af kliniske tilstande, såsom apoplexi, meningitis, migræne og sukkersyge. Det er et af gruppens mål at nå til en mere klar forståelse af disse tilstande med henblik på en mere rationel behandling (N. E. O. Andersen, H. E. Brøndsted, J. Gyiring, A. Gjedde, A. J. Hansen, M. Lauritzen, M. Nedergaard).

2.1. Hjernens benytter almindeligvis udelukkende glukose som energisubstrat og derfor er bestemmelse af glukoseforbruget af stor betydning i det eksperimentelle arbejde. Hidtil er anvendt den såkaldte Sokoloff-metode, som benytter radioaktivt mærket 2-deoxyglukose. Den kræver imidlertid en række omregningsfaktorer, der ikke altid kendes, hvilket gør metoden besværlig og til tider usikker. Direkte brug af traditionelt radioaktivt mærket glukose har hidtil været anset for uanvendeligt, idet mærkningen hurtigt forsvinder fra hjernen i form af CO_2 . Derimod forbliver glukose mærket i kulstofatom nr. 6 tilpas længe i hjernen til at glukoseforbruget direkte kan bestemmes ud fra den akkumulerede mængde, i forhold til den med blodet tilbudte mængde som vist af H. E. Brøndsted og A. Gjedde. Metoden er nem at anvende og kræver kun en cirkulationstid af traceren på mellem 4 og 10 min.

Analysen af traceroptagelse i hjernen, som den er udviklet i gruppen, har fået tiltagende klinisk betydning efter indførelsen af positron-emissionstomografi. Ved denne metode roterer scintillationsdetektorer omkring patientens hoved, hvorved lokaliseringen af de positron-udsendende isotoper bestemmes, i lighed med princippet ved CT-scanning. Dette muliggør regionale målinger i hjernen. A. Gjedde har i samarbej-

de med Johns Hopkins Universitet i Baltimore og Montreal Neurological Institute analyseret dopamin-receptorer i hjernen hos patienter med skizofreni. Ved indgift af radioaktivt mærket methylspiroperidol (dopaminagonist) er det vist at skizofrene – medikamentet behandlede såvel som ubehandlede – har en fordobling i antallet af D2 dopamin receptorer i basalganglierne. Arbejdet fortsætter med analyse af en række endogene stoffer og farmaka.

2.2. Neurobiologisk arbejdsgruppe har i længere tid studeret fænomenet »spreading depression« og arbejdet med en teori om at det er ansvarligt for symptomerne ved et migræne anfald. Martin Lauritzen har under et studieophold ved New York Medical Center hos Prof. R. Llinas undersøgt spreading depression på isoleret skildpaddelillehjerne og vist at høj magnesiumkoncentration i interstitialvæsken samt blokad af glutamat receptorer blokerer udløsningen og udbredningen af spreading depression. Det har hidtil været umuligt direkte at måle om spreading depression forekommer i migrænepatientens hjerne. Med udviklingen af magnetoencephalografi er det nu muligt at måle de magnetfelter, der opstår ved synkroniseret nerveaktivitet. M. Lauritzen har i New York vist med den såkaldte SQUID-teknik (superconducting quantum interference device) at det er muligt non-invasivt at detektere spreading depression, i det mindste i skildpaddelhjernen. Teknikken er endnu i sin vorden og det må antages at vare lang tid før den kan appliceres på mennesker.

2.3 Apoplexia cerebri er en alvorlig tilstand ofte forbundet med en langvarig invaliditet. M. Nedergaard har på rotter vist, at en afbrydelse af blodforsyningen til en del af hjernen medfører et karakteristisk billede, hvor centrale dele af hjernen dør (infarceres) og hvor der i de omkringliggende områder findes spredte døde nerveceller. I samme område fremkommer i timerne efter afklemning af arteria cerebri media gentagne episoder af spreading depression, muligvis udløst fra det centrale anoksiske område med høj interstitiel kaliumkoncentration. Det er vist, at forekomsten af disse episoder hindres ved høj plasma glucose koncentration og samtidig sker der ingen celleskader i dette område. Det pointerer endnu engang betydningen af spreading depression i hjernens patofysiologi.

2.4. Ved en spreading depression øger nervecellemembranen forbigående sin ion permeabilitet og der sker en udligning af ionkoncentrationsgradienterne mellem intracellulærrummet og interstitialvæsken. A. J. Hansen har i samarbejde med prof. R. Adams, University of Lawrence, Kansas målt den interstitiale koncentration af en transmittersubstans, dopamin, i hjernen ved at benytte en dopamin-følsom mikroelektrode. Der er vist en betydelig og synkron frigivelse af

dopamin ved start af en spreading depression hvilket peger på at de markante ionfluxer er udløst af en excessiv transmitterfrigørelse som også M. Lauritzens forsøg viser.

2.5 Studiet af bakteriel meningitis er fortsat af N. E. O. Andersen og J. Gyiring. Man har hidtil ikke kunnet forklare det lave indhold af glukose og det høje indhold af mælkesyre i cerebrospinalvæsken hos patienter med meningitis. Vi har tidligere konstateret forhøjet intrakranielt tryk, nedsat gennemblødning og hjerneødem hos dyr med meningitis, hvilket kunne kompromittere hjernens oxydative stofskifte og fremme anaerobe stofskifteprocesser og mælkesyredannelse. Men hjernens indhold af glukose, mælkesyre samt energirige fosfater var ikke ændrede hos disse dyr og forholdene i cerebrospinalvæsken kunne derfor forklares ved bakteriernes anaerobe stofskifte. Trods normalt indhold i hjernebarken af stofskifteprodukter, er der fundet en markant nedsættelse af hjernens interstielle brintionkoncentration hos de syge dyr. Årsagen hertil kendes endnu ikke, men må antages at have stor betydning for den ændrede hjernefunktion.

2.6 Studier på dyr er vigtige for forståelsen af, hvordan organismen reagerer over for udefra kommende traumer. For nærmere at forstå de tilgrundliggende mekanismer er det nødvendigt at undersøge vævet på cellulært niveau. A. J. Hansen har været på studieophold ved Yale Universitet for at undersøge nervecellens ionkanaler med den såkaldte »patch-clamp« teknik. På dyrkede nerveceller er det vist at dendrittræet besidder stort set samme ionkanaltyper som dem der findes på nervecelle legemet, hvilket tidligere er blevet foreslået, og nu direkte er vist. Målingerne fortsætter i København og vil her sigte mod at karakterisere hvorledes kanalernes aktivitet påvirkes af forstyrrelse i energistofskiftet, som det ses ved patofysiologiske tilstande.

3. Arbejdsgruppe vedrørende stoftransport gennem celle- og epitelmembraner

Alle celler er omgivet af en cellemembran, som udover at udgøre en barriere, besidder evnen til at udføre såvel passiv som aktiv (energikrævende) transport af stoffer. I simple celler som f.eks. røde blodlegemer er de for stoftransporten nødvendige specifikke proteinmolekyler fordelt jævnt over cellemembranen. I modsætning hertil gælder det for de epitelceller, som findes i organismens slimhinder, at de er polariserede og besidder en asymmetrisk fordeling af transportmolekyler. De enkelte epitelceller er forbundet med deres naboceller bl.a. gennem såkaldte 'tight junctions'. Disse båndformede cellekontakter opdeler cellemembranen i en luminal membran – som typisk vender imod en af legemets hulheder – og en basolateral membran, som vender imod blodkarrene. Eftersom der findes forskel-

lige transportmolekyler i de to dele af epitelcellemembranen skabes der mulighed for en vektoriel transport af stoffer fra epitelets ene side til den anden. Arbejdsgruppen kombinerer undersøgelser af intakte epitelceller med undersøgelser af simple systemer såsom: kunstigt isolerede lever- og kirtelceller, samt membranfragmenter.

En stor del af de anvendte eksperimentelle teknikker er elektrofysiologiske: måling af membranpotentialer og -modstande med mikroelektroder, måling af intra- og ekstracellulære ionkoncentrationer ved hjælp af ionspecifikke mikroelektroder, bestemmelse af spændingsforskelle og kortslutningsstrøm dels på isolerede epitelceller med Ussing-kammer-teknik og dels på cellemembranfragmenter samt kunstige lipidmembraner indeholdende rekonstituerede ionkanaler ved 'patch-clamp' teknik. Endelig anvendes radioaktive isotoper til bestemmelse af transporthastigheder gennem celle- og epitelmembraner (V. Andersen, N. Bindslev, B. Cherksey, O. Christensen, M. la Cour, K. Eskesen, M. Folke, M. B. Hansen, P. K. Jensen, K. Stahl, Kristensen, L. Østergaard, Kristensen, B. Munck, B. Nauntofte, J. Hedemark Poulsen, L. Sestoft, T. Zeuthen).

3.1 Undersøgelser af enkelte ionkanaler

Fra den luminal cellemembran – dvs. den cellemembran som vender imod hjerneventriklerne – af oksens plexus choroideus, er det lykkedes at isolere et proteinmolekyle, der rekonstitueret i syntetiske lipidmembraner viser sig at indeholde både en kloridkanal og en kaliumkanal.

Membranproteinet kan ekstraheres ved anvendelse af en furosemid-affinitets-gel, og har en molekylvægt på 300 kD. Proteinets kloridkanal kan blokeres med furosemid, og kaliumkanalen kan blokeres med kinin (som dog i høje koncentrationer også er i stand til at blokere kloridkanalen). Ved passage af både klorid og kaliumioner på samme tid, er proteinets totale elektriske konduktans mindre end summen af konduktanserne for de enkelte ioner.

Membranproteinet er også blevet isoleret fra: hjerne- og nyrebark, hjertemuskel, tynd- og tyktarm, samt røde blodlegemer og en type cancerceller (Ehrlich ascites tumor celler). Der er holdpunkter for, at proteinet spiller en rolle i cellers volumenregulation, som til dels er baseret på evnen til at foretage en reguleret afgivelse af kalium- og kloridioner.

Med anvendelse af patch-clamp teknik er den luminal (ventrikulære) cellemembran af plexus choroideus hos ålepadden *Necturus maculosus* blevet karakteriseret mht. elektrodifusive ionbevægelser.

Der er påvist eksistensen af en kation-selektiv kanal, som besidder en konduktans på ca. 40 pS, og som udviser en beskeden grad af specificitet, idet konduktansen er ens overfor Na^+ , K^+ og Li^+ . Kanalsens åbensandsynlighed afhænger kun i ringe grad af den

elektriske spændingsforskel over membranen. Derimod aktiveres kanalen af calciumioner indenfor koncentrationsområdet 10^{-8} – 10^{-7} mol/l. Et helt specielt karakteristikum ved denne kanal er, at dens åbensandsynlighed er følsom for trykforskel over cellemembranen. Trykafhængigheden er sådan, at et overtryk på den intracellulære side af membranen åbner kanalen. Der er således tale om en mekanoreceptorkanal, hvis fysiologiske funktion må afvente yderligere undersøgelser.

I samme cellemembran er der desuden påvist eksistensen af den »store« K-kanal, som besidder en ledningsevne på ca. 200 pS. Denne fra andre celler velkendte kanal, hvis åbensandsynlighed er afhængig af såvel elektrisk spændingsforskel som intracellulær calciumkoncentration, er i den foreliggende celletype lukket under fysiologiske omstændigheder. Måske er dens funktion udelukkende at beskytte cellen imod ekstrem depolarisering.

Ved patch-clamp undersøgelser findes normalt – foruden de egentlige kanalstrømme – en DC-strøm, som traditionelt anses for at repræsentere en læk mellem membran og patch pipette. Imidlertid viser det sig, at denne DC-strøm kan nedsættes af kinin, som er en velkendt hæmmer af kaliumtransport. Endvidere udviser DC-strømmen ionsektivitet. Det er derfor sandsynligt, at DC-strømmen i virkeligheden repræsenterer en K-kanal, der ikke fremtræder som en typisk kanal af en af følgende årsager: 1) Kanalen er altid åben, 2) kanalens åbne/lukketider er ekstremt korte, 3) kanalens konduktans er så lille, at strømmen gennem den enkelte kanal er under støjtærsklen.

3.2 Kloridsekretion i tarm- og spytkirtlepiteler

Sekretionen af klorid i colon (tyktarmen) er forøget ved visse diarré-typer. Virkningen på kloridsekretionen af serotonin – der er en etableret transmitter i tarmen – er blevet undersøgt. Ved tilsætning af serotonin til serosa-siden af et isoleret tarmepitel fås en stimulation af kloridsekretionen. Der arbejdes udfra en hypotese om, at serotonin stimulerer to secondmessenger-systemer: cAMP- og fosfoinositol-systemet. Førstnævnte medfører en vedholdende stimulation, hvorimod sidstnævnte antages at ligge til grund for en forbigående stimulation af transporten. De implicerede cellulære kontrolsystemers rolle vil blive nærmere undersøgt.

Colonepitelets sekretion af klorid kan stimuleres med teofyllin – der hæmmer fosfodiesterasen og dermed øger den intracellulære koncentration af cAMP – og hæmmes med bumetanid, et diuretikum, som er i stand til at blokere visse co-transportssystemer. Kloridsekretionens afhængighed af kloridkoncentrationen giver visse holdepunkter for, at støkiometrien for cotransportøren er $1\text{Na}^+:1\text{K}^+:2\text{Cl}^-$. I tilslutning til disse undersøgelser er der gjort den interessante observation, at tilsætning af cAMP til colonepitelet kun

fører til en åbning af den til den lumenale (mukosale) cellemembran lokaliserede kloridkonduktans (kloridkanaler), når stoffet sættes til på epitelets antiluminal (serosale) side. Denne iagttagelse tyder på, at der i epitelcellernes basolaterale membraner findes et transportsystem, der tillader cAMP at trænge ind i cellerne. Dette transportsystem vil blive undersøgt nærmere.

Med relation til ovennævnte projekter er der blevet fremstillet en præparation af høj-oprensede membraner fra colonepitelcellernes basolaterale del. Ved at anvende en halv snes enzymer som markører er det lykkedes at oprense membranerne 40 gange uden nævneværdig kontaminering med mitokondrier. Et af formålene med denne metode er at forsøge at isolere den bumetanidfølsomme cotransportør, hvis eksistens i denne membranfraktion der er gode holdepunkter for.

I spytkirtlers acinusepitel foregår der også en intens sekretion af kloridioner. Ligesom i tarmepitelet er der gode holdepunkter for, at transporten af klorid ind i cellerne gennem den basolaterale cellemembran sker ved co-transport. Det har været diskuteret, hvorvidt støkiometrien for dette transportsystem er $1\text{Na}^+:1\text{Cl}^-$ eller $1\text{Na}^+:1\text{K}^+:2\text{Cl}^-$. For at belyse denne problematik er den ouabainfølsomme K^+ -influks blevet sammenlignet med den ouabainfølsomme O_2 -optagelseshastighed. Hvis K^+ udelukkende blev transporteret direkte via $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPasen}$ ville man forvente en K^+/O_2 -ratio på 12. Hvis på den anden side K^+ desuden transporteredes gennem et co-transportssystem med en støkiometri på $1\text{Na}^+:1\text{K}^+:2\text{Cl}^-$, ville dette system – der på indirekte vis drives af $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPasen}$ – yde en yderligere transport af 18K^+ , således at den totale K^+/O_2 -ratio ville blive 30. Da ratio eksperimentelt blev bestemt til 33,1, er der gode holdepunkter for, at støkiometrien er $1\text{Na}^+:1\text{K}^+:2\text{Cl}^-$.

3.3 Iontransport i øjets pigmentepitel

Øjets pigmentepitel, som befinder sig mellem den karførende choroidea og fotoreceptorerne, har i kraft af transportegenskaber betydning for opretholdelse af fotoreceptorernes ionmiljø. Ved hjælp af dobbeltløbede mikroelektroder er pigmentepitelets intracellulære aktiviteter af Na^+ og H^+ blevet bestemt. Virkningen af ouabain, en specifik inhibitor af $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPasen}$, er blevet undersøgt. Resultaterne tyder på, at der findes yderligere et transportsystem for Na^+ . Dette transportsystem er muligvis koblet til transport af HCO_3^- . En nærmere karakterisering af dette system må afvente yderligere forskning.

3.4 Levercellens volumenregulation

At leverceller besidder mekanismer, der gør det muligt at kompensere for en forøgelse af cellevolumenet, er blevet dokumenteret gennem de sidste par år. Såvel et primært fald i den extracellulære osmolaritet som en

primær stigning i den intracellulære osmolaritet udløser en forøgelse af kaliumpermeabiliteten og et elektrodifusivt tab af kalium- og kloridioner fra cellerne (efterfulgt af vand). Et eksempel er levercellers aktive optagelse af aminosyren alanin. Her bliver den intracellulære alaninkoncentration mange gange højere end den extracellulære, og det ledsagende kaliumtab har kunnet vises at være udtryk for en nedregulation af cellevolumenet. Da det glykogenedbrydende hormon glukagon vides at fremkalde et kaliumtab fra leverceller, er det nu blevet undersøgt, om der her skulle være tale om et volumenregulatorisk respons udløst af intracellulær ophobning af glukosemolekyler. Der er imidlertid ikke fundet holdepunkter for denne teori, hvorfor det må formodes at glukosen forlader cellerne lige så hurtigt som den bliver dannet efter hormonets tilsætning. Det kan nævnes, at præparation af isolerede leverceller med et højt indhold af glykogen først lykkedes, da rotternes lys-mørke cyklus blev ændret, således at de befandt sig i mørke til umiddelbart før forsøgene (rotter spiser ikke, når det er lyst).

3.5 Nyrernes funktion ved sukkersyge

De i årbogen for 1985 omtalte teknisk meget krævende studier af det tubulo-glomerulære feed-back (TGF) i nyrerne hos kunstigt diabetiske rotter er blevet videreført. Dette har konsolideret undersøgelsens hovedkonklusion: nedsat følsomhed af TGF-mekanismen ved sukkersyge som årsag til det forhøjede glomeruluskapillærtryk. I forsøgene er der nu desuden foretaget målinger af sammenhørende værdier af tryk og volumen i de afsnit af nyrekanalerne, der ligger nærmest ved Bowmans kapsel. Målingerne viser, at disse kanalers eftergivelse (compliance) er forøget med 50 % hos de diabetiske rotter. Fortolkningen heraf må afvente undersøgelsens videre forløb.

4. Den perifere koncentration af calciumioner i nerveceller

En indirekte metode til registrering af Ca^{2+} -koncentrationen lige indenfor cellemembranen har tidligere været omtalt. Metoden bygger på en Ca^{2+} -afhængig K^{+} -konduktans, hvor K^{+} -konduktansen benyttes som et indirekte mål for Ca^{2+} -koncentrationen.

Metoden har været benyttet til at undersøge indstrømningen af Ca^{2+} -ioner i snegle-nerveceller under en depolarisering. Ved at registrere K^{+} -konduktansen efter depolariseringer af forskellig varighed, har det været muligt at få et indtryk af, hvorledes Ca^{2+} -koncentrationen lige under membranen opbygges som funktion af tiden ved en bestemt depolarisering. Det har derved vist sig, at koncentrationen ikke stiger eksponentielt, men at kvadratet på koncentrationen stiger eksponentielt.

Forklaringen på denne sammenhæng må søges i det fænomen, at indstrømningen af Ca^{2+} -ionerne hæmmes af den stigende koncentration af Ca^{2+} -ioner på in-

dersiden af cellemembranen. En sådan Ca^{2+} -betinget hæmning af Ca^{2+} -indstrømningen er beskrevet for mange typer af nerveceller indenfor de senere år. Hæmningen kommer til at virke som en feed-back kontrol af den intracellulære Ca^{2+} -koncentration. Kontrollen er ret langsom. Ved hvilemembranpotentialet er tidskonstanten omkring 10 s stigende til 15-20 s ved hyperpolarisering og faldende til et minimum omkring 1 s ved depolariseringer omkring og over 50 mV (E. Colding-Jørgensen, M. Colding-Jørgensen).

Redaktionsvirksomhed:

C. Crone er redaktør ved Microvascular Research og News in Physiological Sciences (NIPS).

J. Frøkjær-Jensen er 'consultant editor' ved Tissue & Cell.

J. Funder er redaktør ved Danish Medical Bulletin.

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

M. Lauritzen er redaktør ved Cephalalgia.

Hæderspriser:

C. Crone har modtaget European Society of Microcirculation's hæderspris »Malpighi Award« og Fernströms Pris, uddelt i Lund, Sverige.

Gæster og rejser:

Wolfgang Claus fra Zoophysiolgisches Institut, Stuttgart (BRD), og Bruce Cherksey fra New York University har været på studieophold ved instituttet. Desuden: N. Andersen (Rigshospitalet), stud.med. E. Colding-Jørgensen, stud.med. M. la Cour, stud.med. A. Fuglsang, stud.med. M. B. Hansen, stud.med. N. Knudsen, L. Østergaard Kristensen (KAS Herlev), U. Meyer (Zoophysiol. Lab. A), B. Nauntofte (Københavns Tandlægehøjskole).

C. Crone har været gæsteprofessor ved INSERM Unité 82, Paris.

J. Frøkjær-Jensen har været gæsteforsker ved Laboratory of Neurobiology, Marine Biological Laboratory, Woods Hole, USA.

A. Gjedde har påbegyndt et 1-årigt ophold ved Montreal Neurological Institut, Canada.

A. J. Hansen har afsluttet sit 1½ årige ophold ved Section of Neuroanatomy, Yale University, USA.

M. Lauritzen har afsluttet sit 1-årige ophold ved Dept. of Physiology & Biophysics, New York University.

S.-P. Olesen er påbegyndt et 1-årigt studieophold ved Dept. of Pathology, Brigham and Womens Hospital, Boston, USA.

Forelæsninger efter indbydelse:

C. Crone ved Université de Strasbourg Frankrig, Eur. Conf. on Microcirc., Sverige; Amer. Soc. for Microcirc., St. Louis, USA; Hospital St. Antoine, Paris, Frankrig; Dept. Physiol., Columbia University, New

York, USA; 600 Year Anniversary Heidelberg Univ., BRD; Int. Congr. Physiol., Vancouver, Canada; 3rd Eur. Congr. Pneumology, Paris, Frankrig.

J. Frøkjær-Jensen i Biologisk Selskab, København, hos Draco, Lund, og ved University of Delaware, USA.

A. Gjedde ved 5th Conjoint Winter Meeting, Society of Nuclear Medicine, Florida og Washington DC, USA; III Reinhardtsbrunn Symposium, DDR; XXX Int. Congr. Physiol. Soc. (Vancouver, Canada) og satellitsymposium, Seattle, USA; III World Conf. Clin. Pharmacol. & Therapeut.; Stockholm, 7. Mainzer Herbsttagung über zentralnervöses Gewebe, BRD, Medizinische Gesellschaft Köln, BRD; Commission of the European Communities workshop, Köln, BRD.

A. J. Hansen ved Int. Congr. Physiol., Vancouver, Canada; University of Toronto, Canada; Sendai Forum, Japan.

M. Lauritzen ved Nat. Inst. Mental Health, Bethesda, USA; Dept. Neurol. & Radiol., Mass. Gen. Hosp., Harvard Med. School, Boston, USA; 2. Int. Workshop of Brain Imaging, Prag, Tjekkoslovakiet.

S.-P. Olesen ved Int. Congr. Physiol., Vancouver, Canada.

J. Hedemark Poulsen ved University of Liverpool, England.

T. Zeuthen ved Polytekn. Lærestanstalt, afd. Biofysik.

Publikationer:

la Cour M., Lund-Andersen, H., Zeuthen, T.: Potassium transport of the frog retinal pigment epithelium: Autoregulation of potassium activity in the subretinal space. *J. Physiol* 375, s. 461-79, England 1986.

Abbott, N.J., Bundgaard, M., Cserr, H.F.: Comparative physiology of the blood-brain barrier. Blood-brain barrier in health and disease, M. G. Rumsby, A. J. Suckling. s. 52-72, England 1986.

Bassingthwaighe, J. B., Chinard, F. P., Crone, C., Goresky, C. A., Lassen, N. A., Reneman, R. S., Zierler, K. L.: Terminology for mass transport and exchange. *Am. J. Physiol.* vol. 250, s. H539-45, USA 1986.

Bundgaard, M.: Om det strukturelle grundlag for stoftransport gennem kapillærvæggen. (Disputats). København 1986, 87 s.

→ Invaginations of the endothelial cell membrane - a possible clue to their functional significance. *Int. J. Microcirc.: Clin. & Exp.* 5, s. 209, Holland 1986.

→ Morphology of endothelial tight junctions. *Int. J. Microcirc.: Clin. & Exp.* 5, s. 172, Holland 1986.

Crone, C.: Oxygen supply to the brain. Oxygen transport in red blood cells, C. Nicolau, s. 105-17, Oxford 1986.

→ Olesen, S.P.: Autacoids and changes of capillary permeability. *Prog. appl. Microcirc* 10, s. 21-31, Basel 1986.

→ Modulation of solute permeability in microvascular endothelium. *Fed. Proc.* 45, s. 77-83, USA 1986.

→ The blood-brain barrier - a modified tight epithelium. Blood-brain barrier in health and disease, M. G. Rumsby, A. J. Suckling, s. 17-40, Chichester, England 1986.

→ Permeability for small solutes. Effects of inflammatory mediators. Microcirculation and Inflammation: Vessel Wall - Inflammatory Cells - Mediator Interaction, Symposium im Internationalen Wissenschaftsforum, s. 6, Heidelberg 1986.

Folke, M.: Nærfysiologi. *Fysiologi* 3, L. Garby, N. A. Thorn (red.), s. 69-192, København 1986.

Frøkjær-Jensen, J., Reese, T.S.: Three-dimensional organization of the plasmalemmal vesicular system in directly frozen, freeze-substituted frog mesenteric capillaries. *J. Physiol* 371, s. 84, England 1986.

→ Wagner, R.C., Andrews, S.B., Hagman, P., Reese, T.S.: Three-dimensional organization of the plasmalemmal vesicular system in directly frozen capillaries of the rete mirabile of the eel. 4th Int. Symp. on the Biology of the Vascular Endothelial Cell, s. 134, Holland 1986.

→ The plasmalemmal vesicular system in capillary endothelium. Chemical fixation versus direct freezing. *Int. J. Microcirc.: Clin. Exp.* 5, s. 194, Holland 1986.

→ The continuous capillary: Structure and function. Disputats. Herning 1986, 253 s.

Fuglsang, A., Crone, C.: Adenosine-mediated presynaptic inhibition of sympathetic innervation as an explanation of functional vasodilation in skeletal muscle. *Pflügers Arch. Suppl.* 1, Vol. 407, s. A44, Vesttyskland 1986.

→ Lomholt, M., Gjedde, A.: Blood-brain transfer of glucose and glucose analogs in newborn rats. *J. Neurochem.* 46, s. 1417-428, New York 1986.

Gjedde, A., Wong, D.F., Wagner, H.N.j.: Transient analysis of irreversible and reversible tracer binding in human brain in vivo. New perspectives in neuroimaging and in clinical neurochemistry, s. 223-235, New York 1986.

Gjerris, F., Børgesen, S.E., Schmidt, K., Sørensen, P.S., Gyning, J.: Measurement of conductance to cerebrospinal fluid outflow by the steady-state perfusion method in patients with normal or increased intracranial pressure. *Intracranial Pressure VI*, J. D. Miller, G. M. Teasdale, J. O. Towan, S. L. Galbraith, A. D. Mendelow, s. 411-16, Berlin-Heidelberg 1986.

Gyning, J., Gjerris, F., Brøndsted, H. E., Andersen, N.E.O.: CSF outflow resistance: No current model is satisfactory. *Intracranial Pressure VI*, J. D. Miller, G. M. Teasdale, J. O. Rowan, S. L. Galbraith,

- A. D. Mendelow, s. 111-17, Berlin-Heidelberg 1986.
- Jensen, P.K., Steven, K., Blähr, H., Christiansen, J.S., Parving, H.: Effects of indomethacin on glomerular hemodynamics in experimental diabetes. *Kidney Int.* 29, s. 490-95, New York 1986.
- Kretschmar, R., Landgraf, R., Gjedde, A., Ermisch, A.: Vasopressin binds to microvessels from rat hippocampus. *Brain Res.* 380, s. 325-30, Amsterdam 1986.
- Kristensen, L.Ø., Folke, M.: Effects of perturbation of the Na^+ electrochemical gradient on influx and efflux of alanine in isolated rat hepatocytes. *Biochim. Biophys. Acta* 855, s. 49-57, Holland 1986.
- Lauritzen, M., Diemer, N.H.: Uncoupling of cerebral blood flow and metabolism after single episode of cortical spreading depression in the rat brain. *Brain Res.* 370, s. 405-08, Amsterdam 1986.
- : Spreading cortical depression as a mechanism of the aura in classic migraine. *The Prelude to the Migraine Attack*, W. K. Amery, A. Wauquier, s. 134-41, England 1986.
- Mann, G.E., Møller, M., Poulsen, J.H., Wilson, S.M., Yudilevich, D.L.: Autoradiographic localization of transported neutral amino acids in epithelia of cat submandibular and sublingual salivary glands. *Cell and Tissue Research* 246, s. 353-58, Heidelberg 1986.
- Nauntofte, B., Poulsen, J.H.: Effects of Ca^{2+} and furosemide on Cl^- transport and O_2 uptake in rat parotid acini. *Am. J. Physiol.* 251, s. C175-C85, USA 1986.
- Nedergaard, M., Gjedde, A., Diemer, N.H.: The effects of hyperglycemia in experimental stroke. *Acute Brain Ischemia Medical and Surgical Therapy*, N. Battistini, P. Fiorani, R. Courbier, F. Plum, C. Fieschi, s. 47-56, New York 1986.
- Nedergaard, M., Gjedde, A., Diemer, N.H.: Focal Ischemia of the Rat Brain: Autoradiographic Determination of Cerebral Glucose Utilization, Glucose Content, and Blood Flow. *J. Cerebr. Blood Flow and Metabol* 6, s. 414-24, New York 1986.
- Nickelsen, C., Weber, T., Hansen, A., Hansen, A., Zeuthen, T.: Evaluation of a needle pH electrode for continuous tissue-pH monitoring during labor. Characteristics during acidosis in the rat. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 24, s. 459-66, Irland 1986.
- Olesen, S., Crone, C.: Substances that rapidly augment ionic conductance of endothelium in cerebral venules. *Acta physiol. Scand* 127, s. 233-41, Sverige 1986.
- : Rapid increase in blood-brain barrier permeability during severe hypoxia and metabolic inhibition. *Brain Res* 368, s. 24-29, Amsterdam 1986.
- : Oxygen radicals induce rapid permeability increase in brain venules. *Int. J. Microcirc. Cling. Exp.* 5, s. 230, Holland 1986.
- : Chemically induced reversible increase in ionic permeability of cerebral microvessels. *Proc. IUPS* 16, s. 356, 1986.
- Smaje, L.H., Poulsen, J.H., Ussing, H.H.: Evidence from O_2 uptake measurements for $\text{Na}^+ \cdot \text{K}^+ \cdot 2 \text{Cl}^-$ co-transport in the rabbit submandibular gland. *Pflügers Arch.* 406, s. 492-96, Vesttyskland 1986.
- Sørensen, P.S., Gyiring, J.: Effect of cerebroventricular infusion of vasopressin on intracranial pressure, blood pressure and plasma vasopressin. *Intracranial Pressure VI*, J. D. Miller, G. M. Teasdale, J. O. Rowan, S. L. Galbraith, A. D. Mendelow, s. 502-06, Berlin-Heidelberg 1986.
- Wong, D.F., Gjedde, A., Wagner, H.N., Dannals, R.F., Douglass, K.H., Links, J.M., Kuhar, M.J.: Quantification of neuroreceptors in the living human brain. II. Inhibition studies of receptor density and affinity. *J. Cerebr. Blood Flow and Metabolism* 6, s. 147-53, New York 1986.
- , Gjedde, A., Wagner, H.N.: Quantification of receptor density in the living human brain. I. Irreversible binding. *J. Cerebr. Blood Flow and Metabolism* 6, s. 137-46, New York 1986.
- , Wagner, H.N.j., Links, J.M., Kuhar, M.J., Gjedde, A.: Human brain receptor distribution. *Science* 232, s. 1269-71, USA 1986.
- , Gjedde, A., et al.: Positron emission tomography reveals elevated D2 dopamine receptors in drug-naïve schizophrenics. *Science* 234, s. 1558-63, USA 1986.
- Zeuthen, T., Christensen, O.: Exit mechanisms for K^+ and Cl^- in leaky epithelia. *Renal Physiol.* 9, s. 91, Basel 1986.

J. Hedemark Poulsen

2. Medicinsk-fysiologisk Institut B

Historie:

Oprettet 1. august 1964 (med begrænset annum).

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

Juni 1965 tildelt midlertidige og egne lokaler i Juliane Mariesvej 26, 1. sal (villaen) og okt. 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 Instituttet, 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:

VIP: Antal årsværk: 9,6.

Afdelingsleder: lektor Gorm Wagner.

Lektorer: H. Galbo, F. Gjedde, S. Nybo Rasmussen, P. Sejrnsen, J. Vinten, G. Wagner.

Seniorstipendiat: B. Sonne, K. Joensen Mikines.

Kandidatstipendiater: M. Kjær, T. Ploug, J. Vissing.

TAP: Antal årsværk: 12,4.

Heltidsbeskæftigede: 7. 32 timer ugtl: 1. 24 timer: 1. 22,86 timer: 1. 20 timer: 4. 17,14 timer: 1. Praktikant: 1.

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.

1. Muskelaktivitets indflydelse på stofskiftet

1.1 Projektgruppe omhandlende relationen mellem fysisk aktivitet og insulins sekretion og virkning på glukosemetabolismen hos mennesker

Vi har gennemført tre eksperimentelle studier: Insulins sekretion og virkning er med hyper- og euglykæmiske clamp-teknikker blevet bestemt før og efter 7 dages sengeleje hos unge raske forsøgspersoner. Vi fandt, at sengeleje (fysisk inaktivitet) har virkninger, der er lige modsat de virkninger, vi tidligere har fundet, at fysisk træning har: Inaktivitet nedsætter vævenes insulinfølsomhed og øger betacellernes glukosestimulerede insulinsekretion. Ved kateterisation af a. og v. femoralis kunne det godtgøres, at effekten af inaktivitet er lokaliseret til skeletmuskulaturen. I andre kateterisationsforsøg kunne vi ved sammenligning af fund fra et forud arbejdende og et forud hvilende ben tilsv. konkludere, at den øgning af insulineffekt, som ses ved helkropsmålinger efter akut fysisk aktivitet, er lokaliseret til de aktiverede muskler.

1.2 Projektgruppe omhandlende de cellulære mekanismer bag insulins og kontraktile aktivitets fremning af membrantransporten af glukose i muskulatur

Vi har været ude af stand til i muskulatur at genfinde det i fedtvæv observerede (og måske artefakt betingede) forhold, at insulinstimulering medfører en translokation af glukosetransporterende protein fra intracellulære depoter til plasmamembranen. Vi har imidlertid opnået et positivt gennembrud, der har tilladt os at

fremsætte den hypotese, at såvel insulin som muskelkontraktioner øger glukosetransporten i skeletmuskulatur ved at foranledige en lateral diffusion af glukosetransportører fra specifikke depotsteder i plasmamembranen (caveolae). Den eksperimentelle baggrund herfor er et studie, i hvilket det lykkedes os at fremstille en meget ren plasmamembranvesikelpopulation ud fra rottemuskulatur. I denne bestemtes glukosetransport ved equilibrium exchange betingelser. Vi fandt nu, at ligevægtsfordelingsrummet for D-glukose var større, såfremt muskulaturen havde været stimuleret med insulin eller kontraktioner, end såfremt den ikke havde, og at der var additiv effekt af de to stimuli. Disse fund er forenelige med, at flere vesikler efter stimulation bliver udstyret med glukosetransporterende protein. Øgede ligevægtsfordelingsrum kan ikke forklares ved, at eksisterende transportører øger »turn-over-number«, og vores fund giver således et solidt bevis for en funktionel rekruttering af glukosetransportører ved stimulering af glukosetransport. Udviklingen af vesikelpræparationsteknikken repræsenterer også et gennembrud derved, at den muliggør detaljeret fysiologisk og biokemisk karakterisering af de ved kontraktion og insulin rekrutterede glukosetransportører. Ud over den beskrevne undersøgelse har vi belyst effekten af henh. træning og immobilisering på glukosetransportkapaciteten i (isoleret) skeletmuskulatur. Som de første har vi vist, at træning øger såvel den insulin- og den kontraktionsinducerede glukosetransportkapacitet. Omvendt blev disse kapaciteter i nogle, men ikke alle muskelfibertyper reduceret under inaktivitet.

1.3 Projektgruppe, i hvilken det i dyreeksperimenter undersøges, hvorvidt autonom neuroendokrin sekretion og deraf følgende substratmobilisering er »feed-back« eller »feed forward« styret

I overensstemmelse med vor teori om en »feed forward« styring af substratmobiliseringen under muskelarbejde har vi i sammenligning med kontrol dyr fundet højere leverglykogennedbrydning og glukoseproduktion hos rotter, der efter en faste-refeeding procedure havde øget leverglykogenkoncentration. Dette til trods for at højt leverglykogen var ledsaget af høj plasma insulin og glukose.

1.4 Projektgruppe, i hvilken det i humanundersøgelser undersøges, hvorvidt mobilisering af substrat fra energidepoter er snævert relateret til substratforbrug eller ej, og hvorvidt træning resulterer i udvikling af »sportsbinyre-maru«

Det er lykkedes os at give det hidtil mest direkte bevis for motoriske centres direkte involvering i udløsning af hormonsrespons og substratmobilisering under arbejde: vi lod raske arbejde under delvis kurarisering. Eftersom kurare svækker musklerne, føltes et givet ydre arbejde vanskeligere og nødvendiggjorde sandsynlig-

vis en større aktivitet i motoriske hjernecentre end i kontrollforsøg. Denne formodede øgede aktivitet i motoriske centre var ledsaget af højere koncentrationer af ACTH, GH, adrenalin og noradrenalin i plasma og af hurtigere stigning i glukoseproduktion end i kontrollforsøg. Andre undersøgelser, i hvilke vi gennemførte identiske arbejdsydelser med og uden epidural anæstesi, der blokerede afferente impulser fra den arbejdende muskler, pegede på aktivering af det autonome neuroendokrine system også fra musklerne. Vi har endv. i humane forsøg med stimulering af adrenalinsekretionen v.h.a. henh. hyperkapni, hypoxi og glukagon underbygget vor teori om, at træning medfører en øget adrenalinsekretionskapacitet. Til støtte herfor har vi hos trænede rotter også fundet, at deres binyremarv bestemt ved morfometri er større end deres ikke-trænede søskendes (H. Galbo, K. Mikines, B. Sonne, F. Dela, T. Ploug, B. Stallknecht, J. L. Nielsen, T. Ohkuwa, J. Vissing, M. Kjær).

2. Renfremstilling og identifikation af det insulin-bindende alfa-et serumglobulin

Efter indsprøjtning af radioaktivt insulin vil en del af radioaktiviteten bindes til et serumprotein, der under elektroforese vandrer som et alfa-et globulin.

For at kunne belyse stoffets fysiologiske betydning er det nødvendigt at renfremstille det, dels for at fremstille antistoffer, så man kan måle stoffet i fysiologiske mængder v.h.a. immunologiske metoder, og dels for at kunne karakterisere stoffets sammensætning efter partiel nedbrydning.

2.1 Som nævnt i tidligere årsrapporter er der udarbejdet en metode til fremstilling af det insulinbindende alfa-et globulin fra humant plasma. Fremgangsmåden er i årets løb blevet modificeret for at søge at nedsætte denatureringsgraden af slutproduktet. Med denne metode er der fremstillet en plasmaproteinfraktion, der er blevet anvendt til antistofdannelse på kaniner og til undersøgelser i laboratoriet.

2.2 Et væsentligt fremskridt i det forløbne år til bedømmelse af rensningsgraden af proteinet har været kombinationen af polyakrylamidelektroforese med overførsel af de adskilte proteiner til nitrocellulosemembraner (elektroblotting). Da det søgte protein er et svagt immunogen, og da antistoffer mod det ofte ikke er immunprecipiterende, og da andre antistoffer til belysning af dets sammensætning, som antistoffer mod insulin og insulins komponenter A og B kæderne sjældent er det, er det værdifuldt at råde over en metode, der v.h.a. sekundære antistoffer kan påvise immunologisk identitet.

2.3 Med denne teknik er den isolerede proteinfraktion søgt karakteriseret, dels med proteinfarvninger og dels

med immunologiske farvninger. Det har vist sig, at fraktionen består af to til tre komponenter, hvoraf den ene er dominerende, de andre mere variable i mængde og af lavere molekylvægt og rimeligvis nedbrydningsprodukter af det dominerende protein. Med fedtvævsmetoden er det fundet at alle tre komponenter besidder insulin-lignende aktivitet (F. Gjeldede).

3. Nyrens rolle i regulationen af extracellulærvolumen, herunder specielt betydningen af humorale faktorer for det renale response på ændringer i blodvolumen

Hovedmålet er fortsat at klarlægge de humorale og nervøse faktorer, som medierer nyrens svar på isotone (blod-) volumenændringer. Den anvendte dyreeksperimentelle model indbefatter en extracorporal vaskulær shunt fra nyre- til halsvene, som tillader fortløbene, nøjagtig kvantitering af nyrens gennemblødning samt styring af dyrets (intracorporale) blodvolumen.

For ca. eet år siden måtte vi opgive at undersøge vort hidtidige forsøgsobjekt, kattenyren, dels fordi overgangen til brug af destinationsopdrættede dyr havde medført en voldsom prisstigning på katte, dels som følge af, at kvaliteten af de opdrættede dyr efterhånden blev uacceptabelt ringe. Vi har i det forløbne år udviklet en forsøgsmodel, baseret på brug af rotter, som, bortset fra oplysninger om den regionale nyrefunktion, i det væsentlige giver tilsvarende muligheder som kattermodellen.

I en foreløbig forsøgsrække, hvor blodvolumen akut øges med ca. 20 %, ses det velkendte renale response i form af øget gennemblødning, vand- og natriumudskillelse m.v.; herudover har vi, med brug af inulin og lithium som indikatorstoffer, påvist en signifikant hæmning af den proximale reabsorptions-hastighed, såvel absolut som fraktionelt i forhold til den glomerulære filtrations-hastighed. Betydningen af det sympato-adrenale system, atrial natriuretisk faktor m.m. for dette response undersøges nærmere (S. Nybo Rasmussen).

4. Undersøgelser over diffusion, blodgennemstrømning og hudens stofskifte

4.1 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 hjertemusklatur. De sidste undersøgelser er udført i samarbejde med Stig Haunsø. Diffusionsforsøg på Agar er tillige udført i samarbejde med Ulla Ribøl, Ulla Møller.

4.2 I samarbejde med Poul Jaszczak er udført en række målinger m.h.p. at vise, at epidermis membranen har betydning ved måling med en O₂-elektrode til transcutan O₂ måling. Desuden er hudens metaboli-

ske hastighed bestemt ved disse undersøgelser. Liggende undersøgelser er udført i laboratoriet af Henrik Røgind, Frank Schiødt og Morten Storgaard (P. Sejrsen).

5. Den molekulære baggrund for insulins regulation af fedtcellers glucosepermeabilitet

V.h.a. homogenisering og oprensning af vesikulære membranfraktioner er det påvist, at insulinstimulation af fedtceller bevirker, at et integralt membranprotein, som medierer passiv transport af glucose i de fleste af organismens celler, findes i højere koncentration i en plasmamembran-beriget fraktion, og tilsvarende i en lavere koncentration i en anden subcellulær fraktion, som kun indeholder beskedne aktiviteter af markørenzymer for plasmamembran.

5.1 For at identificere de membranstrukturer i fedtceller, som ovennævnte glucosetransportørholdige fraktioner stammer fra, er – i samarbejde med J. Trannum Jensen, Med. anat. Inst. C, og O. J. Bjerrum, Proteinlaboratoriet, – påbegyndt udvikling af nye teknikker til isolering af plasmamembraner fra fedtceller. Disse teknikker, der som første trin har fastklæbning af cellerne til en polylysinbeklædt overflade, synes at gøre det muligt at korrelere ultrastruktur og funktion af forskellige, hidtil uudforskede membrankomponenter.

5.2 I samarbejde med K. Christiansen og J. Carlsen, Biokem. Inst. C, er påbegyndt forsøg på at afgøre, om oprensede insulinreceptorer kan fungere efter inkorporation i intakte fedtcellers membran (J. Vinten).

6. Genitalfysiologiske undersøgelser

6.1 In vitro model: Corpus cavernosum, glat muskel fra gris anvendt som model for farmakologiske studier (kirtelekstrakter, serotonin, VIP, papaverin, etc.) m.h.p. øget forståelse af erektions-fysiologi og patofysiologi. Elektronmikroskopiske studier, i samarbejde med lektor H. Schmalbruch, Neurofysiol. Inst., og membranfysiologiske studier i samarbejde med lektor J. Skydsgaard, Inst. for Almenfysiologi, af samme væv.

6.2 Ørekammerkanin-model. Med tidligere udarbejdet metode til afledning af elektrisk aktivitet fra transplanteret glat muskulatur er det lykkedes at registrere elektrisk aktivitet i transplanteret corpus cavernosum i kaninmodellen.

6.3 EMG-studier på mænd under ejakulation har vist, at tværstribet muskulatur har aktivitet længe efter selve ejakulationen.

6.4 Effekten af 25 µg oestradiol på den postmenopausale vaginallimhinde i løbet af få dage ændrer va-

ginas pH og øger væskedannelsen. Der er ikke større ændring i den vaginale blodgennemstrømning med denne dosering (G. Wagner).

Anden virksomhed:

H. Galbo: Bedømt 2 disputatser ved Københavns Universitet. Arrangeret satellitsymposium for IUPS i Toronto.

M. Kjær: Underviser ved univ.kursus i idrætsmedicin, Lunds Universitet, Sverige.

P. Sejrsen: Opponent ved disputatsbedømmelser og mundtlige forsvar: Københavns Universitet: Jørgen Bojsen, »Investigations of Portable Cadmium Telluride (CdTe(CI)) Detectors for Clinical Studies with Radioactive Indicators«, 17.1.1986. Jens H. Eickhoff, »Local regulation of subcutaneous blood flow and capillary filtration in limbs with occlusive arterial disease«, 26.3.1986. Marianne M. Hertz, »Glukose-transport over blod-hjerne barrieren«, 17.6.1986.

G. Wagner: Konsulent for: NIH, Bethesda, USA; Research Council of Israel; Meninger Foundation, Topeka, Kansas, USA. President Elect for International Society of Impotence Research.

Udgivervirksomhed:

H. Galbo: Medredaktør af »J. Applied Physiology« og »Int. J. Sports Medicine«.

Gæsteforelæsninger:

H. Galbo: Arizona State Univ., Univ. of California, Berkeley, Univ. of Wisconsin, Milwaukee, Yale Univ., og ved UNESCO kursus i Athen.

M. Kjær: Stanford Univ., Univ. of California, Berkeley, Veterans Administration Hospital, Dept. of Cardiology, Lennox Hill Hospital, Inst. of Sports Medicine and Athletic Trauma, New York, Brooklyn College, The City Univ. of New York, Univ. of Wisconsin-Milwaukee, USA.

K. Joensen Mikines: Univ. of Toronto, Yale Univ., samt gæsteforelæser ved Satellite Symp. of the Int. Union of Physiol. Sciences, Toronto: Human adaptation to prolonged activity.

B. Sonne: Univ. of Wisconsin-Milwaukee, USA.

G. Wagner: San Antonio, Texas, USA, Berlin, Herlev, Oslo, Göteborg, Bruxelles, Prag, Baltimore, Kansas City, Leiden, Endokrinol. Selskab, København, Sao Paolo, Rio de Janeiro.

Gæster og rejser:

Tetsuo Ohkuwa, Ph.D., Nagoya Inst. of Technology, Japan.

Bokdan Semiginovsky, prof. of physiology, Charles Univ., Prag.

Roy Levin, Ph.D., Reader, Dept. of Physiology, University of Sheffield, UK.

G. Wagner: studieophold ved Dept. of Urol. Research, Univ. of California, San Francisco, USA (fe-

bruar); Sir Ian McFarlane Visiting Professorship, Sydney og Brisbane, Australien (juli).

Publikationer:

Farrell, P.A., Mikines, K.J., Sonne, B., Bach, F. W., Galbo, H.: Plasma beta endorphin immunoreactivity: Effects of sustained hyperglycemia with and without prior exercise. *Life Sciences* 39, s. 965-71, USA 1986.

Galbo, H., Richter, E.A., Sonne, B.: On the accuracy of fuel mobilization in exercise. *Biochemistry of Exercise*, B. Saltin (ed.), s. 223-26, Champaign, Illinois 1986.

-, Richter, E.A.: Introduction. *Scand. J. Sports Sci.* 8, s. 2, Finland 1986.

-, Autonomic Neuroendocrine Responses to Exercise. *Scand. J. Sports Sci.* 8(1), s. 3-17, Finland 1986.

-, Kjær, M., Richter, E., Sonne, B., Mikines, K.J.: The effect of exercise on Norepinephrine and epinephrine responses with special reference to physical training and metabolism. *The Sympathoadrenal System. Alfred Benzon Symposium 23*, N. Juel Christensen, O. Henriksen, N. A. Lassen, s. 174-87, København 1986.

-, The Hormonal Response to Exercise. *Diabetes Metabolism Reviews* Vol. 1, No. 4, s. 385-408, USA 1986.

-, Sonne, B., Vissing, J. Kjær, M., Mikines, K., Richter, E. A.: Lack of accuracy of fuel mobilization in exercise. *Biochemical aspects of physical exercise*, G. Benzi, L. Packer, N. Siliprandi, s. 221-34, Amsterdam 1986.

-, Motion. *Miljømedicin*, Philippe Granjean, s. 237-43, København 1986.

Henriksen, O., Sejrsen, P., Lassen, N.A.: Chapter 2: Blood flow rates measured by kintetic principles. *The Circulatory System. Measurement in Medicine Series, Volume 1*, Derek G. Cramp, Ewart R. Carson (eds), s. 46-113, London, Sydney 1986.

Hilsted, J., Richter, E.A., Madsbad, S., Tronier, B., Christensen, N.J., Hildebrandt, P., Galbo, H., Damkjær, M.: Increased metabolic sensitivity towards adrenaline in diabetic autonomic neuropathy. *Clinical Physiology* 5, suppl. 5, s. 72-73, Oxford 1985.

Jaszczak, P., Sejrsen, P., Sørensen, P.R.: "Skin blood flow measured by ^{133}Xe washout and by heat washout during skin pO_2 measurement". *Continuous Transcutaneous Monitoring '83rd International Symposium*, s. 1, Zürich / Switzerland 1986.

Kjeldsen, K., Richter, E.A., Galbo, H., Lortie, G., Clausen, T.: Training increases the concentration of (^3H) ouabain-binding sites in rat skeletal muscle. *Biochimica et Biophysica Acta* 860, s. 708-12, Holland 1986.

Kjær, M., Farrell, P.A., Christensen, N.J., Galbo, H.: Epinephrine secretion and glucoregulation in exer-

cising athletes. *Acta Physiologica Scandinavica* 126, 3, s. A7, Sverige 1986.

-, Farrell, P.A., Christensen, N.J., Galbo, H.: Enhanced epinephrine response and inaccurate glucoregulation in exercising endurance trained athletes. *Med. Sci. Sports Exercise* 18, 2, s. 195, USA 1986.

-, Galbo, H., Secher, N.H.: Partial neuromuscular blockade and cardiovascular and catecholamine responses to maximal dynamic exercise in man. *Acta Physiologica Scandinavica* 128, 1, s. A64, Sverige 1986.

-, Secher, N.H., Galbo, H.: Sympathoadrenal response and glucose turnover in man exercising during neuromuscular blockade. *Acta Physiologica Scandinavica* 128, 1, s. A63, Sverige 1986.

-, Farrell, P.A., Christensen, N.J., Galbo, H.: Increased epinephrine response and inaccurate glucoregulation in exercising athletes. *Journal of Applied Physiology* 61, 5, s. 1693-1700, USA 1986.

Levin, R.J., Wagner, G.: Absorption of menstrual discharge by tampons inserted during menstruation: Quantitative assessment of blood and total fluid content. *British Journal of Obst. & Gyn.* 93, s. 765-72, London 1986.

Levin, R.L., Wagner, G.: THR and vaginal blood flow - effects in conscious women and anaesthetized sheep. *Journal of Physiology* April 1986, s. 97, London 1986.

Mikines, K.J., Sonne, B., Galbo, H.: Glucose dose response curve for plasma insulin in trained man - effect of 5 days of detraining. *Acta Physiologica Scandinavica* 128,(1), s. 31, Sverige 1986.

-, Sonne, B., Galbo, H.: Effect of acute exercise and detraining on insulin sensitivity and responsiveness in trained man. *Acta physiologica scand.* 128 (1), s. 32, Sverige 1986.

-, Sonne, B., Richter, E.A., Galbo, H.: Route of administration of Pentobarbital affects activity of liver glycogen phosphorylase. *Journal of Applied Physiology* 61, s. 804-06, USA 1986.

Ohkuwa, T., Ploug, T., Vissing, J., Galbo, H.: Glucose transport in disused limb muscles at rest and during exercise. *Acta Physiol. Scand.* 128, No. 1, s. 30A, Sverige 1986.

Ohkuwa, T., Vissing, J., Galbo, H.: The effect of prior immobilization on glucose transport in exercising skeletal muscles. *Diabetologia* 29, s. 605A, Vesttyskland 1986.

Rasmussen, S.N., Andersen, J.S., Warberg, J., Nielsen, B.E.: Humorally mediated changes in regional renal blood flow and filtration rate in response to blood volume expansion. *Renal Physiology* 9/1-2, s. 85-86, Schweiz 1986.

-, Andersen, J.S., Nielsen, B.E., Knigge, U.: The role of circulating catecholamines in the renal response to blood volume expansion. *Acta Physiolo-*

- gica Scandinavica 128/1 (abstrakt), s. C6, Stockholm 1986.
- Richter, E.A., Galbo, H.: Diabetes, Insulin and Exercise. Sports Medicine 3, s. 275-88, New Zealand 1986.
- , Mikines, K.J., Kiens, B.: Exercise increases insulin sensitivity and responsiveness of glucose uptake in human muscle. Acta Physiologica Scandinavica 128, s. 11A, Oxford 1986.
- , Mikines, K.J., Galbo, H.: Human adaptation to prolonged activity. Ugeskrift for Læger 42, s. 2694-95, København 1986.
- , Sonne, B., Ploug, T., Kjær, M., Mikines, K.J., Galbo, H.: Regulation of carbohydrate metabolism in exercise. Biochemistry of Exercise VI, Bengt Saltin (ed.), s. 151-66, Champaign, Illinois, USA 1986.
- , Galbo, H.: High glycogen levels enhance glycogen breakdown in isolated contracting muscle. Journal of Applied Physiology 61, s. 827-31, USA 1986.
- Vissing, J., Sonne, B.: Relationship between glucose production and demand in running rats. Acta Physiol. Scand. Vol. 126, No. 3, s. 6A, Sverige 1986.
- , Sonne, B.: Metabolic response to glucose infusion in running rats. Acta Physiol. Scand. Vol. 126, No. 3, s. 7A, Sverige 1986.
- Winder, W., Galbo, H.: Hormonal Influence on the Liver during Exercise. Scand. J. Sports Sci. 8 (1), s. 27-33, Finland 1986.

2a. Medicinsk-fysiologisk Institut B, afdelingen, Juliane Mariesvej 30

Stab:

Afdelingsleder, lektor Poul-Erik Paulev.

I årets forskningsarbejde har deltaget en række gæsteforskere, hvis navn for størstedelen er anført i publikationslisten samt nedenfor under forskningsvirksomhed. Det drejer sig om inden- og udenlandske forskere med ansættelse udenlandske forskere med ansættelse uden for instituttet samt om videnskabeligt arbejdende studenter.

Forskningsvirksomhed:

De væsentligste projekter søger at belyse kontrolmekanismer for respiratoriske og kardiovaskulære reaktioner. Til udløsning af disse reaktioner har vi anvendt muskelaktivitet af forskellig type samt vejrholdning (apnoe) med eller uden dykning.

1. Kontrolmekanismer for kardiovaskulære og respiratoriske reaktioner under Valsalvas og Muellers manøvrer
Reaktioner under dykning og svømmning. Undersøgel-

serne er udført i Tokyo ved Chiba Universitet i samarbejde med professor Honda og hans stab. De indvundne data bearbejdes i København.

2. Kontrolmekanismer for kardiovaskulære og respiratoriske reaktioner under muskelaktivitet

Nogle af undersøgelserne er udført i Tokyo i 1986. Størstedelen af projektet er planlagt udført på Hokkaido Universitet med professor Miyamoto og hans stab i 1987, samt i København i 1988 og 89.

3. Hjertets perfusionsforhold hos dykkedyr

Ductus arteriosus persistens anses for at spille en særlig rolle hos hvaler. Nogle patofysiologiske undersøgelser er allerede foretaget, men vi samler flere data.

4. Præcisionsidræt

Sammen med J Ladefoged, J. P. Sørensen, P. Kruse og U. Nielsen har jeg afsluttet projektet og resultaterne er offentliggjorte i artiklen: »Beta-blockade used in precision sports: Effect on pistol shooting performance«. J APPL. Physiol 1986 61:417-420.

5. Beta-endorfiner

Sammen med F. Bach, M. Fenger, R. Jordal, P. Kruse arbejdes videre på virkningsmekanisme og mulige rolle af disse substanser.

Kursus i brugervenlig EDB

Vi har afholdt det 3. kursus i UNI.Cs regie, og den undervisning vil frem over blive givet af UNI.C og andre.

Redaktionel virksomhed:

I årets løb har jeg fungeret som referent for amerikanske og kanadiske fysiologiske tidsskrifter.

Publikationer:

- Kruse, P., Ladefoged, J., Nielsen, U., Paulev, P., Sørensen, J.P.: Beta-Blockade used in precision sports. Journal of Applied Physiology Vol. 61, No. 2, s. 417-20, USA 1986.
- , Paulev, P., Nielsen, U.: Brug af datamat-center i forskning – et alternativ til den lokale mikrodata-mat. Ugeskrift for Læger 148/51, s. 3458-60, København 1986.
- , Paulev P.-E., Nielsen, U.: Introduktionskursus i brugervenlig EDB for medicinstuderende. 2. oplag. UNI.C. København 1986.
- Paulev, P., Thale, M.: 9th International Symposium on underwater and hyperbaric physiology. Ugeskrift for Læger 149/1, s. P27, København 1986.
- , Thale, M.: Workshop on Decompression sickness. Ugeskrift for Læger 148/48, s. 3232-33, København 1986.

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 Panum-institutets bygning 12, etage 2 og 3.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 8,75.

Professor: N. A. Thorn.

Lektorer: P. Bie, J. J. Holst, afdelingsleder J. Madsen, M. Treiman, H. Vilhardt, J. Warberg.

Kandidatstipendiater: F. Baldissera, K. Sander Jensen.

TAP: Antal årsværk: 10,06.

A. M. Bruun, B. Lynderup Christensen, B. Dalgaard, T. Eidsvold, E. D. Engberg, T. Hansen, K. Karlsen, I. Kjeldsen, K. Klausen, E. Larsen, N. W. Mortensen, I. Pedersen, L. Rabenhøj, G. L. Thaarup.

Forskningsvirksomhed:

Institutets hovedforskningsområde er regulationsfunktioner, udøvet af signalstoffer af polypeptidnatur, især a) sådanne hormoner (ekstracellulære signalpeptider), som frigøres fra hjernens hypothalamusdel eller fra mavetarmkanalen og b) intracellulære signalpeptider, der er reguleret af calcium-ioner. Man studerer for hormonernes vedkommende, hvorledes stoffernes dannelse og frigørelse sker, herunder omdannelse af hormonforstadier til mindre molekyler samt regulation heraf og på intracellulært niveau ved selve frigørelsesstedet i nerveenderne (stimulus-sekretionskobling). I disse sidste processer indgår intracellulære signalpeptider. For visse hormoner eller analoge heraf undersøges yderligere disses cirkulerende tilstandsfarm, deres omsætning og virkninger (virkningsmekanisme) under forskellige forhold.

Desuden arbejdes der med problemer omkring regulation af fedtsyremobiliseringen samt med dykkermedicin.

En bredere baggrund for en stor del af forskningsvirksomheden er beskrevet i tidligere udgaver af årbogen (se fx 1977-udgaven, side 110-112). Her skal derfor kun gives en summarisk beskrivelse af årets aktivitet.

1. Fysiologisk-biokemiske mekanismer ved syntese og intracellulær færdiggørelse af regulatoriske peptider, samt ved deres frigørelse

Det antidiuretiske hormon (vasopressin) og det meget nært beslægtede hormon oxytocin, som hører til de

længst kendte regulatoriske peptider, anvendes som model. De syntetiseres som højmolekylære forstadier i nervecellers kerneområde. Det søges klarlagt, hvorledes hormonforstadiernes færdiggørelse sker i de intracellulære partikler, neurosekretkornene, ved enzymatiske reaktioner, hvis regulation især studeres, og hvorledes hormonerne herfra i færdig form frigøres til blodbanen ved komplekse fysiologisk-biokemiske processer, der også er reguleret.

Årets arbejde kan resumeres på følgende måde:

1.1 Aminosyresammensætningen af det højmolekylære vasopressinforstadium hos marsvin

I et samarbejde med professor Achters gruppe (Lab. de Chemie-Biologique, Paris Universitet) har vi klarlagt aminosyresammensætningen af forstadiet til vasopressin, neurofysin og copeptid hos marsvin. Molekylet viser i den C-terminale del en meget interessant afvigelse fra tilsvarende forstadier fra andre dyr (Acher et al., Sunde, N. A. Thorn).

1.2 Regulation af den enzymatiske færdiggørelse (processing) af regulatoriske neuropeptider ved spaltning fra højmolekylære forstadier

Vi har påvist, at kobber, zink og jern, som spiller væsentlige roller i det såkaldte amidningsenzym (og i carboxypeptidases) funktion, findes i høje koncentrationer i sekretkornenes membran, dvs. det strategisk rigtige sted for deres aktivitet, medens koncentrationen i sekretkornenes indre er betydeligt lavere. Koboltioner kunne ikke påvises i sekretkornene. Ascorbinsyre, som er en vigtig co-faktor for amidningsenzymet, optages i sekretkornene ved en passiv proces. Også dehydroascorbinsyre kan optages, endda hurtigere end ascorbinsyre.

Det er yderligere vist, at ascorbinsyre optages over nerveendernes plasmamembran ved en aktiv proces, påvirkelig af natrium og glucose, der kan styres (reguleres) af hormonerne glucocorticoider og trijodthyronin. Dehydroascorbinsyre optages meget langsomt over plasmamembranen. Herved kan man forklare den følsomhed, amidningsenzymet viser overfor forskellige endokrine og farmakologiske påvirkninger.

En række undersøgelser over mulige mekanismer ved disse regulationer er foretaget. Marsvin er ikke selv i stand til at danne ascorbinsyre. Vi har vist, at intracardialt injiceret ascorbinsyre hos marsvin optages med næsten samme hastighed til neurohypofysen som til pars intermedia af hypofysen (O. Farver, Danmarks Farmaceutiske Højskole, stud.med. C. Jeppesen, stud.med. Fl. Nielsen, N. A. Thorn).

1.2.1 I andre forsøg har vi påvist, at mærket ascorbinsyre optages til sekretkorn fra pars intermedia fra køers hypofyse ved en mekanisme, som tilsyneladende er den samme som foregår ved optagelsen til sekretkorn fra neurohypofysen, medens optagelsen til celler fra

pars intermedia afviger fra optagelsen over plasmamembranen i neurohypofysen. Optagelse i bugspytkirtlen er lav, både efter intracardial injektion hos marsvin og til isolerede celler fra bugspytkirtler hos rotter. Der synes således at være betydelige forskelle i optagelsesmekanismen for ascorbinsyre. Dette kan stemme med forskellige aktiviteter af processing enzymer i de forskellige væv (T. Matsumoto, gæsteforsker, N. A. Thorn.)

1.3 Calcium-calmodulin-proteinkinase systemets rolle i frigørelsesmekanismen

Calmodulin spiller en vigtig rolle som intracellulært signalpeptid. De i årbogen for 1985 nævnte studier over calmodulin-bindende proteiner på cytoplasmassiden af peptidhormonholdige sekretkorn er blevet fortsat. I en række forsøg har vi påvist en stærkt hæmmende effekt af spermidin på den stimulerede frigørelse af vasopressin i et system af superfunderede rotneneurohypofyser. Mekanismerne undersøges nærmere.

1.4 Præterminal modulation af frigørelsen af vasopressin

En række undersøgelser sigter mod klarlægning af en eventuel rolle af vasoaktivt intestinallyt polypeptid (VIP) på ovennævnte modulation, samt dets eventuelle co-eksistens med vasopressin i sekretoriske granula mm (B. Bardrum, J. Fahrenkrug, Bispebjerg Hospital, N. A. Thorn).

2. Fysiologisk-biokemiske mekanismer involveret i stimulus-sekretions kobling i eksternt secernerende væv

Dr. T. Matsumoto (gæsteforsker) og N. A. Thorn har udarbejdet en ny metode til perfusion af isoleret pankreas hos rotter. I samarbejde med professor H. Lüllmann, Farmakologisk Institut, Kiels Universitet, er det påvist, at stoffet gentamycin (et antibiotikum), som fjerner et lag af calcium på cellernes yderside, stærkt hæmmer sekretionen af vasopressin fra isolerede neurohypofyser, men ikke sekretionen af amylase fra perfunderet isoleret pankreas eller fra isolerede pankreasceller. Fundene passer med en forskellig opfattelse af stimulationscalcium i de to systemer (H. Lüllman, T. Matsumoto, N. A. Thorn).

3. Perifere effekter af oxytocin og vasopressin

3.1 Oxytocins virkning på livmodermuskulens celler

Bindingen af tritieret oxytocin til specifikke receptorer er undersøgt på isolerede plasma membraner fra celler fra livmodermuskulens hos rotter. Det er blevet påvist, at bindingen in vitro ikke påvirkes af tilstedeværelsen i mediet af prostaglandiner. Kontinuerlig infusion af prostaglandin over 5 dage in vivo havde hverken effekt på oxytocins binding til receptorerne eller på muskulens kontraktilitet. Derimod førte kontinuerlig infusion af oxytocin til en nedregulering af receptorerne

samt til en nedsat kontraktilitet af musklen over for oxytocin (H. Vilhardt, T. Engstrøm, A. Atke).

3.2 Strukturaktivitets analyse af oxytocin analog

Oxytocins strukturelle analog 1-deamino-1-carba-2-tyrosine (O-methyl)-oxytocin er blevet undersøgt for kontraktile effekt på livmodermusklen, for bindingsaffinitet til isolerede receptorer og for relativ lipofilitet. Resultaterne af disse undersøgelser er blevet sammenlignet med tilsvarende data for oxytocin og vasopressin. Der fandtes udpræget diskrepans mellem kontraktile effekt og bindingsaffinitet, en diskrepans som måske kan forklares ved forskelle i peptidernes lipofilitet (H. Vilhardt, A. Atke).

3.3 Oxytocin antagonist ved prematur ve-aktivitet

I samarbejde med dr. Lars Franch Andersen, Hvidovre Hospital, fortsætter undersøgelsen af oxytocin antagonist 1-deamino-2-D-Tyr (O-ethyl)-4-Thr-8-Orn-oxytocins effekt hos kvinder i for tidlig fødsel.

3.4 Partiel agonisme ved en vasopressin antagonist

Den strukturelle analog af vasopressin 1-deaminopentamethylene-2-D-Phe-Ile-AVP har i konventionelle forsøgstillinger vist sig at være en ren antagonist af vasopressins antidiuretiske virkning. I langtidsforsøg har vi gennem kontinuerlig infusion af analogen til ubedøvede rotter med diabetes insipidus kunnet påvise, at den besidder en klar antidiuretisk effekt, og altså må betegnes som en partiel agonist (H. Vilhardt, S. Lundin).

3.5 Vasopressins effekt på koagulationssystemet

Arbejdet med på ubedøvede hunde at undersøge en række strukturelle vasopressin analogers effekt på blodets indhold af Faktor VIII er fortsat. Det har vist sig muligt at øge koncentrationen af Faktor VIII uden samtidigt at fremkalde blodtryksforhøjelse og antidiurese. Nogle af analogerne er blevet testet på frivillige forsøgspersoner, og resultaterne herfra bekræfter den strukturaktivitets relation, som blev opstillet på grundlag af hundeforsøgene (H. Vilhardt, J. Falch).

3.6 Plasma kinetik for vasopressin analog

Den specifikt antidiuretiske vasopressin analog DDAVP anvendes til behandling af patienter med diabetes insipidus. I en række forsøg med frivillige forsøgspersoner har vi undersøgt plasma kinetik for DDAVP efter intranasal og peroral administration samt efter prolongeret intravenøs infusion. Plasma clearance var 2.6 ml/min/kg og $1/2$ i plasma 55 min (H. Vilhardt, J. Falch, S. Lundin).

3.7 Processing og sekretion fra neurohypofysen

I samarbejde med Dr. Særmark, Proteinlaboratoriet, har vi undersøgt effekten af pH på processing af intermediære sekretionsprodukter i isolerede sekretkorn

fra neurohypofysen. Resultaterne viser, at lavt pH synes at hæmme de enzymer, som nedbryder neurohormonernes forstadier. En nøjere beskrivelse af resultaterne vil være at finde i Proteinlaboratoriets rapport (T. Særmark) til årbogen (T. Særmark, H. Vilhardt, A. Atke).

4.1 Faktorer af betydning for mobilisering af fedtsyrer fra depotfedt og for deres videre transport

Vi har tidligere vist, at mobilisering af fedtsyrer fra legemets fedtdepoter under visse omstændigheder er begrænset af mulighederne for at fjerne de frigjorte fedtsyrer fra fedtvævet. Med en primitiv teknik har vi fundet, at plasmas kapacitet for binding af fedtsyrer varierer betydeligt fra individ til individ. En sådan forskel kan betyde en vanskeligere fedtsyremobilisering hos individer med lav bindingskapacitet end hos individer med høj bindingskapacitet og hermed en større tilbøjelighed til fedme hos de første. Arbejdet med at forfine og afprøve metoden til bestemmelse af plasmas fedtsyrebindingsskapacitet er fortsat i det forløbne år (J. Madsen, J. Bülow, A. Hartkopp).

4.2 I en række forsøg in vivo på grise har man undersøgt betydningen af plasmakoncentrationen af frie fedtsyrer for gennemblødningen i forskellige væv

De fundne forandringer var reversible. Høje fedtsyrekoncentrationer bevirkede i hjertemuskel en øget, i nyrerne en nedsat gennemblødning. I fedtvæv nedsættes gennemblødningen ved høje fedtsyrekoncentrationer. Dette fænomen synes at indgå i en feed-back regulation af fedtsyremobiliseringen. I samme forsøg undersøgte ventrikulgennemblødningens betydning for slimhindopotential og hvilesekretin af brintion (J. Bülow, L. Højgaard, J. Madsen).

4.3 Undersøgelser over lokalisation og mekanisme ved nonshivering termogenese samt dens terapeutiske anvendelighed

En række hundeforsøg til belysning af efedrininduceret termogeneses organlokalisering er afsluttet. Det er vist, at over halvdelen af effekten er lokaliseret til ekstremitetsvæv, antagelig skeletmuskulaturen, ca. 10% til splanchnicusområdet og resten til hjertet (J. Madsen, J. Bülow, A. Hartkopp, O. G. Larsen, N. E. Nielsen, N. J. Christensen, A. Astrup).

4.4 Det er tidligere vist, at glukoseindgift til normale inducerer en øget oxygenoptagelse i skeletmuskulaturen. Den viser sig i to faser: en første svarende til den øgede glukoseoptagelse i vævet samt en anden i timerne efter glukoseoptagelsen er vendt tilbage til udgangsniveauet. Den sidste stigning synes udløst af en voldsom øgning af arterieblodets adrenalinkoncentration. Denne sidste stigning i adrenalinkoncentration og oxygenoptagelse er nedsat hos fede med nedsat glukosetolerans. Det er nu vist, at denne defekt består ef-

ter kraftig affedning af de pågældende patienter, et forhold der er i overensstemmelse med den teori, at en defekt fødeinduceret termogenese kan være af patogenetisk betydning for udviklingen af fedme (A. Astrup, T. Andersen, J. Bülow, N. Juel Christensen, J. Madsen).

4.5 Undersøgelser over hvorvidt vægtstigningen under behandling med epilepsimidlet Valproat kan skyldes ændringer i basalstofskifte og glukoseinduceret termogenese fortsættes (L. Gram, A. Astrup, T. Andersen, N. J. Christensen, J. Madsen).

4.6 Efedrin og koffein anvendes hensigtsmæssigt kombineret i fedmebehandlingen, da efedrin stimulerer stofskiftet, men hæmmer lipolysen, en hæmning der modvirkes af koffein. Ved en kontrolleret klinisk undersøgelse er det optimale forhold mellem de to komponenter bestemt (A. Astrup, stud.med. S. Taubro, stud.med. S. Cannon, J. Madsen).

4.7 En undersøgelse af den glukoseinducerede termogenese hos patienter med levercirrhose er under afslutning (J. Bülow, F. Bendtsen, J. Henriksen, J. Madsen, N. J. Christensen).

4.8 Endelig er på normale personer påbegyndt en forsøgsrække med det formål at udarbejde og evaluere en metodik til måling af pancreas' enzymproduktion samt forskellige hormonale og metaboliske ændringer efter indgivelse af et standardmåltid (J. Myhre, H. Worning, A. Astrup, J. J. Holst, P. E. Mortensen, J. Madsen).

4.9 Bestemmelse af Xenons fordelingskoefficient i forskellige subcutane fedtdepoter og i perirenalt fedt samt undersøgelse af dens korrelation til forskellige antropometriske størrelser er foretaget for at forbedre xenon-133 udvaskningsmetoden til bestemmelse af fedtvævgennemblødningen (J. Bülow, R. Jelnes, J. Madsen, A. Astrup).

5.1 Dykkermedicin

Dekompressionssyge efter dykning med ånding af luft kan i nogle tilfælde hvor sædvanlig behandling er uden effekt, bedres under ånding af He-O₂. Teoretiske betragtninger tyder på, at store bobler under denne behandling vil mindskes, mens små vil vokse. Det undersøges på dekompressionssyge rotter, om bobler i dyrenes bugfedt ændrer størrelse under ånding af He-O₂ (O. Hyldegaard, J. Madsen).

5.2 J. Madsen deltager i Søværnets dykkermedicinske arbejdsgruppe og har ydet konsulenttjeneste for Mærsk Oile & Gas samt undervist Søværnets og Flyvevåbnets læger i dykkermedicin.

6. *Dopaminreceptorernes rolle i regulationen af vasopressinsekretionen i det hypothalamo-neurohypofysære system. I dette arbejde indgår følgende projekter:*

6.1 Farmakologisk karakterisering af dopaminreceptorer i koneurohypofyser

Sammen med P. H. Andersen fra NOVO A/S har vi vist tilstedeværelsen af D-2 receptorer i membraner fra koneurohypofyser. Vi har karakteriseret disse receptors farmakologiske profil med hensyn til binding af en række antagonist og agonister. Denne profils egenskaber minder i høj grad om profilen for D-2 receptorer fra andre dopaminerge områder i hjernen (fx basale ganglia), dog med undtagelse af en tilsyneladende lavere affinitet i neurohypofysen, for antagonist fra gruppen af de substituerede benzamider (sulpiride m.fl.). Vore resultater blev fremlagt på mødet i Society for Neuroscience i USA i november 1986. Projektet forventes afsluttet snart (M. Treiman, P. H. Andersen).

6.2 Vi har indledt en undersøgelse af dopaminreceptors effekter på aktiviteten af enzymet adenylatcyklase i membranpræparationer fra neurohypofysen. Vi har vist, at D-1 receptoragonister og D-2 receptorantagonister stimulerer adenylatcyklase aktiviteten ca. 13 %. Disse præliminære resultater er blevet forelagt på mødet i Nordisk Forening for Fysiologi i København, november 1986. I det fortsatte arbejde på dette projekt vil vi undersøge mulighederne for at forbedre målebetingelserne med henblik på en farmakologisk karakterisering af de iagttagne effekter (gæsteforsker S. Zolnierowicz, Ph. D., Polen, P. H. Andersen, M. Treiman).

6.3 Vi fortsætter undersøgelsen af dopaminreceptors modulerende effekter på den stimulerede vasopressinsekretion fra isolerede rotteneurohypofyser i et perfusionssystem. Hensigten er at belyse, hvilken rolle hver af de 2 receptorkategorier (D-1 og D-2) spiller i denne modulering, samt at afklare, i hvilket omfang isoleret neurohypofysepræparation kan benyttes som en funktionel model for CNS dopaminreceptorer in vitro (specialestuderende, stud.scient. K. Allesøe, M. Treiman).

6.4 Undersøgelsen af cholinoptagelse i de isolerede neurohypofyser fra rotter er afsluttet (de præliminære resultater blev forelagt ved mødet i Nordisk Forening for Fysiologi i Göteborg, april 1986). Vi har vist, at cholin optages ved en lavaffinitetstransport K_m ca 70 μM i neurohypofysens nerveender og gliaceller. Optagelsesmekanismen involverer afhængighed af membranpotential og temperatur, og er forenelig med en faciliteret passiv transport drevet af den elektrokemiske gradient for cholinikationen (stud.med. S. Spreck-

elsen, M. Treiman og M. Møller, Medicinsk-anatomisk Institut B).

7.1 Peptider i den nervøse og parakrine styring af mavetarmkanalens 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 (eller neuromodulatorer). Afgrænsningen af den fysiologiske betydning af disse peptid-effekter over for »etablerede« kontrolsystemer frembyder store tekniske problemer.

Påvisning af peptiderg styring kræver:

1. påvisning (immunhistokemi) af parakrine celler eller peptiderge nerver i relation til det undersøgte målorgan;
2. påvisning af frisætning af peptidtransmitteren efter relevant stimulus;
3. dokumentation af peptidtransmitterens virkning i det relevante system.

Vi arbejder fortrinsvis med neuropeptidet GRP (»mammalian bombesin«); neuropeptiderne VIP/PHI; cholecystokinin (CCK) som både hormon og neuropeptid; somatostatin som både hormon, parakrin transmitter og neuropeptid; neuropeptid Y (NPY), som co-eksisterer med noradrenalin i sympatiske nerver. Endvidere arbejder vi med de GRP beslægtede neuropeptider neuromedin b og neuromedin C. For alle peptiderne har vi udviklet, eller er ved at udvikle, radioimmunanalyser, og ved hjælp af de tilhørende antistoffer kortlægger vi peptidernes forekomst i såvel mavetarmkanal som i centralnervesystemet (i samarbejde med lektor Steen Seier Poulsen, Medicinsk-anatomisk Institut B).

7.1.1 Endvidere arbejder vi med teknikker til at »bevise« deltagelse af lokale peptider i organkontrol: perfusion med peptidantagonister, pertusion med antistoffer (eller fab-fragmenter heraf), fremkaldelse af tachyphylaxi (desensitization) for peptidet.

7.1.2 Ved hjælp af isolerede perfunderede organer med intakt autonom nerveforsyning undersøger vi frisætning af neuropeptiderne efter nervestimulation (i samarbejde med Kir afd. C, Rigshospitalet), og på de samme modeller, eller ved infusion på bedøvede dyr, undersøger vi virkningen af neuropeptiderne på forskellige organsystemer. Vi har således kunnet vise, at GRP-nerver er ansvarlige for den »cephale fase« af gastrinsekretionen fra antrum; at GRP-nerver også deltager i styringen af den antrale somatostatinsekretion; at cholecystokininsekretionen fra duodenum i en vis udstrækning er nervøst styret, og at både cholinerge og GPR-holdige duodenale nerver deltager i denne styring; at neurotensinsekretionen fra ileum dels fin-

der sted som sekretion af intakt neurotensin (og ikke som det i veneplasma forekommende N-terminale fragment, som derfor må være dannet uden for det sekretoriske organ), og dels styres af GRP-holdige nerver; at GRP nerver medvirker ved den vagalt udløste enzymsekretion fra pankreas. Endvidere, at VIP og PHI frisættes samtidigt og fra de samme nervefibre i pankreas, og begge deltager i styringen af såvel den eksokrine som den endokrine sekretion i pankreas (J. J. Holst, S. Knuhtsen J. Holst-Pedersen, stud.med. M. Bernabei, P. Cantor, O. Vagn Nielsen, S. J. Jensen).

7.2 Den fysiologiske betydning af »intervening peptid sequences« (restpeptider i hormonforstadier)

Det er vist, at de regulatoriske peptider, og herunder pankreashormonet glucagon, i organismen syntetiseres via højmolekylære forstadier, de såkaldte (pre)propeptider, hvorfra de senere afspaltes (jvf. de tidligere nævnte neuropeptider). Spørgsmålet er herefter, hvad der bliver af »resterne« af forstadiet, når selve det regulatoriske peptid er fraspaltet; i mange tilfælde antyder den kemiske struktur af forstadiet, at propeptidet i virkeligheden er forstadie for mere end eet regulatorisk peptid. Ud fra kendskab til strukturen af det for de nævnte propeptider kodende genetiske materiale (mRNA, cDNA eller generne) og syntetiske peptider fremstillet på basis heraf, har vi udviklet analyser for de mest sandsynlige kandidater blandt disse »rest-peptider«, og vi undersøger med dette værktøj forekomsten af peptiderne, dels ved hjælp af immunhistokemi, dels ved analyser af peptidindholdet i ekstrakter af de forskellige væv. Ved passende analyse af ekstrakterne (forskellige former for kromatografi inklusive højtryksvæskechromatografi (HPLC) kan vi også belyse den kemiske struktur af de rent faktisk forekomne peptider. Ved hjælp af analyserne undersøges den mulige sekretion af de identificerede peptider fra egne fysiologiske modeller, fx isolerede perfunderede organer af ventrikel, pankreas og tarm. Endvidere undersøger vi effekten af de nye peptider, dels på de perfunderede organer, dels ved infusion på forsøgsdyr og mennesker.

Det er her igennem lykkedes at identificere samtlige produkter af glucagon-genet. Forstadiet, som også dannes i tarmen (tarm-glucagon), bliver behandlet forskelligt i pankreas og tarm (såkaldt differential processing). Fra tarmen frisættes to peptider (GLP-1 og GLP-2). Vi har renfremstillet begge peptider og bestemt deres struktur (aminosyresekvens). For GLP-1s vedkommende var der tale om betydelige afvigelser fra den på basis af genstrukturen forudsagte; det naturlige GLP-1 var nemlig 6 aminosyrer mindre. Medens syntetisk GLP-1, konstrueret på basis af genstrukturen, havde en svag hæmmende virkning på syresekretionen hos mennesker, men ingen effekt på pankreas, fandtes det naturlige peptid at være en po-

tent fremmer af insulinsekretionen. Det naturlige GLP-1, som også frisættes i forbindelse med måltidsindtagelse, er derfor formentlig en fysiologisk regulator af insulinsekretionen. Virkningen på syresekretionen er endnu ikke færdigundersøgt.

Det naturlige GLP-2 havde samme størrelse som det ud fra genet forudsagte; men det porcine afveg for 4 aminosyrers vedkommende fra det humane prohormon. En undersøgelse af effekterne af naturligt GLP-2 er nu planlagt.

Endelig viste genet sig at kode for yderligere et peptid, nemlig svarende til proglucagon 111-123, et peptid, vi kalder spacer-peptid-2. Dette peptid har vi isoleret fra både menneske og svinetarm. Da det formentlig også secernerer vil vi undersøge dets sekretionsmønster og biologiske effekter.

Fra pankreas frisættes peptidet GRPP, samt et stort peptid, der indeholder både GLP-1 og GLP-2 sekvensen. Betydningen af disse peptider er endnu ikke klarlagt. Fra somatostatinforstadiet, som også behandles forskelligt i ventrikel, pankreas og tarm, dannes mindst 4 peptider foruden somatostatinet selv, nemlig prosomatostatin 63-77, prosomatostatin 63-80, prosomatostatin 1-77, og endelig et peptid på omkring 40 aminosyrer, som ender med 63-77 sekvensen. Heller ikke for disse peptider kan vi endnu udtale os om betydningen. VIP forstadiet indeholder foruden VIP selv også peptidet PHI, som frisættes parallelt med VIP og medvirker ved en række af de processer, hvor VIP deltager i styringen.

Forstadiet for neuropeptidet GRP giver anledning til dannelse af, foruden GRP selv, et stort molekyle som formentlig omfatter hele resten af forstadiet. Dette sidste er især interessant, fordi GRP dannes i ret store mængder i visse lungetumorer, hvor det muligvis fungerer som vækstfaktor. Da forstadiet resten formentlig omsættes langsommere end GRP selv, kan måling med vor radioimmunanalyse af forstadiet koncentrationen i plasma muligvis anvendes til screening og kontrol ved disse tumorer (J. J. Holst, F. G. A. Baldissera, stud. med. C. Ørskov, stud.med. T. Buhl, S. Knuhtsen, T. Skak-Nielsen, O. Vagn Nielsen, Rigshospitalet).

8. Neuroendokrine mekanismer i forbindelse med frigørelsen af hypothalamus- og hypofysehormoner

Vi har i 1986 fortsat vore undersøgelser af neuroendokrine mekanismer bag frigørelsen af hormoner – hovedsageligt fra hypofyse- og hypothalamus området.

8.1 Histaminerg regulation af hypothalamus- og hypofysehormon sekretionen

Vi har tidligere vist, at histamin (HA) stimulerer sekretionen af prolaktin (PRL) via aktivering af specifikke HA-receptorer i centralnervesystemet – formentlig i hypothalamus. I årets løb har vi koncentreret os om en nærmere karakterisering af virkningsmekanismen.

Forsøgene, der er udført på rotter, har vist, at HA in-funderet såvel centralt (i en lateral hjerneventrikel) som systemisk (intraarterielt) nedsætter dopamin (DA) koncentrationen i det portale blod til hypofysen. På basis af andre forsøg udført under blokade af DA- eller serotonin-receptorer har vi konkluderet, at centralt administreret HA via aktivering af H₂-receptorer i visse områder af hypothalamus stimulerer PRL sekretionen fortrinsvis gennem serotoninerge neuroner og i mindre grad gennem hæmning af dopaminerge neuroner. Omvendt vil HA efter systemisk administration via aktivering af H₁-receptorer i andre hypothalamusområder stimulere PRL sekretionen primært gennem hæmning af det dopaminerge system og i mindre grad gennem påvirkning af serotoninerge neuroner.

I en række forsøg har vi karakteriseret specificiteten af virkningen af H₂-receptor antagonist på PRL sekretionen og fundet, at ranitidin hæmmer HA-inducere-t PRL frigørelse ved specifik blokering af H₂-receptor-er i centralnervesystemet, mens cimetidin kun i lave doser virker specifikt hæmmende. I høje doser stimulerer cimetidin PRL sekretionen uspecifikt. Vi har fortsat vore studier af histamins betydning for stress-fremkaldt frigørelse af catecholaminer, β -endorphin, PRL og ACTH (U. Knigge, S. Matzen, I. Sleimann, J. Warberg).

8.2 Neuroendokrine rytmer belyst ved prostaglandin (PG)-induceret frigørelse af hypothalamus- og hypofysehormoner

Vore tidligere undersøgelser har vist, at PGE₂-stimuleret frigørelse af hypofysehormonerne LH og prolaktin (PRL) hos hunrotter varierer såvel gennem østrus cyklus som inden for den enkelte cyklusdag. Denne døgnvariation er lysafhængig. I samarbejde med Morten Møller, Medicinsk-anatomisk institut B, har vi fundet, at den spontane LH-frigørelse, som går forud for ægløsningen, blokeres ved fjernelse af corpus pineale (et lysfølsomt hjernevedhæng), mens en kortere lyspåvirkning af dyrene ikke har denne virkning. Koncentrationen af LH-releasing hormon (LHRH) i hypothalamus ændres ikke ved fjernelse af corpus pineale. Denne behandling øger LH følsomheden for PGE₂ hos proøstrus rotter, men bevirker at døgnvariationen i den PGE₂-inducerede LH frigørelse forsvinder. Vore observationer bekræfter den generelle opfattelse, at corpus pineale udøver en antgonadotrop effekt (L. Wogensen, I. Sleimann, J. Warberg).

8.3 Den fysiologiske betydning af atrial natriuretisk peptid (ANP)

Atrial natriuretisk peptid, der dannes i hjertets atrier, er et nyopdaget peptid (28 aminosyrer) med virkning på kredsløb og nyrer. Vi har færdigudviklet en radioimmunanalyse til måling af ANP i plasma, og har v. hj. a. højtryks væskerkromatografi i (HPLC) fundet, at

immunoreaktivt ANP i plasma er kromatografisk identisk med syntetisk ANP₁₋₂₈. Undersøgelser på frivillige forsøgspersoner under forskellige gravitations-betingelser har vist at sekretionen af ANP afhænger af det centrale venetryk. I samarbejde med overlæge Jens Henriksen, Hvidovre Hospital, har vi fundet at den arterio-venøse vævsextraktion af plasma-ANP er størst i nyrerne (54%) og mindst i lungerne (0%) (H.J. Schütten, K. Sander-Jensen, P. Bie, J. Warberg).

8.4 Calcitonin gen-relateret peptid (CGRP): cardio-vaskulære, endokrine og renale effekter

Calcitonin gen-relateret peptid er et nyopdaget regulatorisk peptid (37 aminosyrer), hvis genetiske kode er indeholdt i genet for det calcium regulerende hormon calcitonin, og som dannes i nervevæv ved en vævsspecifik splejsning af mRNA. På vågne, ubedøvede hunde har vi fundet at CGRP har en betydelig blodtrykssænkende virkning. Der er samtidig noteret ændringer i sekretionen af catecholaminer, vasopressin, atrial natriuretisk peptid og aldosteron samt i plasma renin aktiviteten. Konklusioner vedrørende den renale udskillelse af salt og vand kræver yderligere forsøg (C. Emmeluth, P. Bie, J. Warberg).

8.5 Virkningen af simulerede G-påvirkninger på endokrine funktioner hos mennesket

Vi har fortsat samarbejdet med P. Norsk og F. Bonde-Petersen, Flyvemedicinsk Institut, omkring undersøgelser af gravitationsbetingede ændringer i en række endokrine systemer af betydning for kredsløb, væskebalance og volumenregulation. Undersøgelserne har indbefattet målinger af vasopressin, catecholaminer, atrial natriuretisk peptid, aldosteron og plasma renin aktiviteten under simulerende G-påvirkninger i form af graderet vandimmersion, under- og overtryk omkring underkroppen i kombination med vipning og baroreceptor stimulation. Undersøgelserne har bl.a. vist, at såvel kardiopulmonale lavtryksreceptorer som arterielle baroreceptorer spiller en rolle for regulationen af vasopressin sekretionen (J. Warberg).

9. Hormonal regulation af væskebalance og kredsløb

Væskebalance opretholdes gennem et kompliceret samspil mellem kredsløbet og en række hormonsystemer, hvorigennem bl.a. nyrernes udskillelse af vand og salte reguleres med stor præcision. Vi har i årets løb undersøgt en række aspekter af disse regulationssystemer.

9.1 Atrialt og natriuretisk peptid

I samarbejde med Division af Experimental Medicine, St. Luke's Hospital, Kansas City, er foretaget en række undersøgelser af atrialt natriuretisk peptid (ANP) ved anvendelse af kronisk instrumenterede hunde. Det er vist, at ANP i koncentrationer, som fo-

rekommer under fysiologiske og patofysiologiske forhold, kun har en ganske beskednen virkning på nyrernes Na^+ udskillelse, men at disse koncentrationer udløser markante fald i hjertets fødetryk (preload) og i renin-aktiviteten i plasma. Resultaterne viser således, at ANP under fysiologiske forhold udøver multiple virkninger. Det skal dog understreges, at undersøgelserne indtil nu er begrænset til dyr i normal Na^+ balance (Kenneth L. Goetz, Bin C. Wang, Robert J. Leadley, Jr., Peter Bie).

9.2 Integreret osmo- og volumenregulation

Projektet sigter mod en afklaring af den relative betydning af forskellige styringsmekanismer under normalfysiologiske forhold. Der arbejdes på ubedøvede hunde og med to forskellige stimuli, overhydrering med destilleret vand og infusion af NaCl holdige opløsninger. NaCl infusion foretages på en sådan måde, at infusionshastigheden målt i mol/min per kg hund holdes konstant, medens volumen hastighed og dermed koncentrationen af NaCl varierer. I 1986 arbejdedes med en isoton og en stærkt hyperton NaCl opløsning og en infusionshastighed på 60 mikro-mol NaCl/min per kg, idet saltinfusionerne udførtes efter etablering af stabil vanddiurese med vandbelastning (20 ml/kg). Under forsøgene blev udtaget blodprøver til analyse for renin aktivitet i plasma og for koncentrationerne af seks hormoner for på denne måde at belyse en række arbejdshypoteser vedrørende den hormonale styring af nyrefunktionen. Undersøgelserne er for øjeblikket i afsluttende fase og resultaterne er ikke færdigbearbejdede (Claus Emmeluth, Jørgen Warberg, Peter Bie).

9.3 Simulering af balancen mellem kropens væskerum

Udviklingsarbejdet, som sigter mod en overskuelig, praktisk anvendelig model af de masser, kræfter og transporthastigheder, som tilsammen opretholder organismens indre væskebalance, er fortsat gennem året. Modelarbejdet opdeltes i to faser, idet der nu er opstillet en human model parallelt med den oprindelige model af hundens væskefordeling og interne væskeomsætning. Den humane model har bl.a. været anvendt i den teoretiske vurdering af forskellige væskebehandlingsrutiner effektivitet ved opståelse af blødning under operation; modelsimulationen har også været inddraget i postgraduat undervisning (Jan Hansen, Peter Bie).

9.4 Hjertefrekvens og endokrine forandringer ved progressiv central hypovolæmi hos mennesket

Regulationsmekanismerne ved central hypovolæmi er i de seneste år blevet belyst ved kliniske observationer (blødningsskock) og ved eksperimentelle undersøgelser (vipning, venøs tourniquet af underekstremiteterne, epidural anæstesi, emotionel vasovagal synkope, angiotensin II infusion og 'lower body negative pressure'). Resultaterne heraf har vist, at reaktionen på

central hypovolæmi initialt er karakteriseret af en stigning i sympatisk aktivitet, der bl.a. medfører en stigning i hjertefrekvensen. Ved tiltagende hypovolæmi mindskes det venøse tilbageløb til hjertet, og en vago-vagal refleks synes at blive udløst fra hjertet, når venstre ventrikels slutsystoliske og slutdiastoliske volumina reduceres. Aktiveringen af denne refleks fremkalder en relativ bradykardi, hvorved de ovennævnte volumina øges. Samtidigt øges venstre ventrikels slagvolumen – dog uden forøgelse af 'cardiac output'. Nedsættelsen af hjertefrekvensen ved tiltagende central hypovolæmi synes således at have betydning for selve hjertets funktion, men ikke umiddelbart at have betydning for opretholdelsen af den perifere cirkulation (Kåre Sander-Jensen, Niels J. Christensen, Jørn Giese, Jesper Mehlsen, Thue W. Schwartz, Niels H. Secher, Carsten Stadeager, Jørgen Warberg, Peter Bie).

Rejser:

Professor N. A. Thorn har fra 01.01-28.02.86 opholdt sig som gæsteforsker ved Kiels Universitet, lønnet af det tyske Kultusministerium.

Kongresdeltagelse:

J. Madsen: Dansk Endocrinologisk Selskab.

J. Madsen, M. Treiman, N. A. Thorn: Nordisk Forening for Fysiologi, Göteborg, apr. 86.

P. Bie, J. Madsen, M. Treiman, N. A. Thorn: Nordisk Forening for Fysiologi, København, nov. 86.

M. Treiman: Society for Neuroscience, USA nov. 1986.

N. A. Thorn har holdt gæsteforelæsninger ved Max Planck Institut, Frankfurt a M, University of Liverpool, Kiels Farmakologiske Højskole, Kiels Universitet og Odense Universitet.

N. A. Thorn har holdt foredrag ved Master discussions on Bioactive Peptides, Sevilla Universitet.

H. Vilhardt har holdt forelæsning efter invitation i Berlin, Stockholm og Heidelberg. Vilhardt er desuden fast gæsteforelæser ved kurset i farmakologi, Lunds Universitet.

J. Warberg: 1st. International Congress of Neuroendocrinology, San Francisco.

Publikationer:

Andersen, N., Særmærk, T., Vilhardt, H.: Characterization of in vitro processing in intact secretory granules of an intermediate from the biosynthesis of vasopressin. *Neuroscience Letters* 22, s. 566, England 1985.

Astrup, A., Madsen, J., Holst, J.J., Christensen, N.J.: The effect of chronic ephedrine treatment on substrate utilization, the sympathoadrenal activity and energy expenditure during glucose induced thermogenesis in man. *Metabolism* 35, s. 260-65, 1986.

-, Christensen, N.J., Bülow, J., Quaade, F.: Faculati-

- ve Carbohydrate-Induced thermogenesis and its deficiency in human obesity. The Sympathoadrenal system Alfred Benzon Symposium 23, N. Juel Christensen, O. Henriksen, N. A. Lassen (eds), s. 326-39, København 1986.
- , Andersen, T.: Adipositas. Lægemiddelkataloget, Harrestrup-Andersen, s. 64-65, København 1986.
- , Skafte-Holm, P., Bülow, J., Sillesen, H., Quaade, F.: "Slankepillen" Minuscal stimulerer ikke energiomsætningen. Ugeskrift for Læger 148, s. 1139-41, København 1986.
- , Bülow, J., Christensen, N.J., Madsen, J., Quaade, F.: Facultative thermogenesis induced by carbohydrate: a skeletal muscle component mediated by epinephrine. American Journal of Physiology 250, s. E226-E229, Bethesda, USA 1986.
- , Thermogenesis in human brown adipose tissue and skeletal muscle induced by sympathomimetic stimulation. (disputats). Acta Endocrinol. Vol. 112, Suppl. 278, s. 1-32, København 1986.
- Aunsholt, N.A., Vilhardt, H., Schmidt, E.B.: Plasma half-life of DDAVP in uraemic patients. Acta pharmacologica et toxicologica 59, s. 332-33, København 1986.
- Bülow, J., Madsen, J.: Regulation of fatty acid mobilization from adipose tissue during exercise. Scand. J. Sports Sci. Vol. 8, No. 1, s. 19-26, Vammala, Finland 1986.
- , Madsen, J.: Exercise-induced increase in dog adipose tissue blood flow before and after denervation. Acta physiol. scand. Vol. 128, No. 3, s. 471-74, Oxford 1986.
- Baldissera, F.G.A., Holst, J.J.: Glicentin 1-61 probably represents a major fraction of glucagon-related peptides in plasma of anesthetized uraemic pigs. Diabetologia 29, s. 462-67, Heidelberg 1986.
- Barth, T., Hrbas, P., Hauzer, K., Barthova, J., Vilhardt, H.: Inactivation of desmopressin and carbocytocin by an endopeptidase mode. Biological Chemistry Hoppe-Seyler Suppl. nr. 367, s. 267, München 1986.
- Bonde-Petersen, F., Norsk, P., Schultz-Pedersen, L., Christensen, N.J., Warberg, J.: Cardiovascular reflexes during zero gravity. The sympathoadrenal system, Alfred Benzon Symposium 23, N. Juel Christensen, O. Henriksen, N.A. Lassen (red.), s. 141-51, København 1986.
- Chauvet, M.T., Chauvet, J., Acher, R., Sunde, D., Thorn, N.A.: Structure of a guinea pig common precursor to a MSEL-type neurophysin and copeptin. Molecular and Cellular Endocrinology Bd. 44, s. 243-49, Irland 1986.
- Chenoufi, H., Engberg, E., Slaninova, J., Thorn, N.A.: Identification of calmodulin-binding proteins on membranes of secretory granules isolated from bovine neurohypophyses. Acta physiologica Scandinavica Bd. 127, s. 33-38, Stockholm 1986.
- Hesse, B., Stadeager, C., Rasmussen, S., Henriksen, O., Bonde-Petersen, F., Christensen, N.J., Warberg, J.: Relative roles of adrenergic mechanisms and the renin-angiotensin system for circulatory adaptation to gravitational stress. The sympathoadrenal system, Alfred Benzon Symposium 23, N. Juel Christensen, O. Henriksen, N. A. Lassen, (eds), s. 129-40, København 1986.
- Holst, J.J., Schwartz, T.W., Knuhtsen, S., Jensen, S.L., Nielsen, O.V.: Autonomic nervous control of pancreatic endocrine secretion from the isolated perfused pig pancreas. J. Auton. Nerv. Syst 17, s. 71-84, Amsterdam 1986.
- , Neural regulation of pancreatic exocrine function. The exocrine pancreas: biology, pathobiology, and diseases, V.L.W. Go, J.D. Gardener, F.P. Brooks, E. Lebenthal, E.P. Di Magno, G.A. Scheele, s. 287-300, New York 1986.
- , Hormonal regulation of digestive secretions. Molecular and cellular basis of digestion, P. di Desnuelle, H. Sjöström, O. Norén (eds.), s. 77-110, Amsterdam 1986.
- Knigge, U., Matzen, S., Bach, F.W., Bang, P., Warberg, J.: Effect of histamine receptor blockade on stress-induced release of prolactin, β -endorphin and catecholamines in male rats. Neuroendocrine Perspectives, E. E. Müller, R. M. MacLeod (eds), s. 297-301, Amsterdam 1986.
- , Matzen, S., Warberg, J.: Histaminergic stimulation of prolactin secretion mediated via H_1 - or H_2 -receptors: dependence on routes of administration. Neuroendocrinology 44, s. 41-48, 1986.
- Lundin, S., Vilhardt, H.: Absorption of intragastrically administered DDAVP in conscious dogs. Life Sciences 38, s. 703-09, USA 1986.
- , Vilhardt, H.: Absorption of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin from different regions of the gastrointestinal tract in rabbits. Acta Endocrinologica 112, s. 457-60, Danmark 1986.
- Madsen, J., Bülow, J., Nielsen, N.E.: Inhibition of fatty acid mobilization by arterial free fatty acid concentration. Acta physiol. scand. Vol. 127, No. 2, s. 161-66, Oxford 1986.
- Melin, P., Trojnar, J., Johansson, B., Vilhardt, H., Åkerlund, M.: Synthetic antagonists of the myometrial response to vasopressin and oxytocin. Journal of Endocrinology 111, s. 125-31, England 1986.
- Norsk, P., Bonde-Petersen, F., Warberg, J.: Central venous pressure and plasma arginine vasopressin in man during water immersion combined with blood volume expansion or reduction. Eur. J. Appl. Physiol. 54, s. 608-16, Berlin-Heidelberg 1986.
- , Bonde-Petersen, F., Warberg, J.: Arginine vasopressin, circulation and kidney during graded water immersion in humans. J. Appl. Physiol 61, s. 565-74, USA 1986.

- , Bonde-Petersen, F., Warberg, J.: Influence of central venous pressure change on plasma vasopressin in humans. *J. Appl. Physiol.* 61, s. 1352-57, USA 1986.
- Rasmussen, S., Hesse, B., Bonde-Petersen, F., Nielsen, M.D., Christensen, N.J., Giese, J., Warberg, J.: Haemodynamic and humoral effects of lower body negative pressure in normal sodium replete men during angiotensin converting enzyme inhibition with captopril. *Scand. J. Clin. Lab. Invest* 46, s. 81-88, Danmark 1986.
- , Andersen, J.S., Warberg, J., Nielsen, B.E.: Humorally mediated changes in regional renal blood flow and filtration rate in response to blood volume expansion. *Renal Physiology* 9/1-2, s. 85-86, Schweiz 1986.
- Sander-Jensen, K., Seeher, N.H., Bie, P., Warberg, J., Schwartz, T.W.: Vagal slowing of the heart during haemorrhage: observer from 20 consecutive hypotensive patients. *Brit. Med. J.* 292, s. 364-66, England 1986.
- Slaninova, J., Brzeska, H., Thorn, N.A.: Characterization of a calmodulin antiserum by its reactions with fragments of the calmodulin molecule. *Journal of Immunoassay Vol. 7, Nr. 3*, s. 199-207, New York 1986.
- Spreckelsen, S., Treiman, M.: Uptake of ^3H -choline into rat neurointermediate lobe in vitro. *Acta Physiologica Scandinavica* 128/1, s. 23A, Stockholm 1986.
- Særmærk, T., Andersen, N.M., Atke, A., Jones, P.M., Vilhardt, H.: Processing and secretion in the neurohypophysis. Stability of isolated secretory vesicles and role of internal pH. *Biochemical Journal* 236, s. 77-84, England 1986.
- Thorn, N.A., Ziegler, A.: *Pharmakologische Rezeptoren*. Deutsche Apotheker Zeitung. 126 Jahrg 34, s. 1773-1780, Stuttgart 1986.
- , Jeppesen, C.K., Nielsen, F.S.: Glucocorticoids and triiodothyronine inhibit uptake of ascorbic acid to isolated nerve terminals from ox neurohypophyses. *Acta physiologica Scandinavica* 128, s. 643-44, Stockholm 1986.
- , Nielsen, F.S., Jeppesen, C.K., Christensen, B.L.: Uptake of dehydroascorbic acid and ascorbic acid to isolated nerve terminals and secretory granules from ox neurohypophyses. *Acta physiologica Scandinavica* 128, s. 629-38, Stockholm 1986.
- , Hormonal regulation af calcium-stofskiftet. F. 3, Lars Garby, Niels A. Thorn, s. 313-19, København 1985.
- , Antidiuretisk Hormon. Fys. 3, Lars Garby, Niels A. Thorn, s. 301-04, København 1985.
- , Almen endokrinologi (endokrinologiske principper). F. 3, Lars Garby, Niels A. Thorn, s. 265-282, København 1985.
- Treiman, M., Andersen, P.H.: Pharmacological characterization of the dopamine D-2 receptor in the bovine neurohypophysis. *Society for Neuroscience Abstracts vol.12, part 1, Society for Neuroscience*, s. 194, Washington, D.C 1986.
- , Greengard, P.: D-1 and D-2 dopamine receptors regulate phosphorylation of synaptic vesicle phosphoproteins in rat neurohypophysis: Dopaminergic systems and their regulation, G. N. Woodruff, J. A. Poat, P. J. Roberts, s. 250-51, London 1986.
- , Greengard, P.: Partial characterization of dopamine receptors in the neurohypophysis based on their coupling to neuron - specific phosphoproteins. *Acta Neurologica Scandinavica* 72, s. 258, København 1985.
- , Greengard, P.: D-1 and D-2 dopaminergic receptors regulate protein phosphorylation in the rat neurohypophysis. *Neuroscience Vol. 15, No. 3*, s. 713-22, England 1985.
- Vilhardt, H., Krarup, T., Holst, J.J., Bie, P.: The mechanism of the effect of oxytocin on plasma concentrations of glucose, insulin and glucagon in conscious dogs. *Journal of Endocrinology* 108, s. 293-98, Holland 1986.
- , Lundin, S., Falch, J.: Plasma kinetics of DDAVP in man. *Acta pharmacologica et toxicologica* 58, s. 379-81, USA 1986.
- , Lundin, S.: In vitro intestinal transport of vasopressin and its analogues. *Acta Physiologica Scandinavica* 126, s. 601-07, Oxford 1986.
- , Lundin, S.: Biological effect and plasma concentrations of DDAVP after intranasal and peroral administration to humans. *General Pharmacology* 17, s. 481-83, Oxford 1986.
- , Glandula thyroidea. *Fysiologi*, Vol. 3, L. Garby, N. A. Thorn, s. 305-12, København, Århus, Odense 1985.
- Warberg, J.: Adenohypofyse og hypothalamus. *Fysiologi* 3, L. Garby, N. A. Thorn (eds), s. 283-96, København 1986.
- , Vækstens fysiologi. *Fysiologi* 3, L. Garby, N. A. Thorn (eds), s. 297-300, København 1986.
- Wogensen, L., Warberg, J.: Effect of prostaglandin D_2 on the release of luteinizing hormone and prolactin in castrated and intact male rats. *Acta Endocrinol* 112, s. 180-84, København 1986.
- Ørskov, C., Holst, J.J., Knuhtsen, S., Baldissiera, F.G.A., Poulsen, S.S., Nielsen, O.V.: Glucagon-like peptides GLP-1 and GLP-2, predicted products of the glucagon gene, are secreted separately from the pig small intestine, but not pancreas. *Endocrinology* 119, No. 4, s. 1467-75, Baltimore 1986.

N. A. 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 anerkendtes 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 Institutet.

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.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 12.

Professorer: Hans Hultborn, A. Mosfeldt Laursen.

Lektorer: Ivan Divac, P. Dyhre-Poulsen, Chr. Guld, Jørn Hounsgaard, Z. Kamieniecka, afdelingsleder H. Schmalbruch.

Forskningsstipendiat: Henrik Jahnsen.

Kandidatstipendiat: Clarissa Crone, Ole Kiehn, Jesper Mogensen.

Scholarstipendiat: Jens Nielsen, Jens Reklung.

Medicinstuderende: Kaare Fugleholm, Peter Toft.

TAP: Antal årsværk: 10,76.

Vågn Ousager Andersen, Marianne Bjærg, Allan Djørup, Else Marie Fischer, Kirsten Gerstoft, Egil Gudbrandsen, Lis Hansen, Kurt Helmer, Steen Lærke Nielsen, Margit Løvgreen, Jan Nielsen, Elisabeth Nyholm, Flemming Riis. Fondslønnede: Hanne Larsen, Katarina Friberg, Anna Truedsson.

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, samt kortikale og subkortikale hjerneområders anatomiske og funktionelle interaktion.

Nervecellers integrative egenskaber undersøges i projekter, der omhandler cellespecifikke impulsmønstre, synaptisk transmission og virkningen af transmitterstoffer på enkeltceller og cellegrupper i centralnervesystemet.

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

1.1 Morfologiske studier af den motoriske enhed og det perifere nervesystem

Samarbejdet med neuromedicinske og pædiatriske afdelinger med hensyn til histokemisk og elektronmikroskopisk undersøgelse af muskel- og nervebiopsier fortsættes. Forskningsinteressen rettes især mod muskelforandringer ved centralnervøse og spinale sygdomme. Formålet er at bidrage til forståelsen af relationen mellem nervecelle og muskelfiber. Ud af dette materiale behandlede tre iagttagelser med henblik på publikation (artiklerne er i trykken).

1.1.1 En familie med en særlig godartet muskelsvindform som er dominant arvelig og ikke kønsbunden (sammen med A. Fuglsang, Hvidovre Hospital og W. Trojaborg, RH).

1.1.2 Et nyfødt barn med en hidtil uset form af »nemaline« myopati. Barnets muskelfibre indeholdt næsten ingen myofibriller (sammen med Mette Arrøe, Hvidovre Hospital).

1.1.3 Forandringerne i nervecellerne hos en patient

med Tangier sygdom (mangel på »high density lipoprotein« og deraf følgende svær arteriosclerose) med en syringomyelia-agtig neuropati. Patienten er nr. 7 i verdenslitteraturen og den første hos hvilken nervecellerne undersøgte (sammen med Gudrun Boysen, RH, og Steen Stender, KAS Gentofte).

1.2.1 De tidligere dyreeksperimentelle studier vedrørende nerveoverskæringens effekt på nervens cellelegeme genoptages og udvides. Vi viste tidligere at overskæringen af ischiasnerven hos nyfødte rotter medfører komplet tab af de umodne motoriske nerveceller, hvorimod ingen af disse celler mistes, hvis nerven overskæres senere. Delvis overskæring af nerven resulterer i at muskulaturen frembringer et histologisk billede, som ligner det, man ser ved infantil spinal muskeltrofi Werdnig-Hoffman. Ved at medinddrage andre eksperimentelle og kliniske iagttagelser formuleredes hypotesen, at det patogene princip ved denne sygdom, som begynder i fosterperioden, muligvis påvirker den motoriske enheds periferi, enten interaktionen mellem muskel og nerve, eller selve nerven. Efter invitation fremsattes denne hypotese ved VI. International Congress on Neuromuscular Diseases i Los Angeles i 1986.

1.2.2 Flere undersøgere har fundet, at Werdnig-Hoffmanns sygdom ikke kun angriber de motoriske nerveceller, men også de sensoriske spinalganglieceller. For at kunne bearbejde dette problem dyreeksperimentelt, var det nødvendigt at kende nervens fibersammensætning. Myelinerede fibre er dels motoriske, dels sensoriske; umyelinerede fibre, som kun ses i elektronmikroskopet, er dels sensoriske, dels autonome. Der foreligger ingen kvantitativ analyse for nogen nerve overhovedet. I rottens ischiasnerve findes 29000 enkelte nervetråde, af hvilke 19000 er sensoriske. Kun 1600 er motoriske fibre til skeletmuskulaturen. De sensoriske fibres cellelegemer for rottens ischiasnerve ligger i ganglierne L4, L5, og L6. Angivelserne vedrørende nervecellernes antal i disse ganglier varierer selv i den nyeste litteratur med en faktor 5. Det var derfor påkrævet, i et metodekritisk studie, at bestemme disse nervecellers antal på ny. Antallet i de tre ganglier er 41000; 19000 sender deres fibre til ischiasnerven. Overskæres nerven ved fødslen, dør omkring 60 % af de berørte celler, resten regenererer. Hvis nerven overskæres hos voksne rotter, dør 30-40 % af cellerne. Dette er klart forskelligt fra de motoriske nervecellers reaktion. Arbejdet med spinalgangliecellerne er afsluttet, og materialet forberedes til publikation.

1.2.3 Der findes talrige arbejder, som behandler de myelinerede nervefibers regenerationsevne, men kun få, som beskæftiger sig med de umyelinerede nervetråde. Normale nervefibre forgrener sig først ved målorganet; derimod påstås at regenererede nervefibre er rigt forgrenede. Efter Cajals berømte studier skal forgre-

ningerne dannes ved læsionssteder, muligvis som følge af ardannelsen i bindevævet. Vi undersøgte rottens soleusnerve efter »crush« læsioner og fandt, at myelinerede fibre regenererer perfekt, uden forgreninger, hvorimod de umyelinerede fibre danner mange forgreninger som forekommer i hele den regenererede nerves forløb. Tidligere har man i en sympatisk nerve fundet, at disse forgreninger forsvandt igen; dette kunne ikke bekræftes for soleusnerven. En mulighed er, at de umyelinerede fibre, som ikke har nogen bindevævsskede, ved nyvæksten hele tiden danner forgreninger for at finde et nyt mål, hvorimod de myelinerede fibre ledes af deres specifikke bindevævsskede tilbage til målorganet. Nerveregenerationen undersøges af stud.med. Peter Toft og stud.med. Kåre Fugleholm sammen med H.S. (1.1.1-1.2.3 Z. Kamieniecka, H. Schmalbruch).

1.3.1 Undersøgelse af kontrollen af bevægelser hos aber og hos mennesker

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. Det har vist sig at abernes evne til at kompensere håndtagets bevægelse er uafhængig af visuelt feedback både når håndtaget bevæger sig efter et forudsigeligt eller et uforudsigeligt signal. Køling af præmotorisk cortex nedsætter abernes evne til at styre bevægelserne efter et uforudsigeligt signal, men afficerer ikke styringen efter et forudsigeligt signal. Præmotorisk cortex er således nødvendig for styring af nye bevægelser, men unødvendig for styringen af indlærte, programmerede bevægelser.

1.3.2 Når et individ lander fra et spring skal bevægelsesenergien absorberes for at opnå en optimal opbremsning af faldet. Tidligere har vi vist at aktiviteten i de muskler, der deltager i kontrollen af landingen, er meget præcist styret efter et forud fastlagt program og reflekser spiller ingen eller kun en mindre rolle i kontrollen af muskelaktiviteten. Dette betyder at strækrefleksen er mindsket enten ved nedsat følsomhed af muskeltenene eller ved inhibition af transmissionen fra den afferente nervefiber til alfa-motorneuronerne. Ved at registrere størrelsen af Hoffmann refleksen før og under bevægelsen er det vist at denne transmission er inhiberet før, under og lige efter landingen (1.3.1-1.3.2 Poul Dyhre-Poulsen).

1.4 Reciprok inhibition hos mennesket

Alt tyder på, at udviklingen af spasticitet bl.a. skyldes en fejlagtig central kontrol af en række segmentelle spinale mekanismer. Det drejer sig blandt andet om den reciproke inhibition, hvis normalfunktion er væsentlig for at undgå udløsning af strækreflekser under bevægelse. En malfunktion af denne mekanisme kunne tænkes at bidrage væsentligt til de hyperaktive strækreflekser, som ses hos spastiske patienter. – Vi

har haft som formål at belyse, hvilke spinale inhibitoriske mekanismer, der er ansvarlige for denne reciprokke inhibition. Specielt har vi interesseret os for den reciprokke inhibition (af soleus alpha-motoneuroner), der udløses via stimulation af gr. Ia afferente fibre (i n. peroneus communis). Det har været antaget, at den disynaptiske reciprokke Ia inhibition af soleus alpha-motoneuroner var af betydning under dorsal fleksion af foden for at hindre udløsning af strækreflekser i den antagonistiske muskel, m. soleus. Dette har vist sig ikke at kunne understøttes, og vi har påvist hvilke metodologiske fejl, der højst sandsynligt er ansvarlige for de fejlagtige tidligere konklusioner. Derimod har vi beskrevet en ikke tidligere erkendt polysynaptisk reciprok Ia inhibition, som i de forløbne år er blevet studeret. Denne inhibition synes at have stor betydning for hæmningen af den antagonistiske muskel, f.eks. m. soleus, under m. tibialis anterior kontraktion. Det vil derfor være af stor interesse, at undersøge denne mekanisme nærmere hos spastiske patienter. Det er endvidere hensigten, ved hjælp af katteforsøg, at karakterisere det interneuronale netværk (som meget vel kunne tænkes at indeholde propriospinale interneuroner), der medierer denne polysynaptiske inhibition.

Vi har desuden ved hjælp af en nyudviklet metode, forsøgt at belyse hvilken andel den præsynaptiske inhibition af soleus Ia afferente terminaler har i den reciprokke inhibition af m. soleus, under dorsal fleksion. Disse studier foregår stadig og tillader endnu ingen sikker konklusion.

Ud over ovennævnte har vi desuden søgt at klargøre nogle mere metodologiske spørgsmål med hensyn til den anvendte Hoffmann refleks metode. Vi fandt, at intervallet mellem test-stimuli er af overordentlig stor betydning, især når man ønsker at vurdere inhibitoriske mekanismers effekt før starten af en given bevægelse. Dette skyldes, at en udløst refleks med et stimulus interval på under 14 sekunder har stor indvirkning på den næst udløste Hoffmann refleks.

Endelig har vi på en række raske forsøgspersoner undersøgt effekten på præsynaptisk inhibition af et nyt antispastisk middel (et beta-carbolin). Effekten af beta-carbolinet blev i et dobbelt-blindt cross-over studie sammenlignet med effekten af diazepam og placebo. Der sås en øget præsynaptisk inhibition efter injektion af betacarbolinet, men ingen effekt på inhibitionen af diazepam eller placebo. Resultatet ansporer til studier af dette nye middels effekt på spastiske patienter, og en sådan undersøgelse er under planlægning (C. Crone, H. Hultborn, J. Nielsen).

1.5 Noradrenerge effekter på motoneuroner

Noradrenerge neuroner lokaliseret i hjernestammen sender descenderende fibre til rygmarven. Terminalerne fra disse fibre ender blandt andet i ventralhornet i kurvelignende arrangementer omkring motoneuronerne. Effekten af noradrenalin på motoneuronerne

har været noget tvetydig, men har overvejende været beskrevet som hyperpolariserende.

Vi har tidligere i kat (Hounsgaard, Hultborn og Kiehn) og i skildpadde (Hounsgaard og Kiehn) vist, at serotonin modulerer synaptisk input til motoneuronerne, ved at ændre deres biofysiske egenskaber, således at kortvarig synaptisk eksitation udløser et depolariserende plateau potentiale, forårsagende en vedvarende fyring, der kan afbrydes med en kortvarig synaptisk inhibition. Denne bistabilitet synes at være af stor betydning for forståelsen af motoneuronernes integrative egenskaber.

I år har vi påvist, at noradrenalin overvejende virker eksitatorisk på motoneuroner, og at noradrenalin inducerer plateau potentialer i motoneuronerne på tilsvarende måde som serotonin. Forsøg med antagonist for serotonin og noradrenalin viser, at selv om begge neurotransmittere inducerer plateau potentialer i motoneuronerne er disses effekt specifik (B. Conway, H. Hultborn, O. Kiehn, I. Mintz).

1.6 Perifert input til det spinale gangcenter

Indgift af noradrenerge forstadier som L-DOPA til akut spinaliserede katte kan inducere reciprok aktivitet i ekstensor- og fleksor nerver. Denne aktivitet persisterer efter at dyret er kureret (>fiktiv gang<). Det er således muligt at lave intracellulære registreringer fra motoneuroner under disse omstændigheder. Vi har vist, ved elektrisk stimulation af nerver af gruppe I afferenter fra ekstensorer muskler kan hæmme fleksorfasen og eksitere ekstensorfasen. Hvis stimulationen forekommer i fleksorfasen vil den følgende fleksorfas forekomme tidligere end forventet, og der foreligger således en »resetting<. Vi har vist, at den afferente effekt ikke virker direkte på motoneuronerne, men på det spinale gangcenter, således at flexorcentret inhiberes mens ekstensorcentret eksiteres. Forsøgene har betydning for forståelsen af hvorledes afferent input modulerer den rytmiske aktivitet under gang, samt endvidere hvorledes det spinale gangcenter er opbygget (B. Conway, H. Hultborn, O. Kiehn).

2. Hjernebarkens funktion

2.1 Vertikale prosencephaliske systemers kemi, struktur og funktion

Dele af vort hidtidige arbejde synes at vise, at prosencephalon kan inddeles i »systemer<. Disse »systemer< består af et corticall område og dets associerede dele af thalamus og neostriatum. Vi har valgt at kalde disse »systemer< for »vertikale prosencephaliske systemer< (VPS-er), idet de er resultatet af en »vertikal< opdeling af prosencephalon. Det minimale VPS består muligvis af en thalamisk »barrelloid<, en »søjle< i cortex samt et neostrialt »modul<. VPS-erne 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 »systemer«s 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).

Ud over de undersøgelser, der direkte tilstræber at øge vor viden om VPS'er, arbejder vi også med en række andre projekter blandt hvilke nogle enkelte skal nævnes: (1) Udvikling af nye metoder inden for det anatomiske, det funktionelle og det tekniske område. (2) Undersøgelser af mekanismerne bag sporstofmærkning af neuroner i cerebellar cortex. (3) Kortlægning af såvel corticale som subcortical forbindelser til de enkelte corticale lag. (4) Artssammenlignende undersøgelser af pattedyrs thalamus. (5) »Eksperimentel psykiatri« – herunder bl.a. en række farmakologiske undersøgelser. Blandt vore nyere resultater kan nævnes:

2.1.1 Kortlægning af de strato-cortical forbindelser

Projektets formål var at undersøge, om der findes direkte forbindelser fra neostriatum til cortex. Hos rotter har vi ved hjælp af sporstoffer registreret, hvorvidt der inden for neostriatums grænser er celler, der sender forbindelser direkte til isocortex. Vore fund viser, at sådanne celler eksisterer, men udelukkende i neostriatums perifere dele. Nærmere inspektion af disse celler synes at vise, at de ikke er egentlige neostriale celler, men derimod »fejllacerede« celler fra andre cellegrupper (lag VIIb i cortex, claustrum og nucleus basalis). Selve neostriatum synes altså ikke at sende direkte forbindelser til isocortex.

2.1.2 Vertikale intracortical forbindelser

Hos rotter, marmosetaber og pindsvin er det blevet fundet, at en neuronpopulation i lag VI af isocortex sender direkte forbindelser til den corticale overflade. Den mere detaljerede distribution af denne neuronpopulation blev fundet at variere mellem arter: Hos rotten er disse celler (Martinotti-celler) tæt pakket i lag VIIb, hvorimod de hos marmosetaben er spredt over hele lag VI. Hos pindsvinet ses en situation, der udgør en mellemting mellem de to andre undersøgte arter. Hos rotten er det desuden fundet, at næsten alle mellemstore neuroner i lag VIIb sender direkte forbindelser til lag I, samt at næsten alle de celler, der sender direkte forbindelser til thalamus, befinder sig i lag VIIa. Ligeledes hos rotten er det fundet, at det er to forskellige neuronpopulationer, der sender direkte forbindelser til thalamus og til den corticale overflade, og at kun ganske få celler i de dybe dele af lag III og V samt VIIa sender direkte forbindelser til lag I og II.

2.1.3 Synaptisk reorganisation i nucleus ruber efter cerebellar læsion

De cerebello-rubrale forbindelser blev unilateralt læderet, og ændringer i de relative specifikke koncentrationer (sammenlignet med den intakte side) blev undersøgt for fire proteiner (tre neurale og et glialt). Gennem undersøgelser efter forskellige overlevelsestider kunne tidsfølgen i proteinændringerne fastslås, og disse proteinforandringer kunne sammenholdes med de fra andre eksperimenter kendte synaptiske reorganisationer, der vides at finde sted efter en læsion som den her foretagne. De opnåede resultater støtter den antagelse, at N-CAM D2-proteinet er anvendeligt som markør for synaptisk omsætning i den voksne hjerne.

2.1.4 Problemløsningsassocierede corticale proteinændringer

Fire proteiner (de neurale D2 (N-CAM) og D3 samt det mitochondriale MM og cytoplasmatiske CM) blev undersøgt i præfrontal og »inferotemporal« cortex hos rotter, der var optrænet i en visuel mønsterdiskriminationsopgave, udsat for en uløselig, visuel opgave eller passive kontrol dyr. I begge corticale områder blev det fundet, at såvel indlæringsgruppen som gruppen, der var udsat for en uløselig, visuel opgave, havde forøgede koncentrationer af proteinerne D3 og MM (sammenlignet med den passive gruppe), samt at gruppen, der havde været udsat for en uløselig opgave, også havde signifikant forhøjede D3 og MM koncentrationer sammenlignet med indlæringsgruppen. Disse fund synes at vise, at proteinforandringerne, der formentlig afspejler en forøget synaptisk masse samt forøget energikrav, snarere skyldes »søgen efter en adækvat adfærdsstrategi« end dannelsen af et »hukommelsesspor«.

2.1.5 Sammenligning af præfrontale neostriale læsioners virkning på to varianter af delayed alternation adfærdstest

Hos rotter med læsion af den præfrontale del af neostriatum er indlærningen af to versioner af testen »delayed alternation« undersøgt. Denne test, som traditionelt betragtes som stærkt følsom for fejlfunktion af det præfrontale system, viste sig kun at kunne skelne de præfrontalt læderede dyr fra normale kontrol dyr, hvis den blev givet i en traditionel udgave, hvor der benyttes en T-labyrint. I en operant kammer-udgave, der formelt set også er en delayed alternation test, kunne læderede individer og kontrol dyr ikke skelnes fra hinanden. Det konkluderes, at den aføgende forskel mellem de to varianter af testen er dyrenes mulighed for at opbygge en »medierende« adfærd i operant kammer-varianten.

2.1.6 Teoretiske overvejelser omkring to forskellige neurale kodningsmetoder

I et teoretisk arbejde er publiceret betragtninger om-

kring konsekvenserne af to forskellige mulige funktionsmåder for hjernen: Kodning via fyringsmønster versus fyringshastighed. Det synes åbenlyst, at visse hjernestrukturer realiserer deres funktion via det spatiotemporale mønster i deres neurale fyringer. I disse strukturer fører eksperimenter med elektrisk stimulation ofte til fejlfortolkninger: Positive symptomer tages som udtryk for strukturernes fysiologiske funktion i stedet for at blive betragtet som eksperimentalproducerede fejlfunktioner. Når disse synspunkter anvendes over for basalganglierne, leder det frem til en funktionel fortolkning, der er forskellig fra den, der oftest gives udtryk for i neurologiske lærebøger (2.1.1-2.1.6 Ivan Divac, Jesper Mogensen).

2.1.7 Undersøgelser af center for farveopfattelse i sekundær synsbark hos aber

Aber fra den gamle verden har en synssans der funktionsmæssigt er nær identisk med menneskets syn. Det mest karakteristiske er et foveasyn med stor opløsningsevne og et veludviklet trichromatisk farvesyn. Forsøgsdyr som katte og rotter har en opløsningsevne i fovea, der er henholdsvis 10 og 100 gange mindre end abers og de mangler farveopfattelse. Den højere udvikling af abernes synssans modsvares bl.a. af, at deres sekundære synsbark kan opdeles i underområder, der funktionsmæssigt er mere specialiseret end man hidtil har fundet det hos katte. Et af disse områder, der har betegnelsen MT, er nu godt beskrevet. Her behandler cellerne retning af bevægelse og er ufølsomme for andre synsfunktioner, de svarer f.eks. lige godt på alle farver. Vi har, som det fremgår af tidligere årsrapporter, undersøgt et andet underområde i abens sekundære synsbark, der betegnes V4, hvor der er fundet celler, der kun svarer på visse farver, men er ufølsomme bl.a. for bevægelse i synsfeltet. Områdets koncentration af farvefølsomme celler har været omstridt. Indenfor det sidste år har vi afgrænset et område, hvor der kun er celler, der er specifikt følsomme for farver. Vi angav i sidste års rapport, at området lå i lunata sulcus og at fundet var kontroversielt. Nye undersøgelser har vist, at området ligger i inferior occipital sulcus lige under det område af striate cortex hvor center af synsfeltet er repræsenteret. Der er ikke tidligere fundet farvekode i dette område. Cellerne ligger i et 2-3 mm bredt område, der strækker sig ca. 10 mm frontal-posterior. Cellerne fungerer som adskilte røde, grønne og blå farvefiltre. Farveskalaen er repræsenteret på tværs af striben med rød medalt og blå lateralt. Endvidere finder vi celler, der svarer fra begge halvdele af synsfeltet, hvilket kræver en hidtil ukendt callosus forbindelse mellem de to hjernehalvdele.

Filtreringen i tre adskilte bølgeområder har relevans til trichromatisk farvesyn i almindelighed og til E. Lands retinex teori for farvekonstans i særdeleshed (V. O. Andersen, C. Guld, D. E. Nielsen).

3. Cellulær neurofysiologi

3.1 Nervecellers integrative egenskaber og neuronale netværk

De senere års arbejde har været koncentreret om at karakterisere specifikke celletypers integrative egenskaber og identificere de til grundliggende membran-konduktanser. I det forløbne år afsluttedes således undersøgelserne af celler i de dybe cerebellare kerner (H.J.) ligesom de eksperimentelle undersøgelser af Purkinje celler blev afrundet (J. H. og J. M.). Arbejderne cenerede det synspunkt, at hver celletype i hjernen er udstyret med et unikt sæt af ionkonduktanser, der sammen med cellernes geometri tildeler celletypen sine karakteristiske impulsmønstre og integrative egenskaber. En detaljeret diskussion er publiceret som disputats (H.J.) (Jørn Hounsgaard, Henrik Jahnsen).

I fortsættelse af ovenstående viste en undersøgelse af spinale motoneuroner, at de integrative egenskaber var følsomme for tilstedeværelsen af visse neurotransmittere. De velkendte impulsmønstre for motoneuroner kunne således moduleres af serotonin, acetylcholin og n-methylaspartat. Vi antager derfor, at nervecellers integrative egenskaber er reguleret af synaptisk aktivitet (Jørn Hounsgaard, Isabelle Mintz).

Som en naturlig forlængelse af interessen for den enkelte nervecelles integrative egenskaber er en række projekter under udvikling med sigte på at undersøge de opnåede resultaters konsekvenser for interaktionen mellem nerveceller (Jørn Hounsgaard, Henrik Jahnsen, Isabelle Mintz)

3.2 Undersøgelse af de elektrofysiologiske karakteristika og effekten af forskellige neurotransmittere på hypoglossus motoneuroner

I studiet af pattedyr motoneuroner har det endnu ikke været muligt at fremstille en vital in vitro præparation af spinale motoneuroner. På instituttet er udviklet en præparation indeholdende skildpadde motoneuroner fra medulla spinalis, men hvad der vides om pattedyr motoneuroners elektrofysiologiske karakteristika stammer dels fra in vivo opstillinger, hvor det praktisk taget er umuligt at udrede de enkelte konduktanser, dels in vitro undersøgelser hos nyfødte mus, hvor de enkelte neuroner endnu ikke har udviklet sig fuldt ud. Vi har derfor udviklet en præparation indeholdende den motoriske hypoglossus kerne beliggende i medulla oblongata. Vi undersøger hypoglossus neuronernes elektrofysiologiske karakteristika og effekten af forskellige transmittere. Vi håber derved at opnå oplysninger om de basale mekanismer der ligger til grund for motoneuroners opførsel, primært i relation til normale fysiologiske mekanismer såsom styring af bevægelser herunder automatiske bevægelser som gang, men vi sigter også på at opnå oplysninger, der kan øge forståelsen af forskellige neuromedicinske sygdomme,

som f.eks. spasticitet (A. Mosfeldt Laursen, Jens C. Reklings).

3.3 Undersøgelse af effekten af noradrenalin på vagus motoneuroner

Baggrunden for denne undersøgelse er en opdagelse vi har gjort i den dorsale motoriske vaguskerne. Nogenlunde på højde med hypoglossuskernens rostrale del ligger posteriort herfor den dorsale del af den motoriske vagus kerne. Neuronerne i denne del af vagus komplekset står sandsynligvis i forbindelse med hjertet og udgør således den parasympatiske del af interventionen af dette. Yarom, Sugimori og Llinas (1985) har som de første rapporteret om intracellulære registreringer fra disse neuroner. Det viser sig, at de besidder en Ca^{++} -afhængig K^{+} -konduktans, der giver anledning til en meget lang og dyb efterhyperpolarisering. Denne specielle konduktans gør, at neuronet ikke kan fyre mere end 4-8 gange på selv en meget lang intracellulær depolariserende impuls. For ganske nylig fandt vi imidlertid, at tilsætning af noradrenalin til superfusionsmediet medførte en markant blokering af denne efterhyperpolarisering. Resultatet var, at neuronet nu var i stand til at fyre op til 30 gange på den samme depolariserende impuls. Fra anden side er der immunokemisk blevet påvist noradrenerge terminaler i dette område og det er således nærliggende at tro, at disse vagusneuroner modtager noradrenerge fibre, der ved frigivelse af noradrenalin totalt ændrer neuronets input-output relation. Aktivisering af disse fibre vil også have en markant indflydelse på fyringsfrekvensen i fibrene til hjertet.

Denne opdagelse åbner således mulighed for med intracellulære registreringer at analysere noradrenalins neuromodulerende effekt på disse neuroner. Første trin i denne analyse bliver at kortlægge hvilken adrenerg receptor, der er involveret. Derefter vil vi forsøge at udrede, hvilke intracellulære mekanismer, der kan tænkes at være involveret, idet man måske vil forvente, at der er tale om en aktivisering af det intracellulære cAMP system (Jens C. Reklings).

Redaktionsvirksomhed:

J. Hounsgaard: Editorial Board for »Neuroscience« (IBRO).

H. Schmalbruch: Co-editor for »Cell and Tissue Research«.

Rejser og gæsteforelæsninger efter invitation:

I. Divac: »Functional Significance of the Basal Ganglia«. Serbian Medical Society, Beograd, Jugoslavien, 22. april 1986; »Neurotransmitters in Health and Disease«. Symposium, Zagreb, Jugoslavien, 15.-19. april 1986.

P. Dyhre-Poulsen: 30th Congress of the International Union of Physiological Sciences, Vancouver, B. C., Canada, 13.-18. juli 1986.

H. Hultborn arbejdede 1 måned ved Service de Ré-education Neurologique ved Salpetriere hospitalet, Paris.

J. Hounsgaard: »Changes in Ionic Activity as Information Carrier in Brain Function«. Winter Conference on Brain Research, Avoriaz, Frankrig, 9.-15. marts 1987; »The Turtle Spinal Cord in Vitro as a Model for Studying the Spinal Motor Network. European Neuroscience Congress, Marseille, Frankrig, 14.-18. september 1986.

O. Kiehn: Woods Hole, U.S.A. (deltagelse i kursus »Neural Systems and Behavior«, 15. juni-2. august 1986).

H. Schmalbruch: Jenaer Myologie-Colloquium, 14.-16. april, Jena, DDR; International Congress on Neuromuscular Diseases, Los Angeles, California, U.S.A. 6.-13. juli 1986.

Kollegiale organer etc.:

I. Divac: Medlem af komiteen for European Training Program in Brain and Behavior Research. Medlem af komiteen for European Brain and Behaviour Society. Opponent ved Jørgen Scheel-Krügers disputats ved Københavns Universitet, 25. juni 1986. Opponent ved Frank B. Gårskjærs disputats ved Århus Universitet. Opponent ved David Emmans' disputats, universitetet i Konstanz, 21. maj 1986.

H. Hultborn, co-editor for »Experimental Brain Research«. Medlem af Det lægevidenskabelige Fakultetsråd og formand for Fakultetets Forskningsudvalg. Formand for Dansk Selskab for Neurovidenskab. Medlem af programkomiteen for 2nd World Congress of Neuroscience, Budapest 1987.

I. Divac, Consulting editor for »Acta Neurobiologiae Experimentalis«; American Association for Advancement of Science. Fellow 1984; Medlem af komiteen for »European Brain and Behaviour Society« 1984; National repræsentant for Danmark og medlem af programkomiteen for »International Basal Ganglia Society«.

H. Schmalbruch: Opponent ved Disputats ved universitetet i Lund, 15. maj 1986.

Jose Regidor, Colegio Universitario, Las Palmas, Spanien.

Slobodan Petronijević, Jugoslavien.

Bogiljka Petrović, Jugoslavien.

Gæsteforskere:

Bernard Conway, Scotland. Isabelle Mintz, Frankrig. Susan Ellis, U.S.A.

Publikationer:

Boysen, G., Hjelms, E., Kamieniecka, Z., Schmalbruch, H., Stender, S.: Transfer of cholesterol from plasma to aorta in a patient with syringomyelia-like manifestation of Tangier disease. Muscle and Nerve 9(Suppl), s. 134, New York 1986.

Divac, I.: Nicolaus Steno, a neuroscientist born too early. IBRO Newsletter 14: s. 1-8, 1986.

Hounsgaard, J., Hultborn, H., Kiehn, O.: Transmitter-controlled properties of α -motoneurons causing long-lasting motor discharge to brief excitatory inputs. Oculomotor and skeletal motor systems – differences and similarities. Progress in Brain Research. Vol. 64, H.-J. Freund, U. Büttner, B. Cohen, J. Noth, s. 39-49, Amsterdam 1986.

Hultborn, H., Meunier, S., Pierrot-Descilligny, E., Shindo, M.: Changes in polysynaptic excitation to quadriceps motoneurons during voluntary contraction in man. Experimental Brain Research 63, s. 436-38, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo 1986.

Jahnsen, H.: Extracellular activation and membrane conductances of neurones in the guinea pig deep cerebellar nuclei in vitro. Journal of Physiology 372, s. 149-68, Cambridge 1986.

–: Electrophysiological characteristics of neurones in the guinea pig deep cerebellar nuclei in vitro. Journal of Physiology 372, s. 129-47, Cambridge 1986.

–: Træk af den synaptiske transmission og de elektriske membranegenskaber i pattedyrhjernen in vitro. (Disputats). København 1986, 168 s.

–: Responses of neurons in isolated preparations of the mammalian central nervous system. Progress in Neurobiology 27, s. 351-72, England 1986.

Kamieniecka, Z.: "Splitting" as a cause of selective type 1 atrophy in Myotonic Dystrophy: A serial section study. Muscle and Nerve Vol. 9, No. 5 S / Supplement, s. 198, USA 1986.

–: Histochemical study of muscle biopsy in floppy infants. Muscle and Nerve Vol. 9, No. 5 S, s. 118, USA 1986.

–: Morphometric and serial section study of muscle biopsy in elderly patients. Journal of Neurology Vol. 232, No. 415 (Supplement), s. 280, Vesttyskland 1985.

Schmalbruch, H.: Muscle regeneration: fetal myogenesis in a new setting. Bibliotheca Anatomica 29, s. 126-53, Basel 1986.

Schmalbruch, H.: Fiber composition of the rat sciatic nerve. The Anatomical Record 215, s. 71-81, New York 1986.

–: The denervation response of immature rat muscle is related to muscle pathology in Werdnig-Hoffmann Disease. Muscle and Nerve 9(Suppl.), s. 121, New York 1986.

–: Normal motor neuron death: any relationship to spinal muscular atrophy of humans or animals. Muscle and Nerve 9(Suppl.), s. 70, New York 1986.

–: The differential response of sensory and motor neurons to nerve injury in neonatal and adult rats. Muscle and Nerve 9 (Suppl.), s. 121, New York 1986.

–: The anatomy and fibre composition of the normal

rat sciatic nerve. Clinical Neuropathology 5, s. 115, München-Deisenhofen 1986.

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 organismeorienterede 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 sydfløj (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 Panum Institutet.

Universitetet er i de senere år blevet pålagt besparelser, som for Institut for Biofysik udmønter sig i allerede indtrådte og i kommende stabsindskrænkninger. For at imødegå en utilsigtet og uheldig indskrænkning af faget biofysik som følge af instituttets indskrænkning har institutrådene ved Institut for Biofysik og naboinstitutet Medicinsk-fysiologisk Institut A, der i sin forskningsvirksomhed også har beslægtede, biofysisk orienterede emner, anbefalet en institutsammenlægning. De styrende organer godkendte sammenlægningen i efteråret 1986, og fra januar 1987 er de sammenlagte institutters navn: Institut for almen Fysiologi og Biofysik.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 8.

Professor: O. Sten-Knudsen.

Lektorer: J. Brahm, afdelingsleder J. Jensen-Holm, H. P. Nissen-Petersen (ingeniør), J. Skydsgaard, M. Suenson.

Adjunkt: S. Dissing.

Forskningsstipendiater: K. G. Eskesen, P. Haugen (fondslønnet).

TAP: Antal årsværk: 6,71.

B. Deublein, E. Flagstad, J. Halkier, E. Huusom, S. Lohmann, A. Mikkelsen, P. B. Nielsen, B. D. Olsen, T. Soland (orlov), A. Thomsen.

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 muskulaturens mekaniske egenskaber

En muskels evne til at forkorte sig og til at udvikle kraft, muskelkontraktionen, skyldes en vekselvirkning mellem proteinmolekylerne actin og myosin. I tværstribet skeletmuskulatur er disse regelmæssigt organiseret i tykke, 1,6 μm lange, myosinholdige A-filamenter og 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 muskelfiberens længde. De tykke filamenter befinder sig i sarcomerets midte, mens de tynde filamenter er fæstnet i Z-skiverne, der er 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 ved en strækning af fiberen glider forbi hinanden uden selv at ændre længde. Det er en almindelig accepteret hypotese, at muskelkontraktionen tilvejebringes ved, at dele af myosinmolekylerne (såkaldte myosinhoveder), der stikker ud fra de tykke filamenter, danner tværbroer med specifikke dele af de tynde filamenter i overlappingszonen. Under kontraktionsprocessen antages disse tværbroer at gennemløbe cykliske fra- og tilhæftninger, hvorved de to filamenttyper trækkes længere ind mellem hinanden. Herved forkortes muskelfiberen, eller der udvikles en trækraft, hvis forkortningen forhindres.

De tilstande, der indgår i tværbroernes kontraktionscyklus, og deres overgange er kun delvis kendt. Den kraftgenererende tilstandsændring synes at medføre en bevægelse af tværbroen, svarende til en relativ filamentforskydning på ca. 10 nm, dersom forkortningen sker ubelastet. Det antages, at den hastighed, hvormed tværbroerne gennemløber deres cyklus således, vil være tilnærmelsesvis proportional med stivheden af den relative filamentforskydning og dermed også med muskelfiberens forkortningshastighed.

Tværbroerne vil yde en modkraft mod perturbering af muskelfiberens længde. Forholdet mellem perturbering i kraft og perturbering i længde, muskelfiberens stivhed, vil derfor give et tilnærmet udtryk for antallet af tilhæftede tværbroer. I de nedenfor omtalte forsøg måles stivheden under kontraktionen ved at påtrykke muskelfiberen en sinusformet oscillerende (1-4 kHz) længdevariation, længdeperturbering, med en amplitude (0,4-0,8 nm pr. halve sarcomer, d.v.s. gennemsnitlig relativ filamentforskydning), der er tilstrækkelig lille til, at kontraktionsprocessen ikke forstyrres måleligt, idet den gennemsnitlige kontraktionskraft pr. oscillationscyklus ikke afviger mærkbart fra den ikke perturberede muskelfiber.

På grund af de to filamentsystemers forskellige brydningsindeks og gentagelsen af ens sarcomerer i hele muskelfiberens længde, virker en tværstribet muskel som et optisk bøjningsgitter med arcomerlængden (2-3,7 μm) som gitterkonstant. Denne egenskab udnyttes til måling af små ændringer (0,02-10 nm) i sarcomerlængde i en følsom laserdiffraktionsteknik, vi har udviklet (jf. Årbogen 1975-76). Denne teknik udnyttes i et tilbagekoblingssystem for fastholdelse af sarcomerlængden (punkt b).

1.1 Måling af stivheden under isotoniske kontraktioner

Relationen mellem forkortningshastighed og isotonisk belastning giver et udtryk for, at den hastighed, hvormed tværbroerne gennemløber den kontraktile cyklus, er afhængig af den belastning, de arbejder mod. Relationen giver derimod ikke noget direkte udtryk for, hvorledes denne hastighed afhænger af belastningen pr. tværbro, siden antallet af tilhæftede tværbroer falder med stigende forkortningshastighed, som indikeret af en muskelfibers stivhed. Belastningsafhængigheden af den hastighed, hvormed tværbroerne gennemløber deres kontraktile cyklus, må antages at være et resultat af, at kinetikken for overgangene mellem (nogle af) tilstandene i den kontraktile cyklus er afhængig af den belastning, tværbroen bærer. Enhver påvirkning, som resulterer i ændringer i kinetikken for en eller flere af overgangene mellem tværbroernes tilhæftede tilstande, vil forventes at ændre relationen mellem cyklingsrate og belastning pr. tværbro. Antages stivheden at være proportional med antallet af tilhæftede tværbroer, vil denne relation med tilnærmelse afspejles af relationen mellem forkortningshastighed og belastning pr. enhed af stivheden.

Stivheden, K , blev målt sammen med forkortningshastigheden, V , isotoniske belastning, P , under isotoniske betingelser, d.v.s. forkortning af muskelfiberen mod en konstant belastning. Efter en hurtig forkortning for at nå det isotoniske belastningsniveau faldt stivheden. Det relative fald i stivhed var dog ikke så stort som det relative fald i belastning, men svarer til, hvad der er fundet ved at påtrykke forkortninger ved konstant hastighed under en tetanus. Forholdet $Y =$

P/K blev udregnet. Dette forhold svarer til den 'instantane' forkortning, der ville bringe belastningen til nul og som antages at være omtrentlig proportional med den gennemsnitlige belastning pr. tværbro. Ved toppen af den isometriske twitch var Y 6-9 nm pr. halve sarcomer.

Forkortningshastigheden viser et næsten lineært forhold til Y. Der var ingen væsentlige forskelle mellem V-Y relationerne opnået i den stigende fase af twitchen, ved toppen eller inden 'skulderen' i relaxationsperioden. Lineære regressionsanalyser gav hældninger og intercepter inden for standardafvigelse.

I lighed med tidligere forsøgsresultater kan de her opnåede resultater forklares ved, at den varierende grad af aktivering af det kontraktile apparat under forløbet af en twitch ikke påvirker de enkelte tilhæftede tværbroers kinetiske egenskaber, men kun deres antal.

Resultaterne er sammenskrevet i en artikel i forbindelse med 'Symposium on the Molecular Mechanism of Muscle Contraction' i Hakone, Japan 27-31 okt. 1986 (P. Haugen).

1.2 Stivhedsudviklingen under en kontraktion med fastholdt sarcomerlængde

Under en isometrisk kontraktion forøges stivheden hurtigere end kraften (punkt a). Denne forsinkelse af kraftudviklingen kan skyldes, at den filamentforskydning, der finder sted under kontraktionen, nedsætter tværbroernes evne til at udvikle kraft, eller at der medgår tid mellem tilhæftning, d.v.s. dannelsen af stærkt bundne tværbroer og den kraftgenererende tilstandsændring i tværbroernes cyklus. Stivheden blev målt ved fastholdt sarcomerlængde. Herved var det muligt at eliminere de forsinkelser, der skyldes filamentforskydningen. Under sådanne betingelser steg både kraft og stivhed hurtigere end, når muskelfibren blev fastholdt ved seneenderne (sædvanlige isometriske betingelser), hvorved udstrækningen af passive elastiske elementer i serie med sarcomererne (sener, ophængning) medfører en sarcomerforkortning og hermed en filamentforskydning. Forsinkelsen mellem stivhed og kraft var noget reduceret, men fremdeles af samme størrelsesorden som under almindelige isometriske betingelser. Filamentforskydningen, der finder sted under isometriske betingelser synes således kun at forårsage en lille del af forsinkelsen.

Resultaterne er forenelige med den hypotese, at den væsentligste del af forsinkelsen mellem stivhed og kraft under opvæksten af en isometrisk twitch skyldes, at et eller flere tidkrævende trin indgår mellem tværbroernes tilhæftning og deres kraftudvikling, og at filamentforskydningen kun forårsager en lille del af forsinkelsen.

For nærmere at kunne karakterisere disse trin, er forsøg som de ovenfor omtalte gentaget ved forskellige

temperaturer. Af foreløbige analyser fremgår det, at ved tidspunktet for den maksimale kraftudvikling under en twitch stiger forholdet mellem kraft og stivhed, Y med temperaturen. Y er noget mindre under sædvanlige isometriske betingelser end ved fastholdt sarcomerlængde. Temperaturafhængigheden for Y kan både under isometriske betingelser og under fastholdt sarcomerlængde forklares ved, at tværbroerne ved højere temperaturer når at tilpasse ('early recovery') sig den lille filamentforskydning, der påføres under stivhedsmålingerne. Den større værdi af Y målt ved fastholdt sarcomerlængde end målt ved normale isometriske betingelser svarer formentlig til, at den sarcomerforlængelse, der finder sted under isometriske betingelser aflaster tværbroerne noget (P. Haugen).

2. Hjertermuskellcellers pH-regulation

Måling af intracellulært pH i isolerede hjertermuskulceller fra marsvin er uden held forsøgt registreret med dels dobbeltløbende pH-mikroelektroder dels med koncentriske pH-mikroelektroder. Den første teknik har vist sig at beskadige cellerne under elektrodeindføringen i uacceptabelt omfang, og den anden teknik er behæftet med misvisning som følge af en 'dead space' effekt. Det har derfor været nødvendigt at udvikle en ny teknik til intracellulær pH måling i form af en modificeret patch clamp pipette teknik, hvor pipettespiden inden forseglingen til cellen er fyldt med en proton-selektiv resin. Metoden tillader endnu ikke samtidig registrering af cellens membranpotential. Isolerede hjertermuskulceller har bevaret evne til tilbageregulering af det intracellulære pH efter forskydninger induceret af ekstracellulært tilsat ammoniumklorid. Tilbagereguleringen fra surt pH blokeres i bikarbonat-CO₂-fri væsker i nærvær af 2 mM amilorid eller i fravær af ekstracellulært natrium. Disse fund tyder på eksistensen af den fra andre celletyper kendte natrium-proton udvekslingsmekanisme i marsvine-cardiocyters overflademembran. Når natrium-proton udvekslingen er blokeret med et vedligeholdet intracellulært pH omkring ca. 6,5 til følge, ses et abnormt elektrisk aktivitetsmønster med meget langvarige aktionspotentialer, der må antages at være af patofysiologisk interesse (M. Suenson).

2.1 Magnesiums betydning for hjertets elektriske aktivitet

Patienter med akut hjerterinfarkt udvikler en let hypomagnesæmi i de første sygdomsdøgn. Infunderes magnesiumklorid, således at serum-magnesium stiger ca. 0,5 mM i andet sygdomsdøgn, falder den akutte mortalitet og forekomsten af behandlingskrævende arrhythmier med mere end 50 %. For at indkredse hurtigt indsættende effekter af variationer i den ekstracellulære magnesiumkoncentration på magnesiumdepleterede celler er følgende forsøg udført: På isolerede mar-

svine-hjertemuskelceller måles med patch clamp pipette teknik aktionspotentialer ved en stimulationsfrekvens på 0,5 Hz og med nominelt magnesiumfri pipettefylldevæske. Aktionspotentialernes maksimale depolariseringshastighed måles som et simpelt udtryk for natrium konduktanssystemets aktiverbarhed. Foreløbige målinger viser, at en øgning af den ekstracellulære magnesiumkoncentration medfører langsomgørelse af cellens initiale elektriske aktivering. (M. Suenson, H. Sandvad Rasmussen).

3. Kemisk impulstransmission

Overførsel af en nerveimpuls (et aktionspotential) fra en nervefiber 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, som kan hydrolyseres af enzymerne specifik (AChE) og uspecifik cholinesterase (ChE). Stoffet suxameton, der anvendes inden for anæstesiologien til fremkaldelse af sædvanligvis kortvarig muskellafslappelse, er en dicholinester med ravsyre og hydrolyseres udelukkende af ChE.

3.1 Aluminiumklorid

Aluminium er i organismen bl.a. til stede i humane erythrocytter i målelige koncentrationer. Dets eventuelle funktion er ukendt. Størsteparten antages at være komplekst bundet.

Interessen for Al som kation har været opnåelse af en klarere adskillelse af hydrolysehastighederne af succinylcholin (suxameton) og af det første spaltningsprodukt, succinylmonocholin.

I koncentrationer på over 1 mM fås en udtalt hæmning af hydrolysen af monocholinesteren uden at spaltningshastigheden af dicholinesteren nedsættes nævneværdigt.

Omvendt fås ved meget lave koncentrationer (10^{-6} til 10^{-9} mol $\times$ l $^{-1}$) en aktivering af hydrolysehastigheden af begge cholinestere. Ligeledes fås ved sådanne lave koncentrationer en aktivering af såvel specifik (AChE) som uspecifik (ChLE cholinesterase-aktivitet, målt med acetylcholin som substrat. Ved høje koncentrationer af Al (som kation og pH lavere end 7) hæmmes begge enzymer. Denne hæmning er reversibel og ophæves helt eller delvist ved pH > 7, hvilket formodes at skyldes ændringen af Al^{3+} til $Al(OH)_3 \rightleftharpoons AlO_2^- + H^+ + H_2O$, hvor aluminium nu er inkorporeret i en anion (aluminat). Generelt er den enzymatiske indflydelse (aktivering/hæmning) ikke tidligere beskrevet, fraset en mulig hæmning af pepsin (J. Jensen-Holm).

3.2 Svovlsennepsgas

Undersøgelser over hydrogenperoxid (brintoverilte) og dets påvirkning af hydrolysen af diklorætyl sulfid er fortsat i årets begyndelse, og tidligere resultater kunne herved bekræftes (J. Jensen-Holm).

3.3 Pindolol

Dette stof, der oprindeligt introduceredes som et kardiaterende middel, er senere vist at besidde en uspecifik beta-receptorblokerende egenskab.

Forbindelsen indeholder to sekundære amingrupper, hvis pK_A værdier er bestemt til ca. 8 og ca. 9.

Ved svag alkalisk reaktion er det vist, at stoffet opløses meget langsomt og ufuldstændigt, mens det ved sur reaktion opløses hurtigt og fuldstændigt. Patienter med ubehandlet achyli bør næppe ordineres pindolol.

Spektrofotometriske undersøgelser ved sur reaktion (pH lavere end 5) viste to maksima ved 216 og 164 nm. De tilsvarende molære absorptionskoefficienter bestemtes til 64500 og 12800 (J. Jensen-Holm).

4. Erythrocytmembranens gennemtrængelighed for opløste stoffer

Animalske celler er omgivet af en tynd hinde, cellemembranen, der virker som en selektiv barriere for hydrofile molekyler og ioner. Membranen opretholder et konstant indre kemisk miljø ved hjælp af aktive og passive transportprocesser. Cellemembranens barriere for hydrofile molekyler og ioner udgøres af et dobbeltlag af lipider, som stabiliseres af et lag af periferer proteiner lokaliseret til membranens inderside. Integrale membranproteiner, der er indlejret i cellemembranens lipidfase og strækker sig fra membranens indside til udsiden, formidler specifikke aktive og passive transportprocesser. Mængden og arten af de integrale membranproteiner i en cellemembran afhænger af cellens biologiske funktion. Inden for de senere år er det blevet muligt at identificere enkelte af disse transportproteiner, således at transportkinetiske studier kan suppleres med undersøgelser af transportprocessernes molekyllære egenskaber. Da membrantransportproteiner tilsyneladende 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.

I karakteriseringen af den biologiske membrans transportfunktioner har permeabilitetsstudier af erythrocytmembranen spillet en central rolle, idet blodlegememembranen sammenlignet med andre biologiske cellemembraner er enkelt opbygget, og de transportfysiologiske undersøgelser udføres med isolerede celler, hvilket forenkler de eksperimentelle omstændigheder. Ved at ændre den ekstracellulære koncentration af salte kan man kortvarigt 'åbne' erythrocytmembranen og udskifte det intracellulære indhold, inden man genforsegler membranen, uden at membranens specialiserede transportfunktioner ødelægges. Fremstilling af blodlegemeskygger (ghosts) med intakte transportfunktioner gør det muligt efter ønske at ændre cellens indhold af salte og andre stoffer.

4.1 Aniontransportens kinetik

Erythrocytmembranens permeabilitet for uorganiske anioner som klorid og bikarbonat er ca. 1 million gange højere end for kationer af samme størrelse, natrium og kalium, der er de kvantitativt dominerende kationer i den biologiske organisme. Membranens evne til at udføre den hurtige transport af anioner er muliggjort gennem indbygning af ca. 1 million transportsteder pr. erythrocytmembran. I et internationalt samarbejde har disse integrale transportproteiner været studeret intensivt, og man har på nuværende tidspunkt bestemt sekvensen af de aminosyrer, der opbygger transportproteinet i museerythrocytter. Transportproteinet, capnophorin, formidler en udveksling af klorid og bikarbonat, der er af central betydning for blodets evne til at fjerne kuldioxid, som er dannet under energiomsætningen, fra vævene til lungerne, hvor det udluftes.

Som omtalt i Årbog 1985 undersøger vi transportproteinets funktionelle asymmetri, som viser sig ved, at proteinets evne til at binde en anion, er forskellig på ind- og udsiden af membranen. Graden af asymmetri afhænger af temperaturen, og de fortsatte undersøgelser, bl.a. ved hjælp af hæmmere af aniontransporten, som ikke permeerer membranen og derfor kan bringes til at virke fra enten udsiden eller indsidens, har bekræftet vores konklusion ud fra forsøg alene med varierende kloridkoncentrationer på de to sider af membranen, at asymmetrien under kloridtransport er mere udtalt ved legemstemperatur end ved lave temperaturer. Foreløbige resultater af bikarbonattransport undersøgt under sammenlignelige omstændigheder tyder på, at den relative ændring af asymmetrien med temperaturen er den samme (J. Brahm).

4.2 Aniontransport i røde blodlegemer fra diabetiske børn

Hos dårligt regulerede diabetiske børn kan blodglukosekoncentrationen svinge betydeligt. Svingninger i blodglukosekoncentrationen afspejles i graden af glykeringen af hæmoglobin og membranproteiner, dvs. den procentdel af proteinerne, som har bundet glukoserester til aminosyregrupper.

Vi har undersøgt, om glykeringen af membranproteiner, som må formodes også at omfatte aniontransportsystemet, indvirker på aniontransport under fysiologiske omstændigheder. Aniontransport blev undersøgt hos særdeles dårligt regulerede diabetiske børn, velregulerede diabetiske børn samt hos ikke-diabetiske børn. Resultaterne viser, at aniontransport ikke kompromitteres af den glykeringsgrad, der ses hos de sværeste, diabetiske børn (J. Brahm, H. B. Mortensen, Børneafdelingen, Hvidovre Hospital).

4.3 Glukosetransport i isolerede blodlegememembraner

Glukosetransport formidles af et integralt membranprotein, og vi har tidligere vist, at transporten i røde

blodlegemer kan beskrives ved en 'simpler' Michaelis-Menten kinetik, som karakteriseres ved en halvmætningskonstant og en maksimal transporthastighed. Ved legemstemperatur er halvmætningskonstanten og den maksimale transporthastighed ikke påvirkelig af, om glukosetransporten forløber under ligevægtsbetingelser, hvor nettotransporten er 0, eller under betingelser, hvor der foregår en nettotransport ud af cellen. Ved lave temperaturer er der imidlertid en forskel mellem udtrykket for transportsystemets affinitet (halvmætningskonstanten) og dets ydeevne (maksimale transporthastighed) under de to forskellige eksperimentelle situationer. Forskellene er et udtryk for, at transportsystemet ved lave temperaturer opererer med en asymmetri, som forsvinder ved legemstemperatur. I de videre studier er det blevet undersøgt, om asymmetrien er til stede i isolerede membraner (ghosts).

De foreløbige resultater viser, at asymmetrien er uændret, hvorfor man kan konkludere, at denne egenskab i røde blodlegemer ikke kan tilskrives en effekt af membranpotential og/eller tilstedeværelsen af hæmoglobin (J. Brahm).

4.4 Transport af vand og urinstof i røde blodlegemer

Vandtransport som følge af en osmotisk forskel mellem opløsningerne på de to sider af erythrocytmembranen er større end vandtransport ved simpel diffusion fremkaldt af vandmolekylernes irregulære, termisk betingede bevægelser. Det er alment accepteret, at forskellen mellem osmotisk og diffusiv vandtransport skyldes porer i cellemembranen. Der er fortsat diskussion om, hvorvidt disse porer transporterer vand alene eller også små molekyler som urinstof. Vores hypotese er, at porerne er så snævre, at de kun er tilgængelige for vand, og at urinstof transporteres af et andet transportsystem. Selv om hypotesen har fået støtte i forsøg med hæmmere af enten vandtransport eller urinstoftransport, er spørgsmålet stadig åbent. I vores videre forsøg har vi undersøgt urinstoftransport i nærvær af en samtidig osmotisk vandtransport, der enten havde samme retning som urinstoftransporten eller gik i den modsatte retning. Såfremt transport af vand- og urinstofmolekyler skulle foregå gennem samme pore, ville man forvente, at urinstoftransporten var øget, når vandtransporten havde samme retning og kunne rive urinstofmolekylerne med sig, og nedsat, når vandtransporten gik i den modsatte retning og hindrede transport af urinstof. Forsøgsresultaterne har været anvendt i et modelsimulationsprogram og underbygger vores antagelse om adskilte transportveje for vand og urinstof (J. Brahm, R. I. Macey, University of California, Berkeley, USA).

5. Aktivering af Na/H udveksling i MDCK-celler

Vi har karakteriseret pH reguleringen i Madin Darby Canine Kidney (MDCK) celler, som er en cellekultur

fra nyrens distale tubuli. MDCK-celler kan dyrkes som monolag på bunden af plastflasker, uddifferentieres ved hjælp af 1.5% dimethylsulfoxid og efter trypsinbehandling anvendes i suspension. Regulering af intracellulært pH er hovedsagelig medieret af et udvekslingssystem i plasmamembranen, gennem hvilket en hydrogenion forlader cellen i udveksling med en natriumion som optages i cellen. Denne mekanisme er bl.a. baggrunden for nyrens reabsorption af Na^+ . For at karakterisere den cellulære regulering af dette transportsystem udførtes målinger af intracellulært ioniseret calcium og intracellulært pH begge ved hjælp af fluorescensmetoder. Yderligere målte Na^+ optagelse ved hjælp af natriumisotopen ^{22}Na .

Når pH tilbagereguleres, efter at celler er surgjort (ved NH_4Cl metode) i et NaCl medium, sker det ved en substratafhængighed som karakteriseret ved et alosterisk reguleret enzym. Når H^+ -koncentrationen i cellen stiger over 100 nM, accelereres som ventet H^+ -efflux, såfremt der er mere end et bindingssite for H^+ på indsiden af transportmekanismen. Tilsvarende kinetik måles ikke, hvis H^+ udveksles med Li^+ -ioner.

Vi har undersøgt, om forøgede intracellulære calciumkoncentrationer stimulerer Na/H -exchange mekanismen efter tilsætning af calcium-ionophoren ionomycin til cellesuspensionen umiddelbart før pH-målingen. Ved samtidige målinger af intracellulært calcium og pH har vi fundet, at intracellulært, ioniseret calcium øges fra 100 nM til 240 nM, når celler surgøres fra pH 7.0 til pH 6.3. Ved ionomycintilsætning øges intracellulært calcium yderligere til 500 nM. Under disse omstændigheder hæmmes hastigheden af Na/H -exchange med 20%.

Vi har udviklet en model for frigørelsen og bindingen af H^+ og Na^+ på den cytoplasmatiske side af transportmekanismen, der kan føre til transport af H^+ ad to veje:

1) en langsom transport af H^+ , som skyldes at frigørelsen af Na^+ (eller Li^+), sker før binding af H^+ til transport site. Denne transportmekanisme skulle være dominerende ved fysiologisk pH.

2) en hurtig transport af H^+ , hvor binding af H^+ til transportsite bevirker frigørelse af Na^+ fra bindings site. Denne mekanisme skulle være dominerende, når pH er under 6.8 og kan hæmmes svagt af forøgede, intracellulære calciumkoncentrationer (S. Dissing, H. C. Bisgaard, Toksikologisk Institut, Levnedsmiddelstyrelsen).

5.1 Stimulations-inducerede ændringer i intracellulært, ioniseret calcium og ATP i acini fra rotte parotis kirtlen
Undersøgelserne omfatter calciumionens rolle i stimulus-sekretions-koblingen efter tilsætning af cholinerge, α -adrenerge og β -adrenerge agonister. Koncentrationen af intracellulært, ioniseret calcium (Ca_i^{2+}) blev målt i rotte parotis acini (ørespytkirtelceller) isoleret ved collagenase behandling under an-

vendelsen af den Ca^{2+} -sensitive fluorescerende 'probe' Fura-2. Samtidige målinger af ATP blev udført ved hjælp af et luciferin/luciferase assay. I ustimulerede acini suspenderet i en 1 mM Ca^{2+} -buffer var Ca_i^{2+} 155 ± 38 nM (S.D.; $n = 14$) og en forbigående forøgelse til 640 ± 90 nM målte 4-6 sekunder efter cholinerg (carbacholin) eller adrenerg (adrenalin) stimulation. Ved at variere den extracellulære calciumkoncentration og samtidig registrere membranpotentialet fandt vi, at under fysiologiske omstændigheder skyldes 50% af den transiente Ca_i^{2+} -forøgelse en Ca^{2+} -mobilisering fra intracellulære pools og 50% en Ca^{2+} -influx fra mediet. Stimulation af acini med den α -adrenerge agonist phenylephrin og den β -adrenerge agonist isoproterenol bevirkede en forøgelse af Ca_i^{2+} , som udgjorde henholdsvis 60 og 10% af forøgelsen målt ved cholinerg stimulation.

I den ustimulerede tilstand målte en ATP-koncentration på 1.51 ± 0.23 mM ($n = 5$) som faldt til 0.98 ± 0.51 mM ($p < 0.05$ i parret t-test) 4-6 sekunder efter stimulation med carbacholin. Ud fra inhibitor tilsætninger og anvendelsen af forskellige eksterne Ca^{2+} koncentrationer har vi konkluderet, at ATP faldet er associeret til en forøget phosphoinositolmetabolisme og ikke til aktiv transport af ioner (S. Dissing, B. Nauntofte).

6. Undersøgelser af kloridtransport gennem frøens skeletmuskel-fibermembran

Kloridtransport i skeletmuskultur synes formidlet af mindst to mekanismer: (i) Strømbærende (konduktiv) nettotransport, der er væsentlig for hurtig afvikling af den elektriske impuls, aktionspotential, som medfører kontraktion; (ii) udvekslingsdiffusion, som ikke kan bære elektrisk strøm, og som er led i regulationen af cellens indre surhedsgrad ved $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -udveksling. Forsøg med fiberbundter opladet med radioaktivt klorid, ^{36}Cl (jf. Årbogen fra 1985), lader formode, at de to mekanismer kan være knyttet til to konformationer af samme transportprotein i cellemembranen, og at det ydre pH (pH_0) er bestemmende for, hvilken mekanisme der dominerer: (1) En overvejende konduktiv transportmodus i basisk medium (pH_0 8.5) afløses gradvist af en overvejende ikke-konduktiv 'exchange diffusion' under surgøring af mediet til pH 5.5; (2) begge mekanismer er følsomme for stilbendisulfonater (SD), idet hovedparten af ^{36}Cl -transporten hæmmes kompetitivt af SD ved både højt og lavt pH_0 . SD-hæmning af ^{36}Cl effluxen er stærkt pH-afhængig, hvilket kan fortolkes således, at SD har en - relativt lav - affinitet til den konduktive konformation og en anden - relativt høj - affinitet til den ikke konduktive konformation (se pkt. 6.2).

Målinger af den elektriske kloridkonduktans og af ^{36}Cl -efflux, som formidles af både konduktive og ikke konduktive mekanismer, viser begge, at fibermembranens kloridgennemtrængelighed (permeabilitet, P_{Cl})

falder med faldende pH_0 , som om en pH-følsom kemisk gruppe i membranen ($pK \sim 7$) kontrollerer P_{Cl} . Det er uvist, om en sådan gruppe skal opfattes som et bindingssted for klorid, eller som en konfigurationsbestemmende struktur i transportsystemet (jf. pkt. 6.1 og 6.2). Undersøgelser med ^{36}Cl efflux er fortsat i det forløbne år (J. Skydsgaard).

6.1 ^{36}Cl efflux ved forskelligt pH under pludseligt etableret indadrettet KCl-gradient

Fortsatte forsøg har vist, at ændringen fra overvejende konduktivt til overvejende ikke-konduktivt bidrag til efflux af ^{36}Cl sker med en tilsyneladende pK -værdi på 6.5, d.v.s. tæt ved pK for P_{Cl} -kontrollen. Dette er i overensstemmelse med, at fibermembranens P_{Cl} -kontrol kan omfatte en pH-følsom konformationsændring af et transportprotein. Resultaterne er sammenskrivet i artikelform og accepteret til publikation i Journal of Physiology (J. Skydsgaard).

6.2 pH-afhængighed af kloridtransporthæmning med stilben-disulfonat (SD) hos *Xenopus* frøer

En pH-insensitiv SITS-hæmning af kloridkonduktansen hos *Xenopus laevis* (canadiske undersøgelser) står i modsætning til den her fundne pH-sensitive hæmning af ^{36}Cl efflux hos *Rana temporaria*. Derfor er DND- og SITS-hæmning af ^{36}Cl efflux fra *Xenopus* muskelfibre blevet undersøgt ved pH 6 og 7.5. Resultaterne viser en tydelig pH-afhængighed af hæmningen samt en kloridpermeabilitet af omtrent samme størrelse som hos *Rana*. Ovennævnte modsætning kan derfor ikke forklares ved en artsforskel, men snarere ved, at alle åbne konduktanskanaler uanset pH-værdien har samme affinitet til SD, og at udvekslingskanaler, som også bidrager til ^{36}Cl effluxen, har en anden og større SD-affinitet (J. Skydsgaard).

6.3 Bumetanid-følsom ^{36}Cl -fluxfraktion i surt medium

Det blev tidligere vist, at næsten al kloridtransport i frømuskler ved neutralt og basisk pH er følsom for stilben-disulfonat (SD), og at en SD-ufølsom fraktion på 15-20 % dukker op i surt medium. Det er i år vist, at en anden anionstransporthæmmer, bumetanid, kan hæmme ^{36}Cl effluxen ca. 20 % i surt medium, mens hæmning med bumetanid ikke har kunnet vises i neutralt medium. Bumetanid hæmmer kation-anion cotransport i en række væv, og det er muligt at en sådan transportform opstår i surt medium. Det er i overensstemmelse med det fund i andre laboratorier, at den intracellulære kloridkoncentration efter surgøring af mediet stiger over den værdi, hvor klorid er i ligevægt over membranen. (En sådan mekanisme kan muliggøre Cl^-/HCO_3^- -udveksling i en retning, som modvirker intracellulær surgøring) (J. Skydsgaard).

6.4 Kan SD anvendes til at skelne konduktiv fra ikke-konduktiv klorid efflux fra skeletmuskelfibre?

Der er opstillet følgende tentative arbejdshypotese, som kan redegøre for både den spændings- og pH-afhængige kloridkonduktans (undersøgt i andre laboratorier) og ^{36}Cl -effluxens pH-afhængige SD-hæmning og mætningskinetik: Den SD-sensitive kloridtransport er formidlet af et membranprotein, som under kloridligevægt har en pH-afhængig sandsynlighed for at optræde som åben single-file pore, og antallet af åbne porer bestemmer membranens kloridkonduktans (høj ved $pH > 7$). De lukkede porer kan udføre anionudveksling (udtalt ved $pH < 6.5$). Affiniteten til anioner, inklusive SD er mindst en størrelsesorden højere for den lukkede udvekslingskanal end for den åbne pore.

Der er indledt undersøgelser til afprøvning af min hypotese, som er foreslået i et manuskript om SD-hæmning af ^{36}Cl -efflux indsendt til Journal of Physiology. Den (hypotetisk) store forskel mellem de to konfigurationers SD-affinitet skulle muliggøre selektivt at studere ^{36}Cl efflux gennem konduktansporerne, når fluxen hæmmes med en SD-koncentration, som reducerer exchange-diffusionen til et næsten umåleligt fluxbidrag. Sammenligning af konduktiv permeabilitet med ^{36}Cl -permeabilitet muliggør bestemmelse af antallet af kloridioner i en single-file pore ved forskellig kloridkoncentration, hvilket er nødvendigt for at kunne opstille en model for fluxens mætningskinetik. Indledende undersøgelser sigter på at vise, om ^{36}Cl effluxens afhængighed af membranpotential, V_m , under nævnte SD-hæmningsgrad er i overensstemmelse med hypotesen (J. Skydsgaard).

7. Iontransport i isolerede membranproteiner

K^+ og Cl^- udgør hovedparten af cellens intracellulære, frie ioner og er dominerende i regulering af cellevolumen og membranpotential. Samspillet mellem aktive og passive transportprocesser vil fastlægge cellens indhold af K^+ og Cl^- og dermed H_2O (volumenregulation) og cellens membranpotential.

I de senere år er det blevet muligt at studere iontransporter gennem kanaler af integrale membranproteiner i kemisk veldefinerede lipid bilag.

Cherksey (Dept. af Phys. & Biophys., N.Y. Univ. Med. Center) og Zeuthen (Medicinsk fysiologisk Institut A) har isoleret, oprenset og funktionelt rekonstitueret et membranprotein, som har en molekylvægt på omkring 300.000 Dalton, og som indeholder både en K^+ - og en Cl^- -kanal. Disse kanaler reguleres af Ca^{2+} og pH, idet fluxene, der medieres af proteinet, standser, hvis Ca^{2+} kommer under 10^{-7} M, og hvis pH kommer under 6.9. Fluxene af K^+ og Cl^- er delvis kobledede. Proteinets er blevet isoleret fra en række væv: Hjertemusculatur, hjernecortex, nyrecortex og plexus chorioideus, alle væv fra køer; desuden fra tyndtarms-epithelets basolaterale membraner (kanin) og fra ascites tumor celler (mus). I tilknytning til dette projekt

isoleret proteinet fra andeerythrocytter og fra det isolerede frøskindsepithel. Proteinet er almindeligt udbredt og varetager efter al sandsynlighed en vigtig opgave i cellens volumenregulation.

Membranproteinet oprenses med en furosemid affinitetsgel. Det indlejres derefter i små vesikler dannet af oprensede phospholipider. Til måling af ionstrømmene inkorporeres vesiklerne i kunstige phospholipidbilag, der er dannet på spidsen af en mikroelektrode. Ved at flytte elektroden mellem medier af forskellig ionsammensætning og måle strøm-spændingsafhængigheden kan det undersøges, hvilke ioner der er permeable og under hvilke betingelser, proteinet tillader passage af ioner. Arbejdet har i det forløbne år hovedsageligt taget sigte på at finde et egnet væv (celle), hvorfra proteinet nemt kan isoleres. Desuden har jeg arbejdet på at kunne udføre de elektrofysiologiske målinger, der er en forudsætning for karakterisering af proteinet. Foreløbige målinger af strøm/spændingsafhængighed i vesikler af uoprenset membran fra andeblodlegemer indikerer et transportsystem af samme karakter som proteinet isoleret fra plexus chorioideus. Andeblodlegemembranen synes desuden at være rig på det pågældende protein i sammenligning med andet væv, og det har derfor været let at oprense proteinet derfra. Jeg agter i mit fremtidige arbejde at anvende det furosemid-oprensede protein fra andeblodlegemer til fortsatte elektrofysiologiske studier (Karen Eskesen).

Gæster:

P. A. Knauf, Department of Radiation Biology and Biophysics, School of Medicine and Dentistry, University of Rochester, U.S.A.

R. I. Macey, Department of Physiology-Anatomy, University of California, Berkeley, California, U.S.A.

Gæsteforelæsninger:

O. Sten-Knudsen har efter invitation holdt 4 forelæsninger ved 'Simposio: Le proprietà visco-elastiche dei muscoli scheletrici', Veruno, Italien.

P. Haugen har efter invitation forelæst ved EMBO/MDA Workshop, Alpbach, Østrig og ved Symposium on the Molecular Mechanism of Muscle Contraction, Hakone, Japan.

Andet:

O. Sten-Knudsen er formand for NOVO's Fonds læge- og naturvidenskabelige udvalg, dets veterinære udvalg og for NOVO's Fonds prisbedømmelseskomité.

Publikationer:

Brahm, J., Sisneros, T., Galey, W.R.: Diffusive and osmotic water permeability of modified red cell membranes. *Biophysical Journal* Vol 49, s. 143, USA 1986.

—: Erythrocytmembranens permeabilitet for nonelektrolytter, vand og uorganiske anioner. En sammenfattende redegørelse (disputats). København 1986, 91 s.

Jørgensen, C.B., Møhlenberg, F., Sten-Knudsen, O.: Nature of relation between ventilation and oxygen consumption in filter feeders. *Mar. Ecol. Prog. Ser.* 29, s. 73-88, Vesttyskland 1986.

Knauf, P.A., Mann, N., Brahm, J.: Asymmetry in Iodide Affinities on External and Internal-facing red cell Anion Transport Sites. *Federation Proceedings* Vol 45, s. 1005, USA 1986.

—, Brahm, J.: Asymmetry of the human red blood cell anion transport system at 38° C. *Biophysical Journal* Vol 49, s. 579, U.S.A 1986.

Ove Sten-Knudsen

Kemi og biokemi

1. Biokemisk Institut A

Historie:

Det biokemiske Institut blev oprettet i 1928 og havde frem til 1975 til huse i Rockefeller komplekset, Julianes Mariesvej 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 Instituttet og i løbet af efteråret 1974 og begyndelsen af 1975 blev de tre biokemiske institutter samlet på Panum Instituttet.

I 1985 afgav instituttet areal til Institut for Biokemi, Københavns Tandlægehøjskole.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 13,7.

Professor: F. Lundquist.

Afdelingsledere: J. Dich, C. J. Hedeskov.

Lektorer: K. Capito, H. Flodgaard, N. Grunnet, S. E. Hansen, B. Quistorff, I. Rubin, A. Schousboe, H. Thieden.

Seniorstipendiater: P. Thams, C. Vind.

Kandidatstipendiat: K. Falk Petersen.

Forskningsstipendiater: H. L. Iversen, C. Vind, E. Østergaard.

Specialestuderende, scholarstipendiater: J. Abraham, C. Bisgaard, Aa. Frandsen, H. Gimbel, T. Maliq, M. H. Rasmussen.

TAP: Antal årsværk: 20,1.

S. C. Christensen, I. Damgaard, H. Fosmark, L. Hansen, L. Høyer, L. Immerdal, M. N. Iversen, S. Johansen, R. Jørgensen, I. Kassow, J. Knudsen, P. V. Larsen, L. Lund-Hansen, B. Marcussen, S. Nielsen, V. F. Nielsen, M. Nord, H. G. Persson, L. Rabing, G. M. Rossing, A. Sommerfeldt, E. Thieden, I. C. Tønnesen, B. G. Vinther, H. Wennicke.

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsvirksomhed falder indenfor områderne: Neurobiologi (A), insulinsekretion i isolerede Langerhansske øers beta-celler (B), leverstofsifte (C-H), nucleotidstofsifte (I), blodtryksregulation (K), og alkohols farmakokinetik (M).

1. Undersøgelser af neuroners og astroglia-cellers betydningsfulde funktioner for receptorbinding, transport og omsætning af aminosyrer med neurotransmitterfunktion

Hjernens cellulært heterogene opbygning nødvendiggør eksperimentel anvendelse af isolerede celletyper for at opnå forståelse af organets samlede integrerede funktion. Vi er interesserede i interaktionen mellem neuroner og gliaceller (specielt astrocytter) i en række biokemisk-fysiologiske processer i hjernen relaterede til neurotransmitter funktioner. 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.

En meget betydelig del af hjernens transmissionsprocesser medieres af disse to aminosyrer, som virker excitatorisk (glutamat) og inhibitorisk (GABA). Der er særdeles god evidens for, at forstyrrelser i disse neurotransmittersystemer ligger bag neurologiske sygdomme som Parkinsons sygdom, epilepsi og Huntingtons chorea. Hertil kommer, at andre former for dysfunktion i hjernen (f.eks. anoxi og ischæmi) påvirker disse transmittersystemer på en sådan måde, at det vil føre til varige skader i visse hjerneområder. Dette skal ses i lyset af, at glutamat foruden at være en transmittersubstans også er stærkt neurotoksisk.

I samarbejde med inden- og udenlandske forskere udforskes de glutamat og GABA-medierede neurotransmissionsprocesser på cellulært niveau. Dette gøres med henblik på at få oplysning om interaktionen mellem neuroner og gliaceller i funktionen af disse transmissionsprocesser, som foregår ved en koordination af syntese, frigørelse, receptorbinding og inaktivering af transmitterstofferne. Disse delprocesser foregår med deltagelse af begge celletyper, og derfor vil malfunktion af enhver af disse celler være betydningsfuld for forløbet af den samlede transmitterfunktion.

Den samlede forskningsindsats indenfor dette område beskrives i følgende underpunkter:

1.1 Karakterisering af GABA transport mekanismen i neuroner og astroglia-celler

Tidligere års studier af GABA transport i neuroner og gliaceller er blevet fortsat med nye strukturanaloger af GABA. Det drejer sig om stoffer afledt af GABA analogen guvacin, som er derivatiseret med en stærk hydrophob sidegruppe. Disse stoffer er meget potente hæmmere af både neuronal og astroglial GABA optagelse. Ved brug af radioaktivt mærkede stoffer er vi i færd med at undersøge om disse stoffer transporteres. Præliminære resultater synes at vise, at disse stoffer ikke transporteres af GABA carrieren (A. Schousboe i samarbejde med O. M. Larsson, Biologisk Institut,

Farmaceutisk Højskole og P. Krogsgaard-Larsen, Kemisk Institut BC, Farmaceutisk Højskole).

1.2 Hæmmere af GABA-transport i astrocytter som krampedæmpende midler

Det er tidligere vist, at GABA analogen THPO (4, 5, 6, 7-tetrahydroixoxazolo [4,5-c] pyridin-3-ol), som selektivt hæmmer GABA optagelse i astrocytter, virker som et krampedæmpende middel. Vi har fået dette stof radioaktivt mærket (med tritium) og undersøgelser af korrelation mellem stofkoncentration i hjernen og anti-konvulsiv virkning har vist, at der er nøje sammenhæng mellem den koncentration, som er tilstrækkelig til at beskytte mod krampes og den koncentration, som er nødvendig for at hæmme optagelsen af GABA i astrocytter. Endvidere er det vist, at kun indholdet af GABA og ikke af glutamat, aspartat og glutamin i den neuron-relaterede pool er forøget efter behandling af mus med THPO. Endvidere er det blevet vist, at glycin er i stand til at potensere disse effekter af THPO. Disse undersøgelser vil blive udvidet til at indbefatte større dyr såsom hunde og katte, idet THPO vil blive givet intracerebralt ved hjælp af osmotiske minipumper og et kateter som indføres i hjerneventriklen (A. Schousboe i samarbejde med P. Krogsgaard-Larsen, Kemisk Institut BC, Farmaceutisk Højskole, J. D. Wood, Dept. Biochemistry, University of Saskatchewan, Canada og R. Harbaugh, Dept. Neurosurgery, The Hitchcock Clinic, Dartmouth Medical Center, Hanover, N. H., U.S.A.).

1.3 Hæmmere af GABA-transaminase som krampedæmpende midler

Kliniske undersøgelser har vist, at de to GABA-transaminasehæmmere valproat (VPA) og gammavinyl-GABA (GVG) har anti-epileptisk virkning. I forbindelse hermed har vi undersøgt akut- såvel som langtidsvirkning 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 mere følsomme end astrocytterne overfor GVG. Dette fund er i overensstemmelse med at kun neuroner besidder et effektivt, stereoselektivt højaffinitivt transportsystem for GVG.

Disse studier videreføres i øjeblikket, idet vi undersøger effekten af GVG og VPA på størrelsen af den neurotransmitter-relaterede GABA-pool i neuroner. Endvidere undersøges det, om GVG- og VPA-behandlede neuroner har en forøget stimuluskoblet frigørelse af GABA. Det har vist sig, at behandling af neuroner med GVG og VPA fører til en betydelig forøgelse af den intracellulære GABA koncentration. Samtidig er det blevet vist, at der forekommer en forøgelse af den mængde GABA som frigøres fra neuronerne, når disse stimuleres (A. Schousboe i samarbejde med O. M. Larsson, Biologisk Institut, Farmaceu-

tisk Højskole og L. Gram, Neuromedicinsk Afd., Hvidovre Hospital).

1.4 Karakterisering af en GABA transaminase modulator fra hjerne

I forbindelse med studierne beskrevet under 1.3 observerede vi, at der ikke er overensstemmelse mellem GABA-transaminase bestemt som enzymaktivitet og bestemt immunologisk ved hjælp af specifikt anti-GABA-transaminase protein bestemt immunologisk ved raketimmunogelelektroforese. Det har vist sig, at enzymaktivitet pr. GABA-transaminase protein ('turn-over number') ændrer sig som funktion af hjernens ontogenetiske udvikling. Dette forhold kan forklares ved at antage tilstedeværelse af et stof, som modulerer aktiviteten af GABA-transaminase. Vi er nået så langt med undersøgelserne, at vi mener at kunne fastslå, at det drejer sig om et makromolekylært stof, som aktiverer GABA-transaminase. Denne aktivering synes særlig udtalt på visse tidspunkter af hjernens udvikling (A. Schousboe i samarbejde med I. Schousboe, Biokemisk Institut C og O. M. Larsson, Biologisk Institut, Farmaceutisk Højskole).

1.5 Neurotrophisk aktivitet af GABA

Vi har tidligere vist, at GABA samt GABA agonister kan inducere lav-affinitive GABA-receptorer samt forandringer i ultrastrukturen i cerebellare granulaceller såfremt cellerne dyrkes i nærvær af disse stoffer. Endvidere kan disse effekter forhindres ved behandling af cellerne med GABA antagonist. Denne neurotrophiske effekt er undersøgt med henblik på at få oplysninger om den tidsmæssige afhængighed, d.v.s. både med hensyn til hvor lang tid cellerne skal udsættes for GABA for at opnå effekt og hvor i cellernes udviklingsforløb de måtte være særlig følsomme for GABA påvirkning. Med hensyn til det første spørgsmål ved vi, at selv en meget kort exponering til GABA (1-3 timer) giver anledning til dannelse af lav affinitive receptorer samt til de karakteristiske forandringer i cellernes ultrastruktur. Med hensyn til udviklingsafhængigheden synes resultaterne at vise, at cellerne kun er følsomme for GABA agonister i den tidlige udviklingsfase. Endvidere har vi vist, at den neurotrophiske effekt af GABA er afhængig af et intakt proteinsynteseapparat.

I forbindelse med disse studier har vi undersøgt om aminosyren taurin har lignende effekter på neuroners udvikling. Det har vist sig, at taurin opfører sig som GABA, d.v.s. cerebellare granulaceller dyrket i nærvær af taurin udvikler lav affinitive GABA receptorer samt har forøget cytosolær densitet af Golgi apparat, vesikler, neurotubuli samt ru endoplasmatisk retikulum. Alt tyder på, at også taurin har neurotrophisk aktivitet (A. Schousboe, J. Abraham, B. Belhage, G. H. Hansen i samarbejde med E. Meier, H. Lundbeck & Co., Valby).

1.6 Mekanismer for hæmning med GABA af transmitterfrigørelse fra cerebellære granulaceller

Cerebellære granulaceller er karakteriseret ved at være glutamaterge, d.v.s. i stand til at frigøre glutamat ved stimulation med høje koncentrationer af kalium. Dette er blevet benyttet til at undersøge, hvorvidt tilstedeværelsen af GABA-receptorer kan modificere en stimulus-koblet glutamat-frigørelse fra disse celler. Det er tidligere vist, at tilsætning af GABA under stimulering fører til hæmning af den stimulerede glutamatfrigørelse under betingelser, hvor cellerne har lav affinitive GABA-receptorer, og kun hvis de har disse receptorer. Dette er vist ved at undersøge kinetikken for GABA-binding til nervecellerne efter dyrkning af cellerne i medier med henholdsvis GABA, THIP (4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo [5,4-c]pyridin-3-01) og THIP plus GABA antagonist bicucullin. Kun efter dyrkning i GABA eller THIP udvikles lav-affinitive receptorer og denne udvikling blokeres af bicucullin. Dette er de samme dyrkningsbetingelser, under hvilke cellernes transmitterfrigørelse hæmmes af GABA.

Mekanismen af denne hæmning er blevet undersøgt ved brug af TPP⁺ (tetraphenyl phosphonium ion) til at monitorere neuronernes membranpotentiale. Det er vist, at såvel forhøjede koncentrationer KCl som glutamat kan depolarisere neuronerne. Derimod kan tilsætning af GABA ikke forhindre denne depolarisering selv om GABA som før nævnt hæmmer depolarisationskoblet transmitterfrigørelse. Dette peger på en præsynaptisk lokalisation af de lav affinitive GABA receptorer (A. Schousboe i samarbejde med E. Meier, H. Lundbeck & Co., Valby og J. Drejer, Ferrosan A/S, Søborg).

1.7 Undersøgelse af glutamat/glutaminstofskiftet i dyrkede neuroner og astrocytter

Glutamat/glutaminstofskiftet er overordentligt betydningsfuldt i hjernen, idet glutamat foruden at deltage i det intermediære stofskifte antages at være en excitatorisk neurotransmitter. Man forestiller sig, at glutamat, som frigøres fra neuroner under transmissionsprocessen, fortrinsvis optages i gliaceller, hvor det efter at være blevet omdannet til glutamin v.h.a. enzymet glutaminsyntetase igen frigøres og transporteres tilbage til neuronerne (den såkaldte glutamat-glutamin-cyclus). 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/glutamin-cyclus 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.

I forbindelse med denne problemstilling er der indledt undersøgelser af hvilke metabolitter, som kan væ-

re forstadier for syntese af transmitter glutamat. Mærkningsforsøg har vist, at såvel glutamin som glucose og tricarboxylsyrecyclusintermediæren, malat kan mærke glutamat, som frigøres fra neuronerne som neurotransmitter.

Der er ligeledes foretaget en kinetisk karakterisering af enzymet glutaminase, som katalyserer omdannelsen af glutamin til glutamat. Det er fundet, at dette enzym har forskellige egenskaber i glutamaterge og GABAerge neuroner (A. Schousboe i samarbejde med E. Kvamme og G. Svenneby, Neurokemisk Laboratorium, Oslo Universitet, L. Hertz, Department of Pharmacology, University of Saskatchewan, Canada samt J. Drejer, Ferrosan A/S, Søborg).

1.8 Glutamat neurotoxicitet

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 extracellulær rummet under ischemi. Det har vist sig, at specielt store mængder glutamat frigøres.

Som en fortsættelse af disse studier har vi indledt undersøgelser (in vivo) af en mulig effekt af GABA og GABA agonister på stimuluskoblet glutamat frigørelse fra hippocampus. Endvidere udføres på dyrkede neuroner undersøgelser, hvis formål det er at studere relationen mellem tilstedeværelse af forskellige typer af glutamatreceptorer på cellerne og disse cells følsomhed overfor glutamat og forskellige glutamatagonister. Ved at følge frigørelse fra neuroner af det cytosolære enzym laktatdehydrogenase, som kun kan forlade cellen, når dennes membran er beskadiget, har vi vist, at GABA-erge neuroner er meget følsomme overfor forskellige glutamatreceptor-agonister (se 1.9). Selv efter kortvarig exponering af neuronerne til disse stoffer, dør cellerne indenfor kort tid. Vi forventer, at denne model kan benyttes til at studere mekanismer for glutamat induceret neuron-død (A. Schousboe, Aa. Frandsen i samarbejde med N. H. Diemer, H. Benveniste, Neuropatologisk Institut, Teilm-bygningen, J. Drejer, Ferrosan A/S, Søborg og E. Ø. Nielsen, Kemisk Institut BC, Farmaceutisk Højskole).

1.9 Glutamat receptorer på dyrkede neuroner

Som nævnt er granulaceller fra cerebellum glutamaterge, d.v.s. de benytter glutamat som neurotransmitter. Det har vist sig, at transmitter-frigørelse kan stimuleres med glutamat samt D- og L-aspartat, hvorimod andre glutamat agonister som N-methyl-D-aspartat, quisqualat og kainat ikke virker. Effekten af glutamat kan antagoniseres af glutamat-diethylester, D-aminophosphonoheptansyre, hvorimod D- α -aminoadipinsyre og γ -D-glutamylglycin kun har ringe ef-

fekt. Endvidere er der foretaget undersøgelse af binding af ^3H -glutamat til membraner præpareret fra cellerne, og der er fundet specifik binding af glutamat til cellerne. Den farmakologiske profil af bindingen er i overensstemmelse med den ovenfor omtalte stimulation af transmitterfrigørelse. Det ser således ud til, at glutamat via en receptor stimulerer frigørelse af glutamat fra granulaceller i cerebellum. Dette er i overensstemmelse med en antagelse om, at 'mossy-fibers', som innervierer granulaceller, benytter glutamat som transmitter.

Analoge undersøgelser er blevet udført på neuroner fra cerebral cortex. Disse neuroner benytter som før nævnt GABA som neurotransmitter. Vi har fundet, at GABA-frigørelse kan stimuleres med L-glutamat samt N-methyl-D-aspartat, quisqualat og kainat. Disse stoffer interfererer også med ^3H -glutamatbinding til membraner fra disse neuroner. Der er altså tale om tilstedeværelse af farmakologisk forskellige glutamat receptorer på disse to typer af neuroner. Receptorerne på de GABA-erge neuroner er som nævnt i 1.8 involveret i glutamat-agonist induceret neuronød i disse kulturer (A. Schousboe i samarbejde med J. Drejer, T. Honoré, Ferrosan A/S, Søborg).

1.10 Neuron-secererede faktorer, som inducerer transportsites for glutamat og GABA på astrocytter

For et par år siden observerede vi, at neuroner producerer højmolekylære faktorer, som kan inducere højaffinitive transport-sites på astrocytter. Disse studier er blevet videreført, idet vi har påbegyndt en karakterisering af neuronsecererede proteiner. Efter mærkning med ^{35}S -methionin isoleres dyrkningsmedier fra cerebellare granulaceller. Efter SDS-polyacrylamid-gel-elektroforese og efterfølgende fluorografi er der fundet adskillige mærkede proteiner. Efter at vi har vist, at nogle af disse proteiner bindes til astrocytmembraner, har vi påbegyndt en oprensning af disse proteiner, med henblik på at kunne gennemføre en mere vidtgående karakterisering af dem (A. Schousboe i samarbejde med I. Schousboe, Biokemisk Institut C, E. Meier, H. Lundbeck & Co., Valby).

2. Undersøgelser over stimulus-sekretionskoblingen i isolerede Langerhansske øers beta-celler

Insulinsekretionen finder sted fra beta-cellerne i de Langerhansske øer ved exocytose. Det fysiologiske hovedstimulus for sekretionen er glucose, der omsættes glycolytisk i beta-cellerne og herved fremprovokerer en stigning i calcium-ion koncentrationen i den cytosolære del af cellen. Denne ændring i den intracellulære fordeling af calcium anses for at være afgørende for udløsningen af insulinsekretionen. I vores undersøgelser af stimulus-sekretionskoblingen i de Langerhansske øer forsøger vi dels at påvise hvilke stoffer eller reaktioner der er ansvarlige for ændringerne i koncentrationen af cytosolært calcium, og dels at undersøge

hvorledes calciumioner kan udløse en udskillelse af insulin granula fra beta-cellen. I det seneste år har vores undersøgelser hovedsageligt centreret sig om phospholipiders og proteinfosforyleringens eventuelle betydning for regulationen af insulinsekretionen. Dette er nærmere beskrevet i det følgende (K. Capito, Sv. E. Hansen, C. J. Hedeskov, P. Thams og stud.med. T. Maliq).

2.1 Insulinsekretionens relation til phosphatidylinositolomsætningen i de Langerhansske øer

En øget glucose metabolisme i øerne samt stimulation af β -cellernes muscarine receptorer, to forhold der begge kan udløse insulinsekretion fra øerne, fremkalder også et såkaldt phosphatidylinositol respons (PI respons), der er maksimalt indenfor 60 sekunder. Under dette respons hydrolyserer enzymet phospholipase C substraterne phosphatidylinositol, phosphatidylinositol-4-monophosphat og phosphatidylinositol-4,5-diphosphat (hhv. PI, PIP og PIP₂) så der dannes diglycerid (DG) og inositol-1-monophosphat, inositol-1,4-diphosphat samt inositol-1,4,5-triphosphat (hhv. IP, IP₂ og IP₃). Dannelsen af DG kan sekundært give anledning til stimulation af en Ca^{++} -phospholipid-afhængig proteinkinase (proteinkinase C), hvis endogene proteinsubstrater i øerne, vi tidligere har undersøgt. Et andet af produkterne i phospholipase C reaktionen, IP₃, er vist at kunne mobilisere Ca^{++} fra øernes endoplasmatiske reticulum.

Der er foretaget en række undersøgelser over den phospholipase C aktivitet, der hydrolyserer PI til DG + IP. Enzymet er Ca^{++} -afhængigt og hovedsageligt lokaliseret til den cytoplasmatiske fraktion. Studier af tids- og vævsmængde-afhængighed viser, at fuldhomogenater af øer indeholder en inhibitor af enzymet. De kinetiske konstanter K_m og V_{max} er bestemt. pH optimum er 5.5. K_a for Ca^{++} er fundet så lav som 8×10^{-7} M Ca^{++} . Enzymet stimuleres ikke af GTP eller GTP- γ -S, hvilket formentlig udelukker, at N-proteiner deltager i dets regulation. Ved meget høje PI koncentrationer er der fundet stigende aktivitet i en $27000 \times g$ membranfraktion. Dette er formentlig udtryk for en polyphosphoinositid phosphodiesterase aktivitet med lav affinitet for PI. I øjeblikket foretages der undersøgelser over netop dette enzym med PIP₂ som substrat, især undersøges enzymets afhængighed af Ca^{++} og GTP.

Som tidligere beskrevet inaktiveres phospholipase C enzymatisk ved præinkubation ved 37°C , men det er stadig ikke klart, hvilket enzym, der medvirker ved denne inaktivering. Det er påvist, at processen stimuleres af 1 mM Ca^{++} . Denne stimulation accentueres af Mg^{++} . Inaktiveringen af phospholipase C ophører fuldstændig ved pH 4.8. Det drejer sig formentlig ikke om en Ca^{++} -stimuleret protease, da en hel række protease inhibitorer som leupeptin, phosphoramidon, chymostatin og phenylmethansulfonylfluorid ikke på-

virker den Ca^{++} stimulerede inaktivering af phospholipase C. Det er derimod vist, at i tilstedeværelsen af $1 \mu\text{M}$ calmodulin er så lav en koncentration som $1.1 \times 10^{-6} \text{ M Ca}^{2+}$ i stand til at inaktivere ligeså godt som 1 mM Ca^{++} i tilstedeværelsen af lave endogene calmodulin koncentrationer. Denne Ca^{++} -calmodulin stimulerede inaktivering af phospholipase C ophæves fuldstændig af $100 \mu\text{M}$ trifluoperazin. Da koncentrationen af ATP under inaktiveringen er meget lav, er det sandsynligt, at inaktiveringen ikke skyldes en Ca^{++} -calmodulin stimuleret protein kinase, men derimod en Ca^{++} -calmodulin stimuleret phosphoprotein phosphatase 2B (calcinerurin).

2.2 Bestemmelse af diglycerider

I forbindelse med undersøgelse af phosphatidylinositol (og andre glycerophosphatider) stofskifte arbejdes der med indkøring af en mikrometode til bestemmelse af diglycerid.

Metoden beror på, at diglycerid sammen med andre lipider ekstraheres fra vævet med chloroform/metanol og oprenses ved hjælp af tyndtlagskromatografi på en kiselgelplade. Diglyceridpletten afskrabes og ekstraheres med methylenchlorid, som inddampes. Residualen acetyleres med tritium-mærket eddikesyre i pyridin.

Efter hydrolyse af overskydende eddikesyre-anhydrid ekstraheres det radioaktive diglyceridacetat med heptan og radioaktiviteten bestemmes ved væskescintillationstælling. Diglyceridmængden bestemmes herefter ved sammenligning med en kendt standard.

2.3 Effekten af en hæmning af diglyceridlipasen i de Langerhansske øer

Som det er fremgået ovenfor antages en spaltning af phosphatidylinositol diphosphat til diglycerid og inositoltriphosphat at være involveret i regulationen af insulin udskillelsen. For nærmere at undersøge betydningen af diglycerid i denne forbindelse har vi forsøgt at etablere situationer, hvor vi ved hjælp af forskellige hæmmende stoffer har prøvet at øge koncentrationen af diglycerid i β -cellerne, for herefter at studere hvilken indflydelse dette har på insulinsekretionen og øernes stofskifte generelt. Diglycerid omsættes i øerne bl.a. til glycerol og fede syrer i en reaktion katalyseret af enzymerne diglyceridlipase og monoglyceridlipase. I samarbejde med lektor Palle Jacobsen, Medicinsk-kemisk Institut, har vi syntetiseret en hæmmer af diglyceridlipasen (RHC 80267). Denne hæmmer har den egenskab, at den er i stand til at passere cellemembranen, og således kan anvendes i undersøgelser med intakte øer. Ydermere har hæmmeren effekter i ringe koncentrationer, idet vi har fundet, at en koncentration på $6 \mu\text{M}$ hæmmer diglyceridlipasen 50 %. Vi antager, at tilsætning af hæmmeren bevirker en øgning af koncentrationen af diglycerid i øerne, hvilket vi håber kan bekræftes, når den i II beskrevne metode er fuldt

indkørt. Imidlertid har vi ikke kunnet konstatere nogen ændring i insulinsekretionens hastighed efter tilsætning af hæmmeren. Dette fund har været yderst overraskende, idet vi samtidig har fundet en 3-4 gange stigning i den glycolytiske omsætning af glucose, hvilket normalt altid er tæt korreleret til en øget insulinsekretion. På grund af disse fund har vi indledt studier over specificiteten af RHC 80267. Vi har herunder fundet, at stoffet har ingen eller kun ringe virkning på phospholipase A_2 , på adenylatcyclase, på phospholipase C og på prostaglandin syntesen. Derimod hæmmes leukotriensyntesen. (De to sidstnævnte undersøgelser er udført i samarbejde med Ian Ahnfelt-Rønne, Løvens kemiske Fabrik). Desuden har vi fundet, at effekten på glucoseomsætningen tilsyneladende er specifik for Langerhansske øer, idet der ikke kan konstateres nogen virkning på glucoseomsætningen i leucocyter eller hepatocytter. Undersøgelserne fortsættes med henblik på at bestemme årsagen til den øgede glucoseomsætning og den manglende korrelation til insulinsekretionen.

2.4 Protein kinase C's betydning for glucoseinduceret cAMP akkumulation i Langerhansske øer

Tidligere undersøgelser har påpeget en potentiel vigtig rolle for den diacylglycerol-stimulerede Ca^{2+} -fosfolipid-afhængige protein kinase (protein kinase C) i insulinsekretionen, idet phorbolsteren 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetat, som ved substitution for diacylglycerol specifikt stimulerer protein kinase C, både stimulerer insulinsekretion og endogen proteinfosforylering i Langerhansske øer.

I det seneste år har vores undersøgelser været centreret om protein kinase C's betydning for regulationen af adenylat cyclase aktiviteten i Langerhansske øer. Det er velkendt, at glucose stimulerer en øget cAMP syntese i Langerhansske øer. Mekanismen er ikke klarlagt, selvom det vides, at effekten er nært knyttet til en øget Ca^{2+} -optagelse i øerne. Det er påvist i andre væv, at phorbolstre ved aktivering af protein kinase C stimulerer fosforylering af inhibitoriske GTP-bindende proteiner knyttet til adenylat cyclase, og at denne fosforylering fører til en ophævelse af inhibitoriske hormoners hæmning af adenylat cyclase. Andre undersøgelser har endvidere afsløret, at protein kinase C aktivering fører til en potensering af stimulatoriske hormoners effekt på adenylat cyclase.

Det er almindeligt antaget, at β -cellerne i Langerhansske øer via såkaldte paracrine effekter stimuleres af glukagon og hæmmes af somatostatin hidrørende fra henholdsvis β -cellerne og D-cellerne i Langerhansske øer. Der er derfor påbegyndt undersøgelser af, om protein kinase C aktivering i Langerhansske øer, fører til modulering af adenylat cyclase aktiviteten og øget cAMP akkumulation i øerne.

Hidtidige undersøgelser har påvist, at somatostatin, epinephrine og carbacholin hæmmer adenylat

cyklase aktiviteten i en plasmamembranberiget fraktion af Langerhansske øer. Effekten er afhængig af GTP og ophæves ved forbehandling af øerne med phorbol ester, som giver en persistent aktivering af protein kinase C. Det er endvidere fundet, at phorbol ester stimulerer cAMP akkumulation i intakte øer, og at denne øgning er knyttet til en nedsat hæmning af adenylat cyklase. Disse resultater tyder på, at protein kinase C aktivering fører til fosforylering af inhibitoriske GTP-bindende proteiner i øerne, og at denne fosforylering fører til øget cAMP akkumulation. Det er således muligt, at glucose-induceret cAMP akkumulation i Langerhansske øer skyldes protein kinase C aktivering. Undersøgelserne fortsættes med henblik på at afklare glukagons rolle i phorbol ester- og glucose-induceret cAMP akkumulation.

2.5 Effekten af neuropeptider på insulinsekretionen

I forbindelse med vores undersøgelser over phosphatidylinositolomsætningen har vi ønsket at undersøge om en række kendte neuropeptider kunne antages at udøve deres beskrevne virkning på insulinsekretionen via en effekt på phospholipase C. Til dette formål har vi undersøgt virkningen af peptiderne CCK-4, CCK-8, VIP, PHI, bombesin, neurotensin og substans P på insulinsekretionen i isolerede Langerhansske øer, der var isolerede ved hjælp af collagenase. Imidlertid har vi måttet konstatere, at dette system er mindre velegnet til sådanne undersøgelser, idet de fundne effekter er langt mindre end beskrevet for andre in vitro systemer. Dette skyldes formentlig en nedbrydning af receptorerne for neuropeptiderne under collagenasebehandlingen. De beskrevne undersøgelser vil derfor kræve, at der anvendes vævsdyrkede øer. Da vi imidlertid ikke for tiden råder over midler eller faciliteter til at etablere et vævsdyrkningsystem, har vi indtil videre indstillet disse forsøg.

2.6 Virkningen af aminosyre metylestre på insulinsekretionen

Vi har tidligere (i samarbejde med H. Kofod og A. -Lernmark, Hagedorn Research Laboratory, Gentofte) vist, at L-leucin-O-metylester er et potent stimulus for insulinsekretionen og samtidig stimulerer øernes glutamat dehydrogenase aktivitet, mens L-arginin metylester ingen effekt har på insulinsekretionen og svagt hæmmer glutamat dehydrogenasen. Vi har fortsat disse undersøgelser og fundet, at i fravær af L-glutamin stimulerer L-phenylalanin metylester, men ikke L-phenylalanin insulinsekretionen. I tilstedeværelsen af L-glutamin potenserer L-serin metylester glucose-stimuleret insulinsekretion. Både L-serin metylester og L-phenylalanin metylester aktiverer øernes glutamat dehydrogenase, mens L-serin og L-phenylalanin er uden virkning. Det er således sandsynligt, at både L-leucin metylester, L-phenylalanin metylester og L-serin metylester stimulerer insulinsekretionen via det

øgede tilbud af α -ketoglutarat og NAD (P)H, som en aktivering af glutamatdehydrogenasen medfører.

3. Undersøgelser af den rumlige opdeling af leverens stofskifte

Stofskifteaktiviteten i leveren vil give anledning til, at der i det enkelte kapillær i leveren opstår koncentrationsgradienter af de med blodet tilførte stoffer såsom hormoner, næringstoffer og oxygen. Leverceller med forskellig beliggenhed langs kapillæret vil derfor udsættes for et forskelligt »biologisk miljø«, og man forestiller sig, at dette kan være årsag til, at der opstår lokaliseringsbetingede, kvalitative stofskifteskille mellem levercellerne.

En sådan stofskiftemæssig opdeling betegnes metabolisk zoner. I pattedyrleveren synes microcirkulationen at være indrettet således, at den zonerende effekt bliver maximal, idet parallelle nabokapillærer gennemstrømmes i samme retning med relativt lav lineær strømningshastighed. Leverens relativt høje stofskifteaktivitet vil yderligere forstærke zoner. En række resultater (se nedenfor) tyder på, at der under fysiologiske forhold er en udtalt zoner af leverens stofskifte, således at hepatocytter i den periportal del af sinusoidet (indløbsenden) fortrinsvis varetager processer som gluconeogenese og urinstofsyntese, mens glycolyse, metaboliske afgiftningsprocesser og glutaminsyntese fortrinsvis foregår i perivenøse hepatocytter (udløbsenden). En forståelse af zonerens rolle i leverens samlede stofskifte savnes imidlertid, selvom de histologiske fund ved en række leversygdomme viser, at zoner. En forståelse af zonerens rolle i leverens samlede stofskifte savnes imidlertid, selvom de histologiske fund ved en række leversygdomme viser, at zoner. En forståelse af zonerens rolle i leverens samlede stofskifte savnes imidlertid, selvom de histologiske fund ved en række leversygdomme viser, at zoner.

Det har været nødvendigt at udvikle flere nye metoder for at kunne undersøge disse forhold og den nedenfor givne nærmere beskrivelse af projektet, er derfor naturligt opdelt efter metode.

Det har været nødvendigt at udvikle flere nye metoder for at kunne undersøge disse forhold og den nedenfor givne nærmere beskrivelse af projektet, er derfor naturligt opdelt efter metode.

3.1 Digitoninperfusion. Undersøgelse af glucose, fedtsyre og aminosyrestofskifte i isolerede periportale og perivenøse hepatocytter

Det har længe været kendt, at man med digitalglycosidet digitonin, kan gøre cellemembraner permeable, formentlig p.g.a. stoffets evne til at binde kolesterol. Vi har udviklet en teknik, hvor man ved hjælp af digitonin perfusion af den intakte lever kontrolleret kan frigøre intracellulært materiale (enzym, metabolitter og macromolekyler) fra forskellige cellepopulationer i leveren. Ved at variere perfusionsretning, digitonin koncentration og perfusionstid er det muligt at opnå cytoplasmafraktioner fra periportale og perivenøse hepatocytter fra samme lever med mindre end 2% kontamination af cytoplasma fra den modsatte cellepopulation. Denne teknik kaldes Dual-digitonin-pulse perfusion. Det har desuden vist sig muligt, at isolere en periportal mitochondriel fraktion, som indeholder mindre end 10-20% af cytoplasmatisk materiale.

Denne teknik er i årets løb videreudviklet, således at digitonin perfusionen kan anvendes til selektiv destruktion af enten periportale eller perivenøse celler. Herefter kan de ikke destruerede hepatocytter isoleres ved at »opløse« leverens bindevæv med collagenase. Man opnår således en hepatocyt præparation fra en enkelt lever, som enten består af overvejende »udløbsceller« eller overvejende »indløbsceller«. Der arbejdes for øjeblikket med at forbedre udbyttet og renheden for denne type cellepræparation. Vi har undersøgt forskellige stofskiftefunktioner for de to isolerede celletyper, dels ved inkubation af frisk isolerede celler, dels på primærkulturer af cellerne. Det viser sig, at både gluconeogenese og urinstofsyntese foregår med mere end den dobbelte hastighed i »indløbs-celler« i forhold til »udløbsceller«, mens fedtsyresyntesen overraskende nok ikke er forskellig. Disse resultater demonstrerer for første gang ved direkte måling, at de to celletyper inkuberet under helt ens betingelser efter celleisolationen, udviser væsentlige funktionelle stofskifteforskelle; en forskel som må implicere kvantitative og/eller kvalitative forskelle i cellernes enzymbestykning.

3.2 *Macrosinusoid model. Undersøgelse af oxygengradientens betydning for zonerings i leveren*

Med det formål at opnå en detaljeret analyse af bl.a. oxygengradientens betydning for levercellernes metaboliske funktion i forskellige dele af leversinusoidet, har vi udviklet en macromodel af et enkelt leversinusoid: hepatocytter isoleres fra rottelever med collagenaseteknik og pakkes på en 22×50 mm søjle sammen med 60-90 μ kugler af inert materiale, således at hepatocytterne (ca. 20 μ i diameter) indlejres og fixeres i de rum som opstår mellem de pakkede kugler. Søjlen kan herefter perfunderes med passende substrater og hormoner. Med passende valg af cellekoncentration samt perfusionshastighed kan en ønsket gradient af f.eks. oxygen etableres, og det er således 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, glycolysyntese og alkoholoxidation. Der observeres en zonerings af glycogensyntesen efter 1-2 timers perfusion afhængig af oxygengradienten over søjlen. For to inducerbare enzymer, glucokinase (GK) og ornithin decarboxylase (ODC), etableres en aktivitetsgradient over søjlen, ligeledes afhængig af oxygengradienten. For ODC med højest aktivitet i indløbsenden, mens GK aktivitetsgradienten har modsat retning. Det er interessant, at man i den intakte lever kan måle en tilsvarende perivenøs-periportal aktivitetsgradient for GK. Gradienten in vivo for ODC kendes endnu ikke.

For at undersøge mekanismen bag GK induktionen, har vi udført en forsøgsrække med primærkulturer af isolerede hepatocytter, hvor bl.a. glucose og in-

sulins effekt er undersøgt. Vi finder, at GK induktionen ($2-3 \times$) 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 (12-24h). Vi har endvidere observeret, at pyruvatkinase (PK) stimuleres (ca. 50%) samtidig med GK, men at denne proces i modsætning til GK-stimulationen er afhængig af glucose.

3.3 *^{31}P -, ^{13}C - og ^1H -NMR samt redox ratio scanning. Undersøgelse af leverens stofskifte under alkoholoxidation*

Patogenesen for den alkoholiske leversygdom er stadig gådefuld, ligesom det ikke er muligt at forklare, hvorfor de initiale skader ses i celler beliggende ved udløbsenden af leverens kapillærer. Vi forsøger at belyse disse forhold, specielt med henblik på at konstatere om en eventuel zonerings af leverens alkoholomsætning spiller en rolle. Disse forsøg udføres ved hjælp af redox scanning samt kernemagnetisk resonans (NMR). Den førstnævnte teknik er udviklet dels her på laboratoriet, dels på University of Pennsylvania og drejer sig om en optisk mekanisk scanning teknik hvorved der på frosne vævsprøver udføres en 3-dimensional opmåling af forskellige redox parametre i vævet med en rumlig opløsning på ca. 2×10^{-7} ml. svarende til ca. 20-30 hepatocytter. Den anden teknik, kernemagnetisk resonans teknik, er i de senere år i stigende grad blevet anvendt til undersøgelser af biokemiske forhold i intakte organismer, isolerede, perfunderede organer og cellesuspensioner, idet en lang række stofskifteprodukter, som indeholder de nævnte kerner kan måles kontinuerligt uden at gribe ind i organismens eller det isolerede organs metabolisme. Princippet i målingen er, at visse atomkerner absorberer energi i radiobølgeområdet ved en for den pågældende kerne karakteristisk frekvens. For et givet atom vil denne resonansfrekvens desuden afhænge af dets kemiske og fysiske omgivelser, såsom naboatomer, pH, ionmiljø, temperatur, etc. Man kan derfor omvendt f.eks. fra et ^{31}P -spektrum, optaget in vivo få oplysning om disse forhold for P-holdige stofskiftekomponenter i den levende celle. Da der yderligere er proportionalitet mellem antal kerner og signalets størrelse, kan man tillige under visse omstændigheder få et egentligt koncentrationsmål for de observerede stoffer. Tilføjer man f.eks. ^{13}C -mærkede stoffer, såsom glucose, vil man i et ^{13}C -spektrum kunne følge omsætningsvejene for det eller de mærkede C-atomer i glucose i cellerne.

Vi har i det forløbne år arbejdet med perfunderet lever, isolerede hepatocytter i suspension og med optagelse af ^{31}P spektre fra rottelever in vivo. Det er lykkedes at etablere en velfungerende perfusion af en rottelever i et 270 MHz high resolution instrument. Med dette præparat kan vi følge ^{31}P signalet kontinuerligt og har specielt været interesseret i ved hjælp af digito-

nin perfusion (se ovenfor under 3.1) at destruere enten den periportale eller den perivenøse del, for derefter at undersøge effekten af alkohol på den resterende del af leverparenchymet. Et interessant resultat af disse forsøg er, at det med digitonin er muligt at eluere langt hovedparten af de lavmolekylære P-holdige stofskiftekomponenter, uden at eluere de membranbundne phospholipider. Det er netop disse membranphospholipider, som p.g.a. deres relative immobilitet giver anledning til meget brede og forstyrrende linier i et ^{31}P -spektrum fra en normal lever. Ved at gennemføre den beskrevne digitonin perfusion efter et givet eksperiment, vil man således kunne opnå dette for eksperimentet meget væsentlige »blindspektrum«.

Eksperimenterne med isolerede hepatocytter er udført på et 500 MHz high resolution instrument med til sætning af ^{13}C -mærkede substrater, såsom acetat og glucose. Det har vist sig overordentligt vanskeligt at holde celler i suspension tilstrækkeligt oxygenerede og samtidig optage spektre af god kvalitet. Vi har løst dette problem ved at udarbejde en teknik, hvorved cellernes stofskifte fixeres på et givet tidspunkt. Spektre med tilstrækkelig intensitet og opløsning kan herefter optages på den koncentrerede, fixerede celledisuspension.

In vivo spektrene er optaget på et 80 MHz widebore instrument. Et væsentligt 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 små 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 organspecifitet problemet. Samtidig har det vist sig, at disse spoler giver et væsentligt bedre signal/støj forhold end overfladespolerne. Foreløbige resultater med implantede spoler i leveren har vist, at ethanol synes at øge resonansfrekvensen for γ -ATP. Da en pH effekt kan udelukkes i disse forsøg kunne resultatet tyde på, at alkohol oxidation medfører et fald i den intracellulære fri-magnesium koncentration, idet γ -ATP netop er følsom for magnesium koncentrationen (B. Quistorff, N. Grunnet, J. Dich, M. Høst Rasmussen, K. Falk Petersen; E. J. Pedersen, Kemisk Lab. V, H. C. Ørsted Institut; K. Bock, Organisk kemisk Laboratorium, DTH; B. Chance, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA).

4. Den alkohol-inducerede fedtlever. En in vitro model

Indtagelse af alkohol (ethanol) kan medføre ophobning af fedt i leveren (fedtlever). Den mængde alkohol, der mindst skal indtages for at fremkalde fedtlever, kendes ikke, men det vides sikkert, at en daglig alkoholindtagelse på 100 g, svarende til 10 genstande, fører til fedtophobning. Undersøgelse af danskernes al-

koholvaner har således givet det resultat, at mellem 140.000 og 280.000 har et alkoholforbrug, der kan give anledning til fedtophobning i leveren.

Den kemiske form af det fedt, der ophobes ved alkoholindtagelse, er overvejende triacylglycerol, der lys- eller elektronmikroskopisk ses som fedtdråber i levercellernes cytoplasma. Denne ophobning af fedt er reversibel, idet leverens indhold af triacylglycerol falder, efter at alkoholindtagelsen er ophørt. Adskillige undersøgelser giver imidlertid gode holdepunkter for, at den kroniske leverskade, skrumpelever, der iagttages hos mange alkoholkikere, hænger sammen med en vedvarende fedtlever.

Som et led i opklaringen af de alkoholbetingede kroniske leverskaders opståen er det derfor naturligt først at klarlægge de mekanismer, der bevirker denne alkohol-inducerede fedtophobning.

Til dette formål er der udviklet en in vitro model af den alkohol-inducerede fedtlever i primærkulturer af leverceller (se Årbog 1984). Denne model er karakteriseret med hensyn til ethanols virkning på fedtstofskiftet i de første 3 døgn af kulturernes levetid (se Årbog 1985). I et forsøg på at klarlægge eventuelle langtidsvirkninger af ethanol vil det være væsentligt at kunne udstrække forsøgstiden over flere uger, idet det herved vil være muligt at undersøge om de af ethanol fremkaldte ændringer i levercellen er reversible eller giver anledning til degenerative forandringer. I det forløbne år har man derfor gjort forsøg på at udstrække modellens levetid til 2-3 uger. Man observerede her, at det ikke var muligt at opretholde aktiviteten af enzymet alkohol dehydrogenase i mere end ca. 3 døgn i det eksisterende kultursystem (se også nedenfor under afsnit 5.), og målinger af omsætningen af ethanol i levercellekulturerne viste, at denne faldt omtrent svarende til faldet i alkohol dehydrogenase aktiviteten. Der foretages derfor for tiden forsøg på at etablere forsøgsbetingelser, der gør det muligt at bevare aktiviteten af alkohol dehydrogenase og omsætningen af ethanol over en længere periode (2-3 uger) i levercellekulturerne (N. Grunnet, J. Dich).

5. Udvikling af langtidskulturer af leverceller (hepatocytter) til metaboliske, morfologiske og toksikologiske undersøgelser

Undersøgelser af leverens stofskifte og effekter på dette, herunder mekanismer for leverregeneration og hepatocarcinogenese har i udstrakt grad benyttet sig dels af in vivo undersøgelser og dels af in vitro undersøgelser. Ved de sidstnævnte har man hidtil benyttet sig af leversnit, den perfunderede lever samt i mindre grad af isolerede hepatocytter. Disse in vitro præparater har imidlertid en begrænset værdi på grund af deres korte levetid. Etablering af langtidskulturer af leverceller (hepatocytter) vil imidlertid kunne afbøde dette forhold.

Tidligere forsøg på langtidsdyrkning af hepatocyt-

ter fra rotter (mere end 1 uge) har været negative eller har medført degenerative forandringer af cellerne under samtidig tab af evnen til syntese af karakteristiske leverenzym. Dette kunne skyldes enten, at dyrkningsmediet er insufficient specielt m.h.t. hormoner, visse organiske forbindelser og sporstoffer eller, at hepatocytterne kun kan dyrkes i længere tid ved tilstedeværelse af en anden levercelletype, såkaldt kokultur. Udenlandske arbejder tyder på, at det er muligt at dyrke leverceller i lang tid, hvis disse dyrkes sammen med en leverepithelcellelinie. Det har herved været muligt at bevare levercellernes karakteristiske morfologi ligesom evnen til specifik proteinsyntese og indholdet af cytochrom P_{450} synes bevaret.

I årets løb er foretaget undersøgelser vedrørende mediesammensætningens betydning for levetiden og funktionsdygtigheden af rene primærkulturer. Ved tilsætning af hormonerne glucocorticoid, insulin og glucagon til et passende grundmedium, har det vist sig muligt i en periode på 2-3 uger at bevare cellernes DNA indhold, at opretholde aktiviteten af enzymerne glucokinase, pyruvatkinase, hexokinase og laktat dehydrogenase, samt at opretholde albumins sekretions-hastighed. Derimod er det indtil videre ikke lykkedes at opretholde aktiviteten af alkohol dehydrogenase, idet denne under de anvendte forsøgsbetingelser falder til 25-30 % af udgangsværdien i løbet af 2 uger. Levercellernes indhold af cytochrom P_{450} kan holdes på 65 % af det oprindelige niveau, forudsat at koncentrationen af dexamethasone er høj ($10^{-6}M$). Urinstofdannelsen i levercellekulturerne er 70 % af udgangsværdien i levercellekulturer uden hormontilsætning, og holdes på dette niveau med de 3 hormoner tilsat såfremt koncentrationen af glucagon er høj ($10^{-8}M$). Det konkluderes, at det etablerede system af leverceller i primærkultur er et anvendeligt, veldefineret system til langtidsundersøgelser af metaboliske, farmakologisk og toksikologiske problemstillinger (J. Dich, N. Grunnet, C. Vind).

6. Regulation af fedtsyreoxidation i leveren – ketoacidose

Ketoacidose er en tilstand, der er karakteriseret ved lavt pH i blodet på grund af ophobning af ketonstoffer (3-hydroxybutyrat og acetoacetat). Tilstanden, der kan være livstruende, observeres bl.a. ved ubehandlet sukkersyge og i forbindelse med længerevarende alkoholindtagelse efterfulgt af en periode med utilstrækkelig fødeindtagelse (alkoholisk ketoacidose). Den alkoholiske ketoacidose behandles med glucoseinfusion, men nyere undersøgelser har vist, at infusion af aminosyren alanin kan bevirke et hurtigere fald i ketonstofkoncentration.

Ketonstoffer dannes i leveren ved oxidation af fedtsyrer, og da ketoacidosen kan skyldes en øget dannelse af ketonstoffer, er det fundet relevant at undersøge de regulatoriske mekanismer for fedtsyreoxidationen og

ketonstofdannelsen i leveren, og specielt alanins virkning herpå. De hidtil udførte forsøg er foretaget på suspensioner af rotteleverceller. Der er primært udført forsøg til belysning af pyruvats rolle for fedtsyreoxidationen og dannelsen af ketonstoffer, idet alanins virkning herpå må formodes at være medieret af pyruvat. Resultaterne af disse forsøg viser, at pyruvat (tilsat som laktat plus pyruvat i forholdet 10:1) har en hæmmende virkning på såvel fedtsyreoxidation som ketonstofdannelse. Denne virkning har ikke kunnet korreleres til stigninger i levercellernes indhold af malonyl co-enzym A, der normalt anses for at være den vigtigste, intracellulære regulator af fedtsyreoxidationen (N. Grunnet i samarbejde med J. Kondrup, Medicinsk afdeling A, Rigshospitalet).

7. Isotopeffekter i studiet af alkoholomsætningen

Det første led i leverens alkoholomsætning, oxidationen til acetaldehyd, kan katalyseres af mindst 3 principielt forskellige enzymsystemer. Man har i de sidste 10-15 år fra flere sider forsøgt at bestemme hvor stort de enkelte enzyms bidrag er hos normale og alkohol tilvænnede forsøgsdyr, men hidtil er der kun opnået enighed om, at alkohol dehydrogenase, et enzym der findes i leveren hos mennesket og alle hidtil undersøgte forsøgsdyr, er kvantitativt det vigtigste af disse enzymer, og endvidere om at dette enzym ikke ændrer aktivitet ved kronisk alkoholindtagelse.

Vi har angrebet problemet ved hjælp af de forskellige »isotopeffekter«, der er konstateret for de 3 enzymsystemer (se også årbøgerne for 1984 og 1985). Deuterium-isotopeffekten (deuterium = tung brint) defineres på følgende måde: Indførslen af den tunge brint-isotop i stedet for protium (almindelig brint) på det sted i molekylet (in casu alkoholmolekylet) hvor et hydrogenatom fraspaltes ved omsætningen, bevirker at den hastighed hvormed oxidationen foregår formindskes med en faktor, der benævnes isotopeffekten. Med alkohol dehydrogenase vil eksempelvis alkohol med deuterium i den rette position ved det kulstofatom ($C1$), der oxideres som første led i alkoholomsætningen, reagere med en trediedel af den normale hastighed, d.v.s. isotopeffekten er lig med 3. Tilsvarende kendes isotopeffekten for de andre alkohol-oxiderende enzymer, katalase og et eller flere cytochrom P_{450} afhængige enzymkomplekser. Disse isotopeffekter er talræssigt forskellige, således at de kan bruges til at karakterisere de pågældende processer. Hvis to enzymer katalyserer samme proces, men med forskellig isotopeffekt, kan de to enzyms bidrag til processen beregnes ud fra den målte samlede hastighedsreduktion.

Målingen af isotopeffekter kan udføres med betydelig præcision ved at anvende alkohol som foruden at have deuterium på rette plads i molekylet også er mærket med den radioaktive kulstofisotop, ^{14}C , som ikke influerer på reaktionshastigheden. Ved at måle radioaktiviteten af det første reaktionsprodukt, acetal-

dehyd, eller det følgende reaktionsprodukt, acetat, som begge har mistet deuterium, men beholdt ^{14}C , kan omsætningshastigheden bestemmes. Samtidig måles den »normale« omsætningshastighed med samme teknik ved hjælp af alkohol, der er mærket med den radioaktive brint-isotop tritium i en position (methylgruppen), der ikke influerer på hastigheden. Herved kan isotopeffekten bestemmes som forholdet mellem tritium- og ^{14}C -radioaktiviteten i reaktionsproduktet. Metoden har den store fordel, at man ikke behøver at isolere reaktionsproduktet kvantitativt, idet forholdet mellem radioaktiviteterne i de to forskelligt mærkede produkter er uafhængigt af mængden.

Den skitserede teknik er anvendt til måling af deuterium-isotopeffekten på alkoholomsætningen ved perfusion af lever fra normale rotter og fra dyr, der har været behandlet med barbiturat eller acetone, stoffer der giver anledning til øget alkoholomsætning i det endoplasmatiske reticulum (»mikrosomer«) på samme måde som langvarig alkoholtilførsel. Ved foruden den totale isotopeffekt på den intakte lever også at måle isotopeffekten for »mikrosomer« isoleret fra den samme lever efter perfusion, er det, under visse forudsætninger, muligt at beregne bidragene fra alle enzymsystemerne.

Det er fra svensk side sandsynliggjort, at et af de mikrosomale enzymsystemer ikke er »stereospecifikt«, med andre ord at begge brintatomer ved C1 i alkohol kan reagere. Til belysning af dette fænomen har vi anvendt alkohol, hvori begge brintatomer ved C1 er udskiftet med deuterium samtidig med at molekylet er mærket med radioaktivt kulstof.

Til nærmere udredning af de komplicerede forhold for mikrosomerne, hvori der tilsyneladende optræder flere forskellige typer af cytochrom P_{450} , er indført begrebet »differentiel isotopeffekt«, som kan oplyse isotopeffekten af den eller de processer, der påvirkes af visse aktivatorer eller hæmmere.

Den eventuelle praktiske betydning af disse undersøgelser hænger sammen med, at den videre omsætning af acetaldehyd, som er et potentielt giftigt farmakologisk aktivt stof, er begrænset af et enzym, hvis aktivitet er meget nær den samme som aktiviteten af de »normale« alkohol oxiderende enzymer, således at selv en beskeden forøgelse af hastigheden for det første led i alkoholomsætningen (dannelsen af acetaldehyd) vil kunne medføre en betydelig stigning i blodets og dermed vævenes indhold af acetaldehyd. Koncentrationen af acetaldehyd under »normal« alkoholforbrænding, d.v.s. uden tilvænnning, er i hvert fald hos mennesker meget lille (F. Lundquist, B. Quistorff, H. L. Iversen).

8. Reoxidation af NADH katalyseret af cytoplasmatiske dehydrogenaser i intakte rotteleverceller

Oxidationen af substratbundet hydrogen foregår i organismen ved overførsel af hydrogen fra substrat til

forskellige acceptorer. Det første trin i denne hydrogenoverførsel er oxidationen af substratet koblet til en reduktion af NAD^+ til NADH (evt. af FAD til FADH_2 eller NADP^+ til NADPH).

Disse reaktioner foregår for kulhydrat og kulhydratlignende stoffer som regel i cellens cytoplasma. Det dannede NADH vil have forskellige muligheder for videre omsætning, idet hydrogenet enten kan indgå i stofskiftets syntesereaktioner eller overføres til O_2 , via respirationskæden eller evt. via det mikrosomale elektrontransporterende system.

Oxidationen af cytoplasmatisk NADH via det mikrosomale farmaka metaboliserende system kræver foruden NADPH også et substrat til hydroxyleringsreaktioner. Dette kan f.eks. være ethanol. En høj koncentration af NADH øger in vitro aktiviteten af det mikrosomale system. Under normale forhold bliver sandsynligvis kun en ringe del af NADH oxideret ad denne vej, da den mikrosomale elektrontransport ikke er koblet til ATP syntese.

Kinetikken af en række forskellige reaktioner er godt belyst og beskrevet for mange isolerede enzymer. Man har således et ganske godt kendskab til de komplekse mekanismer, som kan påvirke enzymaktiviteter, f.eks. feedback hæmning eller aktivering, covalent modifikation og allosteriske egenskaber. I hvilken grad denne rigdom af oplysninger om isolerede enzymer kan bruges til at give indsigt i enzymernes vekselvirkning og funktion i den intakte celle og organisme vil afhænge af fremtidige forsøg. Det langsigtede mål med analysen af de forskellige enzymsystemer er at forstå metabolismens komplekse forhold og kontrolmekanismer i den levende organisme.

Formålet med dette projekt er at belyse kinetikken og vekselvirkningen mellem reaktioner katalyseret af de NAD^+ afhængige cytoplasmatiske dehydrogenaser. Et af formålene er specielt at belyse hvilke faktorer, der regulerer ethanoloxidationen, og hvilken kvantitativ betydning, disse faktorer har under forskellige metaboliske omstændigheder.

Undersøgelserne udføres ved at følge omsætningen af tritium fra tritierede substrater (glycerol, laktat eller ethanol) i leverceller under forskellige metaboliske forhold (fodret, fastet og hyperthyroid tilstand, forskellige substrattilbud, hæmning af enkeltreaktioner i stofskiftet). Omsætningen af tritium mærkede hydrogen atomer følges ved isolering af forskellige stofkifteprodukter (vand, ethanol, glucose, glycerol, laktat samt evt. glycerolphosphat) ved ionbytterchromatografi, frysetørring og destillation og efterfølgende bestemmelse af radioaktiviteten. Ved hjælp af en model over de forventede reaktioner i cytoplasmaet kan vi ved computer simulering få oplysninger om reaktionshastigheder i den intakte celle, som det ikke er muligt at måle på anden måde.

I det forløbne år er forsøg til kvantitering af den alkohol dehydrogenase katalyserede reoxidation af

NADH afsluttet (se Årbog 1985), og der er udført undersøgelser af hastigheden for ekvibreringen af 4A- og 4B-hydrogen i NADH. Disse forsøg er udført med både $[2\text{-}^3\text{H}]\text{laktat}$ og $[2\text{-}^3\text{H}]\text{glycerol}$ som mærket substrat, og har derfor også bevirket en yderligere mulighed for at bekræfte gyldigheden af de tidligere opstillede stofskiftemodeller for hydrogenomsætningen (se Årbog 1985). Resultaterne af forsøgene har vist, at der beregnes samme flux gennem forskellige dehydrogenaser ved anvendelse af de 2 mærkede substrater, og at flux-værdierne er ens med den anvendte stofskiftemodel og med den tidligere anvendte model, når $[2\text{-}^3\text{H}]\text{laktat}$ anvendes som mærket substrat. Endvidere har forsøgene vist, at flux gennem cellens dehydrogenaser er tilstrækkeligt til at kvilibrere 4A- og 4B-hydrogen i cytosolært NADH (C. Vind, N. Grønnet i samarbejde med A. Hunding, Medicinsk-kemisk Institut).

9. Undersøgelser over renin-angiotensin systemet

Idag er hjertesygdomme den almindeligste dødsårsag i de industrialiserede lande. De udgør en trediedel af alle dødsfald i Danmark. Forekomsten af forhøjet blodtryk, hypertension, er en af de alvorligste årsager til hjerte-karsygdomme, ca. 10 % i den voksne befolkning. Heraf udgør gruppen af essentiel hypertension, hypertension uden etiologi, 85 % af samtlige hypertoni-kere.

Renin-angiotensin-systemet er en vigtig del af den normale regulation af blodtrykket og den cardiovasculære homeostase. Udvikling af kvantitativ bestemmelse af renin ved radioimmunoassay har medført en bedre og mere specifik diagnostisering af renalt betinget hypertension. I korrekt udvalgte tilfælde opnås meget tilfredsstillende behandlingsresultater ved anvendelse af antihypertensive lægemidler, der virker ved at fremkalde en funktionel blokade af patientens renin-angiotensin-system. Hos kvinder, der indtager p-piller i antikotionel øjemed, er hypertension en risikofaktor, som kan udløses af renin-angiotensinsystemet, idet østrogen inducerer en stigning (3-10 faktor) af angiotensinogen koncentration i plasma og i sidste instans et forhøjet angiotensin II niveau.

Undersøgelser indenfor de seneste år har vist, at renin-angiotensin-systemet er komplekst med multiple former af aktivt og inaktivt renin samt angiotensinogen. Multiplicitetens fysiologiske betydning er uafklaret.

9.1 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. Antigen, humant angiotensinogen, er blevet præpareret udfra serum fra gravide eller fra kvinder, der tager p-piller. Disse præparationer, der indeholder 10-30 % rent antigen, er blevet anvendt til im-

munisering. Ved immunisering af kaniner er der fremstillet polyklont antistof. Mus er blevet immuniseret med antigen, efter hybridisering af musenes lymfocytter med myelomaceller er der isoleret cellerlinier, der producerer monoklont antistof mod humant angiotensinogen. Vi har anvendt det monoklone antistof til at udarbejde en enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA, til kvantitativ bestemmelse af humant angiotensinogen.

Der pågår nu arbejde med karakterisering af antistoffernes egenskaber, deres bindingsevne og deres deraf afledede muligheder for anvendelse i affinitetskromatografi og ELISA. Et sådant assay skal kunne anvendes parallelt med eksisterende RIA. Dette ELISA-system er ved at blive udbygget til at bestemme humant angiotensinogen i serum og hermed bidrage til opklaring af regulationsmekanismer for renin-angiotensin-systemets komponenter i det humane system.

9.2 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 præparation af rottenyrenin, kan heterogeniteten afspejle, at renin syntetiseres i forskellige former eller, at der posttranslaterisk sker ændringer i renin-molekylet. De aktive reninformer i humant serum har molekylvægte på 40-52 kD, den inaktive form har en molekylvægt på ca. 60 kD. Det inaktive højmolekylære renin er aktiverbart in vitro og udgør 60-90 % af den totale reninkoncentration i normalt plasma. Der pågår undersøgelser over bestemte delpeptidernes muligheder for indbygning i konjugat, og hermed for immunoglobuliner, der er rettet mod veldefinerede antigene epitoper.

9.3 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 -globulin, der findes i blodet. Ved udarbejdelse af radioimmunoassay, RIA, for AI har man kunnet vise, at der i plasma findes et protein, der interfererer ved kvantitering af AI.

Vi har vist, at der findes to AI-immunoreaktive proteiner, udover AI i sig selv med molekylvægt 25 000 Dalton og 60 000 Dalton. Disse to proteiner er blevet isoleret fra rotte- og humant plasma. De AI-immunaktive proteiner er blevet separeret ved hjælp af polyacrylamid gelelektroforese, med natriumdodecylsulfat, SDS-PAGE, under denaturerende og reducerende omstændigheder, ved hjælp af tyndtlagskromatografi og ved hjælp af isotacophorese.

Proteinet med molekylvægt 60 000 Dalton findes ik-

ke i behandlet plasma, mens 25 000 Daltonproteinet bliver 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, der dannes et stabilt kompleks med høj molekylvægt, 25 000 Dalton, hvor AI i sig selv har en molekylvægt på 1 300 Dalton.

Såvel det interfererende protein i RIA, som det protein vi finder efter 1-3 timers inkubation, AI 25 000, udgør 10 % af den cirkulerende, målelige angiotensinmængde. Der arbejdes nu med at isolere tilstrækkelige mængder af AI-25 000 til protein-kemisk beskrivelse af proteinet.

9.4 Med en speciel koblingsreaktion er angiotensin I, AI, blevet koblet til to forskellige proteiner, bovin serum albumin, BSA, og thyroglobulin. Med disse konjugater er mus blevet immuniseret efter et immuniseringsskema, der skal give højst muligt anslag af antistof-producerende kloner. Dette skema er fastlagt, og der kan hybridiseres ud fra positivt reagerende mus. Dette materiale er der udarbejdet målemetode for i et ELISA-system, der dels skal supplere RIA og dels skal anvendes under punkt 1) og under punkt 3). Det er en fordel, ved teoretiske beregninger at benytte sig af monoklone antistoffer, da den fremgangsmåde der anvendes til beregninger er enkel. Hertil skal disse antistoffer anvendes, samt som nævnt under punkt 1), – som antistof mod en kendt epitop på angiotensinogenmolekylet, og som nævnt under punkt 3) til immunoaffinitetskromatografisk oprensning af AI-25 000 (Inger Rubin i samarbejde med læge Stig Lykkegaard, Herlev Sygehus, Med.afd. F, læge Edgar Lauritzen, Statens Seruminstitut, læge Johan Selmer, cand.scient. Arne Agerlin Olsen, NOVO, RD, cand.scient. Jan Marcussen og cand.scient. Peter Ulvskov, Landbohøjskolen, Afd. for fysiologisk Botanik).

10. Purinstofskiftet i fibroblaster

Omsætningen af purinforbindelser i fibroblaster er blevet undersøgt bl.a. ved hjælp af celler hvis ATP-molekyler i forvejen er blevet mærket med radioaktivt adenin. I purinfrit dyrkningsmedium har ATP en halveringstid på mange timer. Hvis der imidlertid tilsættes adenosin til mediet omsættes ATP meget hurtigt (halveringstid ca. 20 min.). Radioaktiviteten fra ATP kan under disse betingelser genfindes i mediet hovedsageligt i form af hypoxanthin og inosin, men ikke som adenosin. Der induceres således næppe en futil cyclus mellem adenosin og ATP, således som den kendes fra leverceller, men derimod induceres en nedbrydning af ATP. Hvis forsøgene udføres i celler, som er i S-fasen af cellecycelus sker der en fordobling af ATP indholdet i løbet af ca. 15 min efter tilsætning af adenosin, medens indholdet kun øges få procent i løbet af et par timer, når forsøget foretages med celler, der er i G_0 -fasen.

Halveringstiden af radioaktivt mærket ATP er imidlertid næsten ens i de to tilfælde. Der vil blive foretaget detaljerede målinger af samtlige purinnucleotider, i håb om at opklare mekanismen ved den adenosin-inducerede nedbrydning af ATP (Hans Klenow, Biokemisk Institut B, Hans Flodgaard, Erik Østergaard).

10.1 Blodpladers indhold af cellulære vækstfaktorer

Vi har tidligere fundet, at ekstrakt af blodplader indeholder faktorer, der har stimulerende effekt på celledelingen i fibroblastlignende muse L-celler. En af disse faktorer er ved hjælp af bl.a. affinitetskromatografi og HPLC-teknik blevet oprenset til renhed og delvis karakteriseret. Det har vist sig, at faktoren stimulerer vækst også af 3T3-celler; disse celler er nu de foretrukne i vore forsøg. Den oprensede faktor har egenskaber som viser, at den er nær beslægtet med eller eventuelt identisk med fibroblast vækstfaktor (FGF). Denne er i forvejen kendt og oprenset fra bl.a. hypofyse; men den er ikke tidligere påvist i blodplader. Ved forskellige former for ekstraktion af blodplader er udbyttet af såvel pladeriveret vækstfaktor (PDGF) som af den formodede FGF meget beskedent. Det har imidlertid vist sig, at behandling af frisk isolerede blodplader med f.eks. thrombin forårsager, at relativt store mængder af vækstfaktorer frigives til det omgivne medium på en måde, som er såvel tidsafhængig som afhængig af thrombinkoncentrationen. Under optimale betingelser øges mængden af tilgængelige vækstfaktorer med en faktor på mere end 30 i forhold til ubehandlede blodplader. De ved blodpladeaktivering frigivne vækstfaktorer er ved at blive isoleret og strukturbestemt, ligesom mekanismen ved deres frigørelse vil blive undersøgt (Erik Østergaard, Hans Flodgaard og Hans Klenow, Biokemisk Institut B).

10.2 Transformerende proteiner hos patienter med malign sygdom

En række analoger til retrovirale gener (oncogener) er involverede i den maligne proces. Nogle af disse gener har vist sig at kode for proteiner, som har stor homologi med naturlig forekommende vækstfaktorer. Således har den cellulære analog til det transformerende gen i abe sarcom virus (SIS) vist sig at kode for den ene kæde af pladeriveret vækstfaktor (PDGF). Formålet med projektet er at oprense og karakterisere sådanne proteiner med henblik på at etablere et assay til klinisk applikation. Oprensning af biologiske aktiviteter foregår ved såvel konventionel kromatografi som High Pressure Liquid Chromatography (HPLC). Det isolerede materiale testes for evnen til at stimulere DNA-syntesen i serumultede fibroblaster. Vi har her anvendt to forskellige fibroblast cellelinier 3T3-celler og L-celler).

Vi har fra patienter med akut myeloid leukæmi og fra patienter med småcellet luncancer foreløbig isoleret to biologiske aktiviteter, som er under karakteri-

sering (Søren Avnstrøm i samarbejde med H. Klenow, E. Østergaard, H. Flodgaard).

11. Undersøgelser af alkohols farmakokinetik

Forsøg med isolerede systemer (celler eller organer (lever)) tyder på, at alkohols omsætningshastighed afhænger af en lang række forskellige forhold som f.eks. alkoholkoncentration og den samtidige tilstedeværelse af andre stoffer, der omsættes.

Vi har tidligere vist, at alkohol i den murale og humane organisme omsættes på en måde, der bedst kan beskrives ved en fler-kompartiment model, samt at det primære i disse kompartments er identisk med extracellulærrummet, hvor alkohol fordeler sig til resten af organismen efter en 1. ordens kinetik. In vivo undersøgelser af alkohols omsætning har tidligere vist sig vanskelige, men det er lykkedes for os at udvikle en model, som på grundlag af vor tidligere udviklede metode med anvendelse af ¹⁴C-mærket alkohol muliggør bestemmelse af en række relevante hastighedskonstanter og alkohols omsætningshastighed, tilsyneladende fordelingshastighed og fordelingsrum inden for et begrænset tidsinterval. Ved hjælp af en hierarkisk opbygget forsøgsrække, hvor den udviklede metode og model anvendes på organ- og organismeniveau, søges de sekundære fordelingsrum yderligere karakteriseret (H. I. D. Thieden i samarbejde med K. Münster, Med. blok., Endokrinologisk afsn., Frederiksberg Hospital og A. Hunding, Medicinsk-kemisk Institut).

Gæster og rejser:

Bjørn Quistorff har i 1986 gæsteforelæst ved Cedars-Sinai Medical Center, Laboratory of Biochemistry, Los Angeles, USA, University of California, San Francisco, Liver Center Laboratory, San Francisco, USA, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, Laboratory of Metabolism, Maryland USA og ved The Biochemical Society's 621. møde i London, England.

Arne Schousboe har i årets løb gæsteforelæst ved Beckman Research Institute, City of Hope Medical Center, Los Angeles, USA, Department of Neurosurgery, The Hitchcock Clinic, Dartmouth Medical Center, Hannover, New Hampshire, USA, Department of Physiology, University of Pennsylvania, Hershey Medical School, Pennsylvania, USA og ved Department of Psychobiology, University of California, Irvine, California, USA.

Publikationer:

Allen, I.C., Schousboe, A., Griffiths, R.: Effect of L-homocysteine and derivatives on the highaffinity uptake of taurine and GABA into synaptosomes and cultured neurons and astrocytes. *Neurochem. Res.* 11, s. 1487-96, USA 1986.

Belhage, B., Meier, E., Schousboe, A.: GABA-agonists induce the formation of low-affinity GABA-re-

ceptors on cultured cerebellar granule cells via pre-existing high affinity GABA-receptors. *Neurochem. Res.* 11, s. 599-606, USA 1986.

Capito, K., Hedeskov, C.J., Thams, P.: Cyclic AMP phosphodiesterase activity in mouse pancreatic islets. Effects of Calmodulin and phospholipids. *Acta Endocrinologica* 111, s. 533-38, København 1986.

-, Hansen, S.E., Hedeskov, C.J., Thams, P.: Presence of ATP-pyrophosphohydrolase in mouse pancreatic islets. *Diabetes* 35, s. 1096-100, USA 1986.

Dich, J., Vind, C., Grunnet, N.: Long term culture of hepatocytes. The activity of enzymes. *Alcohol and Alcoholism* 21, s. 78, New York 1986.

Drejer, J., Honoré, T., Schousboe, A.: Pharmacological characterization of excitatory amino acid receptors on two-neuronal primary cultures. Excitatory Amino Acids, P. J. Roberts, J. Storm-Mathisen, H. F. Bradford, s. 462-63, England 1986.

-, Honore, T., Meier, E., Schousboe, A.: Pharmacologically distinct glutamate receptors on cerebellar granule cells. *Life Sci.* 38, s. 2077-85, USA 1986.

Flodgaard, H., Zamecnik, P.C., Meyers, K., Klenow, H.: Diagnosis of Storage Pool Deficiency by Determination of Diadenosine 5, 5''-P, P*04,0 Tetraphosphate in whole blood. *Thrombosis Research* 37, s. 345-51, USA 1986.

Grunnet, N., Quistorff, B.: Zonation of pyruvate kinase L and M₂ in rat liver as studied by the digitonin perfusion technique. *Alcohol & Alcoholism* Vol. 21, s. 78, New York 1986.

-, Kondrup, J., Dich, J.: Ethanol-induced accumulation of triacylglycerol in cultured hepatocytes. *Alcohol & Alcoholism* Vol. 21, s. 18, New York 1986.

Hösl, E., Hösl, L., Schousboe, A.: Amino acid uptake. Astrocytes Vol. 2 Cellular Neurobiology: A Series, Fedoroff, Sergey, Vernadakis, Antonia, s. 133-53, USA 1986.

Hertz, L., Schousboe, A.: Role of Astrocytes in compartmentation of Amino Acid and Energy Metabolism. Astrocytes Vol.2. Cellular Neurobiology: A Series, Fedoroff, Sergey, Vernadakis, Antonia, s. 179-208, USA 1986.

Kofod, H., Hansen, B., Lernmark, Å., Hedeskov, C.J.: Secretin and its C-terminal hexapeptide potentiates insulin release in mouse islets. *American Journal of Physiology* Vol. 250, s. E107-E113, USA 1986.

-, Lernmark, Å., Hedeskov, C.J.: Potentiation of insulin release in response to amino acid methyl esters correlates to activation of islet glutamate dehydrogenase activity. *Acta Physiol. Scand.* Vol 128, s. 335-40, Oxford 1986.

Krogsgaard-Larsen, P., Falch, E., Schousboe, A., Curtis, D.R.: GABA agonists and uptake inhibitors: Stereoselectivities and anticonvulsant effects. Neurotransmitters, Seizures and Epilepsy III, G. Nistico et al, s. 135-50, USA 1986.

- Larsson, O.M., Gram, L., Schousboe, I., Schousboe, A.: Differential effect of gamma-vinyl GABA and valproate on GABA-transaminase from culture neurones and astrocytes. *Neuropharmacology* Vol. 25, No. 6, s. 617-25, England 1986.
- Larsson, O.M., Hertz, L., Schousboe, A.: Uptake of GABA and nipecotic acid in astrocytes and neurons in primary cultures: Changes in the sodium coupling ratio during differentiation. *J. Neurosci. Res.* 16, s. 699-709, USA 1986.
- , Schousboe, A., Allen, I.C.: Mutual inhibition kinetic analysis of aminobutyric acid taurine and alanine high affinity transport into neurons and astrocytes: Evidence for similarity between cell types. *J. Neurochem.* 47, s. 426-32, USA 1986.
- Lopes-Cardozo, M., Larsson, O.M., Schousboe, A.: Acetoacetate and glucose as lipid precursors and energy substrates in primary cultures of astrocytes and neurons from mouse cerebral cortex. *J. Neurochem.* 46, s. 773-78, USA 1986.
- Lundquist, F., Quistorff, B., Iversen, H.: The Deuterium Isotope Effect on Ethanol Metabolism in Perfused Rat Liver: Effect of Reversed Perfusion on Ethanol and Oxygen Uptake. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* Vol. 10, No. 6, s. 69-72, Baltimore 1986.
- Meier, E., Jørgensen, O.S.: γ -Aminobutyric Acid Affects the Developmental Expression of Neuron-Associated Proteins in Cerebellar Granule Cell Cultures. *Journal of Neurochemistry* Vol. 46 No. 4, s. 1256-61, New York 1986.
- Nielsen, E.Ø., Schousboe, A., Hansen, S.H., Lauridsen, J., Krogsgaard-Larsen, P.: Chemical and biochemical stability of ibotenic acid and 7-HPCA and attempts to develop irreversible QUIS receptor agonists. *Excitatory Amino Acids*, P. J. Roberts, J. Storm-Mathisen, H. F. Bradford, s. 497-98, England 1986.
- Quistorff, B., Dich, J.: Induction of pyruvate by glucose. *Alcohol and Alcoholism* 20, s. 066, New York 1986.
- , Chance, B.: Redox scanning in the study of metabolic zonation of liver. Regulation of hepatic metabolism. Intra- and intercellular compartmentation, R. G. Thurman, C. Kaufmann, K. Jungermann. (eds), s. 185-207, New York 1986.
- , Dich, J., Grunnet, N.: Periportal and perivenous hepatocytes retain their characteristics in primary culture. *Alcohol and Alcoholism* 20, s. 83, New York 1986.
- , Dich, J.A., Grunnet, N.: Periportal and perivenous hepatocytes retain their zonal characteristics in primary culture. *Biochemical and biophysical research communication* Vol. 139 No. 3, s. 1055-61, New York 1986.
- , Pedersen, E.J., Bock, K.: Regulatory aspect of liver metabolism studied by NMR. *Scandinavian J. of clinical and laboratory investigation* Vol. 46, Suppl. 185, s. 94-95, København 1986.
- Schousboe, A., Larsson, O.M., Seiler, N.: Stereoselective uptake of the GABA-transaminase inhibitors gamma-vinyl GABA and gamma-acetylenic GABA into neurons and astrocytes. *Neurochem. Res.* 11, s. 1497-505, USA 1986.
- , Hjeds, H., Engler, J., Krogsgaard-Larsen, P., Wood, J.D.: Tissue distribution, metabolism, anticonvulsant efficacy and effect on brain amino acid levels of the glia-selective aminobutyric acid transport inhibitor 4,5,6I in mice and chicks. *J. Neurochem.* 47, s. 758-63, USA 1986.
- Thams, P., Capito, K., Hedekov, C.J.: An inhibitory role for polyamines in protein kinase C activation and insulin secretion in mouse pancreatic islets. *Biochemical Journal* 237, s. 131-38, England 1986.
- , Capito, K., Hedekov, C.J.: Polyamine-enhanced casein kinase II in mouse pancreatic islets. *Diabetologia* 29, s. 888-92, Vesttyskland 1986.
- Thomsen, C., Jensen, C.E., Henriksen, O., Stubgaard, M., Quistorff, B.: In vivo determination of T_1 -values of various phosphorous compounds in human calf muscle. *Aberdeen* 1986, 251 s.

N. Grunnet

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 2 C.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 11

Professor: Hans Klenow.

Lektorer: Jan Engberg, afdelingsleder Sune Frederiksen, Per Hellung-Larsen, Vagn Leick.

Adjunkt: Kirsten Bojsen.

Gæsteforsker: Helge A. Andersen.

Kandidatstipendiater: Søren Avnstrøm, Henrik Nielsen, Weiping Zhen.

Fondsstipendiat: Peter E. Nielsen.

Forskningsrådstipendiat: Erik Østergaard.

TAP: Antal årsværk: 7,5.

Ulla Böttiger, Torben Duun, Karin Frederiksen, Franz Frenzel, Birthe Juul Hansen, Ellen Høyer, Rita Skovgaard Jensen, Karen F. Jepsen, Inger Lyhne Sørensen.

Følgende personer har arbejdsfunktioner fælles for

Biokemisk Institut A, B og C, men er valgbare til Biokemisk Institut B's institutråd:

VIP: Antal årsværk: 1.
Ingeniør Henning Andersen.

TAP: Antal årsværk: 1,5.
Ivan Abramowitz, Gitte Juhl, Aase Nørgaard.

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskning har i en årrække haft hovedvægt på studier af nucleinsyrers egenskaber og regulation i relation til den levende celledeling.

Nucleinsyrerne omfatter DNA og en række RNA typer. DNA er cellens genetiske materiale, som fordobles i mængde før hver ny celledeling, en enzymatisk proces, der kaldes replikation. RNA er det produkt, der fremkommer, når der sker enzymkatalyseret aflæsning af visse dele af DNA'et nemlig dets gener. Processen kaldes transkription. RNA-produkterne kan dels være af betydning for protein-syntesen også kaldes translationen, dels have regulatoriske funktioner.

Studier af syntese og regulation af nucleinsyrerne kan udføres på mange forskellige niveauer: a) helcelle niveau (her anvendes f.eks. vævskulturer fra pattedyr og tøffeldyret *Tetrahymena*), b) isolerede cellekerner, c) kromatin, d) gen-niveau. Som det fremgår af de følgende afsnit, arbejdes der på alle disse niveauer på instituttet og avancerede teknikker er taget i anvendelse. (DNA-teknologi, peptid/protein-fraktionering, celledyrkning/fraktionering, diverse bio-assays).

De nævnte studier sigter naturligvis ikke kun på at forstå nucleinsyrerne, men på at belyse cellens regulation af sine livsyringer i bredeste forstand. Specielt problemer omkring vækstkontrol har fleres opmærksomhed. Dette skyldes dels betydelige internationale gennembrud på dette område dels at der måske kan etableres forbindelse mellem forskningsområder som tidligere kun havde ringe forbindelse med hinanden.

Man kender i dag en række vækstfaktorer, der bindes mere eller mindre specifikt til cellens overflade. Denne binding udløser en række signaler, hvoraf nogle går til cellekernen, hvor der kan dannes nye RNA-molekyler, som giver cellen nye egenskaber. Andre signaler kan foranledige ændring i celledødsfærd. Et modelsystem her er kemotaksi, hvorved man forstår cellens evne til at orientere sig og bevæge sig i en bestemt retning som følge af en stimulation forårsaget af en vis koncentration af et specifikt stof.

1. Peptidfaktorer regulerer transkriptionen i højere celler
En lang række peptider og proteiner er regulerende faktorer, der bestemmer hvilke og i hvilket omfang gener i højere celler transkriberes. Disse faktorer, hvoraf kun en lille del i dag er kendte, har a priori til principielt forskellige funktionsmåder. Nogle faktorer gen-

kender specielle sekvenser på DNA template og danner et såkaldt initieringskompleks med kromatin, hvortil RNA polymerasen kan associeres og begynde transkriptionen. En række initieringsfaktorer er i dag beskrevet. Den anden funktionsmåde er, at regulatoriske faktorer bindes til polymerasen eller polymerasekomplekset og enten aktiverer eller inaktiverer dette. I *Tetrahymena* har vi fundet et lille peptid (m.w. 3-4.000), der tilhører den sidste gruppe, idet det associeres til RNA polymerasen og derved nedsætter dette enzyms affinitet overfor DNA. Vi har således fundet, at den polymeraseaktivitet, man kan måle i isolerede cellekerner bl.a. er bestemt af forholdet mellem stimulerende og hæmmende peptidfaktorer efter ligningen:

$$pol_s + (i) \rightleftharpoons pol_i + (s)$$

hvor (i) og (s) står for hhv. hæmmende og stimulerende peptider, medens pol_s og pol_i er den aktive hhv. inaktive polymerase. Polymeraser, der er engagerede i transkriptionen og associeret i transkriptionskomplekset på kromatin, synes ikke at være påvirkelige af tilsatte peptidfaktorer. Hurtigt voksende celler (såvel *Tetrahymena* som pattedyrsceller i kultur), der normalt er stimulerede af høje peptidkoncentrationer i mediet, vil derfor kun langsomt nedsætte transkriptionshastigheden efter tilsætning af peptidhæmmer. Imidlertid har mindre aktive celler (f.eks. serumultede) en større eller mindre pool af RNA polymeraser, der frigjorte fra kromatin »venter« på vækstbetingelser, hvorunder de vil kunne reinitiere transkriptionen. I hvilket omfang denne reinitiering vil finde sted kan i betydelig grad bestemmes ved tilsætning af regulatoriske peptider isoleret fra *Tetrahymena* kulturer (Helge A. Andersen).

*2. Kloning og karakterisering af gener for ribosomale proteiner hos ciliaten *Tetrahymena**

Vi undersøger nogle af de molekylære mekanismer, som medvirker ved regulation af genekspression. Disse forhold studeres ved at karakterisere de sekvenser, som er af betydning for geners korrekte ekspression (transkriptionsstarts-sites, splice-sites og polyadenylerings-sites). Derudover studeres de mekanismer, som giver anledning til koordineret genregulation. Vi har valgt at beskæftige os med en relativt simpel organisme – ciliaten *Tetrahymena* – hvis gener for ribosomalt RNA (rRNA) og ribosomale proteiner (r-proteiner) er koordinativt reguleret. Vi har klonet og sekventeret gener fra rRNA og har derudover klonet en række r-protein gener. En igangværende karakteristik af disse på sekvensniveau forventes at føre til identifikation af regulatoriske DNA sekvenser (Jan Engberg, Kirsten Bojsen, Henrik Nielsen i samarbejde med Hanne Drejsig, Per Hove Andreasen, Karsten Kristiansen, Odense Universitet).

3. Karakterisering af β_2 -mikroglobulin-genet hos hønse β_2 -mikroglobulin (B_m) er et protein, som indgår som

den lette kæde i de stærke vævstype-antigener af klasse I (MHC-I). Disse vævstype-antigener er en væsentlig del af immunsystemet. I forlængelse af forskning på Institut for eksperimentel Immunologi er et projekt, der tager sigt på at klonere β_2 m-genet fra høns, blevet påbegyndt. Udfra kendskabet til β_2 proteinets aminosyresammensætning i afgrænsede områder (samarbejde med Karen Welinder, Genetisk Institut, KU) har det været muligt at fastlægge den tilsvarende gensekvens, som er blevet syntetiseret (samarbejde med Thorkild Christensen, Nordisk Gentofte) og anvendt til screening af et c-DNA bibliotek (samarbejde med Karsten Skjødt, Institut for eksperimentel Immunologi). Kendskabet til β_2 genet er især af interesse med hensyn til udforskning af MHC-systemets evolution (Stud.scient, Rolf Andersen, Jan Engberg i samarbejde med M. Simonsen, Institut for eksperimentel Immunologi).

4. Udvikling af et transformationssystem for *Tetrahymena*

Som alternativ til anvendelse af klassisk genetiske metoder udvikles for tiden teknikker hvorved isolerede gener i normal eller ændret form kan introduceres i celler (transformation). Disse teknikker muliggør undersøgelser af specifikke gen-ændringers effekt. Teknikkerne søges etableret med ciliaten *Tetrahymena* som forsøgsorganisme og elektroporationsteknikken vil blive anvendt til at introducere DNA i cellerne (Clifford Brunk, gæsteprofessor, Jan Engberg).

5. Isolering af genetisk materiale i væv og knoglerester fra arkæologiske fund

Ved hjælp af genteknologiske metoder udvikles teknikker som har til formål at isolere og karakterisere genetisk materiale (DNA) i væv og knoglerester fra arkæologiske fund (mumier og moselig, jfr. Universitetsavisen nr. 17, 2. oktober 1986) (Ingolf Thuesen, Carsten Niebuhr Institut, Jan Engberg, Peter Hindersson, Statens Seruminstitut).

6. Effekt af 3'-deoxyadenosin N'-oxid på vækst af tumorer

3'-deoxyadenosin N'-oxid er en syntetisk fremstillet analog af adenosin og denne analog hæmmer vækst af forskellige musetumorer og humane tumorer. Stoffets toksicitet er målt og dets virkning på forskellige organer er undersøgt. Der er lavet en enzymatisk screeningstest på forskellige musetumorer, og ved hjælp af denne test kan det afgøres, om en given tumor er følsom eller resistent over for 3'-deoxyadenosin N'-oxid. Tumorceller i kultur er gjort resistente overfor stoffet, og ændringer i enzymmønstret er undersøgt. Stoffets tumorhæmmende effekt er øget ved anvendelse af forbindelser, som specifikt hæmmer enzymer, der nedbryder 3'-deoxyadenosin N'-oxid (Kay Overgaard-Hansen, Biokemisk Institut C, Karsten Ramløv

Svensden, Onkologisk afdeling, Herlev Amtssygehus, Sune Frederiksen).

7. Karakterisering af 5S RNA gener

5S RNA genernes struktur i højerestående eukaryote celler har ikke været karakteriseret i detaljer. Et 5S RNA gen fra mus er isoleret, klonet og sekventeret. Ved hjælp af dette er genkopi målt. Fra et plasmid, som indeholder genet er lavet radioaktive prober, som benyttes til at isolere og klonere 5S RNA generne fra humane celler. 5S RNA genernes placering på metafase kromosomer skal bestemmes ved in situ hybridisering. En reciprok translokation mellem kromosom nr. 1 og 7 vil kunne benyttes til nøjagtigt at fastlægge 5S RNA genernes placering. I humane kræftceller er det genetiske materiale, som findes i kromosom nr. 1 ofte meget forøget. De 5S RNA gener, der findes i dette materiale, sidder i andre omgivelser end i normale celler. Disse 5S RNA gener skal karakteriseres, og deres lokalisering bestemmes ved in situ hybridisering (Niels Tommerup, Kennedy Institut, Bodil Lomholt, Arvebiologisk Institut, Sune Frederiksen).

8. Lavmolekylære RNA komponenter

Metafase kromosomers indhold af lavmolekylære RNA komponenter er blevet undersøgt. Generne for tre af disse, U1, U2 og U3 RNA er lokaliseret til cellekærnens nukleoplasma. Ved hjælp af et U3 gen klonet i plasmid laves prober til undersøgelse af genkopi i muse celler og humane celler. Genet for U3 RNA skal lokaliseres på metafasekromosomer ved in situ hybridisering (Elisabeth Gottschalk, Pernille Sørensen, Sune Frederiksen).

9. Vækstregulation hos *Tetrahymena*

Tøffeldyret *Tetrahymena*, der er en encellet organisme, kan vokse både i definerede medier, d.v.s. medier med kendt indhold af aminosyrer, vitaminer og kulhydrat og i komplekse medier, f.eks. proteose-pepton og gærkonstrakt.

En del studier er udført over regulationen af væksthastighed, men der vides meget lidt om, hvad der betinger den maksimale cellekoncentration (MCC). Under normale omstændigheder er MCC ca. 0.6 mill/ml for celler i defineret medium og 4-5 mill/ml for celler i komplekse medier. Udskiller cellerne hæmmende stoffer, når celletallet stiger? Opbruges mediet fuldstændigt? Er vækstophør forårsaget af gradvis øget toxicitet af mediet? Kan man opnå større cellekoncentration end den anførte, hvis man indeslutter cellerne i et lille kammer, der står i forbindelse med et meget stort ydre rumfang af friskt medium (med omrøring) gennem et filter som mediet, men ikke cellerne, kan passere?

Nogle af disse spørgsmål er blevet besvaret i årets løb. Det sidste spørgsmål er måske det vigtigste, og svaret er ja. Hvis *Tetrahymena* tilbydes friskt eller næsten friskt medium samt tilstrækkelig tilgang af oxy-

gen, så vil de vokse til celletætheder på ca. 10.5 millioner celler/ml. Mikroskopi af dette viser en tæt grød svarende til en kontakthæmmet »monolayer« kultur. Man kan nu stille en række nye spørgsmål: Kan cellerne overleve, hvis mediet skiftes? Med andre ord kan celler, der måske kun er delingshæmmede p.g.a. fysiske begrænsninger holdes i live? Hvis dette er muligt, kan man da reducere mediets koncentration og kompleksitet? Udskiller cellerne vækstregulerende faktorer under disse omstændigheder? (Stud.scient. Anders Poul Andersen, Per Hellung-Larsen).

10. Studier over hukommelse og genkendelse på cellulært plan

Ifølge en nylig fremsat hypotese af G. Csaba, kan visse cellers membraner præges (»imprinting«). Herved forstås, at et vist stof (hormon, vækstfaktor eller signalstof) udløser en stærkere reaktion hos cellen, hvis det tilsættes to gange (med et vist tids interval) end hvis det kun tilsættes en gang – enten på 1. gangs- eller på 2. gangs tidspunktet.

Denne vigtige hypotese, der jo vedrører en primitiv form for genkendelse og hukommelse, kan formentlig testes ved anvendelse af Tetrahymena, og det i Årbog 1985 omtalte kemotaksisystem (Per Hellung-Larsen).

11. Udarbejdelse af et plaque forming cell assay til identifikation af anti-DNA-antistof producerende celler

Konjugeringen af DNA til fåreerythrocytter (SRBC) er blevet undersøgt og et hæmolytisk assay, hvor de konjugerede erythrocytter lyseres under tilstedeværelse af anti-DNA-antistoffer, sekundært antistof (anti-human IgG-antistof) og komplement er blevet udarbejdet.

På baggrund af det udarbejdede hæmolytiske assay og med anti-DNA-antistof producerende murine hybridomaceller er der udarbejdet et hæmolytisk plaque forming cell assay, hvor de enkelte celler identificeres som lyserede zoner i en agarosegel med DNA-SRBC indstøbt.

Hybridomacellerne danner plaques, når DNA-SRBC anvendes som targetceller, men ikke når ukonjugerede fåreerythrocytter anvendes. Plaques med DNA-SRBC kan inhiberes af frit DNA i gelen. Kontrol hybridomer producerende antistof mod coagulogen danner ikke plaque med DNA-SRBC i det udviklede assay.

Et større antal patienter med varierende aktivitet af SLE vil i fremtiden blive testet for plaque dannelse med DNA-SRBC som targetceller og plaque dannelsen korreleret til patientens øjeblikkelige og efterfølgende sygdomsaktivitet (Cand.scient. Mette Loftager i samarbejde med Per Hellung-Larsen, Vagn Andersen, Laboratoriet for medicinsk Immunologi, Medicinsk afdeling TTA, Rigshospitalet og Claus Koch, Hybridomlaboratoriet, Statens Seruminstitut).

12. Blodpladers indhold af cellulære vækstfaktorer

Vi har tidligere fundet, at ekstrakt af blodplader indeholder faktorer, der har stimulerende effekt på celledelingen i fibroblastlignende muse L-celler. En af disse faktorer er ved hjælp af bl.a. affinitetskromatografi og HPLC-teknik blevet oprenset til renhed og delvis karakteriseret. Det har vist sig, at faktoren stimulerer vækst også af 3T3-celler; disse celler er nu de foretrukne i vore forsøg. Den oprensede faktor har egenskaber som viser, at den er nær beslægtet med eller eventuelt identisk med fibroblast vækstfaktor (FGF). Denne er i forvejen kendt og oprenset fra bl.a. hypofyse; men den er ikke tidligere påvist i blodplader. Ved forskellige former for ekstraktion af blodplader er udbyttet af såvel pladederiveret vækstfaktor (PDGF) som af den formodede FGF meget beskedent. Det har imidlertid vist sig, at behandling af frisk isolerede blodplader med f.eks. thrombin forårsager, at relativt store mængder af vækstfaktorer frigives til det omgivne medium på en måde, som er såvel tidsafhængig som afhængig af thrombinkoncentrationen. Under optimale betingelser øges mængden af tilgængelige vækstfaktorer med en faktor på næsten 30 i forhold til ubehandlede blodplader. De ved blodpladeaktivering frigivne vækstfaktorer er ved at blive isoleret og strukturbestemt, ligesom mekanismen ved deres frigørelse vil blive undersøgt (Erik Østergaard, Hans Flodgaard, Biokemisk Institut A, Hans Klenow).

13. Purinstofskiftet i fibroblaster

Omsætningen af purinforbindelser i fibroblaster er blevet undersøgt bl.a. ved hjælp af celler hvis ATP-molekyler i forvejen er blevet mærket med radioaktivt adenin. I purinfrit dyrkningsmedium har ATP en halveringstid på mange timer. Hvis der imidlertid tilsættes adenosin til mediet omsættes ATP meget hurtigt (halveringstid ca. 20 min). Radioaktiviteten fra ATP kan under disse betingelser genfindes i mediet hovedsageligt i form af hypoxanthin og inosin, men ikke som adenosin. Der induceres således næppe en futil cyclus mellem adenosin og ATP, således som den kendes fra leverceller, men derimod induceres en nedbrydning af ATP. Hvis forsøgene udføres i celler, som er i S-fasen af cellecyklus sker der en fordobling af ATP indholdet i løbet af ca. 15 min efter tilsætning af denosin, medens indholdet kun øges få procent i løbet af et par timer, når forsøget foretages med celler, der er i G₀-fasen. Halveringstiden af radioaktivt mærket ATP er imidlertid næsten ens i de to tilfælde. Der vil blive foretaget detaljerede målinger af samtlige purin-nucleotider i cellerne, i håb om at opklare mekanismen ved den adenosin-inducerede nedbrydning af ATP (Hans Klenow, Hans Flodgaard, Biokemisk Institut A, Erik Østergaard).

14. *Transformerende proteiner hos patienter med malign sygdom*

En række analoger til retrovirale gener (oncogener) er involverede i den maligne proces. Nogle af disse gener har vist sig at kode for proteiner, som har stor homologi med naturlig forekommende vækstfaktorer. Således har den cellulære analog til det transformerende gen i abe sarcom virus (SIS) vist sig at kode for den ene kæde af pladederiveret vækstfaktor (PDGF). Formålet med projektet er at oprense og karakteriser sådanne proteiner med henblik på at etablere et assay til klinisk applikation. Oprensning af biologiske aktiviteter foregår ved såvel konventionel kromatografi som High Pressure Liquid Chromatography (HPLC). Det isolerede materiale testes for evnen til at stimulere DNA-syntesen i serumultede fibroblaster. Vi har her anvendt to forskellige fibroblast cellerlinier (3T3-celler og L-celler).

Vi har fra patienter med akut myeloid leukæmi og fra patienter med småcellet lungecancer foreløbig isoleret to biologiske aktiviteter, som er under karakterisering (Søren Avnstrøm i samarbejde med H. Klenow, E. Østergaard, H. Flodgaard).

15. *Fotoaffinitetsmærkning af makromolekylære strukturer*

Der arbejdes med lysaktiveret kovalent krydsbinding af lysfølsomme forbindelser til aktive biologiske sæder i makromolekylære strukturer for at belyse de pågældende forbindelsers virkningsmekanisme. Der arbejdes med 2 forskellige biologiske systemer: 1) Bestemmelse af det aktive bindingssted for antibiotikummet chloramphenicol i bakterielt 23S ribosomalt RNA. Her anvendes radioaktivt chloramphenicol, der i nærver af langbølget ultraviolet lys bindes kovalent til ovennævnte ribosomale RNA. (Vagn Leick i samarbejde med Peter E. Nielsen). 2) Bestemmelse af det aktive bindingssted for væksthormonet FGF (fibroblast growth factor) til membranstrukturer i ciliaen Tetrahymena. FGF har både en vækststimulerende effekt og en kemotaktisk virkning på Tetrahymena. Der arbejdes med fremstilling af lysfølsomme radioaktive derivater af dette væksthormon for at kunne udføre fotoaffinitetsmærkning af både hele celler og isolerede membraner (Vagn Leick).

16. *Kernedifferentiering i lavere eukaryoter*

Genekspression i eukaryote organismer er kendetegnet ved en høj grad af koordination. Vi er interesserede i at studere de molekylære mekanismer, som giver anledning til denne koordination og i at studere, hvordan koordination opstår i nye celler. Vi har valgt at beskæftige os med en relativt simpel organisme, ciliaen Tetrahymena, hvis gener for ribosom RNA (rRNA) og ribosomale proteiner (rprotein) er koordinativt regulerede. Disse generes strukturelle organisation vil blive undersøgt og for et udvalgt område om-

kring rprotein S25 foretages analyse af generne i såvel deres aktive makrokerneform som deres inaktive mikrokrokerneform. Endvidere udføres detaljerede transkriptionsanalyser i nydifferentierede makrokerner for at studere karakteren af den først ekspression fra disse kerner »jomfruelige« genom (Henrik Nielsen).

17. *Selvsplejsende introns i Tetrahymena*

Ribosom RNA generne i Tetrahymena er i nogle stammer afbrudt af en ca. 400 bp stor intron i den del af genet, der koder for den store (26S) ribosom RNA. Intronen udsplejsses autokatalytisk fra det primære transkript som et af de første trin i »modningen« af ribosom RNA. Denne udspejssning er et af de bedst beskrevne eksempler på reaktioner, hvor RNA besidder katalytisk aktivitet. For nylig er det endog beskrevet at den udsplejssede intron under visse betingelser in vitro besidder »ægte« enzymatisk aktivitet. Vi har tidligere vist, at intronen i henseende til replikation og ekspression er et neutralt element. Vi er nu i færd med at undersøge denne introns phylogenetiske historie. Sammenligninger af DNA sekvensen af intronen fra en lang række Tetrahymena arter har dels givet interessante oplysninger om splejssningsmekanismen, dels givet indicier på at intronen oprindeligt er et mobilt genetisk element (Henrik Nielsen, Jan Engberg).

18. *DNA-ligand vekselvirkninger*

Funktionen af det genetiske materiale (DNA) påvirkes i stor udstrækning af forbindelser (ligander), som bindes specifikt til DNA'et. Disse ligander kan både være højmolekylære, f.eks. proteiner, og lavmolekylære, f.eks. diverse cytotostatika. Regulationen af generne, d.v.s. DNA'ets funktion, i cellen foretages i stor udstrækning ved hjælp af proteiner, transkriptionsfaktorer, som via deres binding til bestemte områder på DNA'et er i stand til at »tænde og slukke« for gener. I forsøget på at øge forståelsen af de mekanismer, som ligger til grund for gen-regulationen, studeres protein-DNA vekselvirkninger i kromatin, som er et protein-DNA kompleks, hvori det genetiske materiale forefindes i cellen. Endvidere studeres bindinger til DNA af lavmolekylære, biologisk aktive forbindelser, heriblandt anticancer kemoterapeutika (Peter E. Nielsen).

19. *Undersøgelse af protein-DNA vekselvirkninger i rChromatinet i Tetrahymena*

Ved brug af psoralener som prober, er det muligt at studere strukturen af DNA-protein-komplekset kromatin. Projektet har til formål at belyse protein-DNA vekselvirkninger, som har betydning ved ekspressionen af genet, som koder for ribosomalt RNA i protozoen Tetrahymena. Dette gøres ved at bestemme de områder på DNA'et, som er tilgængelige for photo-reaktion med psoralener, som funktion af gentranskriptions-aktiviteten (Weiping Zhen, Peter E. Nielsen).

Redaktionsvirksomhed:

Hans Klenow er medlem af redaktionskomiteen for Carlsberg Research Communications.

Rejser:

Professor, dr. Clifford Brunk, Univ. of California, Los Angeles, har arbejdet på instituttet fra sept. 1986 (sabbatical year).

Jan Engberg har været på studie/kongresrejser til U.S.A./Canada i april 1986.

Per Hellung-Larsen har været på kongres/studieophold i Budapest i juli 1986.

Hans Klenow har været på 2 ugers studieophold i april ved klosteret San Cataldo i Italien.

Henrik Nielsen har deltaget i »Gene Technology in Basic and Applied Research«, Nordforsk, Nyborg, april 1986.

Desuden deltaget i /Spetsai Summer School on Molecular and Cellular Biology. Molecular Genetics of Microorganisms«, NATO/EMBO/FEBS, Spetsai, Grækenland, september 1986.

Peter E. Nielsen har deltaget i 17th FEBS Meeting, Berlin og i »Swedish Workshop on Structure, Dynamics and Function of Nucleic Acid«, Göteborg, Sverige.

Publikationer:

Buchardt, O., Elsner, H.I., Nielsen, P.E., Petersen, L.C., Suenson, E.: Protein crosslinking reagents containing a selenoethylene linker are cleaved by mild oxidation. *Analytical Biochemistry* 158, s. 87-92, England 1986.

Flodgaard, H., Zamecnik, P.C., Meyers, K., Klenow, H.: Diagnosis of Storage Pool Deficiency by Determination of Diadenosine 5', 5'''-P¹, P⁴-Tetraphosphate in whole blood. *Thrombosis Research* 37, s. 345-51, USA 1986.

Hellung-Larsen, P., Leick, V., Tommerup, N.: Chemotaxis in tetrahymena: On the role of chemotaxis. *Biol. Bull.* 170, s. 357-67, Woods Hole, USA 1986.

Nielsen, H., Engberg, J., Andreasen, P.H., Dreisig, H., Kristiansen, K.: An intron in a ribosomal protein gene from Tetrahymena. *The EMBO Journal* Vol. 5, No. 10, s. 2711-17, Oxford 1986.

Sogin, M.L., Ingold, A., Karlok, M., Nielsen, H., Engberg, J.: Phylogenetic evidence for the acquisition of ribosomal RNA introns subsequent to the divergence of some of the major Tetrahymena groups. *The EMBO Journal* 5, s. 3625-30, Oxford 1986.

Sørensen, P.D.: Localization of the genes for nucleolar U3snRNA in Ehrlich Ascites Cells and HeLa Cells (Speciale-rapport). København 1986, 81 s.

Zhen, W., Jeppesen, C., Nielsen, P.E.: Repair in *Escherichia coli* of A psoralen-DNA interstrand crosslink site specifically introduced into T₄₁₀ A₄₁₁

of the plasmid puc 19. *Photochemistry and Photobiology* Vol.44, No.1., s. 47-51, England 1986.

Per Hellung-Larsen

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. I 1974 flyttede instituttet sammen med fakultetets to andre biokemiske institutter til Panum Institut.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 17.

Professor: L. Josefsson.

Lektorer: J. Carlsen, K. Christiansen, N. Højring, P. K. Jensen, O. Norén, K. Overgaard-Hansen, I. Schousboe, H. Sjöström, G. Tyrsted.

Adjunkter: G. Cowell, P. Andreasen.

Gæsteforskere: S. U. Friis, M. Staun.

Senior- og kandidatstipendiater: E. Demant, G. Hansen.

Forskningsstipendiater: V. Andersen, M. Danielsen, N. Rüdiger.

Studerende: P. Afzelius, H. M. Jensen, E. Königshöfer.

TAP: Antal årsværk: 15,7

D. Anthonsen, L. Cloos, H. Emmé, E. Storm Hansen, B. Harder, I. Henningsen, C. Goos Iversen, A. Dyreborg Jensen, H. Jørgensen, L. Laustsen, M. Larsen, R. Lintner, J. Møller, B. Nyström, A. Wieland Pedersen, E. Philipson, M. Søb Rasmussen, K. Samuelson, J. Sørensen, E. Sørensen, J. Svaneborg, S. Søb, L. L. Wetterberg.

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsaktiviteter omfatter oprensning og karakterisering af proteiner og hormoner, studier af normale og patologiske processer knyttet til biologiske membraner samt undersøgelser af de molekylære forandringer, der opstår ved stimulering og hæmning af cellevækst. Sigtet med en del af instituttets forskning er at belyse basale cellebiologiske fænomener, som vedrører enzymkinetik, biosyntese og intracellulær transport af membranlipider, membranproteiner og pigmenter samt interaktion mellem serumproteiner

og lipidmembraner. En sådan forøget viden er af betydning for forståelsen af opståelsen af normale og patologiske cellers fenotype samt vil kunne bidrage til forståelsen af proteineres og hormoners funktion. Instituttets forskningsaktivitet kræver udvikling af målemetoder og disse kan bruges som grundlag for diagnostiske metoder og udforskning af patogenetiske mekanismer. Instituttets grundforskning indenfor områderne proteinkemi, lipidkemi og enzymologi er således relateret til forskningsfelter, som ernæringsforskning, koagulationsforskning og cancerforskning.

1. Studier over indsætning af nysyntetiserede proteiner i membraner

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

Mekanismen hvorved nysyntetiserede proteiner indsættes i en membran er endnu ikke klarlagt. For nogle membranproteiner er der en meget tæt kobling mellem proteinets syntese og dets indsætning i en membran. Denne co-translatoriske indsætning af proteiner er først beskrevet for sekretoriske proteiner, men har senere vist sig også at være gældende for mange membranproteiner, som enten forbliver i det endoplasmatiske reticulum eller som transporteres herfra til andre membraner i cellen, Golgi-komplekset, lysosomer eller plasmamembranen. For andre proteiner er koblingen mellem syntesen og membranindsætningen mindre, idet store dele af proteinkæden kan syntetiseres inden indsætningen i det endoplasmatiske reticulum finder sted.

For nogle proteiner foregår membranindsætningen først efter at hele proteinkæden er syntetiseret i sin fulde længde. Denne post-translatoriske indsætning af proteiner i membraner foregår for størstedelen af mitochondrie proteinerne og de peroxisomale proteiner. De fleste af disse kodes der for af kernens DNA. Denne kode translateres af cytoplasmatiske ribosomer og proteinet transporteres herfra til den pågældende membran, hvor det indsættes. Enkelte af de proteiner, som findes i det endoplasmatiske reticulum, syntetiseres også på frie ribosomer. Dette gælder således cytochrome b_5 og NADH-cytochrome b_5 reductasen. Membranlipider syntetiseres ligeledes på det endoplasmatiske reticulum. Om indsætningen af cytochrom b_5 og dets reductase i det endoplasmatiske reticulum er afhængig af en samtidig lipidsyntese har været grundlag for en række forsøg, idet vi som arbejdshypotese har foreslået, at indsætningen sker ved fusion af protein-lysophospholipimiceller med membranen. Lysophospholipidet vil som et detergent beskytte proteinet mod proteolyse og aggregering under transporten fra syntesested til indsætningen i det endoplasmatiske reticu-

lum. I det endoplasmatiske reticulum vil lysophospholipidet, der indsættes sammen med proteinet, ved acylering omdannes til membrankomponenten, phosphatidylcholine.

For at efterprøve vor hypotese, har vi oprenset cytochrom b_5 fra svinelever og er i øjeblikket ved at oprense NADH-cytochrom b_5 reductase. De to proteiner udgør sammen med enzymet desaturase et mikrosomalt transportsystem, der bl.a. medvirker ved desaturering af fedtsyrer. Det har været muligt at fremstille og karakterisere stabile cytochrom b_5 -lysophospholipid miceller. Disse protein-lysophospholipid miceller er fusioneret med liposomer, fremstillet ud fra mikrosomalt lipid, og vi har vist, at cytochrom b_5 rekonstitueres på en måde, der ikke kan skelnes fra den måde, hvorpå cytochrom b_5 sidder forankret i den naturlige membran, nemlig med ankerdelens C-terminale peptidkæde utilgængelig for carboxypeptidase Y.

Metoden har også vist sig velegnet til at indsætte cytochrom b_5 i vesikler, fremstillet af det endoplasmatiske reticulum. Proteinets indsættes også her korrekt og det medfølgende lysophospholipid, der har virket som detergent, omdannes af de phospholipid syntetiserende enzymer til membrankomponenten phospholipid.

For at påvise en mulig sammenhæng mellem indsætning af nysyntetiseret cytochrom b_5 og lipid biosyntesen forsøger vi med isolerede leverceller, under forhold, hvor lipid syntesen er hæmmet, at påvise en ophobning af ikke-membran bundet cytochrom b_5 .

Vi har undersøgt proteinsyntesen i isolerede hepatocytter i suspensionskultur ved at måle inkorporeringen af radioaktivt mærket leucin i total protein og phospholipidsyntesen ved at måle inkorporeringen af radioaktivt mærket phosphat i total lipid. Ud fra de opnåede resultater er betingelserne for at holde cellerne vitale fastlagt.

Hæmning af lipidsyntesen er undersøgt med stoffet cerulenin (3R)-2,3-epoxy-4-oxo-7,10-dodecandienoyl amide), der er en potent hæmmer af fedtsyresyntesen i prokaryote celler. Hæmningen menes at foregå ved inaktivering af β -ketoacyl-acyl carrier protein synthetase. Forsøgene med svinelever celler har vist, at der også i disse celler fra mammalia finder en kraftig hæmning sted ved cerulenin koncentrationer i området 20-80 $\mu\text{g/ml}$. Vi finder dog også, især i den tidlige fase, en vis hæmning af proteinsyntesen og søger i øjeblikket at optimisere betingelserne med hensyn til tid og hæmmerkoncentration.

Immunopræcipitationsmetoder er blevet udviklet og ved SDS-polyacrylamid elektroforese og fluorografi har vi vist, at vi udfra celler, dyrket med radioaktive aminosyrer i mediet, specifikt kan isolere mærket cytochrom b_5 fra såvel endoplasmatisk reticulum som fra cytosol fraktionen.

For på længere sigt at kunne arbejde med hepatocytter fra rottelever er cytochrom b_5 , sideløbende med

forsøgene på svine hepatocytter, blevet oprenset fra rottelever. Den beskrevne metode baseret på ionbytterchromatografi til oprensning af små mængder cytochrome b_5 fra rottelever er blevet modificeret til at kunne isolere større mængde protein. Antistof mod rotte cytochrome b_5 er under produktion og analyse (J. Carlsen, K. Christiansen, H. M. Jensen).

2. Indsætning af insulinreceptoren i fedtcellemembraner

Insulin udøver sin virkning ved at bindes specifikt og med høj affinitet til en receptor, der er lokaliseret på cellens overflade. Insulinreceptoren er et integralt membranprotein og menes at bestå af 2 α -subunits (MV ca. 135.000) og 2 β -subunits (MV ca. 90.000), holdt sammen med disulfidbinding. Den helt nøjagtige struktur af receptoren er ikke kendt, men α -subunits indeholder insulin-bindingstedet og β -subunit bliver phosphoryleret som respons på insulin. Skønt insulinreceptoren er blevet oprenset fra flere væv og endog klonet, kender man stadigvæk ikke den molekylære mekanisme, der ligger til grund for insulins virkning. Man ved, at insulinreceptoren er en tyrosin protein kinase, men man kender ikke det fysiologiske substrat. Den sekundær messenger for insulin er ikke fundet, og det er således stadig en gåde, hvordan insulin regulerer en hel række af processer i organismen. En af insulins virkninger er at stimulere glucosetransporten i fedtceller og for at undersøge mekanismen har vi indledt forsøg, der har til formål at øge antallet af receptorer i fedtcellen. Indledende er insulinreceptoren fra human placenta blevet oprenset. Indsætningen af insulinreceptoren vil blive forsøgt efter en metode, udviklet af os til indsætning af proteiner i membraner. Metoden er baseret på dannelse af protein-lysophospholipid miceller. Disse miceller bringes til at fusionere med plasma membranen af celler, hvorved proteinet inkorporeres og lysophospholipidet omdannes til phospholipider af de phospholipid syntetiserende enzymer i membranen. Forsøgene med at øge antallet af insulinreceptorer i fedtceller udføres i samarbejde med lektor, lic.med., Jørgen Vinten, Med.fysiol. Inst. B (K. Christiansen, J. Carlsen).

3. Studier over mikrovillus membranproteinernes expression og struktur

Tyndtarmens fordøjelses- og absorptionsoverflade udgøres for størstedelen af en celletype, den s.k. enterocyt. Denne celle er polariseret, idet dens plasmamembran har et specialiseret domain mod tarmlumen, mikrovillusmembranen og et basolateral domain. Mikrovillus membranen indeholder bl.a. glykosidaser og peptidaser af betydning for fordøjelsen af kulhydrat og protein. Arbejdsgruppen har gennem en årække studeret disse enzymer fra forskellige aspekter. Undersøgelserne er nu fokuseret på de mekanismer, der regulerer disse proteins expression. Sådanne studier vil kunne bidrage til en opklaring af molekylære

re mekanismer bag sygdomme, hvor forstyrrelser i disse proteins expression kan tænkes at spille en rolle. Den polariserede tyndtarmscelle egner sig også med fordel til studier af det maskineri, der er ansvarligt for sortering af nysyntetiserede og endocytterede proteiner og som herved danner og opretholder enterocytens specialiserede membrandomainer.

Der er i det forløbne år blevet udført forsøg, der sigtede mod at bestemme på hvilket niveau (transkriptionelt, translationelt eller post-translationelt), udtrykkelsen af aminopeptidase N er kontrolleret. Ved at sammenligne biosyntese hastigheden med mængden af translaterbart mRNA i adult og føtal tarm blev det vist, at enzymets expression er kontrolleret på translationelt niveau. I lighed med enzymet syntetiseret i adult tarm indsættes føtal aminopeptidase N i mikrosomale membraner i celle-fri translation og bliver »high-mannose« glykosyleret, men effektiviteten af denne proces er mærkbart reduceret. I dyrkede planter omdannes det føtale aminopeptidase N fra transient til moden form 4-5 gange langsommere end det tilsvarende enzym fra voksen tarm. Den føtale celle mangler således evnen til effektivt at translaterer mRNA, kodende for aminopeptidase N og at transportere det nysyntetiserede enzym fra det ru endoplasmatiske retikulum ud mod det extracellulære funktionssted.

Tidligere års arbejde med at belyse sammenhængen mellem transport og processing af nysyntetiserede mikrovillusenzym er blevet fortsat. Effekten af castanospermin (en hæmmere af en tidlig kulhydratmodificerende reaktion) på fire mikrovillusenzym blev undersøgt. Som forventet ændredes molekylvægten især af de transiente, men også af de modne former, tydende på at processingen af N-bundet kulhydrat var blokeret. Castanospermin havde ingen effekt på transporten til mikrovillusmembranen, men resulterede i en mindsket radioaktiv indmærkning, som imidlertid partielt kunne reetableres ved tilsætning af proteinase hæmmen leupeptin. Man kan derfor konkludere, at processingen af N-bundet kulhydrat ikke har nogen væsentlig indflydelse på forløbet af den intracellulære transport, f.eks. i form af et sorteringssignal, men at den er af stor betydning for de nysyntetiserede enzymer molekylære stabilitet.

Det er kendt, at mange sekretoriske og membranproteiner undergår posttranslationel sulfatering, sandsynligvis under passage gennem Golgi komplekset. Ved mærkning med [35 S]SO $_4$ i explantsystemet kunne vi påvise mærkning i fire membranbundne og to opløselige komponenter. De fire membrankomponenter var alle af mikrovillusoprindelse og kunne identificeres som kendte glycosidaser og peptidaser. Det kunne ved forskellige forsøg sandsynliggøres at sulfateringen ikke var kulhydratassocieret. Ved tyndtlagskromatografi efter basisk hydrolyse blev det vist, at mærkningen var bundet til tyrosinsulfat. En sådan

tyrosin-sulfatering på membranproteiner kunne være af betydning i den intracellulære sortering.

Undersøgelserne af clathrin beklædte vesikler (s.k. coated vesicles) er blevet fortsat. Ved hjælp af magesiumfældning, immunologisk aggregation, gel filtration og isopyknisk centrifugering på Ficoll-gradienter er højt oprensede præparationer blevet fremstillet. Vi har imidlertid ved undersøgelser af disse præparationer ikke kunnet opnå nogle holdepunkter for at de deltagere i transporten af nysyntetiseret aminopeptidase. Vi har derfor indledt forsøg på at isolere glatte vesikler, der kan tænkes at deltage i disse transportere, med henblik på at få information om deres bestanddele og derved kaste lys over cellens sorteringsprocesser.

Forsøgene med DAMP, der neutraliserer cellens sure kompartments samtidigt med at det kan visualiseres med immunoelektronmikroskopi er blevet fortsat. Ved en immunoguld-dobbeltmærkningsteknik, der visualiserer både DAMP og aminopeptidase N finder man DAMP i lysosomer, multivesikulære legemer og endosomer. Aminopeptidase N findes i lysosomer og multivesikulære legemer, men kun sjældent i endosomer. DAMP kunne ikke findes i de glatte vesikler der forventes at deltage i exocytosen af nysyntetiseret enzym. Disse resultater indikerer at sure kompartments ikke deltagere i exocytosen af nysyntetiseret protein.

For yderligere at kunne karakterisere de exocytotiske ruter i en polariseret celle er der indledt forsøg, der sigter mod at påvise proteiner, der secernerer apikalt fra enterocytten.

For at give muligheder for fordybende strukturstudier og skabe grundlag for indgående undersøgelser af mekanismen for regulering af mikrovillusmembran enzymernes expression har vi startet et program, der sigter mod kloning og sekvensbestemmelse af cDNA til disse proteiner. Denne del af projektet udføres i samarbejde med lektor Jan Engberg, Biokemisk Institut B, Dr. Martin Spiess, Biozentrum, Basel samt dr. Walter Hunziker og dr. Giorgio Semenza, ETH, Zürich.

Screening af et kanin tarm cDNA-bibliotek i lambda gt 11 har resulteret i isolering af en aminopeptidase N og en maltase-glucoamylase-klon. Aminopeptidase N klonen er 3.1 kB lang og indeholder et internt EcoRI site. Klonen for maltaseglucoamylase er 1.7 kB lang.

Screeningen er blevet udført med specifikt marsvin antikanin-aminopeptidase N hvs. maltaseglucoamylase, efter at begge enzymer fra kanin er blevet oprenset. Klonerne er blevet verificerede ved expressionen i *E. coli* efterfulgt af Western blotting, idet i begge tilfælde betagalactosidase-fusionsproteinet reagerer med tilsvarende kanin-anti-svine enzym. De således klone-gener er blevet overført til plasmider (pUC) og enkeltstrengede fager (M13). Relevante DNA-fragmenter er isolerede, radioaktivt mærkede ved nick-translation og specificiteten undersøgt i Southern blots. Kanin cDNA biblioteket screenes nu påny med henblik på at

finde fuld længde kloner. Sekventering af aminopeptidase N og maltaseglucoamylase cDNA med dideoxynucleotidmetoden er påbegyndt (V. Andersen, G. Cowell, M. Danielsen, G. H. Hansen, E. Kønigshøfer, O. Norén, H. Sjöström).

4. Cøliaki, patogenese, diagnostik og behandling

Cøliaci (gluten-sensitiv enteropati) udløses af visse kornproteiner (især den s.k. gliadinfraktion af gluten fra hvede) og karakteriseres af diarræer og manglende optagelse af næringsstoffer. Indtagelse af gliadin bevirker meget hurtigt en karakteristisk forandring af tyndtarmscellens udseende hos patienter med efterfølgende dannelse af antistoffer overfor gliadin. Mens man har afskrevet en hypotese om defekt fordøjelse af gliadin som årsag til sygdommen, fokuseres forskningen idag omkring problemet hvorvidt en immunologisk eller en cytotoxisk reaktion er den primære.

Kortlægningen af immunoreaktivitet overfor gliadinpeptider i patientantisera er blevet fortsat. Således har vi vist, at yderligere et antal patienter udviser det tidligere rapporterede karakteristiske antistofmønstre med dominerende reaktivitet overfor peptider med molekylvægte på 35 og 45 kDa.

Undersøgelserne er blevet udbygget med analyser af immunoreaktivitet overfor hordeiner, den tilsvarende proteinfraktion fra byg. Alle patienter med karakteristisk reaktionsmønstre overfor gliadiner viser foreløbig også lignende reaktivitet overfor hordeiner. Et specielt patientserum, som udelukkende reagerer med en 80 kDa gliadin-komponent reagerer specifikt med en 10 kDa hordeinkomponent. Reaktion mod dette hordein ses imidlertid også hos enkelte blod donorer.

De gamma-gliadin polypeptider, der har immunoreaktivitet overfor patientsera er oprenset i små mængder. Dette udføres ved at isolere den totale gamma-gliadin fraktion ved ionbytterkromatografi, hvorefter de immunoreaktive peptider i denne fraktion kan oprenses ved immunoadsorbentkromatografi med immobiliseret IgG fra cøliaci-patientserum. Ved hjælp af efterfølgende højtrykskromatografi med en Bondapak C18-kolonne og eluering med metanolgradient er to immunoreaktive gamma-gliadin peptider oprenset til homogenitet.

I samarbejde med dr. Anton Rafalski, Dupont Research Laboratories, Wilmington, USA, undersøger vi produktet fra gliadinkloner, produceret i dennes laboratorium. Vi har således i det forløbne år fået tilsendt to gamma-gliadinkloner samt Western-blots af udtrykte peptider fra en alfa/beta klon. Vore patientsera er blevet undersøgt for reaktivitet overfor nævnte Western blots. De reagerer med visse patientsera, dog ikke med de, der har højest specificitet for gamma-gliadin. For at undersøge om nogen af genprodukterne fra de to tilsendte kloner reagerer med de gamma-gliadin specifikke patientsera, er vi i færd med at indsætte tilsvarende gener i en passende expressionvektor.

Den diagnostiske metode (DIG-ELISA), der for nærværende anvendes, kvantiterer IgA og IgG overfor total gliadin og kan bruges til at bekræfte diagnosen hos cøliaci-patienter med sværere tyndtarmsaffektion samt til at afkræfte diagnosen hos patienter med lettere gastrointestinale symptomer. Tilbage er en gruppe cøliaci-patienter med få symptomer samt patienter med andre tarmlidelser med svær tyndtarmsaffektion. Ved at bruge de specifikke immunogene gamma-peptider i et immunologisk assay vil det være muligt at øge den diagnostiske specificitet. Via en øget diagnostisk specificitet kan den praktiske udførsel formentlig simplificeres. Foreløbige resultater med brug af oprensede gamma-gliadiner i DIG-ELISA har vist, at metoden kun vanskeligt kan bruges til kvantitativ antistofbestemmelse. Vi har derfor valgt at benytte en konventionel micro-titer-ELISA metode, hvorfor der pågår forsøg med metodesammenligning.

Da hvedeproteiner ofte tilsættes fødevarer, samtidigt med at også såkaldte glutenfrie fødevarer har vist sig at indeholde gluten, er tilgangen til en kvantitativ metode til måling af gliadin yderst relevant. Vi har derfor etableret og afprøvet et kompetitiv ELISA til analyse af gliadin fra homogeniserede fødevarer.

De fortsatte undersøgelser af gliadins eventuelle optagelse i enterocytten ved hjælp af immunoelektronmikroskopi med antistoffer mod gliadin har bekræftet opfattelsen af at gliadin optages hos både raske og syge, men at det ophobes intracellulært hos syge.

I samarbejde med overlæge, dr.med. S. Nørby Rasmussen og læge E. Rask Pedersen, Ålborg Sygehus Nord fortsætter det tidligere iværksatte dobbelt-blindt diætforsøg med brød bagt af protease-behandlet hvedemel. Forsøget er opbygget af tre patientgrupper, der enten får gliadin-frit brød, brød bagt af protease-behandlet brød eller normalt brød. Vor del af forsøget, som beregnes at være afsluttet i begyndelsen af 1987, består af analyse af gliadin-antistoffer i serum (S. U. - Friis, G. H. Hansen, O. Norén, N. Rüdiger, H. Sjöström).

5. Studier over calcium bindende protein hos menneske og rotte

Undersøgelserne over det intestinale calcium-bindende protein (CaBP) hos mennesket og rotten er fortsat. Således er målinger af humant intestinalt CaBP (molekylvægt 10 kDa) i duodenalbiopsier fra ialt 94 patienter (alder 20-94 år) uden tegn på forstyrrelser i calcium stofskiftet afsluttet. Koncentrationen af Ca-BP (udtrykt som mikrogram CaBP/mg cytosolært protein) udviste en stor interindividuel variation på omkring 60 %. Der kunne ikke påvises nogen signifikante ændringer i niveauet af CaBP med stigende alder. Måling af 1,25-dihydroxycholecalciferol ($1,25\text{-COH}_2$ vitamin D), som er den hormonelt aktive metabolit af D vitamin, er tillige udført på denne gruppe af patienter. En ligefrem korrelation mellem CaBP og $1,25\text{-(OH)}_2$

vitamin D blev påvist som udtryk for at ekspresionen af CaBP i enterocytten reguleres af $1,25\text{-(OH)}_2$ vitamin D. Koncentrationen af CaBP i enterocytten er således et molekylært udtryk for individets D vitamin status.

Måling af intestinalt CaBP er tillige udført på patienter med kronisk malabsorptionssyndrom, som følge af forskellige gastrointestinale sygdomme; således er ialt 50 patienter med korttarmssyndrom, kronisk diarré af ukendt årsag, patienter med cøliaci samt patienter, som er opereret med intestinal bypass for adipositas blevet undersøgt. Resultaterne er sammenholdt med målinger udført på patienter undersøgt på mistanke om gastrointestinal lidelse, men hos hvem der intet abnormt er fundet. Hos patienter med korttarmssyndrom og cøliaci har vi påvist stærkt reduceret koncentration af CaBP i forhold til en normal kontrolgruppe. De øvrige patientgrupper udviser ingen signifikante ændringer i CaBP-niveau i forhold til kontrolgruppen. Sammenholdes patienternes intestinale calcium absorption (udtrykt som den fraktion af en peroralt indgivet dosis ^{45}Ca , der absorberes) med koncentrationen af CaBP i tyndtarmsbiopsierne findes en direkte signifikant korrelation. Dette peger på at måling af CaBP i klinisk sammenhæng kan benyttes som et alternativt udtryk for tyndtarmens effektivitet (efficiency) til at absorbere calcium.

Studierne over intestinalt og renalt CaBP hos rotten er ført videre på dyr med kronisk nyreinsufficiens (uræmi). Patienter med kronisk nyresygdom behandles ofte med steroidhormoner. En bivirkning til denne behandling er nedsat intestinal calcium absorption, men mekanismen der ligger til grund herfor er ikke klarlagt. Vi har på rotter med kronisk nyreinsufficiens undersøgt den samtidige effekt af uræmi og steroidbehandling. Steroidbehandling medfører en suppression af intestinalt CaBP (molekylvægt 10 kDa), hvorimod vævskoncentrationen af renalt CaBP (molekylvægt 28 kDa) ikke påvirkes ved langvarig steroidbehandling. Således synes det renale CaBP at være reguleret af andre mekanismer end det intestinale.

Undersøgelserne udføres i samarbejde med dr.med. Stig Jarnum, cand.med. Martin Egkjær og dr.med. Klaus Ølgaard, Medicinsk afdeling P, gastroenterologisk og nefrologisk afsnit, Rigshospitalet (M. Staun, O. Norén, H. Sjöström).

6. Undersøgelser over anti-tumorstoffet adriamycin

6.1 Transferrin-adriamycin conjugater

Undersøgelser af transferrin-adriamycin conjugaters struktur og egenskaber er blevet fortsat (jf. Årbogen for 1985). Formålet med dette projekt er at udvikle nye metoder til fremstilling af cytotoxiske protein-adriamycin conjugater, der kan optages af kræftceller ved en specifik receptormedieret endocytose. I forbindelse med dette arbejde er vi ved at etablere et enzym-linked

immunosorbent assay (ELISA), der er egnet til at undersøge hvorledes conjugering af transferrin med adriamycin indvirker på proteinets binding til den specifikke transferrinreceptor på celleoverflader.

6.2 Binding af lipophile adriamycin-derivater til serum albumin

Vi har syntetiseret en række lipophile (fedtopløselige) adriamycin-derivater der har affinitet for serum albumin. Det er blevet sandsynliggjort at derivaterne binder sig til de samme områder på albuminmolekylet som langkædede fedtsyrer. En mere detaljeret karakterisering af bindingens kinetik pågår. Det er en interessant sideobservation, at de farvede komplekser af albumin og adriamycin-derivat kan benyttes som fedtsyreindikator og at de som sådan er velegnede til enzymkinetiske studier af f.eks. phospholipaser, der spaltes membranphospholipider.

6.3 Fremstilling af transferrin-coatede liposomer

Det er projektets formål at etablere en effektiv metode til introduktion af bl.a. adriamycin ind i prolifererende cellers cytoplasma ved fusion mellem cellernes plasmamembran og adriamycinholdige lipidvesikler (liposomer). En metode til covalent binding af membranphospholipid til transferrin er blevet udviklet. Vi har kunnet vise, at transferrin modificeret med 2-5 molekyler phospholipid opnår tilstrækkelig lipophil karakter til at det kan indbygges i liposomers lipidmembraner ligesom membranproteiner. De transferrin-coatede liposomer er blevet karakteriseret bl.a. ved ultracentrifugering og immunoguld-elektronmikroskopi. Vi mangler endnu at undersøge om liposomerne binder sig til prolifererende celler (der er rige på transferrinreceptorer) og om de efter denne binding kan bringes til at fusionere med cellemembranen.

6.4 Optagelse af adriamycin-derivater i tumorceller

Indledende kinetiske undersøgelser over en række adriamycin-derivaters optagelse i anthracyclin-følsomme og -resistente Ehrlich ascites tumorceller er gennemført. Projektet sigter mod en karakterisering af de mekanismer, der ligger til grund for udskillelse af anthracycliner fra resistente tumorceller (E. J. F. Demant, P. Afzelius, P. B. Jensen, G. H. Hansen).

7. Undersøgelse af den transiente kinetik for cyanidhæmning af iltoptagelse i hjertemitochondrier og *E. Coli* membranvesikler

Projektet, der er beskrevet i tidligere årbøger, har til formål at belyse enzymets cytochromoxidase's reaktionsmekanisme specielt med henblik på dennes betydning ved regulering af iltforbrugende cellers energiomsætning. Den eksperimentelle del af undersøgelsen er bragt til en foreløbig afslutning, og en statistisk behandling af forsøgsresultaterne er påbegyndt i sam-

arbejde med Lene Theil Skovgaard, Statistisk Forskningsenhed, Panum Institut. I forbindelse hermed er korrektionen for en apparatbestemt forsinkelse ved registrering af iltoptagelse blevet revideret på grundlag af mere præcise bestemmelser af tidskonstanten for det anvendte måleudstyr. Endvidere er der i samarbejde med Axel Hunding, Medicinsk-kemisk Institut, Panum Institut, indledt forsøg på at anvende de foreliggende data til en computersimulering af den transiente kinetik for cyanidhæmning af cytochromoxidase's aktivitet med et program, udviklet af Axel Hunding og baseret på en af Malmström og Andréasson publiceret model for dette enzyms reaktionsmekanisme (J. Inorg. Biochem., Vol. 23, p. 233, 1985). Det er hensigten med disse simuleringer at undersøge om de opnåede forsøgsresultater er forenelige med, eller kan motivere forslag til modifikation af denne model (P. K. Jensen).

8. Neurosekretede peptidhormoner

Invertebraternes (hvirvelløse dyr) neurosekretede peptidhormoner, hvoraf de første blev oprenset og karakteriseret af os, er i de sidste år blevet genstand for en stærk øget international forskningsinteresse. Dette betinges af, at flere af dem har vist sig at være evolutionært nær beslægtede og, trods store forskelle i deres fysiologiske funktion, udviser strukturelle ligheder i deres aminosyresammensætning. De fungerer i et meget simpelt biologisk system end de tilsvarende peptidhormoner hos vertebraterne (hvirveldyr) og giver dermed bedre eksperimentelle muligheder for funktionelle undersøgelser. Da flere af hormonerne nu er syntetiseret kemisk og der er blevet rejst monoklonale antistoffer imod dem, er disse undersøgelser blevet rettet imod at opklare lokaliseringen af deres biosyntese i det centrale nervesystem og imod at opklare mekanismen for deres frigørelse og transport i nervefibrene. Da nogle af hormonerne parvis fungerer antagonistisk (modvirkende), er det specielt interessant at undersøge deres molekylære virkningsmåde på effektorceller. Vore undersøgelser, som sker i samarbejde med udenlandske forskergrupper, inkluderer også forsøg på at isolere et formodet modern molekyle, fælles for flere af de nu kendte peptidhormoner, og forsøg på at identificere og karakterisere nye peptidhormoner (L. Josefsson).

9. Effekten af β_2 -glycoprotein I på in vitro aktivering af blodkoagulationens kontaktfasesystem med sulfatid, dextranulfat og phospholipider

Faktor XII (Hageman faktor), prekallikrein, faktor XI og »high molecular weight kininogen« udgør kontaktfase-systemet i »the intrinsic pathway« i blodkoagulationssystemet. Aktiveringen af disse fire proteiner ved berøring med glas, kaolin eller lignende »aktiverende« overflader forårsager at blodet koagulerer. Den fysiologiske aktiveringsmekanisme af kontaktfasesy-

stemet er ikke undersøgt i detaljer, omend nogle få undersøgelser har vist, at bakterielle lipopolysaccharider (endotoxiner) aktiverer kontaktfase-systemet ved adsorption af faktor XII til lipopolysaccharidernes negativt ladede phospholipider.

Ved kontaktfaseaktivering af blodkoagulationen i tilstedeværelse af EDTA omdannes Faktor XII (Hageman faktor) og prekallikrein til Faktor XIIa og kalikrein ved limiteret proteolyse, medens »high molecular weight« (HMW)-kininogen virker som en kofaktor. Af de hidtil anvendte negativt ladede overfladeaktivatorer af dette system synes sulfatid (et cerebrosid sulfat) af adskillige grunde at være mest velegnet. En af grundene er, at sulfatid er det eneste af de hidtil anvendte aktivatorer, som forekommer in vivo, omend i meget små koncentrationer.

For nylig er det blevet vist at oprenset faktor XII bindes med høj affinitet til sure phospholipider, men uden at det har været muligt at aktivere kontaktfasesystemets proteiner i rekonstitutionsforsøg. I det forløbne år har jeg undersøgt hvorvidt forskellige phospholipider kunne tænkes at være mulige aktivatorer af kontaktfasesystemet i total plasma. Disse undersøgelser har vist, at de sure phospholipider er lige så velegnede aktivatorer af kontaktfasesystemet som sulfatid, medens de neutrale phospholipider ikke er i stand til at initiere aktivering.

β_2 -Glycoprotein I, som udviser de samme bindings-egenskaber, som faktor XII, er blevet vist at hæmme aktiveringen af blodkoagulationen med sulfatid, dextranulfat og negativt ladede phospholipider. Denne hæmning forklarer, hvorfor kontaktfasesystemet i β_2 -glycoprotein I-deficient plasma (en arvelig defekt) aktiveres betydeligt hurtigere end kontaktfasesystemet i normal plasma (I. Schousboe).

10. Bestemmelse homospecifik aktivitet af GABA-transaminase i forskellige hjerneafsnit af mus på forskellige alderstrin

Tidligere undersøgelser over en mulig isoenzym forekomst af GABA-transaminase i cerebral cortex, dyrkede neuroner fra cerebral cortex og astrocytter indicerede tilstedeværelsen af en mulig endogen hæmmer i cerebral cortex. For at bekræfte denne antagelse er undersøgelser igang, der måler den relative homospecifikke aktivitet af GABA-transaminase i homogenater af cerebral cortex, cerebellum, astrocytter og neuroner, dyrket fra cerebral cortex og fra cerebellum. Arbejdet udføres i samarbejde med Orla M. Larsson, Biologisk Inst., Farmaceutisk Højskole og Arne Schousboe, Biokemisk Institut A, Københavns Universitet (I. Schousboe).

11. Oprensning og karakterisering af urin proteinase hæmmere med β/γ -globulin elektroforetisk mobilitet

I forbindelse med visse alvorlige patologiske tilstande, optræder der i urin og i plasma proteinase hæmmere

med β/γ -globulin elektroforetisk mobilitet (Slow Migrating Proteinase Inhibitor (SMPI)). Da disse inhibitorers oprindelse og specificitet kan være til nytte i en mulig diagnostisering af de patologiske tilstande, hvori de optræder, er en oprensning og videre karakterisering af disse proteiner (ialt tre) iværksat. Arbejdet udføres i samarbejde med Lars Ødum, Centrallaboratoriet, Frederiksberg Hospital (I. Schousboe).

12. Oprensning af neuron-secreterede faktorer, som inducerer transportsites for glutamat af GABA på astrocytter

For et par år siden observerede vi, at neuroner producerer højmolekylære faktorer, som kan inducere høj-affinitive transport-sites på astrocytter. Disse studier er blevet videreført, idet vi har påbegyndt en karakterisering af neuronsecreterende proteiner. Efter mærkning med ^{35}S -methionin isoleres dyrkningsmedier fra cerebellare granuleceller. Efter SDS-polyacrylamid-gelelektroforese og efterfølgende fluorografi er der fundet adskillige mærkede proteiner. Efter at vi har vist, at nogle af disse proteiner bindes til astrocytmembraner, har vi påbegyndt en oprensning af disse proteiner, med henblik på at kunne gennemføre en mere vidtgående karakterisering af dem. Arbejdet udføres i samarbejde med A. Schousboe, Biokemisk Institut A og E. Meier, H. Lundbeck & Co., Valby (I. Schousboe).

13. Undersøgelse af 3'-deoxyadenosin-1-N-oxids virkning på væksten af tumorceller

Formålet med undersøgelsen er at belyse effekten af 3'-deoxyadenosin 1-N-oxid på væksten, dels af forskellige typer af Ehrlich ascites tumor celler, dels af forskellige humane kræftcelletyper indplanteret på nøgne mus.

3'-Deoxyadenosin-1-N-oxid er en adenosin analog, som kan reduceres til 3'-deoxyadenosin i cellen. 3'-deoxyadenosin kan derefter phosphoryleres til 3'-deoxyadenosin triphosphat, som udøver sin væksthæmmende virkning ved at indbygges i cellens RNA og derved blokere syntesen af RNA.

Som nævnt kan 3'-deoxyadenosin-1-N-oxid reduceres i cellen til 3'-deoxyadenosin, som derefter phosphoryleres af enzymet adenosin kinase eller deamineres af adenosin deaminase til 3'-deoxyinosin, som er inaktivt. Effekten af en given mængde af 3'-deoxyadenosin-1-N-oxid vil totalt blive et produkt af forholdet mellem reduktionshastigheden og mængden af henholdsvis adenosin deaminase og adenosin kinase samt affiniteten af 3'-deoxyadenosin til disse to enzymer.

Sammenspillet mellem disse faktorer er blevet belyst i forsøg ved anvendelse af 7 forskellige cellelinier af Ehrlich ascites tumor celler, hvis vækst, in vivo, hæmmes af 3'-deoxyadenosin 1-N-oxid i stærkt varierende grad.

Forsøgene viste, at alle cellelinier reducerede 3'-deoxyadenosin 1-N-oxid til 3'-deoxyadenosin, med stort

set samme hastighed, men denne proces var den hastighedsbegrænsende proces for omsætningen af 3'-deoxyadenosin 1-N-oxid i cellerne. I de resistente cellelinier akkumulerede imidlertid fortrinsvis 3'-deoxyinosin, mens 3'-deoxyadenosin triphosphat fortrinsvis akkumulerede i de følsomme cellelinier, i overensstemmelse med at forholdet mellem adenosin kinase og adenosin deaminase var lavt (0.1-0.2) i de resistente celler og højt (2-3) i de følsomme celler.

I andre forsøg er det vist, at man kan øge forholdet mellem aktiviteterne af adenosin kinase og adenosin deaminase, in vivo, ved injektion af specifikke adenosin deaminase inhibitorer; med det resultat, at en 3'-deoxyadenosin 1-N-oxid resistent cellelinier bliver følsom overfor 3'-deoxyadenosin 1-N-oxid ved samtidig injektion af 3'-deoxyadenosin 1-N-oxid og adenosin deaminase inhibitorer til den tumorbærende mus.

Af disse data kan det konkluderes, at 3'-dANO's cytotoxiske effekt er en følge af dets omdannelse til 3'-dATP, samt at denne omdannelse er bestemt af 3'-dANO reduktase aktiviteten og forholdet mellem aktiviteterne af adenosin kinase og adenosin deaminase i cellen.

På baggrund af disse forsøg vil det være muligt at evaluere, om 3'-deoxyadenosin 1-N-oxid kan anvendes til behandling af humane tumorer, på grundlag af en bestemmelse af aktiviteten af henholdsvis reduktase, adenosin kinase og adenosin deaminase i et homogenat af tumorvæv.

Igangværende forsøg omfatter en »screening« af primære humane tumorer fra lunge, lever og nyrer og en undersøgelse af den cytotoxiske effekt på disse tumorer efter overførsel på nøgne mus (K. Overgaard-Hansen).

14. Effekten af UV-lys og ioniserende stråling på lymfocytters DNA og DNA reparationsprocesser hos patienter med non-melanom hudcancer

Det har i mange år været kendt, at recessivt arvelige sygdomme som Xeroderma pigmentosum og ataxia telangiectasia, hvor der bl.a. ses en øget forekomst af hudcancer, er karakteriseret ved øget følsomhed for henholdsvis sollys/ultraviolet lys og ioniserende stråling. Hos xeroderma pigmentosum patienter er det nu påvist, at den øgede følsomhed for sollys skyldes mangel på et af de enzymer, der klipper hul i DNA, så at det beskadigede DNA stykke ikke kan repareres.

Vi har undersøgt den cellulære strålefølsomhed hos patienter med multipel (non-melanom) hudcancer, hvor arvelige faktorer er ubekendt. Strålefølsomheden relateres til de faktorer (behandlingsform, varighed af hudsymptomer, hudtyper etc.) der klinisk synes at være årsagen til carcinogenesen. Hos patienter, der havde været udsat for blød røntgen (< 12 KV) og senere udviklede multipel hudcancer, har vi fundet en øget cellulær følsomhed for UVC og en nedsat evne til at reparere røntgen (200 KV) beskadiget DNA. Hos pa-

tienter med multipel hudcancer induceret med UV/sol er der øget cellulær følsomhed for bestråling med UVC (254 nm). UVC benyttes i de cellulære undersøgelser, idet denne bølgelængde specifikt inducerer pyrimidin dimerer, der udgør den største del af de DNA skader, der induceres af UVB/sollys. Immunologiske undersøgelser af lymfocytter fra patienter med UV/sol induceret multipel hudcancer viste signifikant forhøjet suppressor-T celle antal, hvorimod patienter med røntgen inducerede tumorer har normal lymfocyt subpopulationer. Hensigten med disse undersøgelser er at belyse, om den strålefølsomhed er primært genetisk betinget eller væsentligst bestemt af carcinogen eksposition. Projektet udføres i samarbejde med B. Munch-Petersen, Institut for Biologi og Kemi, Roskilde Universitetscenter og G. Frentz, Dermatologisk afd., Rigshospitalet (G. Tyrsted).

Redaktionsvirksomhed m.v.:

Lars Josefsson: Redaktør af Biotechnology and Applied Biochemistry, Academic Press. Medlem af IUB Committee on Education, som i 1986 har afholdt møde i Vestberlin, og af IUPAC Commission on Teaching in Clinical Chemistry/IFCC Education Committee, som har afholdt møder i København og Cartagena.

Ove Norén: Medlem af Statens lægevidenskabelige Forskningsråd.

Hans Sjöström: Medlem af det videnskabelige udvalg under Kræftens Bekæmpelse.

P. K. Jensen: Medlem af Weimann-fonden.

Rejser:

Hans Sjöström har efter invitation forelæst ved »The Tenth Subcellular Methodology Forum«, University of Surrey, Guildford, England.

Michael Danielsen har efter invitation forelæst ved XIX Annual Meeting of the Eur.Soc. for Paediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN) i Edinburgh, Skotland.

Lars Josefsson har i 5 uger været gæstprofessor ved Kristinebergs Marinbiologiske Station, Fiskebäckskil, Sverige.

Lars Josefsson har efter invitation forelæst ved 17th FEBS Meeting, Vest Berlin, og ved VII Congreso Latinoamericano de Bioquímica Clínicos, Cartagena og ved Andes University, Bogotá, Columbia.

Publikationer:

Christiansen, K., Carlsen, J.: Incorporation of cytochrome b₅ into endoplasmic reticulum vesicles as protein-lysophospholipid micelles. Biochimica Biophysica Acta 860, s. 503-09, Elsevier, Holland 1986.

Cowell, G.M., Tranum-Jensen, J., Sjöström, H., Norén, O.: Topology and quaternary structure of pro-

- sucrase/isomaltase and final-form sucrase/isomaltase. *Biochemical Journal* 237, s. 455-61, London 1986.
- Danielsen, E.M., Cowell, G.M., Sjöström, H., Norén, O.: Translational control of an intestinal microvillar enzyme. *Biochem. J* 235, s. 447-51, London 1986.
- , Cowell, G.M., Hansen, G.H., Gorr, S.U., Sjöström, H., Norén, O.: Role of the Golgi complex and characteristics of post-golgi transport in the biosynthesis of intestinal microvillar proteins. *Biochemical Society transactions* 14, s. 165-70, London 1986.
- , Biosynthesis of intestinal microvillar proteins. A biochemical study of their translation, transport and processing. København 1986, 60 s.
- , Cowell, G.M.: Biosynthesis of intestinal microvillar proteins. Processing of N-linked carbohydrate is not required for surface expression. *Biochemical Journal* 240, s. 777-82, London 1986.
- , Biosyntese af tyndtarmens mikrovillus enzymer. Novo's Fonds Årsskrift 1985, Novo's Fond, s. 28-33, København 1986.
- Demant, E.J.F., Nørskov-Lauritsen, N.: Binding of transferrin-iron by adriamycin at acidic pH. *FEBS Letters* 196, s. 321-24, Elsevier 1986.
- Friis, S.U., Gudmand-Høyer, E.: Screening for coeliac disease in adults by simultaneous determination of IgA and IgG gliadin antibodies. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 21, s. 1058-62, Oslo 1986.
- , Norén, O., Sjöström, H., Gudmand-Høyer, E.: Patients with coeliac disease have a characteristic gliadin antibody pattern. *Clinica Chimica Acta* 155, s. 133-42, Amsterdam 1986.
- Hussain, M.M.: Reconstitution of pig intestinal microvillar peptidases. Morphology and functional importance of the anchoring segments. *Licentiatfhandling*. 113 s., København 1986.
- Josefsson, L.: The Impact of biotechnology on school teaching. *Biological Chemistry Hoppe-Seyler Vol. 367 Suppl.*, s. 110, Berlin, New York 1986.
- , Academic structure for training professionals and scientists in clinical chemistry. *Revisita Colombiana de Laboratorio Clinico Vol. 15, No. 44*, s. 117, Bogotá 1986.
- Larsson, O.M., Gram, L., Schousboe, I., Schousboe, A.: Differential effect of gamma-vinyl GABA and valproate on GABA-transaminase from cultured neurons and astrocytes. *Neuropharmacology Vol. 25, No. 6*, s. 617-25, England 1986.
- Mouritsen, S., Demant, E.J.F., Permin, H., Wiik, A.: High prevalence of anti-mitochondrial antibodies among patients with some well-defined connective tissue diseases. *Clin. exp. Immunol.* 66, s. 68-76, Oxford 1986.
- Munch-Petersen, B., Tyrsted, G.: Thymidine kinase isoenzymes in human acute and chronic lymphatic leukemia. *Leukemia Research Vol. 10, nr. 6*, s. 637-42, England 1986.
- Norén, O., Sjöström, H., Danielsen, E.M., Cowell, G.M., Skovbjerg, H.: The enzymes of the enterocyte plasma membrane. Molecular and Cellular basis of digestion, P. Desnuelle, H. Sjöström, O. Norén (eds), s. 335-65, Amsterdam 1986.
- , Sjöström, H., Cowell, G.M., Tranum-Jensen, J., Hansen, O.C., Welinder, K.G.: Pig intestinal microvillar maltase-glucoamylase. Structure and membrane insertion. *J. Biol. Chem.* 261, s. 12306-309, USA 1986.
- Sjöström, H., Norén, O.: Cytosolic peptidases of the small intestine. Molecular and cellular basis of digestion, P. Desnuelle, H. Sjöström, O. Norén (eds), s. 367-79, Amsterdam, Holl and 1986.
- , Norén, O.: Specifikt cellulært opptag av farmaka via receptor medierad endocytos. *Kärnan* 2, s. 3-6, Helsingborg 1986.
- , Norén, O., Danielsen, E.M., Gorr, S.U.: Intracellular transport of newly synthesized secretory and membrane proteins. Molecular and cellular basis of digestion, P. Desnuelle, H. Sjöström, O. Norén, s. 61-77, Amsterdam 1986.
- Skovbjerg, H., Krasilnikoff, P.A.: Maltase-Glucoamylase and residual isomaltase in sucrose intolerant patients. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 5, s. 365-71, New York 1986.
- Öste, R.E., Dahlqvist, A., Norén, O., Sjöström, H., Miller, R.: Effect of Maillard reaction products on protein digestion. In vitro studies. *Agricultural and Food Chemistry* 34, s. 355-58, USA 1986.

Kirsten Christiansen

4. Medicinsk-kemisk Institut

Historie:

Medicinsk-kemisk Institut fik de første VIP-stillinger, en sekretærstilling og begyndte indflytningen i lokaler i Rådmandsgade 71 den 1. december 1967. Institutet fik annuum fra 1. januar 1968. Øvelseskurset for førsteårs lægestuderende blev fortsat afholdt i lokaler på H.C. Ørsted Institutet indtil sommeren 1976. Fra sommeren 1970 og til sommeren 1975 blev der desuden afholdt øvelser i Odensegade 14. I Rådmandsgade 71 blev der afholdt øvelser fra februar 1968 til sommeren 1982. Overflytningen af øvelseskurset til Panum Institutet begyndte med efterårssemesteret 1981 og var gennemført fra efterårssemesteret 1982. Instituttets stab flyttede fra Rådmandsgade 71 til Panum Institutet i august måned 1983.

*Stab:**VIP:* Antal årsværk: 13.

Professor: A. E. Nielsen.

Lektorer: F. A. Andersen, G. D. Billing, B. Boserup (orlov), J. Christoffersen, M. R. Christoffersen, A. -Hunding, P. Jakobsen (orlov fra 1.4.1986), L. L. Poulsen (orlov), J. Toft (orlov fra 1.1.1986), S. Toxværd, S. Treppendahl (orlov), Jan Wiczorkowski.

Undervisningsassistenter: L. Bøje, M. Gundestrup, E. Gwozdz, M. Ramstedt, K. O. Svane, O. Therkelsen, J. W. Ulrich.

TAP: Antal årsværk: 4.

I. E. K. Bendtsen, Lene Fahnøe (orlov), M. L. Johansen, P. C. Rasmussen.

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 elektronstruktur, at man kan redegøre tilfredsstillende for de iagttagne biologiske fænomener. Det gælder for eksempel fænomener som stofskifte, reproduktion, arvelighed, vævsforligelighed, 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 opretholdelse og for individernes trivsel.

Ovennævnte emner kræver, for at kunne behandles helt ned til det kemiske grundlag, bidrag fra alle kemisens 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 elektrolyt-krystaller –, med beregninger over grænselags molekylære struktur, med infrarødspektroskopisk bestemmelse af molekylstruktur og med kemisk kybernetik.

Inden for 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 finere detaljer i struktur og energifænomener under kollision mellem to reagerende molekyler.

*1. Fysisk kemi**1.1 Krystalvækst*

Næsten alle faste stoffer består af krystaller. Det gælder således for metaller, mineraler og bjergarter, cement, is og sne, salt og sukker – ja, faste kemikalier i almindelighed. Yderligere kan nævnes en række materialer med særlige elektriske eller optiske egenskaber, som benyttes i elektronikken (transistorer, lysdioder og kondensatorer). Og endelig er der en del krystallinske komponenter i biologiske organismer, for eksempel i muslingeskaller, knogler, tænder og i diverse »sten« i nyrer, urinblærer og galdeblærer. Tilstedeværelsen af sådanne »sten« giver ofte anledning til alvorlige patologiske forhold, og andre sygdomme skyldes unormal vækst eller opløsning af normale biologiske komponenter (knogleskørhed, caries).

De emner indenfor læren om krystallisation, som har medicinsk interesse, kan karakteriseres som elektrolyt-krystallers vækst og opløsning i vandig opløsning i temperaturområdet 20-40°C. Af særlig interesse er stoffer som calciumhydroxylapatit, calciumoxalat, calciumpyrofosfat, calciumfluorid og calcium-carbonat. Men for at opklare detaljerne i det molekylære forløb (»mekanismen«) er det nødvendigt at studere andre stoffer, som kan belyse generelle træk ved elektrolyt-krystallernes vækst og opløsning.

*1.1.1-1.1.6 Undersøgelser af dannelses-, vækst- og opløsningskinetik for krystaller af calciumhydroxylapatit (HAP) og af ændringer i disse processer fremkaldt af små mængder af fremmede stoffer.**1.1.7-1.1.10 Krystallisationskinetik i almindelighed.**1.1.1 In vitro undersøgelser af de- og remineralisering af tandemalje*

Der er fremstillet en modelbeskrivelse af udviklingen i tiden af kunstigt fremkaldte »caries«-læsioner. Modellen sammenlignes med eksperimentelle resultater. Der er også opstillet en model for remineralisering af caries-læsioner. Her undersøges specielt proteiners og fluoridioners hæmmende virkning på caries-læsionernes remineralisering (J. Christoffersen, M. R. Christoffersen i samarbejde med J. Arends, Tandlægehøjskolen, Groningen, Holland).

1.1.2 Undersøgelse af omdannelse af calciumhydroxylapatit til calciumfluorid

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 en undersøgelse af, om der også udfældes calciumfluorid i caries-læsioner, som forsøges remineraliseret (J. Christoffersen, M. R. Christoffersen i samarbejde med J. Arends, Tandlægehøjskolen, Groningen, Holland).

1.1.3 Adsorption af proteiner til HAP-krystaller

Undersøgelse af krystallers depot-adjuvanseffekt (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 på injektionsstedet (necroseeffekten) (J. Christoffersen, M. R. Christoffersen i samarbejde med H. H. Ipsen, Proteinlaboratoriet og P. Ibsen, Frederiksberg Hospital).

1.1.4 In vivo undersøgelser af indbygning af bl.a. cadmium-, aluminium-, bly- og manganioner i knoglemineral

Der er udviklet en ny metode til at fastholde visse koncentrationer i et system, hvor man måler opløsningshastigheden af mineral i lårbensknogler af rotter, der tidligere er fodret med et af de omtalte stoffer. Herved opnås der kendskab til, hvorledes de omtalte metalioner påvirker in vivo mineralisering og in vitro demineralisering af knoglemateriale (J. Christoffersen, M. R. Christoffersen i samarbejde med bl.a. P. Grandjean, O. Andersen, Odense Universitet, R. Larsen, P. Tingsgaard, KU).

1.1.5 Modelbetragtninger for normal dannelse og remodelering af knoglemateriale

Det forsøges at sammenholde in vivo og in vitro informationer om knogledannelses- og opløsningsprocesser med in vitro informationer om krystaldannelse af calciumhydroxylapatit. Undersøgelsen forventes at medføre, at visse foreslåede modeller for knoglemineraldannelse in vivo må modificeres eller forkastes (J. Christoffersen, M. R. Christoffersen i samarbejde med W. J. Landis, Harvard Medical School, USA).

1.1.6 Undersøgelse af knoglemateriale indhold af mineral ved mikroradiografi

Vi prøver at opstille en forsøgsmodel for undersøgelse af tætheden af knoglemineral i normale og i patologisk knoglemateriale. I første omgang vil undersøgelserne blive rettet mod aluminiuminduceret knogleskørhed. Vi prøver at overføre vore erfaringer fra undersøgelser af in vitro dannelse af læsioner i tandemalje til at undersøge, om der er forskel på de lokaliteter, der i normalt og patologisk knoglemateriale decalcificeres, når materialet udsættes for et medium, der betinger knog-

leopløsning. Arbejdet er i den indledende fase og ønskes fortsat i et større samarbejde med såvel danske som udenlandske gruppe (J. Christoffersen, M. R. Christoffersen).

1.1.7 Den hastighedsbestemmende mekanisme ved udfældning af elektrolytkrystaller i vandig opløsning

Vi har for nylig vist, at den hastighedsbestemmende molekylære mekanisme ved udfældning af krystaller af moderatopløselige og tungtopløselige elektrolytkrystaller (»saltkrystaller«) sandsynligvis er afvanding 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 saltypers udfældning kan afsløre mekanismen (A. E. Nielsen).

1.1.8 Calciumoxalatkrystallers vækstkinetik

Vi undersøger 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 (A. E. Nielsen).

1.1.9 »Lange induktionsperioder«

Når man momentant – for eksempel ved sammenblanding af reagenser – fremstiller en overmættet opløsning, går der ofte en vis tid, før bundfaldet kan iagttages. I mange tilfælde kan man forklare denne periode kvantitativt ud fra kendskabet til vækstkinetikken, men i nogle tilfælde er »induktionsperioden« betydeligt længere end det for tiden er muligt at forklare. Det planlægges at arbejde med dette fænomen (A. E. Nielsen).

1.1.10 Rytmske fældninger

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. Fænomenet 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 (A. E. Nielsen).

1.2 Statistiske og deterministiske modeller for makroskopiske systemer

I den statistiske fysik (Statistical Mechanics, Thermodynamics) opstilles modeller for systemer af mange undersystemer (atomer og molekyler). Disse modeller vil oftest være så komplicerede, at de ikke lader sig løse på anden måde end numerisk ved hjælp af en datamat og oftest vil beregningerne være så omfattende, at det kræver megen regnetid – eller endnu ikke lader sig løse med den nuværende generation af datamater. I inde-

værende år har jeg arbejdet med tre forskellige problemstillinger (modeller) (S. Toxværd).

1.2.1 Statistiske modeller for molekyler

Ofte vil man med fordel kunne bestemme et makromolekyles struktur, fx en polymers, ved anvendelse af en model, hvor de enkelte undersystemer bevæger sig statistisk, men korreleret således at molekylets struktur er bevaret (båndlængder, vinkler etc.). Fordelen ved en statistisk beskrivelse i forhold til den eksakte er, at man kan midle over undersystemernes opførsel. En statistisk model for en polymer er blevet udarbejdet og optaget i Journal of Chemical Physics (S. Toxværd).

1.2.2 Struktur og thermodynamik af en krystal-væske zone

I dette projekt analyseres de lovmæssigheder der gælder for struktur-overgang i zonen mellem en krystal og væske. Desuden bestemmes dets tidsafhængige opførsel herunder diffusions-hastigheden for partikler i zonen. Projektet udføres i samarbejde med forskere fra University of Sevilla, Spanien (S. Toxværd).

1.2.3 Analyse af stofs trykafhængighed

Analysen viser at det er relativt simpelt at kontrollere trykket i en datamat-tryk termostat ved at koble nogle friktions led til bevægelses ligningerne. Arbejdet er offentliggjort i Phys.Rev.A (S. Toxværd).

1.3 Infrarød spektroskopi

Bestemmelse af de frekvenser, ved hvilke en kemisk forbindelse absorberer infrarød stråling, giver oplysning 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 inerti-momenter (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 molekulære data som fx bindingslængder og vinkler mellem bindingerne samt atomernes svingningsfrekvenser endnu ikke beregnes tilstrækkeligt nøjagtigt ved hjælp af kvantemekanikken, men inerti-momenter 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 et eller

flere atomer er ombyttet med andre isotoper, fx hydrogeneratomer (brintatomer) med deuteriumatomer (tungte brintatomer), ^{14}N -atomer med ^{15}N -atomer, ^{12}C -atomer med ^{13}C -atomer og ^{54}Fe -atomer med ^{57}Fe -atomer fås supplerende oplysninger, som er nødvendige for en nøjagtig bestemmelse af de molekulære data.

For tiden undersøges triformaldehydoxim og dets hydrochlorid. En undersøgelse af nogle specielle kompleksforbindelser af nikkel, jern, mangan og vanadium (alle med valensen 4) med triformaldehydoxim, med henblik på at opklare disse forbindelsers konfiguration (rumlige opbygning) er ved at være afsluttet (Fl. A. Andersen).

2. Kemisk kybernetik

Et af biologiens vigtigste, uløste problemer er levende systemers evne til spontant at opbygge høj organisation (»spontan skabelse«) samt systemets selvstyring af disse processer. Matematikeren Allan Turing viste imidlertid i 1952, at simple (bio)-kemiske vækstsyste-mer (autokatalytiske kemiske reaktioner) koblet til diffusion, spontant kan opbygge veldefinerede koncentrations-mønstre (»prepatterns«), der kan tænkes at danne basis (»positional information«) for den differentierede videre udfoldelse af cellernes arveegenskaber: Når parametre som størrelsen af en celle eller en cellekoloni (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 gennemstrømnings-hastigheden, eller den såkaldte Benard-effekt, hvor et tyndt lag væske, der opvarmes jævnt nedefra, bryder op i »bikubelignende« konvektions-mønstre. Demonstrationen af at bl.a. »Turing strukturer« i kemiske systemer er i overensstemmelse med thermodynamikkens love førte i 1977 til I. Prigogines tildeling af Nobelprisen i kemi. (Se Nicolis, G., Prigogine, I.: Self-organization in nonequilibrium systems, New York – London – Sydney – Toronto: Wiley, 1977). Tillige er den matematiske behandling af self-organisation inden for den række områder affysik, 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 Turings mekanisme 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 koncentrations ring langs æk-

vator, et mønster, der er foreslået som et muligt prepattern under celledelingsprocessen. Til EDB-simuleringen af de beskrivende ikke-lineære partielle differentialligninger har vi i 1978 udviklet et program, der er 470 gange hurtigere end andre internationalt brugte metoder, hvorved studiet af tredimensionale mønsterdannelse er muligjort. Metoden bygger på numerisk løsning af »stift« differentialligninger (»sparse matrices«). En forbedret version, der mindsker antallet af »bank conflicts« på datamaten, og som tillader fuld vektorisering er udviklet. Det nye produktionsprogram afvikles med 160-190 MFLOPS (million floating point operations per second) på CRAY X-MP/22 maskinen i Jülich, Vesttyskland, betjent fra Medicinsk-kemisk Institut via EARN (European Academic Research Network). 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. Tillige er det lykkedes at gennemføre tilsvarende beregninger for langstrakte celler (prolat sphæroide koordinater), hvorved cellens opførsel under anaphase kan studeres. Også oblate sphæroide koordinater er studeret (fladtrykt celle). Det er hermed lykkedes at redegøre for et eksperiment med et aparte resultat: Scott viste, at sammentrykte søpindsvineæg undertiden deler sig direkte til 4 celler, selv om der kun er to asters til stede. Der dannes to normale celler, og to der ikke udvikler sig videre. Eksperimentet er uforståeligt med gængse teorier for mitose og cytokinese, baseret på interne egenskaber af spindelen.

»Prepattern« teorien for mitose og cytokinese, baseret på rumlig styring via Turing strukturer, kan imidlertid forklare Scotts eksperiment: Ved simulering af cellesammentrykningen på en datamat dannes bl.a. et »prepattern« med 4 poler, der netop kan understøtte de af Scott observerede fænomener. I gængse modeller for mitosen er kræfterne på spindel-fibrene proportionale med disses længde. Dette er imidlertid i modstrid med eksperimentelle data for asymmetrisk placerede trivalente kromosomer (med en fiber rettet mod den ene pol og 2 fibre mod den anden). »Prepattern« teorien giver en langt bedre kraftbalance for de nævnte data.

»Prepattern« modellen kan tillige forklare, hvorfor spindlen i en række celler er vinkelret på A-V akse (den animalsk-vegetative akse) i de to første delinger, men parallel hermed i den tredje delingsfase. Dette er hidtil ikke forklaret med gængse mitose modeller.

Det selvsamme krøntolsystem spiller muligvis en rolle i de nyligt observerede »prepatterns« i *Drosophila* embryoer (se J. Slack: »A Rosetta stone for pattern formation in animals?«, *Nature* vol. 310, No. 5976, p 364, 1984). Eksperimentelt finder man, at der ikke dannes en simpel stof gradient, men et »prepat-

tern« bestående af mindst 7 periodiske koncentrationmaksima, et resultat der er uforeneligt med simple »source-sink« modeller, men forståeligt på basis af Turings mekanisme.

Den mulighed foreligger, at naturen har udnyttet Turing-lignende mekanismer, først til cytokinese, dernæst til mitose og derpå til blastula – og simpel embryo – organisation. Projektet er, som det fremgår, en kombination af to internationalt højt prioriterede indsatsområder, nemlig molekylær biologi og avanceret numerisk matematik (EDB) for ikke-lineære systemer på superdatamater (A. Hunding).

3. Organisk kemi

3.1 Undersøgelser over formaldehyd-glutaraldehydblandinger og deres anvendelse som fikseringsmidler

I samarbejde med Biokemisk og Anatomisk Institut ved Københavns Tandlægehojskole undersøges enkeltkomponenter, polymerisater og blandinger af polymerisater af ovennævnte aldehyder blandt andet med hensyn til fikseringsevne og reaktion med aminosyrer. Strukturen af de nysyntetiserede fikseringsmidler bestemmes ved spektroskopiske metoder.

3.2 Stilbendisulfonsyrederivater (DNDS, DIDS og SITS) anvendes til undersøgelser over iontransport over cellemembraner og til undersøgelser af nervebaner

I forbindelse med sådanne undersøgelser er det af betydning at have rene stoffer, samt at kende deres struktur (cis eller trans) og stabilitet. Vi arbejder med renfremstilling af disse stoffer (der ikke kan købes i tilstrækkelig ren form til mere nøjagtige undersøgelser), samt udarbejder spektroskopiske metoder til strukturbestemmelse af stofferne.

3.3 Undersøgelser over Methylgrønt-Pyronin farvning

I samarbejde med Pathologisk afdeling, Hvidovre hospital og Anatomisk Institut A udføres undersøgelser over denne farvemethodes specificitet og mekanisme. Endvidere forsøger vi at udvikle farvemethoden, så den kan benyttes til kvantitative bestemmelser; der udvikles standardiserede farvemethoder og indflydelse af pH, koncentration og temperatur undersøges.

3.4 Forbindelser af typen amider, amidiner, hydrazidiner og triazener danner grundstamme i mange forbindelser, der benyttes i medicinen og til bekæmpelse af skadedyr

Vi arbejder med acyl-, sulfonfyl- 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 og molekylære karakteristika ved hjælp af spektroskopiske og røntgenkrystallografiske metoder. De fundne resultater kan danne grundlag for strukturaaktivitetsundersøgelser af farmaka og bekæm-

pelsesmidler, samt tjene som modeller for undersøgelser af metaboliske processer (P. Jakobsen, J. Wiczkowski).

4. Teoretisk kemi

En væsentlig årsag til stoffers fysiske og kemiske egenskaber er de kræfter, hvorved 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 i nøje specificerede tilstande, hvilket har ført til resultater af hidtil uset detalje og nøjagtighed. Samtidig har elektronisk databehandling af kollisionforløbet og samspillet mellem teori og eksperiment ført til ny viden om de fundamentale kræfter og om selve forløbet af kollisionerne.

Konkrete eksempler på forskningsemner er kemiske processer af betydning for konstruktion af lasere, reaktioner i atmosfæren, adsorption på metaloverflader, katalytiske reaktioner, energitransport og kollision mellem »interstellare molekyler«, kemisk reaktionskinetik og laser assisterede kemiske processer, 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).

5. Parameterestimering i biokemisk kinetik

5.1 Flux i NAD-afhængige reaktioner i intakte rotteleverceller

Formålet med projektet er at belyse kinetikken af og vekselvirkningen mellem reaktioner katalyseret af cytoplasmatiske, NAD-afhængige dehydrogenaser i suspensioner af rotteleverceller. Undersøgelserne udføres ved at følge omsætningen med tiden af tritium fra specifikt tritierede substrater (xylitol, lactat, ethanol, glycerol) under forskellige metaboliske forhold. Ved hjælp af en model over de forventede reaktioner i cytoplasmaet er det muligt at beregne reaktionshastigheder i den intakte celle, som ikke kan måles på anden vis (A. Hunding, i samarbejde med Niels Grunnet, Constance Vind, Biokemisk Inst. A).

Gæster:

Paz Padilla, University Complutence Madrid, Spanien. Gæsteforsker ved instituttet i perioden 1.8.-31.9.1986.

Kongresdeltagelse:

Jørgen Christoffersen har forelæst ved International

Association for Dental Research. Continental European Division. Scandinavian Association for Dental Research, juni 26.-28. 1986, Netherlands Congress Center. The Hague, the Netherlands.

Gert Due Billing har fra 16.-26. marts 1986 forelæst ved University of Cambridge, England samt 21. november 1986, Minisymposium om kemisk Reaktionsdynamik, Århus Universitet.

Axel Hunding har deltaget med »Prepattern simulation on supercomputers«, august 1986, MIDIT workshop, Copenhagen.

Søren Toxværd har deltaget i »Etablering af CERAFACS«, 24.-26. marts 1986, Toulouse, Frankrig samt Solution of the generalized Langevin equation, 9.-17. august 1986, Statphys Boston, USA.

Rejser:

G. D. Billing har foretaget rejse i forbindelse med forskningsprojekt til University of Bari, Italien 6. maj-31. juli 1986.

Publikationer:

Andersen, A.P., Lyon, H., Jakobsen, P., Høyer, P.E.: Nucleic acid staining with the methyl green pyronin method. *Histochemistry* 84, s. 279-80, Vesttyskland 1986.

-, Jakobsen, P., Lyon, H., Høyer, P.E.: Purification of Methyl Green using polyamide. *The Histochemical Journal* 18, s. 461-62, England 1986.

Andersen, F.A., Jensen, K.A.: The Configuration of Transition Metal Coordination Compounds Containing the Anion of Hexahydro-1,3,5-triazine-1,3,5-triol. *Journal of Molecular Structure* 141, s. 441-45, Amsterdam 1986.

Arends, J., Schuthof, J., Christoffersen, J.: Inhibition of Enamel Demineralization by Albumin in vitro. *Caries Research* 20, s. 337-40, Basel 1986.

Arends, J., Christoffersen, J.: Letter to the Editor. *Journal of Dental Research* 65, s. 1031, Washington, D. C. 1986.

-, Christoffersen, J.: The Nature of Early Caries Lesions in Enamel. *Journal of Dental Research* 65, s. 2-11, Washington, D.C. 1986.

Billing, G.D.: Semiclassical calculation of cross sections for vibration - rotation energy transfer in HF-HF collisions. *J. Chem. Phys.* 84, s. 2593-603, USA 1986.

-, Comparison of Quantum Mechanical and Semiclassical Cross Sections and Rate Constants for Vibrational Relaxation of N₂ and CO colliding with ⁴. *Chem. Phys* 107, s. 39-46, Holland 1986.

-, Dierksen, G.H.F.: Rate Constants for Rotational Excitation of Ammonia colliding with Hydrogen. *Chem. Phys* 105, s. 145-58, Holland 1986.

-, Semiclassical Calculation of Energy Transfer in Polyatomic Molecules XII. *Organic Molecules. Chem. Phys* 104, s. 19-28, Holland 1986.

- Billing, G.D., Cacciatore, M.: Semiclassical Calculation of the Probability for Formation of CO_2 on a Pt (111) surface. *Chemical Physics* 103, s. 137-50, Holland 1986.
- : Laser Absorption Spectra: Influence of Collisions. *Chemical Physics Letters* 127, s. 269-77, Holland 1986.
- : Vibration-Vibration and Vibration-Translation Energy Transfer, Including Multiquantum Transitions in Atom-Diatom and Diatom-Diatom Collisions. *Topics in Current Physics*, vol. 39: Nonequilibrium Vibrational Kinetics, M. Capitelli, s. 85-112, Berlin 1986.
- : Nobelprisen i kemi 1986. *Dansk kemi* 12, s. 372-75, København 1986.
- Broquier, M., Picard-Bersellini, A., Aroui, H., Hall, J., Billing, G.D.: Rotational Excitation of NH_3 colliding with He: Experiments and Theoretical Calculations. *Proceedings of the 15th International Symposium on Rarefied Gas Dynamics*, Vol. I, V. Boffi, C. Cercignani, s. 355-66, Stuttgart 1986.
- Christoffersen, J., Arends, J.: Reflektioner over tidlige stadier af carieslæsioner i emalje. *Tandlægebladet* 90, s. 765-67, Århus 1986.
- Christoffersen, M.R., Christoffersen, J., Ibsen, P., Ipsen, H.H.: Adsorption of Ovalbumin on calcium hydroxyapatite crystals. *Colloids and Surfaces* 18, s. 1-8, Amsterdam 1986.
- Hunding, A.: Turing structures in cytokinesis, Mitosis and early Embryogenesis. *Sel forganization by Nonlinear irreversible processes*, W. Ebeling, H. Ulbricht, s. 158-63, Berlin 1986.
- Høyer, P.E., Lyon, H., Jakobsen, P., Høyer, P.E.: Standardized Methyl Green-Pyronin Y procedures using pure dyes. *Histochemical Journal* 18, s. 90-94, USA 1986.
- Jakobsen, P., Waldorff, S.: Determination of Digoxin, Digoxigenin and Dihydrodigoxigenin in urine by Extraction, Derivatization and High-performance liquid Chromatography. *Journal of Chromatography* 382, s. 349-54, Holland 1986.
- Jolicard, G., Billing, G.D.: Time-dependent Perturbation: A Recursive Generation of the Transition Amplitudes between Bound States. *Chem. Phys.* 104, s. 357-70, Holland 1986.
- Lyon, H., Barer, M.R., Andersen, A.P., Jakobsen, P., Høyer, P.E.: Methyl Green-Pyronin Stain. Standardization and Quantitation of Diagnostic Staining in Cytology, M. E. Boon, L. P. Kok, s. 60-64, 123, Leyden 1986.
- Nielsen, A.E.: Mechanisms and rate laws in electrolyte crystal growth from aqueous solution. *Geochemical Processes at Mineral Surfaces – ACS Symposium series* 323, J. A. Davis, K. F. Hayes, s. 600-14, Washington D.C. 1986.
- , Altintas, N.D.: Growth and dissolution kinetics of

- aluminium fluoride trihydrate crystals. *Journal of Crystal Growth* 69, s. 213-30, Amsterdam 1984.
- , Toft, J.M.: Electrolyte crystal growth kinetics. *Journal of Crystal Growth* 67, s. 278-88, Amsterdam 1984.
- : Electrolyte crystal growth mechanisms. *Journal of Crystal Growth* 67, s. 289-310, Amsterdam 1984.
- Toxværd, S.: Fractal dimension of classical mechanical trajectories. *Physics Letters A* 114A, s. 159-60, Holland 1986.
- : Computer simulation of a phase transition at constant temperature and pressure. *Physical Review A* 34, s. 1495-98, New York 1986.

Axel Hunding

5. Psykokemisk Institut

Historie:

I 1898 oprettedes Københavns Universitets Psykiatriske Laboratorium under det fungerende professorat i psykiatri på Københavns Kommunehospital 6. afdeling.

I 1933 flyttede laboratoriet til den nyopførte Psykiatriske Klinik på Rigshospitalet.

I 1968 blev Københavns Universitets Psykiatriske Laboratorium delt, således at den neuropatologiske del overførtes til den patologiske anatomi under navnet Neuropatologisk Institut.

Laboratorierne på Psykiatrisk Afdeling O ændrede samtidig navn til Københavns Universitets Psykokemiske Institut.

VIP: Antal årsværk: 4.

Professor: Ole J. Rafaelsen.

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

TAP: Antal årsværk: 2.

Sekretær: Anne Lise Grøndahl.

Fondslønnede laboranter: Bente G. Bennike, Gyda Centervall.

Forskningsvirksomhed:

Fra opførelsen af Rigshospitalets psykiatriske Afdeling O. i 1934, har der været placeret et universitetsforskningsinstitut i bygningen. Det var og er hensigten at fremme en integration mellem teoretisk og klinisk forskning.

Psykokemisk Institut har til stadighed stræbt efter en forskningsindsats, der virkeliggør disse ideer. For nærværende realiseres dette via 3 hovedprojekter:

1. Neurotransmittere og neuromodulatorer i cerebrospinalvæsken hos depressive patienter.

2. Receptorer for antidepressive psykofarmaka.
3. Hjerneproteiner af betydning for centralnervesystemets fleksibilitet og regeneration.

Alle 3 hovedlinier karakteriseres ved en stadig vekslen mellem teoretiske, dyreeksperimentelle undersøgelser og en afprøvning af indvundne resultater på prøver af væv og vævsvæsker fra normale personer og patienter med psykiatriske lidelser, spec. depressioner.

Hovedprojekt 1 og 2 angriber problemer omkring depressioners underinddeling i grupper med forskellig biologisk profil og en deraf følgende forskellig reaktivitet over for forskellige klasser og typer af antidepressive psykofarmaka. Denne forskning rummer derfor perspektiver såvel for en mere nuanceret og effektiv patientbehandling som for en bedre vejledning for medicinalindustrien i søgningen efter nye lægemidler med et gunstigere forhold mellem ønskede og uønskede virkninger.

Det hjerneprotein-centrede hovedprojekt er i disse år af mere neurologisk observans og rummer perspektiver i forbindelse med transplantation af føtale nerveceller. Herved har det både relation til den forskning, der udføres af Neurobiologisk Forskningsgruppe på Rigshospitalets psykiatriske Afdeling O, og til forskningen omkring behandlingen af Parkinson's sygdom.

1. Neurotransmittere og neuromodulatorer i cerebrospinalvæsken hos depressive patienter

Depressioner udgør en væsentlig del af de sygelige og eksistentielle problemer i befolkningen. Tidligere mente man at 1-2 % af alle individer ville gennemleve en eller flere alvorlige depressioner i løbet af livet, men nyere undersøgelser fra Danmark og Sverige viser højere tal. Mest bemærkelsesværdigt er opgørelser fra praktiserende læger i Schweiz og befolkningsundersøgelser i U.S.A., der tyder på at 5-10 % af praktiserende lægers patienter har depressive klager i løbet af et tilfældigt udvalgt år. Langt fra alle disse klager skal behandles psykofarmakologisk – eller psykoterapeutisk – men det udsiger at psykisk inkomensation formentlig i vore dages vestlige samfund er mindst lige så udbredt som fysisk (= somatisk) inkomensation eller sygdomsoplevelse.

Med fremkomsten af antidepressive lægemidler i 1950'erne ændredes behandlingsmulighederne for de alvorlige depressioner radikalt. Tidligere havde barbitursyresovemidler, morfika og sidst elstimulation været enerådende. Man fik nu to hovedtyper af farmaka. Først MAO-hæmmere (monoaminoxidase-inhibitorer), senere cykliske antidepressiva.

Begge farmaka-typer øgede koncentrationerne af visse aminer (noradrenalin, serotonin (og dopamin)) i centralnervesystemets neuronspalter. En øget impuls- trafik måtte følge heraf, og ud fra dette knættedes en amin-hypotese om depressioners opståen og behand-

ling. Ved depressioner var der mangel på neurohormoner (= aminer). Alle former for medikamentalt antidepressiv behandling øgede aminmængderne i nervespalterne – og derved hævdes depressionen.

Det næste skridt i bevismåden måtte være at påvise ændringer i aminerne og deres nedbrydningsprodukter (= metaboliter) hos depressive patienter før og efter behandling.

I princippet udforskedes dette i legemsvæsker: blod, urin og cerebrospinalvæske.

Generelt må det siges, at lidet kom ud deraf. Blod- og urinundersøgelserne blev opgivet, da alle fandt at ændringer heri kun i meget ringe omfang afspejlede ændringer i centralnervesystemet.

Derimod fandt flere forskergrupper at cerebrospinalvæsken (CSF) indeholdt mindre 5-HIAA (5-hydroxyindoleddikesyre) ved depressioner, og især hvis patienterne huskede tanker om selvmord.

Psykokemisk Institut i samarbejde med RH's psykiatriske Afdeling O. og en række forskergrupper i ind- og udland har i snart femten år stræbt efter at verificere eller falsificere fund og hypoteser på dette felt. I et nyt patientmateriale har vi endnu engang måttet afkræfte, at 5-HIAA skulle være nedsat. Analyserne blev udført af prof. Christer Alling og hans gruppe ved Lunds Universitet ved hjælp af massespektrometri/fragmentografi, en teknik der nyder international anerkendelse som uovertruffen.

Mens metabolitundersøgelserne således også på dette nye patientmateriale var negative, så var analyserne af modersubstanserne, altså selve neurohormonerne, overraskende positive.

Vi har tidligere i to materialer fundet lavt indhold af adrenalin, men normalt noradrenalin, i cerebrospinalvæsken.

I den nu afsluttede undersøgelsesrække blev også dopamin (overlæge Niels Juel Christensen, KAS Herlev) og serotonin (Dr. Markku Linnoila, National Institute of Mental Health, Bethesda, Md., U.S.A.) analyseret.

Begge viste forhøjede værdier ved depression. For serotonins vedkommende viste det sig at behandling af den depressive tilstand med elstimulation eller MAO-hæmmere (monoaminoxidase-inhibitorer) førte til en yderligere stigning i serotoninindholdet, mens behandling med klassisk trycklysk antidepressivt lægemiddel som amitriptylin førte til et fald. Med den påviste øgning af dopaminindholdet i cerebrospinalvæsken hos depressive patienter har tilhængerne af en rolle for dopamin i depressive tilstandes biologiske korrelat fået et ikke uvæsentligt argument i hænde.

Alt i alt viser vore fund, at undersøgelser udelukkende af metaboliter kan give et uddynamisk og ukorrekt billede af et biologisk forløb, der først kan fuldt belyses, når også de involverede neurotransmittere og neuromodulatorer bliver udforsket. Og måske allervigtigst synes det nu klart, at depressioners biologiske

aspekter næppe skyldes en fejlfunktion af et enkelt transmitter-system, men snarere en manglende balance mellem flere (Ole J. Rafaelsen i samarbejde med Annette Gjerris, Christer Alling, Niels Juel Christensen, Markku Linnoila).

2. Receptorer for antidepressive farmaka

I 1958 opdagede man at et tricyklisk iminodibenzylderivat, imipramin, var i stand til at hæve stemningslejet hos deprimerede patienter. Selv om man på det tidspunkt kendte den antidepressive effekt af kemisk eller elektrisk inducerede krampes, og selv om man året før havde indført de såkaldte monoaminoxidasehæmmere i behandlingen af depressioner, blev det imipramin og andre nært beslægtede tricykliske antidepressiva, der i de følgende år blev den foretrukne antidepressive behandling.

Man fandt hurtigt en række biokemiske virkninger af de tricykliske antidepressiva, og blandt disse virkninger var der især en som blev anset for at være central for den antidepressive effekt. Denne virkning er en hæmning af transporten af henholdsvis noradrenalin og serotonin fra den synaptiske kløft og ind i det præsynaptiske kompleks. Hæmningen af transporten medfører at koncentrationen af de to neurotransmittere stiger i den synaptiske kløft, hvilket dels kan medføre en øget postsynaptisk påvirkning dels over en længere periode kan ændre antallet af receptorer for de to neurotransmittere.

For nogle år siden opdagede man en receptor for imipramin lokaliseret på selve serotonintransportmekanismen. Denne receptor bandt også de fleste andre tricykliske antidepressiva foruden en række selektive serotonintransporthæmmere, der alle var blevet udviklet med en potentiel antidepressiv virkning for øje. En del undersøgelser har endvidere vist at imipraminreceptoren lokaliseret på trombocyternes serotonintransportmekanisme findes i nedsat antal hos deprimerede patienter (jfr. årbogen for 1985).

Et af problemerne vedrørende antidepressiva er spørgsmålet om hvilket af de efterhånden mange eksisterende stoffer (ca. 100), der er bedst. Kontrollerede dobbeltblinde, kliniske undersøgelser, har ikke kunnet pege på antidepressiva, der er klart bedre end andre. Ingen af de i dag anvendte antidepressiva er f.eks. ligeså effektive som elstimulationsbehandling når det gælder antallet af patienter, der bedres af behandlingen; og ingen antidepressiva virker særligt hurtigt, dvs. på mindre end 14 dage. Med disse forhold in mente, findes der en del åbne undersøgelser samt en række anekdotiske meddelelser, der tyder på at chlorimipramin er et af de mest effektive antidepressivt virkende stoffer. Denne opfattelse afspejles også i det forhold at chlorimipramin hyppigt anvendes som referencemedikamentet i kliniske afprøvninger af nye antidepressiva, eller som teststof når antidepressiv medicin afprøves på andre diagnostiske grupper.

I en sådan undersøgelse af forskellige antidepressivas virkning på kroniske psykogene smerter (jf. årbogen for 1985) analyserede vi imipraminreceptorer på trombocytmembraner fra de pågældende patienter og opdagede herved, at imipraminreceptoren næsten var forsvundet hos de patienter, der blev behandlet med chlorimipramin. En simpel forklaring på dette fund ville være, at chlorimipramin forblev i trombocytmembranerne under oprensning og præparation og herved påvirkede analysen; dette så imidlertid ikke ud til at være tilfældet. Yderligere fandt vi at trombocytter eller trombocytmembraner der in vitro blev behandlet med chlorimipramin i subkliniske koncentrationer, mistede deres imipraminreceptorer.

Undersøgelser på frivillige forsøgspersoner viste, at chlorimipramin i en enkelt dosis allerede på 3 timer reducerede antallet af imipraminreceptorer og at det derefter tog 8-10 dage før antallet af receptorer igen var normalt.

Da imipraminreceptoren i dag opfattes som en præsynaptisk receptor hvis funktion er at regulere serotonintransporten, undersøgte vi hvad inaktiveringen af imipraminreceptorer betød for denne transport. Det så ud til at serotonintransporten var uafhængig af imipraminreceptorens tilstedeværelse. Yderligere tydede undersøgelserne på at imipramin var i stand til at hæmme serotonintransporten, til trods for at imipramin ikke længere kunne bindes til sin receptor.

En del andre antidepressiva bl.a. paroxetin bindes endnu stærkere til serotonintransportmolekylet end imipramin, men ikke nødvendigvis til den samme receptor. Paroxetinbindingen påvirkes også af chlorimipramin, men langt svagere end imipraminbindingen. For at forklare disse og andre fund arbejder vi nu med en model hvor imipraminreceptoren opfattes som et område på serotonintransportkomplekset, der rummer et vist antal kemiske grupper, der kan danne bindinger (ion-, hydrogen-, hydrofobe bindinger) med imipraminmolekylet. Paroxetinreceptoren opfattes som et tilsvarende område, der kan være helt eller delvis identisk med imipraminreceptoren. Den langt stærkere paroxetinbinding kunne eventuelt betyde, at dette stof dannede bindinger med flere grupper end det er tilfældet for imipramin. Ved chlorimipraminbehandling kan man forestille sig at der sker en irreversibel (?) ændring i en eller flere af de bindende grupper på proteinets overflade, således at imipraminbindingen ikke længere kan finde sted, mens paroxetinbindingen bliver svagere.

Den fundne virkning af chlorimipramin har to aspekter, dels et biokemisk, dels et klinisk idet virkningen af chlorimipramin endnu ikke er set med noget andet anvendt antidepressivt stof. Udover de her nævnte undersøgelser har vi i 1986 fortsat de i årbogen for 1985 beskrevne kliniske undersøgelser (Erling T. Møllerup, Per Plenge).

3. NCAM og D3-protein som markører for synapsedynamikken efter hjerneskader

Ikke bare ved nervesystemets dannelse, men også ved dets vedligeholdelse i den voksne organisme, spiller forskellige vækstfaktorer en væsentlig rolle. Mange vækstfaktorer er efterhånden blevet molekylært karakteriseret, heriblandt NGF (nerve growth factor), EGF (epidermal growth factor), GMF (glial maturation factor) og insulin-lignende stoffer. Det må antages, at efter læsioner eller toksisk påvirkning af centralnervesystemet sker der dels et primært henfald af nerveceller og dels et senere henfald af nerveceller og nervekoblinger (synapser) på grund af manglende vækst- og vedligeholdelsesstoffer. Til at følge synapsedynamikken efter hjerneskader kan anvendes markører for nervecellens status; dels specifikke, såsom neurotransmitterreceptorer, og dels generelle som de på Psykoeksterisk Institut undersøgte neuronmembran antigener: NCAM (D2-protein) og D3-protein.

NCAM er en dynamisk markør – koncentrationen falder hvis modne synapser destrueres, mens på den anden side koncentrationen stiger når nye synapser er under dannelse. Derimod er D3-protein en statisk markør for modne synapser – koncentrationen vil være lav hvis modne synapser er i undertal, enten fordi de destrueres hurtigere end de dannes eller fordi et ligevægtsniveau er nået med nedsat synapsetæthed.

NCAM og D3-protein har fungeret som markører i adskillige tidligere undersøgelser. Som eksempler kan nævnes undersøgelserne over elektrokonvulsiv stimulation af rotter, i hvilke det kunne påvises, at NCAM koncentrationen efter 4 uger steg signifikant, svarende til øget synaptisk remodellering. Når alkoholen blev taget fra alkoholintoxikerede rotter blev koncentrationen af D3-protein mindsket. Dette kunne fortolkes som en kraftigt øget synapseomsætning. Studier af rotter i en indlæringsituation har endvidere vist at NCAM og D3-protein kan bruges som markører for synaptisk remodellering i forbindelse med hypotese-frustrationer og som markører for hjernens øgede modning i et beriget miljø. Endeligt bør det bemærkes, at i studier på post-mortem human hjerne har vores markører kunnet påvise en øget synapsekoncentration i frontal cortex fra depressive patienter.

Brugen af NCAM og D3-protein som markører for synapsedynamik er i år blevet nærmere undersøgt i forbindelse med experimentel hjerneskade på mus og rotter. Vi har dels undersøgt mus med arvelige hjerneskader og dels rotter med mekaniske læsioner i hjernen.

I samarbejde med Rigshospitalets Institut for eksperimentel Patologi blev etableret en avlskultur af staggerer og weaver mutantmus. Disse mutantmus har en meget lav koncentration af D3-protein i deres lillehjerne (omkring 30 % af koncentrationen i normal musehjerne), antagelig afspejlende en nedsat mængde af modne synapser, forårsaget af de manglen-

de granulaceller. NCAM koncentrationen er hos voksne mutantmus næsten normal, selv om NCAM udvikles forsinket, og i en lang periode hovedsageligt består af den umodne form med meget bundet polysialinsyre.

Ved læsionsstudier har vi kunnet anvende NCAM og D3-protein som generelle markører for synaptisk remodellering og synapsekoncentration. Efter læsion på rotter af nervebanerne til nukleus ruber har vi kunnet vise en tidsafhængig stigning i NCAM koncentrationen efterfulgt af et fald i både NCAM og D3-protein koncentrationerne. Dette fortolker vi som øget synaptisk remodellering, der langsomt overtrumfes af degeneration (I samarbejde med I. Divac og J. Mogensen, Neurofysiologisk Institut). Endvidere er det i samarbejde med J. Zimmer, Anatomisk Institut, Århus Universitet, blevet påvist, at også efter læsion af nervebanerne til hippocampus kan synapsedynamikken evalueres med NCAM og D3-protein.

Sammen med Donald Stein, The Brain Res. Lab., Clark University, Massachusetts, USA, har vi vist, at en halvsidig læsion af rotters frontale hjernebark forårsager degeneration, hvis omfang kan måles ved hjælp af NCAM og D3-protein. Degenerationen sker ikke bare i det nærliggende område, men også i den modsidige hjernebark. Og mere vigtigt: et transplantat af føtal væv, anbragt istedet for det fjernede væv, kan ikke bare afhjælpe skaderne i det nærliggende hjerneområde, men også i det modsidige. Dette tyder på, at transplantatet udskiller vækstfaktorer, som forhindrer sekundær nedbrydning af synapser, specielt i den modsidige hjernebark. Meget kunne tyde på, at det generelt kan antages at hovedvirkningen af transplantater er udskillelse af vækstfaktorer og ikke dannelse af specifikke koblinger, idet de sidstnævnte ofte kun findes i ringe antal og ikke udviser korrelation til de fysiologiske virkninger af transplantaterne. Vi vil nu påbegynde en undersøgelse af forskellige vækstfaktors indflydelse på regenereringen af synapser efter hjernelæsioner. Herigennem håber vi at kunne bidrage til en større viden om behandlingsmuligheder efter hjerneskader (Ole Steen Jørgensen).

Publikationer:

- Avery, D.H., Wildschjøditz, G., Smallwood, R.G., Mart in, D., Rafaelsen, O.J.: Rem latency and core temperature relationships in primary depression. *Acta psychiatr. scand.* 74, s. 269-80, København 1986.
- Bolwig, T.G., Jørgensen, O.S.: Electroconvulsive Therapy Effects on Synaptic Proteins. *Electroconvulsive Therapy Clinical and Basic Research Issues* 462, s. 140-46, New York 1986.
- Dam, H., Mellerup, E.T., Rafaelsen, O.J.: The TRH Stimulation Test and the Dexamethasone Suppres-

- sion Test in Depression. *Psychiatry Research* 17, s. 309-16, Holland 1986.
- Gjerris, A., Rafaelsen, O.J., David, B.I., Christensen, N.J.: Cerebrospinal fluid adrenaline in depressed patients and the influence of different antidepressant treatment modalities on catecholamines in rat hypothalamus and cerebrospinal fluid. The sympathoadrenal system, Niels Juel Christensen, Ole Henriksen, Niels A. Lassen, s. 288-97, København 1986.
- Jørgensen, O.S., Honegger, P.: Development of neuronal markers in aggregating fetal rat telencephalon cells cultured in the presence of triiodothyronine. *Int. J. Devl. Neuroscience* Vol. 4, No. 6, s. 519-24, England 1986.
- Meier, E., Jørgensen, O.S.: γ -Aminobutyric Acid Affects the Developmental Expression of Neuron-Associated Proteins in Cerebellar Granule Cell Cultures. *Journal of Neurochemistry* Vol. 46 No. 4, s. 1256-61, New York 1986.
- Møller, E.T., Plenge, P.: High affinity binding of ^3H -paroxetine and ^3H -imipramine to rat neuronal membranes. *Psychopharmacology* 89, s. 436-39, Berlin-Heidelberg 1986.
- Plenge, P.: Chlorimipramine – but not imipramine – rapidly reduces ^3H -imipramine binding in human platelet membranes. *European Journal of Pharmacology* 126, s. 155-58, Utrecht, Holland 1986.
- Møller, M., Jørgensen, O.S.: Localization of the neuronal cell adhesion molecule D2-protein in explant cultures of dorsal root ganglia by use of the colloidal-gold immunocytochemical technique. *Histochemistry* 85, s. 395-401, Heidelberg 1986.
- Plenge, P., Møller, E.T.: Lithium and the Kidney: Is on Daily Dose Better Than Two? *Comprehensive Psychiatry* Vol. 27, No. 4, s. 336-42, New York 1986.
- Rosenberg, R., Bech, P., Plenge, P., Møller, E., Rafaelsen, O.J., Rasmussen, S., Rosenberg, N.: MAO activity and ^3H -imipramine binding in platelets from patients with panic disorder. *Nord. Psykiatr. Tidsskr.* 40, s. 440, Oslo 1986.
- Ole J. Rafaelsen
- Indledning*
- 1.1. Fortsatte undersøgelser af den postiktiske effekt ved denervering af de laterale glutamaterge baner til hippocampus hos og efter ikkemi hos rotter. Formålet er at undersøge, hvilke baner der genererer den ikkemikrohippocampus-irriterende, beskyttende postiktiske effekt. Ved hjælp af imipramin og ^3H -imipramin transport. Undersøgelserne viser forenkling af den 3-synaptiske glutamaterge neurotransmitter fra cortex til hippocampus CA1-regionen skal være nok til at generere ikkemikrohippocampus-irriterende effekt. CA1-irriterende effekt af postiktisk Schaffer-irriterende effekt med CA1-irriterende effekt. En nærmere undersøgelse af de enkelte doser, virkninger og virkninger er under udarbejdelse (N. H. Dierckx, H. Benveniste, E. Fryd-Johansen).
- 1.2. Undersøgelse af hippocampus interneuroner i postiktiske proteinsyntese op til fire dage efter insulter hos rotter. Formålet er at undersøge om proteinsyntese i de interneuroner, som er tidligere har vist er morfologisk resistente over for transient cerebral ikkemi, i den postiktiske fase påvirkes forskelligt fra proteinsyntese i de ikkemikrohippocampus-irriterende CA1-pyramider. Det eksperimentelle arbejde er udført og analyser af de disponerede autoradiografier er under udarbejdelse (N. H. Dierckx, H. Benveniste, E. Fryd-Johansen).
- 1.3. Autoradiografiske undersøgelser af GABA-A, GABA-B og benzodiazepin-receptorbindinger i hippocampus op til fire dage efter cerebral ikkemi hos

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 Rigshospitalets 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 Tei-lumbygningen.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 4,6.

Direktør: L. Klinken.

Lektorer: N. H. Diemer, H. Laursen (orlov).

Kandidatstipendiater: H. Benveniste, F. F. Johansen, M. Nedergaard (til 1.9.86)

Gæsteforskere: M. Juhler, S. Holck, E. Nielsen, J. Rosenørn, E. Valente, J. Reith.

TAP: Antal årsværk: 7,6.

Sekretærer: B. Christensen, L. Danjelsen.

Laboranter: Leif Kristensen, Lene Sjøstrøm, Ulla Jensen, Jan Lauritsen, Berit Jensen, Ann Meisler, Lisbeth Thatt Jensen.

Forskningsvirksomhed:

Instituttet arbejder både med eksperimentel og klinisk neuropatologisk forskning. En del af forskningen foregår på basis af instituttets servicevirksomhed overfor Retsmedicinsk Institut og Rigshospitalet. Der foretages histologiske, kvantitative morfologiske, immunhistokemiske, autoradiografiske og ultrastrukturelle undersøgelser. Instituttet er center for kvantitative autoradiografiske og morfologiske undersøgelser af patologisk hjernevæv og råder over et datamatstyret billedanalyseanlæg til disse undersøgelser.

1. Iskæmi-gruppen

1.1 Gruppen søger at klarlægge mekanismer ved nervecelletabet efter fokal og global cerebral iskæmi (afbrydelse af hjernens blodtilførsel). Der anvendes en model for forbigående global iskæmi: 20-min 4-kars okklusion, samt en model for fokal iskæmi: afklemning af a. cerebri media hos rotten (N. H. Diemer, H. Benveniste, M. Nedergaard, F. Fryd Johansen).

1.2 Undersøgelser af de peptiderge hippocampusneurons følsomhed for cerebral iskæmi hos rotten: For-

målet er på grundlag af hippocampusneuronernes neuropeptidindhold at karakterisere de iskæmifølsomme neuroner, specielt de non-pyramidale neuroner hvis pato-fysiologiske rolle er utilstrækkelig belyst i denne sammenhæng. Undersøgelserne har vist at de hiluslokaliserede somatostatinerge neuroner bortfalder i den tidlige postiskæmiske periode forud for det forsinkede kvantitativt langt større CA-1 pyramidecelle tab. Undersøgelserne er foretaget i samarbejde med lektor Jens Zimmer, Anatomisk Institut B – Aarhus Universitet (N. H. Diemer, H. Benveniste, F. Fryd Johansen).

1.3 Undersøgelse af postiskæmisk lokal EEG aktivitet hos rotten: Formålet er at undersøge om der efter et iskæmisk insult opstår excitatorisk hyperaktivitet i en eller flere af regioner som innervierer den iskæmifølsomme hippocampus CA-1 region. Der er foreløbig foretaget indtil flere præliminære undersøgelser hvorunder den endelige forsøgsprocedure er tilrettelagt. Undersøgelserne foretages i samarbejde med forskningsstipendiat David Barry, Neurobiologisk Arbejdsgruppe – Rigshospitalets afd. O (N. H. Diemer, H. Benveniste, F. Fryd Johansen).

1.4 Fortsatte undersøgelser af den protektive effekt ved denervering af de afferente glutamaterge baner til hippocampus før og efter iskæmi hos rotten: Formålet er at undersøge, hvilke baner der genererer det iskæmiske hippocampus neuronudfald, betydningen af postiskæmisk denervering samt denerveringernes udbredelse v.h.a. Fink-Heimer impregnation og 3H-1-prolin transport. Undersøgelserne viser foreløbig at den 3-synaptiske glutamaterge neuronkæde fra entorhinal cortex til hippocampus CA-1 regionen skal være intakt for at generere fuldbdyrdet (kontrol 90% neuronudfald) iskæmisk CA-1 neuronudfald samt at postiskæmisk Schafferotomi beskytter mod CA-1 neuronudfald. En nærmere undersøgelse af de enkelte denerveringers udbredelse er under udarbejdelse (N. H. Diemer, H. Benveniste, F. Fryd Johansen).

1.5 Undersøgelse af hippocampus interneuronernes postiskæmiske proteinsyntese op til fire dage efter insultet hos rotten: Formålet er at undersøge om proteinsyntesen i de interneuroner, som vi tidligere har vist er morfologisk resistente over for transient cerebral iskæmi, i den postiskæmiske fase påvirkes forskelligt fra proteinsyntesen i de iskæmisk vulnerable CA-1 pyramideceller. Det eksperimentelle arbejde er udført og analyse af de eksponerede autoradiogrammer er under udarbejdelse (N. H. Diemer, H. Benveniste, F. Fryd Johansen).

1.6 Autoradiografiske undersøgelser af GABA-A, GABA-B og benzodiazepin -receptorforandringer i hippocampus op til fire dage efter cerebral iskæmi hos

rotten: Formålet er at undersøge om der efter iskæmi opstår funktionelle forandringer i det inhibitoriske GABAerge system i hippocampusregionen. Disse undersøgelser er foretaget på såvel intakte som ensidigt denerverede rotter. Det eksperimentelle arbejde er udført og analyse af de eksponerede autoradiogrammer er under udarbejdelse (N. H. Diemer, H. Benveniste, F. Fryd Johansen).

1.7 Undersøgelse af iskæmi-tidens betydning for overlevelse og neuropatologiske forandringer hos hyperglykæmiske rotter hvor iskæmien induceres ved 4-kars okklusion: Formålet er nærmere at karakterisere sammenhængen mellem neuropatologiske forandringer og neurologiske udfaldssymptomer (og overlevelse) hos hyperglykæmiske rotter efter et iskæmisk insult. Undersøgelsen viser at hyperglykæmiske ($>20\text{mM}$ plasma glukose) rotter kan overleve (> 4 dage) op til 8 minutters iskæmi. Ved disse korte iskæmi-tider ses mindre end 5% hippocampus CA-1 neuronudfald, men hyppigt specielt corticale ødemforandringer og kramper i de første to postiskæmiske dage. Som reference ses ved 20 minutters iskæmi på normoglykæmiske dyr ($4\text{ mM} < \text{plasma glukose} < 8\text{ mM}$) mere end 90% hippocampus CA-1 neuronudfald, men aldrig ødemforandringer og kramper (N. H. Diemer, H. Benveniste, F. Fryd Johansen).

1.8 Undersøgelse af Ketamin's (R) indflydelse på overlevelse og neuropatologiske forandringer hos rotter med 14 minutters global iskæmi: Formålet er at undersøge om systemisk indgift af Ketamin (R), der menes at være en glutamat receptor antagonist, nedsætter det postiskæmiske neuronudfald og ændre overlevelseshraten ved Siemkowicz-Hansen's iskæmi-model til induktion af komplet global iskæmi. Undersøgelserne, der udføres i samarbejde med overlæge Eugeniusz Siemkowicz, Hvidovre Hospital, viser at Ketamin (R) ikke nedsætter det neurologiske udfald og nedsætter overlevelseshraten. I andre forsøg anvendes en mikrodialyse probe, der, indopereret i hippocampus, perfunderes med Ketamin (R) under og tre timer efter iskæmi. Rottehjernen undersøges 4 dage efter iskæmi-behandling (N. H. Diemer, H. Benveniste, F. Fryd Johansen).

1.9 Undersøgelse af receptoraffiniteten for koblingsproduktet AMPA-BSA: Formålet er at undersøge om den glutamatreceptor-specifikke ligand ABPA ved kobling til et makromolekyle BSA bevarer sin receptorspecificitet og dermed kan anvendes til ultrastrukturel påvisning af AMPA-receptorens lokalisation på iskæmi-vulnerable nerveceller. Vore undersøgelser har vist at alkylering af ABPA til BSA danner et koblingsprodukt som displacerer mindre end 20% af det receptorbundne AMPA i et AMPA-receptorassay. Undersøgelserne er foretaget i samarbejde med ad-

junkt Elsebeth Ø. Nielsen og forskningsprofessor Povl Krogsgaard-Larsen, Farmaceutisk Højskole (N. H. Diemer, F. Fryd Johansen).

1.10 Tidligere undersøgelser har vist, at der i en kort tidsperiode efter cerebral iskæmi forekommer øget deoxyglukoseoptagelse (tracer for glukosestofskiftet) hos normoglykæmiske dyr, mens dette ikke er tilfældet hos hyperglykæmiske dyr. Undersøgelser ved hjælp af mikrodialyseteknikken tyder på at øget ekstracellulært kalium er mediator for dette fænomen (postiskæmisk »spreading depression«), men at en nedsættelse af hjernens glukosekoncentration også er involveret. Forsøgene har vist at glutamatfrigørelsen under kaliumstimulation er lige stor hos normo- og hyperglykæmiske dyr. Undersøgelserne, der udføres i samarbejde med Forskningsprofessor Povl Krogsgaard-Larsen og seniorstipendiat Elsebet Ø. Nielsen, Farmaceutisk Højskole, fortsætter med registrering af glutamatantagonisters effekt på den øgede deoxyglukoseoptagelse (N. H. Diemer, H. Benveniste, F. Fryd Johansen).

1.11 Autoradiografiske undersøgelser af AMPA-receptoren efter cerebral iskæmi har vist tab af AMPA-binding i hippocampus CA-1 regionen, mens der er en øgning i fascia dentata. Betydningen af disse forandringer for den postiskæmiske elektriske hyperaktivitet undersøges, herunder om ændringerne af NMDA-receptoren. Forsøgene udføres i samarbejde med P. Krogsgaard-Larsen, Farmaceutisk Højskole og B. Meldrum, Institute of Psychiatry, London, England (N. H. Diemer, E. Valente, F. Fryd Johansen).

1.12 Undersøgelse af rottehjernens regionale glucoseomsætning og gennemblødning efter implantation af et mikrodialyse fiber i hippocampus. Mikrodialyseteknikken anvendes til monitorering af extracellulære transmittorer og calcium under og efter iskæmi. Undersøgelsen viste, at både glukosemetabolisme samt gennemblødning er forstyrret op til to timer efter implantationen. Først 24 timer efter implantationen er disse to parametre normaliseret (N. H. Diemer, H. Benveniste).

1.13 Undersøgelse af hjernevævsreaktioner efter implantation af mikrodialysefiberet i hippocampus. Et døgn efter indoperation af mikrodialyse proben ses overvejende normal neuropil omkring fiberet; Vævsødem, spredte ansamlinger af erythrocyter samt neutrofile granulocytter kan af og til observeres langs fiberet. Astrocyt hypertrofi ses 3 dage senere, og proben ses omgivet af hypertrofiske astrocyt processer i op til $100\text{ }\mu\text{m}$'s afstand. En uge efter implantation ses reticulín positive fibre, senere collagen aflejring. Konklusionen af de foran nævnte og disse undersø-

geler er, at det optimale tidspunkt for anvendelse af mikrodialysefibren er 24 timer efter implantation (N. H. Diemer, H. Benveniste).

1.14 Undersøgelse af ændringer af membranpermeabilitet i hippocampus efter 20 min iskæmi hos rotten. Ved at injicere en bolus i fibren bestående af mannitol og inulin i kendt forhold bestemmes forskellen i fordelingsrum mellem de to molekyler. Extraktioner, og dermed forskel i fordelingsrum er bestemt umiddelbart før og 5 min efter en 10 mins periode af global iskæmi. Analyse af resultaterne pågår og undersøgelserne suppleres med en autoradiografisk bestemmelse af fordelingsrum for de to tracere, inulin og mannitol efter iskæmi (N. H. Diemer, H. Benveniste).

1.15 Undersøgelser af neurotransmitterne glutamat og aspartats betydning for nervecelletabet i hippocampus efter cerebral iskæmi hos rotten: Tidligere undersøgelser foretaget af iskæmigruppen har vist, at overskæring af visse nervebaner (denervation) til hippocampus beskytter pyramideceller i hippocampus mod iskæmi. Ved at implantere mikrodialyse prober i den denerverede hippocampus, måles extracellulær koncentrationen af transmittere under iskæmi. Formålet med undersøgelsen er at få oplyst om, hvorvidt transmitterstigningen stadig ses under iskæmi efter denervation. Projektet udføres i samarbejde med Professor A. Hambergers forskningsgruppe i Göteborg (N. H. Diemer, H. Benveniste).

1.16 Under cerebral iskæmi hos rotten ses et fald i den extracellulære koncentration af calcium. Calcium ophobes i cellerne under iskæmi og igangsætter skadelige processer. Mikrodialyse teknikken kan registrere Ca^{++} -faldet under iskæmi, og kan i modsætning til den ion-selektive mikroelektrode kvantitere faldet. En ny calciumantagonist, der er udviklet af Ferrosan vil blive indgivet gennem proben, samtidig med at Ca^{++} registreres under iskæmi. Hvis stoffet kan forhindre den intracellulære calciumophobning, vil undersøgelserne udvides til morfologisk kontrol af celleoverlevelse i hippocampus (N. H. Diemer, H. Benveniste).

1.17 20 mins global cerebral iskæmi forårsager selektivt neuron tab i hjernen. Det er således ikke alle regioner i hjernen der beskadiges under iskæmi. Hippocampus er en hjerneregion, hvor der ses selektive udfald af pyramideceller efter iskæmi. Nervecelledød kan først registreres morfologisk 3 dage efter iskæmi, man taler om forsinket neuronød. I samarbejde med Neurobiologisk Institut i Göteborg, undersøges det, om det er muligt at registrere celledøden tidligere. Dette involverer mikrodialyseprober samt ionselektive elektroder planteret i Hippocampus (N. H. Diemer, H. Benveniste).

1.18 Der er foretaget autoradiografiske og histologiske undersøgelser af infarkter efter tillukning af a. cerebri media hos rotter. Vi har fundet nedsat gennemblødning og øget glukoseforbrug i infarktets randzone, hvor der forekommer sporadisk neurontab. Skaden og glukoseforbruget i randzonen er korreleret til dyrets plasmaglukoseniveau. Samme randzone undersøges autoradiografisk med henblik på den regionale proteinsyntese i samarbejde med A. Gjedde og W. Bodsch, Max-Planck-Institut für Hirnforschung, Køln (N. H. Diemer, M. Nedergaard).

2. Undersøgelser af eksperimentel hepatisk encefalopati

2.1 Hidtil har der på instituttet hovedsageligt været udført kvantitative morfologiske undersøgelser ved hepatisk encefalopati. De fortsatte undersøgelser beskæftiger sig med metaboliske forandringer af GABA og glutamat systemerne som formodes at være involveret i encefalopati og endvidere undersøges om endotoxiner kan være en medvirkende årsag til åbningen af blod-hjerne barrieren (H. Benveniste, N. H. Diemer).

2.2 På rotter med thioacetamid induceret levernekrose er der udført autoradiografiske undersøgelser af hjernens glukoseomsætning. Forsøgene har vist op til 50 % nedsættelse af ^{14}C -deoxyglukose optagelsen og suppleres nu med målinger af hjernens glukosekoncentration. Der er endvidere foretaget autoradiografiske undersøgelser af Kd og Bmax for glutamat- og GABA-receptorer og analyse af autoradiogrammerne er nært forestående. Forsøgene er udført i samarbejde med dr. Wojciech Hilgier, Det medicinske Forskningscenter i Warszawa under Det polske videnskabelige Akademi (H. Benveniste, N. H. Diemer).

2.3 Undersøgelse af blod-hjerne barrieren efter indgivelse af endotoxin hos rotten. Fem timer efter endotoxin injektion (sepsis) undersøges blod-hjerne barrieren overfor ^{14}C -amino-isobuturat, er normalt ikke passerer BHB. Ændring af permeabiliteten vil søges inhiberet ved farmakologisk intervention. Udføres i samarbejde med l. reservelæge P. C. Hüttemeier, Anæstesiafdelingen, KAS Glostrup (H. Benveniste, N. H. Diemer).

3. Immunhistokemiske undersøgelser af cerebral protein-nedbrydning efter iskæmisk vasogent hjerneødem. Intracellulær lokalisation søges 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).

4. Permeabilitetsforhold i hjernen ved spreading depression undersøges hos rotter (H. Laursen i samar-

bejde med Christian Titlow, NINCDS, Bethesda, Maryland og Martin Lauritzen, Medicinsk-fysiologisk Institut A, Panum Institutttet).

5. Hypofysetransplantaters struktur og funktion undersøges hos normale og hypofysectomerede rotter (H. Laursen i samarbejde med L. Kristensen, KAS Glostrup, Neurokirurgisk afdeling).

6. Intracerebrale blødninger efter carotis endarterectomi undersøges hos patienter (T. Schroeder, H. Laursen, m.fl. Rigshospitalet, Karkirurgisk, Neuro-radiologisk og Neuromedicinsk afdeling).

7. Muskelstruktur og muskelfunktion undersøges hos patienter med post-poliomyelitisk sygdom (H. Laursen, B. Åbom, J. Halkjær, Rigshospitalet, afdeling TTA).

8. Neuroblastomer undersøges immunhistokemisk (H. Laursen, Kim Rønvold, Børnepatologisk Laboratorium).

9. Undersøgelser over intrakranielle svulsters morfologi ved hjælp af elektronisk billedanalyse fortsættes med en undersøgelse over sammenhængen mellem gliomers kvantitative morfologi og overlevelsessandsynligheden efter operation (L. Klinken, H. Laursen).

10. Ultrastrukturelle og immunhistokemiske undersøgelser af hypofysesvulster fortsættes. Første del af de elektronmikroskopiske resultater er nu publiceret (Susanne Holck, FAC Hillerød, Afdelingen for Patologi i samarbejde med H. Laursen, L. Klinken).

11. Betydningen af molekylvægt og molekyleladning for hjernekarrenes permeabilitet in vivo og in situ undersøges med elektronmikroskopiske sporstoffer (H. Laursen i samarbejde med Laboratory of Neurocytology, NINCDS, NIH, Bethesda, Md., USA).

12. Elektrostimulationsbehandlings betydning for udvikling af hjerneødem, blod-hjerne barrierens permeabilitet og celletæthed undersøges hos rotter (H. Laursen i samarbejde med A. Gjerris, D. Barry og T. Bolwig, Rigshospitalet, Psykiatrisk afdeling).

13. Alkoholabstinensbetingede krampeanfalds betydning for hjernens ultrastruktur undersøges hos rotter. Hos de samme dyr undersøges blod-hjerne barrierens permeabilitet for serumproteiner med immunhistokemisk teknik (H. Laursen i samarbejde med L. Clemmesen, D. Barry og T. Bolwig, Rigshospitalet, Psykiatrisk afdeling).

14. Thiaminmangel encefalopati undersøges hos rot-

ter (H. Laursen i samarbejde med R. Hemmingsen, T. Bolwig, m.fl. Rigshospitalet, Psykiatrisk afdeling).

15. Undersøgelser af gliacelle- og makrofagforandringer i hjernen fra AIDS-patienter (I samarbejde med J. Jakobsen, Neuromedicinsk afdeling, Hvidovre Hospital og S. Helweg, Psykiatrisk afd O, Rigshospitalet).

16. Autoradiografisk kvantitering af glukosemetabolisme og perfusion i hjernen og det perifere nervesystem hos rotten ved akut og kronisk hyperglykæmi (M. Nedergaard i samarbejde med N. H. Diemer, J. Jakobsen).

Gæsteforskere:

Dr. Wojciech Hilgier, Warszawa, Polen har været gæst ved instituttet 12.10.-10.12.

Gæsteforelæsninger:

N. H. Diemer har gæsteforelæst ved Heidelbergs Universitets 600 års jubilæum 18-20 september 1986.

Publikationer:

Astrup, J., Klinken, L., Nedergaard, M.: The ischemic penumbra: a neuropathological study of the peri-infarct zone in the human brain. Abstract. Acta Neurol. Scand. 1, s. 88, København 1986.

Boesen, F., Brun, B., Graub, J., Gerstoft, J., Arlien-Søborg, P., Helweg-Larsen, S., Jakobsen, J., Præstholm, J., Klinken, L.: Neurologiske sygdomsbilleder hos danske patienter med AIDS. Ugeskrift for Læger 148, s. 828-30, København 1986.

Holck, S., Wewer, U.M., Albrechtsen, R.: Intercellular deposits of basement membrane material in active human pituitary adenomas detected by immunostaining for laminin and electron microscopy. Acta Neuropathol 71, s. 326-31, Berlin 1986.

Holck, S., Laursen, H.: Silent Pituitary Adenomas. Acta path. microbiol. immunol. scand. Sect. A 94, s. 13-20, 1986.

-, Laursen, H.: The ultrastructure of silent pituitary adenomas. Acta Neurol Scand 73: 1, s. 103, København 1986.

Juhler, M., Laursen, H.: The blood-brain barrier in acute experimental allergic encephalomyelitis. Acta Neurol Scand 73:1, s. 99, København 1986.

-, Laursen, H., Barry, D.I.: The distribution of immunoglobulins and albumin in the central nervous system in acute experimental allergic encephalomyelitis. Acta Neurol Scand. 73, s. 119-24, København 1986.

Klinken, L., Gaub, J., Laursen, H.: The neuropathology of acquired immune deficiency syndrome (AIDS) in Denmark. Acta neurol. scand. 1, s. 101, Danmark 1986.

Laulund, S., Visfeldt, J., Klinken, L.: Patho-Anato-

- mical Studies in Patients Dying of AIDS. Acta path. microbiol. immunol. scand. Sect. A, 94, s. 201-21, København 1986.
- Lauritzen, M., Diemer, N.H.: Uncoupling of cerebral blood flow and metabolism after single episode of cortical spreading depression in the rat brain. Brain Res. 370, s. 405-08, Amsterdam 1986.
- Laursen, H., Bødker, A., Andersen, K., Waaben, J., Husum, B.: Brain Oedema and blood-brain barrier permeability in pulsatile and nonpulsatile cardiopulmonary bypass. Scand. J. Thor Cardiovasc. Surg. 20, s. 161-66, Stockholm 1986.
- Nedergaard, M., Gjedde, A., Diemer, N.H.: The effects of hyperglycemia in experimental stroke. Acute Brain Ischemia Medical and Surgical Therapy, N. Battistini, P. Fiorani, R. Courbier, F. Plum, C. Fieschi, s. 47-56, New York 1986.
- , Diemer, N.H.: Hyperglycemia modifies ischemic brain injury. An autoradiographic and neuropathological study in the rat. Acta Neurol. Scand 1, s. 89, København 1986.
- , Klinken, L., Astrup, J.: Cell Density in the Peri-Infarct Zone. Acute Brain Ischemia Medical and Surgical Therapy, N. Battistini, P. Fiorani, R. Courbier, F. Plum, C. Fieschi, s. 57-60, New York 1986.
- Nedergaard, M., Diemer, N.H.: Sporadic neuronal necrosis in the peri-infarct zone following MCA occlusion in the rat. Acta Neurol. Scand. 1, s. 87, København 1986.
- , Gjedde, A., Diemer, N.H.: Focal Ischemia of the Rat Brain: Autoradiographic Determination of Cerebral Glucose Utilization, Glucose Content, and Blood Flow. J. Cerebr. Blood Flow and Metabol. 6, s. 414-24, New York 1986.
- Nitsch, C., Goping, G., Laursen, H., Klatzo, I.: The Blood-Brain Barrier to Horseradish Peroxidase at the Onset of Bicuculline-induced Seizures in Hypothalamus, Pallidum, Hippocampus, and Other Selected Regions of the Rabbit. Acta Neuropathol. 69, s. 1-16, Berlin 1986.
- spitalet, Tagensvej. I 1972 fik laboratoriet institutstatus.
- I 1977 overflyttedes det til de nuværende lokaler i Teilm-Bygningen, Frederik V.s Vej nr. 11.
- I 1978 oprettedes ved Københavns Universitet et ordinært professorat i øjenpatologi, der trådte i funktion d. 1. april 1979.
- Instituttet er ikke opstået hverken ved deling af et institut eller ved sammenlægning af flere institutter.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 2.

Professor: O. A. Jensen.

Lektor: J. U. Prause.

Licentiat stipendiat: H. H. Dietz.

Fondsstipendiat: Kim Julian.

TAP: Antal årsværk: 3,8.

A. Haahr, K. Helbech, M. Tind Johannessen, A. Støvhase, H. Iversen (fondslønnet, til 30/6-86).

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsaktiviteter omfatter hovedsagelig okulær onkologi, hornhindelidelser, okulær immunologi og histopatologisk specialmetodik.

Som eksempler på instituttets forskning skal nedenævnte emnegrupper anføres:

1. Okulær onkologi

1.1 Vore onkologiske arbejder er baseret på, at instituttet er center for histopatologiske undersøgelser af øjne og væv fra øjne og øjenomgivelser fra hele landet. Instituttet koordinerer diagnostikken af alle danske tilfælde af maligne melanomer (pigmenterede kræftsvulster i øjet). Patienter, der er suspekte for sådanne svulster, undersøges på instituttets tumorstation (O. A. Jensen, J. U. Prause). 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 elektromikroskopisk (O. A. Jensen, J. U. Prause).

1.2 Ved anvendelse af monospecifikke antistoffer, poly- som monoclonale, foretages en undersøgelse af de maligne øjenmelanomers indhold af vævskaraktistiske proteiner såsom S-100 protein, vimentin og neuronspecifik enolase (O. A. Jensen).

2. Sjögren's syndrom

2.1 Næst efter rheumatoid arthritis er Sjögren's syndrom den hyppigste bindevævslidelse. Lidelsen er karakteriseret ved en generaliseret kirteldysfunktion på autoimmun basis. Lidelsen karakteriseres som primært Sjögren's syndrom, hvis man initialt finder tørre øjne (keratoconjunctivitis sicca) og tør mund (xero-

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 første lægeansættelse sted ved laboratoriet. Laboratoriet blev selvstændigt i 1959 med eget annum, men lokalerne forblev på Rigshospitalets Øjenafdeling, til det i 1966 overflyttedes til lokaler på Rigsho-

stomi). Lidelsen betegnes som sekundær, hvis en af de før omtalte tilstande findes, enten sammen eller hver for sig, sammen med en systemisk bindevævslidelse.

På Øjenpatologisk Institut (J. U. Prause) har vi gennem flere år studeret patienter med keratoconjunctivitis sicca. For tiden undersøges forskellige medicinas 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 afd. Rigshospitalet Tagensvej, P. Oxholm, Rheumatologisk afd., Malmö Almena Sjukhus, R. Manthorpe og Øjenafdelingen på Rigshospitalet.

2.2 O. A. Jensen og J. U. Prause studerer fortsat de histologiske forandringer i conjunctiva hos patienter med Sjögren's syndrom.

Immunhistopatologiske og morfologiske forandringer i hud og slimhinder hos patienter med primært Sjögren's syndrom udforskes i samarbejde med P. Oxholm, Rigshospitalets Med. afd. Tagensvej, (O. A. Jensen, J. U. Prause).

2.3 En speciel musestamme med spontant opstående Sjögren-lign. sygdom (NZW-NZB-F₁ mus) er genstand for klinisk experimentelle undersøgelser, specielt af Bromhexin's (Boehringer Ingelheim) mulige terapeutiske virkning (H. Iversen, O. A. Jensen, J. U. Prause).

3. Karakteristik af glycoproteiner i den humane tårefilm

Tårefilm er af afgørende betydning for hornhindens rette funktion. Ved udtørring (jvf. Sjögren's syndrom) såvel som ved mangel på stabiliserende faktorer kan blivende sårddannelser forårsage kraftig synsnedsættelse. Glycoproteiner udgør en af tårefilmens vigtigste stabiliserende fraktioner. Ved anvendelse af lectiner med varierende specificitet foretages biokemisk karakterisering af den normale tårefilmens indhold af glycoproteiner (P. Halken). Dette sker i samarbejde med Proteinlaboratoriet (T. C. Bøg-Hansen). Der foretages samtidig indledende undersøgelse af tårevæske fra patienter med Sjögren's syndrom (P. Halken, J. U. Prause).

4. 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 linsen 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 komplika-

tioner 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 forurennet øjet, og at der opbygges belægninger indeholdende denaturerede egen-proteiner.

4.1 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 (H. Iversen, O. A. Jensen, J. U. Prause).

4.2 Instituttet har afsluttet en større klinisk afprøvelse af engangslinserne i samarbejde med Rigshospitalet og Frederiksberg Hospital og foretager nu en løbende registrering af komplikationer og klinisk anvendelighed i langtidsforsøg (i samarbejde med P. Brincker, Rigshospitalets øjenafdel.).

5. Conjunctival forurening hos Stålvalseværkarbejdere

Instituttet fortsætter i samarbejde med J. Lundh (Det danske Stålvalseværk) og O. Winding (Hygiejnisk Institut) undersøgelser over Stålvalseværkarbejderen slimhindebelastning ved kliniske tests, biokemiske undersøgelser af tårefilmene og scanning-elektronmikroskopiske undersøgelser af tåreprovers partikelindhold og deres indhold af tungmetaller (O. A. Jensen, Helle Poulsen, J. U. Prause).

6. Transvitretoretinal biopsi

Indvundne erfaringer med vitrectomimateriale har muliggjort udvikling af en speciel biopsiteknik med hvilken det er muligt med synets vejledning at udtage biopsier fra glaslegeme, nethinde og årehinde hos patienter med medfødte lidelser eller med læsioner mistænkt for malignitet. De allerede indvundne erfaringer er blevet præsenteret på internationale kongresser, og metoden er under fortsat udvikling og raffinering (O. A. Jensen, J. U. Prause i samarbejde med E. Scherfig, Rigshospitalets Øjenafdeling).

7. Veterinær øjenpatologi

Histopatologiske undersøgelser af øjenssygdomme 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 har foretaget histopatologiske studier af hundeejner med medfødte nethindemisdannelser. Materialet indarbejdes for tiden i en licentiatafhandling. Fortsatte studier af såvel medfødte som erhvervede sygdomme hos dyr på komparativ basis foretages løbende (H. H. Dietz, O. A. Jensen).

8. Menkes sygdom

I samarbejde med Nina Horn, Proteinlaboratoriet og Tønne Tønnesen, Kennedy Institutet undersøges ultrastrukturelt og immunhistokemisk det abnorme kobberstofskifte i villi chorii fra placentabiopsier hos gravide med Menkes sygdom og gravide mistænkt for denne sygdom samt i fibroblast kulturer (O. A. Jensen).

9. Dyreeksperimentelle studier af allergi – med særlig henblik på det immunologiske grundlag for en rationel profylakse

Undersøgelsens formål er at belyse de immunbiologiske egenskaber, som medfører disposition for allergiske lidelser.

Som model benyttes en særlig marsvinestamme, der er indavlet selektivt med henblik på et højt henholdsvis et lavt niveau af asmatisk respons på indånding af ægalbumin (Lise Lundberg, Med. Mikrobiologisk Institut).

Der findes såvel høj- som lav-astma responder, og det er muligt, at denne forskellige respons beror på ulige immunbiologiske egenskaber, specielt hvad angår funktionen af makrofager, mastceller og lymfocytter. En udredning af disse forhold kan lede til bedre indsigt i forskellen mellem allergikere og ikke-allergikere samt give et mere rationelt grundlag for den praktiske allergi-profylakse.

De udvalgte dyrestammer er karakteriseret ved en kraftig øjen-allergisk reaktion, som det er lykkedes os at kontrollere ved allergisering af conjunctivalhulen henholdsvis ved inddrypning og ved indsprøjtning subconjunctivalt.

Projektet omfatter flere delprojekter:

1. Det immunologiske grundlag for forskellig respons på sensibilisering af øjet.
2. Arvelighed for øjets respons overfor lokal sensibilisering.
3. Virusinfektion og øjenanafylaksi.
4. Kronisk allergisk provokation af sensibiliserede øjne.
5. Immunterapeutisk undersøgelse.

Disse delprojekter udføres i samarbejde mellem Institutets fastansatte VIP'er og Lise Lundberg, O. Marker Institut for med. Mikrobiologi, J. V. Spærck Statens Seruminstitut samt D. Sompolinsky, Tel-Aviv – på 2-årigt forskningsophold ved Med. Mikrobiologisk Institut.

På instituttet foretages histopatologisk undersøgelse af alle øjenregionens væv på de dyr, som er indgået i de ovennævnte delprojekter. Ved undersøgelsen fastlægges de cellulære komponenter ved morfologiske og immunhistokemiske metoder, ligesom forskelligheder udløst ved de benyttede provokationstests vurderes i sammenligning med tilsvarende undersøgelser på blod og tårevæske.

10. Immunhistokemisk karakteristik af orbitale lymfomer

Ondartede svulster i øjenhulen udgået fra det lymfoide væv adskiller sig fra tilsvarende svulster i andre dele af kroppen ved at opstå i et vævsområde, som ikke normalt er forsynet med lymfekar eller lymfekirtler.

De maligne lymfomer i orbita adskiller sig derfor også både klinisk og morfologisk fra de andre maligne lymfomer. Tidligere har maligne lymfomer i orbita været klassificeret udelukkende ved hjælp af morfologiske karakteristika, og der har derfor hersket nogen usikkerhed om, hvorledes opdelingen mellem godartede og ondartede svulsttyper skulle foretages.

Ved hjælp af moderne immunologiske markører for de enkelte undertyper af lymfocytter er det nu muligt at karakterisere de orbitale lymfomer, og det er projektets ide, at foretage en reklassifikation af instituttets samling af lymfomer ved hjælp af sådanne immunologiske teknikker (K. Julian). Den således opnåede nye klassifikation vil blive sammenholdt med en klinisk opfølgning af de undersøgte patienter for at kunne korrelere den nye immunologiske klassifikation med det kliniske forløb og med den tidligere benyttede rent morfologiske klassifikation.

11. Retrospektiv opgørelse af orbitale tumorer

For at få et indtryk af hvilke typer tumorer, som optræder i orbita, og som giver anledning til kirurgisk prøvetagning og behandling, foretages en retrospektiv opgørelse over et 10-årigt materiale af orbitale tumores. Tumorerne klassificeres efter celletype, og målet er at få en klarere beskrivelse af årsagerne til orbitale tumorer og samtidig afklare, hvorvidt en ændring i mønstret over den 10-årige periode har fundet sted (stud.-med. E. F. Hansen).

Undervisning:

Foruden studenterundervisning i øjenpatologi som led i det prægraduate kursus i øjensygdomme varetager instituttet undervisning i de postgraduate A-kurser for læger under uddannelse i henholdsvis øjensygdomme og patologisk anatomi.

Publikationer:

- Dietz, H.H., Jensen, O.A., Jørgensen, J.B.: Malignant Melanoma of the Uvea in the dog. Nord. Vet-Med. 38, s. 68-73, København 1986.
- Eisgart, F., Gregersen, E., Prause, J.: Experiences with fresh refrigerated corneas versus corneas stored in McCarey-Kaufman Medium. Dev. Ophthalmol. Vol. 11, s. 32-36, Karger, Basel 1985.
- Halken, P., Bøgh-Hansen, T.C., Prause, J.U.: Human tear glycoproteins. SDS-GEL electrophoresis, blotting and lectin binding. Lectins Vol. V., T. C. Bøgh-Hansen, E. van Driessche, s. 609-15, Berlin, New York 1986.
- Heegaard, S., Jensen, O.A., Prause, J.U.: Hexamet-

hyldisilazane in preparation of retinal tissue for scanning electron microscopy. *Ophthalmic Research* 18, s. 203-08, Schweiz 1986.

–, Jensen, O.A., Prause, J.U.: Structure and composition of the inner limiting membrane of the retina. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 224, s. 355-60, Berlin 1986.

Jensen, O.A.: *Human Ophthalmic Pathology. A short practice.* København 1986, 192 s.

Oxholm, P., Manthorpe, R., Prause, J.U., Horrobin, D.: Patients with primary Sjögren's syndrome treated for two months with Evening Primrose Oil. *Scand. J. Rheumatology* 15, s. 103-08, Uppsala 1986.

Vangsted, P., Brincker, P., Prause, J.U., Dreyer, V.: Klinischer Kurzzeitversuch mit Danalens, einer neuen Wegwerfkontaktlinse. *Contactologia* 8 D, s. 129-32, Stuttgart 1986.

J. U. Prause

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 normalt-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 retsmæssig adgang til autopsimateriale. Disse hårde vilkår blev bragt til ophør i 1863, da lektoren i patologisk anatomi opnåede tilladelse til at udføre sektioner på Frederiks Hospital, hvorom der 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 stødte 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 prosektor ved dette hospital, bistået af sine assistenter. Udvidelsen havde dog kun i ringe udstrækning afhjulpet pladsmanglen. Laboratorierne var små og på grund af installationen i et gammelt privathus meget primitivt udstyrede. Auditorium og museum var beliggende langt fra laboratorierne, og sektionssuens 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, 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 d. V's 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 fødselsstiftelse, 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«.

Lektor Keld Danø's gruppe har forladt instituttet og forlagt aktiviteterne til Finsenlaboratoriet, Finsen-instituttet i begyndelsen af 1986.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 11,5.

Professorer: T. Schiødt, J. Visfeldt.

Forskningsprofessor: Lars-Inge Larsson.

Lektorer: R. Albrechtsen, F. Elling, P. Faarup, M. Nielsen, M. Spang-Thomsen, O. Werdelin.

Kandidatstipendiater: D. Hougaard, U. Wewer, K. Aabo.

TAP: Antal årsværk: 10,7.

L. Bastholm, B. Børgesen I. Nøhr Børgesen, R. Claesson, I. Frisman-Olsen, L. Gøricke, H. Hadberg, C. Holstein-Magnussen, J. Kørner, A. Lemvig-Müller, B. Lindholm, B. Mijakowski, L. Nielsen, S. Schrieber, I. Strange.

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsaktivitet omfatter hovedsagelig kræftforskning, immunologisk forskning, molekylær biologiske og patologisk-anatomiske aspekter af laminin og lamininreceptorer, undersøgelse af knoglenedbrydningen forårsaget af toksin fra *Pasteurella multocida*, undersøgelser af nyresygdomme samt forskellige ultrastrukturelle undersøgelser. Kræftforskningen omfatter både eksperimentelle og kliniske undersøgelser. Den eksperimentelle kræftforskning er den mest omfattende.

Det drejer sig dels om eksperimentelle undersøgelser af stråleterapi, kemoterapi og hormonerapi på heterotransplanterede humane maligne tumorer på nøgne mus. Endvidere studeres cellulære interaktioner og deres potentielle indflydelse på udviklingen af behandlings resistens og tumor-progression samt effekten af endokrine manipulationer på normalvæv fra rotte, mus og menneske.

Der arbejdes fortsat med klinisk og eksperimentel forskning vedrørende cyberniners dannelse, sekretion og funktion i normalt væv og i cancerceller.

Undersøgelserne viser at cancerceller i lighed med endokrine celler og nerveceller, udnytter peptider og biogene aminer som budbringer-molekyler med virkning på værtsorganismen.

Den kliniske kræftforskning omfatter bl.a. studiet af brystkræft, vulvacancer og testiscancer. For brystkræft studierne er formålet at definere de morfologiske kriterier for det medullære mammacarcinom samt at afgrænse atypiske former og at sætte disse forhold i relation til prognosen.

Der foretages endvidere undersøgelser af aflatoxin induceret leverkræft hos regnbueørred i Danmark og karakteren af de histologiske og ultrastrukturelle forandringer ved denne tumorform.

Den immunologiske forskning koncentrerer sig fortsat om immunrespons-genesens basale funktion, nærmere den biologiske signifikans af interaktionen mellem klasse II MHC-molekyler og antigener. Endvidere undersøges den positive allogene effekt i vævskultur af B-lymfocytter, makrofager og T-lymfocytter. I disse kulturer synes der at ske et brud på den normale autotolerans. Undersøgelserne omfatter også studiet af spontane tumorer hos nøgne mus for herigennem at få indblik i en evt. immunselektionsmekanisme i normale dyr.

De fortsatte cellebiologiske undersøgelser af laminin og lamininreceptorer har resulteret i cDNA-kloning af lamininreceptoren og forbedret muligheder for at bestemme messenger-RNA i forskellige celletyper.

Pasteurella multocida toksinet er blevet renfremstillet. Toksinet har en overordentlig kraftig osteoclast-stimulerende virkning in vivo. Betydningen heraf undersøges nu for universel knoglenedbrydning og evt. betydning for udvikling af parodontitis hos mennesket.

Den nefropatologiske forskning omfatter undersøgelse over nyrens lymfedrænage under eksperimentelle ødemtilstande. Tillige foretages lokaliseringsundersøgelser over enzymet kallikrein i nyren. Enzymet lokaliseres enzymhistokemisk og immunologisk i såvel humane nyrer som i dyreeksperimentelle forsøg. Endvidere foretages der undersøgelser af de morfologiske forandringer i nyren hos diegivningssyge mink samt af udviklingsmekanismen og indflydelsen af elektrolytter på læsionernes opståen.

Ultrastrukturelle undersøgelser foretages i samarbejde med eksperimentelt arbejdende patologer og klinikere. Undersøgelserne omfatter bl.a. ultrastrukturen af ciliebærende celler fra luftvejene hos patienter med nedsat ciliefunktion samt den immunhistokemiske lokalisation af peptidhormoner, plasminogen aktiveratorer og basal membrankomponenter under anvendelse af cryoultramikroteknik. Tidligere års undersøgelser gående ud på at forbedre den immun-histokemiske lokalisation af antigen i scanning-elektronmikroskopet er intensiveret ved bl.a. anvendelse af sølv-fremkaldelse af colloidale guld markører.

Andre undersøgelser: Disse er omtalt i de følgende afsnit, hvortil henvises.

1. Kræftforskning

1.1 Humane tumorer in vitro og transplanteret til nøgne mus (Strålepatologisk Laboratorium)

I dette laboratorium foretages eksperimentelle undersøgelser af stråleterapi, kemoterapi og hormonerapi på heterotransplanterede humane maligne tumorer på nøgne mus. Endvidere studeres cellulære interaktioner og deres potentielle indflydelse på udvikling af behandlingsresistens og tumorprogression, samt effekten af endokrine manipulationer på normalvæv fra rotte, mus og menneske. Endelig udføres klinisk-patologiske studier i samarbejde med afdelinger på Rigshospitalet.

Humane maligne tumorer transplanteres til thymus-aplastiske og dermed immuno-inkompetente nøgne mus. Tumorernes makroskopiske vækst karakteriseres matematisk på basis af Gompertz funktion. Denne vækstbeskrivelse har vist sig velegnet til hurtig kontrol af tumorernes vækststabilitet under seriel transplantation i modelsystemet og som reference i terapiforsøg. Endvidere simplificeres beregning af terapi-induceret væksthæmning (growth delay), der er et mål for behandlingseffekt. Beregning af »best-fit« tumorvækstkurver og growth delay foregår automatisk ved anvendelse af en til formålet udviklet computerteknik.

Tumorerne cellekinetik studeres med flow cytometrisk DNA analyse (FCM), som udføres i samarbejde med dr.med. Lars L. Vindeløv, Medicinsk Afdelings Laboratorium, Finseninstitutet. Denne metode giver meget hurtigt, statistisk signifikante oplysninger om tumorcellernes DNA indhold og om cellernes procentuelle fordeling på celcyklus faserne. For behandlede tumorer giver sekventielle analyser endvidere værdifulde oplysninger om terapi-inducerede ændringer i tumorerne cellekinetik. Det statistiske arbejde forbundet med FCM forstås af cand.stat. I. J. Christensen, Finsenlaboratoriet. Tumorerne cellekinetik studeres endvidere med procent mærket mitose-teknik efter inkorporering af ³H-mærket thymidin. Denne metode supplerer FCM, idet den giver oplysning om celledivisionstid og varigheden af de enkelte celcyklus faser, samt de nødvendige oplysninger for beregning af celledøb og vækstfraktion. Computerbehandling af disse data udføres af dr. G. G. Steel, Institute of Cancer Research, Surrey, England.

Studier af humane småcellede lungecarcinomer udføres i nært samarbejde med Onkologisk Afdeling II, Finseninstitutet (overlæge, dr.med. H. H. Hansen), KAS Herlev (overlæge, dr.med. P. Dombernowsky) og cand.med. Sv. Aa. Engelholm) og Bispebjerg Hospital (overlæge, dr.med. M. Hansen), som desuden stiller tumor materialet til rådighed.

Som led i karakteriseringen af småcellede lungecarcinomer udføres elektronmikroskopiske studier med henblik på påvisning af neurosekretoriske granula, som er karakteristiske for denne tumortype. Disse undersøgelser foretages i instituttets elektronmikroskopiske afdeling (i samarbejde med lektor, dr.med. M. Nielsen).

Laboratoriets tumorer undersøges endvidere histologisk og med immuncytokemiske metoder for at karakterisere deres indhold og syntese af peptidhormoner; gastrin releasing factor, neuron specific enolase, ACTH, somatostatin og mange andre. Disse analyser udføres i instituttets histokemiske laboratorium (dr.med. F. R. Hirsch og professor, dr.med. L.-I. Larsson).

De heterotransplanterede tumorer underkastes regelmæssigt kromosomanalyse for at sikre, at tumorerne i modelsystemet bevarer deres humane karyotype. Kromosomanalyse anvendes endvidere som et væsentligt led i karakteriseringen af tumorerne. Analyserne udføres af l. reservelæge N. Tommerup, Kennedy Institutet. Endelig er der indledt samarbejde med professor George Sorenson og professor Olive Pettingill, Dartmouth Medical School, New Hampshire, USA, for med anvendelse af molekylærbiologiske teknikker at studiere lungecarcinomernes oncogen forhold.

Humane brystcancer er etableret på nøgne mus med henblik på hormonterapeutiske studier. Disse tumorer steroidhormon receptorer undersøges af

dr.med. H. Skovgaard Poulsen, Kræftforsknings Institutet, Århus. Bestemmelse af serumhormon indholdet i de anvendte forsøgsdyr bestemmes i samarbejde med B. Svenstrup og P. Bennet, Seruminstitutet.

De basale mekanismer for hormoners indvirkning på brystcancer vil blive søgt kortlagt gennem anvendelse af molekylærbiologiske teknikker. Disse undersøgelser bliver for en dels vedkommende udført af N. Brünner i samarbejde med professor March Lippman på NIH, Bethesda, USA.

Foruden undersøgelser på brystcancer studeres effekten af endokrin manipulation på normalvæv (uterus). Formålet hermed er at belyse hvorvidt effekten af hormonbehandling er ens eller forskellig i rotte og mus, hvilket har betydning for tolkningen af de terapiforsøg på brystcancer, der udføres i disse forsøgsdyr. Endvidere er det målet med anvendelse af FCM og isotop-mærkningsteknik, at udvikle en mere præcis metode til registrering af endokrin stimulation af uterint væv.

En række af laboratoriets tumorer er etableret som permanente cellerlinier in vitro. I terapiundersøgelser anvendes in vitro teknik til kvantitativ bestemmelse af terapi-induceret celledrab (clonogenic assay). Til dette assay er udviklet en teknik, med hvilken solide tumorer kan disaggregeres til monocellulære suspensioner. In vitro teknik anvendes endvidere i udviklingen af en korttids sensitivitetstest baseret på FCM. Resultaterne tyder på, at metoden vil kunne få generel anvendelse til prædiktation af tumorers kemosensitivitet.

I samarbejde med dr.med. T. Skovgaard og læge H. Roed, Finseninstitutet, undersøges nye cytostatika for antineoplastisk effekt. I disse undersøgelser anvendes en kombination af ovenfor nævnte in vitro sensitivitetstest, murine in vivo ascites tumor systemer, og heterotransplanterede humane tumorer på nøgne mus (M. Spang-Thomsen, K. Aabo, K. Rygaard, N. Brünner, J. Visfeldt, Strålepatologisk Laboratorium).

1.2 Betydningen af tumorers cellulære heterogenitet

I et Ehrlich muse-tumor system er der fundet en »bystander« effekt af en immunogen tumorcellesubpopulation i form af en hæmning af væksten af en ikke-immunogen subpopulation. Denne effekt ses kun, når cellerne har tæt kontakt under solid tumorvækst in vivo. Interaktionen mellem cellelinierne formodes at ske via T-lymfocyt systemet og kræver et vist antigenetisk fællesskab mellem cellepopulationerne. Udover denne form for interaktion mellem cellepopulationer i blandingstumorer er der fundet en ikke-immunologisk betinget interaktion i Ehrlich systemet under vækst på nøgne mus samt mellem subpopulationer af humane småcellede lungecarcinom xenograftet til nøgne mus. Naturen af denne vækstdominans undersøges i øjeblikket. Endvidere undersøges metastaseringsmøn-

stret fra blandingstumorer samt effekten af cytostatisk terapi på disse. Betydningen af cellulær interaktion i cellulært heterogene tumorer for tumorremission og relaps søges ligeledes belyst. Undersøgelserne udføres i samarbejde med dr.med. L. Vindeløv, cand.med. H. Roed og dr.med. T. Skovsgaard, Finseninstitutet (K. Aabo, M. Spang-Thomsen, Strålepatologisk Laboratorium).

1.3 Medullære mammakarcinomer

Formålet med undersøgelsen er at definere de morfologiske kriterier for det medullære mammakarcinom samt at afgrænse atypiske former og at sætte disse forhold i relation til prognosen.

Via DBCG-protokollen (Danish Breast Cancer Group) er de som medullært karcinom rubricerede tilfælde reklassificeret histologisk og analyseret m.h.t. histologiske træk (SH og TS). Der er herved fundet ca. 100 typiske og atypiske medullære karcinomer. Projektet er blevet udvidet med registrering af DNA-indhold i disse tumorer (JL).

De morfologiske observationer sættes ved hjælp af DBCG's statistikere i relation til forløbet af patienternes cancersygdom (Lise Pedersen, Susanne Holck, Torben Schiødt, Jørgen Larsen).

1.4 Vulvacancer

De tidligere undersøgelser over vulvacancerens klinik og patologi videreføres med et nyt 10-års materiale (J. Visfeldt).

1.5 Testiscancer

Pato-anatomiske studier af gonadoblastom (J. Visfeldt).

1.6 Undersøgelser af aflatoxin-induceret leverkræft hos regnbueørreder i Danmark

Ved undersøgelser af regnbueørreder, som blev opdrættet i saltvandsbure, viste det sig, at ørreder fra et bestemt ferskvandsdambrug udviklede levertumorer. Histologiske og elektronmikroskopiske undersøgelser viste, at det drejede sig om en karakteristisk tumorform, som ses ved fodring med aflatoxinkontamineret foder (F. Elling, H. B. Rasmussen, B. Hald, Landbohøjskolen).

2. Immunologi

Året har været præget af, at laboratoriet har indstillet det eksperimentelle arbejde med marsvin og er gået over til at anvende mus. Begrundelsen herfor er, at den moderne hybridomteknologi er udviklet med musen som forsøgsdyr og at musen forekommer i et meget stort antal genetisk veldefinerede indavlsstammer. Werdelins lektorstilling er blevet reallokeret til Institut for eksperimentel Immunologi med planlagt indflytningsdato per 1. marts 1987, hvor hele gruppen flytter til de nye lokaler i Nørre Allé.

Laboratoriets hovedinteresse er fortsat immunresponsgenernes basale funktion («Den biologiske signifikans af interaktionen mellem klasse II MHC molekyler og antigener»). Arbejdshypotesen er, at generne styrer immunrespons ved at genprodukterne, Ia molekylerne, fungerer som primitive receptorer for antigener og beskytter bundet antigen imod proteolytisk nedspaltning. Kandidatstipendiat, cand.med. Søren Mouritsen er i gang med at fremstille store mængder af rene Ia molekyler. Planen er at lade disse binde et passende antigen og derefter udsætte komplekserne for forskellige proteolytiske enzymer. Mængden af antigen som »overlever« behandling vil blive målt og sammenlignet med mængden af antigen der »overlever« uden at være bundet til Ia molekyler.

Undersøgelsen af »Den positive allogene effekt« ved scholarstipendiat stud.med. Lisa Helmer Nielsen fortsætter. Den positive allogene effekt er det fænomen, at der i kulturer indeholdende B lymfocytter og makrofager af en immunrespons genotype og T lymfocytter af en anden immunresponsgenotype opstår langt flere antistofdannende celler imod færebloodlegermer (som også skal være tilstede) end i kombinationer af celler med ens immunresponsgenotype. Det er lykkedes os at vise, at der i sådanne kulturer produceres autoantistoffer mod dobbeltstrengt DNA og et T lymfocytoverflade antigen og muligvis imod museinsulin, hvilket bekræfter vor arbejdshypotese, som er, at der i sådanne kulturer sker et brud på den normale autotolerans. Vi er nu igang med at hybridisere de antistofdannende B lymfocytter med en myelomcellelinie for at fremstille monoklonale antistoffer, hvis specificitet skal undersøges ved ELISA teknik. Specialestuderende fra Det naturvidenskabelige Fakultet, Benny Winter, har påbegyndt en forsøgsrække med det formål at studere fysiske interaktioner mellem makrofager og T lymfocytter hos musen («Markøranalyse af T lymfocytter som indgår i antigen-specifikke celleinteraktioner»). Fra tidligere undersøgelser ved vi, at antigen-specifikke T lymfocytter i vævskultur indgår fysisk interaktion ikke blot med den antigen-bærende makrofag, men også med en halv snes andre T lymfocytter. Disse T lymfocytters funktion kan muligvis klarlægges ved brug af monoklonale antistoffer rettet imod markører på cellerne, som definerer deres funktion (hjælper, suppressor, etc. fænotype). Markøranalysen vil blive foretaget v.h.a. guldmerkede antistoffer og undersøgt i scanningelektronmikroskop. Projektet udføres i samarbejde med lektor Morten Nielsen.

Laboratoriet har for nylig indledt undersøgelser af tumorer opstået hos nøgne, thymusdefekte mus («Cancer og immunresponsgener»). Kandidatstipendiat under Landsforeningen til Kræftens Bekæmpelse, cand.med. Bodil Laub Petersen forestår dette. Formålet er at opklare om spontane og kemisk carcinogen-inducerede tumorer, der opstår i sådanne im-

mundefekte dyr, kan transplanteres frit til hårede, immunologisk normale og vævstypeforligelige dyr. Hvis dette skulle vise sig ikke at være tilfældet må man mistænke, at tumorer udviklede i nøgne mus besidder tumorantigener, der ikke findes på tumorer udviklede i normale hårede mus. Dette kunne igen betyde, at en tumor normalt »immunselekteres« på et tidligt tidspunkt under sin udvikling. Vi vil undersøge om der hos hårede recipienter af tumorer opstået i nøgne mus induceres cytotoxiske dræberceller imod den transplanterede tumor (Ole Werdelin, Lisa H. Nielsen, B. Winter, Bodil Laub Petersen, Søren Mouritsen).

3. Toksiner

3.1 *Knoglenedbrydning forårsaget af Pasteurella multocida toksin*

Toksin producerende stammer af *Pasteurella multocida* har vist sig at være den egentlige årsag ved udviklingen af atrofisk rhinitis hos svin.

Pasteurella multocida toksinet PM toksinet er nu renfremstillet og karakteriseret. PM toksinet er et protein med en molekylvægt på 142 kd, og aminosyresammensætningen er kendt. Stoffet har vist sig at have en særdeles kraftig osteoklaststimulerende virkning in vivo. Dette er demonstreret også i rotter, hvilket betyder, at virkningen formentlig er universel. Dette er vist ved inddrypning i næsehulen, hvor der sås nedbrydning af knoglestrukturer allerede 24 timer efter første inddrypning. Det undersøges nu, om PM toksinet har en universel effekt på knoglenedbrydningen ved parenteral indgift. Præliminære undersøgelser har vist, at PM toksinet har en specifik effekt på miltvæv ved parenteral applikation. Der sker en depletering af dele af den hvide miltpulpa, og det søges vist, hvilke dele der forsvinder ved brug af monoklonale antistoffer overfor de enkelte celletyper i milten (F. Elling, N. T. Foged, K. B. Pedersen, Statens veterinære Serumlaboratorium, S. Laulund, Rigshospitalets Patologifdeling).

3.2 *PM toksinet og parodontitis*

Ved parodontitis hos mennesker sker der en knoglenedbrydning af kæbeknoglerne omkring tænderne. Denne knoglenedbrydning sker særlig hurtigt ved den juvenile parodontitis. Det undersøges, om PM toksinet er involveret ved denne sygdom (F. Elling, N. T. Foged, Statens vet. Serumlaboratorium, I. Bay, Københavns Børnetandpleje).

3.3 *Undersøgelser af PM toksin på cryoultransnittede P. multocida*

Med henblik på at belyse *P. multocida*'s produktion af toksin undersøges lokaliseringen af PM toksin på ufikserede cryoultransnit af bakterierne ved brug af monoklonale antistoffer mod toksinet. De ultrastrukturelle undersøgelser viser, at toksinet er lokaliseret til

overflademembranen, hvilket tyder på, at det drejer sig om et exotoksin (F. Elling, L. Bastholm, N. T. Foged, Statens veterinære Serumlaboratorium).

4. Nefrologi

4.1 *Ultrastrukturelle undersøgelser af nyrer hos mink med diegivningssyge*

De indledende undersøgelser viste, at nyren havde helt karakteristiske forandringer ved diegivningssyge hos mink. Sygdommen er meget tabsvoldende, og fortsatte undersøgelser har vist, at sygdommen kan fremprovokeres under eksperimentelle forhold. Det undersøges, om man kan forhindre sygdomsudbrud ved at tilsætte kalium til foderet, idet de ultrastrukturelle fund viste forekomst af nogle ikke-membranbundne vakuoler i cytoplasmaet i nyrerne, som kun er beskrevet ved kaliummangel hos mennesker. Indholdet i vakuolerne søges analyseret ved mikrorøntgenanalyse på cryoultransnit (F. Elling, P. Henriksen, Statens veterinære Serumlaboratorium, A. Brandt, Statens Husdyrbrugsforsøg).

4.2 *Fortsatte eksperimentelle undersøgelser over nyrens lymfedrænage*

Undersøgelserne omfatter en vurdering af lymfekarrene forløb i nyrebarken hos rotter. Dette forløb er i høj grad ukendt, da man tidligere har manglet egnet teknik til fremstilling af disse kar. Med en ny teknik er det lykkedes systematisk at fremstille disse kar i vævet, hvorved forløbet af karrene kan vurderes. Betydningen af en forståelse af nyrens lymfedrænage ligger bl.a. i, at det blodtryksforhøjende stof renin, som dannes i nyren delvis afgives til lymfen, og herigennem har indvirkning på nyrefunktionen (P. Faarup, M. Kennedy).

5. Ultrastrukturelle undersøgelser

5.1 *Elektronmikroskopisk undersøgelse af humant endometrium omkring implantationstidspunktet in vivo og in vitro*

Undersøgelserne 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 det voksende brug af in vitro befrugtning og embryo-overførsel også i behandlingen af infertilitet, og at problemer af ukendt art ofte forhindrer, at det ekstrauterint befrugtede æg kan implanteres i den pågældende kvindes uteruslinde. De elektronmikroskopiske undersøgelser har indtil nu været brugt til at karakterisere de normale ændringer af uteruslinde samtidig med ægøsning og normal implantation, ligeledes ved kontrol og karakterisering af endometrievævskulturer i forbindelse med in vitro befrugtning af de humane æg. Undersøgelserne forventes afsluttet i 1987 (M. H. Nielsen i samarbejde

med Svend Lindenberg, Gynækologisk afd., RH., professor, dr.med. J. Falck-Larsen, Gynækologisk afd., KAS Herlev, overlæge dr.med. Fritz Rank, overlæge Bo Hainau, Patologisk afd., KAS Herlev).

5.2 Elektronmikroskopiske undersøgelser af kromosomanomalier

Visse kromosomanomalier, som kun vanskeligt lader sig afsløre ved lysmikroskopisk undersøgelse, kan iagttages i elektronmikroskopet ved anvendelse af forskellige farvemethoder. Arbejdet går dels ud på at forbedre og forenkle præpareringsproceduren, så at den kan anvendes på et større cellemateriale fra humant abortvæv med kromosomdefekter. Derudover er påbegyndt scanning elektronmikroskopi undersøgelser af udvalgte kromosomdefekter for via en tre-dimensional morfologisk bevaring at få helt nye oplysninger om defekternes placering i kromosomet. Resultaterne er endnu langt fra konklusive (M. H. Nielsen i samarbejde med N. Tommerup, Kennedyinstituttet, København).

5.3 Immunelektronmikroskopisk påvisning af intra- og ekstracellulære antigener ved anvendelse af guldmærkede antistoffer på ultratynde cryo- samt på Lowicryl- og Eponsnit

Da mange af de proteinstoffer, som vi ønsker at lokalisere elektronmikroskopisk med immuncytokemisk farvning, ikke tåler almindelig vævsfiksering og præparering til elektronmikroskopi, har vi igennem mange år indarbejdet mere lempelige metoder til vævsfiksering i forbindelse med ultra-tyndsnitning af dybfrosset væv.

Det er på sådanne ultratynde cryosnit lykkedes at bestemme en hidtil upåagtet subcellulær lokalisation af et væksthormon i hypofysens væksthormonproducerende celler samt af lamellin i adenohipofysen. Undersøgelser er i gang for at bestemme den subcellulære lokalisation af urokinase- og tissue-type plasminogenaktivatorer i huden hos patienter med psoriasis, samt af en urokinase-type plasminogenaktivator i neutrofile granulocytter. Undersøgelserne af huden er løbet ind i metodologiske vanskeligheder, som vi regner med vil blive løst i løbet af 1987.

Arbejdet med at forbedre immunfarvningsteknikken så den kan anvendes til påvisning af overfladeantigener i scanningelektronmikroskopet, har resulteret i en procedure som involverer almindelig immunguldfarvning efterfulgt af en sølvfremkaldning. Metoden har bevist sin anvendelighed ved påvisning af overfladeantigener på både celler og bakterier. I samarbejde med overlæge, dr.med. Klaus Lind på Statens Seruminstitut er vi i færd med en mærkning af overfladeantigener på mycoplasmer (M. H. Nielsen, Lone Bastholm i samarbejde med L.-I. Larsson, R. Albrechtsen, J. Grøndahl-Hansen).

5.4 Sammenlignende undersøgelse af nikkelioners penetration af huden hos normale og hos patienter med nikkelallergi

Der foreligger meget få oplysninger om, hvor dybt nikkel trænger ind i huden hos normale og hos patienter med nikkelallergi og om der eventuelt er en forskel. Besvarelsen af disse spørgsmål kan have betydning for forståelsen af udviklingsmekanismen ved hudallergier og dermed eventuelt for profylaktiske foranstaltninger. Undersøgelsen baseres på ultracryosnit af ufikserede humane hudbiopsier. De tekniske vanskeligheder har været store, men ser nu ud til at være overvundet, hvorfor vi forventer at kunne afslutte undersøgelserne i 1987 (M. H. Nielsen, R. Nielsen, K. Andersen, Roskilde).

6. Hormonforskning m.v.

6.1 Cyberminer: forekomst og fysiologisk betydning i normale celler og i cancerceller.

Biosyntese, sekretion og fysiologisk betydning af ACTH-relaterede opioide peptider

Studierne udgør en fortsættelse af vort tidligere fund af ekstrahypofysært ACTH. I såvel hypofyse som i hjernen, 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, β endorphin, 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 endorphinrelaterede 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 istedet besidder lipotrope, melanotrope og ø-celle-stimulerende funktioner. Af særlig interesse er forekomsten af disse celler af lavmolekylære endorphin-fragmenter, der binder sig til opiat-receptorer, og som kan udgøre en komponent i et indre »feeding-reward« system.

ACTH- og β endorphin-relaterede peptider produceres også af en række cancer-former, heriblandt småcellet lungecarcinom.

Vore hidtidige studier, der er foretaget ved hjælp af sekvensspecifikke radioimmunoassays og højtrykssvæskrokromatografi viser, at også i disse tumorer spaltes den fælles precursor op i fragmenter, der ikke påvirker binyrebarken, men som formentlig besidder andre fysiologiske funktioner. Disse tumor-relaterede peptider er identiske med, eller ligner stærkt, de fragmenter, vi

har karakteriseret i mavetarmkanalen. Disse studier, sammenholdt med resultater fra andre peptidhormonsystemer, peger på, at såvel normale celler som kræftceller kan udnytte det samme startmateriale (precursoren) til multiple funktioner. Dette fænomen er velkendt indenfor steroid- og amin-hormonforskningen, hvor forskellige enzymesystemer 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 (L.-I. Larsson, K. Stengaard-Pedersen, L. Scopsi, B. Gesser, P. Blume Jensen).

6.2 Peptidcyberninproduktion ved cancer

Alle celler i organismen benytter sig af kommunikationssignaler (cyberniner), hvortil regnes klassiske hormoner, neurotransmittere, vækstfaktorer m.v. Opdagelsen af, at mange typer af cancerceller producerer cyberniner i høj frekvens har ført til hypotesen, at disse substanser er nødvendige også for cancercellernes vækst og trivsel i værten. Det bedste eksempel på denne mekanisme udgøres af de såkaldte transforming growth factors (TGFs), molekyler af peptidnatur, som produceres af cancerceller og som evt. virker via en autokrin stimulation af de transformerede celler. Disse faktorer kan ved tilførsel til normale celler i kultur også fremkalde et vækstmønster (anchorage-independent growth) som ellers kun fremvises af transformerede celler. Dog produceres også TGFs af normale celler, hvilket indikerer, at disse substanser udgør normale regulatoriske cyberniner, som fejludnyttes eller misbruges af cancerceller, evt. via autokrin stimulation.

Vi analyserer systematisk forskellige cancerformer (brystkræft, lungekræft, gynækologisk kræft, ventrikelkræft, eksperimentelle tumorer m.v.) for produktion af kendte peptidcyberniner, og har herved fundet, at en høj procentdel af de undersøgte tumorer producerer somatostatins-, ACTH- og opioid-relaterede peptider. Andre har påvist, at småcellede lungecarcinomceller producerer peptidcyberninerne bombesin og physalæmin. Da bombesin sandsynligvis udgør en vækstfaktor for småcellede lungecarcinomer studerer vi p.t. intensitet af frekvensen og lokaliseringen af dette peptid.

Fundene viser, at frekvensen af »ektop hormonproduktion« er meget høj ved cancer. Patienterne fremviser som regel ikke karakteristiske ektope hormonsyndromer. Dette kan forklares til dels ved, at tumorcellerne spalter peptider som ACTH til mindre og vis-à-vis binyrebarken inaktive fragmenter. Endvidere har mange af de detekterede peptidcyberniner (so-

matostatin, opioide peptider, bombesin m.v.) få og udradiske virkninger ved systemisk tilførsel.

Det er nu væsentligt at analysere peptidcyberninerens sekretion og patofysiologiske betydning ved cancer. Mulighederne foreligger for, at uddifferentiering af cyberninproduktion er en bidragende faktor til cancercellernes konkurrencedygtighed i en organisme, der er indstillet på at bekæmpe dem. Af særlig interesse er her forekomsten af opioidcyberniner (enkefaliner og endorfiner) i mange af de undersøgte cancerformer, da disse substanser vides at have udtalte virkninger på såvel cellulært som humoralt immunforsvar. Nylige fund taler også i retning af, at opioidcyberniner produceres endog i det retikuloendoteliale system og her kan udøve lokale (parakrine) regulatoriske virkninger (L.-I. Larsson, L. Scopsi, F. Hirsch, B. Ottesen).

6.3 Polyaminer og γ -aminosmørsyre

Ved hjælp af tre nyudviklede cytochemiske metoder til påvisning af polyaminerne spermidine og spermine er det lykkedes os at detektere høje koncentrationer af disse molekyler i cancerceller og i mange normale sekretoriske celledsystemer (neuroner, eksokrine, endokrine celler). De fluorescens-cytochemiske studier kombineres med immuncytokemi, autoradiografiske undersøgelser efter tilførsel af polyaminprecursoren ^3H -putrescine og med biokemiske polyaminanalyser. I øjeblikket undersøges metodernes anvendelighed i cancerdiagnostikken. Herudover undersøges en nyopdaget biosyntetisk pathway fra polyaminer til γ -aminosmørsyre (GABA). Det er muligt, at polyaminer ikke alene har intracellulære virkninger på protein-syntese og DNA-syntese, men også besidder intercellulære virkninger bl.a. i kraft af »de novo«-syntese af GABA. I samarbejde med Dr. J. Høiriis Nielsen, Hagedorn Forskningslaboratorium undersøges biosyntese af polyaminer og sekretion af disse i isolerede Langerhanske øer fra rotte og mus. I samarbejde med professor L. Bolund, Humangenetisk Institut, Århus undersøges cytoplasma-kerne-trafik af polyaminer med særlig henblik på disse stoffers genregulatoriske funktioner. Store tumormaterialer evalueres fortløbende m.h.p. diagnostisk udnyttelse af polyaminocytokemi (D. M. Hougaard, G. Houën, L. I. Larsson, A. Castillo Blanco).

6.4 Immuncytokemisk metodeudvikling

Afdelingens arbejde med videreførelse af de af os og andre udviklede immunguld-teknikker er fortsat. Af særlig interesse er udviklingen af teknikker til fremstilling af 3-5 nm guldkonjugeret protein ved gelkromatografi og den lysmikroskopiske detektion af immunguld-farvning ved hjælp af en sølvforstærkningsprocedure. Den senere teknik er ved forskellige metodologiske modifikationer blevet udviklet til en følsomhed, der 100- til 1000-fold overstiger de hidtil mest følsomme lysmikroskopiske immuncytokemiske teknikker.

Sølvforstærknings-teknikken er også blevet anvendt til en metode, »clono-GLAD«, som vi har udviklet i samarbejde med lektor E. Bock, Proteinkemisk Laboratorium, og som tillader brug af monoklonale antistoffer, som normalt ikke ville genkende fikseret og indstøbt antigen. Studier over anvendelsen af kolloidale guldkornsmarkører til immuncytokemisk farvning af elektronmikroskopiske præparater (plastic-indstøbninger, ultracryotomi) fortsættes i samarbejde med lektor M. H. Nielsen, herværende institut. Vore immuncytokemiske metoder og guldkornspræparationer udnyttes også p.t. i et 20-tal samarbejdsprojekt med inden- og udenlandske forskere. Guldkornsteknikkerne er også udnyttet ved udvikling af et højeffektivt dobbelt- og trippelfarvningssystem på elektronmikroskopisk niveau og studier over udnyttelsen af guld-sølvteknikkerne til in situ-hybridisering er i gang (L.-I. Larsson, L. Scopsi, J. Arias Perez).

7. Laminin

I det sidste år har en del af laboratoriets forskningsaktiviteter været forlagt til Laboratory of Pathology, National Cancer Institut, NIH, Bethesda, USA. Vi arbejder fortsat med biokemiske, molekylære biologiske og patologisk anatomiske aspekter af laminin og laminin receptoren. Et af resultaterne af dette arbejde er cDNA cloning af laminin receptoren, publiceret i Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 83 pp 7137-7141, 1986. »Altered levels of laminin receptor mRNA in various human carcinoma cells that have different abilities to bind laminin« by Wewer et al.

Læge Mette Faber er i 1986/87 tilknyttet vort laboratorium støttet af et fellowship fra Lalor Foundation, USA (R. Albrechtsen, U. M. Wewer).

8. Andre undersøgelser

8.1 Eksperimentel reproduktion af immunologisk induceret, rheumatoid pleuritis-lignende forandringer hos dyr

Undersøgelserne omfatter fortsatte eksperimentelle studier af pleurale forandringer hos dyr, på hvilke en immunologisk, rheumatoid arthritis celle-positiv pleuritis anlægges. Røntgenologiske, thoracoskopiske, og bl.a. morfologiske forandringer undersøges (P. Fauschou, P. Faarup, O. Winding, V. Hegedüs, M. H. Nielsen).

8.2 Eksperimentelle undersøgelser over cellulære immunologiske faktors betydning for immunologiske, rheumatoid arthritis-celle-positiv pleuritis hos dyr

Undersøgelserne omfatter en evaluering af cellulære immunologiske parametres betydning for eksperimentel immunologisk pleuritis hos thymus-aplastiske mus sammenlignet med normale mus (P. Fauschou, P. Faarup, M. Spang-Thomsen).

8.3 AIDS

Pato-anatomiske undersøgelser af patienter døde af AIDS. Vore undersøgelser har været koncentreret om de udbredte organforandringer, som visse af de opportunistiske infektioner medfører. Retningslinier for skærpede sikkerhedsforanstaltninger ved autopsien er udarbejdet (J. Visfeldt).

Redaktionsvirksomhed:

Professor, dr.med. J. Visfeldt og lektor, dr.med. O. Werdelin er redaktører ved Acta Path. Microbiol. Scandinavica.

L.-I. Larsson er medlem af editorial boards i Peptides, Histochemical Journal og Histochemistry. Har skrevet 2 videnskabelige bøger (Immuncytochemistry, Theory and Practice, RC Press, og Peptides and amines during development in cancer. Gustav Fischer Verlag).

Publikationer:

Andersen, C.B., Elling, F.: Adult rhabdomyoma of the oropharynx recurring 3 times within 35 years. Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. A 94, s. 281-84, København 1986.

Bastholm, L., Scopsi, L., Nielsen, M.H.: Silver - Enhanced immunogold Staining of Semithin and ultrathin cryosections. Journ. of Electron Microscopy Technique 4, s. 175-76, U.S.A. 1986.

Brünner, N., Svenstrup, B., Spang-Thomsen, M., Bennet, P., Nielsen, J., Nielsen, A.: Serum steroid levels in intact and endocrine ablated BALB/c nude mice and their intact littermates. J. Steroid Biochem. Vol. 25, s. 429-32, Oxford 1986.

Buus, S., Werdelin, O.: Oligopeptide antigens of the angiotensin lineage compete for presentation by paraformaldehyde-treated accessory cells to T cells. J. Immunol 136, s. 459-65, USA 1986.

-, Werdelin, O.: A group-specific inhibitor of lysosomal cysteine proteinases selectively inhibits both proteolytic degradation and presentation of the antigen dinitrophenyl-poly-L-lysine by guinea pig accessory cells. J. Immunol 136, s. 452-58, USA 1986.

-, Werdelin, O.: Large, but not small, antigens require time- and temperature- dependent processing in accessory cells before they can be recognized by T Cells. Acta Path. Microbiol Immunol Scand Sect C 94, s. 17-24, København 1986.

Engelholm, S.A., Spang-Thomsen, M., Vindeløv, L.L., Brünner, N., Nielsen, M.H., Hirsch, F., Nielsen, A., Hansen, H.H.: Comparison of characteristics of human small cell carcinoma of the lung in patients, in vitro and transplanted into nude mice. Acta pathol. microbiol. scand. Sect. A Vol. 94, s. 325-36, Danmark 1986.

-, Spang-Thomsen, M., Vindeløv, L.L., Brünner, N.: Effect of melphalan on growth curves and cell cycle distribution of four human small cell carcinomas of

- the lung grown in nude mice. *Exp. Cell Biol.* Vol. 54, s. 138-48, Basel 1986.
- Foged, N.T., Klemm, P., Elling, F., Jorsal, S.E., Zeuthen, J.: Monoclonal antibodies to k88ab k88ac and k88ad Fimbriae from enterotoxigenic *EScherichia Coli*. *Microbial Pathogenesis* Vol. 1, No.2, s. 57-69, London 1986.
- Gesser, B.P., Larsson, L.: Enkephalins may act as sensory transmitters in earthworms. *Cell Tissue Res* 246, s. 33-37, Vesttyskland 1986.
- Holck, S., Wewer, U.M., Albrechtsen, R.: Intercellular deposits of basement membrane material in active human pituitary adenomas detected by immunostaining for laminin and electron microscopy. *Acta Neuropathol* 71, s. 326-31, Berlin 1986.
- Hougaard, D.M., Fujiwara, K., Larsson, L.: Polyamine cytochemistry: Comparisons between cytochemical, autoradiographic, immunocyto-chemical and chemical results in the prostate. *Histochemical Journal* 18, s. 321-28, England 1986.
- , Larsson, L.: Localization and possible function of polyamines in protein and peptide secreting cells. *Medical Biology* 64, s. 89-94, Helsinki 1986.
- , Nielsen, J.H., Larsson, L.: Localization and biosynthesis of polyamines in insulinproducing cells. *Biochemiucal Journal* 238, s. 43-47, England 1986.
- Kimura, K.: Localization of kallikreins in the kidney and in the paritid gland. *Ugeskrift for Læger* 9, s. 519, København 1986.
- Larsson, L.: Histochemistry of Gastrin Cells. *Neurohistochemistry today, Neurology and Neurobiology* Vol. 16, P. Panula, H. Päiväranta, S. Soinila (eds), s. 527-67, New York 1986.
- Laulund, S., Visfeldt, J., Klinken, L.: Patho-anatomical studies in patients dying of AIDS. *Acta path. microbiol immunol scand Sect A* 94, s. 201-21, København 1986.
- , Visfeldt, J., Klinken, L.: Patho-Anatomical Studies in Patients Dying of AIDS. *Acta path. microbiol. immunol. scand. Sect. A*, 94, s. 201-21, København 1986.
- Poll, P., Schiødt, T., Stage, I.: Department of histopathology. *Danish Medical Bulletin* Vol. 33, Suppl. no. 1, s. 49-50, København 1986.
- Rasmussen, H.B., Hald, B., Elling, F., Larsen, K.: Outbreak of liver cell carcinoma among salt-water-reared rainbow trout (*salmo gairdneri*) in Denmark. *Aquat. Org.* 1, s. 191-96, Tyskland 1986.
- Rasmussen, H.B., Hald, B., Larsen, K., Køller, B., Elling, F.: Outbreak of liver-cell carcinoma among saltwater-reared rainbow trout *salmo gardneri* in Denmark. *Diseases of Aquatic Organisms* 1, s. 191-96, Vesttyskland 1986.
- Roed, H., Vindeløv, L.L., Spang-Thomsen, M., Engelholm, S.A.: Limitations and potentials of in vitro sensitivity testing of human small cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer: Basic and Clinical Aspects*, H. H. Hansen (ed.), s. 77-89, Boston 1986.
- Scopsi, L., Larsson, L.: Colloidal gold probes in immunocytochemistry. An optimization of their application in light microscopy by use of silver intensification procedures. *Medical Biology* 64, s. 139-45, Helsinki 1986.
- , Larsson, L.: Increased sensitivity in peroxidase immunocytochemistry. A comparative study of a number of peroxidase visualization methods employing a model system. *Histochemistry* 84, s. 221-30, Vesttyskland 1986.
- , Wang, B., Larsson, L.: Nonspecific immunocytochemical reactions with certain neurohormonal peptides and basic peptide sequences. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry* 34, s. 1469-75, New York 1986.
- , Bock, E., Larsson, L.: Monoclonal antibody immunocytochemistry: Novel method extending usefulness of monoclonal antibodies for antigen visualization. *European Journal of Cell Biology* 41, s. 97-101, Stuttgart 1986.
- , Larsson, L., Bastholm, L., Nielsen, M.H.: Silver-enhanced colloidal gold probes as markers for scanning electron microscopy. *Histochemistry* 86, s. 35-41, Vesttyskland 1986.
- , Larsson, L.: Bodian's silver impregnation of endocrine cells. A tentative explanation to the staining mechanism. *Histochemistry* 86, s. 59-62, Vesttyskland 1986.
- Spang-Thomsen, M., Clerici, M., Engelholm, S.A., Vindeløv, L.L.: Growth kinetics and in vivo radio-sensitivity in nude mice of two subpopulations derived from a single human small cell carcinoma of the lung. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* Vol. 22, s. 549-56, Oxford 1986.
- Vindeløv, L.L., Engelholm, S.A., Spang-Thomsen, M.: Flow cytometric DNA analysis in the study of small cell carcinoma of the lung. *Clinical and Experimental Pathology of Lung Cancer*, J. G. McVie, W. Bakker, S. S. Wagenaar, D. Carney, (eds), s. 105-12, Boston 1986.
- Werdelin, O.: Facts about the proteolytic degradation of antigens in macrophages, and some speculation on its possible regulation by the immune response genes. *Ann. Inst. Pasteur / Immunol* 137 D, s. 323-26, Paris 1986.
- , Determinant Protection. A hypothesis for the activity of immune response genes in the processing and presentation of antigens by macrophages. *Scand J Immunol.* 24, s. 625-36, London 1986.
- Ørnvald, K., Nielsen, M.H., Clausen, N.: Malignant histiocytosis in childhood. *Acta P. Ath. microbiol. imm unol. Scand. A* 94, s. 291-96, København 1986.

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 værelse mellem festsalen og Konsistoriums forsamlingsaal. I 1889 blev samlingen flyttet til et nyoprettet Farmakologisk Institut, der omfattede 6 værelser i hjørnejendommen Bredgade-Fredericiagade. I 1910 åbende 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 1953, 116 sider).

I 1973 overflyttedes den retskemiske afdeling til Retsmedicinsk Institut, og lokalene 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:

VIP: Antal årsværk: 15.

Professorer: B. Diamant, E. Hvidberg, J. Schou.

Lektorer: C. Broen Christensen, S. Christensen, S. E. delfors, A. Geisler, N. Grosman, H. H. Lausen, N. Lomholt, S. Norn, H. Enghusen Poulsen, A. Ravn-Jensen.

Adjunkt: S. Loft.

Kandidatstipendiat: C. Bindslev-Jensen.

TAP: Antal årsværk: 13.

K. Ebbesen, P. Elsman, H. Fenger-Eriksen, A. Franc-ker, K. Friis, D. Glendrup, A. Haumann, L. Ildor, L. Kolster, O. Madsen, P. Madsen, K. Nielsen, M. Nielsen, I. Otterdahl, S. Pedersen, L. Reiff.

Forskningsvirksomhed:

Forskningen på Farmakologisk Institut omfatter undersøgelser indenfor farmakologiens fire hovedområder: den basale farmakologi, den specielle farmakologi, klinisk farmakologi og toksikologi. Basalfarmakologien omhandler lægemidlers effekter på organismen

(farmakodynamiske effekter), f.eks. deres virkningsmekanismer, men også organismens indflydelse på lægemidlers »skæbne« i organismen (farmakokinetik), d.v.s. deres optagelse, vævsfordeling, omdannelse og udskillelse. Den specielle farmakologi skildrer de enkelte lægemidler (deres farmakodynamik, farmakokinetik, indikationer, bivirkninger m.v.). Disse fagområder er grundlaget for den kliniske farmakologi, som beskæftiger sig med den terapeutiske anvendelse af farmaka – især med henblik på at klarlægge forudsætningerne for optimal klinisk anvendelse. Disse discipliner øger således forståelsen af farmakas biologiske egenskaber og optimale kliniske anvendelighed, men fremmer også grundlaget for udvikling af nye lægemidler samt øger vor forståelse af sygdommes årsager og patogenese og normale fysiologiske/biokemiske processer i den menneskelige organisme. Nøje knyttet til farmakologien er toksikologien, læren om skadevirkninger af kemikalier og naturprodukter. I de senere år er interessen i stigende grad rettet mod langtidsvirkningerne udløst af lidet symptomgivende eller symptomløse påvirkninger gennem lang tid, og som eventuelt først udvikles efter kontakten med de pågældende stoffer. Toksikologien vurderer således de risici ved stoffer, vi hyppigst udsættes for (kosttilsætningsmidler, kosmetik, lægemidler, rengørings- og plantebeskyttelsesmidler og industrielt anvendte kemikalier). Toksikologien har derfor nær relation til arbejds- og miljømedicin.

1. Allergiske, inflammatoriske og immunologiske lidelser: Basale mekanismer, diagnostik og medikamentel behandling

Mastcellen er funktionelt af betydning ved allergiske og inflammatoriske reaktioner, og mediatorer frigjort fra og dannet af mastcellen menes helt eller delvis at forårsage symptomerne ved allergiske lidelser af type I (f.eks. høfeber, nældefeber og asthma bronchiale). En optimal behandling af disse sygdomme – herunder udvikling af nye lægemidler og behandlingsprincipper – er betinget af et nøje kendskab til de mekanismer, der medvirker i mastcellereaktionen, samt disses påvirkelighed af lægemidler og eksperimentelle stoffer.

Rottemastceller kan isoleres til en næsten ren cellepopulation og er derfor en velegnet model til studier af de subcellulære mekanismer, som er involveret i koblingen mellem stimulation og respons. Forøget viden om mekanismerne for histaminfrigørelse fra mastceller er ikke blot af relevans for den patofysiologiske baggrund og behandlingen af allergiske sygdomme, men er tillige af almen interesse, idet de involverede processer er af betydning for funktionen af en række celletyper. Undersøgelserne har specielt fokuseret på kalciums rolle i mastcellestimulationen samt på effekten af antiinflammatoriske lægemidler (N. Grosman).

1.1 En række andre undersøgelser sigter også på at

klarlægge de grundlæggende mekanismer ved allergiske lidelser som astma, høsnu og anafylaktisk shock. En bedre forståelse af disse mekanismer vil kunne føre til nye behandlingsmuligheder og mere effektive diagnostiske målemetoder.

Fødemiddelallergi – eller – intolerance – er et komplekst område, som hidtil har været vanskeligt at takle. Vor nye histaminundersøgelsesmetode tillader at skelne mellem allergiske og ikke-allergiske reaktioner, idet det er muligt at fjerne immunglobulinerne fra celleoverfladen (strippede celler) uden at beskadige cellefunktionen. I praksis provokeres intakte og strippede celler fra en lille blodprøve med de mistænkte fødemiddelstoffer. Histaminfrigørelse fra intakte, men ikke fra strippede celler, viser type I allergi, medens frigørelse fra strippede celler afslører en ikke-allergisk reaktion. Denne teknik anvendes nu ved en multicenterundersøgelse over mælkeallergi hos børn.

Det er vigtigt at opklare mekanismen ved voksenastmaen, 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 overfor 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, hvor bakteriecellevæggen stimulerer mastcellen og den basofile leukocyt til frigørelse af histamin. Muligvis er peptidoglykan i den bakterielle cellevæg ansvarlig herfor. Da peptidoglykan findes i både gram positive og gram negative bakterier, kunne dette forklare, hvorfor vidt forskellige bakterier frigør histamin. Isolerede peptidoglykaner og fragmenter fra bakteriens cellevæg har været genstand for nærmere undersøgelser, som inkluderer spaltning ved enzymer og kompetitiv hæmning med sukre, som indgår i peptidoglykanet. Disse undersøgelser viser, at peptidoglykan antageligt er ansvarligt for histaminfrigørelse induceret ved bakterier. Men også endotoksiner og lignende kunne tænkes at medvirke til histaminfrigørelsen. Derfor undersøges *Salmonella* og *Coli* lipopolysaccharider. Undersøgelserne tyder mod en direkte frigørelse af histamin, men i tilfælde hvor bakteriel allergi foreligger, kan disse lipopolysaccharider potensere histaminfrigørelsen. Under nærvær af serum finder vi, at lipopolysacchariderne kan frigøre histamin via komplementaktivering. Undersøgelserne synes således at vise, at bakterielle mekanismer ved voksenastma tyder på komplekse mekanismer.

Af særlig interesse er fundet, at forskellige bakterier kan potensere den allergiske histaminfrigørelse. Synergismen ses således, når celler fra græspollenallergiske patienter inkuberes med græspollen + bakterier (g+ eller g-), og visse bakterieprodukter, som pepti-

doglykan, kan erstatte bakterier. Denne effekt kunne måske være af betydning for den forværring, som ses i astmasygdommen under infektioner. Også virus er under mistanke. Vi finder således, at influenza A2 udøver en lignende synergisme, og mekanismen er genstand for nærmere undersøgelse.

Ved atopisk dermatitis tyder de foreløbige undersøgelser på, at der foreligger en sensibilisering overfor forskellige bakterier, idet disse bakterier frigør histamin ved en immunologisk (IgE-medieret) reaktion i modsætning til raske kontrolpersoner. Den immunologiske reaktion skyldes antageligt, at bakterier eller bakterielle komponenter penetrerer gennem de læderede hudområder og en lignende penetrering gennem tarmkanalen synes mulig. Disse fund kan måske bidrage til nye behandlingsmuligheder som kombinationsbehandling med antibiotika og antihistaminika. Vi har mistanke om, at visse membranændringer måske kunne blive et effektivt angrebspunkt for medikamentel behandling. Ændringer i cellemembranens sialinsyreindhold synes at modulere histaminfrigørelsen. Hvis allergiske patienter viser et ændret indhold, som afviger fra normale individer, kunne sialinsyren være af betydning for den cellulære hyperreaktivitet. En ny og enkel metode til klinisk brug er udviklet 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 (bakterielt 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.

Den nye metode har gjort det muligt at undersøge, om IgE-receptorfunktionen er fuldt udviklet hos nyfødte. Undersøgelserne har to formål, at undersøge IgE-receptorfunktionen ved allergi samt at undersøge, om metoden har prognostisk værdi med henblik på senere udvikling af allergiske sygdomme (P. Stahl Skov, C. Jensen, S. Norm).

2. Patofysiologi og farmakoterapi ved anstrengelsesudløst astma

Symptomerne ved anstrengelsesudløst astma ligner allergisk udløst astma, men IgE synes dog ikke at være involveret. Den tilgrundliggende patofysiologiske årsag er stadig ukendt. Blandt aktuelle hypoteser diskuteres udtørring og væskeafgivelse fra slimhinderne i bronkialtræet med sekundært udløst stimulering af irritantreceptorer, som hos disse patienter er indstillede på et lavere følsomhedsniveau end hos normale individer. Af interesse i denne sammenhæng er, at ca. 80 % af patienter med IgE-medieret astma også har anstrengelsesudløst astma. Det er for nylig vist, at adenosin, et nedbrydningsprodukt af ATP, som øges i blodet ved fysisk arbejdsbelastning, udløser astma ved inhalation hos astmapatienter, men ikke hos normale individer.

Anstrengelsesudløst astma er undersøgt hos en gruppe patienter udsat for kontrolleret arbejdsbelastning på løbende bånd. Herved har man undersøgt laktatdannelse, astmaanfaldets indflydelse på gentagen arbejdspræstationsevne, samt hvorvidt gentagen arbejdsbelastning fremkalder takyfykasi. De hidtil opnåede resultater viser entydigt, at astmaanfaldet først udløses, efter at arbejdsbelastningen er ophørt, at fornyet anstrengelse får astmaen til at ophøre, men at den atter indtræder, så snart arbejdspræstationen ophører. Som følge heraf vil anstrengelse normalt ikke begrænse disse patienters arbejdskapacitet, i hvert fald ikke under de forhåndenværende forsøgsbetingelser (successivt stigende arbejdsintensitet op til maksimal belastning). Resultaterne har også vist, at et beta-adrenergt farmakon forhindrer udløsning af anstrengelsesbetinget astma uden at påvirke arbejdspræstationsevnen, det være sig i positiv eller negativ retning. Undersøgelserne bidrager til forståelsen af de tilgrundliggende årsager og mulighederne for at forebygge anstrengelsesudløst astma, som hos et stort antal patienter udgør en alvorlig begrænsning i deres daglige tilværelse (B. Diamant i samarbejde med A. Bundgaard og A. Schmidt, Kommunehospitalet, Med.afd. 2).

3. Coenzym Q og adriamycins hjertetoksiske effekt

Adriamycin har en selektiv hjertetoksiske effekt, hvilket begrænser dets anvendelse som et cytostatikum i kliniken. I forbindelse hermed er interessen fokuseret på coenzym Q, en co-faktor i mitokondriernes ATP-genererende system. Dette enzym modvirker adriamycins toksiske effekt, hvilket har kunnet dokumenteres i kontrollerede kliniske undersøgelser. Mekanismen ved denne virkning undersøges på dyrkede foetale hjerteceller. Den foetale hjertecellemodel er forbedret ved hjælp af elutrieringscentrifugering hvad angår cellesuspensionernes renhedsgrad. Metoder til undersøgelse af ATP, fosfokreatin og laktatomsætning er etableret, således at den egentlige undersøgelse vedrø-

rende adriamycin og coenzym Q nu kan indledes. Samtidig er det hensigten at undersøge den spontane kontraktilitet hos individuelle celler i cellekulturerne ved hjælp af specielt udviklet videoudstyr for herigenem at kunne studere variationen af en funktionel parameter i forbindelse med biokemiske metaboliske forandringer. Modellen forventes også at kunne anvendes til undersøgelse af den toksiske effekt på hjerteceller af andre, adriamycin nærtstående stoffer (B. Diamant i samarbejde med E. Steiness, Farmakologisk Institut, Aarhus Universitet).

3.1 For yderligere at belyse adriamycins og andre antacykliners kardiotoxiske effekt undersøges, hvorvidt disse substanser frigør histamin hos mennesker. Der er i litteraturen fremkommet resultater, som viser, at dette er tilfældet med hensyn til rottemastceller, og dette er taget som indtægt for, at histaminfrigørelse lokalt i hjertet skulle kunne bidrage til at være den bagvedliggende årsag til den optrædende kardiotoxicitet. Histaminfrigørelse fra humane basofile granulocytter undersøges, og det planlægges endvidere, at udvide undersøgelserne til også at omfatte hudtests hos cancerpatienter, som skal påbegynde terapi med adriamycin (B. Diamant).

4. Natriuretiske hormoner ved væskeretentionstilstande

Organismens væskebalance reguleres gennem nyrenes natriumudskillelse, som styres via neuronale, hæmodynamiske og hormonale mekanismer. Ved en række forskellige sygdomme optræder der væskeophobning i organismen, som kan give anledning til ødemer, lungestase eller forhøjet blodtryk. Projektets formål er at undersøge betydningen af såkaldte natriuretiske (natriumudskillende) hormoner ved forstyrrelser i væskebalancen. En øget viden herom kan føre til nye behandlingsmuligheder ved væskeretentionstilstande.

Ved kronisk nyresvigt reduceres antallet af fungerende nyrekanaler drastisk; alligevel opretholdes natriumbalancen i lang tid gennem øget natriumudskillelse pr. nefron. Det er sandsynligt, at denne kompensation er styret af natriuretiske hormoner, og første del af projektet søger at afklare betydningen af disse for natriumbalancen i rotter med kronisk nyresvigt. Et nyligt opdaget natriuretisk hormon (»atrial natriuretisk faktor«, ANF) dannes i hjertets forkamre, hvorfra det afgives til blodet og føres til nyrene. Mængden af ANF i hjertets forkamre måles ved bioassay, idet forkammerekstrakt indsprøjtes i en anden rotte, hvis natriumudskillelse måles. Samtidig måles ANF i plasma ved radioimmunoassay. Et andet natriuretisk hormon (»endoksin«) er endnu ikke strukturoptklaret, men formodes at blive dannet i hjernen. Dette hormon måles ved bioassay på oprensede fraktioner fra plasma og urin (S. Christensen i samarbejde med E. Steiness, Farmakologisk Institut, Aarhus Universitet).

5. Diuretikas farmakodynamik

Diuretika øger nyrenes udskillelse af salt og vand og benyttes i stor udstrækning til behandling af væskeretentionstilstande og forhøjet blodtryk. I begyndelsen af en kronisk behandling øges urinudskillelsen, hvorved organismens væskemængde reduceres. Efter få dages behandling normaliseres urinudskillelsen igen som følge af væskeretinerende mekanismer, som ophæver diuretikas virkninger på nyrene. Diuretikas effekt er ofte nedsat ved sygdomme med væskeretention, og det er sandsynligt, at dette skyldes aktivering af sådanne natriumretinerende mekanismer. Projektets formål er at belyse tidsforløbet og mekanismerne bag forøgelsen af nyrenes natriumreabsorption under kronisk diuretikabehandling. En øget viden herom kan danne grundlag for en mere effektiv behandlingsstrategi ved væskeretentionstilstande.

Diuretikas virkninger undersøges i ubedøvede rotter under konstant diuretikainfusion. Såfremt den tabte væskemængde erstattes ved infusion af saltvand, observeres en konstant forøgelse af natriumudskillelsen; ved samtidig måling af inulin- og lithium-clearance kan hæmningen af natriumreabsorptionen i det proksimale og distale nefron måles kvantitativt. Såfremt den tabte væskemængde ikke erstattes, falder natriumudskillelsen i løbet af få timer igen til udgangsniveauet, og det er med forsøgsmodellen muligt at henføre denne natriumretention til ændringer i den glomerulære filtration og den proksimale og distale natriumreabsorption. Hidtidige forsøg med et kraftigt virkende diuretikum, furosemid, har vist, at natriumreabsorptionen stimuleres både proksimalt og distalt. I fortsatte undersøgelser belyses mekanismerne bag disse natriumretinerende faorer ved hjælp af farmakologiske stoffer med virkning på natriumreabsorptionen. I en anden forsøgsserie undersøges dosis-virkningsforholdet for furosemid med hensyn til hæmning af proksimal og distal reabsorption. Forsøgene vil blive efterfulgt af tilsvarende forsøgspatienter med væskeretention (S. Christensen i samarbejde med E. Steiness, Farmakologisk Institut, Aarhus Universitet).

6. Lithiums virkninger på nyrefunktionen

Lithium benyttes i behandlingen af manio-depressiv psykose, og i Danmark er omkring 10.000 patienter i kronisk lithiumbehandling, hvorfor langtidsvirkninger på de vitale organsystemer er af stor interesse. Projektets formål er at belyse forholdet mellem morfologiske og funktionelle påvirkninger af nyrene. Da der kun sjældent er indikation for nyrebiopsi hos lithiumbehandlede patienter, kan sådanne undersøgelser kun foretages med forsøgsdyr.

Vi har tidligere vist, at kronisk lithiumbehandling af rotter medfører karakteristiske morfologiske forandringer i det distale nefron og at disse forandringer er korreleret til diuresestigningen, som skyldes, at lithi-

um blokerer virkningen af det antidiuretiske hormon (ADH). Disse studier videreføres på elektronmikroskopisk niveau, idet man søger at identificere de nefronsegmenter og celletyper, som påvirkes af lithiumbehandling. Undersøgelserne kan give ny viden om ADH's cellulære virkningsmekanisme.

I andre forsøg undersøges lithiumbehandlings indflydelse på glomerulus kapslen og på mængden af interstitiet (fibrose). Ved behandling med lithium fra fødslen induceres glomerulære og markante interstitielle forandringer, som ledsages af nefrontab og kronisk nyresvigt. Det er dog stadig uafklaret, om lithiumbehandling hos patienter kan føre til kronisk nyresvigt (S. Christensen i samarbejde med P. D. Ottosen og S. Olsen, Århus Kommnehospital).

7. Den manio-depressive psykoses biologiske aspekter og lithiums og antidepressivas farmakologi

Vore forskningsmål er at bidrage til at klarlægge manio-depressive tilstandes biologi samt at belyse lithiums (Li) og polycykliske antidepressivas (AD) virkningsmekanismer – primært indflydelsen på neurohormonfølsom adenylat cyklases aktivitet samt at øge vor indsigt i de mekanismer, der regulerer funktionen af enzymet adenylat cyklase (AC).

Trods intensiv forskning er manio-depressive tilstandes grundlag stadig ukendt. De biokemiske ændringer er komplicerede og flere teorier har været fremsat de senere år. En af disse er, at en cerebral (hjerne) proces – den beta-adrenerge adenylat cyklase – spiller en afgørende rolle for sygdommens patogene- se, og at dette enzymssystem påvirkes, »direkte eller indirekte«, af de behandlingsformer, vi anvender i behandlingen af manio-depressiv psykose.

Talrige undersøgelser har været udført for at påvise Li's virkningsmekanisme, som stadig er ukendt. Det er sandsynligt, at Li påvirker et »ion site«, f.eks. for calcium og magnesium, som begge bidrager til at regulere talrige af hjernens funktioner, bl.a. AC.

Antidepressiva nedsætter efter kronisk behandling antallet af beta-adrenerge receptorer og dermed dannelsen af cyklisk AMP (cAMP) i hjernen. Lithium kan – afhængigt af plasmakonzentrationen – enten hæmme cAMP syntesen eller både hæmme dannelsen af cAMP og regulationen af receptoralantal.

Denne hypotese om en dysfunktion af beta-adrenerge AC-aktivitet ved depression og dens »normalisering« er også iagttaget ved behandling med monoaminoxidasehæmmere og ved elektrostimulation.

Adenylat cyklase består af 3 subunits. På celleoverfladen er placeret specifikke receptorer, som kan blokeres af hyppigt anvendte psykofarmaka, bl.a. neuroleptika, som blokerer aktiveringen af den dopaminfølsomme AC. Det er antageligt af stor patofysiologisk interesse, at antallet af receptorer kan tilpasse sig til såvel øget stimulation (der sker så en »down-regulation«) eller nedsat stimulation (f.eks. med reserpin,

neuroleptika), idet der så fremkaldes en »up-regulation« af enzymsystemet. Alkohol kan også øge antallet af visse receptorer.

Receptorerne er forbundet med koblingsproteiner, der har en intermediær placering mellem de udadrettede receptorer og den katalytiske enhed, der er lokaliseret på cellemembranens indside. Der er to koblingsproteiner, G_s , der formidler stimulering, og G_i , der hæmmer enzymet. G_s og G_i er afhængige af GTP, hvis koncentration reguleres af GTPase. G-proteinerne kan påvirkes af magnesium, rubidium (kan provokere mani og er muligvis antidepressivt), Li og vanadat. Når receptoren aktiveres, sker en konformationsændring af G_s resp. G_i , som aktiverer resp. hæmmer AC's katalytiske subunit, hvorved dannelsen af cAMP fra ATP reguleres. Den katalytiske subunit kan direkte aktiveres af mangan, calcium og magnesium via et divalent metalion- »site« og calcium endvidere via et kalciumbindende protein (calmodulin).

Funktionen af de nævnte subunits er afhængig af molekyler, der er nærtliggende i cellemembranen, bl.a. fosfolipider. Det intracellulære cAMP niveau er ikke alene afhængigt af funktionen af AC, men også fosfodiesteraser, der inaktiverer cAMP. Cyklisk AMP påvirker cellulære processer ved at aktivere specifikke proteinkinaser.

Ændringer i aktiviteten af de tre AC-subunits studeres ved specifikke bestemmelser (f.eks. måling af »basalaktiviteten«, af den fluorid-stimulerede aktivitet eller de hormon-stimulerede aktiviteter). Man kan separere de enkelte subunits, bestemme deres aktivitet, og efter en sådan separation rekombinere disse, så man igen får et intakt system.

7.1 Undersøgelser af lithiums og antidepressivas indflydelse på dyrkede neuroner og glia

Behandling med antidepressiva (AD) og lithium (Li) modificerer som nævnt antal og funktion af cerebrale beta-adrenerge receptorer, men mekanismerne herfor er ukendte.

Det har været antaget, at ændringer i præsynaptisk regulation af noradrenalin-koncentrationen i synapsen er af betydning for reduktionen i postsynaptiske beta-adrenerge receptorer's antal/funktion.

En støtte for antagelsen af, at præsynaptisk regulation af noradrenalin ikke er altafgørende for AD's virkning på beta-receptorer, kommer fra fundet af, at kronisk behandling af dyrkede gliaceller med amitriptylin reducerer funktionen af gliacellernes beta-receptorer målt som cAMP dannelse.

I sådanne kulturer er det muligt at undersøge Li's og AD's direkte effekt på beta-receptorer og at differentiere mellem deres effekt på neuroner og glia, idet det er muligt at langtidsbehandle kulturer af cerebrale neuroner og astroglia fra mus med Li og AD.

Der bestemmes antallet af beta-adrenerge receptorer i cellerne samt disses funktion, idet der måles 3H -

dihydroalprenololbinding til beta-receptorerne og isoprenalin-stimuleret cAMP dannelse.

Undersøgelser af kroniske psykofarmakaeffekter på dyrkede celler er en endnu lidet anvendt, men vigtig metodik for forståelsen af disse farmakas virkningsmekanismer (A. Geisler i samarbejde med A. Schousboe, Biokemisk Institut A, Københavns Universitet).

7.2 Undersøgelse af lithiums indflydelse in vitro og vivo på GTP-regulation af hormonal aktivering af cerebral adenylat cyklase

GTP har som nævnt en afgørende betydning for hormonal aktivering af AC, idet GTP ved binding til koblingsproteinerne har 3 effekter: 1) ændrer receptorbindingen fra høj-affinitet til lav-affinitet, 2) potentiiserer hormonal stimulation af AC og 3) har en selvstændig aktiverende effekt. GTP's effekter »slukkes« ved nedbrydning af enzymet GTPase.

Især pkt. 3 kan være et angrebepunkt for Li, som ved at øge GTPase aktiviteten vil hæmme hormonstimuleret AC-aktivitet, hvilket er vist i mange forsøg og væv. Vi har fundet, at Li hæmmer den GTP-afhængige hormonstimulation, men resultaterne har været noget inkonsistente – antagelig fordi vi har anvendt en urensset membranfraktion. Vi anvender nu »oprensende« cellemembraner befriet for endogent GTP, hvorved optimale forsøgsbetingelser for at vurdere GTP's indflydelse på AC-aktiviteten og Li's indflydelse herpå opnås (A. Geisler i samarbejde med professor T. Stojanovic, Beograd, Jugoslavien).

7.3 Forstærket og hurtigere antidepressiv effekt ved kombineret behandling med imipramin og mianserin

Effekten af behandling af depressive patienter har hidtil taget ca. 4 uger.

Der er teoretiske (og enkelte kliniske) holdepunkter for, at et hurtigere behandlingsresultat kan opnås ved at kombinere 2 antidepressiva med forskellige virkningsmekanismer. To antidepressiva, imipramin og mianserin, har forskellig farmakologisk profil, og det er sandsynligt, at de i kombination forstærker hinandens antidepressive effekt.

Støtte herfor har vi opnået ved dyreeksperimentelle forsøg. Behandles rotter alene med imipramin, kræves 2-4 ugers behandling, inden man opnår en reduktion i antallet af cerebral beta-adrenerge receptorer og deres funktion. Rotter behandlet med en kombination af imipramin og mianserin udviklede de samme receptorrændringer i løbet af 4 dage, hvilket kan tyde på en hurtigere indsættende antidepressiv virkning hos patienter, der får denne kombinationsbehandling. Denne behandling er nu igangsat på en gruppe depressive patienter.

På Farmakologisk Institut bestemmer vi α_2 -adrenerge receptorer i blodplader fra de behandlede patienter og patienter i en kontrolgruppe (A. Geisler, R. Klysner i samarbejde med overlæge P. Bech, Psyki-

atrisk afd. P, Frederiksborg Amts Centralsygehus, Hillerød).

7.4 *Lithiums indflydelse på alkohols aktivering af adenylat cyklase og dets effekt på membranfluiditet*

Alkohol (ethanol) har indflydelse på cerebrale funktioner, men dets molekulære virkningsmekanisme(r) er ukendt(e). Dyreeksperimentelle undersøgelser har vist, at ethanol øger den cerebrale AC-aktivitet, antageligt ved at øge cellemembranens fluiditet (»flydende« egenskaber som er afhængige af fosfolipider).

Nye kliniske undersøgelser taler for, at Li-behandling kan reducere ethanols berusende effekt og mindske alkoholtrangen hos alkoholmisbrugere. På denne baggrund er det af interesse at undersøge Li's og ethanols interaktion på AC-aktivitet og membranfluiditet.

Vi har fuldført en in vitro undersøgelse på humane leukocytter og fundet, at alkohol dosisafhængigt øger den ustimulerede aktivitet såvel som den hormonstimulerede AC-aktivitet. Denne øgede enzymaktivitet hæmmes af høje Li-koncentrationer in vitro, men dette skyldes antageligt, at Li trænger langsomt ind i leukocytter.

Denne undersøgelse efterfølges nu af en in vivo undersøgelse på kroniske alkoholister og Li-behandlede patienter.

Lignende undersøgelser er påbegyndt i vævssnit fra rottehjerne. Vi har vist, at rottehjerne er mere følsom for alkohol, idet lavere koncentrationer af alkohol øger AC-aktiviteten i højere grad end i leukocytter. Vi har også vist, at en lignende effekt kan fremkaldes af visse fosfolipider. Når disse undersøgelser er afsluttede, vil vi foretage direkte måling af membranfluiditet efter tilsætning af ethanol respektive Li samt disse to stoffer i kombination på hele hjerner og hjerneslice.

Disse undersøgelser taler for, at Li virker membranstabiliserende – muligvis ved, at der i membranen dannes »stiffened water« (A. Geisler i samarbejde med læge Lone Jørgensen, Rigshospitalet).

7.5 *Vanadium: a) stimulerende effekt på adenylat cyklase, b) interaktion med lithium*

Vanadium er et sporstof i vor organisme, hvor dets fysiologiske rolle er ukendt. Det kan regulere funktionen af en række enzymer, bl.a. AC, som ved en ukendt mekanisme aktiveres af vanadium. Vanadium er yderligere af interesse for vor forskning, idet flere undersøgelser har vist et øget vanadiumindhold hos manio-depressive patienter – både i syg og rask fase. Vi har foreløbig vist, at vanadium dosisafhængigt stimulerer AC, samt at dets effekt er additiv med effekterne fluorid og GTP, hvoraf kan sluttes, at vanadium påvirker G_s -proteinet.

Lithiums effekt in vitro og in vivo på vanadatsstimuleret AC-aktivitet er nu afklaret, idet Li ikke påvirker det »vanadium-følsomme« »site«. Undersøgelsen har medvirket til at lokalisere det sted, hvor Li udøver

sin inhibitoriske virkning på AC (A. Geisler i samarbejde med stud.med. Eva Christiansen).

7.6 *Lithiums og antidepressivas direkte indflydelse på adenylat cyklases koblingsprotein og katalytiske subunit*

For at lokalisere »stedet« hvor Li – og måske AD – hæmmer AC, har vi med en særlig metodik (gelfiltrering m.v.) kunnet separere G_s -unit og C-unit. Vi er således i stand til at analysere, om de nævnte farmaka direkte og efter kronisk behandling påvirker den ene – eller måske begge – subunit(s). Dette muliggøres ikke alene ved, at de to subunits er isolerede, men også fordi vi kan påvirke de enkelte subunits med specifikke aktivatorer.

Især er vi interesserede i de nævnte farmakas indflydelse på konformationsændringer af C-unit. Dette protein kan aktiveres specifikt med magnesium, mangan, kalcium-calmodulin og forskolin.

Vi kan også rekombinere de adskilte G-units og C-units, så vi er i stand til at belyse Li's og antidepressivas effekter på G-unit-C-unit-komplekset. Vi har nu vist, at Li modvirker magnesiums aktiverende effekt på adenylat cyklases katalytiske del. Igangværende undersøgelser skal belyse denne proces's specificitet samt om denne effekt kan påvises efter kronisk Li-behandling (A. Geisler i samarbejde med cand.scient. Arne Mørk).

7.7 *Andre undersøgelser*

Endvidere undersøges effekten af kombinationsbehandling med imipramin og lithium på adenylat cyklase, imipraminbehandlings indflydelse på substans P-receptor og lithiums indflydelse på interaktionen mellem $GABA_B$ og noradrenerge receptorfunktioner (sidstnævnte undersøgelse i samarbejde med cand.med. Helle Bossen).

8. *Smertestillende lægemidlers farmakologi*

Studiet af de smertestillende lægemidlers farmakologi har til formål at forbedre behandlingen af patienter med akutte og kroniske smerter.

Selvom der i de senere år er udviklet adskillige syntetiske lægemidler med morfinlignende virkning, er morfin stadig et af de mest anvendte smertestillende midler.

En nylig afsluttet kliniske undersøgelse har vist, at nyrefunktionen ikke spiller nogen rolle for morfins elimination, men at der sker betydelig akkumulation af morfins metabolitter ved nedsat nyrefunktion. Igangværende undersøgelser har til formål at studere morfinmetabolitternes eventuelle aktivitet. De foreløbige resultater viser, at morfin-6-glukuronid har høj affinitet til opioidreceptoren (C. Broen Christensen i samarbejde med Lars Nellemann Jørgensen).

8.1 Et andet projekt har til formål at måle udskillelsen

af morfin i modermælk hos ammende kvinder, der efter operative indgreb har fået morfin (C. Broen Christensen i samarbejde med Vibeke Feilberg, Anæstesi-afdelingen, Københavns Amts Sygehus i Herlev).

9. Organiske opløsningsmidlers neurotoksiske effekt

Som følge af det store forbrug af organiske opløsningsmidler og den stigende erkendelse af deres neurotoksiske effekter sigter følgende projekter imod:

1) at finde biokemiske og morfologiske ændringer, som kan forklare de neurologiske symptomer, der observeres efter erhvervsmæssig anvendelse af organiske opløsningsmidler.

2) på grundlag af de fundne ændringer at udvikle en metode, hvormed man på kort tid og med et lille ressourceforbrug kan afgøre, om et stof er neurotoksisk.

9.1 Toluens effekt på nervecellemembranens lipidsammensætning

Tidligere undersøgelser har vist ændringer i nervecellemembranens lipidsammensætning efter længere tids eksposition med f.eks. alkohol og anæstetisgasser. Lipidsammensætningen og fedtsyresammensætningen i fosforlipiderne bestemmes i nervæv fra rotter, der har inhaleret toluen 12 timer dagligt i en koncentration på 500 ppm i op til 18 måneder.

9.2 I samarbejde med lektor, dr.med. H. Diemer, Neuropatologisk Institut undersøges for mulige morfologiske ændringer i hjerner fra rotter eksponeret som angivet i 9.1. De foreløbige resultater tyder ikke på, at toluen giver morfologiske ændringer i hjernen.

9.3 Toluens kroniske effekt på nervecellemembranens ATPase-aktivitet

Da toluen opløses i nervecellemembranen, sker der sandsynligvis også ændringer i ATPase-aktiviteten. Længere tids eksposition med toluen kan derfor tænkes at medføre adaptive ændringer i membranlipid-indholdet og dermed i ATPase-aktiviteten. Der gennemføres derfor et projekt, hvor toluens effekt på ATPase-aktiviteten bestemmes i op til 1½ års eksposition med 500 ppm. Foreløbige resultater tyder kun på en akut effekt af toluen.

9.4 Alkohols potensering af toluens effekt på nervecellemembranens ATPase-aktivitet

Da etanol vides at potensere effekten af CNS-aktive farmaka, og da opløsningsmiddelskadede udviser alkoholintolerance, gennemføres et projekt, hvor etanols mulige potensering af tolueneffekten på nervecellemembranens ATPaser undersøges.

9.5 Toluens kinetik ved langtids-eksponering

På grund af sin lipofile karakter vil toluen akkumuleres i organismen. Da den skadelige effekt må forventes at stå i forhold til mængden af toluen i organismen, er

det væsentligt at vide, hvorledes toluens kinetik er. Toluen metaboliseres i leveren, og der er tale om selv-induktion, men der vides intet om, i hvor stor udstrækning kinetikken påvirkes af induktionen. Derfor gennemføres et projekt, hvor toluens kinetik undersøges efter eksposition i op til 6 måneder. Toluennmængden bestemmes i blod, fedtvæv og hjernevæv.

I de nævnte undersøgelser har ekspositionen af rotterne været 500 ppm toluen i 12 timer dagligt i op til 18 måneder. Da der er fremkommet teorier om, at hjerne-skader ikke fremkommer som følge af en påvirkning med lav, konstant koncentration af opløsningsmidler, men skyldes udsættelse for kortvarende påvirkninger med høje koncentrationer, gentages undersøgelserne 9.1.-9.5 med rotter udsat for op til 3000 ppm toluen i korte perioder, men sådan at døgnbelastning bliver den samme. I lighed med tidligere forsøg vil kalciumoptagelsen i synaptosomer også blive undersøgt under den nye ekspositionsform.

9.6 Organiske opløsningsmidlers effekt på nervecellemembranens fluiditet

På grund af nervecellemembranens lipofile egenskaber kan opløsningsmidler opløses i membranen. Tidligere undersøgelser viser, at dette medfører ændringer i membranens fluiditet. Under normale omstændigheder bestemmes denne af forholdet mellem krystallinske lipider (kolesterol og mættede fosforlipider) og flydende lipider (umættede fosforlipider). Opløses organiske opløsningsmidler i membranen, ændres denne balance. Membranens normale funktion ændres, hvis fluiditeten ændres, og det er også blevet vist, at der indtræder adaptive ændringer i lipidsammensætningen, hvis membranen optager opløsningsmidler (etanol). For at afklare dette problem for andre opløsningsmidlers vedkommende gennemføres et projekt, hvor hyppigt anvendte opløsningsmidlers akutte og toluens kroniske effekt på nervecellemembranens fluiditet undersøges. Undersøgelsen gennemføres ved hjælp af polarisationsfluorimetrik.

9.7 Toluens effekt på hanrottens fertilitet

Ved lægelig kontrol af opløsningsmiddeleksponerede arbejdere har flere af de undersøgte klaget over nedsat frugtbarhed og seksuel aktivitet. For at efterprøve dette gennemføres en undersøgelse af hanrottens fertilitet under langvarig tolueneksposition (jfr. 9.1.-9.5). Undersøgelsen omfatter sæd kvalitetskontrol, morfologiske ændringer i testiklerne og ændringer i den overordnede hormonbalance (FSH, LH). Projektet gennemføres (i samarbejde med lic.scient. Jens Erik Jølnes, Arbejdsmiljøinstituttet).

9.8 Organiske opløsningsmidlers effekt in vitro på nervecellemembranens ATPaser

Nervecellemembranens ATPase systemer er væsentlige for opretholdelsen af normal stimulatorisk funk-

tion. ATPaserne er lipoproteiner og kræver tilstedeværelsen af specifikke fosfolipider for at kunne fungere. Der er da også påvist ændringer i ATPase-aktiviteten i nerveceller fra rotter, der er blevet behandlet med etanol og halotan. Da ATP-aserne er membranpenetrerende enzymer, er deres aktivitet stærkt afhængig af normal membranstruktur. Etanols og halotans effekt antages også at skyldes en opløsning i membranen med deraf følgende strukturelle ændringer. Da man i industrien agter såvidt muligt at erstatte andre opløsningsmidler med alkoholer, gennemføres et projekt, hvor alkoholders effekt på ATPase-aktiviteten sammenlignes med andre hyppigt anvendte opløsningsmidlers effekt. De foreløbige resultater tyder på, at apolære stoffer stimulerer, mens amfile stoffer som højere alkoholer har en kraftig hæmmende effekt (S. Edelfors, A. Ravn-Jensen).

10. Toksikologiske undersøgelser

Toksikologiske egenskaber af blandinger af bekæmpelsesmidler med forskellige eller lignende toksikologiske egenskaber. Når insektmidler, ukrudtsmidler, svampemidler o.l. udbringes på samme afgrøder, opstår risiko for øget og ændret giftighed udover det, som de enkelte midlers egen giftighed kan forårsage. Dette vil blive nærmere undersøgt i modelforsøg (J. Schou).

10.1 I forbindelse med forskerrekruiteringsordningen ved Københavns Universitet er der i foråret 1986 ansat en adjunkt og en lektor indenfor området miljømedicin og toksikologi. Hovedvægten i dette forskningsprogram er på organismens evne til at omdanne xenobiotika, hvorved forstås stoffer, som optages og omdannes i organismen uden at indgå i energistofskiftet. For et overvejende antal xenobiotika er toksiske effekter ikke knyttet til en direkte toksisk effekt på stofferne selv, men til giftige omdannelsesprodukter. I denne sammenhæng er leveren det mest interessante organ, idet de fleste af omdannelserne finder sted der.

Der arbejdes på videreudvikling af metoder til måling af omverdensfaktors påvirkning af leverens evne til at omsætte xenobiotika hos mennesker, hos forsøgsdyr samt i in vitro systemer, herunder isolerede hepatocytter. I samarbejde med Medicinsk afdeling A, Rigshospitalet udføres udvikling af analyseteknikker til måling af leverens evne til at afgifte giftige omdannelsesprodukter hos mennesker (glutathionsyntese). I samarbejde med Medicinsk afdeling F, Københavns Amts Sygehus i Gentofte undersøges indflydelsen af faktorer i arbejdsmiljøet og daglige vaner på leverens evne til at omsætte xenobiotika (S. Loft, H. Enghusen Poulsen).

11. Medico-teknisk forskning

Lufttræskatetre med ballon til tætning mod lufttræets væg anvendes normalt under anæstesi til kirurgiske

indgreb. Der er foretaget sammenlignende undersøgelser af to konventionelle katetre og det nyudviklede NL-kateter med automatisk trykregulation af ballonen. Der er undersøgt lungefunktion før og efter anæstesi, kateterlæsioner iagttaget med fleksibelt fiberbronkoskop, om ballonen beskytter mod aspiration i lungerne og patienternes subjektive gener (N. Lomholt i samarbejde med O. Petring, B. Adelhøj, N. O. Pedersen og M. Lundberg, Anæstesiafdelingen, KH, København).

11.1 Kirurgiske engangssugekatetre virker ofte ikke tilfredsstillende. Der er foretaget undersøgelser af deres udformning i forhold til effektivitet og vævsbeskadigelse for at udforme en mere hensigtsmæssig konstruktion (N. Lomholt).

11.2 Udvikling af arterielle trykmålskatetre og venøse katetre til implantation på rotter i forbindelse med undersøgelse af hæmodynamiske, renale og hormonale ændringer under udvikling af hjerteinsufficiens hos rotter (N. Lomholt i samarbejde med E. Steiness, O. Mølskov Bech, Farmakologisk Institut, Aarhus Universitet).

11.3 Undersøgelse af det implanterbare og resorberbare polyglactins virkning på væv ved implantation på kaniner (N. Lomholt i samarbejde med C. Friemodt-Møller, KAS Gentofte).

12. Klinisk-farmakologiske undersøgelser

12.1 De klinisk-farmakologiske undersøgelser af 5-aminosalicylsyre (5-ASA) fortsætter med en undersøgelse af en »slow release« administrationsform ved inflammatorisk tarmsygdom. En delprojekt omfatter et større kontrolleret multicenter studie af Crohn's sygdom i tyndtarm, andre virkningen ved rektale indhældninger samt penetrationsforholdene i tarmslimhinden. 5-ASA's virkning på koagulationsforholdene indgår yderligere (E. Hvidberg i samarbejde med diverse kliniske afdelinger).

12.2 Endvidere fortsættes undersøgelser over glukokortikoiders kinetik og immunsupprimerende effekt (mitogenstimulerende lymfocytter) under cyklosporinbehandling og nyretransplantation. Yderligere er man i gang med at undersøge neuroleptikas antimikrobielle virkninger, specielt med henblik på stereospecificitet. Endelig undersøges proguanil og metaboliters kinetik på mennesker i relation til virkning (malaria o.a. effekter) (E. Hvidberg i samarbejde med diverse kliniske afdelinger).

Redaktionsvirksomhed:

Jens Schou er redaktør af Pharmacology & Toxicology, tidligere Acta pharmacologica et toxicologica og Associate Editor af Pharmacological Reviews samt af

Toxicology and Industrial Health, samt medredaktør af Alfred Benzon Symposium Serie: Drug Receptors and Dynamic Processes in Cells, Munksgaard, Kbh. 1986.

Eigill Hvidberg er i redaktionskomitéerne for Pharmacology & Toxicology og European Journal of Clinical Pharmacology samt chefredaktør af Lægeforeningens Medicinfortegnelse.

Arne Geisler og Svend Norn har været medredaktør af Alfred Benzon Symposium Serie: Drug Receptors and Dynamic Processes in Cells, Munksgaard, Kbh. 1986.

Anden virksomhed:

Jens Schou er medlem af EF's videnskabelige udvalg for kosmetologi og formand for P. Carl Petersens fonds bestyrelse samt kasserer for International Union of Toxicology.

Eigill Hvidberg er medlem af Lægeforeningens lægemiddeludvalg, Sundhedsstyrelsens registreringsnævn, medicintilskudsnævn og informationsnævn samt formand for Rigshospitalets lægemiddelkomité.

Arne Geisler har været medlem af fagstudienævn II og fakultetsstudienævn.

Svend Edelfors er medlem af styringsgruppen for læreanstaltnes fælles miljøkursus og civilforsvarsstyrelsens udvalg vedrørende kemikalieuheld.

Niels Lomholt er formand for Dansk Standardiseringsråds udvalg for anæsthesieapparatur samt formand for Dansk anæsthesiologisk selskabs standardiseringsudvalg.

Gæster:

Professor Tomislav Stojanović, Institute of Biochemistry, School of Medicine, University of Belgrade, Jugoslavien i 3 måneder.

Publikationer:

Andersen, H.B., Christensen, C.B., Findlay, J.W.A., Jansen, J.Å.: Pharmacokinetics of intravenous intrathecal and epidural morphine and fentanyl in the goat. Acta Anaesthesiol Scand Vol. 30, s. 393-99, Stockholm 1986.

Christensen, C.B.: Medikamenter smertebehandling. Tandlægebladet Vol. 90, Nr. 4, s. 166-72, København 1986.

-, Klysner, R., Geisler, A.: Long Term Treatment with Nomifensine or Lithium Does Not Change ³H-Naloxone Binding to Opioid Receptors in Rat Brain. Acta pharmacol et toxicol Vol. 59, s. 158-60, København 1986.

Christensen, S., Ottosen, P.D.: Lithium-induced uraemia in rats: Survival and renal function and morphology after one year. Acta pharmacol et toxicol 58, s. 339-47, København 1986.

-, Steiness, E., Christensen, H.: Tubular sites of furosemide natriuresis in volume-replaced and volume

depleted conscious rats. J. Pharmacol Exp. Ther 239, s. 211-18, Baltimore 1986.

Diamant, B.: Mechanisms of drug development. Drug Receptors and Dynamic Processes in Cells. Alfred Benzon Symposium 22, Jens S. Schou, Arne Geisler, Svend Norn (eds), s. 9, København 1986.

-, Effect of Adriamycin^R on heart and skeletal muscle Coenzyme Q (CoQ₁₀) in man. Biomedical and clinical aspects of coenzyme Q Volume 5, Jan Karlsson, Karl Folkers, Hans Åstrum, Eva Jansson, Bengt Pernow, Håkan Mellstedt, Bertil Diamant, Y. Yamamura, s. 5, Amsterdam, New York, Oxford 1986.

Ebbesen, F., Stahl, P.S., Jensen, C., Norn, S., Søndergaard, J.: Basophil Histamine Release in Cord Blood: Regulatory Role of IgE. Allergy 41, s. 562-67, København 1986.

Geisler, A., Mørk, A., Klysner, R.: Influence of lithium and other metal ions on adenylate cyclase activity. Drug Receptors and Dynamic Processes in Cells, Jens S. Schou, Arne Geisler, Svend Norn, s. 302-18, København 1986.

-, Klysner, R.: Buspirone – a new non-benzodiazepine anxiolytic drug. Nord. Psyk. T 40, s. 441-44, Oslo 1986.

Grosman, N.: Binding of compound 48/80 by isolated rat mast cells in connection with histamine release. Int. Archs Allergy appl. Immun. 80, s. 139-44, Basel 1986.

-, Effect of TMB-8 on histamine release from isolated rat mast cells. Int. Archs Allergy appl. Immun. 79, s. 253-58, Basel 1986.

Jensen, C., Dahl, B.T., Norn, S., Skov, P.S.: Enhancement of histamine release from human basophils pretreated with different sialidases. Agents and Actions 18, s. 499-503, Basel 1986.

-, Henriksen, U., Dahl, B.T., Skov, P.S., Norn, S.: Influence of Neuraminidase and N-Acetylneuraminic Acid on Basophil histamine release in Vitro. Allergy 41, s. 151-56, 1986.

Klysner, R., Geisler, A.: Ligand binding to beta-adrenergic receptors after treatment with mood-modifying drugs. Drug Receptors and Dynamic Processes in Cells, Jens S. Schou, Arne Geisler, Svend Norn, s. 350-59, København 1986.

Loft, S., Døssing, M., Poulsen, H.E., Sonne, J., Olesen, K.L., Simonsen, K., Andreasen, P.B.: Influence of dose and route of administration on disposition of metronidazole and its major metabolites. Eur J Clin Pharmacol 30, s. 467-73, Berlin 1986.

Lomholt, N., Petring, O.U., Adelhoff, B., Jensen, B.N., Pedersen, N.O.: Prevention of silent aspiration due to leaks around cuffs of endotracheal tubes. Anesthesia and Analgesia Juli, s. 777-80, Cleveland, Ohio, Usa 1986.

Norn, S., Skov, P.S., Jensen, C.: Infektioner og astma. Nordisk Medicin s. 147-50, København 1986.

- , Skov, P.S., Jensen, C., Espersen, F., Jarløv, J.O., Koch, C.: Bacteria and their products release histamine and potentiate mediator release: new aspects in airway diseases. *Eur. J. Respir Dis* 69, s. 230-34, København 1986.
- , Bæk, L., Jensen, C., Skov, P.S., Permin, H., Jarløv, J.O., Koch, C.: Influence of Bacterial Endotoxins on Basophil Histamine Release Potentiation of Antigen- and Bacteria-Induced Histamine Release. *Allergy* 41, s. 125-30, København 1986.
- , Jensen, C., Dahl, B.T., Skov, P.S., Bæk, L., Permin, H., Jarløv, J.O., Sørensen, H.: Endotoxins release histamine by complement activation and potentiate bacteria-induced histamine release. *Agents and Actions* 18, s. 149-52, Basel 1986.
- , Skov, P.S., Jensen, C., Espersen, F., Bøg-Hansen, T.C., Koch, C., Permin, H.: Lectin-Mediated Reactions in Bacterial Histamine release: A New Mechanism in Bronchial Asthma. Drug receptors and dynamic processes Alfred Benzon Symposium 22, J.S. Schou, A. Geisler, S. Norn (eds), s. 228-41, København 1986.
- , Skov, P.S., Jensen, C., Koch, C., Heilmann, C., Høyer, H., Dickmeiss, E., Valerius, N.: Activation of histamine release by staphylococcus aureus in the hyper-IgE syndrome. Primary Immunodeficiency Diseases, M. M. Eibl, F. S. Rosen (eds), s. 333-36, Amsterdam, New York 1986.
- Ottosen, P.D., Nyengard, J.R., Olsen, T.S., Christensen, S.: Interstitial focal fibrosis and reduction in proximal tubular length in adult rats after Lithium treatment. *Acta path. microbiol. scand. Sect. A* 94, s. 401-03, København 1986.
- Schou, J.S.: Dextropropoxyfen. The killer drug. *Praktisk Lægemiddelinformation* 7, s. 1-2, København 1986.
- , Drug- induced disorders of muscular function. *Iatrogenic Diseases*, P. F. D'arcy, J. P. Griffin, s. 527-52, Oxford, New York, Tokyo 1986.
- , Drug-induced disorders of the temperature regulation. *Iatrogenic Diseases*, P. F. D'arcy, J. P. Griffin, s. 782-91, Oxford, New York, Tokyo 1986.
- , Rasmussen, F.: Obituary, Svend Dalgaard-Mikkelsen. *Acta pharmacol. et toxicol* Vol. 59, No. 4, s. 257-58, København 1986.
- Schou, J.S.: Pharmacology and Toxicology. *Acta Pharmacol et Toxicol* Vol. 59, 5, s. 337-38, København 1986.
- Schou, J.S., Kvorning, S.A., Halder, R.M.: Skin pharmacology. *Pharmacology in medicine: principles and practice*, S.N. Pradhan, R.P. Maickel, S.N. Dutta, s. 718-33, Bethesda Maryland 1986.
- Skov, P.S., Jensen, C., Norn, S., Mosbech, H., Nolte, H.: Regulatory Role of Cell-Bound IgE on Histamine Release. Drug receptors and dynamic processes in cells. Alfred Benzon Symposium 22, J.S. Schou, A. Geisler, S. Norn (eds), s. 245-54, København 1986.

Sven Edelfors

Mikrobiologi

Institut for medicinsk Mikrobiologi

Historie:

I 1910 flyttede professor i almindelig patologi Carl Julius Salomonsen med sit universitetsinstitut ind i en nyopført bygning på Juliane Maries Vej 22, hvor det stadig har til huse – siden 1967 under navnet Institut for medicinsk Mikrobiologi.

I de følgende årtier udfoldede der sig en betydelig videnskabelig forskning på instituttet, som gav sig udslag dels i en imponerende række artikler og afhandlinger, dels i oprettelsen af flere datterinstitutter. Som en følge heraf og af den kraftige vækst i det mikrobiologiske fagområde, specielt inden for den kliniske bakteriologi, virologien – herunder den kliniske virologi – immunologien og immunpatologien, blev moderinstituttets arbejdsområde kort efter Mogens Volkerts overtagelse af professoratet i 1965 ændret til medicinsk mikrobiologi.

I slutningen af 60'erne gennemgik instituttet en omfattende modernisering med fornyelse af apparaturparken og udvidelse af medarbejderstaben, og i de næste 16 år blev der inden for de ovennævnte grenspecialer drevet en forskning, der påkaldte sig betydelig international anerkendelse (for yderligere historiske oplysninger henvises til Årbog 1984). Fra instituttet er der siden da udgået 12 disputater, og 9 videnskabelige medarbejdere har opnået chefstillinger ved andre laboratorier.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 10.

Professor: stillingen ubesat.

Lektorer: Kurt Berg, Hanne Colding, Bente Langvad Hansen, Allan Hornsleth, Lise Lundberg, Ole Marker, Bodil Norrild, Ib Rode Pedersen, O. P. Settnes.

Adjunkt: Allan Randrup Thomsen.

Orlov: Vibeke Thamdrup Rosdahl, Per Chr. Grauballe.

Kandidatstipendiat: Christence Stubbe Teglbjerg.

Forskningsstipendiat: Anne Marina Sebbelov.

Scholarstipendiat: Connie L. Johannesen.

Ekstern lektor: Niels Høiby.

TAP: Antal årsværk: 18.

K. H. Andersen, G. T. Andersen, C. Bertelsen, I. Emborg, C. Hansen, H. Heiligstadt, B. Hershøj, I. L. Hjort, B. Hoff-Clausen, I. M. Hüffeldt, B. Jensen, G. Jønson, B. Larsen, P.-E. Larsen, G. Metzsch, J. Møller, D. Petersen, G. E. Rasmussen, B. H. Simonsen, B. Snedkov, H. Spanggaard, K. Thommesen, B. Vangedal, B. Winkel.

4 praktikanter, 1 langtidsledig. Orlov: C. J. Nielsen, M. Lüneborg Nielsen. Fratrådt: E. Hansen, K. Vil-

ting, Bodil Hansen. Reallokeret: R. S. Nielsen, I. L. Nielsen.

Forskningsvirksomhed:

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 – mykologi (læren om sygdomsfremkaldende svampe), parasitologi (læren om patogene orme og andre parasitter, f.eks. malariaparasitten), infektionskemi incl. molekylærbiologi (læren om de molekylære processer i både mikroorganismerne og værtsorganismen). Hertil kommer som en del af immunologien tumorimmunologi, klinisk immunologi og transplantationsimmunologi (forskningen for de to sidstnævnte vedkommende foregår på Rigshospitalet). Hver af disse discipliner er så omfattende, at de i størrelse kan sammenlignes med fag, der i udlandet har selvstændige institutter; også de mindre specialer inden for det mikrobiologiske fagområde kan fuldtud sidestilles med andre selvstændige fag.

Mikrobiologien er som følge af sit store omfang blevet af fundamental betydning ikke alene for bekæmpelsen af infektionssygdomme, men også for behandlingen af en lang række alvorlige sygdomme. Ca. en trediedel af de patienter, der søger de praktiserende læger, lider af sygdomme, der helt eller delvis har en mikrobiologisk årsag, og infektionernes betydning for hospitalspatienter er velkendt.

På Institut for medicinsk Mikrobiologi er forskningsaktiviteterne i bred forstand koncentreret om fagets tre hoveddiscipliner. Inden for disse, samt inden for det mindre speciale medicinsk parasitologi, er hovedvægten rettet, dels mod mere klinisk prægede forskningsaktiviteter, dels mod mere teoretiske basalvidenskabelige problemer. Vi anser det for meget vigtigt, at medicinsk mikrobiologi som et paraklinisk 2. dels fag til stadighed beskæftiger sig med spørgsmål, der belyses ad basalvidenskabelig vej, men som samtidig har et klart klinisk sigte. Dette betragter vi som en overordentlig væsentlig baggrund for undervisningen.

Institut for medicinsk Mikrobiologi har i de senere år haft en betydelig afgang af videnskabelige medarbejdere, der har opnået slutstillinger på andre institutioner inden for sundhedssektoren. Siden 1980 har således 11 medarbejdere af denne kategori forladt instituttet, og kun 1 af de vakante stillinger er blevet genbesat. En så voldsom stabsreduktion har naturligt nok svækket flere velfungerende forskergrupper, og en kraftig styrkelse af de tre hoveddiscipliner såvel i personale- som bevillingsmæssig henseende må derfor anses for altafgørende for instituttets fremtid. På samme måde har reduktionerne også i vidt omfang ramt vitale TAP-funktioner ved instituttet.

1. Bakteriologi

1.1 Nyrefunktionen hos nyfødte børn under behandling med kontinuerlig intravenøs infusion af ampicillin og aminoglykosider

For at undersøge om kontinuerlig intravenøs infusion af aminoglykosider er mere nyretoksisk end intermitterende indgift, bestemmes enzymaktiviteten af alanin-aminopeptidase og n-acetyl-glykosaminidase i børnenes urin (Hanne Colding i samarbejde med Neonatalafdelingen, Rigshospitalet).

1.2 Behandling af nyfødte børn med kontinuerlig intravenøs infusion af ampicillin

Over en 10-årig periode undersøges behandlingseffekten af kontinuerlig infusion af antibiotika i et konsekutivt materiale af nyfødte børn. Samtidig foretages en undersøgelse af gentamycins farmakokinetik. Projektet forventes afsluttet i løbet af 1987 (Hanne Colding i samarbejde med Neonatalafdelingen, Rigshospitalet).

2. 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 samarbejde med kliniske afdelinger og praktiserende læger.

2.1 Hurtigdiagnostik af virusinfektioner og streptokokgruppe-A infektioner ved akutte luftvejs sygdomme i almen praksis

Ved samarbejde med en gruppe praktiserende læger i Københavns-området samt i Nordsjælland er 193 patienter med akutte luftvejslidelser blevet undersøgt for virus og bakterier (spec. streptokokker). Virusinfektioner er ved såkaldt hurtigdiagnostik blevet diagnosticeret hos 34%, og streptokokgruppe-A bakterier er blevet diagnosticeret hos 7%; hos 2% er der blevet fundet dobbeltinfektioner af disse. Det var langt overvejende influenzavirus-infektioner, der blev fundet (Allan Hornsleth).

2.2 Diagnostik af akutte virusinfektioner ved hjælp af chemoluminiscens

Ved hjælp af fotografisk og elektrisk måleudstyr undersøges mulighederne for at påvise virusinfektioner ved akutte luftvejsinfektioner og akutte mavetarminfektioner. Til dette formål benyttes forskellige kemisk fremkaldte lysreaktioner (Allan Hornsleth).

2.3 Undersøgelser af IgG-subklasse-specifikke antistoffer ved cytomegalovirus (CMV) infektioner

Ved hjælp af monoklonale antistoffer rettet imod humane antistoffer af subklasserne IgG-1 og IgG-2 un-

dersøges forekomsten af disse IgG-antistoffer ved primære og rekurrerende CMV-infektioner og disse antistoffers relation til eventuel samtidig optræden af IgM-antistoffer. Denne undersøgelse er netop afsluttet (Allan Hornsleth).

2.4 Prospektiv undersøgelse af forekomsten af RS-virus-infektioner hos spædbørn i Frederiksborg amt

I samarbejde med Børneafdelingen på Københavns Amts Sygehus i Gentofte følges RS-virusinfektioner hos spædbørn (2 mdr. gamle), der indlægges med akutte luftvejsinfektioner. Udviklingen af forskellige RS-virus antistoffer hos disse børn sættes i relation til materielle antistoffer påvist ved fødselstidspunktet (Allan Hornsleth).

Biokemisk virologisk afdeling

3. Mæslingevirus- og LCM-virusinfektioner

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 organisme uden at destruere denne, men med eventuelle celleforandringer til følge. Celleforandringerne kan medføre, at organismen med sit immunforsvar udrydder de inficerede celler, med velkendte sygdomme til følge. Disse sygdomme er ofte lokaliseret til centralnervesystemet og kan være mange år om at udvikle sig.

For at klarlægge hvordan den persisterende virusinfektion etableres og reguleres, undersøges mæslingevirusinfektion i vævskulturer. Den virale proteinsyntese følges med immunprecipitation af virusprotein kombineret med acrylamidgel-elektroforese, immunoblotting samt ELISA antigen/antistof målinger. Til brug for disse målinger i en mere specifik form fremstilles monoklonale antistoffer mod de forskellige mæslingevirus' strukturelle komponenter. Desuden har vi planer om at følge den virale RNA syntese ved hjælp af DNA probes fremstillet ved genkloning af omdannet viralt mRNA. Defekte virus og virale antistoffers betydning for etablering af den persisterende infektion undersøges tillige. Desuden omfatter forsøgene isolation og karakteristik af mæslingevirusreceptorer på overfladen af celler for at se, hvilken rolle de spiller ved infektionsprocessen i celler og i organismen (Ib Rode Pedersen).

3.1 I samarbejde med overlæge C. H. Mordhorst, Ornitoseafdelingen, Statens Seruminstitut, udføres IgG, IgM og IgA ELISA mæslinge-antistof undersøgelser af patientsera. Mæslinge-antistofferne hos mæslingevaccinerede (især grønlændere) måles over en længere periode med henblik på at kunne følge en mæslingevaccination i Grønland og Danmark samt bedømme behovet for revaccination (Ib Rode Pedersen).

3.2 I samarbejde med overlæge Anne Heltberg, Neurologisk afd., Amtssygehuset i Roskilde, og 1. reserve-læge Ib Zeeberg, Neurologisk afd., Rigshospitalet, udføres undersøgelser af antistoffer og immunkomplekser isoleret fra patienter med dissemineret sclerose, med henblik på at finde en sammenhæng mellem denne sygdom og mæslinger (Ib Rode Pedersen).

3.3 Med læge Tove Rønne, Sundhedsstyrelsen, udføres undersøgelser af mæslingeantistoffer hos personer med et ukarakteristisk forløb af mæslinger; med Tove Rønne og læge Karin Helweg Larsen, Retsmedicinsk Institut, foretages undersøgelser over en eventuel sammenhæng mellem mæslinger og tidlig, uventet spædbarnsdød; med Peter Aaby, Institut for Etnologi og Antropologi, undersøges epidemiologiske forhold vedrørende mæslinger hos børn i Guinea-Bissau. Endelig udføres i mindre omfang mæslinge-diagnostiske undersøgelser for forskellige hospitalsafdelinger (Ib Rode Pedersen).

3.4 I samarbejde med Ole Marker og læge Allan R. Thomsen, Institut for medicinsk Mikrobiologi, og dr. Charles Pfau, Rensselaer Polytechnic Institute, Troy, New York, undersøges LCM virusproteiner og virusspecifikke antistoffer med immunoblotting, med henblik på at se hvilke proteiner, der er væsentlige for at etablere en persisterende virusinfektion, og for at se, om der er forskelle i specificiteten af forskellige IgG subklasse antistoffer (Ib Rode Pedersen).

3.5 I samarbejde med dyrlæge Merete Blixenkrone Møller, Virologisk afd., Den kongelige Veterinær- og Landbohøjskole, isoleres hjerneceller fra hunde, med henblik på at undersøge kroniske infektioner med hundesygevirus i hjernen. Dette virus er meget nært beslægtet med mæslingevirus, og infektionsmodellen kan derfor analysere persisterende virusinfektioner i centralnervesystemet hos mennesker (Ib Rode Pedersen).

4. *Analyse af herpes simplex virus morfogenese*

Den intracellulære transport og sortering af HSV glycoproteiner undersøges af herpesvirus gruppen. De af virus forårsagede forandringer i cytoskeletstrukturen er led i dette projekt, og specielt de ændringer, der opstår i intermedierfilamenterne i epithelceller analyseres. En del af dette arbejde er gennemført i samarbejde med Christence Stubbe Teglbjærg. Forskningsgruppen fokuserer også på identifikation af nye HSV glycoproteiner. DNA sekvenser, der potentielt kan kode for glycoproteiner, klones i expressionsvektorer, og proteinerne isoleres og karakteriseres (Bodil Norrild i samarbejde med Anne Sebbelov, Jørgen Vildershøj Sørensen, Connie Johannesson, Bo Persson).

4.1 *Analyse af human papillomavirus i relation til udvikling af cervix cancer*

DNA tumorvirus gruppen analyserer også forekomst af humane papillomavirus, specielt typerne 16, 18 og 11, i cervikalt væv i smear-prøver fra portio. Virus DNA påvises i biopsierne ved en klassisk Southern Blot analyse, hvor der til vævs-DNA hybridiseres med papillomavirus probes fremstillet fra HPV-16, 18 eller 11. Anne Sebbelov har været ansvarlig for opsætning af metoden i vort laboratorium. Analysen af smear-prøverne foretages ved anvendelse af samme hybridiseringsmetode, men behandlingen af prøverne forud for hybridiseringen er meget enklere end ved Southern Blot analyserne (Bodil Norrild i samarbejde med Jørgen Vildershøj Sørensen, Christence Stubbe Teglbjærg, Connie Johannesson, Bo Persson).

5. *Infektionsimmunologi og immunpatologi*

Den eksperimentelle LCMV (lymfocytær choriomeningitis virus) infektion har gennem en årrække tjent som en overordentlig værdifuld forsøgsmodel til belysning af en række infektionsimmunologiske spørgsmål, der er vigtige i forhold til virusinfektioner i almindelighed. Det kan således nævnes, at vore iagttagelser fra LCM modellen har bidraget til: 1. indsigten i T lymfocytternes helt afgørende betydning for immunforsvaret ved virusinfektioner. 2. T lymfocytternes betydning ved virus-induceret immunbetinget vævsskade. 3. Belysning af den generelle immunsuppression, der ofte ledsager virusinfektioner og 4. forståelsen af immuntolerance ved kroniske virusinfektioner.

5.1 *Undersøgelser af T lymfocytters funktioner i den LCMV-inficerede organisme*

Formålet med denne forskning er at afklare, hvilke cellulære/subcellulære mekanismer, der medvirker, når virus-specifikke T celler giver anledning til: 1. viruselimination og 2. vævsskade. Det mere specifikke spørgsmål, der i første række søges afklaret, er, hvorvidt T cellernes effekt i de ovennævnte sammenhænge alene skyldes disse cellers cytotoxiske egenskaber, eller om andre kvaliteter tillige er nødvendige for disse processers optimale forløb. T lymfocytterne opfattes i dag som bestående af forskellige subpopulationer med vidt forskellige delfunktioner: hjælper T celler, cytotoxiske T celler (Tc), lymfokinproducerende DTH T celler (Td) og suppressor T celler. I den murine LCMV infektion er det klart vist, at såvel den fatale meningitis (der er en følge af intracerebral virusinokulation) som viruselimination er T celle-afhængige processer, hvorimod det stadig er uklart, hvorledes cellerne udøver deres effekt. En række observationer har peget på, at Tc celler er direkte involveret. Imidlertid antyder forsøg udført både her og i andre laboratorier, at cytotoxiske potentiale hos T cellepopulationer, der er aktive under en akut virusinfektion, er en nødvendig, men langtfra altid tilstrækkelig betingelse for udviklingen

af de to processer, og det er derfor stadig uklart, hvorvidt Tc eller Td funktionen – eller begge – er de(n) kritiske parametre(ter). Dette søges blandt andet afklaret ved at studere den DTH specifikke tolerance, der er associeret med overlevelsen af dyr, der er inficeret med en relativ høj dosis af virus. Vore videre undersøgelser går derfor ud på dels at undersøge forekomsten af LCMV specifikke T celle prækursorer under forskellige infektionsforløb ved hjælp af »limiting dilution« teknik og dels – med udgangspunkt i denne teknik – at isolere, opformere og vedligeholde et antal LCMV specifikke T celle kloner, samt under vedligeholdelsen at bestemme og følge disse cellers egenskaber hvad angår: 1. LCMV-specifik cytotoxicitet, 2. virus-specifik DTH, 3. produktion af interferon og eventuelt andre lymfokiner, 4. evne til at eliminere virusinfektionen in vivo og 5. evne til at mediere fatal LCM sygdom i immunologisk deficiente (og i.c. inficerede) dyr (Ole Marker, Allan Randrup Thomsen, Kurt Berg).

5.2 Undersøgelse af antistoffernes rolle i den LCMV inficerede organisme

Ved brug af forskellige teknikker (ELISA, »blotting« og immunprecipitation) undersøges forekomsten af antistoffer af forskellige klasser og subklasser hos dels akut dels kronisk inficerede dyr. Undersøgelserne har indtil videre vist, at subklassemønsteret hos de kronisk inficerede (delvist tolerante) dyr afviger markant fra det, der ses efter infektion af fuldt immunkompetente dyr. Ved at anvende forskellige mus/virus-stamme kombinationer søges det klarlagt, hvorvidt dette forhold er af betydning for udviklingen af den immunkomplekssygdom, som specielt i visse kombinationer optræder i forbindelse med den persisterende infektion, og som har nært slægtskab med hyppigt optrædende komplikationer til visse velkendte humane virusinfektioner (mæslinger, hepatitis m.v.).

Det er tillige fundet, at antistoffer spiller en vigtig rolle i beskyttelsen mod en reinfektion, i modsætning til hvad der er gældende i forbindelse med eliminerings af virus ved en primær infektion. Endvidere tyder resultaterne på, at høje antistofniveauer har en modulerende effekt på det antivirale immunsvær, således at forstå at immunsværet er ringere, hvis antistofferne er til stede under den primære infektion. Dette har betydning for vor forståelse af fordele og ulemper ved immunopfyktiske manipulationer som vaccination og seroterapi (Ole Marker, Allan Randrup Thomsen, Ib Rode Pedersen).

5.3 Undersøgelse af neuropatologiske forandringer hos intracerebralt LCMV-inficerede mus med fatal meningit

Formålet med dette projekt er en bedre belysning af patogenetiske mekanismer ved humane »aseptiske«

meningitter opstået både i forbindelse med enterovirus infektioner og med visse børnesygdomme. Ved anvendelse af ^{14}C -mærket alfa-amino-isobutyrate og »horseradish« peroxidase som tracere er det ved lys- og elektronmikroskopiske, samt autoradiografiske metoder påvist, at blod/hjerne barrieren (BBB) hos de fatale syge dyr er ramt af en udtalt dysfunktion, der medfører en øget permeabilitet af karrene i meninges og plexus chorioideus.

Da dyr, der bliver inficeret i.c. med en høj dosis af virus, ikke udviser symptomgivende meningitis, men dog synes at vise en vis meningeal celleinfiltration (og dermed formentlig inflammation), sammenlignes høj- og lav-dosis dyr med hensyn til blandt andet BBB funktionen for på denne måde at fastslå, hvilke mekanismer der er afgørende for et fatalt forløb. For øjeblikket undersøges endvidere det stærkt forstyrrede glukose- og proteinstofskifte i visse områder af storhjerne hos dyr med fatal LCM sygdom, ligesom der er planlagt forsøg til studiet af neuro-transmitter receptorer i hjernen hos sådanne klinisk syge dyr (Dette delprojekt udføres af Ole Marker, Allan Randrup Thomsen i samarbejde med Bente Langvad Hansen, I.M.M., N.H. Diemer, Neuropatologisk Institut, K. U. og Morten Nielsen, U.P.A.I.).

5.4 Interferon-systemet

Som bekendt udøver interferon (IFN) en mangfoldighed af biologiske effekter over for mæmle celler (fx antiviral aktivitet, cellevæksthæmmende aktivitet, potentiering/modulering af immunsystemet, etc.). Selve dannelsen af interferon, med de deraf afledte biologiske ændringer, vil i et givet biologisk system kunne studeres i detaljer både in vitro og in vivo, hvorved en rationel klinisk anvendelse af interferon er inden for rækkevidde. Således er der i det seneste årstid fremkommet eksempler på, at IFN-systemet med held kan anvendes i behandlingen af flere typer cancerlidelser (fx hår-celle leukemier (Erik Hippe, Kurt Berg), Kaposi-sarcom, etc.), samt andre lokaliserede virale sygdomme.

For nærmere at kunne kvantitere IFN-systemet er der udviklet en serie nye, meget følsomme ELISA (Kurt Berg), der tillader bestemmelse af yderst små mængder IFN samt humane antistoffer mod IFN (både mod nativ og rekombinant IFN). Endvidere arbejdes der med flere in vitro systemer til semimicro-produktion af interferoner fra patienter (AIDS/cancerpatienter), der har vist sig at have en prognostisk værdi, idet nedsat in vitro IFN-produktion nu kan korrigeres til nedsat immunstatus, funktionsmæssigt (AIDS projekt/cancer projekt) (Merete Høvring, Viggo Faber, Kurt Berg).

5.4.1 Det undersøges endvidere, hvor stor en del af forskellige patientgrupper, som evt. har auto-antistoffer mod IFN-systemet (Viggo Faber, Kurt Berg).

5.4.2 Endvidere undersøges, om kombinations-terapi (fx IFN + ATZ etc.) vil være mere formålstjenligt set ud fra in vitro forsøg (AIDS-projekt).

De forskellige former for interferon udviser en potentierende effekt af den samlede interferonaktivitet (Justesen, Kurt Berg) via dannelsen af 2,5,A-synthetase, som er involveret i fremkomsten af den antivirale tilstand, der er knyttet til tilstedeværelsen af interferon-receptorerne. Metoder til påvisning af disse er under udarbejdelse (Helle Thumond, Justesen, Kurt Berg). Interferons indvirkning på cancerceller i forbindelse med TNF (Tumor Necrosis Factor) samt andre lymphotoxiner er under afprøvning, idet det har vist sig, at TNF's cytotoxiske effekt ligeledes kan potentières af interferon (Kurt Berg).

5.4.3 Topisk anvendelse af interferon, som involverer anvendelsen af en interferon gel, afprøves over for forskellige former for lokaliserede virale/benigne infektioner/abnormiteter (herpesinfektioner/cervicodysplasier) (Birger Møller, Kurt Berg).

5.4.4 Endvidere vil et mindre projekt omfatte behandling af condylomer og papillomer (Jørgen Gerner, Jens Dahl, Kurt Berg) via topisk interferon-behandling.

5.5 Studier af det humane interferon-system

Interferon har i de seneste par år indtaget en mere interessant rolle som et potentielt lægemiddel over for forskellige cancer/virus-relaterede syndromer. Der er derfor en stigende interesse i at udvikle teknikker, der tillader en mere kvantitativ beskrivelse af de forskellige interferon-parametre, som er involveret i de forskellige biologiske problemer. Projektet omfatter udvikling af nye følsomme ELISA samt undersøgelser af sammenspillet mellem interferon og andre mediatorer, fx TNF m.v. (Kurt Berg).

6. Immuncytokemiske undersøgelser

6.1 Autoimmunitet

I det forløbne år har forskningsaktiviteten hovedsageligt været koncentreret omkring den form for autoimmunitet, som viser sig ved, at der optræder antistoffer, som tilsyneladende er rettede mod hormoner eller hormonlignende stoffer. Da sådanne autoantistoffer findes hos en del patienter med specielle sygdomme (især dissemineret sclerose, DS) er det vigtigt at få afklaret, om denne form for autoimmunitet kan have direkte eller indirekte forbindelse med patienternes kliniske tilstand. Det er ligeledes vigtigt at få afklaret identiteten af det hormonlignende stof, som antistofferne er specifikt rettede imod. Såfremt det lykkes at bestemme an-

tistoffernes specificitet, vil dette kunne bidrage til en ny opfattelse af en så uforståelig sygdom som DS (Bente Langvad Hansen i samarbejde med forskere og læger i ind- og udland).

7. Allergi

Indavlens af marsvinestammerne 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 nedenfor anførte projekter:

7.1 Immungenetiske undersøgelser af astma-egenskaben hos indavlede marsvin

Det i Årbog 1985 omtalte, omfattende arbejde med at teste de avlede f₂-hybriders astmarespons og bestemme deres vævs- og immunoresponstyper er fortsat.

Fordelingen af astma-egenskaben sammenholdt med vævstype/immunresponstype hos f₂-generationen giver mulighed for at bestemme antallet af involverede gener og udrede deres indbyrdes dominansforhold.

Uforståelige forsøgsresultater i årets første måneder førte til afsløring af, at det kødbenmel, der indgår som bestanddel i dyrenes foderpiller, kunne indeholde ovalbumin. Dette omtales, fordi ovalbumin er et meget almindeligt anvendt antigen og anvendes således i denne forsøgsrække.

Avls- og forsøgsdyrenes indtagelse af ovalbumin gennem foderet påfører forsøgsdyrene såvel passiv som aktiv sensibilisering, der influerer afgørende på udviklingen af astma. Derfor måtte foderblandingen ændres og forsøgene afbrydes, indtil en ny avl af f₂-hybrider var genoprettet.

For i fremtiden at undgå lignende komplikationer er forsøg startet med anvendelse af DNP-koblet ovalbumin som antigen (Lise Lundberg i samarbejde med dr.med. J. V. Spærck, Statens Seruminstitut).

7.2 Sammenlignende undersøgelser af makrofag-egenskaber og -funktioner i de to marsvinestammer

De i Årbog 1985 beskrevne undersøgelser, der sammenligner makrofag-funktionen hos høj- og lavastma marsvinestammerne, er videreført. I år er specielt makrofagernes optagelse af uspecifikke partikler, specifikt antigen, ovalbumin (oa) samt oa-immunkomplekser sammenlignet før og efter sensibilisering ved oa-inhalationer. De hidtil udførte forsøg afslører ingen forskelle i makrofag-funktionen mellem de to marsvinestammer, hverken før eller efter antigenstimulationen. Forsøgsresultaterne er fremlagt i Olav Egelunds specialeopgave ved hans afsluttende embedseksamen, december 1986 (Lise Lundberg i samarbejde med Olav Egelund, J. Rhodes Madsen, J. V. Spærck, Statens Seruminstitut).

7.3 Karakterisering af T-cellefunktioner hos »høj-astma« og »lav-astma« marsvinestammerne IMM/S og IMM/R

Det eksperimentelle arbejde er påbegyndt i september 1986, og følgende metoder, der skal anvendes, er indkørte: Kvantitering af T- og B-lymfocytter og lymfocyt-stimulation med antigen og mitogen. Dosisvirkningskurver for lymfocyt-stimulations metoder for ovalbumin og tuberkulin er fastlagt for perifere blod-lymfocytter og lymfeknude-lymfocytter fra marsvin immuniseret med ovalbumin i F. C. A. Kulturkinetikken er undersøgt og optimale inkubationstider fastlagt for disse lymfocytter (Lise Lundberg i samarbejde med J. W. Petersen (specialestuderende), K. Hasløv, Statens Seruminstitut).

7.4 Virusinfektioners indflydelse på udviklingen af allergiske lidelser

En fra murin lymfochoriomeningitis virusstamme (LCMV) (Traub) er blevet adapteret til marsvin med 5 passager.

LD₅₀ for marsvin er ved sidste passage af samme størrelsesorden som for mus. Histologiske undersøgelser viste en karakteristisk interstitiel lungebetændelse med infiltrationer af store mononukleære celler og lymfocytter, især omkring bronchioler og småkar. Dette virus er valgt som egnet til det ovenstående projekt, når egnede målemetoder for såvel LCMV som antistoffer mod LCMV er blevet afprøvet (Lise Lundberg i samarbejde med J. Genner, O. Marker, D. Sompolsky).

7.5 Patogenesen af allergiske øjnelidelser, specielt med henblik på den immunologiske og arvelige prædisposition

Dette projekt er beskrevet udførligt i Årbog 1985. Nye forsøg har yderligere forbedret den udarbejdede dyremodel (Allergy, in press).

Tidligere sensibiliseredes marsvinene med gentagne øjendrypninger (≥ 16) og den allergiske konjunktivit fremkaldtes med ≥ 500 µg antigen. Disse marsvin reagerede også på antigen-inhalation.

I nu gennemførte forsøg udføres sensibiliseringen med 4-5 subconjunctivale injektioner, og conjunctiviten udløses med 1-10 µg antigen. Således sensibiliserede marsvin reagerer ikke eller kun svagt på inhalation og intrakutan injektion af antigenet. Denne dyremodel anses derfor som velegnet til udforskningen af den allergiske øjnelidelse vernal konjunktivitis, som optræder uafhængigt af systemiske allergiske lidelser (Se også J. U. Prause., Øjenpatologisk Institut) (Lise Lundberg i samarbejde med D. Sompolsky, I.M.M., og C. E. Jensen, J. U. Prause, Øjenpatologisk Institut).

7.6 Sammenligning af tre former for immunterapi givet til marsvin med allergisk type-I reaktion

En af de væsentligste behandlingsformer ved allergi-

ske sygdomme som astma, rhinitis og urticaria er hyposensibilisering, hvor man giver patienten en gradvist stigende dosis af det stof (allergen), som han/hun er allergisk overfor. Man kender ikke i dag præcist den immunologiske mekanisme, der ligger til grund for behandlingens effekt, men det er sandsynligt, at allergener injiceret under huden bliver bundet i form af immunkomplekser af organismens antistoffer, og disse bevirker induktion af tolerance over for allergener.

På Lab. for medicinsk Allergologi er udviklet en metode til fremstilling af allergen-IgG komplekser, men da der er tale om et nyt behandlingsprincip, afprøves metoderne på marsvin fra den »højastmatiske« stamme, inden man starter kliniske forsøg med allergi-patienter.

Nærværende arbejde omfatter fremstilling af allergen-marsvine IgG-komplekser. Effekten af dette nye behandlingsprincip bliver sammenlignet i parallelt kørende forsøg med marsvin, der får henholdsvis traditionel hyposensibilisering, oprenset allergenspecifikt IgG samt placebobehandling.

Disse hyposensibiliseringsforsøg, nu gennemført i ca. et halvt år, viser foreløbig samme effekt af det nye behandlingsprincip som af den traditionelle hyposensibilisering uden påviselige bivirkninger, men forsøget fortsættes i 1987 (Lise Lundberg i samarbejde med L. K. Poulsen, I. Søndergaard, B. Weeke, R. H.).

Gæster

Professor Charles Pfau, Rensselaer Polytechnic Institute, Troy, New York State, USA, har været gæsteforsker her på instituttet i perioden 5/1-5/6-86.

Professor David Sompolsky, Tel Aviv, Israel, er gæsteforsker ved instituttet siden 1/9-86.

Rejser:

Ole Marker var inviteret taler med ophold betalt ved den II Argentinske Virologikongres, Cordoba, Argentina, med besøg på Department of Microbiology, University of Buenos Aires, Buenos Aires fra 18/10-2/11-86.

Bodil Norrild har været DANIDA udsending ved kursus i »Infection and Immunity«, afholdt i november måned ved Nanning Medical College, Kina.

Kurt Berg har som inviteret taler besøgt Weizmann Institute, samt Science-Based Industrial Park i Israel fra 18/11-23/11-86.

Publikationer:

Grauballe, P.C., Hornsleth, A.K., Hjelt, K.: Detection by ELISA of Immunoglobulin G-Subclass-specific antibody responses in Rotavirus infections in children. J. Medical Virology 18, s. 277-81, New York 1986.

- Grauballe, P.C., Hornsleth, A., Hjelt, K., Krasilnikoff, P.A.: Detection by ELISA of immunoglobulin G subclass-specific antibody responses in totavirus infections in children. *Journal of Medical Virology* 18, s. 277-81, New York 1986.
- Hansen, B.L., Ravid, R., Oosterbaan, H.P., Swaab, D.F.: Localization of oxytocin vasopressin and parts of precursors in the human neonatal adrenal. *Histochemistry* Vol. 84, No. 4-6, s. 401-7, Berlin, Heidelberg 1986.
- Hansen, B.L., Jans, H., Heltberg, A., Hansen, G.N.: Autoantibodies against pituitary peptides in sera from patient with multiple sclerosis. *Acta Neurologica* Vol. 73 no 1, s. 79, København 1986.
- : An integrated perception of autoimmunity and cancer. *Medical Hypotheses* 19, s. 79-82, Churchill Livingstone 1986.
- , Hansen, G.N., Scharrer, B.: Immunocytochemical demonstration of a material resembling vertebrate ACTH and MSH in the corpus cardiacum-corpora allatum complex of the insect *Leucophaea maderae*. *CRC Handbook of Comparative Opioid and related Neuropeptide Mechanisms*. Vol. I, George B. Stefano (ed.), s. 213-22, Boca Raton, Florida 1986.
- Heltberg, O., Friis-Møller, A., Ersgaard, H.: The successive isolation of an antibiotic-susceptible and an antigenically different multi-resistant strain (group j k diphtheroid Bacteremia). *Acta path microbiol Scand, Sect B* Vol 94, s. 285-89, Denmark 1986.
- Hjelt, K., Grauballe, P.C., Andersen, L., Schiøtz, P.O., Howitz, P., Krasilnikoff, P.A.: Antibody response in serum and intestine in children up to six months after a naturally acquired rotavirus gastroenteritis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 5, s. 74-80, New York 1986.
- Hornsleth, A., Friis, B., Krasilnikoff, P.A.: Detection of Respiratory virus in nasopharyngeal secretions by a biotin-avidin ELISA more sensitive than the fluorescent antibody technique. *J. Medical Virology* 18, s. 113-17, New York 1986.
- Marker, O., Thomsen, A.R.: T cell effector function and unresponsiveness in the murine lymphocytic choriomeningitis virus infection. I. On the mechanism of a selective suppression of the virus-specific DTH response. *Scand. J. Immunol* Vol. 24, s. 127-35, Oxford 1986.
- , Thomsen, A.R.: The effect of an LCMV-induced suppression of the DTH reaction on virus clearance and pathogenicity. *Medical Microbiology and Immunology* Vol. 175, Nos. 2-3, s. 129-31, Berlin 1986.
- Meignier, B., Norrild, B., Thuning, C., Warren, J., Frenkel, N., Nahmias, A.J., Rapp, F., Roizman, B.: Cervical cancer was not induced in mice by long term frequent vaginal exposure to live or inactivated herpes simplex viruses. *Int. J. Cancer* 38, s. 387-94, USA 1986.
- Norrild, B., Lehto, V., Virtanen, I.: Organization of cytoskeleton elements during herpes simplex virus type 1 infection of human fibroblasts: An immunofluorescence study. *J gen Virol* 67, s. 97-105, London 1986.
- Settnes, O.P., Elvestad, K., Clausen, B.: Pneumocystis carinii Delanoë & Delanoë, 1912 found in lungs of free-living animals in Denmark at autopsy. *Nordisk Veterinær-Medicin* 38, s. 11-15, København 1986.
- , Genner, J.: Pneumocystis carinii in Human Lungs at Autopsy. *Scand. J. Infect. Dis.* 18, s. 489-96, Sverige 1986.
- Teglbjerg, C.S., Feldborg, R., Norrild, B.: Immunological reactivity of human sera with individual herpes simplex virus proteins. A comparative study including sera from patients with preinvasive or invasive cervical cancer and from control per. *J. Med. Virol* Vol. 18, s. 169-80, London 1986.
- Thomsen, A.R., Marker, O.: T-cell effector function and unresponsiveness in the murine lymphocytic choriomeningitis virus infection. II DTH unresponsiveness reflects a defective differentiation from T_D precursor to effector cell. *Scand. J. Immunol* Vol. 24, s. 137-45, Oxford 1986.
- , Marker, O., Volkert, M.: The dual role of LCMV-specific antibodies. *Medical Microbiology and Immunology* Vol. 175, Nos. 2-3, s. 121-24, Berlin 1986.
- , Pisa, P., Bro-Jørgensen, K., Kiessling, R.: Mechanisms of lymphocytic choriomeningitis virus-induced hemopoietic dysfunction. *Journal of Virology* Vol. 59, No. 2, s. 428-33, New York 1986.
- Yehiely, F., Thuning, C., Meignier, B., Norrild, B., Warren, J., Nahmias, A.J., Rapp, F., Roizman, B., Frenkel, N.: Analyses of transplanted murine tumors for HSV DNA sequences. *Int. J. Cancer* 38, s. 395-403, USA 1986.

Hanne Colding

Hygiejne, almen medicin og socialmedicin

1. Hygiejnisk Institut

Historie:

Instituttets historie frem til begyndelsen af firserne fremgår af årbøgerne 83. 84. og 85.

I disse hastigt skiftende tider skrives der et nyt kapitel i Hygiejnisk Institut's dramatiske historie bogstaveligt talt hvert år.

Således er faget Hygiejne »faldet« ud af den nye rammebekendtgørelse vedr. kandidatuddannelsen som trådte i kraft her ved Københavns Universitet ved semesterstart i 1986. Dette til trods for at faget i den nye godkendte studieplan er flyttet til 12 semester med 35 skemalagte timer og en øget vægtning af eksamens-karaktererne. Samtidig med dette er det seneste skridt vedr. instituttets geografiske placering den, at det nu er planlagt at instituttet skal overflyttes til Rockefeller-Komplekset sammen med farmakologerne og mikrobiologerne, når Rockefeller-Komplekset om 3-4 år er renoveret.

I forbindelse med luftforureninger har instituttet startet en indtægtsdækket virksomhed ved analyse af luft og materialeprøver, i første række vedr. asbestfibre, undersøgelserne udføres for såvel staten, amterne, kommunerne og private institutioner, private firmaer og enkeltpersoner. Det første halve år af denne virksomhed har givet en indtjening der langt overstiger instituttet's tildelte annuum for 1986.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 5.

Professor: B. Holma.

Lektorer: T. Egsmose, F. Olsen, S. Thorén, O. Windig.

TAP: Antal årsværk: 9.

H. Andersen, B. Brøndsted, E. Hansen, B. Jensen, L. T. Jensen, P. Lythcke, I. Magner, A. M. Olsson, L. Pryning, G. Seeberg, C. Seindahl, I. Steen, G. Stefensen, K. Wellejus.

Forskningsvirksomhed:

Vedr. instituttets forskningsprofil har denne ændret sig i takt med at 2 VIP er reallokeret til henholdsvis Retskemisk Institut og Socialmedicinsk Institut.

De fire klinisk og eksperimentelt orienterede VIP der er tilbage på instituttet har fortrinsvis fokuseret på følgende hovedemneområder:

- a: Hypertension
- b: Toksikologi (ved mikrokolorimetri)
- c: Rheologi (spec. mucus)
- d: Kontamination (af og fra lægemidler, utensilier og proteser).

1. Respirationsvejs slimets beskyttende virkning overfor surgørende luftforurening

Et nyligt indkøbt instrument til måling af væskers viskositet og elasticitet er blevet trimmet og forberedende studier er påbegyndt først og fremmest for at studere effekterne af sure luftforureninger på slimet i luftvejene. Af de studier, der indtil nu er blevet udført, fremgår det, at effekten fra surgørende luftforureninger beror på disses evne til at frigøre brintioner. Disse sammenbinder molekyler i slimet, således at dette bliver mere tyktflydende. Brintionerne bindes så effektivt til slimet, at dette fungerer som en barriere for penetration til det underliggende væv og celler, som derved beskyttes.

Dette indebærer, at effekten af sure luftforureninger er begrænset til slimet i luftvejene, og at denne effekt ophører så snart slimet transporteres bort d.v.s. indenfor 10 min. i næsehulen og 20-30 min. i bronkierne. Kun hvis slimet er mættet med brintioner i forvejen, kan tilførsel af brintioner ved eksponering for surgørende luftforureninger trænge igennem slimet og give mere udtalte gener. Nogle astmatikere har et sådant surt slim, og for denne gruppe mennesker, kan der ikke fastsættes en mindstegrænse for uskadelig luftkoncentration.

Raske personer kan eksponeres kontinuerligt uden skadelige effekter for f.eks. ca. 3000 µg svovldioxyd (SO₂)m³ eller 300 µg svovlsyre/m³ med en dråbestørrelse på 0.5 µg (Bo Holma).

2. Inhalationstoksikologi bestemt ved lungemakrofager

2.1 I toksikologiske eksperimenter med mikrokolorimetrisk teknik kræves ofte højere reproducerbarhed end ved metabole studier. Ved målinger i mikrosubmikrowatt området med et mikrokolorimeter med flere kanaler er der blevet udført metodologiske undersøgelser af forskellige faktors indvirkning. En modificeret måleprocedure, som muliggør målinger med høj reproducerbarhed, rekommanderes (Sven Thorén, Bo Holma).

2.2 Et »image analyzing« system er blevet testet med celler i enkeltlag med henblik på muligheden af at bestemme antallet af viable og ikke-viable celler i enkelt lag før og efter eksponering for toksiske stoffer. Måleprocedurens pålidelighed og nedre detekteringsgrænse er blevet bestemt. For at illustrere instrumentets arbejdsmåde er to forskellige viabilitetsmålemetoder blevet sammenlignet, nemlig udslip af lactat-dehydrogenase fra celler og en immunofluorescens metode som benytter fluorescein-diacetat (Sven Thorén).

2.3 For tiden udføres metabole mikrokolorimetriske studier over alveolære makrofager i enkelt lag og i suspension. Cellernes iltforbrug og metabole aktiviteter er registreret med kalorimetrisk teknik, sammenlignes (Sven Thorén, Bo Holma).

2.4 I et mikrokolorimetrisk dosis/effekt studie er alveolære makrofager blevet eksponeret for tre typer af respirable metalpartikler. En kraftig toksisk effekt har kunnet registreres fra mangandioxid partikler. En øget metabolisk aktivitet er blevet noteret for celler eksponeret for kvarts partikler, mens der ikke har kunnet registreres nogen toksisk effekt fra celler eksponeret for titaniumdioxid (Sven Thorén).

2.5 De eksperimentelle forsøg over kombinationseffekter af respirable partikler på alveolære makrofager er afsluttet. En toksikologisk bearbejdelse af de eksperimentelle data udføres nu (Sven Thorén, Bo Holma).

3. Teknikudvikling for studier af maligne celler

En reaktionsampul til registrering af initiale energiforandringer ved komplementafhængige cytotoxiske reaktioner mod melanomceller med mikrokolorimetri er under konstruktion. Testresultater af ampullen ved titrering har vist hurtige stabile ligevægtsindstillinger og en god basislinjestabilitet. Disse data tyder på, at ampullen også kan anvendes i områder med højere følsomhed, i submikrowatt området. Ampullen videreudvikles nu til også at kunne anvendes til celler i suspension under omrøring samt til perfusion. Arbejdet udføres i samarbejde med Tumormmunologisk Afdeling, Wallenberglaboratoriet ved Lunds Universitet (Sven Thorén).

4. Autoimmunitet og forhøjet blodtryk (arteriel hypertension)

I 1986 er der blevet publiceret endnu en artikel, som bekræfter forekomsten af autoimmunitet af delayed type ved forhøjet blodtryk. Det videnskabelige problem vedrørende autoimmunitet og forhøjet blodtryk har været udførligt omtalt i tidligere årbøger, hvorfor der henvises dertil (Finn Olsen).

5. Organiske opløsningsmidler og kronisk hjerneskade

Bearbejdning af såvel den nationale som internationale foreliggende videnskabelige litteratur.

Konklusionen af denne videnskabelige vurdering har været, at med den videnskabelige viden der foreligger med udgangen af 1986, må det store flertal af hjerneskadediagnoser i Danmark som følge af erhvervsmæssig udsættelse for organiske opløsningsmidler anses for at være forkerte (Finn Olsen).

6. Organskader som følge af partikulær kontamination

6.1 Det har vist sig muligt udfra humane lunge og leverbiopsier at bestemme indholdet af fremmedlegemer i form af asbestfibre, kvartspartikler og andre silikater samt metaller m.m., der evt. kan relateres til en erhvervsbetinget exposition.

Arbejdet udføres i et samarbejde med N. Milman, KAS Gentofte og Stig Asnæs, Retsmedicinsk Institut

(Retspatologisk afd.), Københavns Universitet (Ole Winding).

6.2 Arbejdet med metodeudvikling til præparation af vitrektomimateriale på en ny og hurtigere måde end hidtil kendt fortsætter i et samarbejde med Øjenpatologisk Institut, O. A. Jensen, J. Prause og Øjenafdelingen på Rigshospitalet, E. Scherfig (Ole Winding).

6.3 Arbejdet omkring den rheumatoide artrit (på karnin) er afsluttet og en interessant iagttagelse er, at de makroskopiske og torakoskopiske forandringer der blev observeret ikke kunne iagttages på røntgen.

7. Silicone i Mammavæv fra bryst proteser

I et samarbejde med bl.a. Retsmedicinsk Institut (Jørgen Thomsen m.fl.) er der foretaget undersøgelser over, hvorvidt silicone fyldte brystproteser der er omsluttet af en elastisk silicone membran kan lække silicone til det omgivende mammavæv. Analyser udover histologiske og histokemiske bestemmelser, er udført ved hjælp af scanning elektron mikroskopi og energi dispersiv røntgenanalyse til en semikvantitativ bestemmelse af silicone i vævs biopsier hos mastektomerede protesebærere. Det har været muligt for os, formentlig som de første, at vise dels at en sådan udsivning finder sted og dernæst lokalisere siliconen og foretage en semikvantitativ bestemmelse af mængden (Ole Winding).

Gæster og rejser:

Bo Holma er blevet indbudt og har holdt seminar vedr. surgørende luftforurenings medicinske effekter, dels på Harvard University, Boston og dels på University of California, Irving.

Sven Thorén har deltaget i internationalt symposium: Microcalorimetry in Biology and Medicine, University of Lund, Sweden, October 2-4, 1986.

Kollegiale organer:

Ole Winding er blevet udpeget som konsulent for en kommission nedsat af den amerikanske og canadiske sundhedsstyrelse, m.h.p. en vurdering af partikelafgift fra utensilier, proteser og dialyse udstyr.

Publikationer:

Clemmensen, J., Clemmensen, V., Errebo-Knudsen, E.O., Holma, B., Meldahl, K., Olsen, F., Snorrason, E.: Validiteten af neuropsykologisk undersøgelse. Specielt med henblik på vurdering af de neuropsykologiske diagnosticeringskriterier af opløsningsmiddelskadede. Ugeskrift for Læger 148, s. 2963, Danmark 1986.

Egsmose, T., Otto, I.: Actions to control smoking. Smoking & Health, William F. Forbes, Richard C. Frecker, David Nostbakken, s. 85-88, Ottawa 1986.

Errebo-Knudsen, E.O., Olsen, F.: Erhvervsbetinget

- toksisk encefalopati. Ugeskrift for Læger 148, s. 805-06, Danmark 1986.
- , Olsen, F.: Det organiske opløsningsmiddelsyndrom. Ugeskrift for Læger 148, s. 804, Danmark 1986.
- , Olsen, F.: Malersyndromet – igen. Ugeskrift for Læger 148, s. 742, Danmark 1986.
- , Olsen, F.: Malersyndromet og videnskabeligheden. Ugeskrift for Læger 148, s. 1439, Danmark 1986.
- , Olsen, F.: Det organiske opløsningsmiddelsyndrom. Hvor mange falske positive diagnoser? Ugeskrift for Læger 148, s. 931-32, Danmark 1986.
- , Olsen, F.: Det organiske opløsningsmiddelsyndrom. Hvor mange falske positive diagnoser? Ugeskrift for Læger 148, s. 284-86, Danmark 1986.
- , Olsen, F.: Erhvervsbetinget toksisk encefalopati. Ugeskrift for Læger 148, s. 283, Danmark 1986.
- , Olsen, F.: Organic solvents and presenile dementia (the painters' syndrome). A critical review of the danish literature. The science of the total environment 48, s. 45-67, Holland 1986.
- Laybourn, C., Drivsholm, L., Olsen, F.: Duration af delayed-type autoimmunity against arterial vessel-wall antigens following acute hypertensive damage to arterial vessels in rats. Acta pathologica microbiologica immunologica scandinavica 94, Sect. C., s. 127-30, Danmark 1986.
- Winding, O.: Partikler i væsker til parenteralt brug. Ugeskrift f. Læger nr. 148, s. 1613-14. Danmark 1986.

Ole Winding

2. Institut for almen Medicin

Historie:

Institut for almen Medicin ved Københavns Universitet blev etableret 1973 i en af de gamle professorvillager. Instituttets stab fra starten var professor og en halvdagssekretær. Undervisningen i almen medicin begyndte i efterårssemesteret 1974. Med en ny studieplans start per 1. september d.å. er faget almen medicin blevet opprioriteret til eksamensfag. Instituttets stab er i de forløbne år udvidet med en lektorstilling, et eksternt lektorat og to forskerrekruitinger (adjunkter). Lektorstillingen er forsøgsvis blevet opdelt i to halvdagsstillinger. I sidste halvdel af 70'erne og første halvdel af 80'erne har et større antal stipendiater, fondsallønnede videnskabelige medarbejdere m.v. haft tilknytning til instituttet.

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, men adskilt økonomi og administration. Per 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 samt fondsallønnede stipendiater.

Stab:

VIP: Antal årsværk:

Professor: Paul Backer.

Lektor: Hanne Hollnagel.

Lektorvikar: Jan-Helge Larsen.

Ekstern lektor: Gert Almind.

Adjunkt: Lene Lier.

Kandidatstipendiat: Lars Chr. Lassen.

Scholarstipendiat: Anne-Marie Nybo Andersen.

Licentiatstuderende: Jesper Norup Nielsen.

Videnskabelige medarbejdere i øvrigt: Lene Koch, Finn Børlum Kristensen, Kirsten Hjort Sørensen, Karen Vitting Andersen, Jørn Heldrup (fondsallønnede).

TAP: Antal årsværk: 1,4.

Central Forskningsenhed for almen Praksis:

Forskningsleder: Poul A. Pedersen.

Forskningsassistent: Dorte Gannik.

Videnskabelige medarbejdere i øvrigt: Niels de Fine Olivarius, Birthe Frimodt-Møller, Mia Fischerman (RH's børneafdeling).

TAP: Antal årsværk: 2,09.

Videreuddannelsen i almen medicin:

Kursusleder: Nils Nørskov Andersen.

TAP: Antal årsværk: 0,6.

Forskningsvirksomhed:

Almen praksis udgør et væsentligt led i sygdomsbekæmpelsen/-behandlingen i befolkningen. Den praktiserende læge har en nøglestilling i det danske sundhedsvæsen både med hensyn til afsluttende behandling af hovedparten af lidelser og med hensyn til visitering til andre dele af sundhedsvæsenet. 60-70 % af befolkningen har mindst én årlig kontakt med egen læge, og den praktiserende læge har vigtige funktioner i forhold til sundhedsvæsenet og tildeling af sociale ydelser.

Forskningsområderne kommer derfor naturligt til at omhandle:

1. Sundhedstjenesteforskning i almen praksis
2. Sygdomsfænomener i almen praksis.
3. Læge- patientrelationer i almen praksis.
4. Forebyggelse og intervention.
5. Universitetsundervisning i almen medicin.

1. Sundhedstjenesteforskning i almen praksis

1.1 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 samt for Københavns vedkommende forskelle i patienternes fordeling på køn og alder ud fra eksisterende registre. Undersøgelsen vil blive offentliggjort i delprojekter. Institut for almen Medicin (Kirsten Andersen, Gyde Asnæs, Aggi Kjær).

1.2 Praksisreservelægeordningen

1.2.1 Enqueteundersøgelse blandt tutorlæger og reservelæger

Praksisreservelægeordningen startede foråret 1983. Undersøgelsen har til formål at samle de erfaringer, som praksisreservelæger og tutorlæger har gjort ved denne nydannelse i lægers videreuddannelse.

Gennem undersøgelsen søges bl.a. belyst:

- hvilke udsnit af patienterne og hvilke dele af arbejdet i almen praksis, som praksisreservelægen har været i berøring med,
- en række praktiske og formelle forhold omkring de deltagende tutorpraksis,
- forløbet af supervision og samarbejde,
- det faglige udbytte og den arbejdsmæssige belastning,
- de deltagende lægers samlede vurdering af ordningen.

Projektet er afsluttet i 1985. Undersøgelsen blev finansieret af Praktiserende lægers Organisation og Foreningen af yngre læger. Institut for almen Medicin (Finn Børlum Kristensen, Peter Ott, Jens Peter Steensen, Ib Svendsen, Benn Duus, Lene Esbensen).

1.3 Praksisaktivitetsanalyse

Ved praksisaktivitetsanalyse (PAA) er det den enkelte læges aktivitet i almen praksis, der er grundenheden i analysen. Den enkelte PAA undersøger en bestemt side af lægers aktivitet i praksis, f.eks. ordinationer, henvisninger, tidsforbrug m.v.

Analysen består i:

1. Beskrivelse af de enkelte lægers aktivitet.

2. Sammenligning af flere lægers aktivitet med henblik på måling af variationens størrelse samt belysning af mulige årsager til denne variation.

Analysen kan danne udgangspunkt for diskussioner mellem deltagerne om deres egen praksisaktivitet: »Medical Audit«. En PAA vedrørende journaloplysninger af betydning for forebyggelse i almen praksis er under forberedelse (Birgitte Hessel-Andersen, Finn Børlum Kristensen).

1.4 Betydningen af konflikten mellem Sygesikringen og Praktiserende lægers Organisation for arbejdet i almen praksis

Data fra almen praksis vedrørende alle patientkontakter i en periode to år før til 1/4 år efter konfliktperioden 01.10.84-06.01.85 analyseres med henblik på ændringer vedrørende diagnosehyppigheder, alders- og kønsbetingede ændringer, brug af visse sygesikringsydelser, direkte/indirekte kontakt mellem læge og patient m.v. i perioderne før, under og efter konflikten samt ved sammenligning mellem foregående og aktuelle år.

Projektet er publiceret som eksamensopgave ved Danmarks tekniske Højskole, Institut for matematisk Statistik og operationsanalyse af stud. polyt. Søren Pedersen. Yderligere bearbejdning af materialet med henblik på publikation i Ugeskrift for Læger forestår. Vejledere: Cand.stat. Poul Thyregod og Poul A. Pedersen. Central forskningsenhed for almen Praksis (Søren Pedersen).

1.5 Kvinder og ny forplantningsteknologi. En teoretisk og empirisk undersøgelse af IVF-teknikken - In vitro-fertilisering

På baggrund af en interviewundersøgelse af kvinder i behandling for ufrivillig barnløshed med IVF og ET (embryo transfer) på Rigshospitalet i København, foretages en teknologivurdering af IVF-teknikken. Målet med projektet er dels at skaffe viden om IVF-teknikkens indflydelse på kvinders produktive bevidsthed, dels at gennemføre en kvindecentreret teknologivurdering af ny forplantningsteknologi.

Projektet er finansieret af Planlægningsrådet for Forskningen i forbindelse med Folketingets særlige bevilling til fremme af kvindeforskningen i Danmark (Lene Koch).

1.6 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 i familien. Undersøgelsen omfatter 12 hjemmefødsler. Fami-

lierne 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 vurdering af fødselsmiljøet på institutionerne. Rapport om undersøgelsens første faser udsendt december 1982. Undersøgelsens 2. fase omfatter interviews med familierne ca. 1 år efter fødslen. Her er bearbejdelse af data i gang. I 1984 er udsendt en pjece om risikotækning i fødselshjælpen på Jordemoderforeningens Forlag (Undersøgelsen gennemføres af jordemødrene Jytte 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).

1.7 De forebyggende svangerskabsundersøgelser tilrettelæggelse og indhold

Forskergruppen er dannet med henblik på en kritisk evaluering af forebyggelsen i svangerskabet. Da de profylaktiske konsultationers faktiske indhold ikke er velbeskrevet på landsplan, har gruppen fundet, at dens første opgave er at tilvejebringe en repræsentativ landsdækkende beskrivelse af konsultationerne.

Tre delprojekter vil beskrive tilrettelæggelse og indhold af svangreundersøgelserne hos praktiserende læge og jordemoder samt i fødestedet og specialafdelingens ambulatorium. Fondsstøttet af Sygekassernes Helsefond. Institut for almen Medicin (Projektansvarlige: Almen praksis: stud.med. Anne-Marie Nybo Andersen, Finn Børhum Kristensen, jordemoder: Vibeke Weirum Knudsen, Hanne Kjærgaard Nielsen, fødested/specialafdeling: Karen Vitting Andersen, Niels Herman).

1.8 Primary Health Care in EEC

Et samarbejdsprojekt omfattende alle EF-lande. Forskningsledelse i en projektgruppe fra praksisinstitutter og -enheder i Utrecht, Birmingham og København (Central forskningsenhed for almen Praksis og Institut for almen Medicin).

Primary Health Care i EEC. Projektet er et samarbejdsprojekt omfattende alle EF-lande og nogle lande uden for EF (herunder de nordiske lande). Forskningsledelsen varetages af D. L. Crombie, Poul A. Pedersen, J. van der Zee, Paul Backer er desuden chef de file for EF's sundhedstjenesteforskning vedrørende primær sundhedstjeneste. Primær sundhedstjeneste i deltagerlandene belyses detaljeret ved interviewundersøgelse og spørgeskemata. Næste fase bliver en sammenlignende undersøgelse af samarbejdet mellem primær og sekundær sundhedstjeneste, herunder henvisningsmønstret. I forbindelse med projektet søges oprettet data-indsamlingsgrupper fra almen praksis, de såkaldte sentinel data collecting centers. Disse cen-

tre kan bruges til morbiditetsundersøgelser, henvisningsmønstre, kontaktmønstre, sygdomsmønstre, receptmønstre etc., etc.

Planlagt er en sammenlignende undersøgelse af henvisningsårsager i almen praksis. Det er hensigten at belyse sundhedssystemernes indflydelse på arbejdsdelingen mellem almen praksis og specialiseret service. I første fase søges opstillet et katalog over primær-sundhedssystemernes karakteristika i de forskellige lande. I næste fase ønskes en sammenligning af visse praksiskarakteristika i relation til sundhedssystemerne i lande med henvisningspligt fra praksis til speciallæge. Specielt er det hensigten at undersøge henvisningsmønstrets afhængighed af systemet. Endelig ønskes en generel undersøgelse af disse forhold iværksat på europæisk basis. Dataindsamling vedrørende første fase kan formentlig starte primo 1986 med finansiering fra EF (Projektgruppen består af D. L. Crombie, Poul A. Pedersen, J. van der Zee, Paul Backer og Poul Krogh-Jensen. Paul Backer EF's chef de file).

2. Sygdomsfænomener i almen praksis

2.1 Kortlægning af befolkningens helbredsproblemer (data indsamlet fra selve befolkningen)

2.1.1 Befolkningsundersøgelsen af 1936-populationen

Dette er en longitudinel epidemiologisk undersøgelse af en totalpopulation født i 1936 og boende i Glostrupområdet. 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 forløbet af helbredsforhold, såvel selvrapporteret helbred, kliniske tests samt lægevurderet helbred.
2. At beskrive forbrug af sundhedsvæsen og af lægemidler.
3. 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).

Undersøgelsen er publiceret som disputats.

Ny helbredsundersøgelse efter 5 år er afsluttet 01.09.82. - 92 % af de tidligere undersøgte deltog.

Ny helbredsundersøgelse planlægges til 1987 - specielt med henblik på psykosociale risikofaktorer betydning for udvikling af iskæmisk hjertesygdom. Resultater fra undersøgelsen publiceres løbende. Under-

søgelsen 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).

2.1.2 Kvinders 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 sexuel dysfunktion og behov for behandling heraf, 5) hvilke ændringer der måtte være sket i sexuel adfærd i løbet af de sidste 30 år, samt 6) undersøge hvilke forskelle der måtte være i sexuel adfærd, oplevelse, viden og holdning mellem 22-, 40- og 70-årige kvinder. Probanderne udtrækkes 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 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 Sygesikringsregisteret med henblik på oplysning om probandernes egen læge. Efter udsendt informationsbrev til 204 læger i udvalgte kommuner i Københavns Amt blev dataindsamlingen (interviews) påbegyndt 29.09.81 og afsluttet 31.08.82. I alt 155 læger blev opfordret til at medunderskrive indbydelser til kvinderne. I alt 400 kvinder har deltaget. Den primære databehandling er afsluttet, således at hovedresultaterne foreligger (randfordelinger) (Inge Lunde, Gunvør Kramshøj Larsen, Eva Fog, Karin Garde, Jørgen Kelstrup, lægesekretær Jytte Madsen).

2.2 Kortlægning af kontaktbefolkningens helbredsproblemer (data indsamlet via almen praksis)

2.2.1 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 med 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 interna-

tional sygdomsklassifikation til brug i almen praksis (International Classification of Health Problems in Primary Health Care). Central forskningsenhed for almen Praksis og Institut for almen Medicin (Birthe Frimodt-Møller).

2.2.2 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 og Institut for almen Medicin, Københavns Universitet (Arbejdsgruppen består af Birthe Frimodt-Møller, Dorte Gannik, Jørn Heldrup, Hanne Hollnagel, Poul A. Pedersen).

Forskningsprojektet er delt op i fire sammenhængende delprojekter:

2.2.2.1 Forløbet af enkeltkontakter i almen praksis

Beskrives på basis af foreliggende praksisundersøgelser af nyere dato, nemlig i den primære sundhedstjeneste (se denne) og fra undersøgelsen »Sygdomsmønstret i almen praksis«, foretaget af Århus amts Lægekredsforening. 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 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.

2.2.2.2 Den voksne befolknings brug af ydelser hos den praktiserende læge i Københavns Amt 1977-1979, belyst ved en epidemiologisk undersøgelse via Sygesikringsregisteret

Ca. 90% af den danske befolkning er tilknyttet en almen lægepraksis som medlemmer af Sygesikringsgruppen 1. Den øvrige del tilhører gruppe 2. Sygesikringsgruppen 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.

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.

Der er planlagt en række analyser, hvoraf den første er publiceret.

2.2.2.3 *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 1 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.

Der er 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.

Resultaterne beskrives i en række artikler, som forventes udsendt til publikation ved årsskiftet 1986/87.

2.2.2.4 *Kontaktforløb belyst intensivt sociologisk*

Denne undersøgelse supplerer 2.2.2.3, idet den indtager patientens sygdomsforståelse og forventninger til lægen, patientens reaktion efter konsultationen samt lægens opfattelse af kontakten. Undersøgelsen giver derfor mulighed for at sammenholde patientens og lægens sygdomsforståelse og adfærd og kan dermed udbygge og fortolke analysen af patient-læge kommunikation. Endelig skal undersøgelsen belyse, om kontaktforløb kan identificeres meningsfuldt ved andre kriterier end diagnosen. Undersøgelsen har fundet 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.

2.2.2.5 *Kontaktforløb gennem 1 år i almen praksis*

Som led i praksisundersøgelsens delprojekt vedrørende kontaktforløb har 6 lægepraksis i Københavns Amt registreret alle kontakter med 1/30 af deres voksne gruppe 1 klientel gennem 1 år. Alle øvrige deltagende læger registrerede i 3 måneder. Data fra de 5 praksis giver mulighed for analyse af 200-300 personers udrædnings- og behandlingsforløb i almen praksis gennem et helt år.

Både totaltallet af afsluttende forløb og antallet per patient vil være betydeligt større end de tilsvarende tal i den øvrige forløbsundersøgelse. Det giver mulighed for at kæde flere behandlingsforløb sammen således, at sammenhæng mellem kontakter inden for individuelle forløb og mellem forløb inden for året kan gøres til genstand for analyse.

Hovedlinierne i projektet er i øvrigt de samme som i 3 måneders forløbsundersøgelsen. Projektet er støttet med bevilling fra Sygekassernes Helsefond – 192.000 kr.

2.3 *Beskrivelse af symptomatologi, forløb, diagnose af visse udvalgte tilstande i almen praksis*

2.3.1 *Astma og allergisk rhinitis i almen praksis*

2.3.1.1 *Debutalder ved astma og allergisk rhinitis*

Debutalderen ved de to sygdomme beskrives ved anamnetisk debutalder, debutalder i en kohorte korrigeret for død af anden årsag, samt ved debutalder i en kohorte uden hensyn til død af anden årsag. Endelig kan debutalder beskrives ved faktisk debut eller første kontakt til praksis i en undersøgelsesperiode. Et arbejde herom er under udarbejdelse. Beregningerne afventer data vedrørende varighed af sygdommene, som p.t. er under analyse. Central forskningsenhed for almen Praksis (Poul A. Pedersen, Eva Rung Weeke, Svend Kreiner).

2.3.1.2 *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 er afsluttet, og analyser pågår. Central forskningsenhed for almen Praksis (Peder Jelding-Dannemand, Susanne Rygner, Eva Rung Weeke, Poul A. Pedersen).

2.3.2 *Betydningen af symptomet hæmaturi i almen praksis*

Patienter med hæmaturi fulgtes 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 ratio-

nelt undersøgelsesprogram ved hæmaturi i almen praksis.

Dataindsamling afsluttedes maj 1984, og analyse af materialet er i gang. Der er indgået 2000 personer. Central forskningsenhed for almen Praksis (Valdemar Hvidt, Christian Pedersen, Poul A. Pedersen, Lars Bo Svendsen).

2.4 Patienter i almen praksis – kontaktmåder og kontaktveje

Gennem 2½ år registreredes alle lejligheder, hvorved der tilgik information om patienter til en praksis (i konsultation, ved sygebesøg, per telefon, per korrespondance). Oplysningerne kan fordeles på informationsvej, uge, diagnose(r), køn, alder, individ, sygesikringsydelse og på direkte eller indirekte kontakt mellem læge og patient.

Dataindsamlingen afsluttedes den 31. marts 1985. Oplysningerne kan relateres til en veldefineret basispopulation samt til årsopgørelser fra Sygesikringen af praksis' ydelser i samme tidsrum. Forventes færdiggjort som monografi tidligt 1987. Central forskningsenhed for almen Praksis (Poul A. Pedersen).

2.5 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 i 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 vedrørende disse personers kontakt med sundheds- og socialvæsen indhentet af behandlere. Forløbsundersøgelsen strækker sig over et år. 4) En sammenlignende klinisk undersøgelse af rygens bygning og funktion hos 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 en rapport fra forundersøgelsen, delresultater er publiceret i Nordisk Medicin, Scandinavian Journal of Primary Health Care samt i kongrespapirer. Resulta-

ter fra spørgeskemafase, forløbsfase og klinisk undersøgelsesfase planlægges publiceret samlet. Projektet indgår i Næstved-lokalsamfundsundersøgelserne, som formidles samlet ud over publiceringen af de enkelte undersøgelser. Fra formidlingsprojektet er i 1985 udgivet bogen: »Opbrud i sundhedsvæsenet« på Munksgårds Forlag. Central forskningsenhed for almen Praksis og Institut for social Medicin (Dorte Gannik, Marianne Jespersen).

2.5.1 Behandling af nykturi med diuretikum

Klinisk kontrolleret undersøgelse af et diuretikums virkning ved nykturi givet 4 timer før sovetid. Der påvises effekt af Bumetamid ved sammenligning med placebo. Artikel indsendt til publikation. Central forskningsenhed for almen Praksis (Poul A. Pedersen).

2.5.2 Dødeligheden ved astma

Dødsregisteret ved DIKE indeholder data vedrørende astmadødelighed 1943-1984. Høj dødelighed er registreret i 1940'erne og i slutning af 1960'erne, en fordobling ses fra ca. 1975 til 1984 (Data analyseres i samarbejde mellem cand.stat. Knud Juel, Eva Weeke, Poul A. Pedersen).

2.5.3 Øvre abdominal dyspepsi

Et projekt under planlægning indeholdende følgende elementer:

1. Forekomst af dyspepsi incl. reflux i befolkningen.
2. Sammenlignende undersøgelse af Dimetin, Antacidium og placebo ved dyspepsi + reflux i almen praksis.
3. Langtidsopfølgning af øvre abdominal dyspepsi i et stort patientmateriale i almen praksis.

Undersøgelsen planlægges i samarbejde mellem Jørgen Kelstrup og Poul A. Pedersen og finansieres af Smith, Kline & French (P. A. Pedersen).

2.5.4 Voltaren creme's effekt ved ankeldistorsioner og lændemysor

Lokal application af Voltaren creme sammenlignes med placebo i almen praksis. Undersøgelsen planlægges i samarbejde mellem Jørgen Scheel, cand.pharm. Kurt Jacobsen og Poul A. Pedersen. Finansiering fra Ciba-Geigy (P. A. Pedersen).

2.5.5 Dydrogesteron i behandling af præmenstruelle symptomer

En kontrolleret undersøgelse af Dydrogesteron sammenlignet med placebo i behandling af præmenstruelle symptomer. Dataindsamling i 70 praksis landet over startede maj 1982. Der er indgået ca. 200 patienter. Der påvises ikke effekt af Dydrogesteron. To artikler indsendt til publikation. Central forskningsenhed for almen Praksis (V. Hoffmann, Poul A. Pedersen, John Philip, Pia Fly, Christian Pedersen).

2.5.6 Effekt og bivirkninger af verapamil ved mild hypertension

En klinisk kontrolleret undersøgelse af virkning og bivirkninger ved en- og togangsdosering over for placebo hos patienter med mild hypertension i almen praksis. Et projekt iværksat med følgende projektgruppe: Bjarne Sigurd, Poul A. Pedersen og prakt. læge Mogens Max Christensen. Ledelsen af undersøgelsen forestås af Mogens Max Christensen. Central forskningsenhed for almen Praksis (Poul A. Pedersen).

2.5.7 Diabetesomsorg i almen praksis

Planlægnings- og pilotprojektfasen af et projekt med ovennævnte titel vil blive afviklet i løbet af foråret og sommeren 1987.

I ca. 300 lægepraksis landet over tænkes over 2 år indsamlet et materiale på 2000 patienter på 40 år eller derover med nyopdaget diabetes mellitus. Iflg. den foreløbige projektplan vil halvdelen af patienterne blive udsat for et intensivt sygdomskontrolprogram, som indebærer en stram klinisk kontrol med diabetesen og en nøje registrering af sygdomsforløbet. De resterende 1000 patienter vil blive kontrolleret i overensstemmelse med deres egen læges normale rutine. Patienterne vil blive fulgt i to år; men der planlægges 5 og 10 års opfølgningsstudier (Niels de Fine Olivarius, Poul A. Pedersen).

3. Forskning vedrørende læge-patientforholdet i almen praksis

3.1 Compliance i almen praksis – begrebsudvikling, determinanter og måling

Ved »Compliance« forstås traditionelt »patientens handlen i overensstemmelse med lægens råd«. Projektets formål er at tilvejebringe en dybere forståelse af compliancebegrebet og vurderingen af compliance med henblik på at formulere en teori om, hvordan compliance opstår. Undersøgelsen er tilrettelagt dels som et litteraturbaseret studium af de videnskabsteoretiske og fagspecifikke forudsætninger for en sådan begrebs- og hypoteseudvikling. Dels som et eksperimentelt studium i et lægehus, hvor 30 konsultationer optages på bånd, og hvor patienterne interviewes (semistrukturerede, kvalitative forskningsinterviews) af Lars Chr. Lassen umiddelbart før og efter konsultationen samt 1 år efter konsultationen. Den på dette grundlag formulerede teori om, hvordan compliance opstår, vil derefter blive eksperimentelt afprøvet med hensyn til sin overensstemmelse med virkeligheden. Kriteriet for overensstemmelse vil være, om man – efter nogle andre konsultationer med nogle andre patienter – ud fra hypotesen kan forudsige hvilken compliance, patienterne vil udvise. Ved således at fremhæve teoriens stærke og svage teser vil denne afprøvning kunne bidrage til en fortsat teoriudvikling. Perspektiverne af undersøgelsen, resultater for sundhedsarbej-

de, uddannelse af praktiserende læger, sundhedspolitik og den videre lægevidenskabelige forskning vil blive diskuteret. Projektet udføres som et licentiatstudium af Lars Chr. Lassen og bygger økonomisk på et kandidatstudium fra Københavns Universitet. Vejledere er Bjørn Holstein, Institut for social Medicin, Jan-Helge Larsen, Institut for almen Medicin.

3.2 Gruppebørneundersøgelser i almen praksis

En interview-undersøgelse af 1983-årgangen af familier, der deltog i lægehusets gruppe-børneundersøgelser. Interviewere var 6 mødre fra legestuen »Mariehønen« i Mørkhøj, Gladsaxe Kommune. Lægehuset i Mørkhøj og Institut for almen Medicin.

3.3 Læge-patientforholdet i almen praksis

Projektet består af flere delprojekter:

I første fase udvikles begreber og metoder med henblik på undersøgelse af kommunikationen mellem læge og patient. Der fokuseres specielt på, hvad der bidrager til at øge patientens indsigt i, kontakt med og forståelse for de forhold, der fremkalder og/eller vedligeholder sygdom.

Projektets 2. fase bygger på 30 båndoptagne konsultationer samt interview før og efter konsultationen. Der redegøres for patienternes oplevelse af tre gængse former for lægeadfærd, og spørgsmålet, om det er muligt for lægen at følge en bestemt adfærd, diskuteres.

I delprojektets 3. fase kvalificeres begrebet kontakt med henblik på at udarbejde en analysemodel for konsultationen. Etableringen af kontakt mellem læge og patient er af afgørende betydning for patientens udbytte af konsultationen. Derfor er det også nødvendigt nærmere at beskrive, hvad kontakt er, hvordan den etableres, hvad der er virksom ved den, og hvordan kontakt afgrænses i forhold til andre oplevelser. Denne beskrivelse er foretaget ud fra en medicinsk og en psykologisk referenceramme.

I projektets 4. fase anvendes den udviklede analysemodel på en bestemt konsultation. Ud fra dette forudsiges patientens udbytte af konsultationen.

Projektets 5. fase består af efterinterview af patienterne med henblik på at vurdere deres faktiske udbytte af konsultationen og sammenligne det med det forudsagte udbytte.

Projektets 6. fase består af en diskussion af de opstillede teoris styrker, svagheder og videre perspektiv. Hvordan skal teori og analysemodel modificeres? Projektet er støttet af et privat fond (Jan-Helge Larsen, Lars Chr. Lassen, cand.psyk. Niels Hoffmeyer).

3.4. En undersøgelse af danske naturlægers metoder og deres tilgrundliggende sygdomsopfattelse

Licentiatstudium til den medicinske doktorgrad.

Baggrunden for studiet og afhandlingen er, at 2 ud af 3 danskere i 1983 tror på naturlæger, og at naturlægeres antal tilsyneladende er i tiltagen.

Projektet vil besvare en række spørgsmål om naturlægerne, som man hidtil har været henvist til ugebladene for at få svar på, og jeg finder, at lægerne har brug for en kritisk baggrund, når de skal vejlede deres patienter, som går til naturlæge.

Projektets metode er tematisk og semistruktureret interview, og omfatter 40 naturlæger og 40 patienter. Metoden giver mulighed for at opsamle sammenhænge, der ligger uden for det, som normalt vurderes i kliniske undersøgelser, idet området ikke tidligere er beskrevet.

Projektet vil søge at besvare følgende spørgsmål: Hvem er disse naturlæger? Hvordan diagnosticerer naturlæger og hvorfor? Hvor længe behandler naturlægen? Hvordan bliver man naturlæge? Hvordan skaffer naturlægen sig patienter? Og for patientens vedkommende: Hvorfor går de til naturlæge? Hvilke forventninger har de til behandlingerne? Hvordan er forløbet, og hvorledes vurderes det?

I analysen af materialet indgår medicinsk historie, antropologi og folkemindevidenskab, idet mange af behandlernes baggrund må søges her.

Projektet vil ikke søge at vurdere de enkelte behandlernes effekt, men vil give en baggrund for senere kliniske undersøgelser, hvor alle de faktorer, som indgår i behandlingerne, kan defineres og dermed vurderes.

Vejledere er Hanne Hollnagel, Dorte Gannik og Anna-Elisabeth Brade, Medicinsk-historisk Museum, Institut for almen Medicin (Jesper Norup Nielsen).

4. Forskning vedrørende forebyggelse og intervention i almen praksis

4.1 Børn og børnefamilier

4.1.1 Early detection of Sense Organ Disorders

I et internationalt samarbejde beskrives og vurderes metoder til screening af hørelse, syn og tale hos småbørn. Materiale er indsamlet i Belgien, Danmark, Finland, Frankrig, Grækenland, Irland, Italien, Luxemburg, Nederlandene, Spanien, Storbritannien og Vesttyskland. Beskrivelserne i udgivet i foreløbig form i marts 1986. Ved en workshop i Bussum, Nederlandene, blev materialet uddybet og vurderet. Arbejdet hermed fortsætter med henblik på endelig publikation i 1987. Projektet finansieres af European Community (Projektet udføres af Gert Almind, Dr. G. J. van der Lem, Amsterdam, Dr. R. Rona, London, og H. P. Verbrugge, Leidschendam, Nederlandene).

4.1.1.1 Den gravide/nyblevne børnefamilies problemer og behov med henblik på profylakse under graviditeten, fødslen og i barnets første leveår

I flere gensidigt supplerende arbejder belyses den normalpsykologiske, den emotionelt krisepåvirkede og den psykisk syge reaktion på moderskabet.

Mandens oplevelser og reaktion på graviditet, fød-

sel og faderskab samt vanskeligheder i parforhold og samliv belyses.

Hertil kommer omfattende udviklingsbeskrivelser af børnene.

Projekterne kan beskrives inden for følgende områder:

4.1.1.2 Den gravide/nyblevne børnefamilies problemer og behov under første graviditet, fødslen og i barnets første 10 levemåned

Herunder såvel normalpsykologiske som krisepåvirkede forløb hos den enkelte og i parforholdet.

To arbejder vedrørende parforhold og seksualliv i graviditeten er afsluttet. Analyser af parforhold og seksualliv efter barnets fødsel pågår.

Analyser af kvindens psykiske udvikling under normale og krisepåvirkede forhold danner baggrund dels for selvstændige publikationer og indgår dels som normalpsykologisk referenceramme for projekterne 4.1.1.7 og 4.1.1.8 (Lene Lier).

4.1.1.3 Spædbarnets udvikling og dets samspil med forældrene

Fire videoprogrammer vedrørende spædbarnets tidligste udvikling/fejludvikling samt amning er afsluttet.

To arbejder vedrørende tidligt forældre-/barnsamspil er afsluttet.

Analyser af barnets psykosociale, førsproglige og sansemotoriske udvikling i de første 10 måneder foregår på basis af videooptagelse og interviews med mødrene med henblik på en samlet publikation.

Videoprogrammer vedrørende barnets normale udvikling 5 og 10 måneder gammel er under udarbejdelse. Arbejderne indgår som normalpsykologisk referenceramme for projekterne 4.1.1.7, 4.1.1.8 og 4.1.1.9 (Lene Lier).

4.1.1.4 Fødselsforløb og den tidligste kontakt med barnet set i relation til kvindens psykiske tilstand før og efter fødslen og til moder-barnforholdets udvikling

Projekterne 4.1.1.2, 4.1.1.3 og 4.1.1.4 er støttet af Sygekassernes Helsefond og Statens lægevidenskabelige Forskningsråd samt Socialstyrelsens Forsøgsudvalg (Lene Lier).

4.1.1.5 En epidemiologisk undersøgelse af psykisk sygdom i forbindelse med graviditet, fødsel og barnets første leveår

Formålet med undersøgelsen er en bred belysning af psykiske lidelser hos småbørnsmødre opstået i relation til graviditet, fødsel og barnets første to leveår. Sammenhængene analyseres til sociale, familiære og obstetriske forhold med henblik på indikatorer, vejledende ved en tidlig forebyggende indsats.

Den aktuelle undersøgelse er landsomfattende og baseret på en samkørsel af det psykiatriske centralre-

gister og fødselsregisteret fra 1973-1983 incl. og vil foruden at give svar på, om hyppigheden af puerperalpsykoser faktisk er stigende, muliggøre en sammenfattende beskrivelse af alle psykiske lidelser af indlæggelseskrævende karakter hos mødre med småbørn. Projektet støttes af Statens lægevidenskabelige Forskningsråd (Projektgruppe: Lene Lier, læge Marianne Kastrup, professor Ole Rafaelsen, Psykiatrisk afdeling, Rigshospitalet).

4.1.1.6 Depression i ugen efter fødslen. – En undersøgelse af 2.586 danske kvinder

I 1984 udførte Dansk institut for klinisk Epidemiologi en landsdækkende undersøgelse af kvinders oplevelser, ønsker og meninger angående graviditet, fødsel og valg af fødested (DIKE 1984). Undersøgelsen omfattede bl.a. en spørgeskemaundersøgelse udsendt 3 måneder efter fødslen, som omfattede 3.880 kvinder, som havde født i maj 1984. 81 % besvarede dette spørgeskema. Resultater herfra viste, at 29 % af kvinderne afkrydsede feltet »Deprimeret, nedtrykt ugen efter fødslen«. Materialet er analyseret statistisk med henblik på identifikation af korrelationer mellem konkrete og oplevede komplikationer under graviditeten, fødslen og barselsperioden på den ene side og depression i ugen efter fødslen på den anden side. En præliminær rapport er præsenteret ved WHO's Intern Regional Conference on a Propriate Technology Following Birth, oktober 1986. En samlet publikation afleveres til WHO primo 1987. En bredere beskrivelse af undersøgelsen pågår med henblik på formidling til relevante professioner (Projektgruppe: Lene Lier, direktør Finn Kamper-Jørgensen, DIKE, jordemoder Susanne Houd, DIKE, statistiker Henrik Brøndum Hansen, DIKE, overlæge Flemming Warborg-Larsen, Sociallægeinstitutionen, Københavns Kommune).

4.1.1.7 Gravide stofmisbrugere og deres børn

Projektets tværfaglige team varetager al behandling af gravide stofmisbrugere og deres børn fra første graviditetsundersøgelse til barnet er 3 år gammelt. Behandlingsarbejdet omfatter hele familien og følger en forebyggende behandlingsmodel udviklet af May Olofsson. Psykiatriske og børnepsykiatriske aspekter samt samarbejdet mellem primære og sekundære sundhedssektorer vurderes og analyseres i samarbejde med Lene Lier. Projektet startede 1. oktober 1985 med økonomisk støtte fra Fonden af 1982, Alkohol- og Narkotikarådet, Sygekassernes Helsefond, J. Lauritzens Fond, Kong Chr. den X's Fond og Gangsted Fonden (Projektleder: Læge May Olofsson, Rigshospitalet og Hvidovre Hospital).

4.1.1.8 Psykisk syge gravide og deres børn

Dette projekt er under forberedelse i samarbejde med Rigshospitalets psykiatriske og obstetriske afdelinger samt Sociallægeinstitutionen i Københavns Kommu-

ne. Det planlagte interventionsprojekt bygger på May Olofssons model tilpasset behovet hos psykisk syge mødre og deres børn.

Litteraturoversigt foreligger vedrørende fælles indlæggelse af psykisk syge mødre med deres børn (Projektgruppe: Lene Lier, overjordemoder Inger Junge, jordemoder Karin Køfoed, læge May Olofsson, Rigshospitalets Fødeafdeling, overlæge Thorkild Sørensen, Psykiatrisk afdeling, Rigshospitalet, overlæge Flemming Warborg-Larsen, Sociallægeinstitutionen, Københavns Kommune).

4.1.1.9 Børn af skizofrene mødre

Undersøgelsen belyser personlighedsudviklingen hos børn under 6 år anbragt på observationsbørnehjem i en periode, fordi deres skizofrene mødre var ude af stand til at drage omsorg for dem. Børnenes udvikling, mor- barnsamspillet og de sociale og sundhedsmæssige støtteforanstaltninger før og efter anbringelsen uden for hjemmet beskrives og analyseres. Kongresmeddelelse om projektet foreligger (Projektgruppe: Lene Lier, cand. psyk. Marie Gammeltoft, Bagsværd Observationshjem, ledende psykolog, Karen Vibeke Mortensen, Københavns Amts rådgivningscenter for børn og unge).

4.1.2 Gravide

4.1.2.1 De forebyggende svangerskabsundersøgelser tilrettelæggelse og indhold

En tværfaglig forskergruppe er dannet med henblik på en kritisk evaluering af forebyggelsen i svangerskabet. Da de profylaktiske konsultationers indhold ikke er velbeskrevet på landsplan, har gruppen fundet, at dens første opgave er at tilvejebringe en repræsentativ landsdækkende beskrivelse af konsultationerne. Tre delprojekter beskriver tilrettelæggelse og indhold af svangreundersøgelserne hos praktiserende læge og jordemoder samt i fødestedets og specialafdelingerens ambulatorium. Projektet benytter sig af spørgeskemaer. Såvel den professionelle som den gravide kvinde skal besvare en lang række spørgsmål, der tjener til beskrivelse af indholdet af en konkret svangrekonsultation. Spørgeskemaerne omfatter blandt andet praktiske forhold omkring konsultationen, forhåndsviden om kvinden, udførte kliniske og parakliniske undersøgelser, berørte emner under konsultationen, behov og ønsker samt spørgsmål til beskrivelse af den professionelle og kvinden. Dataindsamling: Efteråret 1986. Fondsstøttet af: Sygekassernes Helsefond, Statens lægevidenskabelige Forskningsråd, Indenrigsministeriets Sundhedspulje (Projektansvarlige: Almen praksis, Anne-Marie Nybo Andersen, Finn Børlum Kristensen, jordemoder, Vibeke Weirum Knudsen, Hanne Kjærgaard Nielsen, Fødested/specialafdeling, Karen Vitting Andersen, Niels Herman).

4.1.2.2 Forebyggelsen i svangerskabet med særligt henblik på almen praksis

Studier af et forskningsregister og Det medicinske Fødselsregister: Hvornår de gravide indgår i svangerskabshygien er belyst flere gange i små danske materialer. Udenlandske undersøgelser har søgt at måle en effekt af svangerskabshygien, f.eks. på fødselsvægten. Nogle har fundet effekt, andre ikke.

Originalmaterialet er et landsdækkende forskningsregister af indsendelsessedler til Statens Seruminstitut fra praktiserende læger. Registeret kan fortælle, i hvilken svangerskabsmåned de gravide indgår i det forebyggende system og udpege kvinder med høj risiko for at komme for sent.

Forskningsregisteret og Det medicinske Fødselsregisters kliniske og demografiske oplysninger om samme svangerskab søges anvendt til at måle en effekt. I projektets teoretiske del defineres effektmål for forebyggelsen ud fra den aktuelle svangerskabshygienes explicitte målsætning. Alternative effektmål diskuteres. Metodologiske problemer ved registeranalyse diskuteres. Institut for almen Medicin og Statens Seruminstitut (Finn Børllum Kristensen).

4.1.2.3 Integreret svangreprofilakse i den primære sundhedstjeneste

Siden 1983 har vi i Lægehuset tilbudt de gravide familier en integreret fødselsforberedelse, d.v.s en integration af den praktiserende læges, jordemoderens og en afspændingspædagogs arbejde. Ved graviditetens start tilbydes familierne et sådant gruppe-forløb, hvor familien mødes med andre par med termin omtrent samtidig med dem selv. Graviditeten igennem mødes man ca. 12 gange i gruppen, i begyndelsen kun med den praktiserende læge, senere 9 gange med afspændingspædagog og jordemoder. En del af lægeundersøgelserne kan således udføres i forbindelse med gruppedeltagelsen. Formålet er dels at gøre de gravide familier bedre rustede til den forestående familiedannelse, dels at skabe et socialt netværk, som de kan trække på, især hvis de får brug for det. Den integrerede svangreprofilakse suppleres dels med efterfødselskurser, dels lægger de op til gruppe-børneundersøgelserne, som starter 1-5 uger efter fødslen. Vi har erfaring for, at sådanne kontinuerte forløb rummer mange fordele, og projektets formål er dels at videreføre selve den integrerede svangreprofilakse, dels at evaluere den i forhold til vore mål (Mette Ulsoø).

4.2 Ældre

4.2.1 Helbredsundersøgelse af ældre

En litteraturbaseret gennemgang af metodevalg og en vurdering af nytteværdien af helbredsundersøgelser af ældre.

Helbredsundersøgelser af ældre er af ny dato og genstand for betydelig interesse. I Skandinavien har

de store offentlige helbredsundersøgelser i de senere år givet os en omfattende viden om ældres helbred, funktion og sociale vilkår. Derimod er individuelle undersøgelser i lokalt regi først taget op i de seneste år. Erfaringen viser, at der kan indhentes værdifuld viden om ældres generelle helbredsmæssige og sociale behov, der har betydning for planlægning og kvalitetskontrol af de tilbud, som social- og sundhedsvæsenet bygger sin service på. Helbredsundersøgelser af ældre vil derfor også kunne bidrage til en mere rationel udnyttelse af de forhåndenværende ressourcer.

Resultaterne af de enkelte undersøgelser er ofte svære at sammenligne, fordi undersøgelserne er baseret på vidt forskellige forskningsmetoder, tilpasset organisationen og strukturen af de enkelte landes sundheds- og socialvæsen. Valg af metode vil derfor ofte afspejle de organisatoriske og praktiske forhold i sundhedsvæsenets struktur på det pågældende sted.

Der forelægges en litteraturbaseret gennemgang af helbredsundersøgelser af ældre i de skandinaviske lande, metodevalg og praktisk organisation. Med udgangspunkt i en helbredsundersøgelse af ældregruppen over 75 år i en typisk dansk almen praksis fremlægges fordele og ulemper ved den anvendte metode og en vurdering af nytteværdien af helbredsundersøgelser af ældre hos den alment praktiserende læge. Institut for almen Medicin (Margit Grønbæk, sygeplejerske, K. M. Blichfeldt, A. Engberg Pallesen).

4.2.2 Helbredsundersøgelse af ældre over 75 år i almen praksis

Omsorgen for ældregruppen og især de kronisk syge ældre patienter med dårligt definerede og derfor også dårligt kendte behov er ofte præget af en punktformet indsats og mangel på konstruktivt samarbejde mellem de mange grupper i det sociale hjælpeapparat. Ældregruppen vil altid være sårbar, og mindre akutte sygdomsperioder kan let kompromittere den ældres forbliven i eget hjem.

Undersøgelsens formål har været at kortlægge sygdoms- og trivselsmæssige forhold hos ældrepopulationen i almen praksis af betydning for de ældres funktion og livskvalitet. Undersøgelsen har været såvel en screening for sygdom som et forsøg på at identificere sygdomme og tilstande, som lægen ikke tidligere har været bekendt med. Samtidig har undersøgelsen kunnet belyse det sociale hjælpeapparats funktion, de ældres individuelle behov og evt. risikofaktorer.

Metode: Samtlige patienter over 75 år blev kontaktet via telefon af konsultationssygeplejersken og indkaldt til undersøgelsen, der var baseret på et detaljeret stikordsregister, suppleret med klinisk undersøgelse, afsluttet med laboratorietestning og relevante supplerende undersøgelser. En lang række forhold blev gennemgået, især med henblik på funktionsstatus og risikofaktorer, der indicerede intervention.

Resultater: 86 % af de ældre i praksis (82 patienter)

deltog i undersøgelsen. Ud fra en række kriterier identificeredes risikogrupper. Lægen fik en meget værdifuld status over patientgruppens sygdomsmønster og sociale og trivselsmæssige vilkår og fik herunder en kærkommen lejlighed til at revidere og seponere medicinindtagelsen. Nyopdagede sygdomme blev afsløret i betydeligt omfang. Hjerterkarsygdomme incl. venøst betingede insufficiensstilstande fandtes hos 18 patienter, gastrointestinale sygdomme hos 7 patienter, urinsvælselider hos 15, heraf inkontinens hos 10. De patienter, der var i behandling med digoxin, fik digoxinkoncentrationen målt i serum. Halvdelen af patienterne havde serumdigoxin under terapeutisk niveau. Hos 6 patienter fandtes forhold, der indicerede yderligere diagnostisk udredning incl. indlæggelse på hospital.

15 patienter fik revideret medicinindtagelsen. Undersøgelsen gav anledning til yderligere procedurer (speciallæge, fysiurgiske behandlinger, øreskylninger m.v.) i 81 tilfælde.

Konklusion: Den fremlagte helbredsundersøgelse af ældre har haft karakter af »casefinding«, og »isbjergsundersøgelse« har afsløret en række væsentlige sygdomme og skjulte behov, som før var ukendt for lægen. Samtidig har undersøgelsen givet en værdifuld opgørelse over patientgruppens sygdoms- og funktionsstatus, som har været et betydeligt bidrag til at uddybe lægens kendskab til de ældres sociale og trivselsmæssige forhold. Som helhed fungerede gruppen bedre og med mindre forbrug af de offentlige støtteforanstaltninger end forventet.

Undersøgelsen er gennemført som en fortsættelse af et større opfølgende og opfølgende forskningsprojekt i kommunen (Rødovre-projektet) som et forsøg på at afdække de medicinske og sociale forhold hos ældregruppen over 75 år i en enkelt praksis. Institut for almen Medicin (A. Engberg Pallesen, sygeplejerske K. M. Blichfeldt, Margit Grønæk).

4.2.3 Ældresmedicinforbrug og lægens ordinationsvaner
En kortlægning af ældres medicinforbrug og lægeordinationsvaner og -praksis i 3 måneder omfattende 500 personer over 70 år i praksis med 5 læger.

På basis af resultaterne opstilles nødvendige nye ordinationspraksis. Brugen af disse vurderes i en ny 3 måneders periode. Der fokuseres specielt på at evaluere værdien af et tidligere opstillet helbredsindex for ældre, som testes for anvendelighed til udpegning af ældre med behov for særlig støtte i forbindelse med medicinordination og -indtagelse.

Projektet er i planlægningsfasen, dataindsamling indledes i januar 1987 (Projektet ledes af Gert Almind).

4.2.4 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 lægen 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, kontakthold, 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) anamnetiske 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 nærttergruppe. Der er desuden indsamlet oplysninger om hospitalsindlæggelser fra Landspatientregisteret, og der er indsamlet oplysninger om psykiatriske indlæggelser fra Institut for psykiatrisk Demografi i Århus. Oplysninger om dødsfald er indhentet fra CPR-registeret hver 1. november i årene 1979-80-81-82 og 83. Data fra base-line undersøgelsen er indlæst på magnetbånd og bliver fortsat bearbejdet. Data fra follow-up undersøgelsen er lagret på magnetbånd og forventes snarest at kunne sammenholdes med data fra base-line undersøgelsen. Metodeartikel samt artikel om boligforhold, funktionsstilstand, socialt netværk og økonomiske forhold er publiceret. Der arbejdes for øjeblikket på en artikel om blodtryk hos gamle københavnere samt om forbrug af offentlige ydelser og på et arbejde om livskvalitet. 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 Gjorup, Henning Kirk, Tage Hilden).

4.2.5 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. De nye funktionsskemaer er sammenlignet med det for øjeblikket anvendte plejepoint-skema med hensyn til informationsmængde kontra anvendelighed i den dag-

lige rutine. Desuden er der foretaget en sammenligning af funktionsstatus hos patientklientellet på de to afdelinger, og endelig er ændringen i funktionsniveau i løbet af indlæggelsen beregnet.

To artikler om beskrivelsen af det nye skema samt dets anvendelse ved indlæggelsen på langtidsmedicinske afdelinger er publiceret. Et arbejde om anvendeligheden er desuden publiceret. 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, Dorete Forsberg).

4.2.6 Socialmedicinsk opsøgende forskningsprojekt blandt ældre i Rødovre Kommune

Formålet med dette projekt er en prospektiv kontrolleret undersøgelse af, om et opsøgende arbejde efterfulgt af opfølgende hjælpeforanstaltninger hos ældre over 75 år i Rødovre Kommune har forebyggende virkning på antallet af plejehjemsanbringelser, hospitalsindlæggelser og kontakter med primær lægetjeneste. Det er hensigten at belyse sociale, psykiske og medicinske forhold, der har betydning for de ældres forbliven i deres eget hjem, og som det i undersøgelsen bliver muligt at sætte ind overfor. Desuden ønsker man at tilvejebringe et traditionelt grundlag for at vurdere behovet for socialmedicinske foranstaltninger i såvel behandling som i forebyggende arbejde med ældre og belyse det nuværende sociale apparats funktion og behov for ændringer og udbygning.

En randomiseret gruppe på 600 blandt beboere i Rødovre Kommune og over 74 år indgik i undersøgelsen. De udvalgte deltes ligeligt i 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 det blev udført 1980-83. 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. 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 sund-

hedsvæsenet (økonomi medregnet). Medicinsk afdeling C, K.A.S., Herlev, og Institut for almen Medicin (Carsten Hendriksen, hjemmesygeplejerske Edith Strømgård, hjemmesygeplejerske Ellinor Lund, Axel Engberg Pallesen, Frode Gam).

4.2.7 Det sociale netværks betydning for ældres forbliven i eget hjem, belyst ved en analyse af sammenbrudssituationer i hjemmet hos ældre

Det er velkendt, at en meget stor del af de gamle, der indlægges akut på medicinske afdelinger, indlægges i forbindelse med sammenbrudssituationer af det sociale netværk. Sammenspillet mellem den gamle patient/familie, deres sociale netværk og den alment praktiserende læge er meget komplekst, hvilket er nødvendigt for de implicerede parter at være bevidste om og at have et dybere kendskab til. Det ressourcenetværk, som en velfungerende familie har omkring sig, er af afgørende betydning for, om mere eller mindre små episoder af akutte forværrelser af kroniske tilstande eller akutte sygdomme udvikler sig til en sammenbrudssituation, der meget ofte fører til en akut indlæggelse på medicinsk afdeling. Den såkaldte Causa socialis diagnose er i denne forbindelse baseret på en række overfladiske betragtninger og antagelser. Hvis det brede netværk omkring ældre i højere grad, end tilfældet er de fleste steder, fungerede i et mere bevidst og gensidigt orienteret samspil, kunne mange unødvendige indlæggelser undgås. Det er nødvendigt for den alment praktiserende læge at arbejde mere bevidst netværksskabende og »netværksterapeutisk«.

I almen praksis i Københavns Amt registreres, beskrives og analyseres de sammenbrudssituationer, som opleves hos ældregruppen med henblik på at påvise en række forhold og situationer af betydning for lægens opgaver og funktion i dette samspil. Som hovedsynspunkt tages udgangspunkt i, at lægens opgaver over for gamle mennesker og deres familie må indrømmes i et eksperiment i dette samspil, som det er nødvendigt at arbejde bevidst med og have en kvalificeret indsigt i. Undersøgelserne gennemføres som en fortsættelse af de oven for beskrevne forskningsprojekter og tager sigte på at afdække de medicinske og socialpsykologiske forhold hos ældregruppen, deres vilkår og forudsætninger for at forblive i eget hjem. Institut for almen Medicin (Axel Engberg Pallesen).

4.2.8 Samordning af amtskommunalt og kommunalt arbejde

Hjemmesygeplejerskes koordinerede indsats før og efter udskrivelse af ældre mennesker fra hospital.

Et væsentligt problem i forbindelse med hospitalisering af ældre mennesker synes iflg. erfaringer fra det daglige arbejde på forskellige hospitalsafdelinger at være manglende samspil mellem hospitalspersonale og personale i socialforvaltningen ved udskrivelse fra hospitalerne.

I en prospektiv, kontrolleret undersøgelse følger én hjemmesygeplejerske personer på 65 år og derover under indlæggelse på medicinsk eller kirurgisk afdeling. Under indlæggelsen holder hjemmesygeplejersken sig orienteret om forløbet, bidrager evt. med oplysninger fra egen læge eller hjemmeplejen; iværksætter og koordinerer den nødvendige hjælp i hjemmet ved og efter udskrivelsen.

Personer på 65 år og derover, boende i Rødovre Kommune og som indlægges på Afd. C, F. (medicinsk), D eller H (kirurgisk) KAS Herlev i perioden 1.2.-1.8.86 indgår i undersøgelsen. Deltagerne, i alt ca. 340 personer, randomiseres til en interventionsgruppe og en kontrolgruppe. Kontrolgruppen gennemgår den sædvanlige indlæggelses- og udskrivningsprocedure uden indblanding fra den i projektet indgående hjemmesygeplejerske.

Efter endt dataindsamling, som foregår løbende ved projekt-hjemmesygeplejersken på strukturerede skemaer, sammenlignes interventionsgruppen og kontrolgruppen på følgende områder:

1. Antal indlæggelsesdage.
2. Evt. forskelle mellem faktisk og ønskelig udskrivningsdag.
3. Iværksættelse af hjælpeforanstaltninger ved og efter udskrivelsen.
4. Iværksatte undersøgelser under indlæggelsen.
5. Udskrivningsdiagnose.
6. Udskrivningssted.
7. Genindlæggelse op til 1 år efter udskrivelsen.
8. Antal besøg foretaget af projekt-hjemmesygeplejersken hos interventionsgruppen efter udskrivelsen.
9. Funktionstilstanden ved udskrivelsen samt to måneder efter vurderet ved selvudfyldt funktionsskema. Projektet støttes af Sygekassernes Helsefond.

Udgår fra Medicinsk afd. C, KAS Herlev og Institut for almen Medicin (Carsten Hendriksen, Kirsten Hjort Sørensen, hjemmesygeplejerske Edith Strømgaard).

4.2.9 Forsknings- og forsøgsvirksomhed i primær sundhedstjeneste vedrørende forløbet af sygdom blandt ældre i egen bolig

Projektet omfatter fire delprojekter, A) 75-årige som bliver akut syge, B) 70-årige som udskrives fra sygehus og C) 70-årige på venteliste til sygehus. Hver af disse personer er besøgt mindst to gange med henblik på interview om sygdomsforløb m.v. Projektet A-C er gennemført i tre faser, først undersøgelse, dernæst en forsøgsvirksomhed på basis af undersøgelsens resultater og endelig en ny undersøgelse til evaluering af forsøgsvirksomheden.

Delprojekt D) Samarbejde i forbindelse med udskrivning af ældre. Som udløber af delprojekt C er gennemført en enqueteundersøgelse blandt alment praktiserende læger, hjemmesygeplejersker og hjemmebørn om samarbejdet mellem disse faggrupper

vedrørende 225 konsekutivt udskrevne 70+ årige, herunder kontakt mellem sygehuset og de nævnte faggrupper.

Undersøgelsens resultater formidles løbende ved videreuddannelsen i almen medicin, ved efteruddannelseskurser for hjemmesygeplejersker, grundkurser for hjemmehjælpere samt ved medicineruddannelsen.

Dele af undersøgelsens resultater er publiceret i artikler i fagskrifter. En samlet publikation i bogform udkommer januar 1987. (Almind G, Holstein BE, Larsen BS. Ældre syge mennesker i eget hjem. FADL's forlag). Projektet er finansieret af Det kommunale Momsfond og Sygekassernes Helsefond (Projektet udføres ved et samarbejde mellem Gert Almind, Bjørn E. Holstein, Institut for social Medicin og hjemmesygeplejerskerne Birgit Skovgaard Larsen, Gudrun Schoubye, Holbæk Kommune).

4.2.9.1 Det danske sundheds- og socialvæsen og de ældre

Der er tale om den danske del af et internationalt forskningsprojekt planlagt i EF-regi. Projektets formål er bredt formuleret, at undersøge de problemer, medlemslandene møder med hensyn til at yde sundhedsmæssig og special bistand til ældre.

EF's forskningsråd CRM finansierer den internationale koordination af projektet, herunder aflønningen af projektets internationale leder (Raymond Illsley). Derudover forudsættes deltagerlandene at finansiere de nationale dele, og otte fællesmarkedslande deltager. De otte lande er Belgien, Danmark, Frankrig, Grækenland, Holland, Irland, Storbritannien og Vesttyskland.

Hypotesen bag det samlede projekt er, at den bestående stærkt opdelt organisering af serviceydelser og koncentrationen af ressourcer til behandling frem for forebyggelse medfører en række ulemper: a) at ressourcerne anvendes ineffektivt, b) at det giver vanskeligheder at overføre patienter mellem forskellige behandlingssystemer, c) at denne organisatoriske og professionelle opsplitning forårsager en mangel på fleksibilitet i planlægning og levering af ydelser.

Den samlede problemstilling belyses ved, at der samtidigt gennemføres tre beslægtede forskningsprojekter.

- a) Forskning om det forebyggende aspekt, d.v.s. hvilken støtte er nødvendig for, at ældre kan fastholde deres uafhængighed?
- b) Forskning om den organisatoriske opbygning af servicesystemer med det formål at beskrive positive og negative kendetegn ved disse systemer og herunder beskrive de ældre patienters og klienters samspil med systemerne.
- c) Det sundhedspædagogiske aspekt, d.v.s. en beskrivelse og en analyse af, hvorledes sundheds- og specialpolitikken på dette område formuleres, besluttes og virker i praksis. Det er særlig samspillet mel-

lem socialpolitikken og sundhedspolitikken på det lokale og statslige niveau, der er interesseret i dette punkt.

Man må forvente, at hvert system skaber sine særlige fordele og problemer. Når man sammenligner de nationale systemer, kan man derfor få en fornemmelse af de fordele og ulemper, der vil være sandsynlige, hvis man nationalt ændrer sin politik eller servicestruktur. På denne måde kan det tværnationale projekt i en vis forstand være en erstatning for egentlige eksperimentelle omorganiseringer af servicesystemerne.

Man forestiller sig ikke, at det ene lands løsninger kan overføres direkte til det andet lands. Men projektet vil kunne give bedre forståelse for de følger, som en alternativ strukturering af servicesystemet vil give.

4.2.9.1.1 *Uafhængighed af alderdommen*

Projektet er en survey-undersøgelse af et repræsentativt udsnit af ældre om deres fysiske, mentale og sociale funktion, deres helbredsproblemer, deres psykologiske og sociale tilpasning til akut og kronisk sygdom, deres brug af serviceydelser og af uformel hjælp samt opdukkende problemer i dagligdagen. Den samme population genundersøges et år efter. Oplysninger om sociale og sygdomsmæssige begivenheder i observationsperioden kan derved relateres til baseline data og til benyttelse af sundheds- og socialvæsen. Survey-undersøgelsen omfatter 1850 repræsentativt udvalgte ældre over 70 år i tre lokalområder med forskellig urbaniseringsgrad, hvoraf 70% har tilbagesendt tilfredsstillende udfyldte spørgeskemaer. Data er indsamlet oktober-november 1986.

4.2.9.1.2 *Blokering og samspil i servicesystemet*

Ved planlægning af det samlede forskningsprogram blev gruppen opmærksom på, at der i hvert af medlemslandene optræder forskellige blokeringer eller flaskehalse i samspillet mellem forskellige servicesystemer. Dette gælder både visitationsfasen, overføringen fra den ene behandlingsform til den anden og udskrivning. Sådanne udtryk for diskontinuert hjælp findes på mange niveauer og i mange former. Dette studie skal beskrive visitation til, bevægelser imellem og samspil imellem delsystemer i social- og sundhedsvæsenet. Undersøgelsen skal dokumentere indgangskriterier, skal beskrive hvem der »åbner« eller »lukker« veje ind, imellem og ud af servicesystemerne, og den skal dokumentere eventuelle blokeringer og diskontinuerte behandlings- og bistandsforløb. Undersøgelsen skal beskrive disse forhold fra to sider: dels fra patienternes/forbrugernes synspunkt, dels fra system-synspunkt.

Det er dels aftalt, at vi i Danmark i særlig grad bør interessere os for følgende fire »nøglepunkter« i sundheds- og socialvæsenet:

- Visitation til plejehjem og beskyttede boliger.
- Udskrivning af langvarigt hospitalsindlagte.

c. Visitation til hjemmepleje.

d. Henvisning til sygehusindlæggelse.

I efteråret 1986 er indledt samarbejde med fire kommuner om projektets detailplanlægning, og der er gennemført interviews med nøglepersoner i de fire kommuner om den lokale ældrepolitik.

4.2.9.1.3 *Sundheds- og socialpolitikken i praksis*

Projektet er et studium af sundheds- og socialpolitikens virkning i praksis. Undersøgelsen omfatter et studium af, hvorledes man formulerer politik for ældres adgang til serviceydelser, samt hvorledes disse politikker fungerer i praksis. Dette projekt forudsættes gennemført hovedsagelig på baggrund af dokumentarisk materiale (love, regler, betænkninger, regnskaber o.s.v.) samt en kritisk gennemgang af eksisterende evalueringsforskning. Desuden påtænkes det suppleret med interviews med nøglepersoner. Projektet finansieres af Statens lægevidenskabelige Forskningsråd, Helsefonden og Fonden af 1870 (Forskningsprojektet udføres af Gert Almind, professor Erik Holst og lektor Bjørn Holstein fra Institut for social Medicin, professor Bent Rold Andersen, Amternes og kommunernes Forskningsinstitut og Erik Holst).

4.3 *Reduktion af risikofaktorer hos patienter i almen praksis gennem kostvejledning*

Vi har i almen praksis fundet adskillige yngre patienter med forhøjede kolesterol- og triglycerid værdier, og vi har henvist dem til kostvejledning hos en i Lægehuset ansat diætist – med positivt resultat. Mulighederne for at opdage disse risikofaktorer tidligt og behandle dem er optimale i almen praksis.

Følgende fire artikler er under udarbejdelse vedrørende diætassistance i almen praksis i forbindelse med hyperlipidæmi:

- Kriterier for henvisning til diætist.
- Hvordan vejledes patienter med hyperlipidæmi?
- Metodeovervejelser omkring evaluering af kostændringer.
- Kostændringer hos 15 patienter, som er blevet vejledt i lipid-sænkende kost.

Resultaterne af dette arbejde har stor betydning for tilrettelæggelsen af de eventuelle »generelle helbredsundersøgelser« i befolkningen (Jan-Helge Larsen, klinisk diætisk Kirsten Hempel, Lars Chr. Lassen og stud.med. Malene Vestergaard).

4.4 *Rygeophørsgupper i almen praksis med Nicorette tyggegummi*

På Lungeklinikken i Lyngby har man i nogle år haft gode resultater med tobaksafvænnning i grupper kombineret med Nicorette tyggegummi, og man har længe ønsket, at ideen blev taget op i almen praksis. Projektet i Lægehuset i Mørkhøj har 5 formål:

- At en gruppe patienter ophører med at ryge.

- b. At disse patienter foruden at ophøre med at ryge får nogle sociale netværkskontakter.
- c. At lægen får nogle erfaringer med at lede den slags grupper.
- d. At lægen kan videreformidle sine erfaringer herom til kolleger.
- e. At kolleger, der prøver at lede rygeophørsgrupper, får lyst til at lede andre gruppeaktiviteter i almen praksis som f.eks. gruppe-børneundersøgelser, samtalegrupper m.v. Lægehuset i Mørkhøj og Institut for almen Medicin (Jan-Helge Larsen, Niels H. P. Hertz Jensen, Claes Kjær m.fl.).

4.5 Effektundersøgelse af gruppeterapeutisk arbejde i forbindelse med almen praksis

Interview med 38 patienter, som i årene 1978-80 deltog i samtalegrupper, henvist hertil af Lægehuset i Mørkhøj. Interviewene belyser patientens almene tilstand og sociale netværk før, under og efter gruppedeltagelse. Desuden vurderes lægeforbruget i samme periode. 2 delprojekter:

4.5.1 Lægeforbruget før, under og efter deltagelse i samtalegruppe

Hvad er effekten af samtalegrupper i almen praksis? Gruppedeltagernes lægeforbrug er belyst ved retrospektiv gennemgang af journaler og sammenlignet med lægeforbruget hos en gruppe blindt matchede kontrolpersoner blandt lægens patienter. Indleveret til publikation (Jan-Helge Larsen).

4.5.2 Patientens sociale netværk før, under og efter deltagelse i samtalegruppe

Kan deltagernes i gennemsnit halverede lægeforbrug forklares af en fordobling af deres sociale netværks kontakter? (Indleveret til publikation) (Jan-Helge Larsen).

5. Universitetsundervisning i almen medicin

5.1 Kvindelige og mandlige medicinske studerendes forventninger til studium og karriere

(Mogens Trap Damsgaard, Lars Iversen, Mette Kringelbach, Jan-Helge Larsen, Ole Olsen – Publiceret i Ugeskrift for læger 1987).

Udvalgsfunktioner:

Oprioritering af forskning i den primære sundhedstjeneste har betydet, at instituttets medarbejdere har en del forskningsadministrative funktioner og offentlige udvalgsfunktioner.

Gert Almind er formand for Den almindelige danske lægeforenings gerontologiudvalg, medlem af styringsgruppen for Dansk Røde Kors' lægegruppe, af Indenrigsministeriets forebyggelsesråd samt af European General Practice Research Workshop.

Nils Nørskov Andersen er medlem af Efteruddan-

nelsesudvalget 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 repræsentant for Statens lægevidenskabelige Forskningsråd i EF's forskningsråd (CRM) og dennes undergruppe for primær sundhedstjenesteforskning, endvidere medlem af Statens lægevidenskabelige Forskningsråds udvalg vedrørende alkoholforskning, medlem af Nordisk helsetjenesteforsknings Planlægningsgruppe og Samarbejdsgruppe, medlem af Statens lægevidenskabelige Forskningsråds udvalg vedrørende sygeplejeforskning, redaktør af Ugeskrift for lægers uddannelsesnumre og hovedredaktør af Scandinavian Journal of Primary Health Care.

Dorte Gannik er referent for Scandinavian Journal of Primary Health Care, ad hoc konsulent for Statens lægevidenskabelige Forskningsråd og faglige vejleder for licentiatstuderende ved Det lægevidenskabelige Fakultet, medlem af dansk redaktion for Acta Sociologica Scandinavia.

Niels Chr. Heebøll-Nielsen (klinisk lektor) er medlem af Dansk selskab for almen medicins (DSAM) arbejdsgrupper vedrørende henholdsvis generelle helbredsundersøgelser og hypertension samt medlem af DSAM's bestyrelse.

Ole Hector er amtsrepræsentant i DSAM (Vestsjælland).

Carsten Hendriksen er medlem af Lægeforeningens gerontologiudvalg under Lægeforeningens hygiejnekomite og medlem af Det af sundhedsstyrelsen nedsatte udvalg vedrørende ældre under Samordningsudvalget for sundhedsvæsenet.

Hanne Hollnagel er medlem af Lægeforeningens hygiejnekomite, herunder arbejdsgruppe vedrørende medicinske konsekvenser af atomkrig samt sundhed og bomiljø, særligt sagkyndigt medlem af forskningsudvalget ved Det lægevidenskabelige Fakultet, medlem af ligestillingsudvalget ved Københavns Universitet, medlem af Det sagkyndige udvalg ved Komiteen for sundhedsoplysning, medlem af forskningsudvalget under DSAM og medlem af forskningsgruppen ved Befolkningsundersøgelserne i Glostrup.

Lene Koch er medlem af styringsgruppen for Center for Kvindeforskning, Københavns Universitets humanistiske Fakultet.

Jan-Helge Larsen er medlem af hovedbestyrelsen for »Kræftens Bekæmpelse«, medlem af DSAM's studenterundervisningsudvalg og -uddannelsesudvalg, repræsentant i Det lægevidenskabelige Fakultetsråd, medlem af Dansk selskab for almen medicins uddannelsesudvalg.

Lars Chr. Lassen er medlem af institutbestyrelsen

for Institut for almen Medicin, af studieplanudvalgene for tidlig patientkontakt, medicinsk psykologi og obligatorisk selvstændig valgfri opgave, af DSAM's udvalg for studenterundervisning, af DADL's repræsentantskab. Tillidsmand for de yngre læger ved Københavns Universitet, sekretær for DADL's beskæftigelsesudvalgs underudvalg vedr. lægers beskæftigelsesvejledning i udlandet.

Lene Lier er medlem af Lægeforeningens hygiejnekomite samt af et udvalg under hygiejnekomiteen vedrørende præventiv psykiatri. Repræsentant for hygiejnekomiteen i DADL's tværfaglige arbejdsgruppe vedrørende forebyggelse af psykiatrisk sygdom, medlem af Dansk psykiatrisk selskabs forskningsudvalg, af Nordisk samarbejdsgruppe for børnepsykiatrisk forskning.

Axel Engberg Pallesen er redaktør af Månedsskrift for praktisk Lægegerning, medlem af Lægeforeningens gerontologiske udvalg, medlem af Etisk udvalg under DADL, har desuden i årets løb været medlem af flere udvalg under Sundhedsstyrelsen (Terminal plejeudvalget) og andre ad hoc udvalg og har deltaget i en lang række aktiviteter omkring samfundsmedicinske og almenmedicinske emner. Medlem af udvalget vedrørende transplantation af hjerte, lunge, bugspytkirtel og lever, underudvalg vedrørende dødsriteriet (Sundhedsstyrelsens planlægnings- og vivitationsudvalg). Endvidere medlem af Etisk udvalg under DADL.

Poul A. Pedersen er dansk redaktør af Scandinavian Journal of Primary Health Care og i redaktionskomiteen for Schultz medicinalbibliotek. Endvidere medlem af forskningsudvalget og det internationale udvalg i DSAM, af Det lægelige råd til rådgivning af sundhedsstyrelsen i spørgsmål vedrørende udnyttelse af Landspatientregisteret og af European General Practice Research Workshop. Suppleant i repræsentantskabet i DADL, medlem af repræsentantskabet i Dansk medicinsk selskab og af Fonden til lægevidenskabens fremme. Endvidere medlem af bedømmelsesudvalg vedrørende prisopgaven »Lægens rolle i år 2000« i Det medicinske Selskab i København og medlem af udvalg vedrørende tilrettelæggelse af postgraduat kursus i lægevidenskabens basale fag, samfundsmedicin, Københavns Universitet, medlem af DSAM's midlertidige forskningspolitiske udvalg, medlem af Rygforskningsfonden.

Jens Aage Stauning er medlem af Dansk selskab for almen medicin (DSAM) arbejdsgrupper vedrørende henholdsvis generelle helbredsundersøgelser og hypertension. Medlem af DSAM's bestyrelse, assistent editor i Scandinavian Journal of Primary Health Care.

Maria Vittrup er amtsrepræsentant i DSAM, medlem af suppl. praksisudvalg, Frederiksborg Amt, repræsentant i DADL's repræsentantskab og medlem af uddannelsesudvalget, Frederiksborg Amt.

Gæster og rejser:

Gert Almind: Gæsteforelæsning ved Dansk medicinsk selskabsårsmøde 24. januar 1986. Ældreomsorgialmen praksis. Institut för samhällsforskning, Dalby, Lunds Universitet, september 1986. Forskning i ældreomsorgen. Stockholms Läns Landsting, Sundbyberg Primärvård, 23. oktober 1986. Nye tiltag i ældreomsorgen. Torben Geill symposium. 7. november 1986. Geriatri – før, nu og i fremtiden i anledning af 300-året for hans død.

Lene Koch: Præsentation af forskningsprojekt om kvinder og IVF i Oslo, 25.-26. september. Conference om Ufrivillig barnløshed, arrangeret af Norges Almenvetenskapelige Forskningsråd, Kvinnesek. A woman oriented assessment of reproductive technologies. Palma de Mallorca, 10.-15. oktober. Første feministiske konference om nye reproduktions- og genteknologi. Arrangeret af FINRRAGE, Feminist International Network on Reproductive and Genetic Engineering. Reproductive Technologies Challenge Women. Conference (arrangeret af bl.a. AUC). Women Challenge Technology, Helsingør, 15.-19. november.

Finn Børlum Kristensen: 11th Conference of the World Organisation of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians, London 01.-06.1986. Evaluering af praksisreservelægeordningen ud fra spørgeskemaundersøgelse. Dansk selskab for almen medicins møde om praksisreservelægeordningen. Kollekolle 22.-23.08.86. Introducing Postgraduate Training in General Practice: Where are the problems? 11th Conference of the World Organisation of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians, London, 01.06.86.

Jan-Helge Larsen: Indbudt til at holde følgende foredrag: Forebyggelse og prioritering i sundhedsvæsenet – netværksskabende aktiviteter. Det radikale venstres sundhedspolitiske sundhedskonference, Nyborg Strand 18.01.86. Opbygning af socialt netværk i lokalsamfundet, Hindsgavl, 12.05.86, 1. danske konference i social og administrativ medicin. Hvad er de helbredsmaessige konsekvenser af politisk decentralisering? Amtskommunernes og kommunernes forskningsinstituts konference om politisk decentralisering. Den kommunale Højskole 20.-22.08.86. Den primære sundhedstjeneste – hvad tjener sundhedens interesser nu og i fremtiden? Sygesikringens forhandlingsudvalgs konference: Samarbejde om sundhed, Horsens 13.-14.11.86. Studierejse. Behavioral Medicine in Medical Practice, Symposium, 14.04.86 i Stockholm. For DSAM arrangeret aftenmøde: »Hvordan kommer vi i gang med omlægning af den primære sundhedstjeneste?« Indlæg om »Hvad kan den praktiserende læge gøre for at opbygge socialt netværk?« Institut for almen Medicin 20.11.86.

Lene Lier: Inviteret gæsteforelæser ved Mental-

vårdsbyron, Stockholm samt det Sackska Barnsjukhus, Stockholm. Emner: Udvikling og fejludvikling i første leveår. Interventionsmuligheder. (Stockholm maj 1986). Poster ved The Third World Congress of Infant Psychiatry and Allied Disciplines. Stockholm, august 1986. Emne: Personlighedsudvikling hos børn af schizofrene mødre. Gæsteforelæser ved Lunds Universitet, december 1986. Emne: Udvikling af tidlige kommunikationsmønstre i første leveår.

Axel Engberg Pallesen: Foredrag ved 4. Nordiske kongres i almen medicin, 12.-15. juni 1985, Lund. Emner: 1) Helbredsundersøgelser af ældre. En litteratur-baseret gennemgang af metodevalg og vurdering af nytteværdien af helbredsundersøgelser hos ældre. 2) Helbredsundersøgelser af ældre over 75 år i almen praksis.

Poul A. Pedersen: Deltagelse i møde i Odense 20.09.86, København 27.09.86 og Århus 04.10. Emne: Dødeligheden ved astma. Deltager i 11th. Conference of the World Organisation of National Colleges, Academies and Academic Associations and General Practitioners/Family Physicians. London 01.-06.06.86. (Poster). Emne: Face to face encounters are insufficient measure of general practice morbidity and workload. Deltagelse i DSI/WHO workshop on Methods for Technology Assessment in Primary Health Care, Gentofte 25.-27.02.86.

Deltagelse i allergisymposium. Helsingør 31.01.-01.02.85. Deltagelse i allergisymposium. Munkebjerg. 15.-16.08.86. Deltagelse i »Praksisorganisation i Europa«. Bruxelles 13.02. og 18.11.86.

Kirsten Hjort Sørensen: Foredrag i Dansk hypertensionsselskab den 26. september 1986. Emne: Blodtryksforhold og blodtryk i relation til totaldødeligheden og sygeligheden i den københavnske ældrebefolkning. 18.11.86. Planlægning og foredrag for børnetandlægerne i Birkerød og Søllerød kommuner. Emne: Ældres sygdomsmønster i relation til indførelse af ældre-tandpleje.

Publikationer:

- Almind, G.: Den primære omsorg for ældres sundhed og sygdom. Nordisk Medicin vol. 101/1, s. 4, Stockholm, Sverige 1986.
- : Ældres sundhedsproblemer frem til år 2000. Ugeskrift for Læger 148/46, s. 5, København 1986.
 - , Holstein, B.E., Larsen, B.S.: Boligrådgivning. Vigtigt for syge ældre. Ugeskrift for Læger 148/10, s. 3, København 1986.
 - : Training in geriatrics. Scandinavian Journal primary Health Care 1., s. 2, Stockholm 1986.
 - : Den syge gamle, de pårørende og lægen. Månedsskrift for praktiske Lægegerning Maj 1986., s. 7, København 1986.
 - , Freer, C., Warshaw, G., Gray, J.M.: The contribution of the Primary Care Doctor to the Medical Ca-

re of the Elderly in the Community. Danish Medical Bulletin 2, s. 38, København 1985.

Christensen, V., Dige-Petersen, H., Hendriksen, C., Henrichsen, J., Hollnagel, H., Isager, T., Kjærgaard, J., Nielsen, M.O., Petri, M., Sørensen, B.: Kernevåbens medicinske konsekvenser for Danmark - En rapport fra Lægeforeningens hygiejnekomite. Ugeskrift for Læger 148., s. 2171-85, København 1986.

Falck-Larsen, J., Kristensen, F.B.: Medical evaluation of specific procedures of intensive prenatal care applied to low risk women. Peri natal care delivery systems. Description and evaluation in European Community Countries, M. Kaminski, G. Breart, P. Buckens, H.J. Huisies, G. Mc Ilwaine, H.K. Selbmann H. K., s. 320, Oxford 1986.

Gannik, D.: Læge - patientforholdet og faget almen medicin. Practicus 42, s. 128-32, København 1986.

—: Det folkelige sundhedsarbejde. I: Egenomsorg. Månedsskrift for praksis Lægegerning 10, s. 701-11, København 1986.

—: Det folkelige sundhedsarbejde. II: De sociale rammer. Månedsskrift for praktisk Lægegerning 11, s. 741-49, København 1986.

Hendriksen, C.: An Intervention study among Elderly People. Methodological and Practical Experiences. Scand.J. Prim. Health Care 4, s. 39-42, København 1986.

—: An intervention study among elderly people. Scand J Prim Health Care 4, s. 39-42, København 1986.

Hollnagel, H.: Helsekontroller epidemiologi og almen praksis. Prevention i Primærvården (rapport NHV 1986:1), Hans Wedel, Harald Siem, s. 93-105, Stockholm 1986.

Holstein, B.E., Almind, G.: Extended Home Care for the elderly: some Danish experiences. Innovations in care for the Elderly. European Experiences., W.v.d. Heuvel, G. Schrijvers (eds), s. 114-36, Gent, Belgien 1986.

Holstein, B.E., Almind, G., Larsen, B.S.: Forløbet af akut sygdom blandt ældre: Betydningen af personlig strategi, uformelt socialt netværk og det formelle sundhedsvæsen. Sjetten Nordiske Kongres i Gerontologi. Congress proceedings, Henning Kirk, et al. (red.), s. 281-85, København 1986.

—, Almind, G., Larsen, B.S.: Boligrådgivning vigtig for syge ældre. En undersøgelse af 470 pensionisters boligønsker. Ugeskrifter for Læger Vol. 148, No. 21, s. 1297-9, København 1986.

—, Almind, G.: Extended home care for the elderly: some Danish experiences. Innovations in care for the elderly. European experiences, Wim van den Heuvel, Guus Schrijvers (eds.), s. 114-36, Lochem Gent 1986.

—, Almind, G., Larsen, B.S.: Forsknings- og forsøgs-virksomhed vedrørende ældre i den primære sundhedstjeneste. Sjetten Nordiske Kongres i Gerontolo-

- gi. Congress proceedings., Henning Kirk, et al. (red.), s. 276-80, København 1986.
- Isager, T., Hendriksen, C., Hollnagel, H., Kjærgård, J.: Kernevåben som en trussel mod sundheden. Ugeskrift for Læger 148, s. 3028-32, København 1986.
- Kamper-Jørgensen, F., Almind, G.: Forebyggende Sundhedsarbejde. København 1986, 228 s.
- Kardel, T.: Niels Stensen 1638-86. Medicinsk Forum 5, s. 131-39, København 1986.
- : A Specimen of Observations upon the Muscles: Taken from that noble anatomist Nicholas Steno. Nicolaus Steno 1638-86, A Re-consideration by Danish Scientists, Jacob E. Poulsen, Egil Snorrason, s. 97-134, Gentofte 1986.
- : Bøger om Steno (Niels Stensen), eller: Kært barn har mange navne. Bibliotek for Læger hæfte 4, s. 329-40, København 1986.
- Knudsen, L.B., Kristensen, F.B.: Monitoring perinatal mortality and perinatal care with a national register: Content and usage of the Danish medical birth register. Community Medicine Vol. 8, No. 3, s. 29-36, Oxford 1986.
- Kristensen, F.B., Steensen, J.P., Ott, P.: Evaluering af praksisreservelægeordningen II. Uddannelsesindhold, kvalitets, vurdering og bedømmelse. Ugeskrift for Læger 148, s. 198-202, København 1986.
- Kristensen, F.B.: Lokalsamfundsbaseret svangreomsorg. Praktikus Vol. 10, Nr. 39, s. 52-53, København 1986.
- : Evaluering af Svangreprofylaksen i Storbritannien. Ugeskrift for Læger 148/9, s. 540, København 1986.
- , Steensen, J.P., Ott, P., Et A.: Evaluering af praksisreservelægeordningen I. Tutorerne, praksisreservelægerne og praksis. Ugeskrift for Læger 148, s. 195-97, København 1986.
- : Proces – og resultatmaling af et eksisterende forebyggende program: Svangreprofylaksen. Metoder til vurdering af effekten af folkeundersøgelser, Svend Juul, Kjeld Møller Pedersen, s. 156, København 1986.
- , Knudsen, L.B.: Medicinsk fødselsstatistik 1983. København 1985, 127 s.
- Larsen, J., Lassen, L.C., Steendahl, E.: Gruppebørneundersøgelser i almen praksis. II. Evaluering af den sociale netværk skabende effekt og betydningen for læge/patient-forholdet. Ugeskrift for Læger 148, s. 2370-72, København 1986.
- Lassen, L.C., Larsen, J., Steendahl, E.: Gruppebørneundersøgelser i almen praksis. I. Evaluering af forældrenes sundhedspædagogiske udbytte. Ugeskrift for Læger 148, s. 2367-70, København 1986.
- Pallesen, A.E.: Den ældre patient i almen praksis. Månedsskrift for Praktisk Lægegerning 1, s. 13, København 1986.
- : Alderdommens Kriser. Sandoz Tidskrift 1, s. 4, København 1986.
- Pedersen, P.A.: General practice. Workshop report. Methods for assessment of technology in primary Health Care, Danish Hospital Institute and WHO Centre for Global Coordination of Appropriate Health Care Technology. (eds), s. 28-36, København 1986.
- : Prioritering inden for almenmedicinsk forskning. Rapport fra DSAM's midlertidige forskningspolitiske udvalg, DSAM's midlertidige forskningspolitiske udvalg. (eds), s. 25-28, København 1986.
- : Anvendelse af sygesikringsregistre i praksisforskningen. Helsetjenesteforskning og registre rapport fra workshop 26.-27.9.85, A. Thylstrup, F. Kamper-Jørgensen (eds), s. 53-76, København 1986.
- , Mabeck, C.E.: Forskningsenhedernes rolle i praksisforskningen. Rapport fra DSAM's midlertidige forskningspolitiske udvalg, DSAM's forskningspolitiske udvalg (eds), s. 29-31, København 1986.
- Svendsen, I., Hedegaard, L., Hollnagel, H.: Den folkelige sygdomsmodel – Befolkningens sygdomsopfattelse belyst ud fra en epidemiologisk undersøgelse blandt 45-årige i København amts. Ugeskrift for Læger 10, s. 606-10, København 1986.
- Sørensen, K.H., Sivertsen, J.: Gamle københavnernes økonomiske forhold. Fra en epidemiologisk, socialmedicinsk interviewundersøgelse af 75-, 80- og 85-årige københavnere. Ugeskrift for Læger 148, s. 794-98, København 1986.

Paul Backer

3. Institut for social Medicin

Historie:

Social medicin er defineret som studiet af sygdommenes sociale årsager og sociale konsekvenser samt studiet af samfundets indsats til bekæmpelse af sygdom og fremme af sundhed.

Social medicin som selvstændig disciplin ved Københavns Universitet blev markeret først ved et lektorat (Erik Holst (1929-), 1968) og dernæst ved et professorat i social medicin (Poul Bonnevie, (1907-), 1969). Efter professor Bonneviens afgang på grund af alder 1977, varetages professoratet fra 1978 af Erik Holst (1929-).

Instituttets universitetsansatte videnskabelige stab er fordoblet i 1986 og omfatter nu 2 professorer, 5 lektorer og 2 adjunkter. Professor Gavin Mooney, tidligere ansat ved University of Aberdeen, er nu ansat som adjungeret professor i sundhedsøkonomi. Endvidere har lektor, dr.med. Tage Egsmose overført sin ansættelse til Institut for social Medicin fra Hygiejnisk Institut. Et lektorat i sundhedstjenesteforskning og to adjunkter i epidemiologi og arbejdsmedicin er besat

i årets løb. Der er endvidere opslået en adjunktstilling i medicinsk etik til besættelse i 1987.

Instituttet flyttede i maj fra Rockefeller-komplekset til Panum Institut. Det oprindeligt tildelte areal blev desværre reduceret, og instituttet har i en række tilfælde måttet undlade at igangsætte værdifulde forskningsprojekter på grund af pladsmangel.

Med gennemførelsen af den ny bekendtgørelse for lægestudiet vil der ske en meget omfattende udvidelse af instituttets prægraduate undervisningsforpligtelse. Det hidtidige kursus i social medicin vil blive fordoblet, og der vil blive indført en række nye fag, som Institut for social Medicin alene eller i samarbejde med andre institutter skal stå for. De nye fag er medicinsk sociologi, administrativ medicin, epidemiologi, arbejdsmedicin og etik.

Instituttet gennemførte i februar og april et 2-måneders postgraduate kursus i kvantitative samfundsmedicinske forskningsmetoder i samarbejde med Statistisk Forskningsenhed. Kurset indgik i fakultetets postgraduate undervisningsudbud.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 17,5.

Professorer: E. Holst, G. Mooney (adjungeret).

Lektorer: T. Egsmose, B. E. Holstein, L. Iversen, K. Kjørbye Kristensen, A. Krasnik.

Adjunkter: T. Folmer Andersen, T. Søndergård Kristensen.

Kandidatstipendiat: S. Vallgård.

Videnskabelige medarbejdere i øvrigt (fondslønnede): Heltidsbeskæftigede: M. Trab Damsgaard, E. Guldaager Christensen, H. Ito, A. Køppe, A. Loft, S. Spaner, E. Stenbak, O. Olsen.

Deltidsbeskæftigede: K. Avlund Frandsen, R. Blais, K. Dean, S. Houd, M. Lewinter, J. Morgall, A. Rakes, L. Schmidt, P. Sohl.

Undervisningsassistenter: M. Christensen, T. Brendstrup, M. Døssing, C. Hendriksen, H. Kirk, I. L. Mouridsen, H. Nielsen.

Studenterskere: J. Bjørner, J. Modvig, M. Wang.

TAP: Antal årsværk: 7.

Heltidsbeskæftigede (inkl. fondslønnede): I. M. Jespersen, B. Krejsgaard, A. Haastrup Larsen, A. Nielsen, S. Streyffert, R. M. Vergo, I. Wagner.

Deltidsbeskæftigede: E. Lundberg, B. Pallesen.

Efg-elev: C. Lypart Stage.

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsindsats er centreret omkring følgende områder: 1) sundhedsvæsenets organisation og funktion, herunder specielt helsetjenesteforskning, sundhedsekonomi og sundhedsvæsenets funktion i forhold til særlige risikogrupper, f.eks. børn og ældre, 2) levevilkår og helbredsforhold, herunder specielt i forhold til arbejdsmiljø, arbejdsløshed og arbejdsop-

hør, men også i forhold til specielle befolkningsgrupper: børn og ældre, 3) sundheds- og sygdomsadfærd og sundhedspædagogik specielt i forhold til børn og unge.

Institut for social Medicin vurderer disse områder som centrale socialmedicinske forskningsområder og ønsker at videreudvikle dem i de nærmeste år. Dette sker gennem tværfagligt samarbejde med andre teoretiske og kliniske forskningscentre på nationalt, nordisk og internationalt plan. For 1986 har dette manifesteret sig gennem et samarbejde med de øvrige danske socialmedicinske institutter, Dansk Institut for klinisk Epidemiologi, Dansk Sygehus Institut, Arbejdsmedicinsk Klinik ved Rigshospitalet, Handelshøjskolen i København og Amtskommunernes og Kommunernes Forskningsinstitut. Internationalt fortsættes instituttets samarbejde med forskningscentre i USA og Storbritannien: University of Michigan, Institute of Gerontology, School of Social Work, Harvard University, School of Public Health, USA, og University of Aberdeen, Medical Sociology Unit, Scotland.

I samarbejde mellem Institut for social Medicin, Institut for almen Medicin, Dansk Institut for klinisk Epidemiologi og Dansk Sygehus Institut er etableret Copenhagen Collaborating Center (CCC), hvis formål er at støtte og befordre den internationale udvikling af forskning vedrørende regionale variationer i udbud, anvendelse og effekt af sundhedsvæsenets aktiviteter. Dette forskningsområde, som er under kraftig udvikling i en række lande, beskæftiger sig med non-eksperimentel teknologivurdering med udgangspunkt i regionale variationer i gængse behandlingsformer.

1. Sundhedsvæsenets organisation og funktion

1.1 Helsetjenesteforskning

1.1.1 Hysterektomi-projektet

1.1.1.1 Delprojekt A. Prævalens af hysterektomerede kvinder i den danske befolkning i 1983

Formålet er at estimere den gennemsnitlige nationale prævalens af visse kirurgiske indgreb i livmoder og æggestok samt at belyse hvorvidt beregning af danske incidensrater for sygdomme og indgreb i uterus bør korrigeres for forekomsten af tidligere hysterektomerede kvinder i befolkningen.

Materiale og metode: Data er indsamlet i forbindelse med Socialforskningsinstituttets og Danmarks Statistiks omnibusundersøgelse i januar 1983.

1.1.1.2 Regionale variationer i anvendelsen af hysterektomi

Formålet er at analysere variationer i befolkningsbaserede rater for hysterektomi inden for Danmark i perioden 1977-81.

Materiale og metode: Datagrundlaget er tilvejebragt ved udtræk fra Landspatientregistret. Samtlige

kvinder, som har fået foretaget hysterektomi i undersøgelsesperioden er udtrykt. Der dannes patientrekrutteringsområder, som hver hovedsagelig betjenes af en hospitalsafdeling, og operationsrater estimeres for hvert område. Den statistiske analyse baseres på en multiplikativ poisson model.

1.1.1.3 Validering af operationsoplysninger fra Landspatientregisteret med særligt henblik på bestemmelse af regionale variationer i hysterektomirater

Formålet er at belyse i hvilket omfang oplysninger fra Landspatientregisteret vedrørende antallet af udførte hysterektomier foretaget på de enkelte hospitalsafdelinger stemmer overens med afdelingernes egne opgørelser.

Materiale og metode: Data fra Landspatientregisteret sammenlignes med oplysninger indhentet fra uafhængige kilder fra de enkelte hospitalsafdelinger.

1.1.1.4 Forløbsundersøgelse af hospitalsindlæggelser blandt hysterektomerede kvinder

Formålet er at analysere forløbet af hospitalsindlæggelser før og efter hysterektomi samt at vurdere den postoperative mortalitet.

Materiale og metode: Data indhentes fra Landspatientregisteret og Dødsårsagsregisteret. Kvinder, som i perioden 1977-81 fik foretaget hysterektomi, følges indtil 1983 med samtlige hospitalsindlæggelser. Mortaliteten beregnes, postoperative komplikationer beskrives og sættes i relation til præoperative patientkarakteristika. Projektet er finansieret af Sygekassernes Helsefond. Projektgruppe: Erik Holst, John Philip, Rigshospitalet, Finn Kamper-Jørgensen, Mette Madsen og Christian Roepstorff, Dansk Institut for Klinisk Epidemiologi (Tavs Folmer Andersen, Anne Loft).

1.1.1.5 Delprojekt B. Prospektiv undersøgelse af hysterektomipatienter før og efter operation

Formålet er at analysere forløbet af patienternes subjektive symptomer, daglige funktionsevne og oplevelse af livskvalitet før og efter operationen.

Materiale og metode: Data indsamles ved interviews og anvendelse af spørgeskema blandt patienter og opererende læger. Gennem analysen søges bl.a. beskrevet, hvorledes patienternes forventede udbytte af operationen står i relation til det faktisk oplevede forløb. Projektet er nystartet, og dataindsamling er under planlægning. Projektet er finansieret af Sygekassernes Helsefond. Projektgruppe: Erik Holst, Mogens Trab Damsgaard, Regis Blais, Copenhagen Collaborating Center, John Philip, Rigshospitalet (Tavs Folmer Andersen, Anne Loft).

1.1.1.6 Delprojekt C. »Indikationer for hysterektomi« – en spørgeskemaundersøgelse blandt kliniske beslutningstagere

Formålet er at kortlægge kliniske beslutningsproces-

ser i forbindelse med hysterektomi og undersøge om forskelle i de kliniske beslutningsprocesser helt eller delvist kan forklare de regionale variationer i hysterektomirater.

Materiale og metode: Spørgeskemaundersøgelse indeholdende spørgsmål om klinisk praksis og hypotetiske sygehistorier. Afdelinger, for hvilke der tidligere er estimeret en hysterektomirater, indgår i undersøgelsen. Spørgeskemaer er indsamlet og præliminære analyser foretaget.

1.1.1.7 Helbredsmæssige følgevirkninger ved hysterektomi

Formålet er at belyse de postoperative følgevirkninger efter hysterektomi ud fra 1) oplysninger fra Landspatientregisteret, 2) et spørgeskema primært omhandlende klimakterielle, urologiske, seksuelle og psykiske problemer samt patientens oplevelse af livskvalitet før og efter operation.

Materiale og metode: Ud fra et naturligt eksperiment forsøges ved en slags pseudorandomisering etableret to sammenlignelige behandlingsgrupper. I perioden 1977-81 har det været muligt at identificere geografisk afgrænsede befolkningsgrupper, som for diagnosen carcinoma in situ cervicis uteri har fået foretaget enten hysterektomi eller konisation. Inden spørgeskemaet udsendes, vil gruppernes sammenlignelighed blive vurderet ud fra præoperative registerdata. En vurdering af gruppens sammenlignelighed er i gang, og en artikel omhandlende metoden er under udarbejdelse. Projektet er finansieret af Sygekassernes Helsefond. Projektgruppe: Erik Holst, John Philip, Rigshospitalet, Finn Kamper-Jørgensen, Mette Madsen og Christian Roepstorff, Dansk Institut for klinisk Epidemiologi (Anne Loft, Tavs Folmer Andersen).

1.1.2 Cholecystektomi-projektet

1.1.2.1 Delprojekt A. Regionale variationer i anvendelse af cholecystektomi

Formålet er at analysere variationen i befolkningsbaserede rater for cholecystektomi inden for Danmark for perioden 1977-81.

Materiale og metode: Datagrundlaget er tilvejebragt ved udtræk fra Landspatientregisteret. Samtlige kvinder, som har fået foretaget cholecystektomi i undersøgelsesperioden, er udtrykt. Der dannes patientrekrutteringsområder, som hver hovedsagelig betjenes af en hospitalsafdeling, og operationsrater estimeres for hvert område. Den statistiske analyse baseres på en multiplikativ poisson model.

Analyser for det kvindelige materiale er færdige til publikation, men det er besluttet at indhente tilsvarende data for mænd og at fuldføre den samlede analyse inden publicering. Projektet er finansieret af Sygekassernes Helsefond. Projektgruppe: Erik Holst, Tor-

ben Jørgensen, Bispebjerg hospital, John Philip, Rigshospitalet, Finn Kamper-Jørgensen, Mette Madsen og Christian Roepstorff, Dansk Institut for klinisk Epidemiologi (Tavs Folmer Andersen, Anne Loft).

1.1.2.2 Delprojekt B. Forløbsundersøgelse af hospitalsindlæggelse blandt cholecystektomipatienter

Formålet er at analysere forløbet af hospitalsindlæggelser før og efter cholecystektomi samt at vurdere den postoperative mortalitet blandt danske patienter 1977-83.

Materiale og metode: Samtlige cholecystektomerede kvinder og mænd er identificeret gennem Landspatientregisteret for perioden 1977-81. Samtlige hospitalsindlæggelser for denne gruppe patienter er udtrukket fra Landspatientregisteret for perioden 1977-83. Ved analyserne beskrives potentielle komplikationer og senfølger efter operationen og sættes i relation til patientkarakteristika før operationen.

Præliminære analyser er foretaget, den endelige definition af de specifikke komplikationer står for afslutning. Projektet er finansieret af Sygekassernes Helsefond. Projektgruppe: Jesper Bredesen, Torben Jørgensen, Bispebjerg Hospital, Mette Madsen, Christian Roepstorff, Dansk Institut for klinisk Epidemiologi (Tavs Folmer Andersen, Anne Loft).

1.1.3 Prostataktomi-projektet

1.1.3.1 Delprojekt A. Regionale variationer i anvendelsen af prostataktomi

Formålet er at analysere variationen i befolkningsbaserede rater for prostataktomi inden for Danmark for perioden 1977-90.

Materiale og metode: Datagrundlaget tilvejebringes ved udtræk fra Landspatientregisteret. Samtlige mænd, som er blevet prostataktomeret i perioden 1977-86, udtrækkes. Der dannes patientrekrutteringsområder, som hver hovedsageligt betjenes af én hospitalsafdeling, og operationsrater estimeres for hvert område. Den statistiske analyse baseres på en multiplikativ poisson model. Projektet er nystartet, og ansøgning om udtræk af data indsendt i december.

1.1.3.1.1 Forløbsundersøgelse af hospitalsindlæggelse blandt prostataktomipatienter

Formålet er at analysere forløbet af hospitalsindlæggelser før og efter prostataktomi blandt danske patienter 1977-86.

Metode og materiale: Samtlige prostataktomerede mænd identificeres gennem Landspatientregisteret for perioden 1977-86. Samtlige hospitalsindlæggelser for denne gruppe patienter udtrækkes fra Landspatientregisteret for perioden 1977-86. Ved analyserne beskrives potentielle komplikationer og senfølger efter operationen og sættes i relation til patientkarakteristika før operationen.

Projektet er nystartet, og ansøgning om udtræk fra Landspatientregisteret afsendt i december. Projektet er finansieret af Sygekassernes Helsefond. Projektgruppe: Erik Holst, Henning Bay-Nielsen, Torben Bilde og Torben Sejr, Glostrup Amtssygehus, Mette Madsen, Christian Roepstorff, Dansk Institut for Klinisk Epidemiologi (Tavs Folmer Andersen).

1.1.3.2 Delprojekt B. Prospektiv undersøgelse af prostataktomipatienter før og efter operationen

Formålet er at analysere forløbet af patienternes subjektive symptomer, daglige funktionsevne og oplevelse af livskvalitet før og efter operationen.

Materiale og metode: Data indsamles ved interviews og anvendelse af spørgeskema blandt patienter og opererende læger. Gennem analysen søges bl.a. beskrevet, hvorledes patienternes forventede udbytte af operationen står i relation til det faktisk oplevede forløb.

Undersøgelsen er nystartet, og dataindsamling er under planlægning. Projektet er finansieret af Sygekassernes Helsefond. Projektgruppe: Erik Holst, Mogens Trab Damgaard, Regis Blais, Copenhagen Collaborating Center, Henning Bay-Nielsen, Torben Bilde, Torben Sejr, Glostrup Amtssygehus (Tavs Folmer Andersen).

1.1.4 Den somatiske sygehussektors udvikling i Danmark 1930-85

Formålet med projektet er at analysere den somatiske sygehussektors udvikling i Danmark ved hjælp af en registrering af alle sygehuse hvert 3. år i perioden 1918-84. Her kortlægges sygehusenes størrelse, patientantal, antal sygedage, udgifter, ansatte i de forskellige kategorier tillige med specialafdelingernes og deres aktiviteter. Desuden gennemføres en analyse af beslutningsprocesser og debatter om sygehuse. Foreløbig er perioden 1930-45 færdigbehandlet. Det er hensigten at belyse de motiver og forestillinger, der ligger til grund for opbygningen af sygehusene (Sig-nild Vallgård).

1.2 Børneomsorg – børnefamilier

1.2.1 Sundhedsplejerskernes besøgsarbejde i småbørnsfamilierne, en evaluering af effekten

Undersøgelsen kan give ny viden om et endnu uudforsket område. Formålet er at evaluere effekten af sundhedsplejerskeindsatsen hos familier med børn i førskolealderen med hensyn til opnåelse af mål for børnenes sundhed og trivsel.

I undersøgelsen indgår to sammenlignelige børnegrupper A og B. Gruppe A er alle 340 børn født i et lokalområde i Københavns Kommune 1980. Børnene har fået sundhedsplejerskebesøg efter behov som anbefalet i »Sundhedsstyrelsens vejledende retningslinjer for sundhedsplejerskeordninger 1974«. Gruppe B

er alle 330 børn født i et lokalområde i Københavns Kommune i 1980. Børnene har, på grund af sundhedsplejerskemangel i området, fået færre eller slet ingen besøg af sundhedsplejersken.

Undersøgelsen består af to delprojekter: Delprojekt 1 er en historisk prospektiv undersøgelse. Formålet er at sammenligne de to børnegrupper. I hvor høj grad har børnene opnået de mål for sundhed og trivsel, der implicit er beskrevet i Sundhedsstyrelsens vejledninger for forældre? Hvilke ligheder/forskelle er der på de to børnegrupper forbrug af sundhedsydelse? Af hvem og hvornår har forældrene fået gode råd, vejledning og henvisning til fagpersoner, hvis de havde problemer med deres børn? Delprojekt 2 er en kvalitativ eksplorerende undersøgelse, hvori 10 familier fra hver gruppe er udvalgt. Familierne er interviewet, og data er bearbejdet med det formål at belyse, hvordan forældrene mestrede at opnå de beskrevne mål for sundhed og trivsel for deres børn, og af hvem de fik råd, vejledning og henvisning til fagpersoner, hvis de havde problemer med deres barn.

Den samlede undersøgelse kan bidrage med ny viden om effekten af sundhedsplejerskers arbejde i småbørnsfamilierne. Sundhedsplejerskearbejdet undergår for tiden store forandringer på forsøgsbasis, ligesom det økonomiske grundlag for ordningen vil blive ændret januar 1986, uden der er foretaget en evaluering af den nuværende ordnings effekt. Det vil ikke være muligt om blot få år at foretage en lignende undersøgelse. Undersøgelsen kan give anledning til opstilling af nye teorier om sundhedsplejerskernes virksomhed, der vil få betydning for udviklingen af sundhedsplejerskeordningens fremtidige mål og arbejdsmetoder.

Dataindsamlingen vil foregå løbende i perioden 15.02.86-1.03.87. Rapporten forventes at være færdig ved udgangen af 1987. Projektet finansieres af Statens lægevidenskabelige Forskningsråd, Dansk Sygeplejeråd, Sygekassernes Helsefond m.fl. (Else Guldager Christensen).

1.2.2 Helt rask? – efter kirurgisk korrektion af et lille barns medfødte hjertefejl

Det er undersøgelsens formål at udvikle viden, der kan danne basis for tilrettelæggelse af en sygepleje, som kan fremme positiv adaptation i en familie efter helbredelse af et barns langvarige sygdom. Langvarig og/eller alvorlig sygdom hos et barn kan for en familie medføre store vanskeligheder, som kan vedvare længe efter, at barnet har opnået fysisk helbredelse. Vanskelighederne synes at have sammenhæng med hele familiens funktion. Nogle familier opnår en positiv adaptation, men mange synes at have vanskeligheder herved.

Med en stigende udvikling af behandlingsmæssig snilde og en deraf følgende voksende gruppe af børn, som kan tilbydes fysisk helbredelse, må det være væsentligt at finde frem til aspekter ved positiv adaptation, således at man fra de »sunde« familier kan lære,

hvordan plejen af de »syge« familier bør tilrettelægges.

Undersøgelsen tager sit udgangspunkt i familier, hvis barn i 1984 har gennemgået radikal operation for en medfødt hjertefejl på Rigshospitalet, men resultaterne forventes at være relevante for børn med andre langvarige sygdomsforløb. Projektet er finansieret af Statens lægevidenskabelige Forskningsråd, Hjerteforeningen, Lundbeck-fonden m.fl. (Else Stenbak).

1.2.3 Mødrehjælpen af 1983 – klienter, medarbejdere, struktur. En dokumentation og evaluering af Mødrehjælpen arbejde

En række undersøgelser af enlige forsørgere viser, at denne gruppe må karakteriseres som særlig belastet med hensyn til boligmæssige, økonomiske, psykiske og familiemæssige problemer. Selv blandt bistandsklienter i almindelighed fremtræder de enlige som en særlig udsat gruppe. Mødrehjælpen af 1983 blev oprettet (1983) på privat initiativ med det formål at yde en særlig indsats over for enlige mødre for herigennem at sikre børnene en bedre opvækst. Der er oprettet rådgivninger i København, Odense, Århus, Ålborg og Åbenrå. Ca. 1400 klienter benyttede Mødrehjælpen i 1984.

Formålet med dette projekt er at dokumentere og evaluere dels Mødrehjælpen's indsats over for klienterne, dels Mødrehjælpen som eksperiment i løsningen af sociale problemer. Et konsekutivt udvalg på 60 af Mødrehjælpen's klienter er interviewet to gange. Undersøgelsen er finansieret af Socialstyrelsens Forsøgsudvalg og Sygekassernes Helsefond (Anne Koppé, Lars Iversen).

1.3 Ældreomsorg

1.3.1 Det danske sundheds- og socialvæsen og de ældre

Der er tale om den danske del af et internationalt forskningsprojekt planlagt i EF-regie. Projektets formål er, bredt formuleret, at undersøge de problemer, medlemslandene møder med hensyn til at yde sundhedsmæssig og social bistand til de ældre.

EF's forskningsråd, CRM, finansierer den internationale koordination af projektet, herunder aflønningen af projektets internationale leder (Raymond Illsley). Derudover forudsættes deltagerlandene at finansiere de nationale dele. Otte fællesmarkedslande deltager. De otte lande er Danmark, Frankrig, Grækenland, Holland, Irland, Italien, Storbritannien og Vesttyskland.

Hypotesen bag det samlede projekt er, at den bestående stærkt opdelte organisering af serviceydelser og koncentrationen af ressourcer til behandling frem for forebyggelse medfører en række ulemper: 1) at ressourcerne anvendes ineffektivt, 2) at det giver vanskeligheder at overføre patienter mellem forskellige behandlingssystemer og 3) at denne organisatoriske og

professionelle opsplitning forårsager en mangel på fleksibilitet i planlægning og levering af ydelser.

Den samlede problemstilling belyses ved at der samtidigt gennemføres tre beslægtede forskningsprojekter:

1. forskning om det forebyggende aspekt, d.v.s. hvilken støtte er nødvendig for at ældre kan fastholde deres uafhængighed,
2. forskning om den organisatoriske opbygning af servicesystemer med det formål at beskrive positive og negative kendetegn ved disse systemer og herunder beskrive de ældre patienters og klienters samspil med systemerne,
3. de sundhedspolitiske aspekt, d.v.s. en beskrivelse og en analyse af, hvorledes sundheds- og socialpolitikken på dette område formuleres, beslutes og virker i praksis. Det er særligt samspillet mellem socialpolitikken og sundhedspolitikken på det lokale og statslige niveau, der interesserer i dette punkt.

Man må forvente, at hvert system skaber sine særlige fordele og problemer. Når man sammenligner de nationale systemer, kan man derfor få en fornemmelse af de fordele og ulemper, der vil være sandsynlige, hvis man nationalt ændrer sin politik eller servicestruktur. På denne måde kan dette tværnationale projekt i en vis forstand være en erstatning for egentlige eksperimentelle omorganiseringer af servicesystemerne.

Man forestiller sig ikke, at det ene lands løsninger kan overføres direkte til det andet lands. Men projektet vil kunne give bedre forståelse for de følger, som en alternativ strukturering af servicesystemet vil give.

1.3.1.1 Uafhængighed i alderdommen

Projektet er en survey-undersøgelse af et repræsentativt udsnit af ældre om deres fysiske, mentale og sociale funktion, deres helbredsproblemer, deres psykologiske og sociale tilpasning til akut og kronisk sygdom, deres brug af serviceydelser og af uformel hjælp samt opdukkende problemer i dagligdagen. Den samme population genundersøges et år efter. Oplysninger om sociale og sygdomsmæssige begivenheder i observationsperioden kan derved relateres til baseline data og til benyttelse af sundheds- og socialvæsen. Survey-undersøgelsen, som er gennemført oktober til november, omfatter 1850 repræsentativt udvalgte ældre over 70 år i fire lokalområder med forskellig urbaniseringsgrad (Erik Holst, Bjørn E. Holstein).

1.3.1.2 Blokering og samspil i servicesystemer

Ved planlægningen af det samlede forskningsprogram blev gruppen opmærksom på, at der i hvert af medlemslandene optræder forskellige blokeringer eller flaskehalse i samspillet mellem forskellige servicesystemer. Dette gælder både visitationsfasen, overføringen fra den ene behandlingsform til den anden og udskrivning. Sådanne udtryk for diskontinuer hjælp findes på mange niveauer og i mange former. Dette studie skal

beskrive visitation til, bevægelser imellem og samspil imellem delsystemer i social- og sundhedsvæsenet. Undersøgelsen skal dokumentere indgangskriterier, skal beskrive hvem, der »åbner« eller »lukker« veje ind i, imellem, og ud af servicesystemerne, og den skal dokumentere eventuelle blokeringer og diskontinuerede behandlings- og bistandsforløb. Undersøgelsen skal beskrive disse forhold set fra to sider: dels fra patienternes/forbrugernes synspunkt, dels fra et systemsynspunkt.

Det er aftalt, at vi i Danmark i særlig grad bør interessere os for følgende fire »nøglepunkter« i sundheds- og socialvæsenet:

1. visitation til plejehjem og beskyttede boliger
2. udskrivning af langvarigt hospitalsindlagte
3. visitation til hjemmepleje
4. henvisning til sygehusindlæggelse.

Undersøgelsen omfatter dels en statistisk beskrivelse af forbruget af ydelser for den i delprojekt 1 beskrevne population igennem ét år, dels et detailstudie af ca. 240 sager belyst ved interviews med ældre og deres nøglepersoner.

Projektet udføres i samarbejde med Gert Almind, Institut for almen Medicin (Erik Holst, Bjørn E. Holstein).

1.3.1.3 Sundheds- og socialpolitikken i praksis

Projektet er et studium af sundheds- og socialpolitikens virkning i praksis. Undersøgelsen omfatter et studium af, hvorledes man formulerer politik for ældres adgang til serviceydelser samt hvorledes disse politikker fungerer i praksis. Dette projekt forudsættes gennemført hovedsagelig på baggrund af dokumentarisk materiale (love, regler, betænkninger, regnskaber, o.s.v.) samt en kritisk gennemgang af eksisterende evalueringsforskning. Desuden påtænkes det suppleret med interviews med nøglepersoner.

Projektet finansieres af Statens lægevidenskabelige Forskningsråd, Sygekassernes Helsefond og Fonden af 1870. Projektet udføres i samarbejde med professor Bent Rold Andersen, Amternes og kommunernes Forskningsinstitut (Erik Holst).

1.3.2 Forsknings- og forsøgsvirksomhed i primær sundhedstjeneste vedrørende forløbet af sygdom blandt ældre i egen bolig

Formålet med projektet har været 1) at producere viden om forløbet af sygdom blandt ældre og faktorer associeret med sygdomsforløb (sociale, psykologiske, behov, helbredsforhold), og 2) at forbedre ældrefor sorgen i forsøgskommunen Holbæk.

Projektet omfatter fem delprojekter, A) 75-årige som bliver akut syge, B) 70-årige som udskrives fra sygehus og c) 70-årige på venteliste til sygehus. Hver af disse personer besøges mindst to gange med henblik på interview om sygdomsforløb m.v.

Delprojekt D) Samarbejde i forbindelse med ud-

skrivning af ældre, en enqueteundersøgelse blandt alment praktiserende læger, hjemmesygeplejersker og hjemmehjælpere om samarbejdet mellem disse faggrupper vedrørende 225 konsekutivt udskrevne 70-årige, herunder kontakt mellem sygehuset og de nævnte faggrupper. Delprojekt E) 70-åriges forventninger og ønsker til almen praksis. Undersøgelsens resultater formidles løbende ved videreuddannelsen i almen medicin, ved efteruddannelseskurser for hjemmesygeplejersker, grundkurser for hjemmehjælpere samt ved medicineruddannelsen. Den afsluttende forskningsrapport samt flere artikler publiceres i 1986 og 1987.

Projektet er finansieret af Det kommunale Momsfond og Sygekassernes Helsefond. Projektet gennemføres i samarbejde med Gert Almind, Institut for almen Medicin og hjemmesygeplejerske Birgit Skovgaard Larsen, Holbæk Kommune (Bjørn E. Holstein).

1.3.3 Fysisk, psykisk og social funktionsevne i en ældre population

Projektets formål er at kortlægge de ældres funktionsevne ud fra en samlet vurdering af deres fysiske, psykiske og sociale forhold, at beskrive karakteristiske sammenhænge mellem de ældres funktionsevne og deres fysiske, psykiske og sociale forhold.

Materiale og metode: Som led i 70-års undersøgelsen i 1984 i Glostrup blev der af projektlederen foretaget hjemmebesøg hos 734 ud af de 804 deltagere. På hjemmebesøget blev der foretaget interview om sociale forhold samt udarbejdet vurdering af de ældres funktionsevne. Funktionsvurderingen omfattede de ældres evne til at udføre både de daglige basale aktiviteter (PADL) og de mere udadrettede aktiviteter, som er med til at give livet indhold.

Der er foretaget supplerende telefoninterviews med ikke-deltagerne. Der er foretaget kodning og indlæsning af alle data. Fejlretning af sociale data er i afslutningsfasen. Der er foretaget grundige litteraturstudier.

Projektet er finansieret af Den lægevidenskabelige Forskningsfond ved Region 3, Ergoterapeutforeningens Forskningsfond, Statens lægevidenskabelige Forskningsråd (Kirsten Avlund Frandsen).

1.3.4 Egenomsorg og social støtte blandt ældre – et forsøg i en kommune

Dette gerontologiske projekt i et lokalsamfund omfatter to dele. Forskningsdelen af projektet beskriver 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 på baggrund af interviews af en tilfældig stikprøve i Holbæk Kommune.

Ved analysen af data fra dette projekt blev der identificeret to helt forskellige profiler af sundheds- og syg-

domsadfærd hos mænd og kvinder. En delanalyse har drejet sig om sociale netværks indflydelse på sundheds- og sygdomsadfærd. Projektets anden fase, der nu er under udførelse, indebærer anvendelsen af forskningsresultaterne til kvalitetsforbedring af den sundhedsmæssige og sociale service over for ældre og bedre udnyttelse af personalet.

En del analysearbejde blev udført i samarbejde med M. Haug, professor i sociologi, Case Western Reserve University, USA. De foreløbige analyser er igangsat.

Projektet er finansieret af Sygekassernes Helsefond og Det kommunale Momsfond (Kathryn Dean).

1.3.5 The Kellogg International 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, f.eks. ved at samle ny viden og »oversætte« den til praktisk brug. Produktet kan være artikler, en rapport, et internationalt symposium, konsulentvirksomhed, undervisningsmateriale eller undervisningsprogrammer.

Projektet ledes af Erik Holst, og Harold Johnson, dean, School of Social Work, University of Michigan i Ann Arbor.

Hidtil er dannet tretten projektgrupper, heraf følgende med dansk deltagelse:

a) The role of Professionals in Improving Late-life Health Behavior. Gruppens formål at tilpasse bestående viden om ældres sundheds- og sygdomsadfærd til praktisk anvendelse i forskning, undervisning og praksis. Fra dansk side deltog forskningsmedarbejderne Kay Dean og Bjørn E. Holstein og fra USA deltog professor Tom Hickey, School of Public Health, University of Michigan, Ann Arbor. Gruppen har bl.a. redigeret en monografi om emnet, udgivet i England i 1986.

b) Promoting Independence among Elderly Persons »At Risk« of Institutionalization: The Role of Family Physicians and General Practitioners. Formålet med denne gruppe var at undersøge familielægens rolle med hensyn til at hjælpe gamle med at bevare deres uafhængighed. Fra dansk side deltog Gert Almind, 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 deltog J. A. Muir Gray, medical officer, Oxford. Gruppen har publiceret en del artikler fra projektet i 1985 samt udgivet deres hovedrapport i et supplementum til Danish Medical Bulletin.

c) Alzheimer's Disease: Diagnosis, Treatment and Supporting of the Family. Denne gruppe havde 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 kan man undersøge, hvorledes denne viden kan komme patienter, pårørende og professionelle til gode.

Fra dansk side deltog overlæge Vagn Aage Porsman, Tranehaven, Gentofte, og fra amerikansk side Roger M. Morell, M.D., Ph.D., Veterans Administration Medical Center, Allen Park, Michigan. Gruppen har bl.a. redigeret et særnummer af Danish Medical Bulletin om emnet, som udkom i 1985.

d) Hearing Aids: Formålet med denne gruppes arbejde var 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 har især arbejdet med at fastslå psykologiske mekanismers kompenserende eller forværrende virkning på objektiv hørehandicap. Gruppen har været rent dansk og omfattet overlæge, dr.med. Gerhard Salomon samt psykologerne Marianne Jagd og Vibeke Vestager, Københavns Amts Sygehus Gentofte. Gruppen har afholdt et internationalt symposium om emnet i Washington D.C. i 1985 og er ved at publicere en samlet fremstilling af den nyeste viden på dette område.

e) Prevention of Falls: Gruppen har sat sig for at vurdere forskellige strategier for forebyggelse af fald med deraf følgende collum femuris 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. Publikation undervejs.

f) The Organisation of Psychiatric Care for the Elderly: Denne gruppe har besøgt forskellige typer af psykiatriske pleje- og behandlingsinstitutioner i syv europæiske lande. Den er ved at udarbejde en rapport, som opsummerer erfaringerne fra denne studietur og fremlægger anbefalinger. Gruppen ledes af professor Franz Baro, universitetet i Leuven, Belgien. Fra dansk side har overlæge, dr.med. Johannes Nielsen, Risskov, deltaget. Publikation undervejs.

g) Quality Assurance in Long-Term Care: Denne gruppes mål er at definere kriterier for kvalitetspleje i ældreinstitutioner. Gruppen har deltagere fra seks lande og fra mange faggrupper. Den ledes af professor John Tropman, School of Social Work, University of Michigan, Ann Arbor. Fra dansk side deltager forskningschef, professor Bent Rold Andersen, AKF, og forstander cand.psyk. Knud Ramian, Katrinebjergcentret, Århus. Gruppen har afholdt et internationalt symposium om emnet i Holland i januar. Publikation undervejs.

Det samlede projekt finansieres af The Kellogg Foundation, U.S.A. (Erik Holst).

1.4 Sundhedsøkonomi

1.4.1 Honoreringssystemets betydning for lægeadfærd i almen praksis

Projektet har til formål at vurdere, hvorledes en overenskomstændring for almen praksis i København vil påvirke de alment praktiserende lægers adfærd. Københavns praktiserende læger har pr. 1.04.1987 op sagt den gældende overenskomst med henblik på at opnå en ordning med øget vægt på ydelseshonorering svarende til overenskomsten for det øvrige land. Der ved åbner der sig muligheden for at studere forholdene i samme geografiske område under to forskellige honoreringssystemer.

Ved hjælp af kontaktheregistrering før og efter ændringen indsamles data om henvendelsesproblemer, ydelser og henvisninger i et antal praksis i København.

Undersøgelsen gennemføres i et samarbejde med Forskningsenheden for almen Praksis, Institut for almen Medicin, Københavns Universitet, og Netherlands Institute of Primary Health Care (Allan Krasnik, Gavin Mooney).

1.4.2 Ressourcefordeling og variationer i sundhedsvæsenets aktiviteter

Formålet er at belyse i hvilket omfang fordelingen af hospitalsvæsenets ressourcer kan forklare de regionale variationer i aktivitetsniveauet.

Materiale og metode: Tilgængelige data om ressourcefordelingen (hospitalsenge, læger etc) på de enkelte hospitalsafdelinger sættes i relation til de tidligere indsamlede oplysninger om operationsrater for hysterektomi, cholecystektomi og nyresten. Dataindsamling påbegyndes januar. Projektet er finansieret af World Health Organization/EURO. Projektgruppe: Tavs Folmer Andersen, Anne Loft (Gavin Mooney).

1.5 Sundhedsprofessionerne

1.5.1 Kvindelige og mandlige lægers forskningsmotivation og forskningsvilkår i Danmark

1.5.1.1 Formålet er at belyse og sammenligne kvindelige og mandlige lægers forskningsmotivation og -vilkår i relation til sociale og arbejdsmæssige forhold, så som børn, børnepasning, arbejdsforhold hjemme og på arbejdsplads etc.

Materiale og metode: Der er udsendt spørgeskema til alle kvindelige læger i Danmark (2900) samt til 600 repræsentativt udvalgte mandlige læger. Disse analyseres for, hvorledes forskningsmotivation og -vilkår er forskellige for mænd og kvinder. Der foretages sammenligning mellem sociale og arbejdsmæssige vilkår og forskningen.

Projektsansvarlige: Registreringsgruppen, Gruppen for medicinsk kvindeforskning: Kirstine Borum, Pernille Stage, Kirsten Sølvsten, Kirsten Schmidt, Bente Danneskiold-Samsøe, Susy Mikkelsen. Projektet er finansieret af Det Classenske Fideicommis.

1.5.1.2 Det er projektets formål at foretage en kvalitativ og kvantitativ analyse af kvindelige lægers forskning, såvel igangværende som afsluttet.

Materiale og metode: Der er udsendt spørgeskema vedrørende publiceret og igangværende forskning til alle kvindelige læger i Danmark. Medicinsk kvindeforskning udvælges. Der udarbejdes en systematik og et klassifikationssystem. Der udarbejdes en bibliografi.

Projektet er delvis finansieret af Statens lægevidenskabelige Forskningsråd.

Projektsansvarlige: Registreringsgruppen, Gruppen for medicinsk kvindeforskning: Kirstine Borum, Pernille Stage, Kirsten Sølvsten, Kirsten Schmidt, Bente Danneskiold-Samsøe, Susy Mikkelsen.

1.5.2 *Medicinstuderendes sociale baggrund, erhvervsarbejde og holdninger til studiet*

Ved introduktionsforelæsningsen i samfundsmedicin i februar og september 1984 og 1985 er gennemført enqueteundersøgelser blandt medicinstuderende, immatrikuleret i 1984 og 1985.

Undersøgelserne, der er afsluttet i 1986, har haft til formål dels at belyse de studerendes sociale baggrund, erhvervsarbejde og holdninger til studiet, dels at belyse kønsspecifikke forskelle med hensyn til forventninger til studiet og beskæftigelsen efter studiet.

Undersøgelserne er udført i samarbejde med Jan Helge Larsen, Institut for almen Medicin (Mogens Trab Damsgaard, Lars Iversen, Mette Kringelbach, Ole Olsen).

1.6 *Medicinsk etik*

1.6.1 *Analyse af medicinsk etiske deklarationer*

Projektet har tre formål: 1) at beskrive det etiske grundlag, der er forudsætningen for udarbejdelse af »checklisten«, 2) at studere den lægefaglige proces, hvorved retningslinjerne er blevet etableret (som f.eks. Declaration of Helsinki, Recommendations Guiding Physicians in Biomedical Research Involving Human Subjects), 3) at foretage undersøgelser af de forandringer, der indgår i etableringen og revisionen af gældende etiske normer for læger (Patricia Sohl).

2. *Levevilkår og helbredsforhold*

2.1 *Arbejds miljø og helbred*

2.1.1 *Arbejds miljø og helbred i slagteribranchen*

Projektets formål er at belyse sammenhængen mellem

arbejds miljø 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 »Slageriarbejde« samt den populære udgave »Fokus på slageriarbejderne«.

Datamaterialet er i løbet af 1984 og 1985 blevet indgående analyseret ved hjælp af multivariate analyseteknikker i samarbejde med Bendix Carstensen, Statistisk Forskningsenhed, Københavns Universitet, og Svend Kreiner, Danmarks pædagogiske Institut. Der er i denne forbindelse færdiggjort en artikelserie på 5 artikler, der er blevet publiceret i Ugeskrift for Læger i løbet af 1984 og 1985. I 1987 og 1988 vil yderligere to artikler blive publiceret.

Undersøgelsen er finansieret af Arbejds miljøfondet og Københavns Universitet (Tage Søndergård Kristensen).

2.1.2 *Arbejds miljø og hjerte/karsygdomme*

Formålet med projektet: »Arbejds miljø og hjerte/karsygdomme« er: 1) at opspore, indsamle, vurdere og referere den videnskabelige epidemiologiske litteratur vedrørende sammenhængen mellem arbejds miljø og hjerte/karsygdomme, 2) på grundlag heraf at udforme forslag til, hvorledes man i de igangværende danske forløbsundersøgelser på området kan inddrage arbejdsmiljømæssige faktorer på linje med andre risikofaktorer. Hjerte/karsygdomme er skyld i ca. halvdelen af de årlige dødsfald i Danmark og i flere andre industrialiserede lande. En række undersøgelser har påvist, at der er stor forskel på disse sygdommes hyppighed i forskellige fag og erhverv. Disse forskelle i sygelighed og dødelighed mellem erhvervene kan kun delvis forklares af livsstilfaktorer så som rygning, kostvaner, blodtryk m.v. På grundlag af udenlandske forskningsresultater må det formodes, at arbejdsmiljøet er en medvirkende årsag til hjerte/karsygdomme. Der findes imidlertid ingen oversigt over forskningen på området. En samlet oversigt over dette projekts resultater vil blive publiceret i 1987.

Projektet er finansieret af Arbejds miljøfondet (Tage Søndergård Kristensen).

2.1.3 Betydningen af arbejdsbetinget stress for kredsløbssygdomme og risikofaktorer

I den udenlandske kardiovaskulære forskning har der i de senere år været stigende interesse for sammenhængen mellem psykosociale faktorer og kredsløbssygdomme, – specielt iskæmisk hjertesygdom. Et af de områder, der har påkaldt sig speciel interesse, er sammenhængen mellem arbejdsbetinget stress og risikoen for hjerte/karsygdomme.

Formålet med dette projekt er at undersøge sammenhængen mellem stressbelastninger i arbejdet og kardiovaskulære risikofaktorer samt hyppigheden af hjerte/karsygdomme. I forbindelse med de igangværende befolkningsundersøgelser i Glostrup indkaldes i 1986/87 1600 mænd og kvinder i alderen 30-60 år. Disse personer bliver undersøgt og interviewet, og det er planen, at de skal følges i 5 og 10 år med henblik på registrering af kredsløbssygdomme.

Projektet er en del af WHO's internationale MONICA-projekt (Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases), som startede i 1982.

Undersøgelsen er finansieret af Arbejdsmiljøfondet og gennemføres i samarbejde med Bo Netterstrøm, Arbejdsmedicinsk Klinik ved Rigshospitalet og Befolkningsundersøgelserne ved KAS, Glostrup (Tage Søndergård Kristensen).

2.2 Arbejdssophør, arbejdsløshed og helbred

2.2.1 Helbredsforhold blandt afskedigede værftsarbejdere

En 3-årig forløbsundersøgelse gennemføres med det formål at belyse sociale og helbredsmæssige følger af arbejdsløshed i forbindelse med lukningen af Helsingør Værft. De helbredsmæssige følger er først og fremmest hjerte-karsygdomme, psykosomatiske symptomer, psykiske symptomer samt familiemæssige problemer. Endvidere bliver beskæftigelsen for den enkelte ansatte kortlagt.

Som kontrolgruppe indgår 450 ansatte ved Dannebrog Værft i Århus, som var ansat ved værftet i 1982. Alle har fået tilsendt et spørgeskema om beskæftigelsesforhold, helbred m.v., i november 1983, 1984 og 1985. Undersøgelsespopulationen følges endvidere i en række registre vedrørende beskæftigelse, hospitalsindlæggelser, førtidspensionering og dødelighed i perioden for 1979-85.

Undersøgelsen gennemføres i samarbejde med lektor, cand.med. Svend Sabroe, Socialmedicinsk Institut, Aarhus Universitet. Undersøgelsen vil være afsluttet i 1987, og der vil blive publiceret løbende rapporter om undersøgelsens forløb i 1987. Som et led i projektet er der et samarbejde med Institut for erhvervs- og samfundsforskning, Handelshøjskolen i København, der gennemfører Phoenix-projektet, der belyser Helsingørregionens erhvervsstruktur og ar-

bejdsmarked med henblik på at vurdere følger af lukningen af værftet. Der er som et led i dette samarbejde udgivet en bog om virksomhedslukninger i Norden.

Undersøgelsen finansieres af Statens lægevidenskabelige og samfundsvidenskabelige Forskningsråd, Sygekassernes Helsefond og Københavns og Aarhus Universitet (Lars Iversen).

2.2.2 Dødelighed blandt arbejdsløse

I samarbejde med Statistisk Forskningsenhed og Danmarks Statistik gennemføres en multivariat analyse af dødeligheden 1970-80 blandt erhvervsaktive personer, der var arbejdsløse ved folketællingen i 1970.

Datamaterialet er fra Danmarks Statistiks erhvervs- og dødelighedsregister. Den multivariate analyse inddrager variable som køn, alder, fag/erhverv, civilstand, region, boligforhold og regional arbejdsløshed.

I projektgruppen indgår fuldmægtig Otto Andersen, Danmarks Statistik, Niels Keiding, Per Kragh Andersen, Statistisk Forskningsenhed (Lars Iversen).

2.2.3 Senvirkninger af erhvervsbetinget organisk hjerneskade hos malere

Formålet er at belyse helbredsmæssige, sociale og beskæftigelsesmæssige konsekvenser samt samfundsmæssige omkostninger af erhvervsbetinget organisk hjerneskade hos malere.

Undersøgelsespopulationen består af malere, som i kalenderåret 1981-85 har fået diagnosticeret erhvervsbetinget organisk hjerneskade ved undersøgelse på arbejdsmedicinske klinikker eller ved neurologisk speciallægeundersøgelse, og som er registreret i Malerforbundet som opløsningsmiddelskadede. Der er etableret en kontrolgruppe bestående af erhvervsaktive malere, som ikke har fået diagnosticeret hjerneskade. Den samlede undersøgelsespopulation består af 533 malere, hvoraf 2/3 indgår i sammenligningsgruppen. Undersøgelsen er gennemført som en spørgeskemaundersøgelse. I foråret 1986 udsendes et spørgeskema vedrørende følgende forhold: erhvervsmæssig baggrund, økonomi, væsentlige ændringer i levestandard, beskæftigelse, socialt netværk, fritidsaktiviteter, boligforhold, medicin- og alkoholforbrug, helbreds-symptomer og forbrug af ydelser fra sundhedsvæsen. Projektet forventes afsluttet marts 1987. Undersøgelsen udføres i samarbejde mellem læge Hans Klausen, Arbejdsmedicinsk Klinik, Rigshospitalet (Lars Iversen).

2.2.4 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 bistandslov-

system 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 (Bjørn E. Holstein).

2.3 Levevilkår og helbred

2.3.1 Spontane aborter i Danmark

Sammenhængen mellem miljøfaktorer og reproduktionsskader udgør for øjeblikket et væsentligt interesseområde inden for reproduktionsepidemiologien. Der foretages således et stigende antal undersøgelser af sammenhængen mellem erhvervsmæssig eksposition og spontane aborter og misdannelser, og i mange lande etableres national epidemiologisk overvågning heraf. Også den regionale variation af forskellige misdannelser har været systematisk belyst, mens der ikke er gennemført tilsvarende undersøgelser af de spontane aborters geografiske forekomst.

I det her beskrevne projekt tilstræbes en systematisk deskriptiv epidemiologisk undersøgelse af de hospitaliserede spontane aborters regionale forekomst i Danmark i årene 1978-84.

Vi arbejder i øjeblikket med – på grundlag af samkøring af 3 registre – at oparbejde en database omfattende samtlige kendte graviditeter i Danmark 1978-84. På grundlag heraf beregnes for hver enkelt af landets kommuner den relative hyppighed af spontan abort, hvorefter dette »Danmarkskort« gøres til genstand for en nærmere analyse.

Projektet er finansieret af Indenrigsministeriets Sundhedspulje, Statens lægevidenskabelige Forskningsråd, Den lægevidenskabelige Forskningsfond, Roskilde Amt (Lone Schmidt, Jens Mødvig).

2.3.2 Teenage-aborter, en dansk longitudinal undersøgelse

Dette projekt vil anvende forskellige nationale personbaserede befolknings- og sundhedsregistre i Danmark for at afprøve hypoteser om effekten af ikke-gennemførte graviditeter blandt unge sammenlignet med gennemførte graviditeter og aldrig gravide i samme aldersgruppe.

Det nødvendige datamateriale tilvejebringes ved at foretage longitudinelle udtræk fra CPR-registret, fødsels-, abort- og landspatientregistret samt andre nationale registre for hver af de ca. 14.000 kvinder født i 1963 i den femårige periode fra de fyldte 15 år i 1978 til de fyldte 19 år. De ca. 14.000 teenagere, som oplevede en graviditet mellem 1978 og 1983, vil blive sammenlignet efter fertilitetsmønster samt med gruppen af ikke-gravide teenagere.

De uafhængige variable er de forskellige graviditets-

udfaldsgrupper. Kontrolvariable er civilstand, paritet, teenage-alder, maternal teenage-graviditet, socio-økonomisk status og statsborgerskab. De afhængige variable studeres som effekten i fire hovedområder af projektet: 1) reproduktiv sundhed, 2) psykiatrisk/psykologisk sundhed, 3) social status og uddannelse, 4) økonomisk og beskæftigelsesmæssig status.

Efter udvikling af kohorten og identifikation af graviditetshyppigheden og -mønster vil der blive udarbejdet profiler, og konsekvenser vil blive søgt identificeret ved hjælp af clusteranalyser og logistiske regressionsanalyser. Det er hensigten at kunne opnå en nøjagtigere vurdering af spontane aborter ved brug af sammenkoblede data.

Projektet er pr. september placeret i Sundhedsstyrelsens regie. Projektet er finansieret af The US National Institute of Child Health and Development, Center for Population Research, Washington, DC, USA (Steven D. Spaner).

2.3.3 Socialt netværk og sundhed

Dette projekt er et dansk delprojekt i en international undersøgelse af betydningen af psykosociale faktorer for sygelighed og dødelighed. Formålet med forskningsprojektet er at skabe større klarhed over virkingsmekanismen bag den veldokumenterede sammenhæng mellem socialt netværk/social støtte og helbredsvariabler (sygelighed, funktionsevne, dødelighed). Det er hensigten at analysere samspillet mellem to variabelsæt, psykosocial støtte og sygdoms- og sundhedsadfærd (forebyggende adfærd, reaktion på sygdom, stresskontrol) og vurdere, hvorledes disse variabelsæt i forening eller hver for sig påvirker udviklingen i helbred og funktionsevne.

Datagrundlaget er tre befolkningsundersøgelser i henholdsvis Danmark, Finland og U.S.A., som blev fundet velegnede til formålet i et WHO-projekt, hvis formål var at vurdere den aktuelle viden på området. Der gennemføres parallelle sekundære analyser af de tre datasæt samt tværnationale sammenligninger.

Projektet er godkendt i Finland og U.S.A. og forventes at opnå økonomisk støtte i Danmark (Kathryn Dean, Erik Holst).

3. Sundheds- og sygdomsadfærd og sundhedspædagogik

3.1 Sundhedsadfærd blandt skolebørn

Projektet er den danske del af et af WHO igangsat og koordineret internationalt forskningsprojekt omfattende ni øst- og vesteuropæiske lande. Den internationale koordinering varetages af lektor Leif Aarø, Bergens Universitet.

Hovedformålet med undersøgelsen er at producere viden om skolebørns helbredsrelaterede adfærd, særligt rygevaner, alkoholforbrug, mundhygiejne, sove- og spisevaner, motion, brug af bilbælte og selvmedicinering. I den danske del af projektet har vi yderligere

indsamlet data om sociale kontakter og socialt netværk, selvagtelse, fritidsaktiviteter, selvvrurderet helbred og selvvrurderet skolepræstation, m.v.

Et andet formål med forskningsprojektet er at udvikle og standardisere måleinstrumenter vedrørende sundhedsadfærdsforskning og at fremskaffe informationer til brug for planlægning af sundhedsformidling i skolen. Det er planen at gentage den internationale dataindsamling hvert andet eller hvert tredje år.

I Danmark foregik dataindsamlingen for første delundersøgelse i vinteren 1984/85. Den omfattede 682 skoleelever på femte, syvende og niende klassetrin, som besvarede det internationalt udviklede og standardiserede spørgeskema. Fem dansksprogede artikler er antaget til publicering (om selvvrurderet helbred, livsstil, rygevaner og sundhedsadfærd generelt), ligesom de danske data vil indgå i de internationale publikationer fra projektet. Anden runde af dataindsamlingen planlægges gennemført i vinteren 1986/87 med op til 3000 skoleelever.

Studiet gennemføres i samarbejde med direktør, læge Jens Mathiesen, Komitéen for Sundhedsoplysning, og dr.med. Karsten Kaas Ibsen, Københavns Amts Sygehus, Herlev. Projektet er finansieret af Kræftens Bekæmpelse (Hirobumi Ito, Bjørn E. Holstein).

3.2 Sundhedspædagogik i Norden

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 involveret 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 1984.

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 bestod i afprøvning af de nationale kurser. Derefter blev det samlede projekt evalueret i fase 4 i 1985. Hirobumi Ito er tilknyttet det samlede nordiske projekt som evaluator. Endelig evalueringsrapport er under udarbejdelse og vil blive offentliggjort foråret 1987.

Projektet er finansieret af Forebyggelsesrådet, Indenrigsministeriet (Hirobumi Ito).

3.3 Befolkningens viden om AIDS

Dette forskningsprojekt gennemføres i samarbejde med professor, lic.med. Jørn Olsen, Socialmedicinsk Institut ved Aarhus Universitet, overlæge Henrik Zoffmann og læge Kirsten Schmidt, Statens Seruminstitut, og læge Eva Hammershøj, Sundhedsstyrelsen.

Formålet er at kortlægge den danske befolknings vi-

den om AIDS, herunder sygdommens udbredelse, smitekilder, risikogrupper og forebyggelse. Formålet er også at beskrive, hvorledes viden om AIDS er fordelt i grupper med forskellige sociale, geografiske og demografiske kendetegn, således at befolkningsgrupper med særlig høj og særlig lav viden kan identificeres. En sådan viden anses for nødvendig for effektiv planlægning af yderligere folkeoplysning om AIDS.

Materiale og metode: Undersøgelsen gennemføres ved telefoninterviews af 2000 repræsentativt udvalgte personer over 16 år. Dataindsamlingen blev udført af Socialforskningsinstituttet i oktober (Bjørn E. Holstein).

3.4 Udbredelsen af AIDS-virus i Danmark og forhold, som influerer på sygdommens udvikling

Projektets formål er at følge smittespredningen i befolkningen, undersøge ændringer i seksuel adfærd i risikogrupperne samt den psykosociale belastning ved at være erkendt smittet og endelig at vurdere psykologiske og sociale forholds betydning for udvikling af AIDS blandt smittede.

Projektet består af 3 delundersøgelser, nemlig en tværsnitsundersøgelse i den mandlige del af den generelle befolkning, gentagne tværsnitsundersøgelser blandt alle, som henvender sig til sundhedsvæsenet for at blive undersøgt for AIDS antistof samt en kohorteundersøgelse i udvalgte risikogrupper.

Projektet udføres i samarbejde mellem Institut for social Medicin og overlæge Henrik Zoffmann og reservelæge Kirsten Schmidt, Statens Seruminstitut, (samt Dansk Institut for klinisk Epidemiologi hvad angår tværsnitsundersøgelsen i den mandlige del af den generelle befolkning). Projektet er ved udgangen af 1986 i planlægningsfasen, og den første dataindsamling vil blive påbegyndt i februar 1987.

Projektet har fået økonomisk støtte fra Statens lægevidenskabelige Forskningsråd (Allan Krasnik, Lars Iversen).

3.5 Comparative Study of Health Promotion Behaviour in Denmark and Japan

Denne undersøgelse er et samarbejdsprojekt mellem Institut for social Medicin og Department of Public Health, universitetet i Tokyo.

Der vil blive afholdt en serie symposier og seminarer med henblik på udviklingen af det tværnationale samarbejde. Emnerne for disse symposier og seminarer vil være: 1) »Occupational Health and Health Policy«, 2) »Primary Health Care«, »Care of the Elderly«, 3) »Life Style and Health«, »Health Promotion: The Move Towards a new Public Health«, 4) »Appropriate Technology and Health«, 5) »Health Behaviour and Learning«.

Projektet er delvis finansieret af The Scandinavia-Japan Sasakawa Foundation (Erik Holst, Hirobumi Ito).

3.6 Formidling af samfundsmedicinske forskningsresultater

Varetagelse af kommunikation af forskningsresultater (bl.a. kommentarer, debatindlæg, kronikker, interviews, foredrag m.v.) af væsentlig betydning for befolkningens sundhedstilstand til massemedier, fagblad og tidsskrifter samt opfølgning af, i hvilken udstrækning sådan oplysning kan appliceres og bliver accepteret af brugerne (Tage Egsmose).

3.7 Tobaks- og trafikikkerhed, og u-landsmedicin

Operationel og bekæmpelsesstrategisk forskning vedrørende samfundsmedicinske forhold (tobaksproblemet, trafikmedicinske problemer, arbejdsmedicin og -hygiejne) og forhold vedrørende den internationale sundhed (U-landsmedicinske problemer) (Tage Egsmose).

4. Metodestudier

4.1 Indekskonstruktion i samfundsmedicinsk forskning. Et metodeudviklingsprojekt

I samfundsmedicinsk og klinisk forskning anvendes ofte indekser (indices), hvor en række data sammenvejes til en talværdi. Ved konstruktion af indeks anvendes af og til en enkelt, uvejet summation af enkeltresultater, i andre tilfælde benyttes vejede sammentællinger. Validiteten af disse indekser er sædvanligvis ukendt på trods af, at der foreligger statistiske metoder til kontrol heraf. Her tænkes på den såkaldte latentstrukturanalyse eller på Rasch's itemanalyse.

Projektets formål er at teste validiteten af en række indeks, som er anvendt i instituttets ældreforskning, f.eks. indekser over funktionsevne, indekser over aktivitetsniveau, indekser over personlige ressourcer, indekser over netværksressourcer og indekser over formelle ressourcer.

Projektet gennemføres på baggrund af eksisterende datafiler. Det er finansieret af Statens lægevidenskabelige Forskningsråd (Ole Olsen, Bjørn E. Holstein).

Anden virksomhed:

Tage Egsmose har under Det lægevidenskabelige Fakultets kursusudvalg for international sundhed (tropical medicin og hygiejne) varetaget det årlige 140 timers kursus i International Sundhed (præ- og postgraduat). Kursus afholdtes 4.-29. august. Der optages læger, dyrlæger, tandlæger, farmaceuter, syge- og sundhedsplejersker, ældre medicinske studerende samt studerende og kandidater fra de natur- og samfundsvidenskabelige fakulteter. 160 personer søgte optagelse, 95 blev optaget, 86 påbegyndte kurset, mens 84 gennemførte kurset tilfredsstillende.

Internationale møder: En europæisk workshop vedrørende behandling af nyresten med særligt henblik på evaluering af »nyrestensknuseren« blev arrangeret af CCC og afholdt i København i marts måned. Bi-

drag til workshopen er under publicering gennem Oxford University Press.

Den første internationale kongres om »Regional variations in provision, utilization and outcomes of health care« blev arrangeret af CCC og afholdt i København i november. Kongressen samlede ca. 100 deltagere fra 11 lande, og programmet var af fire dages varighed. CCC har med arrangementet af dette møde fået en central position i den internationale koordinering af udviklingen inden for dette forskningsområde.

Newsletter: I 1986 har CCC påbegyndt udgivelsen af »International Newsletter on regional variations in provision, utilization and outcomes of health care«. Der er udkommet to numre, nemlig i sommer og i efteråret. Newsletter'et er et væsentligt redskab i opbygningen af et internationalt netværk omkring variationsforskningen.

Bibliografi: CCC har udgivet den første internationale bibliografi vedrørende variationsforskning i begyndelsen af 1986, og en opdatering foretages fortløbende. Tilvækstlister vil blive publiceret periodevis.

Forskningskoordination: Med udgangspunkt i Newsletter-udgivelsen og afholdelsen af internationale forskningsmøder er det lykkedes at bane vejen for en internationalt koordineret forskningsindsats. En umiddelbar konsekvens af kongressen er, at København også i det kommende år vil blive samlingssted for internationale møder og workshops inden for forskningsfeltet.

Bestyrelse: Erik Holst, Paul Backer, Institut for almen Medicin, Finn Kamper-Jørgensen, Dansk Institut for klinisk Epidemiologi, Henning Poulsen, Dansk Sygehus Institut.

Scientific Advisory Board: Jack Wennberg, Dartmouth Medical School, Leslie Roos, University of Manitoba, Noralou Rooss, University of Manitoba, Klim McPherson, Oxford University.

Medarbejdere: Tavs Folmer Andersen, Gavin Mooney, Regis Blais, Myra Lewinter, Annelise Nielsen, Anne Haastrup Larsen. Centret er finansieret af midler fra EF, World Health Organization, Regional Office for Europe, Sygekassernes Helsefond.

Gæsteforelæsninger:

Tavs Folmer Andersen: »Regional and Temporal Variations in Treatment of Renal and Ureteral Calculi in Denmark 1980-84«. Foredrag ved European Workshop on Treatment of Kidney Stone, København, 19.-21.03; »Hysterektomi i Danmark: Regionale variationer og kliniske beslutningsprocesser«. Foredrag i Epidemiologisk Forskningsgruppe, 17.04; »Studying Regional Variations in Provision, Utilization and Outcomes of Health Care towards International Collaboration«. Gæsteforelæsning ved Dartmouth Medical School, New Hampshire, USA, juli; »Technology Assessment and Variation in Common Medical Practices«, »Regional Variations in Com-

mon Surgical Procedures in Denmark, Empirical Documentation and Methodological Development«, »Variations in Clinical Decision making and Surgical Rates; Hysterectomy in Denmark as an Empirical Example«. Foredrag ved First International Congress on Regional Variations, København, 26.-29.11.

Kathryn Dean: »Methodological Issues in the Study of Health Behaviour«. Indlæg ved Symposium on Research in Health Behaviour, Pitlochry, Scotland, 8.-11.02.; »Issues in the Development of Health Promotion Indicators«. Indlæg ved WHO Consultation on Health Promotion Indicators, Edinburgh, 12-13.02.; »Background Report of a Consultation on Health Promotion Indicators«, Workshop on Health Promotion Indicators, Bern, Schweiz, 16.-18.06; »Factors Associated with Self Care Behaviors: International Perspectives«. Indlæg ved National Institute on Aging, Workshop on Aging, Health and Behavior, Washington, D.C., 23.09; »Beyond Free Services and Charity«, Workshop on the Changing Role of Women in Health Care, International Conference on Health Promotion, Ottawa, Canada, 17.-21.11.

Tage Egsmose: »Epidemiology in Health Care Planning«, The Third International Epidemiological Association's African Region Conference, Nairobi, Kenya. 18.-22.08. Workshop on Epidemiological Research Method for Tropical and other Epidemic Diseases, Kisumu, Kenya, 23.-31.08; »Tobakssituationen i Danmark«, Landslaget Mot Tabaksskadenes årlige nordiske møde Oslo, 01.11.

Erik Holst: University of Minnesota, Center for Health Services Research, Minneapolis, USA, og McMaster University, Department of Community Medicine, Hamilton, Canada, 15.-31.05 og 15.06-15.07; gæsteforelæser ved UCLA, Los Angeles, School of Public Health, og the Rand/UCLA Center for Health Policy Study, 1.10.-31.12.

Bjørn E. Holstein: »Coping with Illness in Old Age«. Introduktionsforelæsning ved 8. nordiske kongres i gerontologi, Tampere, Finland, maj; »Danske skoleelevers sundhedsadfærd 1984/85«. Foredrag ved første danske social- og administrativ medicinske kongres, Hindsgavl, maj; »The Contribution of Social Networks to the Care of Ill Elderly«. Paper forelagt ved First European Congress on Medical Sociology, University of Groningen, Holland, juni; »The General Practitioner as the Gatekeeper in Health Care for the Elderly«. Paper forelagt ved »Age Care Research Europe«, Workshop on Policy Issues, University of Bath, Storbritannien, juli; »Blockages and Pathways into, out of, and between Services: The Professionals' Perception«. Paper forelagt ved »Age Care Research Europe«, Workshop on Methodology, Lyon, oktober.

Lars Iversen: »Unemployment and Mortality – is there a causal link?«. First European Congress on Medical Sociology, Groningen, Holland, 2.-4.06; »Ar-

bejdsløshed, socialt netværk og psykiske symptomer«. Foredrag ved 1. danske social og administrativ medicinske kongres, 11.-13.05; »Arbejdsløshed og helbred«. Statens samfundsvidenskabelige Forskningsråd. Høring om arbejdsløshedsforskning i Danmark, København, maj.

Tage Søndergård Kristensen: »Arbejds miljø og helbred i den danske slagteribranche«. Foredrag ved kongres i Nordiske Bedriftslægers Organisation, Oslo, 12.06.

Anne Loft: »Hysterektomi i Danmark: Regionale variationer og kliniske beslutningsprocesser«. Foredrag i Epidemiologisk Forskningsgruppe, 17.04; »Regional Variations in Common Surgical Procedures in Denmark, Empirical Documentation and Methodological Development«, »Variations in Clinical Decision making and Surgical Rates; Hysterectomy in Denmark as an Empirical Example«. Foredrag ved First International Congress on Regional Variations in Health Care, København, 26.-29.11.

Patricia Sohl: Gæstelærer ved Department of Philosophy, Atkinson College, York University, Canada, 1.05.-31.12.

Signild Vallgård: »Sygehussektorens udvikling i Danmark 1918-84«. Foredrag ved den første konference i social og administrativ medicin, Danmark, 11.-13.05.; »Kvinder som patienter«. Foredrag ved den 3. nordiske konference i medicinsk kvindeforskning, Tampere, Finland, 13.-15.11.

Arbejde inden for kollegiale organer, m.v.:

Tavs Folmer Andersen: Daglig leder af Copenhagen Collaborating Center, formand for forskningsudvalget.

Mogens Trab Damsgaard: Medlem af fakultetets edb-udvalg.

Kathryn Dean: Adjungeret Assistant Professor ved Center for Health Services Research, University of Minnesota; WHO konsulent, medlem af og rapportør i arbejdsgruppe om Health Promotion Indicators, WHO/EURO.

Tage Egsmose: Medlem af DANIDA's sagkyndige panel vedrørende sundhedsforhold; medlem af Special Programme for Research and Training in Tropical Disease (TDR) varetaget af Verdenssundhedsorganisationen; formand for Landsforeningen »Røgfrit Miljø«; faglig konsulent for de lokale foreninger i landet; formand for udvalget i u-landsmedicin (international sundhed).

Kirsten Avlund Frandsen: Medlem af fagrådet i Dansk Gerontologisk Selskab.

Erik Host: Institutbestyrer 1.05.-30.09.

Bjørn E. Holstein: Formand for Komitéen for Sundhedsoplysning, det sagkyndige udvalg og medlem af styrelsen; formand for forskningsudvalg I ved Socialforskningsinstituttet, udpeget af Statens samfundsvidenskabelige Forskningsråd; medlem af Det

kriminalpræventive Råds miljøplanlægningsudvalg; fagkonsulent i social medicin for Statens lægevidenskabelige Forskningsråd; formand for fakultetets fagstudienævn 2; medlem af fakultetsstudienævnet; medlem af fakultetets stipendieudvalg.

Lars Iversen: Institutbestyrer 1.10.-; medlem af Tilsynsrådet for Institut for Arbejdsmiljø, Danmarks tekniske Højskole; fakultetets medlem af Uni-C's repræsentantskab; konsulent ved Statens lægevidenskabelige Forskningsråd's konsulenttjeneste.

Inger Margrethe Jespersen: Medlem af sikkerhedsudvalget ved Panum Institut.

Allan Krasnik: Formand for Lægeforeningens hygiejnekomite; medlem af bestyrelsen for Dansk selskab for social og administrativ Medicin; kursusleder for kursus i samfundsmedicin, administrativ medicinsk gren.

Ketty Kjærbye Kristensen: Eksterne tillidshverv: psykiatrisk lægekonsulent ved Københavns Kommunes social- og sundhedsforvaltning; beskikket censor i psykiatri og social medicin ved socialrådgiveruddannelsen, de sociale højskoler i København, Århus, Odense, Esbjerg og ved Ålborg Universitetscenter samt ved socialformidleruddannelsen på Danmarks Forvaltningshøjskole.

Rose Marie Vergo: Medlem af fakultetets studieplanudvalg vedrørende administrativ medicin.

Redaktionsvirksomhed, m.v.:

Tavs Folmer Andersen: Redaktør, International Newsletter on regional Variations in Provision, Utilization and Outcomes of Health Care.

Kathryn Dean: Guest Editor, specialnummer af Social Science & Medicine: »Self Care and Health: Issues, Concepts and Empirical Research«.

Erik Holst: Regional editor, International Journal of Social Science & Medicine.

Allan Krasnik: Redaktør, Ugeskrift for Læger; medlem af redaktionsgruppen for Nordisk Medicin.

Gæster:

Sten D. Spaner, Ph.D., U.S.A., Norio Shimanouchi, M.A., Japan.

Publikationer:

Andersen, P.K., Rasmussen, N.K.: Psychiatric admissions and choice of abortion. Statistics in Medicine 5, s. 243-53, Chichester, England 1986.

Andersen, T.F.: Langtidsvirkninger af fattigdom. Vortids fattigdom, Erik Jørgen Hansen (red.), s. 80-86, København 1986.

-, Loft, A.: Registerdata og sundhedsforskning. Helsetjenesteforskning og registre, Anders Thylstrup, Finn Kamper-Jørgensen (red.), s. 47-52, København 1986.

-, Lewinter, M.: Redaktion af: International newsletter on regional variations in health care. International newsletter on regional variations in health care No. 1, s. 6, København 1986.

-, Lewinter, M.: Redaktion af: International newsletter on regional variations in health care No. 2., autumn 86. International newsletter on regional variations in health care 2, s. 4, 1986.

Avlund, K.: Feltarbejde i Glostrup. Ergoterapeuten, s. 6, København 1986.

Dean, K., Hickey, T., Holstein, B.E.: The Behavioural Component of Health Promotion: Key Problems and Recommendations. Self-care and health in old age, Kathryn Dean, Tom Hickey, Bjørn Evald Holstein (eds), s. 343, London 1986.

-, Self-care behaviour: Implications for aging. Self-care and Health in Old Age. Health Behaviour Implications for Policy and Practice, Kathryn Dean, Tom Hickey, Bjørn Evald Holstein, s. 35, London 1986.

-, Lay care in illness. Social Science and Medicine Vol.22, No.2, s. 275-84, England 1986.

-, Social Support and Health: Pathways of Influence. Health Promotion Vol.1, No.2, s. 133-50, Oxford University Press, England 1986.

-, Holstein, B., Hickey, T.: Emerging trends in gerontology and geriatrics: implications for the self-care of the elderly. Social Science and Medicine Vol.23, No.12, s. 1363-9, England 1986.

Egsmose, L., Egsmose, T.: Have we all a choice on the road? Road traffic casualties and traffic speed. MEDICUS (Kenya Medical Association) No. 8, Vol. 5, s. 9-11, Nairobi, Kenya 1986.

Guldager, E.: Usynlig indsats af sundhedsplejersken skal gøres synlig. Sygeplejersken 38, s. 7, København 1986.

Hanberg, A., Helweg-Larsen, K., Krasnik, A.: Den Første Danske Socialmedicinske Konference. Ugeskrift for Læger 148, s. 3337-38, København 1986.

Holstein, B.E., Almind, G.: Extended Home Care for the elderly: Some Danish Experiences. Innovations in care for the Elderly. European Experiences., W.v.d. Heuvel, G. Schrijvers (eds), s. 114-36, Gent, Belgien 1986.

-, Health related behaviour and aging: conceptual issues. Self-care and health in old age., Kathryn Dean, Tom Hickey, Bjørn Evald Holstein (eds), s. 35-57, London 1986.

-, Sundhedsadfærd. Forebyggende Sundhedsarbejde, Finn Kamper-Jørgensen, Gert Almind (red.), s. 98-107, København 1986.

-, Sundhedspædagogik. Forebyggende Sundhedsarbejde Finn Kamper-Jørgensen, Gert Almind (red.), Finn Kamper-Jørgensen, Gert Almind (red.), s. 157-65, København 1986.

-, Evaluering af forebyggende arbejde. Forebyggen-

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 Teilum-bygningen, 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 indenfor 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.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 2.

Karin Vendelbo, Margot Birthe Grandjean.

Med hensyn til de af retsvæsenet og andre rekvirerede retsmedicinske undersøgelser er de retsmedicinske institutter pr. 1/1-1986 overgået fra leverandør- til brugerbevilling. Til regulering af ordningen er ved Justitsministeriet etableret et samarbejdsudvalg vedrørende retsmedicinske ydelser med afdelingschef Michael Christiansen, Justitsministeriet, som formand og byretsdommer Margit Stassen som sekretær og med yderligere femten medlemmer repræsenterende henholdsvis Justitsministeriet, Undervisningsministeriet, Statsadvokaten, Rigspolitichefen, Københavns Universitet, Odense Universitet, Århus Universitet samt de retsmedicinske institutter i København, Odense og Århus.

Efter opfordring fra Undervisningsministeriet og Finansministeriets administrationsdepartement udarbejdes ved Det retsmedicinske Centralinstitut i indeværende periode en detaljeret langtidspanlægning vedrørende anvendelsen af EDB-faciliteter i forbindelse med de retsmedicinske institutters rekvirerede undersøgelser.

Hans Gürtler

2. Retspatologisk Institut

Stab:

VIP: Antal årsværk: 9.

Professor, institutleder og statsobducent: Jørgen Voigt.

Lektorer: Stig Asnæs, Preben Geertinger (vicestatsobducent), Karin Helweg-Larsen, Birgitte Kringsholm, Nils Højgaard Bryde Nielsen, Jørgen Lange Thomsen.

Adjunkt: Peter Theilade.

Adjunkt under forskningsrekrutteringsplanen: Hans Petter Hougen.

TAP: Antal årsværk: 11,5.

Sekretærer: Liselotte Bahn, Else Giannini, Lilian Grete Jensen, Lise Madsen, Lizzie Nielsen, Rut Svanberg Nielsen, Åse Schmidt Rasmussen, Birte Ryge, Lone Harriet Thomsen.

Laboranter: Bodil Bojsen, Sys Jørgensen, Aase Lindballe (ledende laborant).

Forskningsvirksomhed:

Året 1986 har for Det retsmedicinske Centralinstitut og hermed for Retspatologisk Institut været historisk derved, at vi pr. 1.1.1986 var nødsaget til at overgå fra leverandør- til brugerbevilling. Dette var fra finansmyndighedernes side tænkt som et forsøg på at udvide denne ordning til universitetsinstitutioner med udadrettet virksomhed, og blikket faldt på de retsmedicinske institutter, som udfører den største mængde rekvirerede undersøgelser. Under det forberedende arbejde, som vi – de mest implicerede – ikke var inviteret til at deltage i, fandt vi dog anledning til klart at tilkendegive, at vi fandt ordningen ganske uegnet for vor funktion. For det første taler Finansministeriets cirkulære af 5. april 1984 om bl.a. statsinstitutioners adgang til at udføre indtægtsdækket virksomhed udtrykkeligt om, at der for kredsen af modtagere af ydelserne ikke må bestå en pligt til at aftage disse tjenesteydelser, d.v.s. at der skal være mulighed for et alternativt valg af leverandør. I henhold til gældende bestemmelser har de retsmedicinske institutter monopol på udførelse af retsmedicinske undersøgelser, således at der ifølge gældende regler ikke kunne gøre sig et konkurrencemoment gældende. For det andet må det befrygtes, at de høje »realistiske gebyrer«, som man kunne regne sig til ud fra driftsomkostningerne i videste forstand, ville virke afskrækkende på politiet med en deraf følgende nedgang i undersøgelsesmængden. Idéen i ordningen er, at der i stedet for de tidligere mere symboliske gebyrer for undersøgelserne nu tages priser, som indbefatter alle omkostninger fra bygningsdrift over lønninger til materialeforbrug. Omfattende beregninger førte til følgende priser på vore undersøgelser i 1986:

Obduktion.....	4.389,- kr.
Mikroskopi.....	2.702,- kr.
Personundersøgelser.....	2.712,- kr.
Ligsyn.....	935,- kr.

Det positive i ordningen er, at disse udgifter nu klart ligger hos Justitsministeriet, således at omkostningerne til vore retslig-sociale funktioner ikke mere skal dækkes fra Det lægevidenskabelige Fakultets bruttobevilling, for hvem dette tilsyneladende var en belastning. Nu går denne økonomi altså uden om den almindelige fakultetsbevilling. Udgifterne betales af Justitsministeriet via Rigspolitichefs administration. Selvom vi stærkt plæderede for, at den enkelte politimester blot over for Justitsministeriet skulle dokumentere sit antal rekvirerede undersøgelser, undgik vi ikke at skulle fremsende specificerede regninger til den enkelte politimyndighed, som så derefter med sin godkendelse skal viderefende regningen til betaling hos Rigspolitichefen.

Året har vist, at ordningen ikke har medført en katastrofal nedgang i det rekvirerede antal undersøgelser; men som frygtet har det ikke kunnet undgås, at ordningen har ført til, at visse politimestre i særlig høj grad lægger vægt på det økonomiske aspekt i forbindelse med stillingtagen til f.eks. obduktionsbegæring, hvilket har ført til, at nogle af de obduktioner, som vi tidligere kunne få officielt begæret som samfundsmedicinsk-relevante trods vor temmelig restriktive Ligsynslov, nu ikke vil blive begæret. Når faldet i obduktionsstal ikke har været så markant, skyldes det iøvrigt, at der inden for gruppen Sikringsstyrelsesobduktioner er sket en stigning i tråd med samfundets øgede interesser for arbejdsbetingede dødsfald. Det bekymrer os selvfølgelig, at økonomiske overvejelser prioriteres så højt, som de nu gør. Politiets restriktive holdning er navnlig kommet frem i relation til supplerende undersøgelser til obduktionerne, og det vil sige, at politiet, som betaler, blander sig i den faglige vurdering af omfanget af de undersøgelser, som må anbefales, for at en sag ud fra et fagligt retsmedicinsk synspunkt kan siges at være løst til bunds. Dette er klart utilfredsstillende, specielt i betragtning af, at ideen i vort system netop er, at undersøgelserne er overladt til et universitetsinstitut for at sikre, at undersøgelserne gennemføres på et forsvarligt videnskabeligt niveau. At vort institut tvinges til at nedsætte dette niveau kendeligt, kan næppe være til fakultetets, endsize Københavns Universitets, tilfredshed. I det hele taget må en nærmere tilknytning til og underlæggelse af Justitsvæsenet anses for et tilbageskridt. Vi har tidligere kunnet glæde os over en fuldstændig uafhængighed af de rekvirerende myndigheder. Denne uafhængighed er i nogen grad gået tabt, hvorved det system, som forhen vakte stor anerkendelse i udlandet, er blevet – i hvert fald formelt – forringet. Retfærdigvis må det anføres, at ordningen har virket meget forskelligt i relation til de forskellige rekvirenter, og vi har da fortsat et udmærket samar-

bejde med de fleste af de politimyndigheder, vi er i berøring med.

Ordningens virkning følges iøvrigt i Samarbejdsudvalget vedr. Retsmedicinske Ydelser, som er nedsat under Justitsministeriet, og hvorunder der yderligere er nedsat to underudvalg, dels et økonomisk underudvalg, dels et fagligt underudvalg til behandling bl.a. af problemer vedrørende samarbejdet mellem politi og retsmedicinere.

For os som universitetsinstitution har nyordningen indebåret endnu en alvorlig ulempe, idet den har betydet en overordentlig stor forøgelse af vore administrative byrder (ligesom diverse politimyndigheder er blevet pålagt en stærkt øget administration). Dette tager naturligvis tiden fra vore andre funktioner, og som det desværre oftest er tilfældet, er det de videnskabelige aktiviteter, som først bliver skubbet i baggrunden til fordel for de mere kontante dagligdags krav. Der må fremover rådes bod på dette forhold, omend det er vanskeligt umiddelbart at pege på udveje. Den øgede praktiske belastning rammer både VIP- og TAP-personalet. Institutets aktivitet har i 1986 omfattet følgende:

Indbragte lig.....	2.342
(heraf til ligsyn for Kbhvns. Politi).....	1.255
Retslægelige obduktioner.....	913
Ikke-retslægeligt beg. obduktioner.....	66
Obduktioner ialt.....	979
Retslægelige personundersøgelser.....	244
Retslægelige findestedsundersøgelser.....	12
Retslægelige fertilitetsundersøgelser.....	1
Histologiske undersøgelser i relation til retslægelige obduktioner.....	3.738

1. I året 1986 har der først og fremmest været tale om fortsættelse af de i Årbog 1985 beskrevne forskningsaktiviteter i det omfang, som den økonomiske nyordning og dens konsekvenser har levnet os mulighed for (jvnf. ovenfor).

Iøvrigt har året 1986 betydet det forskningsmæssige fremskridt, at instituttet har fået tildelt en adjunkt under Forskningsrekrutteringsplanen.

2. Stig Asnæs deltager i en undersøgelse af kobberindholdet i levervæv i tilfælde af pludselig uventet spædbarnsdød og i en undersøgelse af sporstofindhold i levervæv fra normale og afdøde med levercirrhose og fedtlever. Der benyttes en særlig teknik, hvor det er muligt at adskille stofindholdet i bindevævet fra stofindholdet i selve levervævet.

2.1 Stig Asnæs fortsætter sin undersøgelse over juridiske og sociale aspekter i en gruppe af mishandlede eller incestramte børn i Københavns Kommune fra 1970-1980. Endelig foretager han en sammenlignende undersøgelse af dødsårsagerne og dødsmåderne, som de fremkommer ud fra engelske resp. danske kriterier for ligsyn, udfærdigelse af dødsattest m.v.

3. Karin Helweg-Larsen har sammen med Preben Geertinger i samarbejde med Statsobducenturerne i Århus og Odense indledt en landsomfattende toårig undersøgelse af pludselig, uventede spædbarnsdødsfald af uforklarlig årsag, med det formål at opnå en ensartet registrering på basis af en ensartet bedømmelse af disse tilfælde. Samtidig underkastes de undersøgte tilfælde en intensiveret forskning i samarbejde med adskillige udefra kommende forskere, således at undersøgelsen danner basis for en længere række forskellige projekter. Personligt fortsætter KHL iøvrigt sine retrospektive undersøgelser af registreringsdata for spædbarnsdødsfald ud fra Sundhedsstyrelsens materiale i samarbejde med sociolog Lisbeth Knudsen.

3.1 I samarbejde med kliniske psykologer på Rigshospitalet og lektor Berl Kutchinsky, Kriminologisk Inst. foretages en løbende registrering af detaljer vedrørende de voldtægtsofre, som kommer til undersøgelse på instituttet. Registreringen omfatter først og fremmest voldtægtens art, offerets reaktion i gerningsøjeblikket, den anvendte vold, og dens følge, samt ofrets psykiske symptomer. Arbejdet skal sigte dels mod forebyggelse af voldtægt, dels mod at afhjælpe de psykiske følger. Som et videre aspekt arbejdes der på en monografisk beskrivelse af voldtægt i kulturel, herunder kvindepolitisk, kriminologisk og medicinsk-psykiatrisk sammenhæng.

3.2 I samarbejde med overlæge Lis Danielsen og Jørgen L. Thomsen med flere foretages en et-årig undersøgelse af hyppigheden af vold ud fra et retsmedicinsk materiale og et skadestuemateriale. Undersøgelsen er særligt rettet mod samlivsvold og vold mod kvinder. Undersøgelser af dødsårsagen ved pludselig, uventet død hos fertile kvinder fortsættes, specielt med henblik på den eventuelle sammenhæng med brug af hormonal antikonception.

3.3 Karin Helweg-Larsen er medforfatter til en bibliografi om Menneskerettighederne under Det danske Menneskerettighedsprojekt, og hun er ligeledes medforfatter til kompendium om Menneskerettigheder og Tortur, som skal være tillæg til Lærebogen i Retsmedicin.

4. Birgitte Kringsholm fortsætter sine undersøgelser over narkomandødsfaldene, for øjeblikket specielt organforandringerne i hud og hjerne, ligesom der arbejdes på en detaljeret demografisk beskrivelse af materialet af døde narkomaner.

4.1 Birgitte Kringsholm foretager yderligere bestemmelse af endorphinkoncentrationen i hjernerymarvsvæsken hos narkomaner sammenlignet med normale.

5. Nils Højgaard Nielsen fortsætter sine cancertepestemologiske undersøgelser for Grønland, først og fremmest en samlet oversigt over tilfældene fra 1975-1984 i samarbejde med Cancerregistret, ligesom der søges givet en beskrivelse af udviklingen i incidensen fra 1970 og til idag. Opgørelsen skulle danne udgangspunkt for mere detaljerede undersøgelser af årsagerne til det specielle kræftmønster blandt grønlændere og andre inuit (eskimoer).

5.1 Desuden foretages en undersøgelse af incidensen af livmoderhalscancer og dysplasi (cancerforstadier) i den grønlandske befolkning fra 1976-1985. Arbejdet foretages i samarbejde med Rigshospitalets afdeling for Patologi og Cancerregistret. Den grønlandske befolkning anses for at have verdens højeste forekomst af denne cancerform (Nils Højgaard Nielsen).

5.2 Endelig foretages en vurdering af resultaterne af celleundersøgelser med henblik på livmoderhalscancer på Grønland i samarbejde med Rigshospitalets afdeling for Patologi (Nils Højgaard Nielsen).

6. Jørgen L. Thomsen foretager en undersøgelse af forekomsten af Y-kromosomet (det mandlige kønskromosom) i celler fra svulster i urinblæren og fortsætter sine studier af forekomsten af fluorescerende legemer i lymfocytkerne fra patienter med kronisk lymfocytær leukæmi.

6.1 Undersøgelserne af forekomsten af silicone i brystvævet omkring brystproteser fortsættes i samarbejde med hospitalspatologer og plastic kirurger.

6.2 Jørgen L. Thomsen deltager i et projekt til sammenligning af voldsmønstre- og hyppighed i Danmark og Argentina i samarbejde med kirurger og to cheflæger fra skadestuer i Buenos Aires.

6.3 I samarbejde med en kirurg (Søren B. Albrektzen) undersøges den retslige obduktions betydning for den korrekte registrering af læsioner.

7. Peter Theilade fortsætter sine epidemiologiske undersøgelser af forgiftningsdødsfald i Østdanmark for en flerårig periode. Desuden har han indledt en undersøgelse af ketonstofdannelsens betydning ved alkoholistdødsfald (i samarbejde med lektor Søren Felby, Retskemisk Institut).

7.1 Peter Theilade deltager desuden i en undersøgelse af AIDS-forekomsten i et retsmedicinsk klientel i samarbejde med Preben Geertinger, Birgitte Kringsholm, Rigshospitalets blodbank og Mikrobiologisk Afd.

8. Hans Petter Hougen fortsætter efter sin ansættelse på instituttet en række undersøgelser af det thymus-

(brissel) afhængige immunforsvars betydning for patogenesen ved infektiøse tilstande. Det drejer sig om en række experimentelle studier på nøgne rotter, som ikke er besiddelse af en brissel. Der gøres forsøg med immunologisk rekonstituering ved forskellige eksperimentelt fremkaldte infektiøse tilstande, og der anvendes her forskellige infektiøse agentia, hvor infektionsforløbet anses for at være mere eller mindre brisselafhængigt.

8.1 Hans Petter Haugen deltager derudover i samarbejde med Københavns Universitets neuropatologiske Institut i en undersøgelse over udbyttet af neuropatologisk specialundersøgelse ved retslægelige obduktioner.

8.2 Endelig deltager han i en undersøgelse af den recidiverende aphthøse mundbetændelse (»blistre«), hvor der undersøges mulige psykiske årsager, immunologiske konsekvenser, og behandlingsmæssige muligheder.

9. Preben Geertinger deltager i projektet om pludselig, uventet spædbarnsdød og i undersøgelsen af AIDS-forekomst i det retsmedicinske klientel.

10. Jørgen Voigt fortsætter sin deltagelse i undersøgelse af cadmiumindholdet i nyre- og levervæv i den danske befolkning i samarbejde med Hygiejnisk Institut ved Århus Universitet, Retsmedicinsk Institut ved Odense Universitet og Miljøstyrelsen og fortsætter egne anatomiske og patoanatomiske undersøgelser af glomus caroticum.

10.1 Jørgen Voigt har ligeledes fortsat sin opgørelse af hjertevægtens variationer i et normalt materiale og analysen af pludselig, uventet død blandt unge og yngre mennesker i Københavns Kommune samt analysen af et materiale af det såkaldte Morgagni's Syndrom (hyperostosis frontalis interna).

10.2 Jørgen Voigt deltager yderligere sammen med stud.med. Nille Behrendt i en opgørelse af autoerotiske dødsfald.

Anden virksomhed:

Jørgen Voigt er formand for Retslægerådet og chefredaktør for det internationale tidsskrift »Forensic Science International«. Han har som repræsentant for Dansk Retsmedicin og Nordisk Retsmedicinsk Forening sammen med repræsentanter for de øvrige EF-nationer deltaget i en workshop i Sevilla, Spanien, september 1986 til udarbejdelse af et forslag til fælles regler for et ideelt retsmedicinsk system for EF-landene.

Stig Asnæs har været formand for Fagstudienævn II.

Karin Helweg-Larsen er blevet medlem af Det lægevidenskabelige Fakultetsråd, herunder medlem af Fakultetsrådets Legatudvalg, er medlem af Bestyrelsen i Dansk Selskab for social- og administrativ Medicin og her lægelig sekretær, ligesom hun er medlem af bestyrelsen for Sammenslutningen af samfundsmedicinske Selskaber og medlem af Selskabets Kursusudvalg, er valgt til repræsentantskabet i Dansk medicinsk Selskab. Hun har efter invitation holdt foredrag om pludselig uventet spædbarnsdødsfald i Société de Médecine Légale et Criminologie de France i Paris, november 1986, og i Institut National de Santé et Recherche Médicale, Paris, om forskelle i registreringsgrundlaget for pludselig uventet spædbarnsdødsfald, ligeledes november 1986, har været arrangør af et tværfagligt symposium om pludselig uventet spædbarnsdød i WHO's Hovedsæde i København og af Den første danske socialmedicinske Konference, Hindsgavl, maj 1986.

Nils Højgård-Nielsen har i maj 1986 været inviteret til deltagelse i en samarbejdsgruppe om fællesregistrering af cancer blandt Inuit i Alaska, Canada og Grønland, Montreal, Canada.

Jørgen L. Thomsen har været inviteret taler ved The American Academy of Forensic Sciences's 38. Annual Meeting, februar 1986 i New Orleans, og har været chairman ved Second Cross Channel Conference on Forensic Medicine, maj 1986 i London, ligesom han har været chairman ved Second Indo-Pacific Congress on Legal Medicine and Forensic Sciences, august 1986 i Colombo, Sri Lanka, har været inviteret som underviser i retsmedicin ved Kursus for Patologer m.fl. under University of the Philippines, Manila, december 1986, har været inviteret til at tale om »Plast som Implantatmateriale« ved møde på Danmarks tekniske Højskole, januar 1986.

Peter Theilade har holdt foredrag om forgiftnings-epidemiologi ved Embedslægemedet i Nyborg i marts 1986.

Gæster:

Dr. Branislav Budakov fra Det retsmedicinske Institut i Novi Sad, Jugoslavien, har opholdt sig ved instituttet i november, december 1986 for at studere dansk retsmedicin.

Undervisning:

Instituttet varetager den overvejende del af de lægevidenskabelige studerendes undervisning i retsmedicin og alle eksaminationerne. Der er herudover i betydeligt omfang undervisning af Politiskolens forskellige klasser og af sygeplejersker, Falck-reddere, brandfolk, militærlæger m.v.

Jørgen Voigt er del-koordinator for retsmedicin ved speciallægekursen i samfundsmedicin og varetager den væsentligste del af undervisningen af retsmedicin ved dette kursus.

Publikationer:

- Christensen, V., Helweg-Larsen, K.: Det grønlandske Sundhedsvæsen. Ugeskrift for Læger 148, s. 488-89, København 1986.
- Hanberg, A., Helweg-Larsen, K., Krasnik, A.: Den første danske socialmedicinske Konference. Ugeskrift for Læger 148, s. 3337-38, København 1986.
- Helweg-Larsen, K.: Om at miste et lille barn. Ugeskrift for Læger 4, s. 205, København 1986.
- Helweg-Larsen, K., Geertinger, P.: Pludselig uventet spædbarnsdød. Ugeskrift for Læger 148, s. 1439, København 1986.
- : Den Kvindelige Troværdighed. Forum for Kvindeforskning 4, s. 56-60, København 1986.
- Merrick, Y., Albeck, H., Nielsen, N.H., Hansen, H.S.: Familial clustering of salivary gland carcinoma in Greenland. Cancer 57, s. 2097-2102, Philadelphia 1986.
- Nielsen, N.H.: Cancerincidence in Greenland. Oulu, Finland 1986, 168 s.
- : Cancer Incidence in Greenland. Oulu, Finland 1986, 168 s.
- Sabroe, S., Helweg-Larsen, K.: Sundhed For Alle År 2000. Ugeskrift for Læger 148, s. 1922-25, København 1986.
- Theilade, P., Thomsen, J.L.: False Allegations of Rape. The Police Surgeon 30, s. 5-10, England 1986.
- Thomsen, J.L., Helweg-Larsen, K., Hougen, H.P.: 2nd Indo-Pacific Congress on Legal Medicine and Forensic Sciences. Ugeskrift for Læger Vol. 148, s. 2875-76, København 1986.
- Thomsen, J.L., Niebuhr, E.: The frequency of false-positive and false-negative results in the detection of Y-chromosomes in interphase nuclei. Human Genetics Vol. 73, s. 27-30, Vesttyskland 1986.
- Voigt, J.A.: Retslægelig obduktion af trafikdræbte. Ugeskrift for Læger 48, s. 1, København 1986.

*Jørgen Voigt***3. Retsgenetisk Institut***Stab:*

VIP: Antal årsværk: 8.

Institutleder: Ubesat.

Lektorer: Poul Brix, Jørgen Dissing, Birthe Eriksen, Hans Gürtler, Hanna E. Hansen, Ole Svensmark, Mariann Thymann samt indtil 31/8 Nina Højring.

TAP: Antal årsværk: 18.

Sekretærer: Birgit Baagdan, Gylna Christensen, Bente Fischer, Annette Jacobsen, Glory Rønne.

Laboranter: Susanne Billesbølle, Tove Danå, Karen Haagendal, Lene Skasvold Jensen, Katrina Maria Jo-

hannesen, Erna Larsen, Jane Hellung Lauridsen, Pia Lythcke, Grethe Masumba, Annie Søndervang Olsen, Aase Palvig, Lis Ravat, Winnie Ruben, Lis Bundgaard Skibsbj, Ruth Støttrup, Ulla Kirsten Sørensen, Karen Tarbensen, Birgit Tønnesen, Birthe Slot Vilmann, Margrethe Melchior Vinther.

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 1986 har omfattet:

Standardblodtypebestemmelser:.....	6.631
Udvidede blodtypebestemmelser:.....	2.123
Antropologiske undersøgelser:.....	235
Sporundersøgelser:	
Antal effekter: 1763; antal unders.:.....	9.536

Et ved instituttet udarbejdet forslag til en omlægning og effektivisering af instituttets retsgenetiske undersøgelser i faderskabssager har været forelagt Samarbejdsudvalget vedrørende retsmedicinske ydelser og er med positiv indstilling fra udvalget blevet videregivet til Justitsministeriets lovaftdeling med henblik på drøftelser m.v. med de berørte myndigheder. Udvalgsformanden har tilkendegivet, at såfremt forslaget bliver anbefalet af retsvæsenet, vil Justitsministeriet være indstillet på at fremskaffe de nødvendige midler.

*Forskningsvirksomhed:**1. Antropologisk afdeling*

1.1 I samarbejde med eksperter fra 11 andre institutioner, som foretager retsgenetiske undersøgelser i faderskabssager, tilsammen repræsenterende 8 forskellige nationer, er publiceret en redegørelse for de grundlæggende principper, som anvendes ved kvantitativ evaluering af blodtyperesultater i faderskabssager. Under udarbejdelse er en udvidet og detaljeret redegørelse for den i Danmark anvendte praksis med en systematisk gennemgang af den foreliggende litteratur indenfor dette felt (Hans Gürtler).

1.2 I samarbejde med Odense Universitets Institut for klinisk Genetik (M. Hauge, N. Holm), Cytogenetisk laboratorium ved Statshospitalet, Risskov (B. Kappel) og Odense Amtssygehus, Gynækologisk-obstetrisk afdeling D (K. Kristoffersen) er afsluttet en undersøgelse af gyldigheden af zygotidiagnoser af tvillingpar under 7 år baseret på rundsente spørgeskemaer (Hans Gürtler).

1.3 Siden 1982 er der foretaget et landsdækkende projekt til undersøgelse af danske tilfælde af mola hydatiformis (projektleder og koordinator: Læge Lars O.

Vejerslev, kromosomlaboratoriet, J. F. Kennedy Institut). I projektet indgår vævstypebestemmelse af patienterne, deres mænd og af selve mola-vævet. Indsamlingen af materiale sluttede ved udgangen af 1985. I løbet af 1986 er der foretaget vævstypebestemmelse ved mikroabsorption på nedfrosset mola-væv fra 24 tilfælde.

De resultater, der er opnået ved undersøgelsen, er nu opgjort og under analyse. HLA-resultaterne tjener til støtte for de cytogenetiske undersøgelser, der skal klarlægge oprindelsen til væksten i hvert enkelt tilfælde. For undertegnede er hovedformålet med HLA-bestemmelsen en belysning af problematikken HLA-forligelighed-Mola. Der foretages bestemmelser af: a) Frekvensen af de enkelte HLA antigener blandt patienter og partnere, b) en bestemmelse af graden af vævstypeforligelighed mellem patienter og partnere og mellem patienter og selve Mola-vævet. Desuden bestemmes forekomsten af cytotoxiske antistoffer i patienternes serum, rettet mod egne, mod partnerens, mod mola'ens og mod tilfældige donorer's celler.

Desuden sammenlignes de påviste HLA typer med resultaterne af de cytogenetiske undersøgelser. En publikation desangående er under udarbejdelse (Hanna E. Hansen).

1.4 I et løbende projekt til undersøgelse af forekomsten af naso-pharyngeal cancer på Grønland (påbegyndt i 1976) er der i løbet af 1986 typebestemt 7 patienter efter HLA systemet (Hanna E. Hansen).

1.5 En samlet fremstilling af HLA vævstypesystemets anvendelse i retsmedicinen ved herværende institut i perioden 1975-1984 og med titlen: »Forensic Aspects of HLA Serology« er pr. 31.10 indleveret til bedømmelse for den naturvidenskabelige doktorgrad (Hanna E. Hansen).

2. Serologisk afdeling

2.1 Projekt vedrørende Indometacins (en prostaglandinhæmmer) påvirkning af thymus morfologi og thymuslymfocytternes differentiering er næsten afsluttet (en publikation under udarbejdelse) (Poul Brix).

2.2 Der er foretaget undersøgelser vedr. enzymet sur phosphatase i røde blodlegemer hos mennesket:

Første del af et arbejde vedr. molekylære forskelle og ligheder mellem såkaldte elektroforetisk »hurtige« og »langsomme« phosphatase former er afsluttet. De to enzymformer har hidtil været anset for at være isomere. Det er nu vist, at de er forskellige i 5 områder af peptidstrengen, medens de er identiske i 13 andre områder. Dette forklæres ved, at de to enzymformer kodes af det samme gen, som imidlertid splices på to forskellige måder på RNA niveau (J. Dissing, G. Sensabaugh, Berkeley, California).

2.3 En immunokemisk kvantitering af phosphatase isoenzymer er ligeledes ved at være afsluttet. Mængden af enzymprotein er målt hos en række raske personer og sat i relation til enzymaktivitetsniveauet hos disse (J. Dissing).

2.4 Der er udarbejdet en metode til typebestemmelse af Gc-proteinet (vitamin-D binding protein) i blodpletter. Proteinbåndene separeres ved isoelektrisk focusering i immobile pH-gradienter, og detektion sker efter immunblotting på cellulosenitrat og reaktion med antistof koblet til alkalisk phosphatase. Der er undersøgt både eksperimentelle blodpletter og blodpletter fra kriminalsager samt foretaget studier over metodens reproducerbarhed og Gc-proteinets holdbarhed i pletter. Endvidere er der foretaget sammenligning med andre metoder vedrørende følsomhed og opløsningssevne (Birthe Eriksen).

2.5 Undersøgelser over serin- og SH-grubbers betydning for human butyrylsterases katalytiske funktion er færdiggjort (N. Højring, O. Svensmark).

2.6 Udvikling af et EDB-baseret genetisk evalueringssystem er påbegyndt med henblik på indarbejdelse i et retsgenetisk sagsbehandlingssystem (O. Svensmark).

2.7 Haptoglobin subtyper: Bestemmelse ved isoelektrisk focusering i agarosegel.

Serumproteinet Haptoglobin (Hp) udviser genetisk betinget polymorfi omfattende ti almindeligt forekommende subtyper, der kan bestemmes ved isoelektrisk focusering af neuraminidasebehandlet serum. Haptoglobinmolekylet består af to α - og to β -peptidkæder ($\alpha\beta$)₂, og det genetiske grundlag for polymorfien er co-dominante allele gener, der bestemmer sammensætningen af α -kæden, hvorimod β -kædevarianter kun er meget sjældent forekommende. Det igangværende projekt drejer sig om at fastlægge analyseparametre samt undersøge reproducerbarheden ved bestemmelse af Hp-subtyper ved isoelektrisk focusering i agarosegeler. Undersøgelsen er planlagt at skulle omfatte et populationsmateriale af ca. 1000 ubeslægtede danskere. Endvidere tyder de foreløbige resultater på, at der for hvert gen forekommer ikke én, men to -peptidkæder, hvilket søges yderligere belyst, blandt andet ved konventionelle elektroforetiske undersøgelser (Mariann Thymann).

Publikationer:

Dissing, J.: Red cell acid phosphatase: Only two different enzymes- the "slow" and the "fast" enzyme - determine different biochemical properties of the six common phenotypes. Advances in Forensic Haemogenetics 1, B. Brinkmann, K. Henningsen (eds.), s. 127-31, Berlin/Heidelberg/New York/Tokyo 1986.

Hansen, H.E., Vejerslev, L.O., Westergaard, J.G., Søndergaard, F.: Prenatal HLA-Determination. *Advances in Forensic Haemogenetics* 1, B. Brinkmann, K. Henningsen (eds), s. 28-32, Berlin-Heidelberg 1986.

Thymann, M.: Distribution of Alpha-i-Antitrypsin (Pi) Phenotypes in Denmark Determined by Separator Isoelectric Focusing in Agarose Gel. *Human Heredity* 36, s. 19-23, Basel 1986.

Vejerslev, L.O., Hansen, H.E., Westergaard, J.G., Søndergaard, F.: Amniotic fluid cell and chorionic villi culture for prenatal HLA-determination. *Advances in forensic haemogenetics* 1, B. Brinkmann, K. Henningsen (eds), s. 24-27, Berlin, Heidelberg 1986.

Hans Gürtler

4. Retskemisk Institut

Stab:

VIP: Antal årsværk: 8.

Institutleder: Bent Kæmpe.

Lektorer: Jørgen Mørkholt Andersen, Hanne Christensen, Søren Felby, Erik Nielsen, Anni Steentoft, Jens Toft, Karen Worm.

TAP: Antal årsværk: 22,2

Sekretærer: M. Bak, A. Borgstrøm, I. Frederiksen, M. Hjorthede.

Laboranter: H. K. Bæk, N. Christiansen, I. Dige, B. Drehn, M. Haxthausen, H. Hvenegaard, J. L. Jensen, O. M. L. Jensen, L. Junggren, A. Jørgensen, V. F. Møller, H. W. Nielsen, I. Nielsen, S. Nielsen, M. Nordland, M. S. Petersen, V. Roggenkamp, Z. J. Rusin, I. Schou, B. Simonsen, A. Thiesen.

Laboratoriebetjent: B. K. Thirsgaard.

Laborantpraktikanter: Bente Sørensen, Lise-Lotte Sørensen, Pia Hansen.

Instituttets retslig-sociale funktioner:

Instituttet har til opgave at udføre undersøgelser på prøvematerialer modtaget fra politiet, hvor resultatet tænkes anvendt i retslig sammenhæng.

Der udføres således et betydeligt antal alkoholbestemmelser samt undersøgelser for lægemidler, gifte og narkotika i biologisk materiale både fra levende og døde (trafiksager og obduktioner). Herudover udføres tillige narkotikaundersøgelser på effekter beslaglagt af politiet.

Det samlede antal undersøgelser i 1986 er opgjort til:

Alkoholbestemmelser:	28.974
Retskemiske undersøgelser:	6.797
Narkotika-effektundersøgelser:	1.066

Instituttet skal fortolke sine analyseresultater samt afgive sagkyndig vurdering til retsvæsenet i retstoksikologiske spørgsmål.

Forskningsvirksomhed:

Instituttet har den dobbeltopgave 1) at varetage sædvanlige universitære funktioner (undervisning og forskning) 2) inden for sit fagområde at foretage de retslig-sociale undersøgelser, som gennem diverse bestemmelser er pålagt instituttet.

Retskemi er at betragte som et ekspertområde under analytisk kemi, hvorfor den forskningsmæssige aktivitet i høj grad lægger vægten på udvikling af analytisk-kemiske metoder til brug på biologisk materiale samt på at pege mod mulige forebyggende foranstaltninger over for samfundsmedicinske problemer. Instituttet har her et nært samarbejde med de øvrige institutter under centralinstituttet.

1. Retskemisektionen

1.1 Retskemisk og anden analytisk kemisk virksomhed

1.1.1 Retskemisektionen fortsætter med udvikling af isolerings- og analysemetoder til bestemmelse af lægemidler og disses metabolitter i organer ved dødelige forgiftninger. Endvidere søges udviklet metoder af retslig værdi til kvantitativ undersøgelse for lægemidler og narkotika samt disses metabolitter i små blodmængder udtaget fra trafikanter (Hanne Christensen, Anni Steentoft, Karen Worm, Jørgen Mørkholt, Jens Toft).

1.1.2 Specielt er gas- og højtryksvæske-kromatografiske metoder til bestemmelse af markedsførte danske benzodiazepiner i levende og døde under udvikling (Karen Worm).

1.1.3 Indenfor narkotika-gruppen har der især været lagt vægt på morfinbestemmelser i terapeutiske koncentrationer (Anni Steentoft).

1.1.4 Samt forekomsten af metadon hos narkomaner (Karen Worm).

1.1.5 Indenfor de tekniske gifte har der været lagt vægt på analysemetoder til kvantitativ bestemmelse af kolinesterasehæmmende insekticider i blod og organer ved dødelige forgiftningstilfælde (Anni Steentoft).

1.1.6 Udvikling af metode til påvisning af amfetamin og beslægtede stoffer ved arbejdsprocedurer, der indebærer reduceret udsættelse for kemikalier ved arbejdet (Jørgen Mørkholt).

1.1.7 Forsøg på at øge følsomhed og specificitet ved tyndtlagskromatografisk metode til påvisning af can-

nabis i urin og evt. blod kombineret med immunbase- ret analysemetode, samt i almindelighed udvidet an- vendelse af immunbaserede analysemetoder (Jørgen Mørkholt, Jens Toft).

1.1.8 Betydningen af lægemiddelforbruget for trafik- sikkerheden i Danmark søges belyst ud fra undersø- gelser udført på blod og organmateriale (Hanne Chri- stensen, Anni Steentoft, Karen Worm).

1.1.9 Fastlæggelse af en radioreceptormetodes anven- delighed til undersøgelse for benzodiazepiner på ob- duktionsmateriale (Hanne Christensen, Anni Steen- toft, Karen Worm).

1.2 Opgørelse over dødsfald, der ud fra instituttets toksikologiske vurderinger, foretaget på grundlag af politirapport og de opnåede analyseresultater, må be- tragtes som værende forgiftningsdødsfald (Hanne Christensen, Anni Steentoft, Karen Worm).

1.2.1 Opgørelse over narkomandødsfald i Øst-Dan- mark i 1982 og 1983 (Hanne Christensen, Anni Steen- toft, Karen Worm).

1.2.2 Undersøgelse af administrationsvejens betydn- ing for organkoncentrationer hos døde efter indtagel- se af lægemidler i overdosis (Hanne Christensen, Anni Steentoft, Karen Worm).

1.2.3 Hyppigheden af hypnotika, sedativa morfica i blodprøver udtaget til alkoholbestemmelse, stammen- de fra sundhedssektoren (Hanne Christensen, Anni Steentoft, Karen Worm).

1.2.4 Sammenligning mellem forskellige biologiske materialers egnethed til screening for basiske stoffer ved hjælp af gas- og tyndtlagskromatografi (Karen Worm).

1.2.5 Opgørelse over dødelige forgiftninger med cy- cliske antidepressiva over en 5-årig periode (Anni Steentoft, Karen Worm).

1.2.6 Opgørelse over cyanid og kuliltefund i organ- materiale udtaget fra døde brandofre (Hanne Chri- stensen, Anni Steentoft).

1.2.7 Bearbejdning af barbitursyrepositive fund ana- lyseret ved Retskemisk Institut (Hanne Christensen).

1.3 Bearbejdning af positive kuliteresultater opnået på blod og/eller organer (Hanne Christensen).

1.3.1 Samarbejde indledt på nordisk plan støttet af NAD (Nordiska Nämnden för Alkohol-och Drog- forskning) med henblik på en sammenlignende rets-

toksikologisk undersøgelse over narkomandødsfald i de nordiske lande (Anni Steentoft).

1.3.2 Metodeudvikling til bestemmelse af 6-mono- acetylmorfin i urin efter indtagelse af heroin (Anni Steentoft).

2. Alkoholsektionen

2.1 Alkoholsektionen arbejder fortsat med udvikling af analysemetoder for undersøgelse af flygtige stoffer i blod og andet biologisk materiale.

Fortsatte undersøgelser over ændringen af alkohol- koncentrationen i blodet efter dødens indtræden, her- under især undersøgelser over sammenhængen mel- lem ændringen i blodets tørstofindhold og ændringen i blodalkoholkoncentrationen. Ligeledes forsøges at finde en sammenhæng mellem dannelse af andre flyg- tige stoffer i blodet ved forrådnelse og ændringen i blo- dets alkoholkoncentration (S. Felby, E. Nielsen).

2.2 Undersøgelse over afgivelse af silikonepolymere fra brystproteser til det omliggende væv (S. Felby).

3. Narkotikasektionen

3.1 I narkotikasektionen er automatiske kapillargas- kromatografiske metoder til analyse af heroin, morfin og fyldstoffer stadig under udvikling (S. Feldby, E. Nielsen).

3.2 Udvikling af kapillargasmetode til kokain (S. Fel- by, E. Nielsen).

3.3 Der er foretaget en undersøgelse over variationen af tetrahydrocannabinolindholdet i illegal hash i for- skellige sendinger (S. Felby, E. Nielsen).

3.4 Metode til undersøgelse af ketonstoffer i blod er under udvikling (S. Feldby).

4. Metalsektionen

4.1 Sektionen for uorganiske stoffer samarbejder med det øvrige centralinstitut med udvikling og gen- nemprøvning af analysemetoder til bestemmelse af metaller i fuldblod og andet biologisk materiale ved dødelig forgiftning og for litium i små mængder blod udtaget fra trafikanter. Sektionen fortsætter desuden samarbejdet med at udvikle utraditionelle metoder, herunder bestemmelse af genuine, biogene fenylami- ner og deres nekrogene omdannelsesprodukter i hjer- nevæv til fremtidig afgørelse af dødsårsag (B. Kæm- pe).

4.2 Institutet samarbejder med de retskemiske labo- ratorier i Århus og Odense for at standardisere ana- lysemetoder og analysestatistikker, samt centralisere analyse af gifte, der forekommer sjældent eller kræver særligt kostbart apparatur.

Ekperimentelle områder

1. Institut for eksperimentel Immunologi

Historie:

Instituttets historie blev kort beskrevet i Årbog 1983 og blev i Årbog 1985 suppleret med beretning om de for det pågældende år så bemærkelsesværdige udsving, fra planer i foråret om nedlæggelse af instituttet til planer i efteråret om at udvide det. Den bebudede udvidelse, der forudsatte overflyttelse af Institut for eksperimentel Medicin fra 3. etage i Nørre Allé 71 til Panum Institut, er af byggetekniske årsager blevet forsinket og forventes nu realiseret i februar 1987. Derefter forventes efter gældende planer, at lektor Ole Werdelin og medarbejdere, der i 1986 formelt blev reallokerede til Institut for eksperimentel Immunologi, vil kunne flytte ind til marts 1987. I løbet af 1986 besluttede Det naturvidenskabelige Fakultet at imødekomme ønsker fra lektoren i immunologi ved dette fakultet, Bent Rubin, om at blive overflyttet indtil videre med sin gruppe til Institut for eksperimentel Immunologi, idet han dog fortsat hører ind under Det naturvidenskabelige Fakultet. Det lægevidenskabelige Fakultet har tiltrådt denne ordning. Bent Rubin har fra medio 1986 haft 1 års orlov for at studere molekylærbiologiske metoders anvendelse i immunologisk forskning ved Institut d'Immunologie ved Marseille. Efter gældende planer skal han fra medio 1987 flytte ind i samme etage som dr. Werdelin. Det er desuden ved udgangen af 1986 blevet klart at Institut for eksperimentel Immunologi fra begyndelsen af 1987 vil få tildelt 2 rekrutteringsadjunkter, 1 fra Det lægevidenskabelige og 1 fra Det naturvidenskabelige Fakultet.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 6.

Professor: M. Simonsen.

Lektor: M. Crone.

Stipendiater: P. Kaastrup, J. Salomonsen, K. Skjødt, S. Verland.

TAP: Antal årsværk: 2,71.

H. Andersen, K. Holm, B. Nielsen.

Forskningsvirksomhed:

Forskningsaktiviteterne har i 1986 fulgt og videreført de spor, der blev afstukket i 1985 og omhandler således især de dominerende vævstyper (MHC) hos fugle og fisk. Det er derfor muligt nu at føre beskrivelserne ajour under nøjagtigt de samme emneoverskrifter, som blev anvendt i Årbog 1985 og at henvise til denne m.h.t. den mere generelle baggrund for forskningsaktiviteterne. Dog skal her tilføjes, at samarbejdet med to udenlandske laboratorier, der også blev nævnt i År-

bog 1985, Basel Institute for Immunology og Wallenberglaboratoriet i Uppsala, har spillet en afgørende rolle i 1986 for de fremskridt instituttets forskning har gjort ved anvendelse af molekylærbiologiske metoder. Karsten Skjødt har således ved flere studieophold i Basel samarbejdet med dr. J. F. Kaufman og har som led i dette samarbejde fremstillet såvel genomiske som cDNA biblioteker fra hønseceller. Specialestuderende Birgitte Gissel-Nielsen har ved studieophold hos dr. Leif Andersson i Uppsala tilegnet sig Southern blot teknikken til bestemmelse af genetisk variation (polymorfi) ved hjælp af DNA hybridisering. Mod slutningen af 1986 er molekylærbiologiske teknikker i et omfang, der nok fortsat er beskedent, men dog signifikant, blevet introduceret og etableret i instituttet.

1. MHC klasse I (B-F)

Ved hjælp af proteinkemiske analysemetoder som SDS-PAGE, isoelektrisk fokusering og partiel proteolyse er der nået yderligere bekræftelse af tidligere forsøg, der tydede på, at der også hos høns findes mere end eet genprodukt per haplotype, der tilhører klasse I. Endegyldigt bevis herfor vil dog kræve bestemmelse af enten aminosyresekvensen for de adskilte proteiner eller nukleotidsekvensen for de tilsvarende gener. Proteinsekventering er lige påbegyndt i Basel af et B-F præparat, der er fremstillet og oprenset her til ca. 99 % renhed, således som beskrevet i Årbog 1985 (M. Crone, L. Møller, J. Salomonsen, K. Skjødt).

2. Beta2-mikroglobulin (beta2-m)

2.1 I Årbog 1985 meddeltes aminosyresekvensen for de første 24 aminosyrer af både hønens og kalkunens beta2-m, der viste sig at være identiske for denne del af molekylets vedkommende. Hele molekylet er imidlertid en peptidkæde på 99 aminosyrer og alene af den totale aminosyrebestemmelse fremgår, at der må være enkelte forskelle mellem høne og kalkun i andre regioner af beta2-m molekylet. Både for hønens og kalkunens vedkommende er arbejdet med aminosyresekventeringen fortsat i samarbejde med lektor Karen Welinder på Genetik Institut B, og den samlede sekvens for begge molekyler vil snart være tilvejebragt.

2.2 Forsøg på at »skyde genvej« ved at identificere, klon og sekventere genet for hønens beta2-m er blevet forsøgt ved hjælp af DNA hybridisering til en human beta2-m probe, men har måttet opgives, da hybridiseringen var for svag. Det nyligt fremstillede cDNA bibliotek fra Karsten Skjødts arbejde i Basel er mod slutningen af året blevet inddraget i dette arbejde, idet dette nu gennemses for hybridisering til syntetisk fremstillede oligonukleotidprober, der modsvarer de C-terminale aminosyrerester, der blev fundet ved ovennævnte aminosyresekventering (R. V. Andersen, J. Engberg, J. Walter Rasmussen, M. Simonsen, K. Skjødt, K. Welinder).

3. MHC klasse II (B-L)

3.1 Den proteinkemiske udforskning af hønsens B-L molekyler har dels omfattet deres glykosyleringsforhold og dels deres polymorfi. Ved behandling med endoglykosidase-F, som fraspalter N-bundne sukkerkæder, er det vist, at både B-L molekylernes alfa- og beta-kæder er glykosylerede i lighed med forholdene hos pattedyr. Ved hjælp af isoelektrisk fokuseringsteknik efter separation af alfa- og beta-kæderne er det påvist, at polymorfien især er knyttet til betakæderne, hvad der ligeledes modsvarer de kendte forhold hos mennesker og mus.

3.2 B-L polymorfien blev i 1986 også undersøgt ved hjælp af DNA hybridisering til humane klasse II prober af genomisk høns-DNA fra røde blodlegemer efter partiel nedbrydning af dette med forskellige restriktionszymer (Southern blot). Dette er den såkaldte »restriction fragment length polymorphism«, eller RFLP metode, der i stigende grad vinder indpas også i den humane vævstypning (HLA-typning). Genomisk DNA blev præpareret for 20 forskellige B haplotyper, som vi gennem instituttets avlsarbejde havde bragt frem til MHC homozygoti. Da dyrene imidlertid segregere for talrige andre gener, blev der fremstillet særskilte DNA præparater fra 2 dyr af hver haplotype. DNA præparaterne blev fordøjet med enten EcoRI eller PvuII (2 forskellige restriktionszymer) og blev derefter analyseret i Southern blot for hybridisering til 4 prober, der repræsenterer humane klasse II gener, nemlig DQ-alfa, DQ-beta, DR-alfa og DR-beta. Mens de to alfa-gen prober gav for svag hybridisering til at kunne anvendes (i lighed med ovennævnte klasse I beta2-m probe), gav begge klasse II beta-kæde proberne et tydeligt hybridiseringsmønster, der tilmed viste en klar MHC-koblet polymorfi (RFLP) efter PvuII, men ikke efter EcoRI behandling. De 20 haplotyper lod sig ved denne metode inddele i 7 hybridiseringsmønstre, som »passede godt« med det i forvejen kendte, for så vidt som haplotyper, der ikke tidligere havde kunnet skelnes serologisk eller ved direkte forligelighed i graft-versus-host analyser, heller ikke kunne skelnes ved RFLP. Omvendt kunne de klassiske analysemetoder i flere tilfælde skelne haplotyper, der faldt i samme RFLP gruppe. Den genteknologiske bestemmelse af polymorfi har altså foreløbig en mindre opløsningsevne end de klassiske metoder, men det er sandsynligt, at dette forhold beror på, at vi hidtil har måttet nøjes med at anvende krydshybridisering over en fylogenetisk afstand, der modsvarer over 200 millioner års separat udvikling. Der sættes nu på at forsøge at anvende den påviste krydshybridisering til de humane beta prober til isolering af de tilsvarende aviære gener fra ovennævnte cDNA bibliotek og dernæst at gennemgå de samme 20 haplotyper i RFLP med aviære prober (M. Crone, B. Gissel-Nielsen, M. Simonsen, K. Skjødt i

samarbejde med L. Andersson, C. Lundberg og L. Rask fra Wallenberglaboratoriet, Uppsala).

4. MHC klasse IV (B-G)

4.1 B-G molekylet er i 1986 blevet oprenset til 99 % renhed ved en kombination af affinitetskromatografi og revers-fase kromatografi og i mængder, der normalt skulle være rigelige til aminosyresekvensbestemmelse. Uheldigvis har den N-terminale aminosyre vist sig at være blokeret, hvad der nødvendiggør en forudgående opspaltning af peptidkæden i mindre fragmenter og oprensning af disse til en renhed, der tillader sekventering. Dette arbejde er i udvikling.

4.2 Desuden har man fremstillet et kaninantistof mod den højt oprensede B-G præparation. Det har med dette antistof været muligt at identificere positive kloner i et cDNA bibliotek fremstillet ud fra knoglemarv af blødningsanæmiske kyllinger med hurtig blodlegemeregeneration. Det er naturligvis forventningen, at dette skal muliggøre en kloning og sekventering af B-G genet, hvis sekvens i så fald skal stemme overens med aminosyresekvensen af ovennævnte peptidfragmenter. De oprensede B-G molekyler er af J. Salomonsen og K. Skjødt blevet underkastet meget grundig undersøgelse for glykosylering, der har omfattet in vitro syntese med og uden nærvær af tunicamycin, binding til lektinet fra *Phaseolus limensis*, samt behandling med endoglycosidase-F og med trifluoromethansulfonsyre. Konklusionen af alt dette har været den uventede, at molekylet ikke er glykosyleret, hvad der er i modstrid med litteraturens opgivelser, der dog ikke har været baseret på undersøgelser af tilsvarende grundighed. Biosyntetiske undersøgelser med pulse-chase teknik har vist, at B-G molekylet syntetiseres som en monomer af ca. 47 kD molekyelvægt, men at dimerisering indtræder efter 20-30 minutter, muligvis i forbindelse med molekylets indkorporering i cellemembranen. En artikel om disse biokemiske studier af B-G er i trykning i »Immunogenetics«.

4.3 Tidligere iagttagelser af, at B-G er udtrykt i de røde blodlegemer allerede ret tidligt i fosterudviklingen, mens B-F kun kunne påvises efter klækningen, er blevet fulgt op med nye forsøg, der har bekræftet de tidligere fund. Dette forhold er dernæst blevet udnyttet i forsøg på ved alloimmunisering med fosterblodlegemer at opnå antisera til brug for typning, som er rettet mod B-G antigener uden at være forurenet med antistoffer mod B-F, der efter klækningen også findes udtrykt i røde blodlegemer og derfor repræsenterer et problem ved konventionelle fremstilling af typesera. Dette synes i foreløbige forsøg at skulle lykkes (M. Crone, J. Salomonsen, M. Simonsen, K. Skjødt).

5. Antisera mod affinitetsoprensede MHC molekyler

Der er med held fremstillet gode typesera mod både B-

F og B-G antigener ved denne fremgangsmåde. Det står imidlertid stadig tilbage at vise, at metoden også vil være egnet til fremstilling af alloantisera mod B-L, som generelt er de vanskeligste at fremstille. Den første, nødvendige betingelse herfor er at fremstille et anti B-L monoklonalt antistof, der er monomorf, d.v.s. at det reagerer med B-L antigener af enhver haplotype og således kan fungere som universalantistof i oprensningen af B-L molekyler ved affinitetskromatografi. Et sådant antistof mener vi fornylig at have fremstillet, omend der har været vanskeligheder, som dog nu synes overvundne, ved at opformere celleklonen i ascitesform. Anvendeligheden af dette monoklonale antistof vil blive afklaret i det kommende år (M. Arnulf, M. Crone, S. Bang Møller, J. Salomonsen, M. Simonsen, K. Skjødt).

6. MHC typning af danske slagtekyllinger

Som beskrevet i Årbog 1985 var det nødvendigt at udvikle et nyt panel af testsera for at kunne gennemføre typninger af de dyr, der tilhører køddyracerne Hvid Plymouth Rock og Hvid Cornish, mens de internationalt anerkendte haplotyper og dertil hørende testsera er baserede på typning af Hvid Italiener, den almindeligt anvendte æglæggerace. Efter at det ved indledende typningsforsøg var blevet klart, at størsteparten af dyrene i kødracerne måtte være heterozygote for 2 ukendte haplotyper, blev der etableret »hanefamilier« ved krydsning af udvalgte haner fra kødracerne med Hvid Italiener høner, der var kendte homozygoter ($B^{15/15}$ eller $B^{19/19}$), således at dyrene i dette F1 afkom kun indeholdt 1 ukendt haplotype hver. Antisera mod de ukendte haplotypers antigener blev da fremstillet ved anvendelse af F1 donorer til homozygote recipienter af den kendte maternelle haplotype. Ved krydsning af MHC-identiske F1 hybrider fremstilledes F2 populationer, hver for sig indeholdende 1/4 af forventede homozygoter med den søgte »nye« haplotype. Nogle af de fremstillede antisera opnåedes ved immunisering med hele celler, andre ved anvendelse af affinitetsoprensede antigener, som ovenfor beskrevet. Der blev således i 1986 fremstillet B-F og B-G antisera til serologisk definition af 13 nye haplotyper, hvad der bør ses i relation til at det samlede antal af internationalt anerkendte haplotyper er ca. 30. De nye testsera giver en næsten 100 % dækning af haplotypepuljen i de 2 Plymouth Rock og Cornish linier, der er anvendt som udgangsmateriale. Det vil i løbet af 1987 blive klart, i hvor høj grad det samme testserapanel identificerer haplotyperne også i andre linier af disse kødtyperacer, som kvantitativt spiller en rolle i produktionen af danske slagtekyllinger. En detaljeret beskrivelse af arbejdet med fremstilling og karakterisering af disse nye testsera indgår i M. Arnulfs speciale-rapport fra september 1986, der opbevares på instituttet. M. Arnulf blev efter sin cand.scient. eksamen i oktober ansat under Statens Husdyrbrugsforsøg, men

bevarer indtil videre arbejdsplads på instituttet for bedre at kunne videreføre disse forsøg, der iøvrigt drives med økonomisk støtte fra Landbrugsministeriet. I arbejdet med serumfremstilling har også deltaget en japansk gæsteforsker i 1985, T. Kanki fra Saitama Medical School, Japan (M. Arnulf, M. Simonsen i samarbejde med afdelingsleder P. Sørensen, Statens Husdyrbrugsforsøg og stabene ved forsøgsstationerne på Stryn ved Langeland og Favrholm ved Hillerød).

7. MHC hos fisk

7.1 Det 3-årige stipendium fra SJVF, som P. Kaastrup har oppebåret, er udløbet med udgangen af 1986, og P. Kaastrup vil fra begyndelsen af 1987 påbegynde arbejde med et lignende projekt i Holland vedrørende karpefisk, under ledelse af prof. W. van Muiswinkel ved landbrugsuniversitetet i Wageningen. Det hidtidige projekt omkring MHC hos regnbueørred vil dog fortsætte på instituttet i samarbejde med Dambrugslaboratoriet i Brøns og med Statens veterinære Serumlaboratorium i Århus.

7.2 Biokemisk identifikation er endnu ikke opnået af MHC molekyler hos regnbueørred, ej heller hos andre fisk nogetsteds i verden, og forskellige forsøg på at »skyde genvej« ved immunkemiske krydsreaktioner eller genteknologiske DNA-hybridiseringer er til dato ikke lykkedes hverken her eller hisset. Af positive resultater opnået i dette projekt tæller fortsat tungest, at vi har etableret en »mixed lymphocyte reaction« (MLR), der i 1986 er blevet anvendt på et materiale af 2 ørredfamilier, hver startet med 1 han og 1 hun, hvoraf afkommet nu har nået kønsmodenhed. Der er indenfor begge familier identificeret MLR-forligelige søskende af forskelligt køn, ud fra hvilke nye familier snarest vil blive etableret. Det er ligeledes lykkedes at etablere gynogenetisk afkom, hvori kun moderens arveanlæg videreføres. Det er planen at fremstille et større antal af gynogenetiske linier, idet disse repræsenterer en langt højere grad af homozygoti end konventionelt avlede dyr og således muliggør etablering af et genetisk velegnet materiale til fortsatte immunologiske studier. Også arbejdet med fremstilling af antisera mod formodede MHC antigener fortsættes med flere forskellige teknikker (M. Crone, P. Kaastrup, M. Simonsen, S. Sparholt, K. Skjødt i samarbejde med Viggo Hørlyck m.fl. ved Dambrugslaboratoriet i Brøns).

8. Samarbejde med Lennart Olssons laboratorium

8.1 De klassiske stærke transplantationsantigener (MHC klasse I) er som bekendt langtfra begrænsede til immunsystemets celletyper, men er snarest til stede i næsten alle normale celler såvel som i de fleste abnorme cellelinier. Så meget desto vigtigere for studiet af disse molekylers funktioner er eksistensen af tumorcellelinier eller varianter af disse, der er usædvanlige netop ved en helt eller delvist nedsat evne til at udtrykke

MHC klasse I molekyler. En sådan cellelinie er for eksempel en variant, R1 ϵ , af musethymom cellelinien R1. Mens R1 udtrykker klasse I molekyler af haplotypen H-2^k, mangler disse hos R1 ϵ som følge af dennes mangel på et funktionalt gen for beta2-m, der jo er den lette kæde af klasse I molekylet. Medens R1 binder tilsat insulin ved hjælp af sin specifikke høj-affine insulinreceptor (IR), binder R1 ϵ ikke. Det ret basale spørgsmål om MHC klasse I molekylernes rolle for cellefunktioner, der medieres af fysiologiske receptormolekyler, som f.eks. IR, kan derfor i princip testet belyses ved transfektion af abnorme cellelinier som R1 ϵ med klonede MHC gener. Gennem samarbejde med forskningsgrupper i USA, dr. R. S. Goodenow, Berkeley, og dr. R. Flanell, Boston, har det været muligt at teste sådanne transfekterede cellelinier for såvel ændringer i MHC molekylernes forekomst og koncentration i cellemembranen (FACS analyse) som for ændringer i insulinbindingsevnen. Alle resultater tyder på, at MHC klasse I molekyler i cellemembranen faktisk er nødvendige for cellens evne til specifik insulinbinding. S. Verland har deltaget på fuldtidsbasis i dette projekt og har herunder været på 1 månedes studieophold hos dr. Goodenow for at indøve teknikker med henblik på transfektion af cellelinier (H. Eriksson, L. Olsson, M. Simonsen, S. Verland i samarbejde med de ovennævnte amerikanske forskere).

8.2 I et projekt, der er støttet af det britiske firma SENETEK, har man i 1986 arbejdet energisk med forsøg på at fremstille monoklonale antistoffer i et rent hønsecellesystem (hønsehybridomer) med det hovedformål at kunne producere antistoffer med andre specificiteter end de, der kan opnås fra konventionelle musehybridomer. Da plasmacelletumorer ikke synes at forekomme hos høns, har man istedet søgt at anvende etablerede cellelinier fra aviære B celle leukæmier. Fra EMBL (European Molecular Biology Laboratory) i Heidelberg har man modtaget 3 sådanne cellelinier, fra Basel Institute for Immunology 1 og fra ARC Poultry Research Station, Houghton, Cambridge, ligeledes 1. Disse 5 cellelinier er med held, omend majsommeligt, blevet gjort HAT-sensitiv ved selektion både i 5-bromodioxuryridin og i 6-thioguanin. Det er for nogle af liniernes vedkommende også lykkedes efter fusion med miltceller fra immuniserede høns at fremstille talrige hybridomer, men ingen af disse har hidtil secerneret immunoglobuliner. Arbejdet med dette projekt fortsættes indtil videre og man forsøger desuden at fremstille en til formålet egnet tumorlinie ved fusion af et standard museplasmacytom med hønseceller (K. Linnet, L. Olsson, M. Simonsen).

Priser:

Den 31. maj modtog Morten Simonsen ved en højtid-

lighed i Universitetsaulaen i Oslo den nordiske pris, Anders Jahres medicinske pris, for 1986. Prisen tildeles for »Banebrytende studier innen immunologi og opdagelsen af graft-versus-host reaksjonen« og var tilknyttet en guldmedalje og et beløb på Nkr. 300.000. M. Simonsens takktale ved overrækkelsen er i tryk i Medicinsk Forum. Prof. Erik Thorsby, Rigshospitalet, Oslo, har i Tidsskrift for Den norske Lægeforening nr. 15, 1986, 106: 1330-1332, nærmere redegjort for den videnskabelige baggrund for pristildelingen.

Gæster og rejser:

E. Reijnders, en student fra prof. Muiswinkels gruppe ved det hollandske landbrugsuniversitet i Wageningen tilbragte 5 måneder i instituttet og deltog især i arbejdet med MLR reaktioner i ørredfamilierne.

K. Skjødt deltog i forskningsprojekter ved Basel Institute for Immunology i alt 6 mdr.

S. Verland var på studieophold i 1 måned ved Berkeley.

M. Simonsen holdt i 1986 følgende foredrag per invitation ved internationale møder: 28. marts: Basel. EMBO Practical Course on Evolution and the MHC: The avian MHC. Polymorphism and disease. 2. juli: Guelph, Ontario, Canada. 1st International Veterinary Immunology Symposium: The MHC of the chicken. Genomic structure, gene products and resistance to oncogenic DNA and RNA viruses. 12. juli: Rochester, New York, USA. International Symposium on The Immunology of Ectothermic Vertebrates: Studies on the MHC of the rainbow trout. 8. august: Helsinki. XI. International Congress of the Transplantation Society: Immunobiology and Immunogenetics. Closing Remarks.

Publikationer:

Due, C., Simonsen, M., Olsson, L.: The major histocompatibility complex class I heavy chain as a structural subunit of the human cell membrane insulin receptor: Implications for the range of biol. funct. of histocompatibility antigens. Proc. Natl. Acad. Sci., USA Vol. 83, s. 6007-11, Washington, D.C. 1986.

Gavora, J.S., Simonsen, M., Spencer, J.L., Fairfull, R.W., Gowe, R.S.: Changes in the frequency of major histocompatibility haplotypes in chickens under selection for both high egg production and resistance to Marek's disease. Zeitschrift für Tier Züchtung und Züchtungsbiologie 103, s. 218-26, Hamburg 1986.

Koch, C.: A Genetic polymorphism of the Complement Component factor B in Chickens not Linked to the Major Histocompatibility Complex (MHC). Immunogenetics 23, s. 364-67, Berlin 1986.

Simonsen, M.: Interactions of Majors and Minors as Seen by T-Cells and Other Spectators. Regulation

- of Immune Gene Expression, Marc Feldmann and Andrew McMichael, s. 311-19, Clifton, New Jersey 1986.
- : The relationship of egg production in the chicken to its Major Histocompatibility Complex. Immunological Approaches to Contraception and Promotion of Fertility, G. P. Talwar. (ed.), s. 367-74, New York 1986.
 - : This weeks citation classic: Graft versus host reactions. Their natural history and applicability as tools of research. Current Contents, Clinical Practice, Life Sciences Vol. 14, No. 43, s. 20, Philadelphia 1986.
 - : Scandiatransplant as an early embryo. Scandia-transplant 85, s. 17-21, Århus 1985.
- Skjødt, K., Welinder, K.G., Crone, M., Verland, S., Salomonsen, J., Simonsen, M.: Isolation and characterization of chicken and turkey beta2-microglobulin. Molecular Immunology 23, Nr. 12, s. 1301-09, Oxford 1986.

Morten Simonsen

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 Dansk Forsikringssselskabers Fond af 1952's tilbud om at financiere opførelsen af en bygning til at huse et institut for eksperimentel medicinsk og kirurgiske 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 Allé 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 (1956-1983).

I december 1986 flyttes instituttet fra Nørre Allé 71 til Panum Institut. Det får rådighed over kontor-, laboratorier-, værksteds- og operationsfaciliteter i bygn. 16 og tilstødende dele af bygn. 10 og 12.

Instituttets formål var foruden at drive selvstændig forskning at bistå og samarbejde med kirurgiske afdelinger tilknyttet fakultetet med eksperimentelle under-

søgelser på dyr. I instituttets første år var thorax- og transplantationskirurgiske emner dominerende. I de senere år har gastroenterologiske, cardiovasculære, koagulationsfysiologiske, mikrokirurgiske, ortopædkirurgiske undersøgelser og eksperimenter haft en central plads i instituttets forskning.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 3.

Lektorer: H. P. Olesen, E. Sjøntoft, U. Sivertsen Weis-Fogh.

Licentiatstuderende: E. Schroeder.

TAP: Antal årsværk: 10 heraf 1 udlånt fuldtids til andet institut – 1 orlov.

G. Bjørndal, S. Dalum, P. Friis, T. Grønbek, T. Linvald, I. Mundberg, S. Mønbo Larsen, J. Smith, G. Tarp, K. Wagner, T. Wandall.

1 langtidslidig.

1 laborantelev.

Forskningsvirksomhed:

1. Vævslim fremstillet ud fra små mængder blod tappet fra recipienten selv

Fibrin klæber blev introduceret i 1972 i eksperimentel rekonstruktion af nerver, og produktet har siden vundet udbredt anvendelse. Det fremstilles idag kommercielt ud fra humane blod. Udgangsmaterialet er et plasma kryoprecipitat, og slutproduktet indeholder fibrinogen, koagulationsfaktor XIII, kulde-uopløseligt globulin og/eller albumin. Fibrinogenet anvendes som binder i den ene del af en to-komponent klæber, hvor en thrombin opløsning tilsat Ca^{2+} anvendes som hærdet. Denne kommercielt fremstillede vævsklæber har vist sig anvendelig til mange formål indenfor alle kirurgiske specialer. Et risikomoment ved anvendelsen er dog faren for virus smitte fra de humane donorer. En senere indført varmebehandling af fibrinogenet mindsker risikoen idet bl.a. hepatitis virus destrueres, men om denne varmebehandling er tilstrækkelig til at fjerne alle andre virus typer, herunder AIDS virus, er ikke vist, og risikoen for overførsel af infektionssygdomme vil altid være til stede, når udgangsmaterialet stammer fra fremmede humane donorer.

Til langt de fleste formål hvor vævslim anvendes, er der tale om et forbrug på 50-100 mg fibrinogen. Dette svarer til det normale indhold i 25-50 ml blod. Enhver patient eller person hvortil anvendelse af vævsklæber vil være en fordel, har således selv rigeligt med fibrinogen til eget brug. Ved at udvinde og opkoncentrere fibrinogenet fra personens eget plasma, er fjernelsen af eventuelle virustyper m.m. unødvendig, og selve fremstillingsprocessen forenkles betydeligt, ligesom udbyttet kan øges væsentligt. En metode er udviklet således at man i god tid før operationen kan tappe den nødvendige mængde blod, præparere fibrinogenopløsning

gen i laboratoriet, og gemme den i nedfrosset tilstand indtil den skal anvendes. Ønskes en akut hurtig fremstilling, vil selve den laboratoriemæssige process kunne udføres på ca. 30 min. Ved fremstillingsprocessen fældes fibrinogenet ud fra plasma ved fældning med ethanol ved 0° C. Sammen med fibrinogenet fældes faktor XIII, der har betydning for stabiliteten af selve fibrinkoaglet, og fibronectin, der fremmer fibroblast væksten og dermed helingsprocessen. Som opløsningsmiddel for fibrinogenet kan anvendes plasma. Det har ved den skitserede metode været muligt at fremstille fibrinogen opløsninger ud fra human-, grise-, hunde- og kanin-plasma med koncentrationer på op til 45 mg/ml.

Ved eksperimentelle operationer på grise og kaniner er fibrinogen fremstillet ud fra forsøgsdyrets eget plasma anvendt sammen med bovin thrombin som vævslim med lovende resultater (Ulla Sivertsen Weis-Fogh).

2. Vurdering af auto-fibrinklæber

Til vurdering af den ovenfor beskrevne autofibrinklæber har den på instituttet udviklede metode til reanastomosering af overskårne kanin-tubae været anvendt. Hun-kaniner tappes for 20 ml blod. Plasma fracentrifugeres, fibrinogen opkoncentreres, og de tiloversblevne erythrocytter retransfunderes. Selve operationen har i 50 % af forsøgene været foretaget umiddelbart efter fremstillingen af limen. I de andre 50 % har limen været dybfrosset, indtil operationen skulle foregå, fra 3 til 30 dage efter. Til vurdering af resultatet har som parametre været anvendt dyrenes fertilitetsprocent, passageforholdene i tubae samt histologiske ændringer (Ovl. E. Schroeder, Luftværnsgruppen, Flyvestation Skalstrup, U. S. Weis-Fogh, H. P. Olesen).

3. Gynækologisk mikrokirurgi

Tubaanastomoser på kvinder i fertilitets- og refertilitetsøjemed var tidligere et indgreb, der ikke blev leveret store chancer for succes. De senere års indførelse af den mikrokirurgiske teknik og anvendelse af nyudviklede suturmateriale og vævslim giver disse indgreb bedre muligheder. Eksperimentelle undersøgelser foretages på kaniner, som får reanastomoseret begge tubae. Fertilitetsprocenten efter indgrebet, ligesom passageforholdene i tubae og adhærencedannelsen til tubacatricerne undersøges sammen med histologiske forandringer.

I projektet indgår en her ved instituttet udviklet mikrokirurgisk operationsteknik med brug af fibrinklæber som eneste emne til at sikre vævsadhæsionen. Sammenlignende eksperimentelle studier af den nye og konventionelle operationsteknik danner grundlag for et igangværende licentiatstudie ved instituttet (Ovl. E. Schroeder, Luftværnsgruppen, Flyvestation Skalstrup, H. P. Olesen).

4. Fibrinklæber til tarmanastomoser

Anvendelse af vævslim af fibrinklæbertypen er med fordel sket indenfor parenchym-kirurgien. Ved indgreb på mave-tarmkanalen har dette princip endnu ikke fundet anvendelse. Der er et behov, specielt på strålebeskadiget væv og i colon-kirurgien, for at kunne anvende limemetoden i stedet for konventionel suturering og dermed opnå en vævsadhæsion med mindst mulig trauma og bedst mulig vascularisering i cicatricområdet. På denne baggrund gennemføres der ved instituttet en forsøgsserie på grise og hunde gående ud på at udvikle en operationsteknik til tarmanastomoser under anvendelse af fibrinklæber alene og fibrinklæber i kombination med suturer. De klæbede anastomoser vurderes i forhold til konventionelt suturerede. Som parameter anvendes de kliniske observationer, det makroskopiske sektionsfund, herunder adhærencedannelsen, samt burstingsstrength, breaking-strength og histologisk undersøgelse. De hidtil opnåede resultater har været så lovende, at klinisk anvendelse af princippet er under planlægning (Ovl. J. Kjærgaard, 1. reservelæge A. Hjortrup, reservelæge P. Nordkild, Bispebjerg Hospital, H. P. Olesen, E. Sjøtoft).

5. Postoperative peritoneale adhærencer

På baggrund af en på instituttet etableret dyreeksperimentel model til kvantitativ og morfologisk undersøgelse af postoperative peritoneale adhærencer gennemføres på rotter en profylakseprocedure. I den preoperative fase forsøges remodellering af fibrindannelsen. I den postoperative fase gennemføres profylakseprocedure med henblik på biologisk separation af sårflade i peritoneum (Reservelæge Sv. Lindenberg, Rigshospitalet, U. S. Weis-Fogh).

6. Undersøgelse af tarmslimhindens gennemblødning

Om circulatoriske forstyrrelser lokalt i tarmslimhinden er af kausal betydning ved udvikling af ulcus duodeni, undersøges eksperimentelt på grise. Kendskabet til blodgennemstrømningen i mave-tarmkanalens slimhinde er yderst begrænset bl.a. på grund af, at en anvendelig metode ikke er umiddelbar tilgængelig. Ved igangværende undersøgelser søges anvendt en standardmetode til bestemmelse af blodgennemstrømningen i hud. Metoden er baseret på bestemmelse af udvaskningskurven for injiceret radioaktivt Xenon. Isotopen appliceres i første del af undersøgelsen ved en invasiv teknik i tarmvæggen, og udvaskningsforløbet registreres eksternt. Metoden synes anvendelig til vurdering af gennemblødningen i det nævnte gebet. En klinisk anvendelig non-invasiv metode er under udarbejdelse, idet isotopen her appliceres via gastroduodenaloscop (1. reservelæge J. Hilsted, KAS Glostrup, E. Sjøtoft, H. P. Olesen).

7. *Knoglekirurgiske undersøgelser*

Protesekirurgi har i de seneste år antaget et stort omfang, og der er derved også begyndt at komme flere tilfælde med komplikationer, først og fremmest løsning af protesedelen. For at vurdere den biologiske reaktion på en ledprotese udføres eksperimentelle undersøgelser på får.

Der anvendes i dag 2 typer af proteser: 1) Proteser der fastgøres med et plastmateriale, såkaldt knoglecement; 2) Proteser med uregelmæssig overflade, hvor fiksatoren er mekanisk.

For at vurdere virkningen af knoglecement fyldes knoglemarv med cement, og efter varierende tidsrum vurderes knoglegennemblødningen ved mikrosphære teknik. Knoglens tilstand vurderes ved almindelig mikroskopi, og forskellige enzymer bestemmes.

For de ucentrerede protesers vedkommende undersøges ved indsættelse af en metalstav i marven udover de ovenfor nævnte parametre korrosionen af metallet målt ved indholdet af metalioner i det omgivende knoglevæv.

I protesekirurgien er det af og til nødvendigt at anvende knogletransplantater, og i forbindelse med ovennævnte undersøgelser vurderes indflydelsen af knoglecement og metal på såvel knogletransplantat fra dyret selv som fra et andet dyr. Desuden ønskes de biomekaniske forhold undersøgt ved indsættelse af strainingauges, som kan registrere formforandringer i knoglens overflade.

Forholdene ønskes undersøgt såvel under normale forhold som under påvirkning af protesedele og cement (Klinisk assistent J. Gregor Pedersen, overl. J. Steen Jensen, 1. reservelæge E. Tøndevold, Rigshospitalet, H. P. Olesen).

8. *Nyre barkens gennemblødning og glomerulære filtrationshastighed*

Nyre barkens gennemblødning og glomerulære filtrationshastighed undersøges ved hjælp af en eksperimentel forsøgsmodel på hunde, hvor central- og renal hæmodynamik, lithium clearance, hippuran ekstraktion og clearance, samt fritvands clearance bestemmes. Under anvendelse af denne forsøgsopstilling er gennemført undersøgelser, der giver holdepunkt for, at lokalt øget venetryk til 60 mm Hg i nyrene udløser vasokonstriktoriske reflexmekanismer i nyrene. Undersøgelserne er foretaget på normalt innerverede, akut og kronisk denerverede nyre. Et andet delprojekt går ud på ved brug af samme model at undersøge den dosis limiterede nyretoxicitet af det potente tungmetal cytostaticum, Cisplatin, der specielt anvendes ved kemoterapeutisk behandling af ovarie og testes cancer (Reservelæge Gedske Daugaard, Finseninstituttet, klinisk assistent U. Abildgaard, 1. reservelæge O. Amtrup, KAS Gentofte, reservelæge Sv. Larsen, KAS Herlev, lektor P. P. Leyssac, N.-H. Holstein-Rathlou,

Institut for eksperimentel Medicin, H. P. Olesen, E. Sjøntoft).

9. *Hæmodynamiske, elektrocardiografiske og cardiometaboliske ændringer under akut forgiftning med dextropropoxyphen*

Dextropropoxyphen er et hyppigt anvendt præparat ved selvmordsforsøg. De sværest medtagne forgiftningsspatienter, som når at blive indlagt på hospital, behandles oftest på intensive afdelinger på grund af respirationsinsufficiens og kredsløbskollaps. I litteraturen synes der ikke at foreligge større systematiske opgørelser over mortaliteten ved sværere dextropropoxyphenforgiftninger, men i mindre materialer angives mortaliteten at ligge mellem 5 og 30 %. Der foreligger hverken kliniske eller dyreeksperimentelle undersøgelser over, hvordan dextropropoxyphen indvirker på kredsløbsfunktionen.

I det foreliggende projekt undersøges de hæmodynamiske, elektrocardiografiske, cardiovascular og respiratoriske ændringer under akut, fremadskridende forgiftning med dextropropoxyphen. Desuden undersøges – hos grise med kredsløbssvigt – den behandlingsmæssige effekt af Dopamin, Prenalterol og Naloxone.

Ved udnyttelse af samme dyreeksperimentelle model og parametre er der med hund som forsøgsdyr gennemført en undersøgelse af steroidet Pregnanolone's anæstetiske effekt, dets toksiske og depressive virkning på organismen (Ovl. M. Bredgaard Sørensen, Kommunehospitalet, 1. reservelæge J. Strøm, KAS Glostrup, reservelæge S. Høgskilde, J. Wagner, Bispebjerg Hospital, H. P. Olesen, E. Sjøntoft).

10. *Undersøgelse af den hepatiske og perifere glukosemetabolisme*

Til undersøgelse af bl.a. den insulinafhængige glukoseomsætning i henholdsvis lever og muskulatur er der ved instituttet udviklet en dyreeksperimentel model (gris), der gør det muligt at injicere og at udtage blodprøver selektivt fra det hepatiske og perifere kredsløb og at indgive prøvemåltider på vågent dyr over en længere forsøgsperiode.

Ved operativt indgreb indlægges permanent kateter i perifer arterie og vene, i v. Portae og v. Hepatica, samt anlæggelse af Gastrostomi. Undersøgelsen gennemføres som en dobbelt glukose tracer teknik (Bente Tronier, NOVO Research Institute, H. P. Olesen, E. Sjøntoft).

11. *Skader på blæreslimhinden under kateterdrainage til urinopsamling*

Patienter med permanent kateter i urinblæren er uhyre almindelige. Klinik, cystoskopi og autopsi har dokumenteret skadepåvirkninger af blæreslimhinden. Kliniske iagttagelser giver mistanke om, at disse skader forårsages af det hydrodynamiske undertryk, der

opstår, når blæren bliver tom, idet urinstrømmen bremses momentant ved, at blæreslimhinden suges ind i kateterhullerne. Dette giver desuden anledning til ubehagelig smerte for patienterne.

På denne baggrund gennemføres et dyreeksperimentelt projekt på grise for at undersøge skadevirkningerne på blæreslimhinden efter blæredrænage med kateter (Speciallæge B. Egede Glahn, overl. O. Brændstrup, KAS Glostrup, H. P. Olesen).

12. Dyreeksperimentel afprøvning af dansk produceret nyrestensknuser

I udviklingen af en dansk produceret nyrestensknuser er der lagt vægt på at tilpasse velprøvede principper for extracorporal stenknusning til klinikens behov for et let anvendeligt apparatur, der ikke stiller store krav til specielle tekniske installationer og indretninger.

Udviklingen af stenknuseren er et resultat af et tværfagligt samarbejde mellem urologer, forskere og ingeniører.

Det vil i denne redegørelse føre for vidt at komme ind på specifikke tekniske detaljer i apparaturets opbygning.

Den dyreeksperimentelle afprøvning tager sigte på dels at vise apparaturets effektivitet til knusning af nyresten indopereret i nyrebækkenet på grise og dels at kortlægge eventuelle akutte og kroniske skader på nyrene og andet væv som følge af de elektrohydrologiske shockbølger som dyret udsættes for under behandlingsforløbet. Projektet er støttet af Fonden til fremme af teknisk og industriel udvikling (Ovl. dr.med. H. H. Holm, Prof. dr.med. T. Hald, KAS Herlev, overl. dr.med. J. Kvist Kristensen, RH, Prof. L. Bjørnø DTH, Institutleder A. Northeved, Medicoteknisk Institut, Civing. Gert Toftkjær, Ntech A/S, H. P. Olesen).

Postgraduat kursusvirksomhed:

Instituttet arrangerede d. 4.3.1986 praktisk kursus i autosutureringsteknik for læger.

Publikationer:

Hermansen, K., Pedersen, L.E., Olesen, H.P.: The Analgesic Effect of Buprenorphine, Etorphine and Pethidine in the Pig: A Randomized Double Blind Cross-over Study. *Acta pharmacol et toxiol* 59, s. 27-35, København 1986.

Hjortrup, A., Nordkild, P., Kjærgaard, J., Sjøtoft, E., Olesen, H.P.: Fibrin adhesive versus sutured anastomosis: a comparative intraindividual study in the small intestine of pigs. *Brit. J. Surg.* 73, s. 760-61, Butterworth Publ. England 1986.

Knudsen, K.E.B., Agergaard, N., Olesen, H.P.: Blindtarmens betydning for transitiden og fordøjeligheden af energi, cellulose, hemicellulose og -glu-

kan. Meddelelse fra Statens Husdyrbrugsforsøg 633, s. 633, København 1986.

Kofoed, H.: Correlation between pO_2 , and pCO_2 and pH in normal synovial fluid and subchondral bone. *IRCS Med. Sci.* 14, s. 248-49, England 1986.

—: Oxygen gradients between arterial blood and normal synovial fluid and subchondral bone. *IRCS Med. Sci.* 14, s. 250-51, England 1986.

Moesgaard, F., Nielsen, M.C.L.: Reduction of Experimental Wound Infection Rate by Administration of Clindamycin in Addition to Netilmicin. *Eur. J. Clin. Microbiol.* Vol. 5, No. 4, s. 451-54, Wiesbaden 1986.

Pedersen, L., Hermansen, K., Olesen, H.P.: The Pharmacokinetics and Protein Binding of Disopyramide in Pigs. *Acta pharmacol. et toxicol.* 58, s. 282-88, København 1986.

Pedersen, L.E., Hermansen, K., Olesen, H.P., Rasmussen, S.N.: The Influence of Surgery on the Elimination Kinetics of Disopyramide in Pigs. *Acta Pharmacol. et Toxicol* 59, s. 86-88, København 1986.

Ørding, H., Hald, A., Sjøtoft, E.: Ketanserin and malignant hyperthermia in pigs. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 30, s. 7-9, Århus 1986.

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 Allé 71 som rent forskningsinstitut til Københavns Universitet, som universitetet til gengæld forpligtede 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.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 5.

Lektorer: P. Christensen, O. Frederiksen,

Afdelingsleder: P. P. Leyssac.

Forsknings-stipendiater: O. Skøtt, N.-H. Holstein-Rathlou.

Scholarstipendiat: Chr. Pilebæk Hansen.

TAP: Antal årsværk: 2,2

1.5 fondslønnede laboranter, 3 langtidsløst, 1 laborantpraktikant.

N. Buitenhuis, I. Godfrey, H. Kludt-Nissen, H. Nielsen, G. Petersen, A. Salomonsson, B. Sørensen, C. Themdrup, L. Wybrandt.

Laboratoriebetjent: H. Skjold-Pedersen.

Forskningsvirksomhed:

Baggrunden for instituttets forskningsprojekter er mere detaljeret beskrevet i Universitetets Årbog 1977. Hovedformålet er fortsat at bidrage til forståelsen af de mekanismer, som ligger til grund for nyrens andel i hypertensions-sygdommen (forhøjet blodtryk). Vi har tidligere 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). I de sidste par år har vi tillige fokuseret på dynamikken i de intrarenale reguleringsmekanismer og ændringer heri ved hypertension. Desuden har vi i stigende grad engageret os i en række patofysiologiske undersøgelser i samarbejde med kliniske afdelinger.

Nyrebevægets væsentligste arbejde er aktivt at tilbageføre de glomerulære ultrafiltratsalte og vand fra nyregangene (tubuli) tilbage til blodbanen. Langt størstedelen af ultrafiltratet reabsorberes som isosmotisk væske over de proximale (øvre) tubulusafsnits epithel. Et meget væsentligt projekt for den dybere indsigt i de processer, som ligger til grund for nyrens regulering af salt- og vandudskillelsen er derfor undersøgelserne over den isosmotiske transepitheliale transportmekanisme, som vi foretager på isoleret kaningaldebler in vitro (isosmotisk = samme saltkoncentration som i plasma).

1. Intrarenale reguleringsmekanismer med særligt henblik på reguleringen af salt- og vandudskillelsen

1.1 Undersøgelser over prostaglandinernes betydning for nyrens funktion, specielt for salt- og vandudskillelsen

Vi har tidligere 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 sam-

menhæng mellem urinens dannelseshastighed (diuresen) og prostaglandinernes udskillelshastighed i urinen, som tyder på at prostaglandinsyntesen i nyremarven er led i en feedback mekanisme, der skal forhindre at nyrens urindannelse går i stå under særligt belastende situationer som f.eks. operation og anæsthesi. Tilsvarende resultater er opnåede på normale ubedøvede rotter.

1.1.1 Disse resultater har i det fortsatte arbejde tjent som reference for tilsvarende forsøg på rotter med forskellige former for hypertension, hvor vi undersøger mulige ændringer i dette eller andre hormonsystemer og deres indbyrdes og/eller lokale virkning. Foreløbige (preliminære) resultater fra rotter med spontan hypertension (SHR) viser ingen sikker forskel i prostaglandinudskillelsen sammenlignet med normotensive kontrolrotter (N. H. Holstein-Rathlou, J. Kanter, P. Christensen, P. P. Leyssac).

1.1.2 I tidligere forsøg fik vi holdepunkt for at stigningen i prostaglandinudskillelsen (og dermed i syntesen) ved de lave diureser ikke var betinget af stigningen af vasopressin (det antidiuretiske hormon). Andre forskere mener dog stadig at vasopressin er den direkte stimulerende faktor. Vi har derfor udført en række forsøg på Brattleboro rotter, der har en arvelig defekt i vasopressin-sekretionen og derfor en vanddiurese (diabetes insipidus). Også på disse rotter stiger prostaglandinudskillelsen, når diuresen går ned efter kortvarig tørst, hvilket har bekræftet at stigningen ikke kan skyldes vasopressin. Resultaterne har også vist at prostaglandinudskillelsen falder igen efter længere tids tørst, når diuresen er kraftigt reduceret og dyrene har en reel vandmangel-tilstand. Dette er formentlig udtryk for at de i denne tilstand må give afkald på at opretholde en rimelig diurese for at mindske vandudskillelsen mest muligt. På dyr, der har tørstet lige længe finder vi en sammenhæng mellem natriumudskillelsen og prostaglandinudskillelsen. Resultaterne er fremlagt ved VI. Int. Prostaglandinkongres i Firenze i juni dette år, og et manuskript er under udarbejdelse. I de fortsatte forsøg vil vi sammenholde disse resultater fra Brattleboro rotter med normale rotter, der også er tørstet i længere tid. Desuden er det planen at se om der i denne situation er en tidsmæssig relation mellem ændringerne i prostaglandinudskillelsen og plasma reninkoncentrationen (J. Kanter, N.-H. Holstein-Rathlou, P. Christensen, P. P. Leyssac).

1.1.3 Vi har i år fortsat samarbejdet med Dr. E. Bjerregaard Pedersen (Århus Kommunehospital) i en undersøgelse over prostaglandinudskillelsen i urin på patienter før og efter nyretransplantation og hos patienter med nefrotisk syndrom. Sidstnævnte undersøgelse er afsluttet, og resultaterne tyder på, at der er en defekt i prostaglandindannelsen ved nefrose, som kun-

ne være medvirkende til væskeretentionen og ødemdannelsen hos disse patienter. Et manuskript herom er indsendt i år (P. Christensen, P. P. Leyssac).

1.1.4 Der er lejlighedsvis foretaget bestemmelser af prostaglandinudskillelsen på formodede Barters patienter før og efter indomethacin-behandling som led i den diagnostiske udredning. En artikel herom er tidligere blevet publiceret (jvf. Årbog 1980) (P. Christensen).

1.1.5 Udviklingsarbejde i form af produktion oprensning og gennemprøvning af nye antistoffer og substrat til ultramicro-radioimmuno assay (RIA) af renin er fortsat, og en angiotensin-II RIA er sat op på basis af her fremstillede specifikke antistoffer (P. Christensen).

1.1.6 Et udviklingsarbejde med henblik på produktion af specifikke antistoffer imod leucotriener til radioimmuno-assay er midlertidigt skrinlagt af økonomiske grunde. Leucotriener har virkninger på nyrens funktion og har desuden betydning for en række allergiske reaktioner.

1.1.7 I samarbejde med A. H. Boss er påbegyndt en undersøgelse over den mulige balance mellem thrombose-fremmende og -hæmmende substanser (henholdsvis thromboxaner og prostacyclin) med specielt henblik på acetylsalicylsyre-behandlingens virkning på blodkoagulationen (P. Christensen).

1.1.8 I samarbejde med Else K. Hoffmann og I. Lamberth (Aug. Krogh Institut) er der i år gennemført et studie over prostaglandin- og leucotrienproduktionen i Ehrlich ascites tumorceller m.H. på at teste disse stoffers virkning på cellevolumenregulationen. Det er vist at PGE₂-produktionen falder under den volumenregulatoriske celleskrumpning medens leucotrienproduktionen følger det modsatte mønster. Et manuskript herom er under udarbejdelse (P. Christensen).

1.2 Eksperimentelle og kliniske undersøgelser med lithiumclearance-metoden over nyrens tubulære funktion

Baggrunden for undersøgelserne er omtalt nøjere i Årbog 1979 og 1980. Resultaterne har vist at lithium udelukkende reabsorberes proximalt, og at lithiumclearance metoden giver mindst lige så korrekte og præcise resultater som mikropunkturmetoden, når denne udføres med intratubulær trykkontrol. Lithium-metoden har den praktiske 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.

Med denne metodologi undersøger vi nyre- og tu-

bulusfunktionen hos forskellige patientkategorier og i dyreforsøg:

En serie undersøgelser i samarbejde med de kliniske afdelinger ved KAS, Herlev, (Sv. Strandgaard), KAS Gentofte (U. Abildgaard, O. Amtorp) og Finsen Institut (G. Daugaard), er dels afsluttet, dels videreført og udvidet (1.2.1-12).

1.2.1 Et manuskript om den akutte virkning af Cisplatin på hunde er publiceret i år. Cisplatin er et nyretoksisk pharmacum, som anvendes i behandlingen af testis-/ovariecancer hos unge mennesker (N.-H. Holstein-Rathlou, P. P. Leyssac).

1.2.2 Et arbejde over virkningen af længere tids behandling med Cisplatin på hunde, afsluttet i 1985 har vist at den akutte hæmning af den proximale tubulusfunktion progredierer og breder sig til mere distale nefronafsnit førende til nyreinsufficiens. Et manuskript herom er indsendt i år (N.-H. Holstein-Rathlou, P. P. Leyssac).

1.2.3 Et klinisk arbejde over virkningen af en konventionel dosering af cisplatin til patienter med testiscancer er afsluttet og et manuskript er indsendt til publikation i år (N.-H. Holstein-Rathlou, P. P. Leyssac).

1.2.4 En eksperimentel undersøgelse på rotter over den akutte virkning af cisplatin med både lithium-metoden og micropunkturteknik er påbegyndt i år i samarbejde med G. Daugaard for at afklare nogle uoverensstemmelser mellem vore resultater på hundene og andres på rotter. Foreløbige resultater tyder på at cisplatin har samme akutte virkning på rotterne under vore betingelser (halothan-inhalationsanæsthesi) som det havde på hundene (P. P. Leyssac).

1.2.5 Et manuskript over en i 1985 eksperimentelt afsluttet undersøgelse på hunde over virkningen af øget nyrevenetryk, som kan ses ved inkomprimeret hjerteinsufficiens, er under arbejdet og indsendt til publikation. Resultaterne viste at øget venetryk til 20 mm Hg giver en alfa-1 adrenerg medieret stigning i den proximale tubulære reabsorptions-hastighed (N.-H. Holstein-Rathlou, P. P. Leyssac).

1.2.6 En undersøgelse over nyre-tubulusfunktionen på patienter med levercirrhose er påbegyndt i år i samarbejde med G. Daugaard, U. Abildgaard og J. M. Henriksen (N.-H. Holstein-Rathlou, P. P. Leyssac).

1.2.7 Samarbejdet med H. Dieperink, nefropatologisk afd. Odense Sygehus er videreført og omfatter: Dyreeksperimentale undersøgelser med lithium-metoden på rotter til vurdering af den nyretoksiske effekt af cyclosporin A, som anvendes som immunsuppressiv behandling bl.a. ved nyretransplantationer. Vi har

tidligere vist at nedsættelsen af nyrefunktionen ikke, som tidligere antaget, primært er en toksisk beskadigelse af tubulusvævet, men snarere er en (overvejende) funktionel forandring i nyrekredsløbet (øget karmodstand). Dette resultat åbnede mulighed for at den toksiske effekt af cyclosporin kunne modvirkes ved passende medikamentel behandling. Dette er forsøgt i år ved at teste virkningen af en række stoffer med kardilaterende virkning. Det har kunne vises at en calciumkanal blokker (nifedipin) har en beskyttende virkning imod cyclosporinets nyretoksiske effekt. Et manuskript herom er i år antaget til publikation (P. P. Leyssac).

1.2.8 Yderligere er et studie over langtidsvirkningen af cyclosporin A afsluttet og et manuskript herom indsendt til publikation. Det vises, at selvom en vis forbedring af nyre- og tubulusfunktionen kan opnås efter seponering af behandlingen, er der efter 8-16 ugers behandling opstået irreversible skader p.g.a. nekrose og fibrosering af en del tubuli. Disse resultater viser, at de tilsvarende patologiske forandringer som ses i nyrer fra patienter efter langtids cyclosporin-behandling, må tilskrives selve behandlingen (P. P. Leyssac).

1.2.9 Kliniske arbejder over virkningen af cyclosporin dels på patienter med diabetes mellitus (i samarbejde med Nefropatologisk afd. Odense (H. Dieperink) og Niels Steensens Hospital (B. Feldt-Rasmussen), dels på patienter med iridocyclitis (i samarbejde med H. Dieperink og afd. TA, Rigshospitalet), er fortsat (P. P. Leyssac).

1.2.10 Et klinisk arbejde over virkningen af nyretransplantation med familie-donor, for at undersøge virkningen på nyre- og tubulusfunktionen dels i den transplanterede nyre, dels i den tilbageblevne nyre hos donor og ændringer heri med tiden, vil være afsluttet ved årets udgang. Undersøgelsen udføres i samarbejde med Sv. Strandgaard, KAS Herlev, Nefrologisk afd. (N.-H. Holstein-Rathlou, P. P. Leyssac).

1.2.11 I samarbejde med Sv. Strandgaard og Annelise Kamper har vi gennemført et metodestudie over lithiumclearance-metoden af klinisk-fysiologisk interesse: Virkningen af liggende, siddende og stående stilling, samt af metodens reproducerbarhed i disse situationer på et normalt humant materiale. Resultaterne er fremlagt ved Dansk nefrologisk Selskabs møde i nov. i år, og et manuskript herom er under forberedelse (N.-H. Holstein-Rathlou, P. P. Leyssac).

1.2.12 I samme samarbejde har vi påbegyndt en undersøgelse over virkningen af behandling af patienter med kronisk nefropati med angiotensinkonverterende enzym hæmmer (Captopril) med henblik på at bremse progressionen af nyresvigt (uræmien) (N.-H. Holstein-Rathlou, P. P. Leyssac).

1.2.13 I samarbejde med P. Skøtt, N.E. Bruun og J. Giese (Hvidovre Hospital og KAS Glostrup), har vi gennemført en teoretisk vurdering af problemer ved tolkningen af lithium clearance data opsamlet under osmotisk diurese. Et manuskript herom er indsendt til publikation (N.-H. Holstein-Rathlou, P. P. Leyssac).

1.3 *In vivo*-undersøgelser over renin-systemet og den tubuloglomerulære feedback (TGF) mekanisme

1.3.1 Det vides, at en stigning i tubulusvæskens strømningshastighed udløser et fald i fødetrykket i nyren (det glomerulære filtrationstryk), som udtryk for en lokalt virkende negativ feedbackmekanisme i det enkelte nefron. Der er også i litteraturen indirekte holddepunkter for, at reninsystemet er involveret i denne reguleringsmekanisme via det distale tubulusafsnit (macula densa området). Med den her i instituttet tidligere af S. Lykkegård og K. Poulsen udviklede ultramicroradioimmunoassay, som kan måle renin i få nanoliter plasma og tubulusvæske, har vi vist at reninsekretionen falder når strømningshastigheden i det enkelte nefron øges, og vice versa. Et manuskript herom er publiceret i år (P. P. Leyssac).

1.3.2 Vi har tidligere gjort den originale iagttagelse, at en ændring (ofte en stigning) i strømningshastigheden gennem Henles slynge og distale tubuli udløser et oscillerende intratubulært trykresponse. Fourier transformanalyse af samtidigt registrerede tubulustryk og systemarterietryk har vist at de intratubulære tryksvingninger (2 cykler pr. min.) ikke forekommer i systemkredsløbet og derfor må være af lokal oprindelse. 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. En række resultater, omtalt i Årbog 1985, har godtgjort at dette oscillerende trykresponse er resultatet af den negative tubulo-glomerulære feedback (TGF) mekanisme, og skyldes oscillerende tonusændringer i den tilførende (afferente) arteriole. Signalet er en funktion af saltresorptionen over macula densa cellerne, muligvis en ændring af interstitiets osmolalitet. Den oscillerende karakter af TGF-responset er betinget af en høj følsomhed (»gain«) og systemets tidsforsinkelse, samt af en ringe eftergivelse (compliance) af tubulusvæggen. En række artikler herom er publiceret i år. Ved meget høje (patofysiologiske) strømningshastigheder udløses en anden og hurtigere oscillation (10-12 cykler pr. min.), et fænomen, man kalder 'vasomotion', som også kendes fra andre karområder end nyrens. Vasomotion skyldes en intrinsisk egenskab i arterioler (og større kar), og er således væsensforskellig fra den feedbackmedierede langsomme rytme. Sammenholdt med resultaterne fra reninmålingerne og data fra litteraturen, og nyligt opnåede resultater fra stop-flow trykre-

sponse-mønstret, er der skabt holdepunkt for den nye opfattelse, at der er 2 særskilte TGF mekanismer, som overlejrer hinanden, og som begge har til formål at sikre, at nefronets tryk og strømningsforhold holdes stabile selv under ekstreme forhold. Den eksperimentelle afprøvning af denne opfattelse er målet for planlagte forsøg, som bliver mulige, når vi modtager et i år bevilget elektromagnetisk blodstrømningsmåle-apparat (P. P. Leyssac, N.-H. Holstein-Rathlou).

1.3.3 Vi har fortsat undersøgelserne over ændringer i disse kontrolmekanismer ved hypertension på rotter, der viste at rotter med spontan arvelig hypertension (SHR) responderer på ændringer af tubulusvæskens strømningshastighed med et stærkt uregelmæssigt oscillerende TGF-trykresponse, der nu med sikkerhed kan karakteriseres som deterministisk kaos (i fysisk-matematisk forstand). Efter AD-konvertering af de opsamlede tryksignaler har Fourier transform analyse vist, at den normale regelmæssige rytme (på 2-3 cykler pr. min.) genfindes i den kaotiske oscillation, men at denne rytme overlejres med både langsommere og hurtigere frekvenser i SHR. En artikel herom er publiceret i år. Af særlig interesse er, at et sådant uregelmæssigt TGF-response genfindes i unge SHR inden de har fået forhøjet blodtryk, og ligeledes kan ses efter partiel blokade af saltransporten i ascenderende ben af Henles slynge med små doser furosemid på normale rotter. De fortsatte undersøgelser har været en yderligere eksperimentel og teoretisk (model) analyse af denne abnormitet i forsøg på at belyse mekanismen, samt dens mulige betydning for reguleringen af nyrens funktion og for blodtryksreguleringen. Vi har bl.a. gennemført et micropunkturstudie over feedbacksystemets open-loop gain og har fastlagt feedback-kurvens relation til Henle loop strømningshastigheden. Det er vist at feedback-kurven hos SHR i forhold til rotter med normalt blodtryk er forskudt imod lavere flowhastigheder, og at gain er stærkt forøget. Den barbiturat-anæstesi, der oftest anvendes i micropunkturforsøg (Inactin) viste sig at hæmme TGF-responset ved at nedsætte gain og forskyde kurven således at der kræves højere tubulært flow for at aktivere systemet. Resultaterne er fremlagt ved Nord. Fysiolog Forening's møde i Kbh. i nov. d.å. og et manuskript er indsendt til publikation (N.-H. Holstein-Rathlou, P. P. Leyssac).

1.3.4 Matematiske modelbeskrivelser af regulationen af det intratubulære tryk: Forekomsten af oscillationer i det intratubulære tryk rejser flere interessante kontrolteoretiske spørgsmål, herunder bl.a. spørgsmålet om konsekvenserne af oscillationerne for nyrefunktionen som sådan. Det er klart, at det afgørende er opretholdelse af et reguleret intratubulært middeltryk. Det væsentlige spørgsmål i denne sammenhæng er hvordan denne regulation opnås mest optimalt. D.v.s. er

forekomsten af oscillationer på nogen måde forbundet med fordele for dette givne regulationssystem. Næste naturlige punkt vil selvfølgelig være at undersøge konsekvenserne af de uregelmæssige oscillationer for regulationssystemets integrerede funktion. For at belyse disse spørgsmål, og mekanismen bag oscillationerne er det nødvendigt med en matematisk modelbeskrivelse af det betragtede regulationssystem. Tidligere publicerede modeller (Deen et al. 1972, Huss et al. 1975, Jensen & Steven 1981) har ikke kunnet analysere dette problem da de alle er steady state modeller. Vi har på nuværende tidspunkt opbygget en foreløbig matematisk model af de dynamiske forhold ved den intratubulære trykregulation, som beskriver de funktionelle variable kontinuertlig med tiden.

Modellen har indtil nu vist sig i stand til at forklare forekomsten af såvel regelmæssige som uregelmæssige oscillationer i det intratubulære tryk og kan simulere de eksperimentelle iagttagelser efter saltvands infusion og mikroperfusion. To manuskripter er indsendt og accepteret til publikation, ligesom resultaterne har været fremlagt ved flere internationale kongresser i 1986.

Det fortsatte arbejde er koncentreret om at udbygge modellen til også at omfatte koblede nefroner, se nedenfor, således at det bliver muligt at undersøge teoretisk, de mulige konsekvenser af den inter-nefronale kobling. Beregningerne foretages på parallelregnemaskinen PALLAS på Fys. Lab. III, DTH.

Ligeledes arbejder vi på problemer forbundet med analyse af eksperimentelle data for kaotiske systemer overlejret med støj. Foreløbige resultater fra disse undersøgelser er fremlagt ved et seminar om kaos i biologiske systemer, Wales 1986 (N.-H. Holstein-Rathlou, P. P. Leyssac i samarbejde med cand.polyt. Klaus S. Jensen og dr. scient. Erik Mosekilde, Fysisk Laboratorium 3, DTH.).

1.3.5 Undersøgelser over hvorvidt individuelle nefroners TGF systemer interagerer med hverandre. I forbindelse med afklaringen af mekanismen bag de uregelmæssige oscillationer, er det af stor betydning at få afklaret, hvorvidt individuelle nefroner interagerer med hverandre. Det er et velkendt fænomen fra både biologiske og fysiske oscillatorer at de kan interagere. Denne interaktion kan principielt finde sted på to måder. Enten opnås synkronisering mellem de pågældende oscillatorer, hvorefter de oscillerer med samme frekvens, eller der opnås ikke synkronisering, hvorved en til tider højt uregelmæssig oscillation opstår. For at afklare hvorvidt de enkelte nefroner påvirker hinanden, er der gennemført en undersøgelse på normotensive rotter. De opnåede resultater viser klart, at der findes grupper af nefroner der påvirker hinanden, således at de oscillerer med nøjagtigt samme frekvens, ligesom mikroperfusion med Ringer eller Ringer + Furosemid i det ene nefron udløser ændringer i såvel

oscillationer som middeltryk i nabonefronet. De enkelte nefroner kan således påvirke hinanden. Indtil videre er der konstateret kobling mellem op til tre nefroner. Denne kobling er ikke tilfældig, men synes nært knyttet til nyrens vaskulære opbygning, således at nefroner der har deres tilførende afferente arterioler i geografisk nærhed af hinanden er kobled. Denne observation, at nefronerne muligvis fungerer i grupper kan vise sig at være af væsentlig betydning for forståelsen af resultater opnået på enkelt nefron niveau overfor resultater opnået ved forsøg på hele nyren. Der tænkes på denne baggrund gennemført tilsvarende undersøgelser på SHR rotter, idet det er en nærliggende mulighed at de uregelmæssige oscillationer i disse dyr skyldes en manglende synkronisering nefronerne imellem. Dette støttes yderligere af den observation at frekvensanalyser af oscillationer fra SHR rotter altid udviser 2-4 veldefinerede frekvenskomponenter i området 30-40 mHz, dvs. der hvor de regelmæssige oscillationers frekvens normalt er beliggende. Et manuskript om de hidtil opnåede resultater er indsendt og accepteret til publikation i 1987, ligesom resultaterne har været fremlagt ved mellemmødet i Nordisk forening for Fysiologi, København 1986 (N.-H. Holstein-Rathlou).

2. Fortsatte 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 faktors indblanding. Ved at overskylle sådanne isolerede glomeruli med saltvandsmedier af forskellig sammensætning og derefter måle den pr. tidsenhed frigjorte reninmængde kan reninfrigørelsen følges efter forskellige stimuli (O. Skøtt).

2.1 En undersøgelse, som belyser sammenhængen mellem stimulation af reninfrigørelsen ved sænkning af den ekstracellulære calciumkoncentration og osmotiske processer er færdiggjort. Ved disse undersøgelser er det sandsynliggjort at den calcium-følsomme proces og den osmotisk følsomme proces er to adskilte processer, med hver deres testbare karakteristika. Undersøgelserne blev præsenteret ved Vth European Colloquium on Renal Physiology, Frankfurt a.M. i juni 1985. En artikel herom er publiceret i år.

2.2 Det har været foreslået at sekretoriske granulas a-

ciditet har betydning for exocytose. Derfor undersøges virkningen af intracellulær alkaliserings på reninfrigørelse fra isolerede rotteglomeruli ved konstant extracellulær pH ved hjælp af den ovenfor nævnte metode.

Svage permeable baser ved lave koncentrationer (5 mM NH_4Cl eller 0,2 mM chloroquin) bevirker en forsinket progressiv hæmning af reninfrigørelsen. Ved højere koncentrationer (15 og 30 mM NH_4Cl eller 10 mM methylamin) blev hæmningen forudgået af en forbigående stimulation af reninfrigørelsen, som sandsynligvis blev medieret af en svulmningsproces idet den hæmmedes ved tilsætning af 20 mM sucrose. Na^+/H^+ ionophoren monensin hæmmede også reninfrigørelsen efter en forbigående stimulation. Disse procedurer alkaliserer både cytosolen og intracellulære organeller. K^+/H^+ ionophoren nigericin acidificerer cytosolen, medens den alkaliserer sure organeller. Effekten af nigericin var identisk med effekten af monensin. Det konkluderes at resultaterne skyldes en alkalisering af et surt organel, mest sandsynligt sekretoriske granula. Således kan kemi-osmotisk exocytose af renin granula ved plasmalemma redegøre for den forbigående stimulation som ses efter granulær alkaliserings, medens den vedholdte hæmning af renin snarere skyldes interferens med den intracellulære trafik mod plasmalemma. Et manuskript er indsendt.

2.3 Yderligere forsøgsserier som skal belyse sammenhængen mellem inducerede intracellulære pH-ændringer og calciumkoncentrationer er i gang.

2.4 Der er udviklet en teknik, som muliggør undersøgelse af reninfrigørelsen fra enkelte mikrodissederede 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 en reninmængde sv.t. indholdet i et enkelt granulum kan måles. Ved hjælp af denne teknik er det sandsynliggjort at reninfrigørelsen er diskontinueret, og det er sandsynliggjort at reninfrigørelsens osmotiske følsomhed afspejler processer som er involveret i det enkelte reninholdige granulums forening med cellemembranen. Disse resultater præsenteredes ved Vth European Colloquium on Renal Physiology, Frankfurt a.M., juni 1985. Et manuskript er publiceret.

Disse undersøgelser, som har vist sig frugtbare, fortsætter, specielt med henblik på at afsløre om tidligere påviste forskelle i reninfrigørelsens karakteristika i forskellige arteriolefsnit grunder sig i basalt forskellige sekretionsmekanismer, eller om de afspejler forskellige funktionstilstande af samme grundlæggende mekanisme.

2.5 Et samarbejde med prof.dr.med. R. Taugner, dr. C. Buhle og dr. R. Nobiling, Fysiologisk Institut,

Heidelbergs Universitet om elektronmikroskopiske undersøgelser har givet strukturel evidens for de opstillede hypoteser. Afferente arterioler indeholdende de reninholdige celler er blevet microdissekeret, stimuleret og fixeret i København, herefter sendt til Heidelberg. Det viser sig at hypo-osmotisk behandling af cellerne fører til svulmning af de sekretoriske modne reninholdige granula, og medfører extensive fusioner mellem granula og plasmalemma. Dette fund er helt i overensstemmelse med de tidligere fremsatte hypoteser, og et manuskript er indsendt til publikation.

I forbindelse med disse undersøgelser og færdiggørelse af manuskript har O. Skøtt været på studieophold ved I. Fysiologiske Institut, Heidelbergs Universitet (ophold og rejse betalt af Heidelbergs Universitets Nyregruppe).

Fra 1/10/86-1/10/87 er O. Skøtt ansat som Research Fellow (lønnet af National Kidney Foundation) ved University of Michigan, Ann Arbor, USA under fortsatte studier af det juxtaglomerulære apparat.

3. Isosmotisk transepithelial vand- og salttransport

Isolerede præparater af pattedyr-galdeblærer (fra kaniner) anvendes til disse undersøgelser. Galdeblærens epithel, der består af et enkelt lag af celler, hører ligesom epithellet i tyndtarmen og nyrens proximale tubuli til de såkaldte lavmodstandsepitheler. Disse epitheler udviser isosmotisk transport af vand og salt (hovedsagelig NaCl) fra lumensiden til blodsiden. Epithellet indeholder i princippet to transportveje: En paracellulær (gennem tætte junctions mellem cellerne), der betinger den lave modstand, og en transcellulær (gennem cellerne). Undersøgelserne tager sigte på at karakterisere den transcellulære transports mekanisme og regulation.

Vi har tidligere vist (jfr. Årbog 1980-82), at den isosmotisk koblede transport af salt og vand ikke synes at foregå ved en aktiv, membranlokaliseret transport af Na-ioner med passiv efterfølgen af vand, men snarere ved en transport af isosmotiske væskevolumina igennem et sekvesteret kompartment i cellerne. Kontraktile filamenter i cytoplasma synes involveret i transportmekanismen. Yderligere tyder en række af vore tidligere resultater på, at den paracellulære passagevej er uden kvantitativ betydning som transportvej for netto absorptionen af salt og vand i kanin galdeblæreepithellet.

Undersøgelserne i 1986 har især taget sigte på at karakterisere den cellulære absorptionsmekanisme i lyset af alternative nyere teorier, samt at belyse cellulære budbringer-stoffers involvering i regulationen af den isosmotiske absorption.

3.1 Effekter af carrier- og kanal-inhibitorer på Na-transport i kanin galdeblæren

Den idag herskende opfattelse af NaCl- og vandtransport i isosmotisk absorberende epitheler, som er frem-

kommet ved studier af især epitheler fra laverestående dyr (bl.a. *Necturus galdeblæren*), involverer en elektroneutral optagelse af NaCl over den lumenale cellemembran (ved en Na/Cl co-transport mekanisme eller ved koblede antiport mekanismer for Na/H og Cl/HCO₃) drevet af en elektrokemisk gradient for Na. Na-ioner skulle ifølge gængs opfattelse transporteres over den basale cellemembran af den her lokaliserede aktive Na/K udvekslingspumpe. Cl-ioner skulle ifølge hypotesen transporteres passivt over denne membran ved co-transport med K gennem selektive kanaler for de to ioner.

Som afslutning på en længere serie undersøgelser over indvirkningen af forskellige specifikke hæmmere af carriere og ion-kanaler på den cellulære Na-absorption har vi undersøgt virkningen af den specifikke Cl-kanalhæmmer diphenyl-2-carboxylat og af K-kanalhæmmeren tetraethylammonium. Resultaterne har vist, at ingen af hæmmerne påvirker den cellulære netto absorption af natrium, og understøtter således den tidligere dragne konklusion (jfr. Årbog 1985), at de ovenfor omtalte ion-kanaler, antiport og co-transport mekanismer enten ikke er til stede, eller at de (under alle omstændigheder) er uden betydning som transportmekanismer for den cellulære absorption, der foregår i kaninens galdeblæreepithel. Sammenholdt med vore tidligere resultater understøtter disse fund den opfattelse, at de meget høje transporthastigheder, der observeres i visse pattedyr epitheler, repræsenterer en anden transportmekanisme end de, der findes i laverestående dyrs epitheler. Resultaterne er under sammenfatning (O. Frederiksen).

3.2 Regulation af den transepitheliale salt- og vandabsorption i kanin galdeblæren

3.2.1 En oversigtsartikel om intracellulære regulatorsubstansers funktion i stimulus-respons koblingen er indsendt og antaget i år (C. Pilebæk Hansen, O. Frederiksen).

3.2.2 En artikel om effekter af Ca-kanalaktivering v.h.a. nifedipin-analogen BAY K 8644 er publiceret i år (C. Pilebæk Hansen, N.-H. Holstein-Rathlou, O. Frederiksen). Resultaterne viste, at BAY K 8644 (1-10 mikromol/l) fremkalder regelmæssige oscillationer i galdeblærens transepitheliale potentialforskel, samt et fald i netto Na-absorptionen. Dette tyder på, at en stigning i den intracellulære Ca-concentration fremkalder en hæmning af den cellulære netto absorption, i overensstemmelse med tidligere resultater (jfr. Årbog 1984).

3.2.3 I forlængelse af dette arbejde har vi i år påbegyndt forsøg m.h.p. at undersøge BAY K 8644 virkningernes afhængighed af den extracellulære Ca-concentration. De foreløbige resultater har vist, at de ovenfor omtalte potentialoscillationer og Na-trans-

port hæmningen først udløses ved Ca-koncentrationer over 0,5 mM, samt at BAY K 8644 effekterne ved højere Ca-koncentrationer kan reverseres efter kort virkningstid v.h.a. Ca-kanalhæmmeren nifedipin (C. Pilebæk Hansen, O. Frederiksen).

3.2.4 På baggrund af resultaterne vedr. effekten af Ca-kanalakivering (jfr. ovenfor), samt effekten af Ca-ionoforen A23187 (jfr. Årbog 1984), der tyder på, at intracellulær Ca spiller en rolle for regulationen af den isosmotiske salt- og vandtransport, er en forsøgsrække indledt i år m.h.p. direkte målinger af den intracellulære Ca-koncentration i kanin galdeblærens epithelceller. Dette er sket i samarbejde med dr. Pierre Bouchelouche, Klinisk kemisk afd., Københavns Amts Sygehus i Herlev. En metode til isolering af epithelcellerne er udviklet, og Ca-koncentrationen i cellerne er målt v.h.a. fluorescens indikatoren Fura-2. Resultaterne har vist, at den normale intracellulære Ca-koncentration er ca. 100 nano-mol/l, samt at koncentrationen stiger ved tilsætning af Ca-ionoforen Ionomycin. Af større interesse er det imidlertid, at BAY K 8644 fremkalder en dosis-afhængig 2-25 gange stigning i Ca-koncentrationen ved tilsætning i koncentrationer, der hæmmer Na-absorptionen 20-40 %. Resultaterne er fremlagt ved Nordisk Forening for Fysiologi's møde i Kbh. i nov. i år (P. Bouchelouche, O. Frederiksen; Acta physiol.scand., i trykken), og et manuskript (P. Bouchelouche, B. Hainau, O. Frederiksen), der yderligere inkluderer de isolerede epithelcellers morfologi er ved at være færdigt (P. Bouchelouche, O. Frederiksen).

3.2.5 I forbindelse med det netop omtalte projekt vedr. måling af intracellulære Ca-koncentration har vi i år desuden arbejdet med udviklingen af en forsøgsopstilling til måling af cellulære Ca-koncentrationer i det intakte epithel fra kanin galdeblæren v.h.a. fluorescens proben Fura-2 (P. Bouchelouche, O. Frederiksen).

3.2.6 Med en her på instituttet udviklet radioimmunoassay for prostaglandiner har vi i år fortsat en række undersøgelser af galdeblæreepithelets produktion af prostaglandiner. Vi har tidligere vist en hæmmende effekt af især PGE på absorptionsmekanismen (Leyssac, Bukhave & Frederiksen, 1974). Under anvendelse af RIA-målinger undersøges PG-produktionshastigheden i kanin galdeblærer monteret i et modificeret dobbelt Ussing-kammer (kontrol og eksperimentel del fra samme galdeblære). De foreløbige resultater viser, at vi overordentlig reproducerbart kan måle særdeles små frigørelses-hastigheder for PG og ændringer i disse induceret af indomethacin og cAMP (P. Christensen, C. Pilebæk Hansen, O. Frederiksen).

3.2.7 En undersøgelse over effekter af delvis substitution af inkubationsmediets Na med Li-ioner på galdeblærens absorption af Na og vand er afsluttet i år. Resultaterne har vist, at stigende substitution med Li (op til 44 %) fremkalder en betydelig (op til 76 %) og reversibel hæmning af Na- og vand-absorptionen, mens substitution med cholin ikke fremkalder ændringer i netto Na-absorptionen. Faldet i Na-absorptionen kunne ikke tilskrives en kompensatorisk absorption af Li. Den mulighed foreligger, at Li-effekten på Na-absorptionen skyldes en inositoltrifosfat medieret stigning i den intracellulære Ca-concentration via frisætning af Ca fra det endoplasmatiske retikulum, i lighed med forholdene i en række andre cellystemer. Resultaterne er meddelt i et foredrag ved Nordisk Forening for Fysiologi's møde i Kbh. i nov. i år. (Acta physiol. scand, i trykken) og et manuskript er næsten færdigt (C. Pilebæk Hansen, O. Frederiksen).

3.3 Lithium-transport over galdeblæreepithelet

Som omtalt under afsnit 1.2 absorberes lithium i nyrens proximale tubuli parallelt med Na og vand, hvilket danner baggrund for Li-clearance metodens anvendelse til en selektiv analyse af funktionen i forskellige nefronafsnit. I et forsøg på at undersøge denne transportmekanisme har vi anvendt galdeblæreepithelet som modelorgan. Ved tilstedeværelse af små koncentrationer af Li (0,4-0,8 mM) til et inkubationsmedie med normal Na-concentration foregår der ingen netto absorption af Li over galdeblæren, hvilket tyder på en betydelig større selektivitet i dette epithel. Ved sænkning af inkubationsmediets Na-concentration eller under indvirkning af osmotiske gradienter (sucrose-tilsætning på lumensiden) induceres imidlertid en signifikant netto absorption af Li. Denne transport kan hæmmes med 1 mM amilorid. Et manuskript er under udarbejdelse (N.-H. Holstein-Rathlou, C. Pilebæk Hansen, P. P. Leyssac, O. Frederiksen).

3.4 Effekter af osmotiske gradienter på Na-absorptionen

Tidlige meddelelser i litteraturen viste at Na-absorption i galdeblæreepithelet kan fortsætte selvom vandreabsorptionen vendes til vandsekretion, når mucosamediet gøres stigende hypertont (med f.eks. sucrose). Dette blev taget til indtægt for, at en aktiv Na-transport er den drivende kraft for passiv vandreabsorption. Disse undersøgelser blev foretaget v.h.a. kemiske målinger af ion-koncentrationer i lumenmediet i galdeblære sækpræparater. Da epithellets heteroporositet nu er veldokumenteret er det imidlertid påkrævet at undersøge, hvad der sker på cellulært og på paracellulært niveau. Vi er ved at udvikle en forsøgsopstilling, der tillader samtidig måling af unidirektionale Na-fluxer og automatisk registrering af netto vandfluxer. Foreløbige undersøgelser med isoleret måling Na-

fluxer har dog allerede vist, at en 10 % luminal osmolaritetsforøgelse oftest fremkalder en betydelig stigning i cellulære komponent af mucosa-til-serosa fluxen af Na. Denne observation er – ligesom den under pkt. 3.2.7 beskrevne manglende effekt af substitution af Na med cholin – ikke forenelig med den opfattelse, at optagelsen af Na over epithelcellernes lumenale membran er bestemt af den elektrokemiske gradient for Na-ioner (O. Frederiksen).

Redaktionel virksomhed:

P.P. Leyssac er medredaktør af tidsskriftet *Renal Physiology* og medlem af The National Health and Medical Research Council Panel of Independent Assessors, Commonwealth of Australia.

O. Frederiksen er medlem af kongreskomiteen for det internationale symposium: *Transport in Cells and Epithelia*, der afholdes af European Society for Comparative Physiology and Biochemistry i København i august 1987.

Publikationer:

- Abildgaard, U., Holstein-Rathlou, N., Leyssac, P.P.: Effect of renal nerve activity on tubular sodium and water reabsorption in dog kidneys as determined by the lithium clearance method. *Acta Physiol Scand.* Vol. 126, s. 251-57, Stockholm 1986.
- Baumbach, L., Skøtt, O.: Renin release from different parts of rat afferent arterioles in vitro. *Am. J. Physiol.* 251, s. F12-F16, Bethesda, USA 1986.
- Daugaard, G., Abildgaard, U., Holstein-Rathlou, N., Leyssac, P.P., Amtorp, O., Dikhoff, T.G.: Acute effect of cisplatin on renal hemodynamics and tubular function in dog kidneys. *Renal Physiology* 9/5, s. 308-16, Basel 1986.
- Dieperink, H., Kemp, E., Leyssac, P.P., Starklint, H., Wanscher, M., Nielsen, J., Jørgensen, K.A., Faber, V., Flachs, H.: Ketoconazole and cyclosporine A: Combined effects on rat renal function and on serum and tissue cyclosporine A concentration. *Clinical Nephrology* Vol. 25, Suppl. 1, s. 137-43, München-Deisenhofen 1986.
- , Leyssac, P.P., Kemp, E., Steinbrückl, D., Starklint, H.: Glomerulotubular function in cyclosporine A treated rats. *Clinical Nephrology* Vol. 25, Suppl. 1, s. 70-74, München-Deisenhofen 1986.
- , Leyssac, P.P., Starklint, H., Jørgensen, K.A., Kemp, E.: Antagonist Capacities of Nifedipine, Captopril, Phenoxy benzamine, Prostacyclin and Endomethacin on Cyclosporine A induced impairment of Rat Renal and Tubular Function. *Eur. J. Clin. Invest* Vol. 16, s. 540-48, Berlin 1986.
- Dieperink, H., Leyssac, P.P., Starklint, H., Kemp, E.: Nephrotoxicity of cyclosporin A-A lithium clearance and micropuncture study in rats. *European Journal of Clinical investigation* Vol. 16, s. 69-77, Oxford 1986.
- , Kemp, E., Leyssac, P.P., Starklint, H.: Cyclosporine A: Effectiveness and toxicity in a rat model. *Clinical Nephrology* Vol. 25, Suppl. 1, s. 46-50, München-Deisenhofen 1986.
- Hansen, C.P., Holstein-Rathlou, N., Frederiksen, O.: BAY K 8644-induced oscillations in rabbit gallbladder transepithelial potential difference. *Pflügers Archiv* Vol. 406, s. 497-501, Berlin-Heidelberg 1986.
- Lambert, I.H., Hoffmann, E.K., Christensen, P.: Prostaglandin and leukotriene release during volume regulation in Ehrlich ascites cells. *Acta Physiologica Scand.* 128, s. P56, Stockholm 1986.
- Leyssac, P.P.: Further studies on oscillating tubuloglomerular feedback responses in the rat Kidney. *Acta Physiol Scand* Vol. 126, s. 271-77, Stockholm 1986.
- , Holstein-Rathlou, N.: TGF-mediated oscillations in the proximal intratubular pressure: differences between spontaneously hypertensive rats and Wistar-Kyoto rats. *Acta Physiol Scand* Vol. 126, s. 333-39, Stockholm 1986.
- Leyssac, P.P., Holstein-Rathlou, N.v.: Effects of various transport inhibitors on oscillating TGF pressure responses in the rat. *Pflügers Archiv* Vol. 407, s. 285-91, Heidelberg 1986.
- , Holstein-Rathlou, N.V.: Effects of various transport inhibitors on oscillating TGF pressure responses in the rat. *Pflügers Archiv* Vol. 407, s. 285-91, Heidelberg 1986.
- Leyssac, P.P., Holstein-Rathlou, N.: Differences in Tubuloglomerular Feedback-Oscillatory Activity Between Spontaneously Hypertensive and Wistar-Kyoto Rats. *Journal of Hypertension* Vol. 3, Suppl. 3, s. 343-45, London 1986.
- , Jensen, P.K., Holstein-Rathlou, N.: A study of proximal tubular compliances in normotensive and spontaneously hypersensitive rats, and the effect of anaesthesia on the compliance. *Acta Physiol Scand* Vol. 126, s. 341-348, 1986.
- , Jensen, P.K., Holstein-Rathlou, N.: A study of proximal tubular compliances in normotensive and spontaneously hypertensive rats, and the effect of anaesthesia on the compliance. *Acta Physiol Scand* Vol. 126, s. 341-48, Stockholm 1986.
- Leyssac, P.P.: Changes in single nephron renin release are mediated by tubular fluid flow rate. *Kidney International* Vol. 30, s. 332-39, Heidelberg 1986.
- Skøtt, O.: Calcium and osmotic stimulation in renin release from isolated rat glomeruli. *Pflügers Archiv* Vol. 406, s. 485-91, Berlin-Heidelberg 1986.
- Skøtt, O.: Episodic release of renin from single isolated superfused rat afferent arterioles. *Pflügers Archiv. European Journal of Physiology* 407, s. 41-45, Heidelberg 1986.
- , Baumbach, L.: Renin release from different parts of rat afferent arterioles in vitro. *American Journal of*

- Physiology 251, s. F12-F16, Bethesda, Maryland 1986.
- : Episodic release of renin from single isolated superfused rat afferent arterioles. *Pflügers Archiv* 407, s. 41-45, Heidelberg 1986.
- Thomsen, K., Leyssac, P.P.: Effect of dietary sodium content on renal handling of lithium. Experiments in conscious diabetes insipidus rats. *Pflügers Archiv* Vol. 407, s. 55-58, Heidelberg 1986.
- , Leyssac, P.P.: Acute Effect of Various Diuretics on Lithium Clearance. *Renal Physiol* Vol. 9, s. 1-8, Basel 1986.

Paul P. Leyssac

4. Institut for eksperimentel Hormonforskning

Historie:

Instituttet er i december 1986 flyttet til Panum Institut fra Nørre Allé 71, hvor det har haft til huse siden 1957.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 3.

Lektorer: E. Bojesen, I. N. Bojesen, M. Engelhardt.

TAP: Antal årsværk: 3.

Aa. Frederiksen, H. Hegelund, I. Jørgensen, K. Olsen.

Forskningsvirksomhed:

Et af de projekter der omtales i årsberetningen for 1985 blev, hvad det eksperimentelle arbejde angår, afsluttet i 1985. Projektet vil derfor kun blive kort omtalt i forbindelse med dette års arbejde med offentliggørelse af resultaterne.

Det eksperimentelle arbejde er fokuseret på 4 projekter, der alle umiddelbart har haft teoretisk sigte. Mulige anvendelser af de opnåede resultater vil blive omtalt i slutningen af projektbeskrivelserne.

Forrige årbogs titel på nu afsluttet projekt: Computertanalyser af radioimmunologiske assay data (RIA) baserede på ligevægtsbetragtninger.

Arbejdet har drejet sig om følgende 4 projekter:

- 1) Undersøgelser over cellekernestruktur og chromatin opløselighed som funktion af ionkoncentrationen.
- 2) Regulation af rottenyremarvens prostaglandinproduktion.
- 3) Fedtsyre transport.
- 4) Kinetisk analyse af kolesterolster dannelsen i rottesera.

Afsluttet projekt. Betegnelse i årbog 1985: Computertanalyser af radioimmunologiske assay data (RIA) ba-

serede på ligevægtsbetragtninger. Den udarbejdede rapport »The Six Equilibrium Binding Parameters of Two Antibodies in Competitive Radioimmunoassays« blev accepteret til publikation i *Scand. J. Immunology* (SJI no 3040). Arbejdet blev præsenteret som »poster« ved 6th International Conference on Prostaglandins, Florence, June 3-6, 1986 Abstr. 399, Computation of radioimmunoassays of prostaglandins using six predetermined standard parameters of two overlapping antibodies.

Endvidere blev arbejdet præsenteret i postersektionen ved præsentationen af »Københavns Forskerby Initiativ«, 19/3-1986. (P.5. Computerberegning baseret på 6 ligevægtsparametre for radioimmunoassay (RIA) 2-antistof antisera). Ved denne lejlighed efterlystes samarbejde med interesserede firmaer til videreudvikling af arbejdet. Ideen hermed var at fabrikanten og forhandleren af de analytiske »Kits« for RIA måtte være interesserede i at deklarere deres antisera så præcist som muligt og udvide anvendeligheden af disse deklarationer. I rapporten vises det at de anvendte to antisera for to haptener (prostaglandinerne PGE₂ og PGF_{22α}) begge har to højaffine antistoffer, hvis bindingsegenskaber overfor haptenerne og den tilsvarende tritiummærkede tracer er stabile gennem mange måneder.

Desværre meldte der sig ingen interesserede firmaer, men forhåbentligt vil andre alligevel bygge videre på det lancerede indirekte beregningsprincip således at dets mange praktiske fordele også kan opnås i RIA baserede på ¹²⁵I mærkede tracersubstanter og i »hurtigmetoder« hvor assay afbrydes inden ligevægte er indtruffet.

1. Undersøgelser over cellekernestruktur og chromatin opløselighed som funktion af ionkoncentrationen

Da vi for nogle år siden indledte en række forsøg på at karakterisere glucocorticoid inducerede ændringer i cellekerner fra rotte thymocyter, blev det hurtigt klart, at et mere detaljeret kendskab til chromatin og cellekerners fysiske og kemiske egenskaber ville være en nødvendig forudsætning for dette. Det eksperimentelle arbejde, som primært tog sigte på at analysere glucocorticoidernes virkningsmekanisme, har derfor gradvist bevæget sig bort herfra, til en analyse af mere generelle egenskaber af chromatin og cellekerner. Dette er sket ud fra en grundlæggende idé om at der måtte være en sammenhæng mellem ionafhængige strukturændringer i cellekernen og opløseligheden af chromatin. Det har ført til opdagelsen af 3 forskellige typer af ionafhængig strukturændring i thymocytkernen (dekondensering) samt påvisningen af at chromatin, såfremt det fragmenteres under specifikke betingelser, udviser en opløselighed der varierer i takt med disse strukturændringer (intrinsic opløselighed).

Vi har i det forløbne år koncentreret arbejdet om Na-phosphat induceret dekon-densering (intermediær

type) og fundet, at reducerende stoffer som β -mercaptoethanol og dithiothreitol øger kernens volumen med ca. 50% under dekondenseringen, selv i tilstedeværelse af Ca^{2+} . Dette sker muligvis som følge af en reduktion af disulfidbindinger i cellekernens perifere lamina. Enzymatisk fordøjelse af thymus cellekerner med endonuclease af ringe sekvensspecificitet (f.eks. DNase I), har vist sig at resultere i chromatin fragmenter, hvis opløselighed udviser en konstant ionafhængighed indtil fragmenteringen af chromatinet har nået et omfang, der tillader opløsning af 80-90% af kernens chromatin. Disse fragmenter opløses i et ionkoncentrationsinterval, der svarer til det, hvori der sker en dekondensering af intakte cellekerner, (intrinsic chromatin opløselighed), og fremkommer ved kløvning i områder af chromatinet, hvis nucleasfølsomhed ikke påvirkes af dithiothreitol. Forsat nuclease fordøjelse bevirker imidlertid en gradvis ændring i chromatinets opløselighed til ionkoncentrationer, der er forskellige fra dem, der bevirker dekondensering af cellekernen. Denne ændring i chromatin opløselighed sker under redistribution af H1 og accelereres i fravær af tilsat Ca^{2+} kraftigt af dithiothreitol, som samtidig bevirker en beskedent forøgelse af chromatinets DNase følsomhed. En mulig forklaring på dette kunne være at bindingen af H1 løsnes som følge af reduktion af disulfidbindinger mellem histon og/eller nonhiston proteiner. Resultaterne er meddelt ved 17th FEBS Meeting, Vestberlin (abstract nr. 09.01.16). (Mogens Engelhardt, hospitalslaborant Hanne S. Hegelund).

2. Regulation af rottenyremarvens prostaglandinproduktion

Som nævnt i forrige årsberetning har vore undersøgelser vist at plasmas vasopressin niveau samt nyremarvens urinstofkoncentration er vigtige faktorer for regulationen af rottenyremarvens konstitutive prostaglandinproduktion og udskillelse i urinen. I det forløbne år har vi afsluttet dette projekt med en serie in vitro og in vivo forsøg med almindeligt hydrerede og tørstede genetisk defekte rotter (de såkaldte Brattleboro rotter) som mangler evnen til at secernere vasopressin. I disse forsøg har det været muligt at studere effekten alene af sidstnævnte faktor uden vasopressins tilstedeværelse.

Statistiske analyser af disse forsøg og af tidligere forsøg med normale rotter i forskellige tilstande af vand og saltbelastninger har vist eksistensen af en basal prostaglandin E_2 og $F_{2\alpha}$ udskillelshastighed på ca. 1.5 ng/time. Endvidere kan man hos alle rotter fuldstændig gøre rede for afvigelser fra denne basale prostaglandin udskillelshastighed ved at se på ændringerne i plasmas vasopressin niveau og i nyremarvens urinstofkoncentration. Resultaterne er meddelt ved den 6^{te} Internationale konference om prostaglandiner i Firenze (juni 1986) og en artikel er udarbejdet og indsendt til publikation (Eigil Bojesen, Inge N. Bojesen, laboratorietekniker Irene Jørgensen).

3. Fedtsyre transport

Det ovennævnte prostaglandinarbejde pegede på intracellulært arachidonsyre koncentration som den afgørende faktor for prostaglandin produktionen. Ifølge redegørelsen for projektets baggrund, der blev givet i forrige års beretning, fremgår det, at uden viden om de transportsystemer i cellemembranen, der er ansvarlige for udveksling af fede syrer mellem cellens indre og ydre, er en dybere forståelse af regulationen af den intracellulære arachidonsyrekoncentration ikke mulig.

Undersøgelserne i det forløbne år omfatter fremstilling af »tætte« blodlegemmembraner, såkaldte ghosts. En sådan celletype er ideel til studiet af rene transportprocesser, da de ikke omsætter de fede syrer. Ghosts er fremstillet med varierende indhold af albumin og fede syrer og effluksmålinger med Millipore-Swinex filtreringsmetode, som er udarbejdet på Institut for Biofysik, Panum Institutet, har været anvendt til karakterisering af den hurtigt forløbne fedtsyretransport ved forskellige temperaturer. Under arbejdet viste det sig at denne celletype var meget velegnet til direkte bestemmelse af ligevægtskonstanter for fede syres adsorption til albumin. Kun indirekte bestemmelser har tidligere været udført gennem komplicerede og langvarige fasefordelings studier, der er behæftet med stor usikkerhed og fornylig med en kinetisk dialyse metode. Ligevægtskonstanterne for arachidon- og palmitinsyre er bestemt ved 0°C, 10°C og ved 37°C (Inge N. Bojesen, laboratorietekniker Irene Jørgensen).

4. Kinetisk analyse af kolesterol ester dannelsen i rottesera

Blodets kolesterol i røde blodlegemer og i plasmas fedtpartikler, kobles til en fed syre fra lecithin af enzymet LCAT, lecithin cholesterol acyltransferase. I alle hvirveldyrers blod er denne reaktion oprindelse til hovedparten af blodets kolesterol ester. I det isolerede blodplasma er processens hastighed stadig aftagende og standser næsten helt efter en halv snes timer ved 37°. Andre har forsøg der tyder på at forløbet skyldes den svindende mængde substrat, men herimod taler dog at reaktionen standser selvom ca. 40 % og 60 % af det oprindelige kolesterol og lecithin er tilstede.

Enzymet skal for at fungere være knyttet til en bestemt type fedtpartikler (HDL), ved binding til et protein. Flere proteiner kan således forankre og aktivere enzymet, men det bedste er apolipoprotein A1. Enzymet er fremstillet rent fra flere dyrs sera og ved hjælp af det humane enzym har man kunnet måle enzymkoncentrationen hos mennesker med en immunologisk metode og opklare vigtige træk ved den enzymatiske mekanisme. Det formodes almindeligvis at enzymet tager de to substrater fra fedtpartiklen HDL og at denne forsynes med nyt substrat fra de øvrige fedtpartikler. Man har forgæves søgt at beskrive den mærkelige kinetik, stadigt faldende hstighed trods rigeligt substrat, i analogi med andre enzymatiske angreb på fedt-

partikler. LCAT reaktionen adskiller sig dog fundamentalt fra f.eks. den simple hydrolyse af lecithin ved at være 1000-10.000 gange så langsom.

Tidligere årsberetninger (1976-1984) indeholder rapporter over forsøg på at belyse teorien om en fysiologisk set betydningsfuld kolesterol aktivitet i blodet, identisk med kolesterol koncentrationen i vandfasen. Teorien viste sin holdbarhed ved at være eneste mulige forklaring på forløb af kolesterol udveksling mellem fedtpartikler i plasma og erythrocytmembranen.

I det forløbne år har vi studeret cholesterolester dannelsen i en serie rottesera i 8 timers inkuberinger ved 37°C med udtagning af 7 prøver til forskellige tider. Forløbet er blevet analyseret med en integreret dannelseshastigheds ligning baseret på en 2 trins reaktionsmodel.

I det første reversible trin reagerer lecithin eller kolesterol fra serums vandfase med hver sin plads på enzymet. I andet trin bindes det komplementære substrat hvorved reaktionen udløses ved en konformationsændring af enzymet, som afgiver cholesterolester ind til kernen af fedtpartiklen HDL, medens resten af lecithin lysolecithin afgives til vandfasen hvor det meste fanges af serumalbumin. Da de to substrater forbruges lige hurtigt kan processen karakteriseres ved en enkelt hastighedskonstant. Substratkoncentrationerne regnes for produktet af stoffernes vandopløselighed og deres molbrøk i fedtpartiklernes overflade, som varierer gennem processen. Denne antagelse forudsætter en hurtig ligevægt mellem fedtpartiklerne og vandfasen. Medens al kolesterol opfylder den betingelse regnes der i modellen med at det kun er tilfældet for en mindre del af lecithin, medens resten er langt fastere bundet, muligvis takket være fedtpartiklernes proteiner. Den ukendte fraktion løst bundet lecithin beregnes i et computerprogram, som den del der bevirker at hastighedskonstanter beregnet til forskellige tider er ens gennem hele forløbet.

De opnåede data viste sig at passe fuldstændigt til modellen med en middelværdi for løst bundet lecithin på 37 %

Den først udførte undersøgelse af lecithins udveksling mellem to forskellige typer naturlige fedtpartikler fra rotters serum blev publiceret dette forår af en amerikansk forskergruppe. Den viste at mellem 30 og 40 % af lecithin i begge partikler er løst bundet, medens resten udveksler næsten 100 gange langsommere. Denne overensstemmelse mellem to så forskellige synspunkter er en meget stærk støtte for rigtigheden af det teoretiske grundlag for den anvendte model.

Man har hidtil vidst at den initiale cholesterolesterdannelse varierer fra serum til serum med enzymmængde og substraternes aktiviteter, men man har ikke kunnet adskille de to faktoreres effekter. Ved at følge processen »til bunds« kan man hvis modellen er korrekt, få mål for begge faktorer. Et manuskript

til en fuld rapport er udarbejdet og der er lagt planer om forsøg der vil belyse modellen.

Sluttelig skal nævnes lidt om projektets relevans til atherosclerose forskning.

Arbejdet har vist at der i blodets vandfase findes aktiviteter af LCAT enzymets to substrater som alene er bestemt af stoffernes opløselighed i vand og deres molære fraktion i fedtpartiklerne. Da stoffernes vandopløseligheder er fysiske konstanter vil aktiviteterne variere fra serum til serum alene gennem deres molbrøk. Medens cholesterols molbrøk bestemmes kemisk er den nye mulighed der nu åbner sig at man ved at følge LCAT processen kan måle fraktionen af løst bundet lecithin. Da denne lecithinaktivitet tillige med kolesterolaktiviteten står i vekselvirkning med alle cellemembraner, hurtigst i nærheden af blodets fedtpartikler vil blodkarrenes cellebegrænsninger, intima, præges af disse aktiviteter. Dette kan tænkes at være en nøgle til forståelse af, hvorledes serums fedtpartikler kan give karforandringer som dem man finder ved mangel på LCAT. Det er almindeligt kendt at der ved befolkningsundersøgelser er fundet korrelation mellem relativt lavt HDL i serum og risiko for åreforkalkning. Mindre kendt er at der, ifølge et canadisk arbejde fra 1982, er en næsten fuldt så god korrelation med højt kolesterol/lecithin forhold (Eigil Bojesen, hospitalslaborant Aase Frederiksen).

Anden virksomhed:

Eigil Bojesen: Referent for Det lægevidenskabelige Forskningsråd.

Rejser:

Mogens Engelhardt har afholdt gæsteforelæsning ved MRC Institute of Molecular Biology, Cambridge.

Publikationer:

Bojesen, E., Bojesen, I.N.: Evaluation of the chemical parameters of four systems of radioimmunological assay. Scand. J. of Clin. and Lab. Invest 46, s. 1-17, Oxford 1986.

-, Bojesen, I.N.: The influence of renal papillary urea concentrations and of plasma vasopressin on the urinary prostaglandins E_2 and F_{2a} excretion in conscious rats in steady state of urine formation. Acta Physiologica Scandinavica 126, s. 279-88, Oxford 1986.

Eigil Bojesen

5. Proteinlaboratoriet

Historie:

Analyse af serumproteiner med elektroforetiske metoder påbegyndtes ved Københavns Universitet i 1949

initiativ af Niels Harboe, daværende assistent ved Institut for almen Patologi. Et voksende antal undersøgelser, bestilt og betalt af landets hospitaler, nødvendiggjorde ansættelse af flere medarbejdere ved Proteinlaboratoriet, som dette selvfinansierede laboratorium kom til at hedde. Laboratoriet havde til huse i kælderen til Institut for almen Patologi, Juliane Mariessvej 22. Her voksede et frugtbart videnskabeligt miljø op omkring Niels Harboe. I 1964 blev Proteinlaboratoriet et universitetsinstitut med et selvstændigt annum. I 1967 blev Proteinlaboratoriet overflyttet 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.

I 1986 har Proteinlaboratoriet øget sin forskningsaktivitet indenfor moderne bioteknologi. Således er fakultetets proteinsekvenator blevet overflyttet til Proteinlaboratoriet, ligesom der er blevet indrettet faciliteter for peptidsyntese.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 6,42 (universitetsansatte), 8,42 (fondsansatte o.a.).

Lektorer: O. J. Bjerrum, E. Bock, T. C. Bøg-Hansen. Adjunkt: T. Særmærk.

Kandidatstipendiater: O. C. Hansen, F. Hinnerfeldt, D. Linnemann.

Forskningsstipendiater o.a.: A. Gibson, P. Heegaard, N. Horn, H. Ipsen, J. Nedergaard Larsen, P. Lind, H. Løwenstein, O. Nybroe.

Scholarstip.: K. Edvardsen, J. Hald.

Spec.studerende: A.-M. Andersson, A. M. Damgaard, E. Frandsen, N. Frandsen, H. Gårdsvoll, C. Jacobsen, J. Sommer Knudsen, A. Lihme, H. Rohde, O. Vang.

Derudover er der 8 studenter på forskellige videnskabelige projekter.

TAP: Antal årsværk: 5,5 (universitetsansatte), 10,2 (elever o.a.), 6,9 (fondsansatte o.a.).

Universitetsansatte: I. V. Andersen, B. Bardenfleth, K. Bay, L. Cornali, B. Coskun, A. Dahm, L. Friberg, A. Giselsson, V. C. Hansen, U. Holm, P. Jensen, H. Johansen, K. P. Larsen, V. Larsen, H. Mortensen, L. Muir, H. Skov Nielsen, V. S. Nielsen, K. Olesen, A. M. Olsen, P. Pedersen, C. Schwarz, I. Svendstrup, B. Sørensen, J. Tullberg.

Fondsansatte: K. B. Billesbølle, L. Fink, M. F. Larsen, G. N. Hansen, B. Kristiansen, E. B. Sørensen, M. Fischer Larsen, B. Berg Pedersen.

Forskningsvirksomhed:

1. *Undersøgelser af effekterne af humant recombinant Interleukin 1 og fragmenter heraf på proteinsyntese og -glycosylering i*

et murint modelsystem og dets virkning på in vitro cellystemer

Projektet involverer kemisk syntese af peptider svarende til udvalgte sekvenser fra det humane interleukin 1 beta. Disse peptider bruges dels til produktion af epitop-specifikke polyclonale antistoffer, dels til tests for biologisk aktivitet, inhibering af nativt IL-1's biologiske aktivitet og til studier af den formodede IL-1-receptor. Målet er en afgrænsning af molekylets aktive strukturer, definition af receptorbindende strukturer, fremstilling af peptider eller anti-peptid-antistoffer til blokering af IL-1's biologiske aktivitet in vivo, fremstilling af antistoffer til direkte, epitop-specifik påvisning af bestemte molekylerne former af IL-1 in situ og generelt en forbedret definition af, hvilke af de mange effekter, der tilskrives dette molekyle, det i virkeligheden er involveret direkte eller indirekte i, og hvorledes mekanismerne for disse effekter er. Projektet omfatter metodeudvikling inden for solid-phase peptid-syntese (herunder specielt MAPS- og SMPs-teknikker), IL-1-assays, og glycosyleringskarakterisering (P. Heegaard).

2. *Biokemisk og immunologisk karakterisering af auto-antigener fra humane spermatozomembraner*

Projektets formål er at udføre basalforskning der kan føre til en betydelig forbedret behandling og diagnostik af barnløshed forårsaget af antistoffer mod proteiner på sædcelleoverfladen (sandsynligvis membranproteiner) såkaldt immunologisk infertilitet. Der ønskes en biokemisk og antistofbaseret karakterisering af de relevante membranproteiner, som identificeres v.h.a. sera fra infertile. Hos 62% af infertile mænd har vi fundet antistoffer mod sædcelleproteiner v.h.a. af de anvendte metoder, men uden korrelation til resultater opnået på samme materiale, ved klassiske metoder til bestemmelse af antistoffer med sædceller. Forekomsten af antistoffer mod sædceller vil yderligere blive undersøgt i sera fra par med uforklaret infertilitet, steriliserede mænd og forskellige aldersgrupper af normale bloddonorer. De relevante proteiner identificeres ved hjælp af »infertile« sera. De forsøges isoleret enten ved direkte udskæring efter at være blevet adskilt i gelelektroforese, eller ved affinitetskromatografi med poly- eller monoklonale antistoffer. Hvis vi opnår at isolere de relevante sædcelleproteiner, vil vejen være åben for diagnostiske tests med E-LISA teknik og behandling f.eks. i form af hyposensibilisering med de pågældende proteiner (Frank Ritz Hinnerfeldt).

2.1 *Membranproteiner fra blodceller*

Ved at benytte membranproteiner fra thrombocyter (blodplader), røde og hvide blodlegemer som modelsystemer, er en række immunkemiske teknikker blevet udviklet til karakterisering af sådanne proteiner. Således studeres i humane erythrocyter komplekser af

spektrin, ankyrin, bånd 3 og bånd 4.1. Komplekserne kan irreversibelt stabiliseres med konvalente peptidbindinger induceret af membranenzymet transglutaminase, der aktiveres af calcium. Kompleksets dannelse og nedbrydning undersøges. Den molekylære opbygning af celloeoverfladeenzymet acetylcholinesterase søges klarlagt. 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 monoklonale antistoffer. De i normalt serum cirkulerende autoantistoffer (senescent eller aldrings antistoffer) mod erythrocytmembran- og thrombocytmembranekomponenter undersøges. Fordelingen af blodtypeantigener mellem erythrocytmembraner og membranderiverede vesikler undersøges.

Humane thrombocyters overfladeantigener undersøges med henblik på receptorfunktion og variation ved visse knoglemarvssygdomme. Deres relationer og binding til endothelcelle membranproteiner undersøges. Overfladeantigener på hvide blodlegemer kortlægges og karakteriseres og søges relateret til blodsygdomme. En ny radioimmunoelktroforetisk metode er udviklet til at skelne mellem membranbundet og cytoplasmatisk immunoglobulin på leukæmiceller. Sekretion og nedbrydning af beta-2-mikroglobulin undersøges. Proteinforandringer i erythrocytmembraner hos uræmikere herunder specielt carbamylering undersøges (O.J. Bjerrum, O. Weis Bjerrum, D. Berild, S. Avnstrøm, H. Hasselbalch, N. H. H. Heegaard, T. Børsum, L. Lorand, M. Nissen, T. Plesner, J. Selmer).

2.2 Den antigene membranproteinstruktur hos humane spermatozoer

Visse former for ufrivillig sterilitet både hos mænd og kvinder skyldes tilstedeværelsen af specielle autoantistoffer i blod og vævsvæsker. Ved hjælp af sera fra sådanne patienter og immunblottingsteknikker er det lykkedes os at identificere 5 autoantigener i spermatozomembranen. Disse autoantigener søges molekylært karakteriseret med kemisk mærkning i 2D IEF-SDS-PAGE elektroforese, samt med lektiner, kaninantistoffer og monoklonale museantistoffer. Efter karakterisering vil de søges oprenset. Tilsvarende krydsreagerende antigener fra tyrespermatozoer undersøges som modelsystem. Sera fra infertile patienter undersøges løbende, og et prospektivt studium af immunblotting teknikken er etableret (J. F. Hinnerfeldt, J. Hald, O. J. Bjerrum).

2.3 Glucosetransportmolekylet

Ved hjælp af kaninantistoffer rejst mod renfremstillet glucosetransportør fra humane erythrocyter kan den tilsvarende transportør fra rottefedtceller identificeres

ved immunblotting og krydset immunelektroforese, hvorved molekylet kan karakteriseres og kvantiteres. Monoklonale antistoffer med erythrocyt transportør er fremstillet. Da disse krydsreagerer med nativ fedtcelle transportør kan immunohistologisk karakterisering foretages. Antistofferne benyttes også til ELISA bestemmelse og immunosorbent kromatografi. Fysiologiske og molekylære aspekter ved insulinstimulering undersøges (J. Vinten, O. J. Bjerrum, J. Tranum Jensen, P. Lundahl, J. Selmer).

2.4 Immunblotting

Efter adskillelse af proteinblandinger i geler kan disse overføres til nitrocellulose membraner. Til de således immobiliserede proteiner kan der bindes f.eks. antistoffer, hvis tilstedeværelse derefter fremkaldes med et enzymerkædet anti-antistof. Metoden kan anvendes til identifikation af specifikke antistoffer og til biomolekylær karakterisering af proteiner i komplekse blandinger, idet andre ligander end antistoffer også kan bindes. Metodologiske parametre undersøges systematisk: Electrotransfer, kvantitative aspekter, brug af guldkonjugerede antistoffer, kovalent binding til membraner, nativ immunblotting (O. J. Bjerrum, F. Hinnerfeldt, J. Hald, N. H. H. Heegaard).

2.5 Karakterisering og isolering af autoantigener fra humane spermatozoer

Sterilitet kan hos både mænd og kvinder være forårsaget af antistoffer mod spermatozoer. Antistofferne kan findes i blodbanen eller lokalt, i genital vejen. Ved hjælp af antistoffer fra disse immunoinfertile patienter og immunblotting teknikken, har vi forsøgt at identificere de relevante spermatozoantigener.

Spermatozoantigenerne, som må formodes at være membranproteiner, solubileres med detergent. Herefter adskilles proteinerne i SDS-PAGE og overføres til en nitrocellulose membran. Med en farvereaktion katalyseret af et enzymerkædet anti-antistof synliggøres de proteinbånd som har bundet patientens antistoffer. Foruden de humane spermatozoer har vi anvendt tyre ejakulater. Efter detergentsolubilisering af tyrespermatozoer fremkommer et yderst reproducerbart billede med ca. 25 bånd i SDS-PAGE.

Tyremodellen har været vigtig for fastlæggelse af forsøgsbetingelserne for den humane model, som ikke altid giver reproducerbare resultater. Vore undersøgelser tyder indtil nu på at visse membranproteiner er særligt immunogene, og derfor måske indtager en central rolle i patogenesen ved immunologisk infertilitet. I 23 af 37 sera fra vasovasostomerede (62 %) er fundet kraftig reaktion med detergentsolubilerede humane spermatozoproteiner, som sandsynligvis er membranproteiner. Antistofferne reagerede med proteiner i molekylvægtområdet 21-92 kd med kraftigst reaktion i områderne 32-36 kd, 50-58 kd, 60-67 kd, 84-87 kd og 92 kd. Ved anvendelse af detergentsolubilerede tyre

spermatozomembraner fandtes lignende resultater, med kraftig reaktion i 51 % af undersøgte sera (57). Her fandtes kraftig reaktion i molekyelvægtområderne 35-36 kd, 54-56 kd, 62-70 kd og 80 kd. at antigenerne virkelig stammer fra spermatozomembranen blev sandsynliggjort ved absorptionsforsøg med levende og detergentsolubiliserede tyre spermatozoer. Med levende spermatozoer kunne antistoffer mod 5 bånd, overført til en nitrocellulosemembran, absorberes. Ved at anvende detergentsolubiliserede tyre spermatozoer kunne næsten alt antistofreaktion bortabsorberes. Efter detergentsolubilisering af friske humane spermatozoer, fremkommer i SDS-PAGE, efter sølvfarvning af gelen, et billede med ca. 25 veldefinerede bånd, som kan reproducere. Det er lykkedes at skære flere af disse bånd ud af gelen, eluere fra gelstykkerne med selvkonstrueret elueringsapparat og applicere proteinerne på en ny SDS-PAGE gel uden væsentligt tab af antistofaffinitet. Med immunaffinitetskromatografi er humane serumproteiner blevet fjernet fra spermatozofrit human seminalplasma (fra vasectomerede), således at vi i SDS-PAGE billedet har kunnet identificere nogle bånd som spermatozospecifikke og andre som stammende fra seminalplasma. Næste skridt bliver at identificere hvilke som er membranproteiner. Hvorefter vejen ligger åben for isolering og yderligere karakterisering af de relevante spermatozomembranproteiner (F. R. Hinnerfeldt, O. J. Bjerrum, S. Hammen).

3. Molekylær Neurobiologi

Den neurobiologiske gruppe beskæftiger sig med karakterisering af celleadhæsionsmolekyler. Specielt interesserer vi os for celleadhæsionsmolekylerne NCAM (neural cell adhesion molecule), L1 og MAG (myelin associated glycoprotein) fra hjernevæv. Karakteriseringen foregår ved hjælp af biokemiske, cellebiologiske og molekylærbiologiske teknikker.

Molekylernes funktion og betydning for celle-celle genkendelse og organdannelse undersøges. Endvidere undersøges specifikke celleadhæsionsmolekylers betydning for kræftcellers evne til at metastasere.

3.1 L1 biosyntese

Celleadhæsionsmolekylet L1 findes på postmitotiske neuroner. Proteinets ses i helhjerne som tre polypeptider, hvoraf de to mindste formentlig derives fra det største. Vi har i år undersøgt biosyntesen af L1 i kulturer af føtale neuroner, samt ved in vitro translation af mikrosomer. Vi har fundet, at L1 syntetiseres som et 200 kd glykoprotein, der kotranslationelt indsættes i det endoplasmatiske reticulums membran og derefter sulfateres og fosforyleres. Dette polypeptid synes at nedbrydes delvis, og L1 optræder i plasmamembranen som de ovennævnte tre polypeptider. Immunkemisk identitet er blevet påvist mellem L1 og to andre proteiner, NILE (nerve growth factor-inducible large

external glycoprotein) og Ng-CAM (neuron-glia cell-adhæsionsmolekylet); begge disse proteiner er af betydning for fascikulation af axoner. Vi har i samarbejde med O. S. Jørgensen, Psykolemisk Institut, Rigshospitalet, påvist, at antistoffer mod L1 hæmmer fascikeldannelse i eksplantkulturer af sympatiske ganglier, og dermed har vi styrket formodningen, om at de tre proteiner er identiske (Elisabeth Bock, Ann Gibson, Dorte Linnemann, Ole Nybroe, Hanne Rohde).

3.2 Ektofosforylering

Celleoverfladen spiller en vigtig rolle for differentiering og celle-celle genkendelse, og specielt kan modulering af celleadhæsionsmolekyler antages at være vigtig for, at morfogenesen forløber på en velordnet måde. I de senere år er det blevet påvist, at celleoverfladeproteiner kan fosforyleres på deres ekstracellulære domæner af ATP-afhængige protein kinaser. Vi har vist, at antistoffer mod NCAM hæmmer ektofosforyleringen af adskillige højmolekylære overfladeproteiner i tumorellinien NG 108-15. Vi har ydermere resultater, der antyder, at NCAM selv er fosforyleret på molekylets ekstracellulære del. For øjeblikket foretages kontrolforsøg, som skal sandsynliggøre, at fosforyleringen virkelig sker ekstracellulært, ligesom vi er interesserede i at undersøge, om NCAM kan fungere som en proteinkinase ved ekstracellulær fosforylering. Forsøgene foregår i samarbejde med dr. Y. H. Ehrlich, University of Vermont, USA (Elisabeth Bock, Ole Nybroe).

3.3 NCAM og L1 under ontogenesen

Kravene til cellers adhæsive egenskaber ændres under ontogenesen. Således skal celleadhæsionsmolekyler under embryo- og organogenese mediere dynamiske funktioner som cellemigration og etablering af nye cellekontakter, mens funktionen senere i udviklingen mere består i en stabilisering af strukturer. Det er muligt, at forskellige adhæsionssystemer er virksomme dels i den dynamiske fase, dels i den mere statiske fase. Ligeledes er det tænkeligt, at der sker modifikationer af de enkelte celleadhæsionssystemer under udviklingen, således at systemet tilpasses varierende krav. NCAM er under stærk udviklingsmæssig kontrol m.h.t. mængde, polypeptidsammensætning, sulfatering og polysialylering. Visse af disse ændringer har kunnet relateres til en øget adhæsivitet. I forlængelse af tidligere studier har vi undersøgt ændringer i polypeptidsammensætningen af det færdigt modulerede protein. NCAM består af tre polypeptider, A, B og C. Vi har fundet, at den procentuelle mængde af C polypeptidet ligesom syntesen af C øges under præ- og tidlig postnatal udvikling hos rotte. Vi har tidligere fundet, at A og B er integrale membranproteiner, mens C er et perifert membranprotein, hvis membran-association øges med alderen. For at udbygge disse resultater har vi undersøgt NCAMs opløselighed i detergens og fundet,

at C under udviklingen bliver delvis uopløselige i non-ionisk detergens muligvis som tegn på en tilknytning til cytoskeletale komponenter eller ekstracellulærmatriks. Ekspressionen af NCAM er således udviklingsmæssigt reguleret. Da L1 er funktionelt beslægtet med NCAM, har vi indledt studier af L1 biosyntese og posttranslationelle modulationer under ontogenesen for at få et indblik i hvilke faktorer, der kan medvirke til en modulation af adhæsiviteten. Vi har fundet, at L1 biosyntesen falder i forhold til andre proteiner, samt at L1 sulfatering og fosforylering er udviklingsmæssigt reguleret (Elisabeth Bock, Klaus Edvardsen, Dorte Linnemann).

3.4 NCAM og L1 sekretion

Det har vist sig, at både NCAM og L1 findes i opløselige former. Vi har i år indledt undersøgelser af, hvorvidt der er tale om en ægte sekretion af proteinerne fra cellerne. Endvidere har vi påbegyndt en biosyntetisk, biokemisk og funktionel karakterisering af de opløselige former af celleadhæsionsmolekylerne (Elisabeth Bock, Klaus Edvardsen, Ann Gibson, Dorte Linnemann, Ole Nybroe).

3.5 Endocytose

Fundet af secernerede former af adhæsionsmolekylerne NCAM og L1 antydede at disse kunne tjene som ekstracellulære ligander, som formidlede adhæsion ved reaktion med cellegbundne receptorer. Da en sådan mekanisme ligner traditionel hormon/receptor interaktion, har vi undersøgt endocytose af secerneret NCAM. Vi har vist, at secerneret NCAM, i modsætning til de membranbundne former, findes i endocytiske vesikler (»coatede« mikrovesikler) fra helhjerne. Yderligere har vi vist, at monovalente Fab' fragmenter af antiNCAM antistoffer endocyteres af primærkulturer af neurale celler. Endocytosen er tids- og temperaturafhængig og tages som evidens for at selve den opløselige form af NCAM endocyteres. For øjeblikket er vi i færd med at oprense den opløselige form ved immunosorbent teknikker for at kunne fortsætte vore undersøgelser med den oprensede, opløselige form i stedet for med antistoffer mod denne. Arbejdet foregår i samarbejde med T. Særmark (Elisabeth Bock, Klaus Edvardsen, Ole Nybroe).

3.6 Kloning

Projektets formål er at identificere overflademolekyler af betydning for tumorcellers adhæsionsevne, migrationsegenskaber og metastaseringssevne. Vi forsøger at klonе cDNA for celleadhæsionsmolekylerne NCAM og L1 og ønsker at undersøge deres ekspression i normale og i tumorceller. Vi har i år forsøgt at fremstille cDNA biblioteker ud fra rottehjerne mRNA i vektoren lambda gt 11, men har ikke opnået en tilfredsstillende størrelse af bibliotekerne. Derfor har vi nu indkøbt et cDNA bibliotek fra mus'hjerne klonet i lambda gt 11.

Biblioteket screenes for øjeblikket immunologisk med antistoffer mod de relevante molekyler (Elisabeth Bock, Henrik Gårdsvoll, Ole Nybroe).

3.7 NCAM og L1 under metastasering

Tumorcellers adhæsivitet og migrationsegenskaber er af betydning i flere trin i metastaseringsprocessen. Vi har påbegyndt en undersøgelse af de specifikke celleadhæsionsmolekyler, NCAM og L1, i tumorceller med varierende metastaseringssevne. Vi indledte projektet med at undersøge ekspressionen af NCAM og L1 i en murin melanom cellelinie, B16, som findes i en lav- og en højmetastaserende variant. Begge proteiner syntetiseres i melanomcellerne, men biosyntesen og de posttranslationelle modulationer er ikke kvalitativt forskellige i tumorceller med lav versus høj metastaseringssevne. Vi er derfor gået over til tumorcellesystemer, hvor der er en kvalitativ forskel i metastaseringssevnen, d.v.s. hvor der findes ikke-metastaserende og metastaserende varianter. De foreløbige undersøgelser viser, at der i disse systemer er kvalitative forskelle i NCAM og L1 ekspressionen både m.h.t. mængde og polypeptidsammensætning. Den funktionelle betydning af disse forskelle undersøges p.t. (Anna-Maria Andersson, Elisabeth Bock, Anne-Marie Dalseg, Inge Larsen, Dorte Linnemann).

3.8 Proteinsekventering, peptidsyntese og fremstilling af peptid-antistoffer

Formålet med denne del af projektet er at bidrage til karakteriseringen af celleadhæsionsmolekyler ved a) delvis aminosyresekventering af celleadhæsionsmolekyler, b) syntese af peptider med sekvens svarende til udvalgte regioner i celleadhæsionsmolekyler, og c) fremstilling af antistoffer rettet mod de syntetiske peptider. De syntetiserede peptider og deres respektive antistoffer vil derefter kunne anvendes til undersøgelse af de pågældende proteinregioners betydning for molekylerne funktion. Efter N-terminal sekventering af NCAM fra rotte har vi i år syntetiseret et peptid med sekvens svarende til NCAMs yderste, N-terminale del, vi har fremstillet antistoffer mod peptidet, og vi undersøger for tiden peptidets og antistoffernes eventuelle effekt på celleadhæsion in vitro. Desuden har vi, på baggrund af en partiel cDNA sekvens for NCAM, syntetiseret et peptid med sekvens svarende til en region, som alene findes i det største af de tre NCAM polypeptider. Dette peptid vil gøre det muligt at fremstille et antistof, som specifikt er rettet mod denne NCAM komponent, og de enkelte NCAM polypeptidkæders funktionelle betydning vil dermed kunne undersøges. Endelig kan nævnes, at efter oprensning af cell-CAM 105, et celleadhæsionsmolekyle som findes på hepatocytter og visse epithelceller har bestemt dets N-terminale aminosyresekvens (30 trin), og vi er for tiden i gang med at syntetisere et peptid svarende til en del af denne sekvens (Elisabeth Bock, Ole C. Hansen, Claus Møller).

3.9 Proteinsekventering

Det lægevidenskabelige Fakultets proteinsekventeringsudstyr har gennem året været i drift på Institut for biokemisk Genetik, jævnfør en samarbejdsaftale for 1985 og 1986 mellem Proteinlaboratoriet og Institut for biokemisk Genetik. I november blev udstyret flyttet til Proteinlaboratoriet, hvor det fortsat vil kunne anvendes i samarbejde med interesserede forskere ved fakultetet. De forholdsvis høje driftsudgifter til gasfase-sekventator og HPLC-anlæg er i 1986 blevet dækket af en bevilling af SLF på 100.000 kr., og samme beløb er afsat af rådet for 1987 og 1988 (O. C. Hansen).

4. Downstream Processing

Den bioteknologiske gruppe har arbejdet med downstream processer og molekylære studier af proteiner. Med henblik på renfremstilling, studium og anvendelse af proteiner og andre molekyler (antigener, vacciner, molekylære probes, antistoffer og enzymer) har der været arbejdet med følgende bioteknologiske processer: Affinitetschromatografi med immobiliserede gruppe-specifikke og mono-specifikke ligander, samt nye principper til oprensning af antistoffer, så som thiophil adsorption. Immunsorption med såvel oprensede antigener og antistoffer fremstillet ved konventionelle metoder (monoklonale og polyklonale antistoffer) mod naturlige antigener. Membranteknikker med nye medier til oprensning og koncentrerings såvel som modifikation med enzymer immobiliserede på membraner. Immobilisering på bære-matricer af antistoffer, antigener, enzymer, og andre ligander. Der studeres nye alternative bære-matricer bl.a. med henblik på deres anvendelse upstream, i peptidsyntese og i bioreaktorer.

4.1 Immunglobulinerne er et centralt emne og i vore bioteknologiske undersøgelser over deres egenskaber og anvendelse, er vi nu i gang med at anvende affinitetssystemer for at finde nye specifikke metoder til oprensning og immobilisering af antistoffer direkte fra serum og ascites-væske med henblik på deres anvendelse i kliniske metoder. Projektets baggrund er analytiske studier af den molekylære variation af immunglobulinerne og de molekylære ændringer af akutfasens glycoproteiner, som vi har arbejdet med tidligere. I disse studier har vi benyttet antistoffer og lectiner til en detaljeret beskrivelse af individuelle molekylers karakteristika, og vi har benyttet os af analytiske systemer med elektroforese i agarose. Disse systemer er blevet suppleret med andre analytiske systemer, bl.a. med blotting og med ELISA til måling af aktivt lectin og med præparative affinitetssystemer. Vi har specielt arbejdet med immobiliseringsproblematikken og har brugt immunglobuliner og lectiner som modelsystemer. Vi har gjort rede for en ejendommelig selektivitet, idet divinylsulfon-aktiveret gel reagerer specifikt

med immunglobuliner. Denne selektivitet udtrykkes i immobiliseringstrinet. Vi har bl.a. undersøgt selektiviteten som funktion af mængden af proteiner pr. enhed af gel, og vi har belyst andre parametre såsom gel-type og gel-matrice, koblingsbetingelser, serum fra nogle meget anvendte dyr (kanin, mus og ged). Desuden har vi udført systematiske undersøgelser over kobling af immunglobulin direkte fra ascites-væske. Formålet med disse bioteknologiske undersøgelser har været at kunne angive en simpel måde til direkte fremstilling af immunglobuliner og immunsorbenter. Reaktionen med divinylsulfon-aktiveret gel beskrives som covalent oprensning af immunglobulin.

4.2 Som oprensningsmedium for immunglobuliner indtager Protein A en interessant position, men p.g.a. den begrænsede reaktion med visse immunglobuliner, efterlyses alternativer. Et sådant kunne vel vise sig at være mercaptoethanolderivatet af divinylsulfonaktiveret gel, også kaldet »T-gel«. Vi har undersøgt nu T-gelen efter samme skema som for immobilisering på divinylsulfon-aktiveret gel, for at belyse dens potentiale som absorbent for specifik separation af immunglobuliner. Reaktionen med T-gelen beskrives som non-covalent oprensning af immunglobulin. Vi har fundet at T-gelen binder og frigør proteiner ved forskellige salt-koncentrationer.

4.3 En anden spændende angrebsvinkel for non-covalent oprensning af immunglobulin er reaktionen med et specifikt lectin. »Jacalin« fra *Artocarpus* (jackfrugt) har i modsætning til alle andre kendte lectiner vist sig at være overordentlig specifikt for en bestemt immunglobulin subklasse, nemlig IgA-1. Oprensningen af IgA-1 er under undersøgelse med jacalin, og vi sammenligner forskellige jackfruitlectiner og deres potential som separationsmedium. Ved en kombination med immunsorption med anti IgA kan der fremstilles rent IgA-1, og rent IgA-2. Yderligere har vist at der kan fremstilles rent IgD, og til histokemisk brug har vi derivatiseret jacalin med FITC og HRP.

4.4 Følgende proteinkemiske problemstilling er blevet bearbejdet: Under patologiske tilstande hos mennesker stiger serumkoncentrationen af akut-fase proteinerne og der sker en ændring af deres kulhydratsammensætning, udtrykt gennem mikroheterogeniteten. Vi har tidligere udviklet en metode til at studere glycoproteineres mikroheterogenitet mht. specifikke sukkergrupper. Ved en sådan krydset affinitetsimmuno-elektroforese opdeles et glycoprotein i forskellige præcipitationsfraktioner afhængigt af disses binding til lectiner. Lektinet concanavalin A binder sig således til alfa-mannosylgrupper i glycoproteineres sukkergel.

4.5 I en undersøgelse af lektin-fraktioneret orosomucoid, alfa-1-antitrypsin, alfa-1-chymotrypsin og ceru-

loplasmin præcipitationsmønster ved krydset affinitetsimmunelektroforese vises dette at være forskelligt ved maligne såvel som non-maligne sygdomme. Grundlaget for projektet er således en hypotese om, at visse serumproteins lektinfraktionerede præcipitationsmønster er mere specifikt korreleret til cancersygdom end blot disse serumproteins totalkoncentrationer.

4.6 Mikroheterogeniteten af orosomucoid før og efter operativ fjernelse af colontumorer viser distinkte forskelle. Effekten af operationen var ens i 32 undersøgte cancer-patienter, d.v.s. en øgning af den stærkt conA-reaktive type af orosomucoid dag 4. På dag 11 var forøgelsen af orosomucoid jævnt fordelt på alle mikroheterogenitetstyper af orosomucoid, svarende til et relativt fald i den stærkt conA-reaktive type fra 7.1 uM på dag 4 til 5.9 uM på dag 11. Det er således tydeligt, at operationen provokerede en akut-fase-reaktion, der er tydelig forskellig fra mikroheterogenitetsmønsteret ved kroniske betændelsestilstande i det samme organ. Vi kender ikke mekanismen, der er ansvarlig for de observerede mikroheterogenitetstilstande i serum glycoproteinerne, men vore forsøg antyder, at den er forskellig fra den mekanisme der regulerer totalmængden af et givet protein.

4.7 Molekylært udtrykt, finder vi en øgning af biantennært kulhydrat i de nævnte forsøg, og samme biantennære kulhydrat blev også fundet ved testikel-cancer. Da kulhydratstrukturen er bestemmende for proteinmolekylernes metabolisme, kan en preferentiell cellulær optagelse af visse mikroheterogenitetstyper således være den determinerende faktor i udtrykket af variationen.

4.8 I et samarbejde med Biotechnologisk Institut på DTH udvikles downstream processer i forbindelse med projekter støttet af Mønsted Fonden (lectiner og HRP). I et samarbejde med Kem-En-Tec I/S udvikles affinitetsmatricer og andre biotechnologiske reagenser og elektroforetisk udstyr, og i samarbejde med Patologisk afdeling på Bispebjerg Hospital og Rigshospitalets Øjenpatologiske afdeling afprøves og beskrives lectiners histokemiske anvendelser (Allan Lihme, J. Prause, A. M. Damgaard, K. Porsdal Poulsen, Jens Sommer Knudsen, Chr. Nolsø, Niels Frandsen, O. Vang, J. E. Stig Hansen, K. P. Larsen, J. Breborowicz, D. Breborowicz, U. Engel, C. Schäfer Nielsen, T. C. Bøg-Hansen).

5. Endocytosis membranbiologi

Optagelse af receptorer for hormoner og vækstfaktorer fra celleoverfladen (endocytose) har været kendt længe, men de faktorer der kontrollerer denne proces er ukendt ligesom processens mekanisme. Ved Protein-

laboratoriet udføres en række projekter med sigte på at belyse, hvorledes receptorerne fjernes fra celleoverfladen og hvilke faktorer der regulerer denne proces (Torben Særmark, Carsten Jacobsen, Niels Mogenssen, Phillip Larsen, Rene Schwartz).

5.1 Neutronsprædningsundersøgelser (SANS) af Clathrin polymerisering

Coatede mikrovæsikler er en membrantype som regulerer antallet af hormonerceptorer på cellers overflade (endocytose) og dermed deres følsomhed for hormoner. Selvom disse vesikler er blevet karakteriseret biokemisk så kender man ikke de kræfter der leder til deres dannelse fra celleoverfladens inderside. Disse vesikler består af en membran omgivet af en polyeder af et protein kaldet Clathrin. Dette protein kan dissocieres fra membranen ved forskellige biokemiske manipulationer, og man formoder at det er involveret i dannelsen af vesiklen. Hvorledes dette sker er ukendt, men en karakteristisk egenskab er proteinets evne til at polymerisere til et netværk af pentagoner og hexagoner der danner en kugleform.

Ved hjælp af neutronsprædning undersøger vi formen af Clathrin og de strukturer der dannes af det, samt dets interaktion med membranen (Torben Særmark og J. Kjems, Risø).

5.2 Receptormedieret endocytose i adenohipofyse celler

Optagelse af receptorer for Væksthormon Frigørelsesfaktor (GFR) og Corticotropin frigørelsesfaktor (CRF) samt neuropeptiderne VIP og Substans P finder sted i adenohipofysens celler. For at belyse denne optagelses regulation undersøges (1) betydningen af intracellulære regulatorer (second messengers) (2) acyleringsprocesser og (3) egenskaber ved liganden. Vi har kunnet vise at stimulation af CRF receptoren øger endocytosen af en ellers helt uafhængig receptor, vasopressin receptoren uden at dette kan tilskrives en generel effekt på membranomsætning. Vi forsøger nu at finde det intracellulære signal der formidler denne effekt, idet vi undersøger effekten af stoffer der influerer omsætningen af intracellulære signalmolekyler som cyclisk AMP, phosphoinositol og calcium.

For GRF receptorens vedkommende har vi kunnet vise at stoffer der hæmmer det intracellulære signalmolekyle Calmodulin også hæmmer endocytosen af GFR. Vi har tidligere vist at Calmodulin findes bundet til coatede mikrovæsikler, en vesikeltype involveret i endocytose. Vi forsøger nu at vise at disse effekter afspejles i cellernes følsomhed for GFR. I samarbejde med Jens Damsgård og Morten Møller, Panum Institut (MAI B) undersøger vi effekten af inhibitorer af de såkaldte »G-binding proteins« på endocytosen af neuropeptiderne Substans P og VIP (Niels Mogenssen, Philip Larsen, Torben Særmark, Rene Schwartz).

5.3 *Peptidsyntese: Struktur-funktionsundersøgelser af hormoners vikiningsmekanisme*

Et væsentligt element i gruppens arbejde er syntetisk fremstilling af hormon analoger til brug for de ovenfor beskrevne receptor studier. Formålet med sådanne syntetiske efterligninger af naturlige hormoner er at kunne mærke disse radioaktivt uden tab af biologisk aktivitet.

For sådanne mærkninger er efterligninger oftest bedre end de naturlige hormoner, idet man kan udskifte visse aminosyrer for at dirigere den radioaktive mærkning til områder af molekylet, hvor den ikke vil interferere med den biologiske aktivitet. For eksempel er den fremstillede GRF analog modificeret i pos. 1 og 27 for at undgå uønskede ioderinger og oxidative ændringer under den radioaktive mærkning.

Et specielt problem er de oxideringer der ofte sker ved de metoder man bruger til radioaktiv mærkning. Vi forsøger at bestemme de faktorer der bestemmer oxideringer i hormonet Neuropeptid Y. Arbejdet udføres i samarbejde med Henrik Bohr (DTH) og Thue Schwartz, Rigshospitalet (T. Særmark).

5.4 *Transferrinreceptoren: Model for den biologiske betydning af fedtsyreindbygning i membranproteiner*

Transferrin receptoren tilhører en gruppe af membranproteiner der er karakteriseret ved en covalent indbygning af fedtsyrer i deres struktur (acylering). Betydning af denne indbygning er ukendt, men der er holdepunkter for at fedtsyreindbygningen har betydning for den cellulære lokalisering af disse membranproteiner. Ved hjælp af syntetiske peptider bygget over det sted i transferrinreceptoren hvor indbygningen af fedtsyren finder sted søger vi dels at udvikle et assay for disse acyleringsprocesser, og dels at udvikle antistoffer der kan genkende receptoren i acylerede og ikke-acylerede former. Målet er at kunne fastlægge den cellulære lokalisering af acylerede og ikke-acylerede former. Specielt er vi interesserede i acyleringens betydning for endocytosen af denne receptor (Carsten Jacobsen, Torben Særmark og A. Magee, National Institute for Medical Research).

5.5 *Peptidsyntese: Fremstilling af epitopspecifikke antistoffer*

Ved at fremstille syntetiske efterligninger af dele af et større proteins aminosyresekvens og bruge disse til immuniseringer kan man fremstille antistoffer mod meget veldefinerede dele af et proteins struktur. Vi udnytter sådanne antistoffer til at udvikle målemetoder for enzymatiske ændringer i et proteins struktur (post-translationelle modifikationer). En sådan ændring er covalent indbygning af fedtsyrer i proteiners struktur (acylering).

For at kunne udvikle et simpelt assay for de enzymer der udfører acylering af membran proteiner har vi syntetiseret den såkaldte gagsekvens fra Abelson vi-

rus. Ved hjælp af dette peptid forsøger vi at udvikle et assay for acyleringsprocesser. Vi vil gennemføre en systematisk variation af denne sekvens i håb om at kunne bestemme en consensussekvens nødvendig for acylering af proteiner. Assayet bygger på antistoffer mod peptidet i dets acylerede form. Dels ved hjælp af disse antistoffer og dels ved hjælp af antistoffer mod det acylerede sted i transferrin receptoren (epitopspecifikke antistoffer) håber vi at kunne karakterisere det (de) enzym der er involveret i acylering i celler.

I samarbejde med en gruppe svenske forskere (R. Håkansson, Lund) fremstiller vi antistoffer mod veldefinerede områder af hormonet gastrin for at kunne detektere og måle modificerede former af dette (Carsten Jacobsen, Torben Særmark og A. Magee, National Institute for Medical Research).

6. *Allergene proteiner undersøges med henblik på en forbedret diagnostik og terapi af allergiske sygdomme*

6.1 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 afprøvninger 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:

6.1.1 Opstilling af radioimmunkemiske og enzymimmunkemiske teknikker til bestemmelse af (IgG-subklasse) antistoffer hos allergiske patienter under hyposensibiliseringsbehandling.

6.1.2 Oprensning af allergener fra mikrosvampene *Alternaria* og *Cladosporium*, husstøvmiderne *Dermatophagoides microseras* og *farinae*, el-, hassel-, tagrør- og gråbynkepollen, samt fra kakerlakker.

6.1.3 Epitopmapning af major-allergenerne fra husstøvmiderne *D. pteronyssinus*, *D. farinae* og *D. microseras* og af majorallergenerne fra el-, birk- og hasselpollen.

6.1.4 Fremstilling af monoklonale antistoffer mod major-allergener med henblik på studiet af diversiteter af patienters epitopspecifikke immunrespons.

6.1.5 Sekventering af major-allergener fra birkepollen, ellepollen, *D. pteronyssinus*, *D. microseras* og *D. farinae*.

6.1.6 Husstøvmide-allergiske patienters kliniske respons på behandling med ekstrakter af henholdsvis mide-helkultur og mide kroppe. Kortlægning af forekomster af tre husstøvmide-arter (*D. pteronyssinus*, *D. farinae*, *D. microseras*) med allerede opstillede enzym-immunkemiske teknikker (ELISA).

6.1.7 Karakterisering af artspecifik sensibilisering hos husstøvmide-allergiske patienter (H. Løwenstein, P. Lind, N. Horn, F. Matthiesen).

6.2 Mælkeallergi og produktion af et hypoallergent fødemiddel til spædbørn

Projektet er organiseret som et tværfagligt samarbejde mellem professor, dr.agro. E. G. Samuelsson og cand.-scient. Otto Poulsen, Mejeriafdelingen, den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole, overlæge, dr.med. Ole Osterballe, Børneambulatoriet, Viborg Sygehus, 1. res. læge Arne Høst, Odense Sygehus, og Henning Løwenstein og Jørgen Nedergaard Larsen, Proteinlaboratoriet.

Mælkeproteiner er blevet hydrolyseret under forskellige betingelser. Molekylvægtsfordelingen af de fremkomne peptider er blevet undersøgt. Metodeudvikling til bestemmelse af disse peptiders antigenicitet, samt til måling af mælkeallergiske patienters antistoftitre med mælkeproteiner er igang. Klinisk pilot studium på fremstillet hypoallergent mælkeprodukt er heldigt udført (H. Løwenstein, J. N. Larsen).

6.3 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 allergenektakt standarder, at anbefale metoder, der er velegnede til kontrol af allergenektaktrakter, samt at angive internationale arbitrære enheder for allergenektaktrakter. Arbejdet sker som et samarbejde mellem nationale kontrolmyndigheder, allergenektaktproducenter, kliniske allergologer og allergenektaktspecialister. Proteinlaboratoriet er det internationale koordineringscenter for disse standardiseringsbestræbelser. De fem første standarder er nu accepteret af WHO (Timote pollen, Ragweed pollen, husstøvmide – *Dermatophagoides pteronyssinus*, birkepollen og hundehår og skæl) (H. Løwenstein, J. N. Larsen).

Administrativt arbejde:

Ole J. Bjerrum har været formand for Biokemisk Forening til 10/10-86 og er næstformand i Skandinavisk Elektrofotese Forening og medlem af bestyrelsen for International Electrophoresis Society, medlem af Dansk Nationalkomite for Biokemi. Ole J. Bjerrum har været officiel opponent ved Frank Espersens disputats: Interactions between human plasma proteins and cell

wall components of staphylococci anreus. Ole J. Bjerrum er medlem af udvalget for samarbejde mellem det lægevidenskabelige hovedområde og erhvervslivet og medlem af arbejdsgruppen vedrørende universitetets forskeruddannelse.

Elisabeth Bock er medlem af Statens lægevidenskabelige Forskningsråd. Elisabeth Bock har været officiel opponent ved E. Michael Danielsen's disputats: Biosynthesis of intestinal microvillar proteins. Forsvaret fandt sted den 10. oktober. Elisabeth Bock har endvidere bedømt licentiaafhandling af Ole Nybroe: Biosyntetiske og membrantopografiske undersøgelser af det neurale celleadhæsiionsmolekyle (N-CAM). Endelig har hun bedømt Lars Rosengren's ansøgning om docentur i histologi ved Gøteborgs Universitet, Det medicinske Fakultet.

Elisabeth Bock har været medlem af programkomiteen for det 6. internationale møde for European Society for Neurochemistry, Prag 1.-6./9.

T. C. Bøg-Hansen er medlem af redaktionskomiteen for BIOSCIENCE.

Postgraduat virksomhed:

Ole J. Bjerrum har for Det lægevidenskabelige Fakultets forskningsudvalg afholdt Postgraduat kursus i teoretisk humoral immunologi i sept.-okt. 1986. Ole J. Bjerrum har for Det lægevidenskabelige Fakultets forskningsudvalg afholdt Postgraduat kursus på Proteinlaboratoriet i praktisk humoral immunologi i perioden 24/11-28/11 1986 med deltagelse af bl.a. E. Bock, T. C. Bøg-Hansen, Peter Heegaard, F. Hinnerfeldt, Henrik Ipsen, A. Lihme og Peter Lind fra Proteinlaboratoriet som lærere. Ole J. Bjerrum har arrangeret et eftermiddagssymposium i Biokemisk Forenings serie: Nogle for Biokemien Nyttige Teknikker: Mikroskopiske Teknikker.

T. C. Bøg-Hansen har arrangeret et internationalt postgraduat kursus i fraktionering og analyse af proteiner med deltagelse af bl.a. A. Lihme og P. Heegaard fra Proteinlaboratoriet som lærere ved Centro Investigaciones Biológicas, La Paz, Mexico. T. C. Bøg-Hansen har arrangeret et eftermiddags-symposium i Biokemisk Forenings serie: Nogle for Biokemien nyttige Teknikker: Konjugering og Immobilisering af Proteiner.

Udgivervirksomhed m.v.:

Ole J. Bjerrum er redaktør ved Electrophoresis og Journal of Biochemical and Biophysical Methods.

Elisabeth Bock er deputy chief editor ved Journal of Neurochemistry og medredaktør af Ugeskrift for Læger. T. C. Bøg-Hansen er senior-editor af »Lectins, Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry».

Gæster og rejser:

Dr. G. Adams, Stuttgart, fra 15. sept.-25. okt.

Dr. D. Breborowicz fra 1.-22. dec. og dr. J. Breboro-

wicz fra 22. sep.-12 okt., begge afdelingen for Patologi, Det medicinske Akademi, Poznan, Polen.

Dr. Tone Børsum, Institut for kirurgisk forskning, Rikshospitalet, Oslo.

P. M. James, Kings College, London, i april.

A. Magee, i aug. og R. Clark, jan.-feb., National Institute for Medical Research, London.

Dr. Angelo R. Massaro, Istituto di Clinica delle Malattie Nervose e Mentali, Roma, fra 13. januar til 7. februar.

Ole J. Bjerrum har forelæst ved Mikrobiologiska institutionen, Göteborg Universitet marts 1986 og har været foredragsholder ved Electrophoresis '86, London september og Electrophoresis Forum '86, München oktober 1986.

Elisabeth Bock har i samarbejde med dr. Michel Weber, Toulouse, arrangeret en workshop: Cell recognition and neuronal choices in neurogenesis ved det 6. internationale møde for European Society for Neurochemistry, Prag 1-7 september. Elisabeth Bock har været inviteret foredragsholder ved XVI Linderstrøm Lang conference, Helsinki Finland, 19.-23. juli. Endvidere har Elisabeth Bock været inviteret foredragsholder ved workshop on CSF ved det 6. internationale møde af European Society for Neurochemistry Prag 1-7 september: Measurement of the neural cell adhesion molecule (N-CAM) and the glial fibrillary acidic protein (GFAP) in CSF. Elisabeth Bock har været inviteret foredragsholder ved CSF Centennial Meeting London, 14. november: Determination of the brain proteins N-CAM and GFAP in cerebrospinal fluid.

T. C. Bøg-Hansen har efter invitation forelæst på Department of Biology, Centro des Investigaciones Biologicas, La Paz, Mexico; på center for Advanced Studies, Mexico City, Mexico; på Det medicinske Fakultet, Universidad Nacional Autonoma de Mexico, Mexico City, Mexico; på 2e Colloque Européen Sur les Technologies de Purification des Proteines, Nancy, Frankrig, og har været moderator for en rundbordsdiskussion ved samme kongres.

Nina Horn, har deltaget i følgende møder: XVII Annual Meeting of the Scandinavian Society for Immunology og II Summer School in Monoclonal Antibodies.

Henning Løwenstein, har deltaget i følgende møder: American Academy of Allergy and Immunology; 42nd Annual meeting i New Orleans, USA, fra den 21.-26/3-86. 16th Symposium of the Colligium International Allergologicum i Göteborg, Sverige, fra den 17.-21./8-86. Sonderseminar Allergologie, i Münster, BDR, den 29/11-86. XIIIth European Congress of Allergy and Clinical Immunology, Budapest, Ungarn fra 5-10/5-86 og WHO-møde, Geneve, Schweiz 30/11-3/12-86.

Torben Særmark, har gæsteforelæst på Queen Elizabeth College, London.

Arrangør af internationalt møde:

T. C. Bøg-Hansen har sammen med J. L. Ochoa, La Paz, Mexico afholdt det 8. internationale lectin-møde: »Interlec 8«.

Publikationer:

Andersen, N., Særmark, T., Vilhardt, H.: Characterization of in vitro processing in intact secretory granules of an intermediate from the biosynthesis of vasopressin. *Neuroscience Letters* 22, s. 566, England 1985.

Bjerrum, O.J., Schäfer-Nielsen, C.: Buffer systems and transfer parameters for semi-dry electroblotting with a horizontal apparatus. *Electrophoresis '86*, M. J. Dunn (ed), s. 315-27, Weinheim 1986.

Bøg-Hansen, T.C., Driessche, E.v.: *Lectins, Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry*. Vol. 5. Berlin 1986, 704 s.

Børsum, T., Bjerrum, O.J.: Electrophoretic migration velocity of amphiphilic proteins increases with decreasing Triton X-100 concentration: A new characteristic for their identification. *Electrophoresis* 7, s. 197-203, Weinheim 1986.

Caron, M., Joubert, R., Bøg-Hansen, T.C.: Determination of the dissociation constant for the Fibronectin-Heparin complex and the microheterogeneity of Fibronectin. *Lectins, Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry*. Vol. 5., T. C. Bøg-Hansen, E. van Driessche (eds), s. 631-35, Berlin 1986.

Christoffersen, M.R., Christoffersen, J., Ibsen, P., Ipsen, H.H.: Adsorption of Ovalbumin on calcium hydroxyapatite crystals. *Colloids and Surfaces* 18, s. 1-8, Amsterdam 1986.

Damgaard, A.M., Heegaard, P.M.H., Hansen, J.E.S., Bøg-Hansen, T.C.: The microheterogeneity of the acute phase reactant alpha-1-antichymotrypsin in testicular and colorectal cancer. *Protides of the Biological Fluids* vol 34, Peeters, H. (ed), s. 449-52, Oxford 1986.

Ehrlich, Y.H., Davis, T.B., Bock, E., Kornecki, E., Lenix, R.H.: ECTO-protein kinase activity on the external surface of intact neural cells. *Nature* 320, s. 67-70, London 1986.

Hald, J., Vinten, J., Bjerrum, O.J.: Quantitative aspects of immunoblotting employing alkaline phosphatase conjugated secondary antibodies. *Elektrophoresisforum '86*, B. J. Radola, s. 66-79, München 1986.

Halken, P., Bøg-Hansen, T.C., Prause, J.U.: Human tear glycoproteins. SDS-GEL electrophoresis, blotting and lectin binding. *Lectins* Vol. V., T. C. Bøg-Hansen, E. van Driessche, s. 609-15, Berlin, New York 1986.

-, Prause, J.U., Bøg-Hansen, T.C.: SDS-polyacrylamide gel electrophoresis, blotting and lectin visualization of human tear glycoproteins. A simple and sensitive method for characterization of glycoprote-

- ins in biological fluids. *Lectins, Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry*. Vol. 5., T. C. Bøg-Hansen, E. van Driessche (eds), s. 609-15, Berlin 1986.
- Hansen, J.E.S., Jensen, S.P., Nørgaard-Pedersen, B., Bøg-Hansen, T.C.: Electrophoretic analysis of the glycan microheterogeneity of orosomucoid in cancer and inflammation. *Electrophoresis* 7, s. 180-83, Weinheim 1986.
- Heegaard, P., Bøg-Hansen, T.C.: Immuno-electrophoretic methods. *Analytical Gel Electrophoresis of Proteins*, M. J. Dunn (ed.), s. 262-311, London 1986.
- Heegaard, P.M.H., Bøg-Hansen, T.C.: Transferrin and alpha-2-macroglobulin-1 are circulating acute phase reactants in the mouse. Marker proteins in inflammation. Vol. 3, J. Bienvenu, P. Laurant (eds), s. 275-92, Berlin 1986.
- , Bendtzen, K.: Mouse acute-phase proteins: Induction by recombinant human interleukin 1. *Prot. Biol. Fluids* 34, s. 239-42, 1986.
- Horn, N.: Genetic Epidemiology of Menkes Disease. *Genet. Epidemiol.*, nr. 3, s. 225-30, USA 1986.
- , Tønnesen, T., Müller-Schauenburg, G., Damsgaard, E.: Copper measurement in a muscle-biopsy. Another possible method for diagnosis of Menkes disease. *Clin. Genet.* nr. 29, s. 258-61, USA 1986.
- Lihme, A., Nielsen, C.S., Larsen, K.P., Müller, K.G., Bøg-Hansen, T.C.: Divinylsulfone activated agarose forms stable and non-leaking affinity matrices following immobilization of immunoglobulins and other proteins. *J. Chromatography* 376, s. 299-305, 1986.
- Lind, P.: Demonstration of Close Physicochemical Similarity and Partial Immunochemical Identity between the Major Allergen Dp42, of the House Dust Mite, *D. pteronyssinus* and Corresponding Antigens of *D. farinae* (Df6) and *D. microceras* (Dm6). *Int. Archs. Allergy appl. Immunol* 79, s. 60-65, Basel 1986.
- , Enzyme-linked Immunosorbent Assay for Determination of Major Excrement Allergens of House Dust Mite Species *D. pteronyssinus*, *D. Farinae* and *D. microceras*. *Allergy* nr. 41, s. 442-51, Danmark 1986.
- , Mosbech, H.: Collection of House Dust for Analysis of Mite Allergens. *Allergy* nr. 41, s. 373-78, Danmark 1986.
- Linnemann, D., Bock, E.: A developmental study of detergent solubility and polypeptide composition of the neural cell adhesion molecule. *Dev. Neurosci.* 8, s. 24-30, Basel 1986.
- Løwenstein, H.: Standardization of Allergenic Extracts. *New Trends in Allergy, BDR* 1986.
- , Allergen Standardization. In: *The Proceedings of the XII. International Congress of Allergology and Clinical Immunology*. J. Allergy. Elin. Immunol., s. 299-303, USA 1986.
- , Allergen Standardization for Clinical Investigation. *Allergy Today* nr. 5, s. 58-59, England 1986.
- , Svejgaard, E.: *Trichophyton rubrum* specific IgE in serum from patients with chronic *T. rubrum* infection demonstrated by Crossed Radioimmuno-electrophoresis. *Contact. Derm. Acta Dermatoven.*, suppl. 120, s. 72-75, Stockholm 1986.
- , Gjessing, B., Østerballe, O., Schwartz, B., Wahn, U.: Allergen specific IgE antibodies against antigen components in cows milk and milk substitutes. *Allergy* nr. 41, s. 51-56, København 1986.
- , Sundin, B., Lilja, C., Graff-Lonnevig, V., Hedlin, G., Heilborn, H., Norrind, K., Pegelow, K.-O.: Immunotherapy with partially purified and standardized animal dander extracts. I. Clinical results from a double blind study on patients with animal dander asthma. *J. Allergy. Clin. Immunol.* nr. 77, s. 478-97, USA 1986.
- , Graff-Lonnevig, V., Hedlin, G.: Immunotherapy with Cat and Dog Dander Extracts. III. Allergen-specific Ig-responses in a 1-year double blind placebo study. *J. Allergy Clin. Immunol.* nr. 77, s. 497-505, USA 1986.
- , Østerballe, O.: Standardized Grass Pollen Extracts. *Clin. Reviews in Allergy* nr. 4, s. 405-23, USA 1986.
- , Marsh, D.G., Goodfriend, L., King, T.-P., Platts-Mills, T.A.E.: Allergen nomenclature. *Bull. of the W.H.O.* nr. 64 (5), s. 767-70, Schweiz 1986.
- , Gravesen, S., Larsen, L., Lind, P., Schwartz, B.: Indoor Allergens (House dust Mites, Pets, etc.) *J. Allergy. Clin. Immunol.* nr. 78, s. 1035-39, USA 1986.
- Norén, O., Sjøstrøm, H., Cowell, G.M., Tranum-Jensen, J., Hansen, O.C., Welinder, K.G.: Pig intestinal microvillar maltase-glucoamylase. Structure and membrane insertion. *J. Biol. Chem.* 261, s. 12306-09, Baltimore, USA 1986.
- Norn, S., Skov, P.S., Jensen, C., Espersen, F., Bøg-Hansen, T.C., Kock, C., Permin, H.: Lectin-Mediated Reactions in Bacterial Histamine Release: A New Mechanism in Bronchial Asthma. *Drug receptors and dynamic processen. Alfred Benzon Symposium* 22, J.S. Skov A. Geisler, S. Norn (eds), s. 228-41, København 1986.
- Nybroe, O., Gibson, A., Møller, C.J., Rohde, H., Dahlin, J., Bock, E.: Expression of N-CAM polypeptides in neurons. *Neurochem. Int.* 9, s. 539-44, England 1986.
- Nybroe, O., Edvardsen, K.: Den molekylære baggrund for celleadhæsiønsfænomener. *Nordisk Medicin* Vol. 101, s. 313-16, Danmark 1986.
- Scopsi, L., Bock, E., Larsson, L.: Monoclonal antibody immunocytochemistry: novel method extending usefulness of monoclonal antibodies for antigen vi-

- sualization. *European Journal of Cell Biology* Vol. 41, s. 97-101, Stuttgart 1986.
- Særmark, T., Andersen, N.M., Atke, A., Jones, P.M., Vilhardt, H.: Processing and Secretion in the neurohypophysis. Stability of isolated secretory vesicles and role of internal pH. *Biochemical Journal* 236, s. 77-84, England 1986.
- Særmark, T., Gratzl, M.: $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange in coated microvesicles. *Biochem. J.* 233, s. 643-48, England 1986.
- Vang, O., Larsen, K.P., Bøg-Hansen, T.C.: A new quantitative and highly specific assay for lectin-binding activity. *Lectins, Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry*. Vol. 5., T. C. Bøg-Hansen, E. van Driessche (eds), s. 637-44, Berlin 1986.
- Torben Særmark

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, der også påtog sig 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 lærestol 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 over et længere tidsrum.

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 Panum Institut (1983) blev det institutnavn, som gennem en årække havde været »daglignavnet«, nemlig »Arvebiologisk Institut«, gjort til det officielle navn.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 12,3.

Professor: J. Mohr.

Lektorer: H. Eiberg, K. Fenger, L. Hasholt, J. Hilden, B. Lomholt, E. Niebuhr, A. Nielsen, S. Nørby, J. Schultz-Larsen, S. A. Sørensen, A. Wandall.

Lægelig assistent: L. S. Nielsen.

Forskningsstipendiat: Yang Huanming.

Scholarstipendiat: Marie Louise Bisgaard.

TAP: Antal årsværk: 19,8.

P. Bahnsen, M. Becher, A. Boesen, E. L. Christensen, E. M. Christensen, J. Christophersen, L. Frandsen, B. Gransøe, L. Hansen, K. Herup, S. Holm, B. Høj, M. Jensen, J. Klausen, H. G. Kristensen, M. Kristensen, E. Meirum, A. Niebuhr, D. Nielsen, M.

B. Nielsen, A. Olsen, L. Olsen, K. Winther, M. Veselbo.

Forskningsvirksomhed:

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 genetiske 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.

Instituttet har 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.

1. Elektronmikroskopiske undersøgelser af dicentriske kromosomer

Lysmikroskopiske undersøgelser af humane celler med dicentriske kromosomer viser generelt, at det ene centromer er permanent inaktiveret. Dette skulle være en selektiv fordel for cellerne, idet »centromerkonflikter« og dermed evt. dannelse af anafasebroer forhindres. Der er imidlertid tilfælde, hvor begge centromerer kan aktiveres, hvilket må betyde, at begge cen-

tromerer kan modnes til aktive kinetochorer med påfølgende tilhæftning af mikrotubuli. Da også disse celler er stabile, må et af de 2 centromerer (kinetochorer²) favoriseres på et tidspunkt i celledelingen. Undersøgelser af seriesnittede mitoser gør det muligt at identificere det dicentriske kromosom og at følge centromer/kinetochor udviklingen på forskellige tidspunkter under mitosen (Annelise Wandall).

2. Kromosomer som testsystem for potentielt skadelige stoffer

Undersøgelserne af forskellige forhold, der kan påvirke det spontane antal af søsterkromatid udvekslinger (SCE-testen) er fortsat i samarbejde med Hans Christian Wulf og B. Husum, Rigshospitalet. I en undersøgelse af 147 grønlandske eskimoer er det vist, at øgningen i antallet af søsterkromatid udvekslinger ikke alene er korreleret til køn, alder og tobaksforbrug, men også til især kosten (sælkød), samt blodets indhold af kviksølv og cadmium. SCE-tallet er derimod ikke påvirket af raceforskelle (eskimoer kontra syddanskere), eller organismens indhold af bly og selen. Den traditionelle grønlandske kost (sælkød-fisk) indeholder en relativ stor mængde tungmetaller og den er fattig på C-vitamin; da det menes, at C-vitamin har en mulig »anticancer« virkning i spiserør og mavesæk, samt at kviksølv og cadmium har en potentiel kræftfremkaldende/mutagen virkning, må de påviste forhold tages i betragtning ved forsøg på at begrænse kræft risikoen i befolkningen. Til yderligere støtte for en sammenhæng mellem kost og kræft risiko kan nævnes, at der i en undersøgelse af 7. dags adventister, der er vegetarianer, og som vides at have en lavere kræft risiko end almen befolkningen, er fundet tydeligt lavere SCE-tal end i kontrolgruppen. Til belysning af en af den biologiske variations ekstreme kan nævnes meget høje SCE-tal hos 3 medlemmer af en kontrolfamilie (23,30,34 SCE pr. celle, hvilket er en 3-4-dobling i forhold til et gennemsnit på 8 SCE hos godt over 1000 kontrolpersoner, der ikke har værdier over 12 SCE); de tre personer var raske og der kan ikke på nuværende tidspunkt gives en forklaring på dette fund udover, at det høje SCE-tal tilsyneladende udviser et autosomt dominant mønster. De fortsatte undersøgelser over SCE-tallet varetages nu af H. C. Wulf og en del af de ca. 30 offentliggjorte arbejder om søsterkromatid testen danner grundlag for 2 disputater om emnet (Erik Niebuhr).

3. Detailkortlægning af X-kromosom deletion associeret med øjensygdommen Choroideremi

Tidligere cytogenetiske undersøgelser har afsløret en større interstitiel deletion på den lange arm af X-kromosomet hos en mentalt retarderet dreng. Med de anvendte teknikker fandtes deletionen at dække området Xq13-Xq21, og drengens mor og søster fandtes begge at være bærere af dette deletionskromosom.

I et samarbejde med overlæge Thomas Rosenberg, Statens Øjenklinik, og lic.scient. Marianne Schwartz, Rigshospitalet, er den pågældende patients kromosomdeletion taget op til nyvurdering, idet det senere er blevet påvist, at drengen lider af den alvorlige, X-bundede recessivt nedarvede øjensygdom Choroideremi, og at hans mor og søster begge har symptomer som typiske anlægsbærere for denne sygdom.

Koblingsanalyser ved hjælp af polymorfe DNA-markører, i såvel udenlandske som danske Choroideremi-familier, har vist, at arveanlægget for denne sygdom er beliggende på den øverste halvdel af X-kromosomets lange arm, og det er desuden blevet påvist, at ovennævnte patient mangler den DNA-markør, der er tættest koblet til sygdomsgenet.

Disse fund viser med stor sandsynlighed, at genet for Choroideremi, og den pågældende DNA-markør, er beliggende i det deleterede område, hvorfor en nærmere karakterisering af dettes udstrækning har betydning for bl.a. en mere detaljeret kortlægning af sygdomsgenet.

Ved anvendelse af nyere cytogenetiske båndfarvningsmetoder med høj opløsningssevne har det kunnet påvises, at den pågældende deletion er begrænset til området Xq21.1-Xq21.33. Dette fund har bidraget til en afgrænsning af sygdomsanlæggets beliggenhed og vil have praktisk betydning for den genetiske rådgivning og for forebyggelsen af denne øjensygdom (H. Yang, E. Niebuhr).

4. Finkortlægning af X-kromosomale deletioner og DNA-prober

Den internationale forskning vedrørende molekylærgenetisk kortlægning af menneskets arvmasse har bl.a. resulteret i isolering og karakterisering af et stort antal DNA-fragmenter fra X-kromosomet. Sådanne fragmenter er blevet vigtige redskabsmolekyler, idet de som DNA-prober (»DNA-sonder«) finder anvendelse til identifikation af genetisk variation i form af de såkaldte restriktionsfragmentlængdepolymerier og af deletioner.

Nærværende projekt omhandler finkortlægning af et antal deletioner på den lange arm af X-kromosomet. Moderne cytogenetiske båndfarvningsmønstre sammenholdes med resultaterne af DNA-analyse under anvendelse af et panel af oprensede DNA-prober fra forskellige steder på X-kromosomets lange arm.

Samtidig med at de pågældende deletioners udstrækning bliver beskrevet mere detaljeret både lysmikroskopisk og på DNA-niveau, giver en sådan deletionskortlægning mulighed for en mere præcis lokalisering af de pågældende DNA-probers kromosomale herkomst. Projektet udføres i samarbejde med civ.ing. Torben Lund og lic.scient. Marianne Schwartz, Rigshospitalet (Huanming Yang, Erik Niebuhr, Søren Nørby).

5. Cytogenetiske og biokemiske analyser af en stor Færø-familie med en 2/6 translokation

En slægt, hvori 9 generationer er kendt, og hvor mange medlemmer har boet eller bor på Færøerne, er ved at blive udredt, fordi der i den findes personer, som er såkaldte 2/6-translokationsbærere. Hos disse translokationsbærere har en del af kromosom 2 og kromosom 6 buttet plads. Defekten kan viderebringes gennem generationer.

Translokationsbærerne er klinisk normale, idet de har de rigtige mængder af arvmasse fra kromosom 2 og 6, selv om disse er re-arrangeret i forhold til de normale kromosomer 2 og 6. Børn af translokationsbærere kan være ubalancerede, dvs. børnene har ikke de rette mængder af arvmasse fra de to kromosomer; dette medfører, at de er svært mentalt retarderede og institutionsanbragte. Et forældrepar, hvor den ene part er en balanceret translokationsbærer, har en teoretisk risiko på 50 % for at få børn, der er ubalancerede. Det er derfor vigtigt at finde sådanne forældrepar, således at de kan få tilbudt fostervandsundersøgelse, når graviditet forekommer; herved kan de tage stilling til eventuel abort, hvis undersøgelsen viser en kromosomabnormitet. Hvis materialet tillader det, vil der kunne beregnes skøn over to sandsynligheder: 1) Risikoen for at en translokationsbærer føder et barn, der har en ubalanceret translokation og 2) risikoen for at et klinisk normalt barn er en translokationsbærer.

Ud over dette rådgivningsmæssige aspekt har arbejdet et forskningsmæssigt sigte, idet de levende familiemedlemmer skal testes for de markørsystemer, som vides at sidde på de nævnte to kromosomer; det gælder bl.a. enzymet den sure erythrocytfosfatase, HLA-systemerne og DNA-markører. Da nogle af de syge har for meget eller for lidt materiale for enten kromosom 2 eller kromosom 6 kan resultaterne af markør typebestemmelserne pege mod, hvor på de to kromosomer anlæggene for de pågældende markørsystemer mere nøjagtigt er beliggende. Projektet udføres i samarbejde med cand.med. Bjørn Mathiassen og overlæge, dr.med. Margareta Mikkelsen (Erik Niebuhr, Hans Eiberg, Kirsten Fenger).

6. Sølvfarvning af DNA

Sølvfarvning har vist sig at være særdeles velegnet til påvisning af meget små mængder protein. Disse metoder kan desuden anvendes til påvisning af DNA og RNA, men for at opnå en følsomhed der er sammenlignelig med proteinpåvisningerne, er det nødvendigt at modificere disse teknikker. Til dette formål er der, i samarbejde med dr.phil. Sune Frederiksen, Biokemisk Institut B, udviklet en enkel sølvfarvningsprocedure, der er ca. 10 gange mere følsom end de hidtil tilgængelige teknikker, idet DNA fraktioner, der indeholder nogle få picogram (10^{-12} g) kan påvises på polyacrylamidgeler. Metoden er beskrevet i et manu-

skript, der er udarbejdet til publikation (Bodil Lomholt).

7. Lokalisation af 5S RNA generne på humane kromosomer

Ved at sammenligne normalt humant væv med væv fra visse lungetumorer ses det, at antallet af kromosomer fra tumorvæv er øget i forhold til det normale. Specielt er antallet af kromosom no 1 eller fragmenter heraf øget. Man skulle derfor forvente, at det øgede antal gener ville medføre en større mængde genprodukter.

Generne der koder for en af de mindste ribosomale RNA (rRNA) typer, 5S rRNA, er beliggende på den lange arm af kromosom no 1.

Ved at sammenligne mængden af 5S rRNA fra normalt væv og tumorvæv viser de foreløbige undersøgelser, at der stort set dannes den samme mængde. Samtidig tyder undersøgelserne på, at der er en ændret lokalisation af 5S rRNA generne i tumorvæv. Ud fra disse iagttagelser lader det til, at der i tumorvæv foregår en genregulation, der helt eller delvist kan være betinget af en flytning af 5S rRNA generne.

For at undersøge denne sammenhæng er den nøjagtige lokalisation af 5S rRNA generne på humane kromosomer ved at blive undersøgt i samarbejde med dr.phil. Sune Frederiksen, Biokemisk Institut B og I. reservelæge Niels Tommerup, Kennedy Institutet. Et 5S RNA gen er isoleret og indsat i et plasmid. Herfra laves en radioaktiv probe, som anvendes ved in situ hybridisering til metafasekromosomer. En reciprok translokation mellem kromosom no 1 og kromosom no 7, der indeholder segmentet for 5S RNA generne, gør det muligt at finde den præcise lokalisation på kromosom no 1 (Bodil Lomholt).

8. Kromosomkortlægning

En central humangenetisk forskningsopgave er kortlægningen af menneskets arvestof. Herved forstås, at man lokaliserer genetiske systemer til bestemte kromosomer og bestemmer systemernes afstande indenfor kromosomerne. Opdagelsen af talrige nye genetiske systemer har givet nye muligheder for kortlægningen ved de klassiske metoder, dvs. ved familie- og slægtsundersøgelser, hvor det størst mulige antal systemer tages i betragtning indenfor de samme familier. Der er indsamlet blodprøver etc. fra ca. 1000 familier og dette materiale er lagret i flydende nitrogen. Ved på denne måde at have en »familiebank« i huset kan vi komme tilbage til materialet og sættes i relation til alle de systemer, som tidligere er undersøgt i de samme familier. Familiebanken omfatter også materiale fra slægter med genetiske sygdomme. Disse undersøges ligeledes for genetiske markører, med sigte på at bestemme sygdommens kromosomtilhørighed og nærmere lokalisation; hvilket så kan benyttes diagnostisk og til forebyggelse. I det forløbne år er metoder til

typning af serumproteiner FI og FH etableret. Desuden er øjenfarve, samt ordblindhed undersøgt med henblik på kortlægning. En del familier er kromosomundersøgt.

Koblingsberegninger har vist, at genet for serumproteinet transcobalamin II er beliggende på kromosom 22 samt, at »major genes«, der styrer øjenfarven »grøn« og hårfarven »mørke blond«, er placeret på kromosom 19 i nærheden af sygdomslocus for myotonisk dystrofi samt blodtypesystemet Lutheran og sekretor systemet. Der er, for at sikre tilstrækkelige mængder for den videre analyse, etableret permanente cellerlinier ud fra nedfrosne lymfocytter. Metoder til DNA analyse af materialet er indkøbt (Hans Eiberg, Lillian Staub Nielsen, Louise Bisgård, Niels Møller, Erik Niebuhr, Jan Mohr).

9. Lebe-ganespalte-koblingsanalyse

I en række danske familier, hvor ganespalte forekommer, undersøgt af Dr. Bixler og Dr. Fogh Andersen, er der indsamlet blodprøver fra ca. 500 personer. Det umiddelbare formål med projektet er, gennem koblingsanalyser i udvalgte familier at identificere en »major gene influence« vedrørende denne anomali. Også fra dette materiale fremstilles permanente celledammer (Hans Eiberg, Lillian Staub Nielsen, Jan Mohr).

10. Kortlægning af genet for sygdommen Friedreichs ataxi

Et samarbejde med engelske og amerikanske forskere med henblik på kortlægning af sygdommen Friedreichs ataxi er påbegyndt. Blodprøver fra 25 familier er undersøgt for genetiske polymorfier. Materialet bliver nu også testet for DNA typer (Hans Eiberg).

11. Kortlægning af genet for sygdommen Groenouw's corneale granulære dystrofi

I en stor slægt med denne sygdom er familiesammenhænge undersøgt og enkelte prøver indsamlet. I den nærmeste tid indsamles prøver fra resten af slægten. Det er derefter hensigten at undersøge så mange markørsystemer som muligt med hensyn til en senere koblingsundersøgelse og kromosom lokalisation af sygdommen. Undersøgelsen er i samarbejde med læger fra Århus Universitet (Hans Eiberg).

12. Genetisk analyse af disposition for malign hypertermi

I samarbejde med læger fra Rigshospitalet indsamles blodprøver fra slægter med denne disposition. Det er hensigten at kromosomlokalisere et postuleret dominant sygdomsgen (Hans Eiberg).

13. Celletransformation

Med henblik på forenkling af laboratoriearbejdet ved

etablering af EBV-transformerede permanente B-lymfocytlinier er udført en række forsøg med bl.a. tilsætning af PHA eller cyclosporin til lymfocytuspensioner indeholdende både B- og T-celler. Det har vist sig at navnlig cyclosporin er særdeles velegnet, fordi det overflødiggjør isolering af B-lymfocytter og brug af feeder layer. Selv 15 år gamle optøede lymfocytter kan transformeres ved denne metode (Lillian Staub Nielsen, Hans Eiberg, Jan Mohr).

14. Primær haemochromatose

Primær haemochromatose er en arvelig sygdom med abnormt jernstofskifte. I samarbejde med dr. N. Milman og dr. N. Graudal, Medicinsk afdeling P, Bispebjerg Hospital, er der foretaget vævstypebestemmelse (HLA) på 69 patienter og for nogles vedkommende også på familiemedlemmer, hidtil ialt 138 personer. Også hos danske patienter har vi fundet forøget frekvens af HLA-A3, B7 og B14. Endvidere er der udført transferrin-typebestemmelse på en række af disse personer (Lillian Staub Nielsen, Hans Eiberg).

15. Hæmofili

En genetisk-epidemiologisk undersøgelse af hæmofili i Danmark er videreført ved hjælp af instituttets register over hæmofili i Danmark. I samarbejde med Danmarks Bløderforening og de forskellige behandlingscentre er registeret udbygget, således at det nu omfatter næsten alle hæmofile og et betydeligt antal konduktører (Jan Mohr, Erik Niebuhr).

16. Familær polypose

I samarbejde med dr.med. Steffen Bülow, Bispebjerg Hospital, har vi tilrettelagt en indsamling af blodprøver fra danske familier med polypose. Disse prøver skal undersøges for DNA-polymorfier og klassiske genetiske markørsystemer. Hensigten er at finde kromosom-lokaliseringen for denne sygdom, med sigte på at etablere diagnostiske metoder for forebyggelse via prænatal diagnose (Louise Bisgård, Hans Eiberg, Jan Mohr).

17. DNA-markøranalyser af danske familier med Duchennes muskeldystrofi

Samarbejdet med Rigshospitalets afsnit for Klinisk Genetik (lic.scient. Marianne Schwartz) om DNA-markøranalyse af familier, der henvises eller henvender sig til Arvebiologisk Institut med henblik på forebyggelse af nye tilfælde af Duchennes muskeldystrofi, er blevet fortsat i indværende år. Takket være den intensiverede internationale forskning i det område af X-kromosomet, hvor sygdomsanlægget er beliggende, kan der idag tilbydes analyse i flere DNA-markørsystemer, som er tæt koblet til, og beliggende på hver sin side af sygdomsgenet. Udover at have rådgivningsmæssig og diagnostisk betydning kan sådanne familieanalyser bidrage til den genetiske finkortlægning af de

pågåeldende markørers beliggenhed indbyrdes og i forhold til sygdomsgenets locus (Søren Nørby).

18. Genetisk kortlægning af den arvelige sygdom *Cystenyryer*

Arbejdet med opbygningen af et landsdækkende register over forekomsten af den autosomt dominant nedarvede polycystiske nyresygdom er fortsat. Desuden er der påbegyndt genetiske markøranalyser af danske familier, hvori cystenyresygdommen optræder.

En engelsk forskergruppe fandt i 1985, at cystenyregenet har sin plads på den korte arm af kromosom nr. 16, tæt koblet til bl.a. hæmoglobin alfakædet-genfamilien. I dette område er der identificeret et højpolymorft DNA-markørsystem, d.v.s. et område hvor man ved DNA-analyse kan påvise en høj grad af genetisk variation mellem mennesker. Påvisningen af cystenyregenets beliggenhed i dette område repræsenterer et gennembrud i udforskningen af det genetiske grundlag for denne sygdom og har samtidig for første gang muliggjort udviklingen af analyser til brug for en tidlig påvisning af sygdomsanlæggets tilstedeværelse, herunder påvisning tidligt i fostertilstanden, i familier hvor sygdommen optræder.

I foråret blev DNA-proben for det højpolymorfe markørsystem, dvs. det bestemte DNA-molekyle som er nødvendigt for gennemførelse af den pågåeldende markøranalyse, frigivet til andre interesserede laboratorier, hvilket har muliggjort disse analysers indførelse herhjemme.

Udover at bidrage til en nærmere karakterisering af sygdommens genetiske grundlag har projektet til formål at bidrage til udviklingen af metoder til tidlig påvisning af sygdomsanlægget, således at sådanne analyser også kan blive tilbudt de danske familier, som er ramt af sygdommen (Søren Nørby).

19. Genetisk kortlægning af von Hippel-Lindaus sygdom

Arvebiologisk Institut har i 1986 overtaget et omfattende datamateriale vedrørende danske patienter med den autosomt dominant nedarvede von Hippel-Lindaus sygdom. Dette materiale, som også omfatter et stort antal slægtsoplysninger vedrørende de pågåeldende patienter, er gennem en årrække blevet indsamlet af overlæge Kai Albertsen, Aarhus, efter hvis død det er blevet overdraget til Arvebiologisk Institut.

Med baggrund i det pågåeldende datamateriale er opbygningen af et register over forekomsten af von Hippel-Lindaus sygdom i Danmark påbegyndt. Det er hensigten, at dette register bl.a. skal danne udgangspunkt for familieanalyser med henblik på en nærmere udredning af det endnu ikke kortlagte sygdomsanlæggs kromosomale lokalisation (Søren Nørby).

20. Huntingtons chorea

Dette er en af de hyppigste og samtidig en af de alvorligste sygdomme, der følger en simpel arvegang. Denne er dominant, således at sygdommen optræder i generation efter generation. De første symptomer viser sig som oftest først omkring 35-40 års alderen. Mens man ikke tidligere har kunnet gøre noget effektivt ved denne lidelse, har opdagelsen af en DNA-markør, der er tæt lokaliseret til genet for chorea Huntington på kromosom 4, totalt ændret dette forhold. Det er således i princippet muligt at finde anlægsbærere før udvikling af kliniske symptomer, ligesom muligheden for ved en fosterundersøgelse at diagnosticere fostre, der er anlægsbærere, er principielt mulig. Der er imidlertid en række forhold, der må afklares, før markøren kan anvendes til diagnostiske formål. Det er blandt andet endnu uafklaret, hvorvidt kun eet eller flere gener, som kan være lokaliserede på forskellige kromosomer, kan give anledning til udvikling af chorea Huntington. Disse og andre forhold kan kun undersøges og belyses ved undersøgelse af familier og slægter, hvor sygdommen forekommer. På dette område har man særlige muligheder i Danmark, da man i modsætning til de fleste andre lande kan opspore og kortlægge selv meget store slægter.

Arbejdet med udredning og opsporing af slægter er blevet fortsat således at vi nu har totalt kortlagt flere slægter i op til 9 generationer. Gennem de praktiserende læger og sygehuse er der indhentet oplysninger om personer i disse slægter, som har eller kan have chorea Huntington. Udarbejdelse af et edb-program til registrering af slægter er afsluttet, og registreringen er påbegyndt sideløbende med opsporingen af slægterne. Indsamling af materiale i form af blodprøver er påbegyndt. DNA isoleres fra hvide blodlegemer, og T-lymfocytlinier, etableres ved stimulering med en vækstfaktor og nedfryses, hvorved man har materiale til senere brug (Sven Asger Sørensen, Kirsten Fenger, Lis Hasholt).

21. Fabry's sygdom

Fabry's sygdom er en alvorlig arvelig lidelse med symptomer omfattende smerter i ekstremiteterne, hudforandringer, forhøjet blodtryk og i de senere stadier hjerte-, kar- og nyresygdomme, der medfører en betydeligt nedsat levealder. Årsagen til sygdommen er en defekt i genet, der koder for det lysosomale enzym alfa-galaktosidase A, som er aktivt ved nedbrydningen af en gruppe sammensatte fedtstoffer, glykosphingolipider, bl.a. forekommende i cellemembraner. Sygdommen arves hos X-bunden recessivt hemizygot patienter, der besidder det defekte gen og derfor helt mangler aktivt enzym, ophobes fedtstofferne i lysosomerne i alle hidtil undersøgte celletyper. Det er specielt ophobninger i karrenes endotelceller, der er årsag til patienternes symptomer. Der kendes endnu ingen effektiv behandling, men enzymterapi ved tilførsel

af normalt enzym synes at være den bedste behandlingsmulighed.

Vi har fortsat in vitro studierne af enzymoptagelse, dels på fibroblaster, dels på HUVE (human umbilical vein endothelial) cellelinier. En hemizygot HUVE cellelinie, som stammer fra navlesnoren efter abort af et foster, der prænatalet var diagnosticeret som lidende af Fabry's sygdom, er blevet undersøgt elektronmikroskopisk, og der er fundet karakteristisk lamellært materiale i lysosomerne i lighed med, hvad der tidligere er observeret i fibroblaster.

Ved oprensning af alfa-galaktosidase A fra placentaæv opnås flere subfraktioner: Den såkaldte »high-uptake« form indeholder mannose-6-fosfat, der er markør for direkte receptorbetings optagelse i fibroblaster; »low-uptake« formen mangler markøren. Denne sidste form kan optages i fibroblaster ved hjælp af concanavalin A (ConA). Vi har opnået en lignende binding af enzym-ConA komplekset til endothelcellerne efterfulgt af endocytose.

Enzymindholdet i hemizygot celler kan på denne måde øges til normalt niveau. Vi har nu isoleret high-uptake enzymet og karakteriseret det ved isoelektrisk fokusering, og startet fremstilling af et monoklonalt antistof mod det. Enzymet er blevet tilført normale og hemizygot fibroblaster, og der er opnået en øgning i patientcellerne til omkring 1/3 af den normale aktivitet. Det undersøges, om også endothelcellerne kan optage enzymet direkte, idet det endnu er uafklaret, om der i denne celletype generelt findes samme receptorbetings endocytose af lysosomale enzymer. Der udføres elektronmikroskopiske undersøgelser af enzymbehandlede fibroblaster og endothelceller med henblik på at afklare, om celleforandringerne i form af inklusioner er reversible efter tilførsel af alfa-galaktosidase A.

Det er for nyligt lykkedes R.J. Desnicks gruppe i New York, at kortlægge genet for alfa-galaktosidase A og at vise, at gendefekten hos nogle Fabry patienter skyldes en deletion. Vort Fabry materiale, der omfatter levende celler fra 3 store velundersøgte slægter, er velegnet til fortsatte studier af gendefekten. Vi har netop indledt samarbejde med Desnicks gruppe om denne problematik (Lis Hasholt, Sven Asger Sørensen, Annelise Wandall).

22. Spørgsmålet om heterogenitet af Spielmeyer-Vogt-Batten's ceroid lipofuscinose

Materialet vedrører en alvorlig, recessivt arvelig lidelse, resulterende i tidlig blindhed, demens, almen hjælpeløshed og død. Dens biokemiske grundlag er uklart. Data indsamlet af H. Lou (Kennedy Instituttet) og K. Kristensen afventer offentliggørelse (J. Hilden).

23. Udvikling af computer program til tegning af stam-tavler

Computer programmet ADOXI-PLOT, der anvendes

til tegning af stamtavler, er blevet videreudviklet. Programmet er anvendeligt ved forskellige typer af arve-gange og ved arvelige kromosomdefekter. Programmet, der er skrevet i FORTRAN med kald af DISS-PLA-rutiner, køres på UNI. C, København (Recku). (Kirsten Fenger, Sven Asger Sørensen).

24. Befolkningsundersøgelse af lænderygsbesvær

Lænderygsbesvær er en folkesygdom. I forlængelse af en disputats af F. Biering-Sørensen (Rigshospitalet) analyseres i samarbejde med N. Raun (UNI.C) samspillet mellem de faktorer, der disponerer for opståen eller tilbagefald af sådanne gener (Carsten Thomsen, Jørgen Hilden).

25. Gulsot hos nyfødte

Selv om man ser bort fra Rhesus-sygdom og andre alvorlige tilstande, der kan give gulsot hos nyfødte, vil ca. 5 % af nyfødte udvikle behandlingskrævende grader af ophobning af stoffet bilirubin, der ses som gulsot. Ud fra et materiale af søskendepar, indsamlet af Hans Erik Nielsen (Hvidovre Hospital) m.fl., har vi opstillet statistiske regler, der forudsiger denne tilstand ikke blot på grundlag af barnets egne data, men også ud fra tidligere søskendes bilirubinniveau. Den påviste lighed mellem søskende og de statistiske metoder, der måtte udvikles for at påvise den (Henrik Stryhn), er nye landvindinger i dette projekt (Jørgen Hilden).

26. Medicinsk diagnose og beslutningsanalyse

Vore studier af formaliserede metoder inden for medicinsk diagnose og behandlingsvalg videreføres, dels med forsøg på at afklare teoretiske spørgsmål, dels med indsamling og analyse af data, især om det kliniske problem, som akut gulsot frembyder.

Gulsotprojektet (COMIK) har kørt siden 1976 på Hvidovre Hospital (E. Juhl, m.fl.), og gruppens forslag til diagnostiske strategier ved akut gulsot er under afprøvning flere steder (samarbejde med G. Lindberg (Stockholm), J. D. F. Habbema, R. Segaar m.fl. (Rotterdam), S. Lavelle (Galway), R. Boom (Mexico City)). Et udvidet projekt i EF-regie 1987-90 med indsamling af data for ca. 10.000 patienter er under forberedelse. Samtidig forsøger A. Malchow-Møller at forbedre vore diagnoseregler i henseende til både skelnevne og praktisk anvendelighed ved sygesengen. Det er vigtigt ud fra enkle kliniske oplysninger og simple blodprøver at kunne anviser den bedst egnede videre diagnostiske strategi under hensyntagen til, at de definitive undersøgelsesmetoder (leverbiopsi, endoskopi, operation) er kostbare og risikable (Carsten Thomsen, Jørgen Hilden).

26.1 De teoretiske studier er der udførligt redegjort for i tidligere årbøger. Specielt er nylig offentliggjort en ny metode til valg af diagnostisk strategi, når flere

diagnostiske tests er til rådighed, hver med sine fordele og ulemper. Studierne vil intensiveres i de kommende år efter dannelsen af et European Society for Medical Decision Making. Navnlig overvejes de praktiske muligheder for at etablere ræsonnerende datamatiske systemer til hjælp i diagnostik og terapi («ekspert-systemer», kunstig intelligens) og de bedste måder at udnytte rent empiriske, statistiske data om sygdomme og symptomer på i sådanne systemer. Disse studier sker i samarbejde med J. D. F. Habbema (Rotterdam), P. Glasziou (Brisbane), m.fl. (Jørgen Hilden).

27. Medicinsk beslutningsteori i klinisk forsøg

De beslutningsteoretiske teknikker, som indgår i ovennævnte bestræbelser, vedrører navnlig afvejning af fordele og risici for den enkelte patient ved medicinske og kirurgiske indgreb, herunder diagnostiske procedurer. Men også i planlægning, udførelse og rapportering af systematiske behandlingsforsøg vil denne type overvejelser komme til at spille en større og større rolle.

Under offentliggørelse er dels en teoretisk analyse af, hvordan man bedst rapporterer resultaterne af et klinisk forsøg, når man anerkender brugerens ret – altså i sidste ende den fremtidige patients ret til selv individuelt at afveje risiko for og ved bivirkninger imod chance for og subjektiv nytte af at blive rask (J. Hilden); dels et faktisk løbende forsøg, hvor nytteafvejning har været bestemmende for forsøgsplanen. Det vedrører mutilerende kontra skånsom kirurgi ved overfladisk cancer på de ydre genitalia hos kvinder, jf. disputats af B. Andreasen (Rigshospitalet) (J. Hilden).

28. Biomatematik

28.1 H. H. Ussing's flux-ratio lov

Centralt i fysiologien står udforskningen af biologiske membrans mikrostruktur og funktion, navnlig for så vidt angår transporten af lavmolekylære stoffer og ioner. Professor H. H. Ussing har her været en foregangsmand. En af Ussing formodet relation mellem visse af de størrelser, man kan observere ved membrantransportforsøg, er i samarbejde med L. Bass og A. J. Bracken (University of Queensland) vist at være gyldig under overraskende generelle betingelser; og der er håb om præcist at karakterisere, hvornår en transportproces følger »Ussings lov«. En afklaring af dette spørgsmål vil give os et sikrere grundlag for at fortolke sådanne forsøg, kombineret med resultater af f.eks. cellekemiske og elektronmikroskopiske undersøgelser (Jørgen Hilden).

29. Den udadrettede virksomhed

29.1 Den klinisk orienterede genetiske rådgivning

29.1.1 Gentisk rådgivning ydes til enkeltpersoner og

familier, der henvises til instituttet fra alment praktiserende læger, speciallæger samt hospitalsafdelinger. Endvidere foretages kromosomundersøgelser, der rekvireres af praktiserende læger og sygehuse.

Specialundersøgelser af kromosomer og DNA-markør analyser foretages i stigende omfang; disse giver mulighed for en mere sikker diagnose og arveprognose, men stiller samtidigt et stigende krav til instituttets personale og økonomiske ressourcer.

29.1.2 Arbejdet med opbygning af et EDB-register er blevet fortsat. Hele fødselsdagkartoteket, der omfatter personer, der er blevet registreret indtil 1969 er blevet overført til Panum Instituttets VAX-anlæg. Der er påbegyndt udarbejdelse af programmer til fremtidig registrering af arvelige sygdomme. Specialregistre over familier med hæmofili og chorea Huntington er blevet videreført og opdateret.

29.2 Biostatistisk rådgivning og uddannelse

29.2.1 Vi forsøger til stadighed sammen med Statistisk Forskningsenhed at højne standarden af det statistiske analysearbejde i medicinsk og biologisk forskning og offentliggør fra tid til anden indlæg om hyppigt forekommende problemer og misforståelser.

29.2.2 Forventet antal anlægsbærertest og prænatale diagnoser ved hæmofili, Duchennes muskeldystrofi og cystisk fibrose.

29.2.3 For hver af sygdommene hæmofili, Duchennes muskeldystrofi og cystisk fibrose er til Rigshospitalets afsnit for klinisk genetik udarbejdet et notat med beregninger af antal mulige anlægsbærere, der kunne ønske at blive undersøgt for, om de har det pågældende sygdomsgen. Heraf er endvidere vurderet antal prænatale diagnoser, der derefter må forventes ønsket udført, således at der kan tages stilling til eventuel abort af afficerede fostre. Beregningerne er lavet på basis af fødselstal tilbage til 1946 og hyppighederne af de tre sygdomme (Kirsten Fenger).

29.2.4 Der er ydet konsultativ bistand 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.

Gæsteforsker:

Na L. (Kina) gæstede instituttet aug.-dec. 86.

P. Glasziou (Brisbane) gæstede instituttet marts-juni 1986.

Ilia Lefterov (Bulgarien) gæstede instituttet september-oktober 1986.

Rejser:

Annelise Wandall har haft et ophold ved York University, Toronto, Canada i 5 uger.

Publikationer:

- Bass, L., Bracken, A.J., Hilden, J.: Flux Ratio Theorems for Nonstationary Membrane Transport with Temporary Capture of Tracer. *J. Theor. Biol.* bd. 118, s. 327-38, London 1986.
- Bell, J., Hilden, J., Bowling, F., Pearn, J., Brownlea, A., Martin, N.: The impact of prenatal diagnosis on the occurrence of chromosome abnormalities. *Prenatal Diagnosis* Vol. 6, No.1, s. 1-11, Chichester, England 1986.
- Biering-Sørensen, F., Thomsen, C.: Medical, social and occupational history as risk indicators for low-back trouble in a general population. *Spine* Vol. 11 Nr. 7, s. 720-25, USA 1986.
- Brünner, N., Svenstrup, B., Spang-Thomsen, M., Bennet, P., Nielsen, J., Nielsen, A.: Serum steroid levels in intact and endocrine ablated BALB/c nude mice and their intact littermates. *J. Steroid Biochem.* Vol. 25, s. 429-32, Oxford 1986.
- Buckwald, M., Zsiga, M., Markiewicz, D., Plavsic, M., Kennedy, D., Zengerling, S., Schwartz, M., Eiberg, H., Mohr, J., Barker, D. (a.): Linkage of cystic fibrosis to the pro L-2 (I) collagen gene, CoL1A2, on chromosome 7. *Cytogenet Cell Genet* 41, s. 234-39, Basel 1986.
- Eiberg, H., Schmiegelow, K., Mohr, J.: Mapping status of cystic fibrosis. *Clin Genet* 29, s. 458-59, København 1986.
- Eiberg, H., Møller, N., Nielsen, L.S., Mohr, J.: Linkage of green/blue eye colour (GEY) to blood group LU-SE and transcobalamin II to blood group P. 7th Inter. Cong of Hum Genet (Abstracts), A.G. Motulsky, s. 623-24, Berlin 1986.
- Eiberg, H., Møller, N., Mohr, J., Nielsen, L.S.: Linkage of transcobalamin II (TC2) to the P blood group system and assignment to chromosome 22. *Clinical Genetics* 29, s. 354-59, København 1986.
- , Mohr, J.: Identity of the polymorphism for esterase D and S-formylglutathione hydrolase (FGHE in red blood cells. *Hum. Genet.* 74, s. 174-75, Berlin 1986.
- Engelholm, S.A., Spang-Thomsen, M., Vindeløv, L.L., Brünner, N., Nielsen, M.H., Hirsch, F., Nielsen, A., Hansen, H.H.: Comparison of characteristics of human small cell carcinoma of the lung in patients, in vitro and transplanted into nude mice. *Acta pathol. microbiol. scand. Sect. A* Vol. 94, s. 325-36, Danmark 1986.
- Fenger, K., Sørensen, S.A.: A computerised register for Huntington's chorea in Denmark. *Clinical Genetics* 29, s. 460-61, København 1986.
- , Sørensen, S.A.: ADOXI-PLOT: A computer program for plotting pedigrees illustrating autosomal dominant and X-linked inheritance. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 23, s. 47-52, Elsevier Science Publ., Holland 1986.
- Glasziou, P., Hilden, J.: Threshold Analysis of Decision Tables. *Medical Decision Making* Vol. 6, s. 161-68, Philadelphia. Penn. 1986.
- , Hilden, J.: Decision Tables and Logic in Decision Analysis. *Medical Decision Making* Vol. 6, s. 154-60, Philadelphia, Penn. 1986.
- , Hilden, J.: Monte Carlo sensitivity analysis. *Medical Decision Making* Bd.6, No. 4, s. 254-56, Philadelphia 1986.
- Graudal, N., Milman, N., Nielsen, L.S., Niebuhr, E., Bonde, J.: Coexistent pseudohypoparathyroidism and D brachydactyly in a family. *Clinical Genetics* Vol. 30, s. 449-55, København 1986.
- Hasholt, L., Sørensen, S.A.: Huve cells used for enzyme replacement studies in Fabry disease. *Acta Biologica Hungaria Suppl.* 37, s. 146, Budapest 1986.
- , Sørensen, S.A.: Lysosomal A-galactosidase in endothelial cell cultures established from a Fabry hemizygous and normal umbilical veins. *Human Genetics* 72, s. 72-76, Berlin-Heidelberg 1986.
- , Binding and internalization of fluoresceinated concanavalin A by endothelial cells from normal and Fabry hemizygous umbilical veins. *Bionature* Vol.6, no. 1, s. 29-34, Bhopal, Indien 1986.
- Hilden, J.: Statistiske faldgruber og illusioner. *Nordisk Medicin* Bd. 101, Nr. 5, s. 168-70, Stockholm 1986.
- , Undgå misbrug af klinisk-statistiske begreber i vurderingen af diagnostika. *Ugeskrift for Læger* 148, s. 1028-30, København 1986.
- , Optimistic bias in the assessment of sensitivity and specificity. *Journal of Chronic Diseases* Bd.39, No.10, s. 853-856, England 1986.
- Husum, B., Wulf, H.C., Mathiassen, F., Niebuhr, E.: Sister chromatid exchanges in lymphocytes of dentists and chairside assistants: no indication of a mutagenic effect of exposure to waste nitrous oxide. *Community Dent Oral Epidemiol* 14, s. 148-51, Danmark 1986.
- , Wulf, H.C., Niebuhr, E.: Sister chromatid exchange frequency correlates with age, sex and cigarette smoking in a 5-year material of 553 healthy adults. *Hereditas* 105, s. 17-21, Sverige 1986.
- Malchow-Møller, A., Hilden, J., m. f.: An algorithm for differential diagnosis in jaundice and its applications. *Ann. Med. Interne* Bd. 137, No.3, s. 274-78, Paris 1986.
- , Thomsen, C., Matzen, P., Mindeholm, L., Bjerregaard, B., Bryant, S., Hilden, J., Holst-Christensen, J., Johansen, T.S., Juhl, E.: Computer diagnosis in jaundice. Bayes' rule founded on 1002 consecutive cases. *Journal of Hepatology* Vol. 3, s. 154-63, Amsterdam 1986.
- , Matzen, P., Thomsen, C.E., Mindeholm, L., Hilden, J., Juhl, E.: Algoritme til differentialdiagnostik

- ved icterus. Ugeskrift for Læger Nr. 47, bd. 148, s. 3136-41, København 1986.
- Mohr, J., Eiberg, H.: Esterase D (ESD) and S-formylglutathionehydrolase (FGH) polymorphism: identity in red blood cells. 7th Inter. Cong. of Hum. Genet. Abstract, A.G. Motulsky, s. 422, Berlin 1986.
- Nielsen, A., Eiberg, H., Mohr, J.: Number of loci responsible for the inheritance of high and low activity of paraoxonase. *Clinical Genetics* 29, s. 216-21, København 1986.
- Nielsen, A., Eiberg, H., Fenger, K., Mohr, J.: Number of "high genes" involved in determining the activity of paraoxonase. *Clinical Genetics* 30, s. 41-49, København 1986.
- Nørby, S., Schwartz, M.: Genetic counselling of Duchenne muscular dystrophy families based on analysis of flanking DNA markers. *Clinical Genetics* Vol. 29, No. 5, s. 1, København 1986.
- Schmiegelow, K., Eiberg, H., Tsui, L., Buchwald, M., Phelan, P.D., Williamson, R., Warwick, W., Niebuhr, E., Mohr, J., Schwartz, M.: Linkage between the loci for cystic fibrosis and paraoxonase. *Clinical Genetics* 29, s. 374-77, København 1986.
- Schwartz, M., Rosenberg, T., Niebuhr, E., Lundsten, C., Sardemann, H., Andersen, O., Yang, H., Lamm, L.U.: Choroideremia: further evidence for assignment of the locus to Xq13-Xq21. *Hum. Genet* 74, s. 449-52, Basel 1986.
- Skoda, U., Bertrams, J., Eiberg, H., Dykes, D., Hobart, M., Hummel, K., Kuhn, P., Mauff, G., Nakamura, S., Nishimukai, I.: Proposal for the nomenclature of human plasminogen (PLG) polymorphism. *Vox Sang* 51, s. 244-48, Basel 1986.
- Sørensen, S.A., Mulvihill, J.J., Nielsen, A.: Long-term follow-up of von Recklinghausen neurofibromatosis. Survival and malignant neoplasms. *The New England Journal of Medicine* 314:16, s. 1010-15, Boston 1986.
- , Mulvihill, J.J., Nielsen, A.: On the natural history of von Recklinghausen neurofibromatosis. *Annals New York Academy of Science* 486, s. 30-37, New York 1986.
- Thomsen, C., Hilden, J.: Håndtering af data for 1002 gulsotpatienter med henblik på diskrimination mellem hovedårsager og praktisk udformning af beslutningshjælpeprogram. *Nordisk Symposium i Anvendt Statistik* 1986, Niels Erik Raun, s. 11-33, København 1986.
- Thomsen, J.L., Niebuhr, E.: The frequency of false-positive and false-negative results in the detection of Y-chromosomes in interphase nuclei. *Human Genetics* Vol. 73, s. 27-30, Vesttyskland 1986.
- Wandall, A.: Ultrastructural organization of the spermatocysts in the testes of *Aedes aegypti*. *J Med Entomol* 23, s. 368-73, USA 1986.
- Wulf, H.C., Kousgaard, N., Niebuhr, E.: Sister-chromatid exchange in childhood in relation to age and sex. *Mutation Research* 174, s. 309-12, Elsevier Science Publ 1986.
- , Kromann, N., Kousgaard, N., Hansen, J.C., Niebuhr, E.: Sister chromatid exchange (SCE) in greenlandic eskimos. Dose-response relationship between SCE and seal diet, smoking and blood cadmium and mercury concentrations. *The Science of the Total Environment* 48, s. 81-94, Holland 1986.
- , Iversen, A.S., Husum, B., Niebuhr, E.: Very low sister-chromatid exchange rate in seventh-day adventists. *Mutation Research* 162, s. 131-35, Holland 1986.
- , Kousgaard, N., Niebuhr, E.: Sister-chromatid exchange in childhood in relation to age and sex. *Mutation Research* 174, s. 309-12, Amsterdam 1986.
- , Husum, B., Kromann, N., Niebuhr, E.: Eskimos and Caucasians have the same SCE levels both in Greenland and in Denmark. *Hereditas* 105, s. 273-75, Sverige 1986.

Sven Asger Sørensen

2. Statistisk Forskningsenhed

Historie:

I februar 1985 tiltrådte Det lægevidenskabelige Fakultetsråd en indstilling vedrørende oprettelse af et Biostatistisk Institut, baseret på den hidtidige Statistiske Forskningsenhed og de tre lektorer ved Arvebiologisk Institut, som hidtil har varetaget statistikundervisningen på første del af medicinstudiet. Konsistorium tiltrådte indstillingen omkring årsskiftet 1985/86, og sagen fremsendes i juni 1986 til Direktoratet for de videregående Uddannelser.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 10.

Forskningsprofessor: Niels Keiding.

Lektorer: Per Kragh Andersen, Lene Theil Skovgaard.

Adjunkt: Dorte Kronborg.

Forskningsstipendiat under PRF: Merete Jørgensen.

Kandidatstipendiat: Peter Dalgaard.

Projektfinsierede statistikere: Jens Henrik Badsberg, Peter Dalgaard, David Edwards, Adam Gottschau, Kim Knudsen, Dorte Kronborg, Gert Nielsen, Eva Seim, Birthe Lykke Riegels Thomsen.

TAP: Antal årsværk: 4.

Thomas Bayer, Kirsten Christoffersen, Ruth Criffling, Marianne Danielsen, Allan Deis, Eva Hansen, Lars

Sommer Hansen, Gitte Heltborg, Thomas Henning- sen, Claus Holst, Maj-Britt Jellingdal, Kathe Jensen, Henrik Bach Madsen, Torben Pryds Pedersen.

Forskningsvirksomhed:

Statistisk Forskningsenheds forskningsaktiviteter kan groft opdeles i tre grupper: Teoretisk-statistisk forskning, metodeudvikling i tilknytning til konkrete anvendt-statistiske projekter og en lang række samarbejdsprojekter om mange forskellige lægevidenskabelige opgaver, idet forskningsenhedens medarbejdere foruden med den teknisk-statistiske indsats normalt indgår integreret i drøftelserne også af de substantielle resultater af undersøgelserne.

Den teoretisk-statistiske forskning har i beretningsåret været koncentreret om statistisk teori for (censurerede) overlevelsese- og forløbsdata; statistiske modeller for gentagne målinger på samme forsøgsobjekt (»repeated measurements designs«) og vækst; teoretisk epidemiologi og hierarkiske modeller for diskrete og kontinuerte data.

1. Statistisk teori for (censurerede) overlevelsese- og forløbsdata

Ved censurerede overlevelsese- og forløbsdata forstås opgørelser, hvor det om visse individer kun vides, at de på et vist tidspunkt stadig er i live, mens man for andre kender selve overlevelsestiden. Tilsvarende situationer foreligger ofte ved mere generelle forløbsdata.

Metodeudviklingen på dette område har været betydelig siden begyndelsen af 1970'erne. Man ønsker detaljerede vurderinger af baggrundsvARIABLENES betydning for prognosen i randomiserede (eller retrospektive) kliniske undersøgelser, og tilsvarende ønskes individuelle forløb såsom skift mellem syg og rask, i arbejde/arbejdsløs m.v. først og fremmest beskrevet med et relevant begrebsapparat, men også gerne relateret til mulige risikofaktorer. Metoderne har således bred anvendelse: Klinisk medicin, social- og arbejds- medicin, sociologiske forløbsundersøgelser m.v. En stor del af vores aktivitet på feltet er foregået inden for rammerne af de såkaldte tælleprocesser i et frugtbart samarbejde med deltagelse af en række danske og norske statistikere samt Richard Gill, Amsterdam.

I beretningsåret er der arbejdet med følgende projekter:

1.1 Per Kragh Andersen har sammenlignet Cox regressionsmodeller for overlevelsese- og forløbsdata med mere detaljerede tælleprocesmodeller for hele forløb.

1.2 Niels Keiding har sammen med Richard Gill, Amsterdam, udarbejdet en fremstilling af den statistiske teori for venstretrunkerede observationer på basis af Markovprocesser og tælleprocesser.

1.3 Per Kragh Andersen har sammen med Douglas

Altman (Clinical Research Centre, Middlesex) fortsat studiet af, hvor stabilt et prognoseudsagn givet ud fra en Cox regressionsmodel er over for valget af »slutmodel«. Den anvendte metode er den såkaldte bootstrap teknik.

1.4 Niels Keiding har studeret den historiske udvikling af »de forventede tilfældes metode« fra 1777 til 1986, ledende op til en statistisk fremstilling af indirekte standardisering.

1.5 Per Kragh Andersen og Niels Keiding arbejder sammen med Ørnulf Borgan (universitetet i Oslo) og Richard Gill (Center for matematik og datalogi, Amsterdam) med en monografi om statistiske modeller baseret på tælleprocesser.

1.6 Per Kragh Andersen har sammen med Michael Væth (Matematisk Institut, Aarhus Universitet) arbejdet med additive og multiplikative overdødelighedsmodeller. Specielt har de studeret generaliseringer af klassiske metoder som den korrigerede overlevelseskurve og indirekte standardisering.

1.7 Sammen med Henrik Ramlau-Hansen (Københavns Universitets Forskringsmatematiske Laboratorium) og Niels Christian Bang Jespersen (Codan Liv) har Per Kragh Andersen afsluttet arbejdet med et livsforsikringsgrundlag for insulinkrævende diabetikere på basis af en såkaldt invaliditetsmodel for dødeligheden.

1.8 Gert Nielsen har påbegyndt et studium af flerdimensionale modeller for (højre)censurerede, venstretrunkerede overlevelsese- og forløbsdata, specielt med henblik på anvendelse indenfor studiet af dødsalderens afhængighed af genetiske og miljømæssige faktorer.

1.9 Dorte Kronborg har undersøgt, hvorledes overlevelsesfunktioner med ikke-proportionale hazards sammenlignes.

2. Repeated measurement designs. Vækstmodeller

Betegnelsen »repeated measurement designs« dækker over situationer med gentagne observationer (f.eks. tidsmæssige udviklinger) for en række objekter, der naturligt hører sammen i en eller flere populationer. Ud fra sådanne målinger søger man at beskrive (og sammenligne) de enkelte populationer, hvilket involverer bestemmelse af et fælles tidsudviklingsmønster, der dog for det enkelte individ tillades at være modificeret af individuelle karakteristika som f.eks. niveau, væksthastighed o.l.

2.1 I forbindelse med flere konferencer har Lene Theil Skovgaard i det forløbne år arbejdet på en oversigt over analysemetoder for »repeated measurements«.

specielt med henblik på modeller indenfor medicin, hvor de gentagne målinger sædvanligvis vil afspejle en (eller flere) tidsudviklinger. Dette arbejde har involveret omfattende litteraturstudier og internationale kontakter til andre forskere på feltet.

2.2 I forbindelse med bestemmelse af drenges spermarche har Merete Jørgensen udført et metodologisk udviklingsarbejde for at beskrive risikoen for »falske negative« observationer af spermaturi. Ved anvendelse af en model med stokastiske koefficienter har det vist sig at være muligt at afbalancere den individuelle korrektion på basis af populationens resultater.

2.3 Peter Dalgaard har arbejdet med validering af en standardiseringsmetode i et konkret tilfælde, hvor elers oplagte regressionsmetoder brød sammen på grund af tilfældig variation i de beskrivende variable.

3. Teoretisk epidemiologi

3.1 Niels Keiding har givet en teoretisk-statistisk oversigtsfremstilling af mulighederne for at uddrage information om incidens og dødelighed på basis af en tværnsnittstikprøve i en stationær befolkning. Undersøgelsen videreføres gennem eksempler i diabetologi og neuromedicin.

3.2 Peter Dalgaard har overvejet den kausale fortolkning i logistiske regressionsmodeller.

4. Blandede vekselvirkningsmodeller

Denne modelklasse søger at beskrive vekselvirkningen mellem diskrete og kontinuerte målinger og blev foreslået af Lauritzen og Wermuth i 1984. David Edwards har generaliseret denne klasse, således at den indeholder flere klassiske statistiske modeller, herunder hierarkiske log-lineære modeller, flerdimensional regressionsanalyse, flerdimensional variansanalyse, flerdimensional covariansanalyse og covarians-selektionsmodeller. Han har udviklet en algoritme til at tilpasse sådanne modeller og har implementeret denne til IBM-compatible mikrodatabaser. Arbejdet er dokumenteret i 3 Research Reports, som henholdsvis beskriver modelklassen, algoritmen og programmet.

Anvendt-statistisk samarbejde

Medarbejderne har via deres anvendt-statistiske arbejde været i kontakt med et bredt spektrum af lægevidenskabelige forskningsprojekter. Det er karakteristisk, at samarbejdskontakterne strækker sig over meget lang tid. I de nedenfor nævnte projekter har et betydeligt samarbejde ud over indledende hjælp til selvhjælp fundet sted i beretningsåret. For hvert projekt anføres først de deltagende statistikere og derefter de deltagende samarbejdspartnere, i almindelighed lægevidenskabelige forskere.

5. Fysiologi og biokemi

5.1 I en undersøgelse af 3-0-methylglucose-transport over muskelcelle- membranen er det undersøgt, om der under særlige betingelser (insulinbelastning, elektrostimulation af musklen) og for forskellige muskeltyper kan konstateres forskelle i de mætningskinetiske parametre. Endvidere er det undersøgt om de forskellige stimuli påvirker glucosetransporten additivt og om der er tale om et mætningsniveau for stimulation (Merete Jørgensen, Thorkil Ploug, Medicinsk-fysiologisk Institut B).

5.2 I en undersøgelse af Ca^{++} -aktiverede kaliumkanalers kinetik studeres effekten af bl.a. potentiale, pH og Ca-koncentration på fordelingen af kanalens successive åben- og lukketider, samt serielle korrelationer, ved hjælp af Cox's regressionsmodel (Per Kragh Andersen, Ove Christensen, Institut for almen Fysiologi og Biofysik).

5.3 I et nøje tilrettelagt in vitro eksperiment søger man at kvantificere cyanids indvirkning (hæmning) af den enzymatiske proces cytochrom oxidase. Vurderingen af den underliggende kinetik vanskeliggøres af en række uundgåelige fejl- og variationskilder (Lene Theil Skovgaard, P. K. Jensen, Biokemisk Institut C).

6. Stereologi

6.1 Et metodearbejde til bestemmelse af snittykkelsen ud fra målinger af næsten kugleformede legemers diameter, samt antallet af successive snit, der indeholder udsnit af legemerne, er påbegyndt. Det har vist sig, at simple modeller ikke kan beskrive de foreliggende observationer, og der arbejdes med at udvide disse modeller til at indeholde dels måleusikkerheder og dels variationer i snittykkelsen (Dorte Kronborg, Ove Christensen, Magnus Bundgård, Institut for almen Fysiologi og Biofysik).

6.2 Estimation af størrelsesfordelingen af neurosekretoriske granula fra elektronmikroskopiske optagelser fra vandbelastede, normale og vandberøvede rotter (Niels Keiding, Lars Andersen, Medicinsk-anatomisk Institut C).

7. Klinisk fysiologi

7.1 Hos patienter med akut myokardieinfarkt sammenlignes traditionelle undersøgelsesmetoder (klinisk us., ekg, røntgen us. af thorax) med nyere kvantitative metoder (isotopkardiografi, ekkokardiografi, højresidig hjertekateterisation), specielt med henblik på vurdering af hjerteinsufficiens. Hver patient undersøges klinisk af tre læger, og interobservervariationen på en række vigtige kliniske fund er undersøgt (Gert Nielsen, P. F. Høilund-Carlsen og Niels Gadsbøll, KAS Glostrup).

7.2 I et studie af drenges spermarche er sandsynligheden for spermpositive prøver belyst. Der er undersøgt om afhængighed af på hinanden følgende urinprøver, forskel på dag og natprøver, samt relation til objektive pubertetstegn og alder (Merete Jørgensen, C. Thøger Nielsen, Hvidovre Hospital).

8. Vækst

8.1 På basis af et stort rutinemæssigt indsamlet uselekteret materiale er fødselsvægten relateret til gestationsalder. Værdien af ultralydscreening med henblik på at identificere børn, der er for små ved fødslen, er vurderet. Desuden er fødselsvægten relateret til ultralydsmålinger af fostret kort før fødslen, og det er undersøgt om relationen mellem fødselsvægt og gestationsalder kan opfattes som en tilnærmelse til den intrauterine vækstkurve (Birthe Lykke Riegels Thomsen, Niels Keiding, N.J. Secher, Hvidovre Hospital, nu Århus Kommunehospital).

8.2 I fortsættelse af dette samarbejde undersøges det, om perinatal morbiditet kan forudsiges ud fra ultralydbaserede vægtskøn i 32. og 37. graviditetsuge (Birthe Lykke Riegels Thomsen, N.J. Secher, Århus Kommunehospital).

8.3 I et forløbsstudie af drenges pubertet studeres udviklingen af højdemål, objektive pubertetstegn, indholdet i døgningurinprøver af en række hormoner m.v. samt spermaturi-debut (spermarche). De forskellige variable søges kombineret til en »fysiologisk alder« for den enkelte dreng (Merete Jørgensen, Niels Keiding, N.E. Skakkebæk og C. Thøger Nielsen, Hvidovre Hospital).

8.4 Medvirken ved en række undersøgelser af spædbørnsernæring er under planlægning (Niels Keiding, Merete Jørgensen; Kim Fleischer Michaelsen, Hvidovre Hospital).

9. Anæstesiologi

9.1 I et permanent samarbejde med nuværende og tidligere medarbejdere ved Anæstesiafdelingen, Københavns Amts Sygehus i Herlev, diskuteres løbende de igangværende forskningsprojekter, ligesom der planlægges nye (Lene Theil Skovgaard; Jørgen Viby Mogensen, Københavns Amts Sygehus i Herlev, m.fl.).

9.2 Tilstanden malign hypertermi, som i forbindelse med anæstesi kan være livstruende, kan med nogen sikkerhed påvises ved at udføre specielle tests på muskelbiopsier. I et forsøg på at forbedre diagnosticeringssikkerheden undersøges og sammenlignes en række forskellige analysemetoder (Lene Theil Skovgaard; Helle Ørding, Rigshospitalet).

9.3 Ved monitorering af patienter, der har fået en intens neuromuskulær blokade efter kontinuert infusion af atracurium undersøges post tetanic count (PTC) og train-of-four (TOF) og disse relateres til den nødvendige reverterings-tid (Lene Theil Skovgaard; Jens Engbæk, KAS Herlev).

9.4 Baseret på recovery index resp. tid til 90 % twitch højde som respons, studeres effekten af anæsthesitype (Lene Theil Skovgaard; Doris Østergaard, KAS Herlev).

1.0 Diabetes

10.1 I forbindelse med diabetisk nefropati og forstadiet hertil er to metoder til insulininjektion sammenlignet med hensyn til den tidsmæssige udvikling af urinalbuminkoncentration, blodtryk og stofskifte. Yderligere er sammenhængene mellem de nævnte størrelser og en lang række parametre knyttet til nyrefunktionen undersøgt (Dorte Kronborg, Claus Host; Bo Feldt-Rasmussen, Niels Steensens Hospital).

10.2 En undersøgelse af risikofaktors betydning for udvikling af proliferativ diabetisk nefropati er afsluttet (Per Kragh Andersen, Allan Deis; Anne Katrin Sjølie, Odense Sygehus).

10.3 Udfra tidligere beregnede incidenser af persisterende proteinuri blandt diabetikere, søges der etableret en model for udviklingen af denne tilstand, baseret på den tidsmæssige udvikling i urinalbuminudskillelsen efter diabetes debut (Lene Theil Skovgaard; Torsten Deckert, Knut Borch-Johnsen, Niels Steensens Hospital).

11. Fysiurgi

11.1 Et større projekt vedrører måling af rygdtrætning ved registrering af spændingen i forskellige muskler under konstant arbejde. Der er tale om en metodevalidering med henblik på at finde frem til en målemetode med god reproducerbarhed og god sensitivitet. De variable faktorer er elektrodernes udformning, elektrodernes placering samt valg af, hvorledes det kontinuerede elektromyografiske signal skal udmøntes til et respons som udtryk for rygdtrætningen. Adskillige variationskilder er i spil og giver anledning til en kompliceret varianskomponentmodel, hvis nærmere statistiske analyse opdeles i en vekslen mellem reproducerbarhedsvurdering og sensitivitetsvurdering (Lene Theil Skovgaard; Fin Biering-Sørensen, Rigshospitalet).

11.2 Med henblik på senere studier af muskelstyrken hos patienter med reumatoid arthritis, beskrives muskelstyrken i et normalmateriale, såvel for kvinder som for mænd. Drejningsmomentet registreres for forskellige grader af fod- hhv. knæflexion og peak værdi

og areal under kurven analyseres med hensyn til effekt af alder, højde og vægt, hvorefter et todimensionalt normalområde kan opstilles (Lene Theil Skovgaard; Bente Danneskiold-Samsøe, Hvidovre Hospital).

11.3 En longitudinel opfølgning af en række patienter med reumatoid arthritis i remissionsfase skal søge at relatere denne sygdoms udvikling i relation til en lang række mulige forklarende variable, såvel kliniske som morfologiske, biokemiske og histokemiske (Lene Theil Skovgaard; Bente Danneskiold-Samsøe, Hvidovre Hospital).

12. Ophthalmologi

Et større projekt går ud på at måle gennemtrængeligheden af øjets blod-nethinde barriere ved hjælp af flurofotometri, med henblik på at opdage og lokalisere nethindedefekter, specielt hos diabetikere (Peter Dalgaard; Henrik Lund-Andersen, KAS Gentofte).

13. Prognosevurderinger

Forskningsenheden deltager i et stort antal projekter vedrørende prognosevurdering, enten ved randomiserede kliniske undersøgelser eller ved retrospektive opgørelser af kliniske materialer. De vigtigste af disse projekter opstilles nedenfor, opdelt efter sygdom.

13.1 Cancerprognosestudier

13.1.1 I et projekt undersøges korrelationen mellem donor cytomegalovirus (CMV) immunitet i kombination med recipient (CMV) infektion og kontinuerlig remission efter allogen knoglemarvstransplantation for akut leukæmi og malignt lymfom (Jens Henrik Badsberg, Niels Keiding; Niels Jacobsen, Rigshospitalet).

13.1.2 Samarbejdet med Danish Breast Cancer Cooperative Group er videreført. Aktiviteten i beretningsåret har navnlig vedrørt belysning af den prognostiske værdi af hormonreceptorkoncentration i tumoren, samt af resttumorvæv i operationskaviteten. (Niels Keiding, Thomas Bayer, Danish Breast Cancer Cooperative Group).

13.1.3 Prognosen for patienter med tyktarmskræft vurderes på grundlag af et materiale fra Regionskehuset i Trondheim, Norge. I denne forbindelse er der også gennemført et studium af reproducerbarheden af den histologiske vurdering af kræftsvulsten (Eva Seim; Tore Halvorsen, Regionskehuset i Trondheim).

13.1.4 Overlevelse efter operation for malignt melanom (Per Kragh Andersen; K.T. Drzewiecki, Finsen-instituttet).

13.1.5 Overlevelse med bronkogen adenocarcinom (Per Kragh Andersen; Jens Benn Sørensen, Finsen-instituttet).

13.1.6 En række randomiserede kliniske undersøgelser af kemoterapi af småcellet lungecancer er færdig-analyseret og resultaterne vedrørende levetid og langtidsoverlevelschance publiceret (Per Kragh Andersen; Kell Østerlind, Finsen-instituttet).

13.2 Prognosestudier af hjertesygdomme

For patienter indlagt på mistanke om akut myokardieinfarkt (AMI), hvor diagnosen blev afkræftet, undersøges prognosens afhængighed af forskellige faktorer. For sammenligningens skyld undersøges også prognosen for patienter, hvor mistanken om AMI blev bekræftet. Analyserne er afsluttet, og resultaterne er under publikation (Birthe Lykke Riegels Thomsen; Jan Kyst Madsen, Frederiksborg Amts Centralsygehus, nu Rigshospitalet).

13.3 Prognosestudier af diabetes

Retrospektive dødelighedsanalyser baseret på data fra Niels Steensens Hospital har dannet grundlag for en beregning af livsforsikringspræmier for insulinkrævende diabetikere med tidlig debut. Disse nye livsforsikringspræmier vil være gældende her i landet fra 1. januar 1987 (Per Kragh Andersen i samarbejde med Niels Christian Bang Jespersen, Codan Liv og Henrik Ramlau-Hansen, Forsikringsmatematisk Lab., K.U.; Knut Borch-Johnsen, Torsten Deckert, Niels Steensens Hospital) (81-30).

13.4 Prognosestudier af leversygdomme

13.4.1 Resultaterne fra opgørelsen af en randomiseret klinisk undersøgelse af prednisonbehandling af levercirrhose er blevet publiceret (Per Kragh Andersen; Erik Christensen, Hvidovre Hospital, m.fl.). Disse danner grundlag for en ny prospektiv vurdering af cirrhosepatienters prognose (Per Kragh Andersen; Erik Christensen).

13.4.2 Opgørelsen af en randomiseret klinisk undersøgelse af testosteronbehandling af levercirrhose er afsluttet. For patienter med mikronodulær cirrhose ved indgang i undersøgelsen studeres udvikling af makronodulær cirrhose i løbet af follow-up perioden. På et delmateriale er der foretaget en undersøgelse af den prognostiske værdi af levervenekateterisation, både med hensyn til død og til forekomst af variceblødning (Gert Nielsen; Christian Glud, KAS Herlev).

13.4.3 For at kunne forebygge blødning fra oesophagusvaricer, er det vigtigt at kunne stille diagnosen på et tidligt tidspunkt. Dette projekt søger at vurdere sikkerheden ved endoskopisk diagnostik, bedømt ud fra såvel intra- som interobservervariationen (Lene

Theil Skovgaard; Thorkild I. A. Sørensen, Flemming Bendtsen, Hvidovre Hospital).

13.4.4 Forskningsenheden samarbejder desuden med Rigshospitalet, Medicinsk afdeling A om koordination og drift af to europæiske multicenterundersøgelser af leversygdomme, dels Cyclosporin A-behandling af primær bilier cirrhose, dels Malotilat-behandling af alkoholiske leverlidelser.

13.5 Prognosestudier i odontologien

Samarbejdet om opgørelsen af traumatiserede permanente tænders prognose, specielt med henblik på studiet af risikofaktorer for udvikling af pulpa kanal obliteration og pulpa nekrose, er afsluttet (Birthe Lykke Riegels Thomsen, Per Kragh Andersen; Frances M. Andreasen, Københavns Tandlægehøjskole).

13.6 Andre prognosestudier

13.6.1 På basis af et adoptionsregister undersøges dødsalderens afhængighed af genetiske og miljømæssige faktorer. Foruden den totale dødelighed betragtes grupperede dødsårsager som cancer, hjerte-kar sygdomme o.a. (Gert Nielsen; Thorkild I. A. Sørensen, Hvidovre Hospital).

13.6.2 Prognosen for patienter med cystisk fibrose (CF) vurderes ud fra et materiale bestående af alle tilfælde af CF i Danmark siden 1945 (Birthe Lykke Riegels Thomsen; Ole Haagen Nielsen, KAS Herlev).

14. U-landsmedicin

Dødeligheden blandt børn, der eksponeres for mæslinger i de første seks levemånder, er analyseret på basis af et materiale indsamlet i Bandim, Guinea-Bissau. (Dorte Kronborg, Peter Aaby). Videre er der foretaget en analyse af dødeligheden blandt børn, der eksponeres for mæslinger i føtaltiden (Eva Seim, Peter Aaby).

15. Demografi og epidemiologi

15.1 På basis af oplysningerne fra folketællingen 1970 og registeroplysninger om dødsfald 1970-80 er gennemført flerdimensionale analyser af den arbejdsbetingede dødelighed for erhvervsgrupper på basis af data fra hele den danske befolkning (Niels Keiding, Per Kragh Andersen; Otto Andersen, Danmarks Statistik). I et delstudie betragtes dødeligheden blandt arbejdsløse (Niels Keiding, Per Kragh Andersen, Lars Iversen, Institut for social Medicin).

15.2 På basis af et prospektivt, kardiovaskulært populationsstudie af 20.000 mænd og kvinder (>Østerbroundersøgelsen) beskrives dødelighedens multifaktorielle afhængighed af forskellige kendte risikofaktorer, med henblik på senere at kunne vurdere betydningen

af faktorer, hvis effekt på dødeligheden endnu ikke kendes (Birthe Lykke Riegels Thomsen; Østerbroundersøgelsen ved Peter Schnohr, Hjerteforeningen).

16. Arbejdsmedicin

16.1 På grundlag af klinisk helbredsundersøgelse af en gruppe malere og murere er risikoen for udvikling af præsenil demens bl.a. på baggrund af eksposition for organiske opløsningsmidler, alkohol m.v. belyst. Sammenhængen mellem præsenil demens diagnosticeret ved psykologisk test og atrofi målt ved CT-scanning er studeret. Risikoen for udvikling af rygsymptomer gennem tiden for malere og murere er sammenlignet (Merete Jørgensen; Sigurd Mikkelsen, Arbejdsmedicinsk Klinik, Rigshospitalet).

16.2 I en kohorte bestående af cementarbejdere og en referencepopulation, alle mænd født 1905-1928 bosat i Aalborg, er i 1985 gennemført en spørgeskemaundersøgelse som led i en prospektiv kohorteundersøgelse påbegyndt i 1973. Formålet er at belyse mortalitet og udvikling af lungelidelser, specielt for støvende arbejde (Kim Knudsen; Jørgen Vestbo, Bispebjerg Hospital).

17. Socialmedicin

Med baggrund i en undersøgelse fra 1974 af 1000 Københavnske skolebørn er der foretaget en opfølgning 10 år efter med henblik på undersøgelse af udvikling af odontologiske, medicinske og sociale problemer hos børn og unge (Gert Nielsen; Inge Lissau, Københavns Tandlægehøjskole).

18. Veterinær- og jordbrugsvidenskabelige projekter

I samarbejde med Matematisk Institut, Landbohøjskolen, har Statistisk Forskningsenhed forvaltet en bevilling fra Statens jordbrugs- og veterinærvidenskabelige Forskningsråd til en statistiker, der samarbejder med veterinær- og jordbrugsforskere på tilsvarende præmisser som Forskningsenhedens statistikere samarbejder med lægevidenskabelige forskere. De vigtigste projekter er følgende:

18.1 En epidemiologisk analyse af leukotiske tumorer hos kvæg i Danmark 1969-1980 er baseret på samkøring af data fra tre forskellige kilder: Statens veterinære Serumlaboratoriums histologiske analyser af mistænkelige tumorer (enkeltdyrs-registeret), Veterinærinspektariatets oplysninger om mistænkte leukosebesætninger (besætnings-registeret) og Danmarks Statistiks opgørelse over den totale kobestands fordeling på amter, racer og besætninger. Analyserne har relateret forekomsten af voksendyrsleukose til faktorerne region, årstal og besætningsstørrelse og der er foretaget yderligere analyser af tumorforekomsten hos ungdyr (Adam Gottschau, P. Willeberg, Landbohøjskolen).

18.2 En undersøgelse af ukrudtsarters udbredelse og hyppighed på danske sædskiftemarken er baseret på registreringer i årene 1968-1971 af forekomsten af 71 ukrudtsarter på 466 marker fordelt over hele landet. Ved hjælp af logistiske regressionsmodeller er udbredelsen relateret til målinger af jordbundsforholdene (Adam Gottschau, J.C. Streibig m.fl., Landbohøjskolen).

18.4 I et projekt om kvælstofomsætning i jord studeres sammenhængen mellem kvælstofomsætning, klimafaktorer, forløbet af vand- og kvælstofoptagelse og nettokvælstofgødskning. Studierne gennemføres ved flere kombinationer af tilførsler af vand og kvælstof mærket med N-15 til vårbyg med og uden italiensk rajgræs eller rødkløver som efterafgrøde. I forsøget udføres detaljerede målinger og analyser af en lang række parametre i jord-plantesystemet for løbende at bestemme kvælstofomsætningen og den reelle udnyttelse af det tilførte kvælstof. Resultaterne fra det første forsøgsår (1982) er publiceret (Adam Gottschau, Niels Erik Nielsen, Landbohøjskolen).

18.4 Et pilotprojekt vedrørende diagnostiske metoder ved eksperimentelle studier af subklinisk mastitis er gennemført. Pilotprojektet skal give et bud på, hvordan et større materiale – med henblik på mastitis-diagnostik – skal indsamles. Tanken er at konstruere en mere nuanceret diagnose-nøgle ved at inddrage en række biokemiske og fysiske målinger af mælken som markører for mastitis (Kim Knudsen, Niels Einar Jensen, Statens veterinære Serumlaboratorium).

19. Kortfattet konsulentbistand

Ud over de nævnte projekter, hvor statistikerne i de fleste tilfælde har deltaget også i selve analysearbejdet, har vi ydet en lang række former for hjælp til selvhjælp.

19.1 Undersøgelse af effekten af specielle biokemiske målinger (såsom antipyrin-clearance) på overlevelsen med levercirrhose (Henrik E. Poulsen, Farmakologisk Institut).

19.2 Randomiserede kliniske undersøgelser af kræftsygdomme: Kronisk lymfatisk leukæmi (Christian Geisler, Finseninstitutet) (82-34), Hodgkin's sygdom (Lena Specht, Finseninstitutet).

19.3 Undersøgelse af effekten af hyppigheden af provokerede aborter på incidensen af spontane aborter (Jens Modvig, Institut for social Medicin, Lone Schmidt, Køge Sygehus).

19.4 Neuromedicin

19.4.1 Undersøgelse af sammenhængen mellem blod-

tryk og hjernens gennemblødning (Sissel Vorstrup, Rigshospitalet).

19.4.2 Beskrivelse af den regionale blodgennemstrømning i hjernen, i forbindelse med studiet af mi-grænemodeller (Martin Lauritzen, Institut for almen Fysiologi og Biofysik).

19.5 Farmakologi

Tubulærfunktionen hos rotter, behandlet med furose-mide (Sten Christensen, Farmakologisk Institut).

19.6 Anæstesiologi

Bestemmelse af TOF-ratio ved taktil bedømmelse af fade ved to stimulationstyper (Jens Engbæk, KAS Herlev).

19.7 Analyse af arbejdsskader (Vibeke Andersen, Biokemisk Institut C).

19.8 Regional variation af hysterektomi (Anne Loft, Institut for social Medicin).

19.9 Biomekaniske egenskaber ved parodontalligamentet (Ulla Mandel, Københavns Tandlægehøjskole).

20. Projektplanlægning

Forskningsenhedens arbejdsform involverer foruden de nævnte konkrete statistikprojekter en omfattende indsats ved planlægning, herunder forberedelse af fondsansøgninger o.l. Nogle projekter har måttet opgives på grund af manglende finansieringsmuligheder, uanset at dette betydelige forberedende arbejde var gjort.

21. Dataregistrering og dataadministration

Niels Keiding er formand for en arbejdsgruppe, som på en bevilling fra Statens lægevidenskabelige Forskningsråd gennemgår mulighederne for, at lægevidenskabelige forskere i højere grad selv varetager dataregistrering og dataadministration på mikrodatamat. I beretningsåret er en række programprodukter gennemgået datalogisk, og en rapport herom (såvel som et resume i Ugeskrift for Læger) er udarbejdet. Desuden er en række pilotprojekter igangsat til nærmere belysning af de forskellige produktteening af de forskellige produkters praktiske muligheder.

Undervisning:

Forskningsenheden har i samarbejde med Institut for social Medicin planlagt og gennemført et postgraduat kursus (omfang: 2 måneder, fuld tid) i kvantitative metoder i empirisk samfunds-medicinsk forskning.

Bedømmelsesvirksomhed:

Forskningsenhedens medarbejdere er i betydeligt om-

fang engageret i bedømmelsesvirksomhed, dels som bedømmere af artikler i statistiske og lægevidenskabelige tidsskrifter (navnlig Per Kragh Andersen, Niels Keiding, Lene Theil Skovgaard), dels i akademiske sager (doktorafhandlinger, videnskabelige stillinger: Niels Keiding, Lene Theil Skovgaard).

Udgivervirksomhed:

Som det er almindelig skik for statistiske institutter, udsender Forskningsenheden Research Reports om teoretisk-statistiske resultater, oftest samtidig med fremsendelse til publikation i internationale tidsskrifter. I beretningsåret er udkommet 6 sådanne Research Reports.

Gæster og rejser:

Petur Zachariassen (Thorshavn) har påbegyndt et samarbejde med Forskningsenheden, således at han under regelmæssige besøg her gennemdrøfter en række færøske medicinsk-statistiske samarbejdsprojekter med os. Ørnulf Borgan (Oslo), Halina Frydman (New York), Richard Gill (Amsterdam) og Petr Karen (Praha) har opholdt sig ved Forskningsenheden i længere perioder. Herudover har vi haft en række en-dags besøg, og medarbejderne har deltaget i en række konferencer m.v. i ind- og udland og dér forelagt deres videnskabelige resultater. Niels Keiding har desuden i januar opholdt sig ved Department of Biostatistics, University of Washington, Seattle.

Publikationer:

- Altman, D.G., Andersen, P.K.: A note on the uncertainty of a survival probability estimated from Cox's regression model. *Biometrika* 73, s. 722-24, London 1986.
- Andersen, P.K.: Time-dependent covariates and Markov Processes. *Modern Statistical Methods in Chronic Disease Epidemiology*, S. M. Moolgavkar, R. L. Prentice (eds.), s. 82-103, New York 1986.
- , Rasmussen, N.K.: Psychiatric admissions and choice of abortion. *Statistics in Medicine* 5, s. 243-53, Chichester, England 1986.
- , Multistate models in survival analysis, applied to a study of nephropathy and mortality in diabetics. *Research Report* 86/4, København 1986, 26 s.
- Andreasen, F.M., Zhijie, Y., Thomsen, B.L.: Relationship between pulp dimensions and development of pulp necroses after luxation injuries in the permanent dentition. *Endod. Dent. Traumatol* 2, s. 90-98, USA 1986.
- Christensen, E., Schlichting, P., Andersen, P.K., Faurholdt, L., Schou, G., Pedersen, B.V., Juhl, E., Poulsen, H., Tygstrup, N.: Updating prognosis and therapeutic effect evaluation in cirrhosis with Cox's multiple regression model for time-dependent variables. *Scand J. Gastroenterology* 21, s. 163-74, København 1986.

- Edwards, D.G.: Hierarchical mixed interaction models. *Research Report* 86/4, København 1986, 37 s.
- Engbæk, J., Sørensen, M., Østergaard, D., Skovgaard, L.T., Mogensen, J.V.: The influence of fentanyl on the cardiovascular effect of suxamethonium. *Acta Anaesth. Scand.* 30, s. 594-97, 1986.
- Ersbøll, J., Schultz, H.B., Thomsen, B.L.R., Keiding, N., Nissen, N.I.: Meningeal involvement in non-Hodgkin's lymphoma: Symptoms, incidence, risk factors and treatment. *Scand. J. Haematol.* 35, s. 487-96, Skandinavien 1985.
- Gjørup, T., Agner, E., Jensen, L.B., Jensen, A.M., Möllmann, K.: The endoscopic diagnosis of duodenal ulcer disease. A randomized clinical trial of bias and of interobserver variation. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 21, s. 261-67, København 1986.
- , Nielsen, H., Jensen, L.B., Jensen, A.M.: Interobserver variation in the radiographic diagnosis of duodenal ulcer disease. *Acta Radiologica Diagnosis* 27, s. 41-44, København 1986.
- Jansen, J., Jørgensen, M.: Prognostic significance of signs and symptoms in hydrocephalus. Analysis of survival. *Acta Neurol. Scand.* 73, s. 55-65, København 1986.
- Jespersen, N.C.B.: Dichotomizing a continuous covariate in the Cox regression model. *Research Report* 86/2, København 1986, 27 s.
- Keiding, N.: Survival analysis interpretation of Woodrooffe's nonparametric estimator of a distribution function with truncated data. *Research Report* 86/1. København 1986, 12 s.
- , The epidemiological information in a cross-sectional sample: A statistical perspective. *Research Report* 86/3. København 1986, 35 s.
- , Læseren og statistikken. *Ugeskrift for Læger* Vol. 148, Nr. 17, s. 1038, København 1986.
- , Discussion of N. Lenoir: Statistics and Individual Liberties. Protection of privacy, automatic data processing and progress in statistical documentation, *Eurostat News - Special Edition*, s. 60-61, Luxembourg 1986.
- , Væth, M.: Calculating expected mortality. *Statistics in Medicine* Vol. 5, s. 327-34, Chichester, England 1986.
- Nielsen, C.T., Skakkebak, N.E., Richardson, D.W., Darling, J.A.B., Hunter, W.M., Jørgensen, M., Nielsen, A., Ingerslev, O., Keiding, N., Müller, J.: Onset of the Release of Spermatozoa (Spermarche) in Boys in Relation to Age, Testicular, Growth, Pubic Hair, and Height. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* Vol. 62, No. 3, s. 532-35, USA 1986.
- , Skakkebak, N.E., Darling, J.A.B., Hunter, W.M., Richardson, D.W., Jørgensen, M., Keiding, N.: Longitudinal study of testosterone and luteinizing hormone (LH) in relation to spermarche, pubic ha-

- ir, height and sitting height in normal boys. *Acta Endocrinologica Suppl.* 279, Vol. 113, s. 98-106, København 1986.
- Nielsen, G.G.: Testosterone Treatment of Men with Alcoholic Cirrhosis: A Double-Blind Study. (The Copenhagen Study Group for Liver Diseases ved Niels Tygstrup) *Hepatology* 6, s. 807-13, USA 1986.
- Ramlau-Hansen, H., Jespersen, N.C.B., Andersen, P.K., Borch-Johnsen, K., Deckert, T.: Life insurance for insulin-dependent diabetics. *Research Report* 86/5, s. 35, København 1986.
- , Jespersen, N.C.B., Andersen, P.K., Borch-Johnsen, K., Deckert, T.: Dødelighedsundersøgelse af diabetikere og livsforsikringsberegninger. *Arbejdsrapport* 59, s. 54, København 1985.
- Secher, N.J., Hansen, P.K., Lenstrup, C., Pedersen-Bjergaard, L., Eriksen, P.S., Thomsen, B.L., Keiding, N.: Birthweight-for-gestational age charts based on early ultrasound estimation of gestational age. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 93, s. 128-34, England 1986.
- Søndergaard, K., Schou, G.: Therapeutic and clinicopathological factors in the survival of 1,469 patients with primary cutaneous malignant melanoma in clinical stage I. *Virchows Archiv A (Pathol. Anat.)* 408, s. 249-58, Vesttyskland 1985.
- Tygstrup, N., Andersen, P.K., Thomsen, B.L.: Prognostic Evaluation in Alcoholic Cirrhosis. *Acta Medica Scandinavica Suppl.* 703, s. 149-56, Stockholm 1986.
- , Andersen, P.K., Juhl, E.: Steroids in chronic b-hepatitis. A randomized, double-blind, multinational trial on the effect of low-dose long-term treatment of survival. *Liver* 6, s. 227-32, København 1986.
- Wantzin, P., Skovgaard, L.T., Tygstrup, N., Nielsen, J.O., Sørensen, H., Dybkjær, E.: Cost-effectiveness of introducing a third-generation test for HBsAg in Danish blood donors. *Liver* 6, s. 173-77, København 1986.
- Østerlind, K., Hansen, H.H., Hansen, M., Dombernowsky, P., Andersen, P.K.: Long-term disease-free survival in small-cell carcinoma of the lung: A study of clinical determinants. *Journal of Clinical Oncology* 4, s. 1307-13, USA 1986.
- , Andersen, P.K.: Prognostic factors in small cell lung cancer: multivariate model based on 778 patients treated with chemotherapy with or without irradiation. *Cancer Research* 46, s. 4189-94, USA 1986.

Niels Keiding

3. Panum Instituttets Fællesafdeling

Til Panum Instituttet og Rockefellerkomplekset er knyttet en række virksomheder, der er fælles for følgende institutter:

Biokemisk Institut A, B og C, Medicinsk-anatomisk Institut A, B og C, Medicinsk-fysiologisk Institut A, B og C, Arvebiologisk Institut, Medicinsk-kemisk Institut, Neurofysiologisk Institut, Medicinsk-kemisk Institut, Neurofysiologisk Institut, Statistisk Forskningsenhed, Proteinlaboratoriet (Sigurdsgade), Institut for social Medicin, Institut for Cancerbiologi, Institut for Biofysik.

I 1986 flyttede følgende ind i bygningskomplekset: Københavns Tandlægehøjskole, Hospitalslaborant-skolen, Skolen for Klinikassistenter og Tandplejere.

Stab:

Der er til fællesafdelingen knyttet 1 inspektør, 1½ dyrlæge, 6½ heltids HK-stillinger fordelt på 8 assistenter, 3 rengøringsledere, 130 rengøringsassistenter, 1 staldmester, 2 dyrepasserformænd, 22 dyrepassere, 9 betjente, 1 fotograf, 1 fotografelev, 1 deltidsbibliotekar, og 3 EFG-elever. 8 af dyrepasserne er udstationeret ved dyrehusene i Juliane Marievejsområdet, Teilumbygningen og Nørre Allé 71.

Navneliste i alfabetisk orden:

W. E. M. Adolph, M. Andersen, E. Bagge, K. Bang, R. Bredahl, K. Brunsholm, M. Charewicz, G. Christiansen, U. Dansberg, Fl. Dombernowsky, B. Echter-nach, F. Elgaard, B. Eriksen, G. A. Groes-Petersen, S. Haages, A. B. Hansen, B. J. Hansen, C. Hansen, K. Hansen, M. Hansen, P. Hansen, Aa. N. Henriksen, W. Hjort Eriksen, L. Ilfeldt, H. J. Skovgaard Jensen, J. I. Jensen, E. V. Jensen, A. M. Johansen, L. Jæderborg, O. Jørgensen, I. K. Kjærulff, B. C. Kolind, G. Larsen, P. Lehmann, S. Manteufel, B. L. Nielsen, E. L. Nielsen, J. A. Olsen, J. Pagels, R. N. Paterson, E. Pedersen, O. G. Petersen, J. Peterson, H. W. Poulsen, N. R. Rasmussen, O. K. Rasmussen, H. H. Schou, L. Seifert, I. M. Simonsen, T. Skov, M. J. Sørensen, N. H. Sørensen, S. Thomassen, P. Thomsen, J. A. Werge, E. W. Ørngreen.

Hertil kommer 130 rengøringsassistenter. Navnene herpå har vi tilladt os at undlade på grund af meget store udskiftninger i årets løb. Til drift og vedligeholdelse af Panum Instituttets bygninger findes en drifts-afdeling, hørende under universitetets tekniske forvaltning.

Fællesafdelingens arbejdsområder:

Administration, herunder lokalereservation, regnskabsafdeling og skrivestue. Dyreafdeling. EDB-faciliteter. Elektronikværksted. Fotografisk atelier. Omstillingsbord. Præsningsbibliotek. Rengøring. Tjeneste

kørsel. Teknisk tegning. Trykkeri. Varemodtagelse og intern transport.

Fællesafdelingens bestyrelse:

Arvebiologisk Institut, mag.scient. Bodil Lomholt; Biokemisk Institut A, afdelingsleder C.J. Hedeskov; Biokemisk Institut B, finmekaniker Torben Duun; Biokemisk Institut C, professor Lars Josefsson; Institut for Biofysik, lektor, J. Skydsgaard; Medicinsk-anatomisk Institut A, dr.med. C. Garbarsch; Medicinsk-anatomisk Institut B, cand.med. M. Møller (formand); Medicinsk-anatomisk Institut C, lektor P. Rørmert; Medicinsk-fysiologisk Institut A, lektor N. Bindslev; Medicinsk-fysiologisk Institut B, lektor S. Nybo Rasmussen; Medicinsk-fysiologisk Institut C, professor Niels A. Thorn; Medicinsk-kemisk Institut, lektor Jørgen Christoffersen; Neurofysiologisk Institut, cand.med. P. Dyhre Poulsen; Proteinlaboratoriet, lektor T.C. Bøg-Hansen; Dyrepasser Emma Nielsen, Dyreafdelingen; Dyrepasser Anne-Marie Ørngreen, Dyreafdelingen; Dyrepasser Conny Hansen, Dyreafdelingen; Dyrepasser Preben Hansen, Dyreafdelingen; Betjent F. Dombrowsky, Varemodtagelsen; Rengøringsassistent L. Løgstrup, Rengøringsafdelingen; Rengøringsassistent K. B. Olsen, Rengøringsafdelingen; Rengøringsassistent Nonie R. Pedersen, Rengøringsafdelingen; Rengøringsassistent Birgit Jansen, Rengøringsafdelingen; Rengøringsassistent Conny Sørensen, Institut for Biofysik; Betjent Oscar G. Petersen, Trykkeriet; Dyrepasser Ole Rasmussen, Dyreafdelingen; AV-tekniker Mogens Hansen, AV-afdelingen; Assistent B. Kolind, Administrationskontoret; Lektor Erik Dahl, Prorektor Københavns Tandlægehøjskole;

Kunst:

Købmand i Odense Johann og Hanne Weimann, f. Seedorffs legat har skænket Panum Institutttet en stor keramisk udsmykning med allegoriske figurer, der er opstillet i vandrehallen. Værket er udført af Bjørn Nørgaard.

Samme fond har tidligere bidraget til udsmykning af de anatomiske undervisningslokaler og dissektionsal, udført af Poul Gernes, samt til malerier og en kakelvæg til modelokaler, udført af Mogens Andersen. Statens Kunsthøjsskole har skænket to store vægmalerier til indgangsparti og vandrehal, udført af Tonning Rasmussen.

Augustinus Fond har gjort det muligt at indkøbe 7 grafiske arbejder af Per Kirkeby, til ophængning i det fælles Panum Bibliotek, samt deponeret to store malerier af Claus Havemann.

Gæster:

Panum Institutttet modtager mange besøgende fra ind- og udland. Der har i 1986 været 16 aftenrundvisninger for større grupper fra foreninger, private virk-

somheder, læreanstalter, udenlandske ambassader o.m.a. Mindre grupper vises rundt i dagtimerne i de åbne områder, hvor der ikke foregår undervisning eller forskning.

Morten Møller

4. Medicinsk-historisk Museum

Historie:

Museet blev stiftet som en privat institution i anledning af Den alm. danske Lægeforenings 50 års jubilæum i august 1907. I 1910 fik museet egne lokaler i det netop nedlagte 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 1786-87), Titkens Gaard (opført 1754) og det omtalte fysiologiske institut (opført 1867).

I disse bygninger blev genstandene opstillet som studiesamlinger, ordnet efter emne, men i slutningen af 1960'erne opstod ønsket om at åbne museet for et alment interesseret publikum. Samlingerne blev herefter delt i en offentlig tilgængelig udstilling og studiesamlinger med bibliotek og arkiv. Samtidig oprettedes en egentlig konservatorafdeling, fotoatelier og værksted. I de senere år er desuden indrettet et mindre område til skiftende særudstillinger.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 3.

Professor: stillingen ubesat.

Lektor: Anna-Elisabeth Brade.

Fondslønnet: Bodil Haarmark.

TAP: Antal årsværk: 7.

Kurt Albrechtsen, Nina Brechling, Inger Holm Christensen, Ole S. Christensen, Kirsten Swane Fogh, Annie Iversen, Knud Iversen, Elly Kristensen, Gudrun Bodil Olsson.

Konsulenter: 5.

Kurt Bærentsen, Jørgen Koch, Poul Reinhardt Kruse, Leif Marvitz, Johan Thomsen.

Museumsvirksomhed:

Museet forvalter de videnskabelige samlinger af medicinsk-historisk karakter ved Københavns Universitet, således at samlingerne registreres i overensstemmelse

med international sædvane og som forskningsmateriale står til rådighed for forskningen, bl.a. i form af typesamlinger.

Museets opgaver omfatter også opretholdelsen af en offentlig udstilling til belysning af medicinens historie i Danmark, og til denne virksomhed over for offentligheden knytter sig bl.a. vejledning af publikum og samarbejde med andre museer og institutioner for at udvide kendskabet til medicinens historie.

Museet omfatter den medico-kirurgiske samling, den radiologiske samling, den osteo-arkæologiske samling, den farmaceutiske samling, den odontologiske samling, samt bibliotek, billedsamling, arkiv, mønt- og medaljesamling.

Museets udstillinger har været holdt åbne tirsd., torsd. og sønd. kl. 11-15 og har været besøgt af 9.450 gæster, hvortil kommer specialgrupper med 2.400 personer, ialt: 11.850.

Samarbejdet med andre museer, er fortsat, og der er ydet bidrag til udstillinger i bl.a. Zoologisk Museum, Arbejdermuseet, samt til forskellige særudstillinger i anledning af faglige foreningers og institutioners jubilæer, bl.a. i forbindelse med Nærum by's 800 års jubilæum. Desuden har museet opretholdt og udskiftet sine permanente udstillinger på Rigshospitalet, Apoteksassistenteskolen og i Tandlægeforeningen. Endelig har museet internt haft to særudstillinger vedrørende røntgen og anæsthesi, samt deltaget i de københavnske museers fælles museumsmåned med emnet: »Vores by« (Københavnske hospitaler).

Museet har udført undersøgelser og afgivet udtalelser til en lang række institutioner og forskere i ind- og udland, ligesom mange forskere har benyttet museets billedsamling, bibliotek og arkiv.

Museet har i årets løb haft en tilvækst af videnskabeligt materiale, modtaget dels som gaver, dels som køb: 121 genstande, 640 billeder og 910 bøger.

Forskningsvirksomhed:

1. Den danske folkemedicin. Kilderne og deres indbyrdes afhængighed

Undersøgelsen er en analyse og sammenligning af trykte og utrykte optegnelser i danske samlinger og er koncentreret om de folkemedicinske lægemidler fra planteriget. Følgende tre hovedemner søges belyst:

1.1 Den helbredende virksomhed, der betragtes som befolkningens egen med meget enkle lægemidler, belyst ud fra sørgeskemaer.

1.2 De såkaldt »kloge folks« mere varierede og sammensatte helbredelsesmetoder, således som de fremtræder i de forskellige receptsamlinger og cypriani.

1.3 Lægers »populærmedicinske« skrifter indflydelse på folkemedicinen (Anna-Elisabeth Brade).

2. Det kgl. kirurgiske Academi's instrumentsamling

En analyse af museets instrumentarium med henblik på originalitet og ydre påvirkning (Jørgen Koch)

3. Det kgl. kirurgiske Akademi – 200 år

En undersøgelse af museets bygninger og deres anvendelse, dels som lægevidenskabeligt centrum i København, dels som Medicinsk-historisk Museum (Harald Moe, Jørgen Koch, Anna-Elisabeth Brade).

Anna-Elisabeth Brade

De kliniske sektioner

Med hensyn til de videnskabelige publikationer fra de kliniske sektioner henvises til de enkelte sektioners officielle publikationslister.

1. Klinisk sektion III

Det lægevidenskabelige hovedområdes Sektion III består af en række afdelinger på Rigshospitalet, hvor på der gives studenterundervisning, samt enkelte afdelinger på Frederiksberg Hospital.

1.1 Rigshospitalet

1. Medicinsk afdeling A

1.1 Der er udført klinisk kontrollerede, multicenter undersøgelser over immunsupprimerende behandling af primær biliær cirrhose og kronisk B-hepatitis. Indices for prognosen ved forskellige kroniske leversygdomme er udviklet på grundlag af avancerede statistiske modeller.

1.2 Metoder til kvantitativ leverfunktionsbestemmelse vurderes, incl. den prognostiske værdi af longitudinal bestemmelse af antipyrin clearance ved primær biliær cirrhose. Urinstofsyntesen måles på raske forsøgspersoner og patienter med leversygdomme til belysning af blandt andet leverfunktionens og pH-regulationens indflydelse herpå, og leverens optagelse af frie fede syrer og deres carnitinindhold bestemmes. Der foretages en analyse af kosten hos patienter med alkoholisk leversygdom, og virkningen af hyperalimentation på ernæringsstilstand, leverfunktion og cerebral funktion undersøges.

1.3 Der foretages dyreeksperimentelle undersøgelser over urinstofsyntesens regulation, specielt med henblik på hormonal regulation og leverregenerations og ernæringens betydning. Leverens reaktion på toksiske stoffer vurderes ud fra metaboliske og morfologiske forandringer. Ændringer i leverens stofskifte og organismens aminosyreomsætning ved eksperimentel diabetes undersøges.

2. Medicinsk afdeling B

2.1 Medicinsk afdeling B fortsætter i samarbejde med

universitetets Fysiologiske Institut de dyreeksperimentelle undersøgelser af regulationen af hjertemuskulens perfusion og den interstitielle transport i myokardiet. Tilsvarende arbejdes der i klinikken med noninvasive markører for reperfusion, iskæmi, nekrose og myokardieheling ved akut myokardieinfarkt, med og uden trombolysbehandling.

2.2 Endvidere studeres trombocyttaggregation ved iskæmisk hjertesygdom, silent og kronisk iskæmi ved angina pectoris, og værdien af QRS- og ST-scores ved diagnosen af akut myokardieinfarkt. Den diagnostiske værdi af myokardieskintigrafi ved angina pectoris undersøges i sammenligning med fundene ved arbejds-elektrokardiografi og koronararteriografi.

2.3 Igangværende undersøgelser fortsættes vedrørende den diagnostiske værdi af endomyokardiebiopsi ved kardiomyopati og akut myokardit, belyst ved patoanatomiske og biokemiske undersøgelser, før og under immunsuppressiv behandling. Undersøgelser over regulationen af digitalisreceptorer i det humane hjerte i relation til alder fortsætter. Værdien af ballondilatation af svære klappestenoser undersøges under ekkokardiografisk og hæmodynamisk kontrol, f.eks. ved aortastenose hos meget gamle patienter og hos børn med medfødte klapfejl. Langtidsresultater af hjerteoperationer med indsættelse af den mekaniske Lillehei-Kaster klapprotese har vist, at denne protese er sammenlignelig med Björk-Shiley- og Starr-Edwards' proteserne, hvad angår patienternes overlevelse, forbedring af livskvalitet og de indtrufne protese-komplikationer.

2.4 I afdelingens respirationsfysiologiske laboratorium foretages en epidemiologisk undersøgelse af forekomsten af bronkial hyperreaktivitet hos børn og unge, med særlig henblik på risikoen for senere udvikling af kronisk lungesygdom. Endvidere undersøges værdien af lungediffusionskapacitetsmålinger hos patienter med positiv HTLV-III med særlig henblik på tidlig diagnostik af AIDS.

3. Medicinsk-epidemisk afdeling M

Epidemiafdelingen har lands- og landsdelsfunktion indenfor infektionssygdomme, herunder epidemiske sygdomme. Afdelingen har landsdelsfunktion indenfor tropesygdomme, med hensyn til undersøgelse og behandling af immunologiske defekter, herunder også erhvervede, særlig AIDS, og den har landsfunktion med hensyn til knoglemarvstransplantation og for visse kategorier af respirationsinsufficiens. Den universitetsrelaterede forskning har overvejende været indenfor vore ekspert-områder, dels af klinisk karakter, dels af infektionsimmunologisk- patogenetisk karakter.

Den kliniske forskning har været foretaget dels på egne laboratorier, dels i tæt samarbejde med Statens Seruminstitut, både på Amager Boulevard og på RH Tagensvej. Det har særligt drejet sig om infektioner med gram negative stave, Legionella, Borrelia, malaria og infektioner komplicerende med AIDS. Der har været tale om større kliniske opgørelser og resultater af tidligere behandlingsformer, ligesom afdelingen har været involveret i behandlingsforsøg med antivirale stoffer (Interferon) DHPG (Dihydroxypropoxymethylguanin) og Foscarnet, samt med immunmodulerende stoffer som Isoprinosin, Bestatin m.v. Afdelingen har med hensyn til Borreliose og Legionellose arbejdet tæt sammen med Statens Seruminstitut og leveret materiale til immunologiske- og patogenetiske undersøgelser. Afdelingen har desuden påbegyndt plasmaforesebehandling af patienter med forskellige nervesygdomme, samt af patienter med svær blodforgiftning med samtidig indgift af specifik anti-endotoxin, fremstillet ud fra donorsera. Med hensyn til AIDS har afdelingen deltaget i udarbejdelsen af diagnostiske metoder såvel af AIDS sygdommen som af de komplicerende infektioner, hvor man særlig har arbejdet med de interstitielle pneumonitter.

Hvad angår forskningen indenfor patogenetiske faktorer har Epidemiafdelingen's forskningslaboratorium delvis arbejdet sammen med Immunologisk Lab. TTA, Statens Seruminstitut, Fibigerlaboratoriet samt Vævstypelaboratoriet. Afdelingen's egne laboratorier har særlig beskæftiget sig med allergiske reaktioner af type I, rettede mod forskellige mikroorganismer, med purinenzymer i cellulær subpopulationer af lymfocytter og med specifikke glykoproteinantistoffer af IgG-type overfor human immundefekt virus, hvor man bl.a. forsøger at isolere de specifikke antistoffer med henblik på terapeutisk brug. Laboratoriet har desuden udvidet undersøgelserne i autoimmunlaboratoriet med forsøg på at påvise antistoffer imod nervebestanddele, imod binyrebarkceller og imod steroider.

Laboratoriet har desuden haft kliniske assistenter arbejdende med endotoxin og lipopolysakkarid fra gramnegative stave med henblik på diagnostik, og det er lykkedes at fremstille specifikt antiendotoxin til behandling ved sepsis. Arbejderne om anti-parasittære midler og andre medicinas indflydelse på funktionelle undersøgelser af subpopulation af lymfocytter og fagocytter er blevet fortsat.

4. Medicinsk afdeling TTA

4.1 Fysiurgisk reumatologi

Medicinsk afdeling TTA er en intern-medicinsk specialafdeling, grespecialiseret i medicinsk allergologi, medicinsk- og fysiurgisk reumatologi og immunologisk medicin. De vigtigste forskningsaktiviteter falder inden for disse 3 områder.

4.1.1 Ergonomi

Forskellige biomekaniske undersøgelser udføres på laboratoriet til belysning af belastningen af ryg og skulderåg ved disse funktioner. Især undersøges påvirkninger af kroppen ved anvendelse af de moderne stole med vippende sæder.

4.1.2 Muskel- og kredsløbsfysiologi

I Laboratoriet for klinisk Arbejdsfysiologi er der ved analyser af muskelbiopsier og CT-scannogrammer belyst aspekter ved immobilisering og efterfølgende genoptræning.

4.1.3 Knoglemineralmålinger

Knoglemineralindholdet hos raske, hos patienter med forskellige kroniske sygdomme og patienter i behandling med visse medikamina undersøges i forskningssammenhæng ved hjælp af dual photonabsorptometri.

4.1.4 Epidemiologi

Epidemiologiske undersøgelser vedrørende bevægeapparatets belastningsfremkaldte sygdomme, herunder specielt rygbesvær, er under udførelse.

4.2 Medicinsk reumatologi, immunologisk medicin

4.2.1 Nyere farmaka i reumatologien

Der udføres prospektiv sammenlignende undersøgelser af virkningen af farmaka på inflammatoriske sygdomme, f.eks. reumatoid arthritis, Sjögrens sygdom og foreskellige autoimmunsygdomme. I den kliniske forskning på dette område indgår også bedømmelse af den immunregulerende og sygdomskorrigerende effekt af ciclosporin på udvalgte patienter med alvorlige bindevævssygdomme og autoimmunsygdomme, herunder kronisk uveitis. Kliniske forsøg af denne type gennemføres i snævert samarbejde mellem afdelingens klinisk arbejdende læger og videnskabeligt ansatte læger i afdelingens Laboratorium for medicinsk Immunologi.

4.2.2 B-lymfocytter, immunsygdomme og immundefekter

I afdelingens Laboratorium for medicinsk Immunologi anvendes metoder til påvisning af B-lymfocytter, der producerer immunglobuliner, f.eks. også specielt B-lymfocytter, der producerer reumafaktor. Med disse teknikker kan fejlregulationen af immunsystemet bedømmes hos patienter med inflammatoriske bindevævssygdomme, f.eks. leddegigt. Teknikkerne, hvor cellesamarbejdet undersøges, tillader også at bedømme lægemidlers indflydelse på immunsystemets celler. B-lymfocytundersøgelser kan udføres med antigen-specifik og med antigen-specifik stimulation. Ved forskellige variationer i teknikken og ved valg af forskellige stimulatorer, er det muligt at belyse mange forskel-

lige af immunsystemets delfunktioner under normale og patofysiologiske forhold.

4.2.3 *Lymfocythormoner, monocythormoner og celledsamarbejde*

Lymfocytter og monocytter/makrofager udskiller, når de stimuleres og samarbejder, biologisk aktive peptider af hormonkarakter. Afdeling TTA har en flerårig tradition med metodeudvikling og basal biologisk forskning af disse hormoners biokemi, funktionsmåde og betydning som styrende og regulerende faktorer i forskellige afsnit af immunsystemet. Forsøg af denne art belyser både suppression, stimulation, regulation af antistofsvær og af andre cellepopulationer. Stofferne har betydning i forbindelse med immuninduceret betændelse bl.a. ved gigtsygdomme. Undersøgelserne af disse bioaktive polypeptider omfatter lymfocythormonet LIF (leukocytmigrationshæmmende faktor), monocythormonet interleukin 1 og lymfocythormonet (-erne) interleukin 2. Interleukin 1 indtager en nøgleposition i forbindelse med celledsamarbejdet i organismens immunsvær, og hormonet er afhængigt af visse divalente metal-ioner. Forsøg med medikamenter, som virker remissionsfremkaldende ved kronisk leddegigt (f.eks. guldalte, penicillamin), tyder på, at disse farmaka kan fremkalde inaktivering af interleukin 1 ved binding af divalent metal-ion. Ciclosporin synes reversibelt at hæmme interleukin 1's virkning på T-lymfocytter. Forsøg af denne type er velegnede til at undersøge nye farmakas muligheder og benyttes i laboratoriet til en række projekter. Undersøgelser, i samarbejde med Niels Steensens Hospital, beskæftiger sig med den insulinafhængige diabetes patogenese, hvor interleukin 1 synes at spille en afgørende rolle, idet det kan vise, at interleukin 1 i biologisk relevante koncentrationer med ret høj selektivitet dræber beta-cellerne i Langerhans øer. Der foregår en betydelig basal-immunologisk udforskning af funktion og virkemåde af en række andre humane lymfocyt- og monocythormoner.

4.2.4 *Celleaktiveringstilstand bedømt ved membranmarkørundersøgelser*

Lymfocytter og makrofager som indgår i inflammatoriske reaktioner i biopsi og andet biologisk materiale kan med monoklonal antistofteknik analyseres fra cellemembranmarkører. Markørerne afslører cellernes aktiveringstilstand og kan dermed belyse cellernes patogenetiske rolle på undersøgelsestidspunktet, f.eks. under sygdomsforløb og efter medikamentel terapi.

4.2.5 *Undersøgelser af immunkomplekser og autoantistoffer*

Den kliniske betydning af immunkomplekser som mål for aktivtets- og behandlingseffekt ved inflammatoriske bindevævssygdomme bedømmes i prospektive, longitudinelle undersøgelser. Der udføres metodeud-

vikling og resultater opnået med nye analysemetoder indgår i undersøgelser af patogenetiske forhold. Antigen-antistofkomplekser (immunkomplekser), som er udløser af betændelsesskade ved inflammatoriske bindevævssygdomme, reguleres og transporteres normalt i et omsætningssystem under medvirken af komplement og receptormolekyler for komplement. Denne transport og clearing mekanisme er forstyrret ved visse inflammatoriske bindevævssygdomme. Undersøgelser om erythrocytmembranernes transportfunktion og C3b receptorfunktion er belyst med nye iagttagelser.

4.3 *Medicinsk allergologi*

På medicinsk afdeling TA foregår der på allergiambulatoriet og det tilhørende forskningslaboratorium, Laboratoriet for medicinsk Allergologi, klinisk og basal forskning inden for diagnose og behandling af allergiske sygdomme. Forskningsaktiviteten i 1986 har koncentreret sig om følgende områder:

4.3.1 *Nyere astmamedicin*

For at finde mere effektiv behandling af astma er der gennemført en række kontrollerede undersøgelser med kendte og helt nye medikamenter brugt som enten tabletter eller aerosolspray til inhalation. Nye højdosis steroider til inhalation er blevet sammenlignet i dobbelt-blindede undersøgelser, ligesom helt nye ikke-steroider antiastmatiske lægemidler er blevet gennemprøvet i store kontrollerede undersøgelser. Et nyt lomudalligende lægemiddel til peroral indtagelse er blevet gennemprøvet. Nye antihistaminer har måske en plads i astmabehandlingen og flere sådanne undersøgelser er igang for tiden. Allergenprovokation af luftveje er standardiseret og kontrollerede undersøgelser udført, ligesom afdelingens standardiseringsprogram af histaminprovokationen i lungerne er blevet fuldført og en større sammenfatning under udarbejdelse.

4.3.2 *Specifik immunterapi ved allergiske sygdomme*

Talrige kontrollerede undersøgelser har været udført igennem flere år, hvor patienter har modtaget forskellige standardiserede allergenekstrakter, f.eks. græspollen, bynkepollen, skimmelsvampen *cladosporium herbarum*, husstøvmide, bigift og hvepsgift. Nye behandlingsprincipper med indtagelse af allergener igennem munden har været afprøvet. Nye doseringsregimer for subkutan hyposensibilisering har ligeledes været gennemprøvet.

4.3.3 *Statistisk bearbejdelse af allergologiske data*

Som led i registreringsbestræbelserne af allergologiske data, samt patientkontakter til allergiambulatoriet er et statistisk program blevet udarbejdet som nu anvendes i allergiambulatoriet. En stor del af de kliniske data foreligger på elektronisk form med nye muligheder for analyse.

4.3.4 Fødemiddelallergi/intolerans

Omfattende udredninger for fødemiddelallergi/intolerans har været udført med henblik på at finde sikrere diagnostiske metoder og muligheder for at behandle disse patienter. Et blindet udredningsprogram er blevet udviklet, og talrige patienter har igennem året gennemgået omfattende programmer. En ny analysemetode af histaminudskillelsen i urinen (MIAA) er gennemprøvet i laboratoriet. Et helt nyt design for kontrolleret klinisk diagnostik ved blindet provokation med fødemiddelprodukter er udviklet og taget i brug i nye projekter.

4.3.5 Laboratorieanalyser ved diagnosen allergi

Flere nye laboratorieanalyser til påvisning af allergi i blodprøver har været udviklet i laboratoriet. Histaminfrigørelse fra basofile granulocytter er videreudviklet.

Bestemmelse af blokerende antistoffer under hypsensibilisering er udført med en nyudviklet metode. IgG-CRIE er en videreudvikling af IgE-CRIE, hvorved det er muligt at bestemme specifikt over for hvilke antigenkomponenter, de enkelte patienter udvikler allergi og imod hvilke komponenter, der dannes blokerende antistoffer. Bestemmelse af IgG subklasse antistoffer er også udført både med RIA princip og ved en nyudviklet IgG subklasse CRIE metode. Det er lykkedes at bestemme individuelle allergener ved hjælp af patientens IgE og IgG bundet til fast fase i søjler. Videreudvikling af metoder til standardisering af allergenekstrakter foregår i laboratoriet, specielt soyaproteinet og andre fødemiddelallergener.

5. Medicinsk afdeling P

5.1 Gastroent. afsnit

5.1.1 Ca-bindende protein i tyndtarmsslimhinden ved forskellige malabsorptionssyndromer og relationen til Ca-absorptionen (Michael Staun).

5.1.2 Antistoffer i serum mod forskellige fraktioner af gluten hos ptt. med ikke-tropisk sprue (Steffen Friis).

5.1.3 Undersøgelser over colons betydning for Ca-absorptionen ved sammenligning af Ca-absorptionen hos normale personer og patienter efter colectomi.

5.1.4 Longitudinelle undersøgelser over trabeculært og corticalt knoglevævs mineralindhold hos ptt. med kroniske malabsorptionssyndromer.

5.1.5 Galdesyremalabsorption hos ptt. efter colectomi med ileostomi, med Kock's reservoir eller med kontinuitetsbevarende indgreb i form af enten ileorectal-anastomose eller J-pouch.

5.1.6 Betydningen af et ileoanalt reservoir (J-pouch) for absorption af galdesyre, Na, K, Ca, Mg, oxalat.

5.1.7 Knoglemineralstofskiftet hos patienter i permanent parenteral ernæring (Dr. Terje Rannem, Stig Jarnum).

5.1.8 Sammenhængen mellem på den ene side kostens fedt- og kalkindhold og på den anden side fæcesmasse, fæcesfedtudskillelse og Ca-absorption ved kroniske malabsorptionssyndromer.

5.2. Nefrologisk afsnit

5.2.1 Fysiologisk og patofysiologisk regulation af vasopressin ved 1. reservelæge Mogens Hammer, der samtidig har undersøgt terapeutisk effekt af et nyt peroralt antidiuretisk præparat (Minurin).

5.2.2 De immunologiske forhold hos uræmiske patienter før og efter en transplantation (Klinisk assistent Erik Langhoff).

5.2.3 Metabolismen af parathyreoidealhormon belyst eksperimentelt i den isolerede, perfunderede nyre, isolerede, perfunderede lever og koblede isolerede, perfunderede lever og nyre (Kandidatstipendiat Henrik Daaugard).

5.2.4 Metabolismen af glukog- og mineralokortikoider ved uræmi belyst eksperimentelt i tilsvarende modeller (Klinisk assistent Martin Egjford).

5.2.5 En klinisk undersøgelse over betydningen af steroidfølsomhed og MLC-forlig for resultatet hos nyretransplanterede patienter (1. reservelæge Erling Tvedegaard).

5.2.6 Forekomst og specificitet af lymfocytstimulerende antigener (klasse II antigener) i isolerede, dyrkede nefronsegmenter fra mennesker og dyr i relation til konventionel MLC-undersøgelse (Reservelæge Hanne Blæhr).

5.2.7 PTH som et muligt uræmisk toksin i ikke normalt PTH relaterede andre endokrine systemer, belyst eksperimentelt (Overlæge Klaus Ølgaard).

6. Kirurgisk afdeling C

Kirurgisk afdeling C's forskningsaktivitet falder især inden for følgende områder:

Regulation, forekomst og biologisk betydning af neurotensin.

Regulation, forekomst og biologisk betydning af epidermal growth factor.

Diagnose og behandling af sporadiske og familiære former af Zollinger-Ellison's syndrom.

Kvantitering af gastrin pro-hormoner.

Anvendelse af antibiotika ved gastroenterologisk kirurgi.

Familiær colonpolypose.

Stimulerer intraduodenalt fedt den eksokrine pancreassekretion?

Ileoanale reservoir-operationer ved kirurgisk behandling af ulcerøs colitis.

Eksperimentelle transplantationer af lever og pancreas.

Behandling af aktive og inaktive endokrine gastrointestinale tumorer.

Behandling af øsophaguscancer.

Operativ behandling af gastroøsofageal refluks.

Anvendelsen af isolerede organer til undersøgelse af fysiologiske styringsmekanismer for ventrikel, duodenum og pancreas.

Virkning af eksperimentel hyperinsulinæmi på sendiabetiske komplikationer.

Patofysiologi og behandling ved intestinale stråleskader.

7. Kirurgisk afdeling D

7.1 Klinisk cancerforskning

Behandlingen af patienter med urologisk cancer foregår i samarbejde med Radiumstationen. Desuden samarbejdes med en række internationale og skandinaviske onkologiske centre om løbende behandlingsprojekter.

7.2 Blærecancer

Behandlingseffekten på overfladiske svulster af kemoterapi og LASER-stråler søges belyst, og en sammenlignende undersøgelse af højvoltbestråling versus radikal operation ved dybere voksende svulster er afsluttet. Opfølgende patientkontrol fortsætter.

7.3 Prostatacancer

Behandlingen af tidlige (lokaliserede) svulster foretages i samarbejde med skandinaviske centre, medens de mere fremskredne former behandles efter en prospektiv forsøgsprotokol med hormoner, antiandrogener eller orkiektomi.

7.4 Nyresten

Der er under udvikling et apparatur til ekstern knusning af nyresten med fokuserede shockbølger.

7.5 Urologisk laboratorium

En nyudviklet feltgradientsonde anvendes til at undersøge urethras funktion. I det forløbne år er 2 disputatser om dette emne indleveret og en 3. er under udarbejdelse. Sensoriske og motoriske former for urininkontinens undersøges og behandles med forskellige farmaka. Proteinkemiske undersøgelser af urin pågår

med henblik på bedre klassificering af smertende blæreidelser og prognostisering af blæretumorer.

8. Thoraxkirurgisk afdeling RT

Løbende forskningsprojekter som foretages i samarbejde med andre laboratorier og afdelinger på Rigshospitalet og Københavns Universitet.

8.1 Undersøgelser over dyriske materials præparation med henblik på anvendelse i den menneskelige organisme.

8.2 Dyreeksperimentelle og kliniske undersøgelser over hjernens blodgennemstrømning og stofskifte under og efter ekstracorporal cirkulation.

8.3 Epidemiologiske og patofysiologiske undersøgelser af øsophaguslidelser, sammenhængen mellem asthma og øsophaguslidelser, samt anvendelse af reflux- og manometriske øsophagusundersøgelser.

8.4 In vitro undersøgelser af lungecancer kulturer og anvendelse af et monoclonalt antistof (43-9F) i klinikken.

8.5 Dyreeksperimentelle og humane undersøgelser af totalcholesterol og lipoproteinerne VDL, LDL, HDL bevægelse ind og ud af karvæggen.

8.6 Sammenhængen mellem hyperinsulinisme og arteriosclerose belyst ved dyreeksperimentelle og humane undersøgelser.

8.7 Herudover er der foretaget langtidsundersøgelser over kirurgiske hjerte- og lungelidelser, blandt andet større arbejder om resultaterne af implantation af mekaniske klapper i aorta og i mitralposition, samt lungecancer overlevelse.

9. Ortopæd-kirurgisk afdeling U

9.1 Forskningen vedrørende osteoartrose og beslægtede emner

Afdeling U's forskning på disse områder fortsætter under professorens ledelse. Denne forskning, som væsentlig vedrører cirkulations-fysiologiske - problemer, har været i gang siden ca. 1966. I det forløbne år har aktiviteten især koncentreret sig om målinger af gastensioner og pH i sund knogle, ved »præartrose« og ved manifest artrose. En stor del af dette arbejde er udført under ledelse af l. reservelæge Hakon Kofoed.

9.2 Biomekaniske studier og dertil knyttede emner

Denne del af afdeling U's forskning foregår under ledelse af overlæge, dr.med. Jørgen Steen Jensen. Meget af denne forskning endnu er i opbygningsfasen.

9.3 Biokemiske studier over knogleomsætning og be- slægtede emner

Denne forskning foregår dels i laboratorierne på 16. etage og i Teilmbygningen, dels i fælleslaboratorierne i mellembygningen og ledes af overlæge, dr.med. Bjarne Lund. Den ved afdelingen ansatte kliniske assistent arbejder indenfor dette område og til laboratoriet er også knyttet afdeling U's histolaborant.

9.4 Håndkirurgisk afsnit og sektionen for neuromuskulær børneortopædi har publiceret adskillige artikler i årets løb.

10. Føde- og gynækologisk afdeling

10.1 Rigshospitalets Føde- og gynækologiske afdeling arbejder såvel med obstetriske som gynækologiske forskningsprojekter. Et væsentligt område er reproduktionsbiologi. Til brug for denne forskning er der til afdelingen knyttet 2 reproduktionsbiologiske laboratorier, et med overvejende vægt på andrologiske problemstillinger, herunder præcancer i testis, og et der arbejder med udviklingen af in vitro fertilisations teknikker i forbindelse med afdelingens in vitro fertilisationsprogram. I forbindelse hermed foretages basalvidenskabelige undersøgelser med henblik på implantationen hos mennesket.

10.2 Et andet område er forebyggelse af medfødte misdannelser. I forbindelse med dette arbejde driver afdelingen et cytogenetisk laboratorium. Der foretages undersøgelser over komplikationshyppighed ved chorionbiopsier, der udvikles nye metoder til semi-automatisk kromosomanalyse, og der påtænkes startet undersøgelser over cytogenetiske forandringer i forbindelse med den onkologiske forskning, der foregår ved afdelingen. Afdelingen er involveret i undersøgelser over præcancer i genitalia interna femininae. Dette arbejde involverer også samarbejde med mikrobiologiske eksperter. Afdelingen forsker inden for subspécialet diabetes og graviditet. Der er forskningsprojekter vedrørende afvigende fostervækst, misdannelseshyppighed hos nyfødte børn af diabetiske mødre og en opfølgning af børn af diabetiske mødre. De metaboliske virkninger af hormonal kontraktion hos diabetiske kvinder undersøges, ligesom insulinreceptorundersøgelser ved gestationel diabetes er genstand for studier. Børnene af mødre med gestationel diabetes følges.

Til brug for denne forskning findes et diabeteslaboratorium. Afdelingens ultralydlaboratorium er involveret i såvel arbejdet med de medfødte misdannelser, som med forskellige nye former for prøvetagning og behandling af fostre in utero.

10.3 Der foregår også forskningsarbejde inden for anticonceptionsområdet og incontinensoområdet, samt

vedrørende overvågning af graviditet og fødsel med henblik på den intensive overvågning og nyfødtes behandling.

11. Neuromedicinsk afdeling

11.1 Forskningen har været en videreførelse af det tidligere års aktivitet med afslutning af projekter og igangsættelse af nye. Forskningen har primært omhandlet hjernens regionale gennemblødning, cerebrovaskulære sygdomme og blod-hjerne barrieren.

11.1.1 Forskning om hjernens regionale gennemblødning har specielt omhandlet metodologisk vurdering af Tc-99m lipofile isotopforbindelser. Disse passerer let blod-hjerne barrieren for derefter at »sidde fast« i hjernen. Mens de tidligere års forskning på dette felt koncentrerede sig om at påvise, at disse forbindelser kunne bruges til måling af hjernens regionale gennemblødning, har det sidste års forskning specielt beskæftiget sig med de grundlæggende kinetiske aspekter for tracers opførsel, samt de metodologiske begrænsninger, som ligger i deres anvendelse. Andre forskningsaktiviteter vedrørende hjernens gennemblødning har bl.a. været udforskning af »converting enzyhmæmmere« indvirkning på hjernens regionale gennemblødning og dennes autoregulation. Dette har stor betydning for sygdomsgrupper med forhøjet blodtryk og med hjertesygdom.

11.1.2 Den væsentligste nye forskningsaktivitet om cerebrovaskulære sygdomme har i 1986 været den første fase af en stor prospektiv undersøgelse af hjertetrytmeforstyrrelser og cerebrovaskulære sygdomme. Undersøgelsens hovedformål er at vurdere den profylaktiske virkning af henholdsvis antikoagulation og trombocytantiaggregationsbehandling over for cerebrovaskulære komplikationer hos patienter med atrieflimren. Undersøgelsen forventes at omfatte op imod 2000 patienter. De foreløbige resultater tyder på, at iøvrigt raske patienter med atrieflimren har flere stumme cerebrale infarkter end raske med sinusrytme.

11.1.3 Forskningen om blod-hjerne barrieren har i den senere tid specielt beskæftiget sig med etableringen af en ny metode til klinisk måling af blod-hjerne barrieren med anvendelse af intravenøs injektion af radioaktivt mærkede isotoper, i stedet for som tidligere anvendt injektion i arteria carotis. Den nye metode åbner mulighed for klinisk bestemmelse af blodhjerne barriere permeabiliteten hos langt større patientgrupper, end det tidligere har været muligt.

12. Neurokirurgisk afdeling NK

12.1 Cerebrospinalvæskens dynamik, det intrakranielle tryk og hjernens trykvolumen forhold

Der foretages patofysiologiske undersøgelser og måling af hjernevæskens modstand mod resorptionen ved hydrocefale tilstande og ved tilstande med forhøjet intrakranielt tryk. Undersøgelsen af modstanden mod udløbet (CSF-resistancen) har både klinisk og behandlingsmæssig betydning. En vurdering af puls-trykbølgens udseende til måling af det intrakranielle rums trykvolumen forhold, samt muligvis hjernens gennemblødning er påbegyndt i samarbejde med Neurokirurgisk afdeling H, KAS Glostrup.

12.2 Cerebrospinalvæske-transmittere og -hormoner

Under samtidig intraventrikulær trykmåling er indholdet af en lang række neuropeptider og neurohormoner blevet vurderet i hjernevæsken.

12.3 Centralnervesystemets svulster

Der foregår en både retrospektiv og prospektiv indsamling af data om centralnervesystemets tumorer hos børn under 15 år i Danmark, initieret af Neurokirurgisk afdeling NK i samarbejde med landets øvrige neurokirurgiske og radioterapeutiske afdelinger, samt Neuropatologisk Institut i Århus og ved Københavns Universitet. Desuden vurderes prognosen ved maligne hjernevulster hos voksne, og i samarbejde med Neuromedicinsk afdeling, samt onkologiske afdelinger i Øst-Danmark er der foretaget en større opgørelse over cancermetastaser i columna og medullært tværnitssyndrom. En billeddiagnostisk vurdering (CT- og MR-scanning) foretages sammen med Neuroradiologisk afdeling, Rigshospitalet og Afdelingen af Magnet-scanning på Københavns Kommunes Hospital, Hvidovre.

Omkring hypofysens sygdomme, specielt hypofysetumorer, foregår der en klinisk, patofysiologisk og behandlingsmæssig forskning, og det samme gælder hos patienter med acusticusneurinomer.

12.4 Diskusprolaps i lænden

På initiativ af Neurokirurgisk afdeling og MR-afdelingen på KKHH er der påbegyndt en klinisk, billeddiagnostisk og operativ vurdering af førstegangsdiskusprolaps i lænden. Undersøgelsen har vide perspektiver i vurderingen af, om myelografi i fremtiden kan undværes sammenlignet med CT-scanning og/eller MR-scanning. I den samme undersøgelse foretages der ved Dansk Sygehus Institut en løbende økonomisk og teknologisk vurdering.

12.5 Epidemiologisk og prognostisk forskning ved subaraknoidalblødning

I løbet af 1986 er der påbegyndt publikationer vedrørende patienter med subaraknoidalblødning i Danmark, indlagt på de neurokirurgiske afdelinger.

12.6 Andet

Ud over ovennævnte større projekter løber der en række mindre kliniske forskningsprojekter med vurdering

af patienter med cervikal diskusprolaps, brud i rygsøjlen, og der er påbegyndt sygeplejeforskning i samarbejde med paraplegiklinikken.

13. Psykiatrisk afdeling O

Afdeling O's forskningsaktivitet falder fortrinsvis inden for følgende hovedområder:

13.1 De affektive lidelsers patofysiologi

I forbindelse med afdelingens psykokemiske ambulatorium og forskningssengeafsnittet 6201 foregår der løbende forskningsaktiviteter i forbindelse med undersøgelse af mani-depressive patienter. Disse undersøgelser omfatter studiet af biologiske markører for affektive lidelser. De markører, som undersøges er i første række adrenalin og visse peptidhormoner i spinalvæsken hos patienter før og efter iværksat behandling. Ydermere foretages løbende undersøgelser af semikvantitativ bedømmelse af affektive tilstande ved brug af forskellige rating-scales.

13.2 Psykofarmakologi

Her foretages studier af receptorer for forskellige antidepressiva, ligesom effekten af intravenøs og peroral behandling med nyere antidepressiva undersøges. Ydermere foretages der farmakokinetiske undersøgelser af anti-epileptika hos gravide.

13.3 Klinisk psykologi

En række sexologiske patienter, herunder grupper med kromosomabnormiteter undersøges testpsykologisk. Yderligere foretages der studier af visse organisk-betingede psykoser (specielt temporallapsepilepsi) ved hjælp af nyere neuropsykologiske metoder.

13.4 Klinisk sexologi

Der foregår en bred forskning, dels omkring seksuelle dysfunktioner, dels omkring seksuelle afvigelser, især transsexualisme.

13.5 Alkoholstudier

I afdelingens neurobiologisk forskningsgruppe arbejdes der med studiet af alkohol-intoksikation og abstinens med henblik på at belyse patofysiologiske fænomener bag de psykotiske tilstande, der opstår efter langvarigt alkoholmisbrug.

13.5.1 Sideløbende med dette undersøges i samarbejde med neuromedicinsk afdeling hjernens regionale gennemblødning hos patienter med delirium tremens.

14. Børnepsykiatrisk afdeling

14.1 Årets publikationer vedrører den store efterundersøgelse af 151 anorexia nervosa-patienter, foretaget i 1981-82.

14.1.1 Det er for det første en beskrivelse af det samlede forløb. Det vigtigste resultat var, at omkring halvdelen af patienterne kom sig fuldstændigt. En fjerdedel havde kronisk anoreksi eller bulimi og en fjerdedel havde andre psykiske lidelser.

14.1.2 For det andet en gennemgang af sygdommens forbindelse med patientens graviditeter. Det viste sig, at der ikke var nogen entydig sammenhæng, f.eks. i form af forværrelse eller udløsning af sygdommen ved graviditet.

14.1.3 For det tredje død og recidiv af sygdommen. Der viste sig en betydelig overdødelighed og en fremtrædende tilbøjelighed til tilbagefald.

14.1.4 Endelig en bedømmelse af vækstforholdene. Det vigtigste foreløbige resultat var, at der ikke var nogen gennemgående vækstforstyrrelser før sygdommen, men en betydelig højdevæksthæmning under sygdommen. Videre udarbejdelse af alle resultaterne for disse 4 emneområder fortsætter.

15. Børneafdeling G

15.1 Pædiatri

15.1.1 Hospitalet har to børneafdelinger, Neonatalafdeling GN og Børneafdeling G, der tager sig af medicinske problemer for børn i alle aldersklasser. Det meget brede forsknings-spektrum må ses i relation til, at afdeling G er opstået ved sammenlægning af en række pædiatriske afdelinger og hospitaler i hovedstadsområdet.

15.1.2 Det neuropædiatriske afsnit arbejder fortsat med forekomsten af subkliniske epileptiske anfald og med patogenesen ved og behandling af feberkrampeanfald.

15.1.3 Der er fortsat undersøgelser i gang over den patientgruppe, hvor et fuldstændigt klinisk sikkert cerebral paresebillede ledsages af normalt CT-fund. I øjeblikket pågår den neuropsykologiske vurdering af det, og der er planlagt i samarbejde med Hvidovre at få lavet MR-scanning af den samme gruppe patienter.

15.1.4 På klinikken for cerebral parese i Borgervænget arbejdes der med opgørelse af en række operative resultater af de ortopædkirurgiske kolleger, der er knyttet hertil.

15.1.5 På afdelingens myelomeningoceale ambulatorium undersøges de sociale problemer for børnene og hydrocefalusproblematikken.

15.1.6 Den socialpædiatriske forskning omfatter i øvrigt kårerne for afdelingens patienter med hæmofili og

cystisk fibrose, som led i et større nordisk samarbejde med etablering af en reference-population.

15.1.7 Der foregår fortsat efterundersøgelser af den population, der blev født på Rigshospitalet 1959-61, senest af skoleforløbet med beskrivelse af specialundervisningsbehovet.

15.1.8 Desuden arbejdes med et distriktspædiatrisk udviklingsprojekt, dels omfattende en epidemiologisk undersøgelse af børnepopulationen i RH's optageområde, dels som et sygeplejeforskningsprojekt med undersøgelse af indlæggelser på afdeling G af den samme gruppe børn.

15.2 Afdelingens hæmatologisk/onkologiske afsnit er engageret i et intensivt nordisk samarbejde om registrering af samtlige nordiske børn med maligne sygdomme og om fælles behandling af nordiske børn med leukæmi. Herudover deltager afdelingen i kontrollerede behandlingsforsøg i internationalt regi vedrørende flere former for solide tumorer.

15.2.1 De hæmatologisk/onkologiske afsnit indgår i en række forskningsprojekter på fælles nordisk basis (bl.a. vedrørende aplastisk anæmi, hepatoblastom og medulloblastom) og i et samarbejde med det danske cancerregister om en epidemiologisk undersøgelse af børn med kræft igennem 40 år. Denne undersøgelse følges op med en efterundersøgelse m.h.p. senfølger af behandlingen.

15.2.2 Blandt afdelingens større selvstændige forskningsområder skal nævnes ernæringens betydning for malignt syge børn, et større projekt om vedligeholdelsesbehandlingens betydning for recidivrisiko ved akut lymfoblastær leukæmi, et projekt om den predictive værdi af MR-scanning af knoglemarv hos patienter med ALL og en psykologisk efterundersøgelse af familier til børn med leukæmi.

15.2.3 Dertil kommer en række mindre igangværende projekter om hæmatologiske såvel som onkologiske emner.

15.2.4 Til de hæmatologiske afsnit er knyttet det østdanske hæmofilicenter, hvor forskningen for tiden centrerer om AIDS og hæmofili, samt om prænatal diagnose og om den særlige behandling af patienter med inhibitor imod faktor VIII.

15.3 Det reumatologiske afsnits forskning omkring juvenil reumatoid arthritis er fortsat relateret til vævstypfordeling, immunologiske forhold, kæbevækst og iridocyklit, samt afprøvning af nye antirheumatica.

15.4 Afdelingens afsnit for klinisk genetik arbejder

med problemer omkring præ- og postnatal diagnostik og forsker omkring nyerkendte stofskiftesygdomme og deres behandling. Der foregår undersøgelser omkring værdien af den etablerede tidlige diagnostik af myk-sødem.

15.4.1 DNA-analyser blev taget op på forskningsplan i 1983, fortrinsvis for X-bundne sygdomme.

15.4.2 Anlægsbærerdagnostik og prænatal diagnostik for hæmofili A og B, samt Duchenne's muskeldystrofi er nu i rutine ved hjælp af disse analyser.

15.4.3 Med lokalisation af genet for cystisk fibrose i 1986 fulgte fremstilling af egnede DNA-prober, som nu er indført i prænatal diagnostik for denne sygdom. Gen-lokalisation vedr. sygdommen choroideremi er undersøgt i samarbejde med Statens Øjenklinik. Karakterisering af chloridkanalen i det reabsorptive afsnit af svedkirtlens udsørelsgang er udført med forskellige stimulatorer og blokerende farmaca hos såvel normale som patienter med cystisk fibrose m.h.p. at definere sygdommens primære biokemiske defekt.

15.5 Afsnittet for cystisk fibrose og kroniske lungesygdomme arbejder fortsat med klinisk mikrobiologisk afdeling på forbedret behandling af de kroniske lungeinfektioner, specielt med *Pseudomonas aeruginosa*, og en lang række nye antibiotika er blevet afprøvet i prospektive kliniske forsøg, herunder de nye fluokinoloner: Ciprofloxacin og ofloxacin. Der foretages prospektive undersøgelser af virkningen in vivo og in vitro af n-acetyl-cystein ved CF og primær ciliædyskinesi. Et nyt beta-laktam: Aztreonam vil snart blive afprøvet i prospektiv undersøgelser.

15.5.1 Samtidig gennemføres undersøgelser af betydning af infektioner med atypiske mykobakterier og af immunologiske reaktioner overfor *Aspergillus fumigatus* ved CF.

15.5.2 En forskningsstipendiat er i gang med isolation af mukoid substans fra *P. aeruginosa* og senere immunisering af kaniner med henblik på udvikling af vaccine.

15.5.3 Tidligere undersøgelser over betydningen af endokrin dysfunktion for langtidsprognosen ved CF fortsættes.

15.5.4 Nylig er et abnormt proinsulin respons påvist, og tidligere fund af svært nedsat produktion af pankreatisk polypeptid fortsættes.

15.5.5 Også ved CF er et arbejde om betydningen af ændringer i fordelingen af IgG subklasser i gang.

15.5.6 Langtidsprognosen hos center-behandlede og ikke-center-behandlede CF patienter er nylig vurderet med anvendelse af avanceret statistisk bearbejdning.

15.6 Allergiklinikken undersøger den diagnostiske specificitet og sensitivitet af konjunktivalprovokation i udredning af extrinsisk asthma.

15.6.1 Der foretages kliniske afprøvninger af astemizol i behandling af asthma og af inhalation med glucocorticoider specielt hos små børn.

15.6.2 I samarbejde med Farmakologisk Institut arbejdes med betydningen af ikke-allergene substanser (lektiner)'s betydning ved forskellige atopiske lidelser.

15.6.3 Der etableres i øvrigt normalværdier for serum immunglobulin E hos børn og unge, samt samles normalværdier for lungefunktionen.

15.7 Børnekardiologisk arbejdes der med bestemmelse af intrakardiale venstre/højre shunter, samt med korrelation mellem isotopundersøgelse, ekkokardiografi og hjertekateterisation (i samarbejde med Kardiologisk lab. og Nuklearmed. afd.).

15.7.1 Et andet nyt felt er fosterekkokardiografi der benyttes i den prænatale diagnostik af medfødte hjertesygdomme hos risikofostre og ved fosterarytmier.

15.7.2 Endelig undersøges kombination af 2 dim. ekkokardiografi og Dopplerekkokardiografi ved diagnostik af hjertesygdomme hos børn.

16. Øre-næse-halsafdeling F

16.1 Otoneurologisk afdeling

Undersøgelse af ligevægtssansen (vestibularis-undersøgelse) udgør hovedhjørnestenen i den otoneurologiske undersøgelse. Der foretages både differential-kalorisk prøve ved almindelig visuel betragtning af længden af den fremkaldte nystagmus og computernystagmografi, hvor man især er interesseret i måling af den langsomme fases hastighed, samt frekvensen og amplituden. De 2 undersøgelser behøver ikke at give samme resultat og supplerer derved hinanden, især til adskillelse mellem funktionsnedsættelser af perifer og central type.

16.1.1 Arbejdsmedicinsk afdeling sender mange patienter til undersøgelse for toksisk encephalopathi efter især organiske opløsningsmidler (malersyndrom og andre syndromer). Andre faggrupper kan også være ude for denne forgiftning, bl.a. med selvkopierende papir. Et såkaldt provokationsforsøg giver store oplysninger om forgiftninger. Det udføres på den måde, at man først foretager en normal computer-nystagmo-

grafi og dernæst lader personen indånde det stof, som man mener er årsag til forgiftningen. Efter en vis tid foretager man igen elektronystagmografi og hvis indåndingen har fremkaldt signifikante forandringer tager vi det som et udtryk for, at personen ikke kan tåle det pågældende stof.

16.1.2 Der foretages stadig undersøgelser med støtte fra følgeforskningsbevillingen under Danmarks medlemskab af ESA (European Space Agency). Dette samarbejde foregår med fysiologer og flyvmedicinere. Blandt andet har man undersøgt den vestibulære funktion under vægtløshed. Denne vægtløshed er fremkaldt under den såkaldte parabolflyvning foretaget af det danske luftvåben.

16.2 Audiologisk Laboratorium

Igennem de sidste 10 år er der på Audiologisk Laboratorium udført et stort forskningsprogram inden for objektive høreundersøgelser ved hjælp af lydudløste, auditive svarmønstre. De resultater der er opnået, har vist sig så opmuntrende, at vi i dag er i stand til at evaluere hørelsen hos børn og nyfødte uden patienternes medvirken. Det har endvidere vist sig, at metoderne også kan anvendes til en tidlig diagnostik af cerebellopontine tumorer, samt affektioner af hjernekammen. I 1985 har vi fortsat med at optimere og forfine vor måleteknik ligesom vi i samarbejde med forskere i U.S.A. har undersøgt muligheden for at inddrage andre auditive svarmønstre i den kliniske diagnostik med henblik på en sikrere bestemmelse af hørelsen hos nyfødte i den lavfrekvente del af taleområdet.

16.3 Otopatologisk Laboratorium

Som det eneste sted i Nordeuropa foregår en systematisk undersøgelse af mellemøre og indre øre i tindingeben, hvorved det gennem histologisk undersøgelse er muligt at korrelere vævsforandringer med sygdomsforløb og behandling. Der foretages fortsatte elektronmikroskopiske og immunohistokemiske undersøgelser af væv fra patienter med otosclerose og osteogenesis imperfecta. Endvidere fortsættes undersøgelser over knogleresorptionen ved cholesteatom.

16.3.1 Wegener's granulomatose

I 1983 påbegyndtes et landsdækkende prospektivt studie af mulige sygdomsmekanismer. Dette studie har nu givet opsigtsvækkende resultater, hvoraf det vigtigste er påvisningen af et antistof rettet mod stoffer uden for kernen i den type hvide blodlegemer, der kaldes neutrophile granulocytter. Betydningen af dette antistof, benævnt ANCA (anti-neutrophil-cytoplasmantistof), for diagnose, behandling og sygdommens opståen og forløb undersøges nu intenst. Fra 1. jan. 1986 er undersøgelse af ANCA indført som rutineundersøgelse på Statens Seruminstitut.

16.3.2 Allergisk og vasomotorisk rhinit

En lang række undersøgelser af de mekanismer, som udspilles i den allergiske slimhinde har været udført og har dannet grundlaget for den engelsksprogede lærebog: »Nasal Allergy« (Blackwell 1979), samt for internationale Workshops om emnet.

16.3.2.1 De nævnte undersøgelser har i de senere år været fokuseret på mastceller i næseslimhinde, samt på slimhindens uspecifikke reaktivitet. Disse studier af tilgrundliggende mekanismer har været udført samtidig med udvikling og undersøgelser af nye medikamenter; af særlig betydning for patientbehandlingen har været fremkomsten af en lokalvirkende kortison-næsespray, nyudvikling af en spray til behandling af vandig hypersekretion og senest indførelse af ikke-sedative antihistaminer. Vi har forsøgt at drage paralleller til tilsvarende forskning i de nedre luftveje, og laboratoriet har stået bag en større monografi om emnet: »Neurogenic and Cellular Mechanisms in Nose and Bronchi« (Eur J Respir Dis 1983; 64 (suppl 127): 1-556).

16.3.3 Nasal applikation af medikamenter

Der er tiltagende interesse for intranasal applikation af medikamenter med henblik på hurtig absorption til kredsløbet. Vi har fundet at et bronkie-dilaterende middel absorberes hurtigt fra næseslimhinden, hvilket kan anvendes af vagtlæge hos akut dårlige, »veneløse« astma patienter.

16.3.4 Forkølelse – rhinovirusinfektion

I erkendelse af forkølelssygdommens store samfundsmæssige betydning har laboratoriet i de sidste 5 år forsket inden for dette område og bl.a. udført de første elektronmikroskopiske undersøgelser af luftvejs-slimhinden under en forkølelse. Histologiske og bakteriologiske undersøgelser har desuden sandsynliggjort, at neutrofilien ved en ukompliceret forkølelse er en direkte konsekvens af virus-infektionen og skyldes altså ikke bakterier. Forsatte undersøgelser udføres i samarbejde med det verdenskendte rhinovirus center i Charlottesville, University of Virginia, USA. Det er her for første gang vist, hvordan rhinovirus spredes i næsen og inficerer epithelcellerne, dels gennem inoculeringsforsøg, dels ved immunohistokemiske metoder og dels ved in vitro vævskulturdykning.

16.3.5 Cilieforskning

I 1976 blev det på Otopatologisk Laboratorium/Gynækologisk afdeling, Rigshospitalet påvist, at visse kroniske luftvejsinfektioner skyldes en defekt i ciliernes (»fimrehårenes«) struktur og funktion. Siden da er en intens forskning inden for dette område startet mange steder i verden, ikke mindst på børneafdelingen, Rigshospitalet, som vi sammen med har arrangeret det 1. Internationale Symposium of »Kartage-

ner's syndrome and abnormal cilia» (Eur J Respir Dis 1983; (suppl 127: 1-127)).

16.3.6 Biokemisk og biofysisk karakteristik af luftvejs-sekreter

Ciliefunktionen afhænger af sekretets fysiske og kemiske egenskaber, og laboratoriet har derfor anskaffet apparater til måling af sekreternes viskoelastiske egenskaber. Der foreligger en række resultater, som beskriver forskellige typer af sekreter.

16.3.7 Nasopharynx carcinomer og spytkirtel carcinomer

Afdelingen deltager i samarbejde med Tumorbiologisk Institut, Karolinska Institutet i undersøgelse af forekomsten af Epstein-Barr virus hos danske og grønlandske patienter med nasopharynx eller spytkirtel carcinom.

16.3.7.1 I samarbejde med Antropologisk afdeling, Retsmedicinsk Institut, København undersøges forekomsten af genetiske markører hos grønlandske patienter med spytkirtel- eller nasopharynx carcinom. I-gangværende studier sigter på undersøgelser af Epstein-Barr virus' betydning som oncogent agens i forbindelse med nasopharynx carcinom udviklingen, og om den konstante forekomst af virus i disse carcinomer kan udnyttes i behandlingen af nasopharynx carcinom patienter.

16.3.8 Cavum oris og larynx carcinomer

På celler fra maligne tumorer i cavum oris og larynx foretages påvisning af oncofoetale antigener, og patienternes antistofititre mod oncofoetale antigener bestemmes før og efter behandlings afslutning. På de samme celler foretages undersøgelse af, om humant papilloma virus DNA kan påvises. Herudover gøres forsøg med etablering af primær celle kulturer for chromosomstudier. Undersøgelserne foretages i samarbejde med professor dr.med. Lennart Olsson, afsnit for Cancerologi, Anatomisk Institut, Panum Institutet og professor dr.med. Harald zur Hausen, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg.

16.4 Foniatrisk Laboratorium

Ved Foniatrisk Laboratorium foretages kliniske og videnskabelige undersøgelser af patienter med stemme-, tale- og sprogforstyrrelser, specielt energifordelingen i talespektret hos normale og hos patienter med forskelligartede stemmelidelser.

17. Øjenafdeling E

17.1 Øjenafdelingens forskning har i det forløbne år især været centreret omkring nethindesygdom ved sukkersyge. De foregående års studier over lækagefænomener fra blodkarrene i nethinde og årehinde til

glaslegeme er således blevet fortsat. En prognostisk undersøgelsesmetode for nethindesygdom ved sukkersyge er søgt udviklet ved anvendelse af adaptationsmålinger efter udblænding af nethinden. Afdelingen har også været impliceret i forskning omkring kontinuerlig insulintilførsel.

17.2 Afdelingen har desuden påbegyndt et omfattende forskningsprojekt omkring de såkaldte forkalkningspletter i øjets nethinde, en sygdom som herhjemme medfører blindhed hos mere end 700 ældre hvert år, og som hidtil er blevet betragtet som værende uden behandling. Undersøgelserne omfatter kliniske, epidemiologiske og behandlingsmæssige aspekter.

17.3 Øjenafdelingens øvrige forskningsaktiviteter har iøvrigt omfattet ret forskellige problemkrede som grøn stær, arbejdsøftalmologi, neuroøftalmologi, børneøftalmologi, det tørre øje m.m.

18. Afdelingen for Dermatologi og Venerologi

Progressiv systemisk sklerodermi, klinik, epidemiologi, biokemi, ultrastruktur, prognose, kvantitative undersøgelsesmetoder, behandling med hæmmere af kollagen-biosyntese.

Lokaliseret sklerodermi.

Raynaud's syndrom.

Prænatal diagnostik.

Den centrale tykkelse af cornea ved sklerodermi.

Ultral lyd A- og B-scanning i klinisk og eksperimentel dermatologi.

Gastrointestinale forstyrrelser ved generaliseret sklerodermi.

Elektronmikroskopiske undersøgelser af kollagen-nedbrydning in vivo.

Ultrastrukturen af human treponema pallidum.

Hudsygdommes biokemi.

Steroid sulfatase mangelsygdom.

Immunologiske studier af dermatofytter og dermatofytose. Studier af HLA-ABC og DR antigener ved atopisk dermatitis. Monitorering af genotoksisk eksposition af mennesker med søsterkromatid udvekslingstesten.

Argon laserbehandling af hudsygdomme.

Endokrine hudsygdomme.

Kollagen typning.

AIDS, erhvervet immunfejl-sygdom.

Flowcytometrisk DNA analyse i normalt, præmalignt epidermalt væv hos mennesker.

Immunfluorescentteknikken ved hud- og bindevævs-sygdomme. Sårheling.

19. Klinisk-kemisk afdeling

19.1 Afdelingens universitetsrelaterede forskning vedrører som i de foregående år hovedsagelig hormo-

nale peptider (hormoner, neuropeptider, vækstfaktorer m.v.). På dette område arbejder afdelingens peptidgrupper vertikalt. Dvs., der forskes i få peptidsystemer, hvis biologi og klinik til gengæld udforskes så dybtgående som muligt med vægt på generelle træk. De valgte peptidsystemer anvendes således som model for biologisk aktive peptider. Ved at koncentrere forskningen om få i stedet for mange peptider, mener vi at kunne få mere værdifulde resultater. De væsentligste resultater publiceret er opklaring af cDNA og genstruktur for gastrin og pankreatisk polypeptid (PP); udvikling af en teknik til undersøgelse af det antrale gastrins biosyntese, samt peptidkemisk og immunkemisk karakterisering af vigtige intermediære slutprodukter i den posttranslatoriske fase af biosyntesen for cholecystokinin (CCK), gastrin og PP. Til denne peptidkarakterisering har vi udviklet og modificeret nye analyser.

19.2 I samarbejde med danske og udenlandske grupper har vi undersøgt den cellulære lokalisering og molekylære struktur af neuronalt CCK, hypofysært CCK og gastrin, PP og det beslægtede NPY. Vore analysemetoder for gastrin/CCK- og PP-peptider har bidraget til en lang række fysiologiske, farmakologiske og kliniske studier af peptider i plasma m.v. Peptidernes membranreceptorer har været en anden af peptidgruppens forskningslinier. Især insulin, VIP og NPY receptoren er blevet studeret, men andre peptiders receptorer vil blive karakteriseret i de kommende år.

20. Anæsthesiafdelingen

I 1986 er der publiceret 26 arbejder fra afdelingen. Desuden er den omfattende undersøgelse af halothans eventuelle mutagene virkning på søsterkromatiderne hos leukocytyter, som har været nogle år, partielt afsluttet med indlevering af et arbejde til bedømmelse og eventuelt forsvar for den medicinske doktorgrad. Der er dog i 1986 fremkommet yderligere fire arbejder i denne undersøgelsesserie.

20.1 Den anden igangværende undersøgelsesrække om det hypovolæmiske shock, som udføres i samarbejde med Fysiologisk Institut C, har i årets løb yderligere publiceret fire arbejder.

20.2 Tidligere omtalte undersøgelsesserier over plexus brachialis blokade og pumpekvalitetens betydning for hjernegennemblødning og stofskiftet har yderligere fået tillagt to arbejder hver.

20.3 I en lang række enkelt arbejder har forskellige emner været behandlet: Alkohol som sedativum, eksperimentel levertransplantation, betydningen af aze-tozolamide, tekniske beskrivelser, halothan hepatitis, historiske emner m.m.

21. Radiologisk afdeling X

21.1 CT-scanning

Hypofysediagnostik, cerebrale komplikationer ved AIDS. Spinal CT, MR og myelografi ved lumbale prolapper og medullære tværsnitslæsioner, cerebral atrofi hos malere og murere, cerebral atrofi og skrifts-analyse, cerebral blood-flow med kold Xenon. Lungeforandringer ved AIDS og hos andre immundefekte patienter, stadietinddeling af småcellet anaplastisk lungecarcinom, samt farmakokinetiske undersøgelser af røntgenkontraststoffer.

21.2 Ultralyd

Korrelation mellem ultralyd og CT af abdomen hos patienter med småcellet anaplastisk lungetumor. Korrelation mellem ultralyd og CT hos patienter med C. ovarii efter 1 års behandling. Monitorering af carcinoidtumores levermetastaser under Interferonbehandling. Ultralyd- og CT-vejledt mediastinum-, pleura- og lungebiopsi hos patienter med ukendte tumorer. Ultralydundersøgelse af muligt testisrecidiv hos børn med lumboblastær leukæmi. Korrelation mellem ultralyd og CT ved nyopdagede abdominale børnetumorer.

21.3 Angiografiske undersøgelser

Korrelation mellem aorto-cervicografi og Dopplerundersøgelser.

21.4 Interventionel radiologi

Embolisering af carotis externa og intraarteriel cerebrovasculær thrombolyse, transhepatisk biliær drainage ved galdevejsobstruktion, samt ballondilatation af oesophagus.

22. Patologisk afdeling

22.1 Patologisk anatomi

Som serviceafdeling for RH's kliniske afdelinger er en stor del af forskningsaktiviteten klinisk relateret og ofte i samarbejde med RH's læger og universitetsinstitutterne. Af forskningsprojekter kan nævnes:

22.1.1 Mammapatologi

Undersøgelser over fibronectin og laminin ved mammatumorer. Det medullære og det kolloide mamma-karcinom.

22.1.2 Nyrepatologi

Projekter i forbindelse med nyretransplanterede patienter, samt vedr. immunperoxidasefarvning af nyrevæv.

22.1.3 Respirationsvejspatologi

Projekt vedr. subklassifikation af lungetumorer, samt

undersøgelser af diffuse lungelidelser. Et projekt vedr. Wegener's granulomatose fortsætter.

22.1.4 Endokrin patologi

Undersøgelser af hypofyseadenomer (elektronmikroskopiske og immunhistokemiske undersøgelser).

22.1.5 Hudpatologi

Projekter vedr. kutane, maligne melanomer.

22.1.6 Gynækopatologi

Undersøgelser over vulvacancerens klinik og patologi fortsættes. Corpuscancer studeres med immunhistokemiske metoder. Studier af cervixcancer.

22.1.7 Testispatologi

Udviklingsanomalier, præmaligne og maligne tilstande.

22.1.8 Knogle- og bløddelstumor

Undersøgelser over Ewing's sarkom, samt af idiopatisk retroperitoneal fibrose.

22.1.9 Gastroenteropatologi samt hepatopatologi

Eksperimentel CCL₄-cirrose hos rotter. Skip lesions ved colitis ulcerosa. Undersøgelser af ventrikelbiopsier ved Zollinger-Ellison's syndrom. Endokrin hyperplasi i duodenale adenomer ved colonpolypose.

22.1.10 AIDS

Undersøgelser af de pato-anatomiske forandringer hos patienter med AIDS.

22.1.11 Hæmatopatologi

Studier af primær og sekundær leukæmi. Lymfomklassifikation, specielt immunologiske undersøgelser.

22.1.12 Børnepatologi

Medfødte misdannelser; kombineret ultralydsarteriografiske- og dissektionsundersøgelser.

23. Klinisk immunologisk afdeling

23.1 Blodbank og blodtypeserologisk afdeling

23.1.1 Populationsundersøgelser af komplementsystemets funktion ved immunologiske lidelser og cardio-vaskulære sygdomme, herunder korrelation til C3 polymorfi og blodtypemarkører.

23.1.2 Forekomsten af hypertension i bloddonorpopulationen og bedømmelse af risiko for cardio-vaskulære tilfælde i relation til blodtapning.

23.1.3 Forekomsten af hepatitismarkører og HIV-antistoffer i bloddonorpopulationen og disses betydning for smitterisiko ved blodtransfusion.

23.1.4 Celleseparatorens anvendelighed ved cyto- og plasmaferese i blodbankregie.

24. Vævstypelaboratoriet

Vævstypelaboratoriets aktuelle forskningsprojekter er primært centreret om HLA vævstypesystemet og menneskets immunapparat.

24.1 HLA vævstypesystemets opbygning og genetik undersøges med serologiske og cellulære undersøgelser, samt med molekylærbiologisk teknik, idet der bl.a. fokuseres på restriktionsenzym fragment længde polymorfi (RFLP). Desuden undersøges dets kliniske betydning for transplantation af nyre og knoglemarv, samt sammenhænge mellem disposition til en række sygdomme af forskellige vævstyper, bl.a. gennem det »Internationale Register for HLA og Sygdom«, der er oprettet ved laboratoriet.

24.2 Menneskets immunsystem udforskes gennem cellemærke- og funktionsundersøgelser af forskellige immundefekttilstande, specielt ved AIDS og præ-AIDS, hos knoglemarvstransplanterede patienter istitutionsfasen og ved mononukleose.

24.3 Endvidere undersøges immunologiske metoders betydning for diagnostik og klassifikation af akutte leukæmier.

25. Klinisk farmakologisk afdeling

25.1 Afdelingen har videnskabeligt engageret sig i en række forskellige områder. Projekterne om udviklingen af et nyt præparat (Pentasa[®]) til behandling af inflammatorisk tarmsygdom er fortsat med kinetiske og kliniske studier. Således er steady state kinetik undersøgt i flere alders klasser og der er foretaget en sammenligning af 5-ASA's skæbne mellem Pentasa og salazopyrin hos ileo-rectal anastomoserede patienter. Undersøgelserne er bl.a. af betydning for den relative doseringspolitik.

25.2 En større klinisk kontrolleret multicenterundersøgelse ved Crohn's sygdom blev færdiggjort. Den viste ingen forskel i forhold til placebo-behandling formentlig på grund af for lav dosering.

25.3 Endelig er undersøgelser over 5-ASA's forhold under graviditet, fødsel og amning kortlagt, samt en undersøgelse over 5-ASA absorption under diaré-tilstande sluttet.

25.4 En række andre projekter er enten færdiggjorte eller i gang. Således vedrørende glukokortikoid koncentrationer og lymfocyt funktioner hos nyretransplanterede og om den humane farmakokinetik af anti-

malariamidlet proguanil. I de fleste projekter samarbejder afdelingen med kliniske afdelinger og Klinisk kemisk afdeling.

25.5 Derudover har afdelingen, som oversigter, publiceret arbejder om etniske forskelle i lægemiddelmetabolisering, om lægemiddelepideologiske problemer og om lægemiddelforbrug og registreringspolitik.

2. Klinisk sektion IV

2.1 Københavns Kommunes Hospital i Hvidovre

1. Kardiologisk afsnit

Foruden flere mindre videnskabelige undersøgelser over forskellige kardiologiske emner koncentrerer afsnittet sig om følgende større interesseområder:

1.1 I samarbejde med afdelingen for magnetisk resonans er der udført en række undersøgelser over højre og venstre ventrikels funktion under normale og patologiske forhold. Dette har allerede ført til flere foredrag og artikler. Dette arbejde fortsætter og udvides med undersøgelser over hjertefunktionen ved arytmier og ved hypertensio arterialis.

1.2 Afsnittet fortsætter de igangværende undersøgelser over magnesium-ionens forhold ved forskellige hjertelidelser. Også her foreligger der allerede flere foredrag og artikler af basal og klinisk betydning.

1.3 Endvidere foretages løbende studier og undersøgelser over thrombolyse ved akut myokardieinfarkt.

1.4 Desuden udføres klinisk fysiologiske og elektrofysiologiske undersøgelser over nyre medicaminas effekt ved hjerteinsufficiens og hjertearytmier.

1.5 Endelig foretages 2 større undersøgelser med nye medikamenter til behandling af hypertensio arterialis.

2. Hepatologisk afsnit

Afdelingens forskning koncentrerer sig om de større leversygdomme og udføres af de 7 læger og 2 fondslønnede stipendiater, samt 1 fondslønnet laborant, som er knyttet til afdelingen.

2.1 Vi beskæftiger os bl.a. med epidemiologisk alkoholforskning, fibroseforskning, hepatitisserologi (HBV-DNA), computerdiagnostik og endotoksiner.

2.2 Desuden afprøves nye behandlingsmetoder bl.a. ved portal hypertension (sclerosering & propranolol), ascites (peritonæo-venøs shunt), primær biliær cirrose (cyclosporin A), kronisk hepatitis B (interferon & prednisolon) og alkoholisk leverskade (malotinat).

3. Afdelingen for endokrinologi og metabolisme

Afdelingens forskningsaktiviteter ligger indenfor klinisk endokrinologi og metabolisme med hovedvægten på to områder: Energiomsætning (Flemming Quaade). Mineralomsætning (Ib Transbøl).

3.1 Energiomsætning

Aktiviteterne omfatter kontrolleret klinisk afprøvning af forskellige regimer til behandling af moderat og svær adipositas (fedme). (Teis Andersen, Arne Astrup, Leif Breum, Steve Cannon, Flemming Quaade, Philip Skafte-Holm, Søren Toubro).

3.1.1 Desuden udføres i samarbejde med Klinisk fysiologisk/nuklearmedicinsk afdeling (Knud Heine Stokholm) fysiologiske undersøgelser af det humane energistofskifte og tilsvarende patofysiologiske undersøgelser ved adipositas, magerhed og diabetes mellitus.

3.1.2 Der arbejdes især med kulhydrat-induceret eller medikamentelt udløst termogenese. Endvidere pågår kliniske og eksperimentelle undersøgelser af fedme som medikamentel bivirkning.

3.1.3 Afdelingen bestræber sig for på alle niveauer at oplyse om adipositas og adipositasbehandling.

3.2 Mineralomsætning

Indenfor dette område er afdelingens indsats integreret i Mineralmetabolisk Forskningsgruppe, KKH, i al væsentlighed omfattende nuværende og tidligere medarbejdere ved afdelingen: Marianne Brahm, Anne Frølich, Stig Nistrup Holmegaard, Lars Hyldstrup, Grethe Finn Jensen, Bent Kristensen, Jes Bruun Lauritzen, Peter McNair, Henrik Sandvad Rasmussen, Henrik Ancher Sørensen, Ib Transbøl. Samarbejdet omfatter blodbank, endokrinologi, gastroenterologi, klinisk kemi, klinisk fysiologi og nuklearmedicin, ortopædkirurgi, samt to ekstramurale afdelinger: Klinisk kemisk afdeling, KAS Herlev og Onkologisk afdeling Ia, Finseninstitutet/Rigshospitalet.

Gruppens aktuelle forskningsprojekter omfatter:

- Non-invasive metoder til vurdering af mineralomsætningen ved metaboliske knoglesygdomme (osteoporose, osteomalaci, primær hyperparatyreoidisme, Paget's sygdom, C. mammae).
- Osteoporose-epidemiologi, herunder risikofaktorer.
- Hyperkalcaemi-epidemiologi og -differentialdiagnostik.

- Calcium-clamp teknik i studiet af de calciumregulerende hormoners sekretionsforhold.
- Vurdering af østrogenreceptorers tilstedeværelse i gl. thyroideas calcitoninsecernerende C-celler.
- I.v. og oral magnesiumbehandlings letalitetsspræventive effekt under og efter akut myokardieinfarkt.
- Antiøstrogenet Tamoxifens mineralmetaboliske virkninger.

4. Medicinsk hematologisk afdeling

4.1 Afdelingens forskning er centreret om henholdsvis patientrelateret basalforskning og regulær klinisk forskning.

Den patientrelaterede basalforskning omfatter følgende områder:

4.1.1 In-vitro undersøgelser af myelomcellers vækstmønster på cellulært niveau og cellegiftes indflydelse herpå.

4.1.2 Magnetiske resonansundersøgelser af knoglemarv ved leukæmi og andre benigne/maligne hæmatologiske sygdomme.

Den kliniske forskning omfatter:

4.1.3 Deltagelse i en række prospektive randomiserede fase-II- og fase-III-undersøgelser vedrørende behandlingen af akut og kronisk leukæmi, myelomatose og malignt lymfom.

4.1.4 Undersøgelser af effekten af subkutan infusion af immunglobulin ved behandling af sekundær hypogammaglobulinæmi hos patienter med hæmatologiske sygdomme.

4.1.5 Undersøgelse af fibrinolyseaktivitet og trombocytaggregation hos patienter med transitorisk cerebral iskæmi og thrombosis cerebri.

5. Reumatologisk afdeling

Forskningsaktiviteten ved reumatologisk afdeling på Hvidovre Hospital i 1986 har omfattet følgende områder:

5.1 Bindvævsforskning, omfattende såvel kliniske som dyrekperimentelle studier. Formålet har været at undersøge, om kollagenmetabolitter i serum kan benyttes som et mål for kollagennydannelsen ved kronisk inflammation og fibrose og dermed som et direkte og mere specifikt mål for sygdomsaktiviteten end de eksisterende parakliniske analysemetoder. Undersøgelserne er foretaget på patienter med inflammatoriske reumatiske sygdomme, patienter med kroniske leverlidelser og hos kirurgiske patienter i sårhelingsfasen. De dyrekperimentelle studier har omfattet ana-

lyser på kroniske inflammationsmodeller. De foreliggende resultater tyder på, at serumkoncentrationen af visse kollagenmetabolitter afspejler den fibrogenetiske aktivitet i bindevævet, og kan give nye prognostiske og terapeutiske informationer ved kroniske inflammations sygdomme.

5.2 Terapeutiske, kliniske studier omfattende glukokortikoider og remissionsinducerende farmaka med henblik på den kort- og langsigtede behandlingseffekt og relationen mellem kliniske og parakliniske fund ved forskellige behandlingsregimer.

5.3 Klassifikations- og prognosestudier ved inflammatoriske reumatiske sygdomme. Analyser af relationen mellem immunologiske og kliniske fund.

5.4 Prognosestudier hos patienter med glomerulære nyrelidelser.

5.5 Muskelfysiologiske studier hos patienter med reumatiske sygdomme. Analyser af effekten af systematisk muskeltræning på sygdomsaktivitet og sygdomsforløb. Vurdering af glukokortikoidbehandling på muskelfunktionen hos patienter med reumatoid artrit.

5.6 Dyrekperimentelle studier af virkningen af immunisering på blodkarvæggens bindevæv, den intakte, såvel som karvæg udsat for eksperimentel beskadigelse.

6. Afdelingen for plastikkirurgi og brandsårsbehandling

Afdelingens forskning i 1986/87 falder indenfor forskellige områder.

De fleste områder er tværfaglige og indebærer et samarbejde med teoretiske institutter, både fra 1. dels og 2. dels området og kliniske afdelinger.

6.1 Problemerne i forbindelse med fri transplantation af hud

6.1.1 Ved store brandskader er hovedproblemerne nu hud. Der er 3 metoder til at løse dette problem:

- a) Den kinesiske (meget store flader allograft med 2.000 huller i, hvori der lægges 2.000 stykker små autograft, pålægges patienten).
- b) Den amerikanske. Patientens keratocytter dyrkes i laboratoriet, bliver fladeformede og pålægges efter excision.
- c) Den danske. Patientens keratocytter dyrkes på patienten, og såret beskyttes med ultraviolet-bestrålet nekroskin, der derved er befriet for de Langerhans'ke celler.
- d) Der er startet et multicentrisk projekt mellem Aachen, Beverwijck og København om problemerne.

6.1.2 Der forskes i blodgennemstrømningen i normal hud og forbrændt hud, målt med laser-doppler teknik – muliggørende bestemmelse af brandsårs dybde.

6.1.3 Bestemmelse af huds levedygtighed for forskellige metoder, iltoptagelse, kultioxid-produktion etc., muliggørende en hurtig (mindre end 1 min. varende) bestemmelse af, om netop denne hud er levedygtig og graden af levedygtigheden.

Bestemmelse af overlevelsestiden af allograft sat i relation til immunologiske egenskaber, specielt antallet af Langerhans'ke celler.

Bestråling med ultraviolet lys – dyrkning i forskellige forskningsmedier.

Den således behandlede huds egenskaber: Bakteri-cide? Cancerogene?

6.2 Inhalationsskader/brandsårsskader/lungeskader

Måling af skaderne ved hjælp af laser-doppler teknikken under bronkoskopi. Analyse af gasser. Endvidere måling af lunge-compliance etc.

Undersøgelse af kombineret non-invasiv monitoring af brandsårspatienter i kritiske faser med transkutan pO_2 , laser-doppler måling og impedansteknik.

6.3 Klinisk opgørelse

Muliggørende iværksættelse af forebyggende indsats og forbedring af kliniske resultater. Specielt opgørelse af senresultater efter brandskader, efterbehandlet efter to forskellige metoder ved et randomiseret klinisk forsøg.

6.4 Forskning i den mandlige impotens

Kortlægning af årsager og muligheder for behandling.

6.5 Forskning indenfor historien

Brandsårsbehandlings historie indtil år 1900.

Bent Sørensen

7. Urologisk afdeling

7.1 DAVECA-projektet. Strålebehandling versus kirurgisk behandling + strålebehandling ved cancer vesicae.

7.2 Dyrkning af blærecancer celler – i samarbejde med Fibigerlaboratoriet, til påvisning af malignitets-potentiale.

7.3 Prospektiv randomiseret undersøgelse af effekten af orchiectomi versus kombinationsbehandling LH-RH-analog + antiandrogen ved avanceret cancer prostatae.

7.4 Studier over de tidlige stadier af cancer prostatae med henblik på eventuel radial behandling.

7.5 Studier over antibiotikaprofylakse ved TUR-P (miracef-projektet).

7.6 BCG-instillationer ved carcinoma in situ per se i blæren.

7.7 Telemetrisk urodynamisk registrering af vand-ladningsforstyrrelser.

7.8 En række mindre projekter til produktkontrol af visse urologiske standardbehandlinger.

Hans-Georg Iversen

8. Ortopædkirurgisk afdeling

8.1 Tidligere undersøgelser over thromboseprofylakse ved elektiv hoftekirurgi er fortsat og har bekræftet de foreløbige resultater, at kombination af kompressionsstrømper, lav-dosis heparin og dihydroergotamin signifikant nedsætter risikoen for dyb venethrombose til ca. 11 % mod 23 % ved brug af kompressionsstrømper alene.

8.1.1 I samme forsøg er vist, at de indgivne stoffer ikke øger den postoperative blødning.

8.2 Diagnosen af dyb venethrombose stilles fortsat ved phlebografi, mens undersøgelser med kontakt termografi giver både falske positive og negative resultater.

8.3 Bestemmelse af amputationsniveau ved operationskrævende iskæmi er baseret på det segmentære distale blodtryk og hudperfusions undersøgelser. Begge metoder er tidskrævende og smertefulde.

8.4 Ved foreløbige undersøgelser med laser-doppler teknik findes udtryk for gennemblødningen med denne ikke-invasive metode, der svarer til de nævnte tryk-undersøgelser.

9. Kirurgisk gastroenterologisk afdeling

9.1 Studier over det endokrine metaboliske stressrespons på kirurgi samt den akutte smertes fysiologi og behandling

9.1.1 Undersøgelser, hvis formål er at belyse frisætningsmekanismerne, og her især de neurogene, for det endokrine-metaboliske stress-respons på kirurgi, samt metoder til at hæmme denne stress-reaktion. Det seneste års forskning har især fokuseret på anvendelsen af somatosensoriske evoked potentialer til objektiv bedømmelse af graden af en neurogen blokade, udarbejdelse af forskellige epidural analgesiregimer med henblik på optimering af den postoperative smertebehandling, samt systemisk administration af forskellige farmaka til modifikation af responset. Undersøgelser-

nes overordnede mål er at belyse om en forbedret smertebehandling og hæmning af stress-reaktionen vil medføre reduceret postoperativ komplikationsfrekvens og hermed afkortet rekonvalescensperiode.

9.1.2 Kliniske og eksperimentelle undersøgelser over smertemekanismerne ved kronisk pankreatitis, specielt sammenhængen mellem smerter og tryk i pancreas' udførselsgang og væv. Kliniske og eksperimentelle undersøgelser over den tidlige patofysiologi ved akut pancreatitis.

9.1.3 Fortsatte undersøgelser over histamin og histaminreceptorernes virkning på hypothalamus og hypofysens hormonproduktion.

9.1.4 Klinisk kontrollerede undersøgelser over antibiotikabehandling.

10. Øjenafdelingen

10.1 Afdelingens forskning vedrørende glaukom og cataract fortsætter. En databaseret glaukomjournal er under udarbejdelse bl.a. med henblik på senere videnskabelige opgørelser. YAG-laser-terapiens muligheder vurderes. Resultater af de nyere cataractoperationer (bagkammerlinse) opgøres, ligesom de allernyeste vil blive vurderet (fakoemulsifikation).

10.1.1 Amotiooperation med profylaktisk laserbehandling af det raske øje er netop genstand for en opgørelse.

10.1.2 Elektoretinografi med forskellig teknik er planlagt hos normale (cutan contra corneal elektrode).

10.1.3 Opgørelsen vedrørende dissemineret sclerose og øjenforandringer er i publikationsstadiet.

10.1.4 Afdelingens arbejder vedrørende tårernes indhold af aktive stoffer omkring inflammation fortsættes.

10.1.5 Serumalbuminindholdet tiltager ved inflammation og med tiltagende alder som tegn på øget exudation fra conjunctivalkarrene med tilsvarende nedsettelse af bakteriedræbende tårebestanddele. Virkning af lactoferrin og fibronectin overfor bakteriernes celleadhærence undersøges.

10.1.6 Undersøgelse af tårernes udkrystallisation (bregnemønstre) fortsætter.

10.1.7 Tåre-pH-undersøgelser fortsætter, nu omkring stæroperation (alkalisering) og expression af Meibomske kirtler (surgøring).

10.1.8 De Meibomske kirtlers funktion (vitalfarvning, expressibilitet) undersøges i relation til andre fedtparametre i den ydre del af øjet.

10.1.9 En undersøgelse af kronisk ultraviolet-lysskade hos stål-svejdere er planlagt (corneaskader, sferoid degeneration).

10.1.10 En opgørelse af fedtmønstret i plasma ved episcleral fedtdegeneration er afsluttet.

10.1.11 En undersøgelse af fucidin gels virkning som profylaktikum mod øjenbetændelse hos nyfødte er påbegyndt.

10.2 Oftalmologiske undersøgelser på Grønland fortsættes (øjenpigmentering, fedtparametre i ydre del af øjet, hårsækmide hos eskimoer).

10.2.1 Oftalmo-historiske litteraturstudier fortsætter (H. C. Andersen, F. C. Sibbern).

Gæster m.v.:

Afdelingen har haft korte studiebesøg fra USA, Italien og Japan. Afdelingen har deltaget aktivt i optikerundervisning på flere planer i videreuddannelseskurser for vordende øjenlæger og i et farmaceutkursus (PUF) i Hillerød.

Redaktionsvirksomhed m.v.:

M. S. Norn er chefredaktør for Acta Ophthalmologica, redaktør for Oftalmolog, forfatter Lægemiddelkatalogets øjenafsnit. Medredaktør og medforfatter af Oftalmologisk Håndbog for Optikere. Øjenkonsulent Grønland (Thule, 2 uger i april). Formand samarbejdsudvalget mellem øjenlæger og optikere. Medlem bestyrelsen Grønlandsmedicinsk Selskab. Inviteret chairman og foredragsholder ved IV International Symposium on the lacrimal system Milano/Pavia april og inviteret foredragsholder ved Nordisk kontaktlinsekongres september.

11. Øreafdelingen

11.1 Undersøgelse af forløb og prognose for perifere facialispareser af forskellig ætiologi.

11.2 Prospektiv undersøgelse af ptt. med orbita bundfrakturer.

11.3 Orbitale og intrakranielle komplikationer til sinuitis frontalis et ethmoidalis.

11.4 Undersøgelse af nyfødte børn med skæv næse med henblik på spontanforløb og indikation for behandling.

11.5 Histologiske undersøgelser af slimhinden i de øvre luftveje, specielt mhp. fordelingen af mængder af glandler.

11.6 Kultur af epitheliale celler fra hud og cholesteatom.

12. Børneafdelingen

12.1 Normal pubertetsudvikling

I en longitudinel undersøgelse af en gruppe normale drenge, som er fulgt fra pubertetens begyndelse til voksenalderen, udforskes spermathen (tidspunkt for frigørelse af de første sædceller) og sammenhængen mellem spermathen og andre udviklingstegn. I en tværsnitsundersøgelse af danske skolebørn undersøges spermathen. Undersøgelsen foretages i samarbejde med forskere fra Edinburgh Universitet og Statistisk Forskningsenhed, Panum Institutet.

12.2 Abnorm, tidlig pubertetsudvikling

Effekten af behandlingen af pubertas præcox med cyproteronacetat og LHRH-analog undersøges i en gruppe på ca. 20 børn i alderen 1-8 år. I undersøgelsen lægges ikke blot vægt på behandlens effekt på pubertetsudviklingen, men også på sluthøjden.

12.3 Cancerforstadier i testis

Sammenhængen mellem carcinoma in situ (cancerforstadier i testiklen) og senere udvikling af testiskræft undersøges hos patienter med kryptorkisme (mangelfuld nedstigning af testiklen) og ufugtbarhed.

12.4 Væksthormon

Effekten af biosyntetisk væksthormon undersøges hos voksne med væksthormonmangel. Denne undersøgelse indgår i en efterundersøgelse af samtlige danske patienter, som er behandlet med væksthormon i Danmark i perioden 1971-86.

12.4.1 Effekten af biosyntetisk væksthormon hos børn med konstitutionelt betinget væksthormonmangel undersøges i en dobbeltblind, kontrolleret, klinisk undersøgelse.

Niels E. Skakkebak

13. Neuromedicinsk afdeling

13.1 Det autonome nervesystem

13.1.1 De samlede hæmodynamiske forhold hos dysautonome patienter, gennemblødning i hjerne-, muskel- og hudvæv, samt fokaldiagnostiske tests m.h.p. differentiering mellem præ- og postganglionær affektion, samt hormonale undersøgelser liggende og under ortostase er udført eller er under udførelse.

13.1.2 Patienter med cryptogen myelopati er under-

søgt med traditionel myelografi og CT-scanning af spinalkanalen og kernemagnetisk resonansundersøgelse.

13.1.3 Undersøgelser af AIDS-patienter m.h.t. neurologiske komplikationer pågår.

13.1.4 Torticollis-patienter undersøges her samt på Rigshospitalet i et fællesprojekt.

13.1.5 Patienter med organisk opløsningsmiddel-skader undersøges løbende, og apoplexipatienter gennemgås systematisk m.h.p. afdækning af ætiologi til thromboemboliske komplikationer.

13.2 På epilepsiforskningens område er udført en farmakokinetisk undersøgelse med tegretol versus trimonil retard og tegretol retard. Oxcarbazepin sammenlignes med carbamazepin i den skandinaviske multicenter undersøgelse med dobbeltblind parallelt design. Et nyt anti-epileptikum, en benzodiazepin-agonist (IPOCE) undersøges overfor fotosensitiv epilepsi. En større undersøgelse af epilepsi og graviditet pågår.

13.2.1 Epilepsipatienter undersøges med Spect-scanner, samt CT-scanning og EEG og hos udvalgte patienter med MR-scanning m.h.p. sammenligning af værdien af disse undersøgelsesmetoder.

13.2.2 I et blandet neurologisk/psykologisk projekt undersøges patienter, der starter med antiepileptisk behandling i monoterapi, eller får en sådan behandling seponeret. Formålet er at afsløre eventuelle forskelle i virkningen af de forskellige anti-epileptika på forskellige psykiske og neurologiske parametre.

13.2.3 Udvalgte epilepsipatienter til evt. neurokirurgisk behandling foregår ved undersøgelse med CT-scanning, flow-undersøgelse, MR-scanning og evt. magnetencephalografi, det sidste i samarbejde med Danmarks tekniske Højskole.

13.3 For valproat og Vibagatrin er gennemført en række cellekulturstudier m.h.p. disse stoffers evt. indflydelse på GABA-systemet.

13.4 Behandlingen af Parkinson patienter med levodosis parlodel og dopa på langtidsbasis fortsætter. Det samme gælder behandlingsforsøget med tetrahydrobiopterin og med nøle-madopar.

13.5 I dyskinesiklinikken udføres et dobbelt-blind forsøg med intravenøs indgift af akineton eller rivotril til en række dystonipatienter.

13.6 På Neurologisk Laboratorium er et forsøg med MPTP til mus afsluttet og et nyt påbegyndt m.h.p.

celleudfald i substantia nigra og uridinoptagelse efter lang overlevelse.

13.7 I samarbejde med Toxikologisk Institut på Levnedsmiddelanstalten er undersøgt en gruppe rotter, som har fået toluen pr. os, cortexvolumen og totalcelletal i cortex bestemmes.

13.8 Bestemmelsen af celletal i en række kærner i schizofrenihjerner er praktisk taget afsluttet.

13.9 Et forsøg med indgift af clozapin, amfetamin og haloperidol i mus og disse stoffers indvirkning på uridinoptagelsen fortsætter.

14. Neurokirurgisk afdeling

14.1 Afdelingen har i 1986 sammen med Røntgenafdelingen foretaget en sammenlignende undersøgelse mellem kontrastmyelografi og lumbal CT-scanning til diagnosticering af lumbale diskusprolaps. De samme afdelinger har i samarbejde med Neurofysiologisk afdeling undersøgt bivirkninger af 2 forskellige kontraststoffer til cervical myelografi.

14.2 Med MR-afdelingen foretages en undersøgelse af MR-scannerens evne til at artsbestemme forskellige hjernesvulster.

14.3 I samarbejde med Rigshospitalets Neuromedicinske afdeling foretages en undersøgelse af glucocorticoid receptorer i maligne gliomer og sammen med Neurokirurgisk afdeling i KAS Glostrup foretages en undersøgelse af visitationen af alvorlige kranietraumer.

14.4 Sammen med anæstesiaafdelingen undersøges virkningen af isofluran-induceret hypotension ved aneurysmeoperationer.

14.5 Med de andre neurokirurgiske afdelinger i Storkøbenhavn deltager afdelingen i en multicenter undersøgelse af det postoperative forløb af medullære tværsnitssyndromer.

14.6 Endvidere foretager afdelingen en sammenlignende undersøgelse af den kliniske og den arteriografiske hjernedødsdiagnose.

14.7 Endelig har afdelingen påbegyndt en undersøgelse af lugtesansforstyrrelser efter frontal kraniotomi.

15. Klinisk kemisk afdeling

Forskning omfatter udviklingsarbejde, patientrelateret forskning og basal forskning med klinisk sigte.

15.1 Udvikling, evaluering og forbedring af analysemetoder og apparatur

Analyse af katekolaminer ved HPLC + fluormetri er videreudviklet analyse af Mononucleose-virus-antistof og Cryoglobulin er opsat. En Ion-selektiv-analysator for analyse af Natrium-ion, Kalium-ion og Calcium-ion er gennemprøvet med henblik på akut analyse på mikrobloodprøver.

15.2 Patientrelateret forskning

Undersøgelser over »tissue«-type plasminogenaktivator (t-PA) og dennes specifikke inhibitor, samt antitrombin III ved arteriel og venøs trombose. Udredning af nedsat fibrinolysekapacitet hos gravide. Forsøg på forbedret hæmostase hos brandsårpatienter under hudtransplantation ved behandling med fibrinolysehæmmer. Den mineralmetaboliske forskning omfatter (1) undersøgelse af endokrinologiske/mineral-metaboliske ændringer af potentiel betydning for pathogenese til post-menopausal osteoporose; (2) identificering af simple undersøgelser med henblik på prediction af post-menopausal osteoporoseudvikling og fraktur; (3) udvikling af endokrinologisk dynamiske undersøgelsesmetoder til generel belysning af calcium- og knoglemineralmetabolisme; (4) undersøgelse af magnesiumhomeostase i forbindelse med udvikling af iskæmiske hjertesygdomme og hypertension, herunder effekt af terapeutisk magnesiumsubstitution; (5) undersøgelse af magnesiumhomeostase i forbindelse med graviditet, herunder effekt af terapeutisk magnesiumsubstitution i forbindelse med præeclampsi og hypertension.

15.3 Basal forskning

Hovedområde er koagulationssystemets og det fibrinolytiske systems molekylære biologi. Undersøgelser omfatter (1) karakterisering af urokinase (u-PA), t-PA og specifikke PA-inhibitorer; (2) strukturfunktionsstudier af ændringer i fibrins regulerende virkning på plasminogens aktivering under fibrinets dannelse og efterfølgende nedbrydning; (3) kinetiske undersøgelser over reaktionen mellem PA og PA-inhibitorer; (4) undersøgelser over cellereceptorer for t-PA; (5) strukturfunktionsstudier af hereditært abnorme antitrombin III-former. Et andet område er aspartatproteinaser, hvortil hører fordøjelsesenzymer i mavesækken (pepsin A og C). Undersøgelser omfatter karakterisering af non-pepsin-aspartatproteinaser i mavesækken, samt studier af seminal pepsinogen C og pancreas-pepsinogen.

16. Anæstesiologisk afdeling

16.1 Undersøgelse af inhalationsanæstetikas indvirkning på den cerebrale hemodynamik

Midt i 1960-erne fremkom der meddelelser om, at halotan inducerede cerebral vasodilatation med stigning

i cerebral blood flow og i intrakranielt tryk til følge. Dette rejste tvivl om indikationen for brugen af halotan og øvrige inhalationsanæstetika til neurokirurgiske indgreb.

De intravenøse anæstetika nedsætter derimod hjernens blood flow og metabolisme, men kan forårsage postoperativ respirationsdepression og dermed hindre en umiddelbar neurologisk vurdering af patienterne. En hurtig postoperativ neurologisk vurdering er ofte mulig efter brugen af inhalationsanæstetika.

Ved undersøgelserne er målt cerebral blood flow og metabolisme under neuroanæstesi med halotan, enfluran og isofluran hos neurokirurgiske patienter med intrakranielle processer.

Resultatet af undersøgelserne har vist, at de tre inhalationsanæstetika er velegnede til neurokirurgiske indgreb forudsat, at koncentrationen af stofferne ikke overstiger 1,2 MAC, at anæstesiindledningen foretages med et barbiturat, og at patienterne moderat hyperventileres forud for administrationen af inhalationsanæstetika. Under disse omstændigheder fandtes et associeret fald i hjernens blood flow og metabolisme, hvilket må anses for hensigtsmæssigt specielt under intrakraniel kirurgi.

16.2 Undersøgelse af epidural og spinal analgesis virkning på somatosensoriske potentialer ved dermatomal stimulation.

Ved et kirurgisk traume udløses ændringer i organismens hormonfunktion og energiomsætning. Det har som hypotese været fremsat, at en hæmning af dette stressrespons vil kunne nedsætte postoperativ morbiditet.

Stressresponsen udløses overvejende ad neurogen vej, og talrige undersøgelser har godtgjort, at den form for neurogen blokade, der anvendes i dag med de til daglig anvendelige lokalanalgetika, ikke formår at hæmme de nerveimpulser, som løber fra operationsområdet til centralnervesystemet. De daglig anvendte kliniske målemetoder har vist sig for grove og upræcise til brug for nærmere vurdering af den neurale blokade. En målemetode til objektivisering af denne u-hensigtsmæssige »impulstransport« er derfor af stor værdi.

Som en sådan målemetode er benyttet registrering af evoked potentials med forskellige former for lokalbedøvelse (epidural og spinal) ved stimulation forskellige steder på kroppen. Det har i hidtil udførte undersøgelser vist sig, at den form for lokalanalgesi som praktiseres er insuffisient med henblik på total hæmning af afferent input fra operationsstedet til centralnervesystemet, og det er derfor planen, at metoden bl.a. skal benyttes ved udvikling af nye antinociceptive stoffer og således i fremtiden være med til at optimere den neurogene blokade.

Projektet er udført i samarbejde mellem anæstesiologisk og kirurgisk gastroenterologisk afdeling.

17. Røntgenafdelingen

17.1 Det i 1985 påbegyndte samarbejde imellem Radiologisk afdeling og MR-afdelingen på Hvidovre Hospital har i det forgangne år resulteret i 2 artikler om vævs- og billedkarakteristik af hjernetumorer undersøgt ved hjælp af MR og CT, og disse undersøgelser pågår også i dette år.

17.2 Det samme er tilfældet omkring sammenligning af hjerneforandringer ved AIDS. Herudover foregår fortsat undersøgelser omkring neurologiske udfaldssymptomer i forbindelse med halsmyelografier med forskellige kontraststoffer, og CT-scanning af hjernen i diagnostisk øjemed ved Tolosa-Hunt syndromet, påbegyndt i år. Der er ligeledes påbegyndt sammenlignende undersøgelser imellem myelografi, CT og MR i forbindelse med kryptogen myelopathi, og vurdering af miltstruktur og størrelse er genstand for en sammenligning imellem CT og MR. En 10-års efterundersøgelser-serie på efterkommere af skizofrene ved hjælp af CT-scanning af cerebrum er ligeledes påbegyndt.

17.3 Indenfor den mere »traditionelle« radiologi har afdelingen startet en efterundersøgelse af forløbet af nyrearterie-dilatation i det Stor-københavnske område, ligesom en opgørelse over værdien af nyrearterie-embolisering af svulster som eneste behandling er startet. Ved en patientgruppe med pubertas praecox pågår der en sammenligning mellem klinisk vurdering og radiologisk vurdering af knoglekernemodning, og en screening af lungemanifestationer hos AIDS-patienter er ligeledes påbegyndt i dette år.

17.4 En sammenlignende undersøgelse af patienter med arthritis rheumatoides er begyndt med klinisk vurdering af led, samt muskelstyrkemålinger kontra radiologisk vurdering af artrit-aktivitet.

17.5 Endelig er der færdiggjort og publiceret et arbejde om colon »irritabile«-syndromet og den radiologiske forekomst af colon divertikler.

18. Patologisk afdeling

Forskningsaktiviteten er centreret om følgende hovedområder:

18.1 Lever

I samarbejde med en række kliniske afdelinger i hovedstadsområdet udnyttes biotisk materiale forskningsmæssigt specielt vedrørende viral- og toksisk hepatitis med henblik på korrelation mellem ultra- og lysmikroskopiske fund og serologiske, biokemiske og kliniske variable samt forløb. I forbindelse med denne aktivitet skal nævnes undersøgelse vedrørende T- og

B-lymfocytternes betydning for udvikling af kronisk hepatitis og/eller cirrose og undersøgelser vedrørende immunologiske reaktioner ved progression af leverlidelser.

18.1.1 I samarbejde med nationale og internationale kliniske afdelinger forskes inden for fibrogenesen ved alkoholiske og non-alkoholiske leverlidelser. Det biop-tiske materiale, der omfatter alle trin i bindevævsudviklingen undersøges ultrastrukturelt ved transmissionsscanningselektronmikroskopi, samt lysmikroskopisk. Endvidere arbejdes med histokemiske undersøgelser, samt immunperoxydaseundersøgelse med mono- og polyklonale antistoffer for kollagentyper samt fibronektin og laminin.

18.1.2 I samarbejde med nationale og internationale kliniske afdelinger forskes inden for fibrogenesen ved alkoholiske og non-alkoholiske leverlidelser. Det biop-tiske materiale, der omfatter alle trin i bindevævsudviklingen undersøges ultrastrukturelt ved transmissionsscanningselektronmikroskopi, samt lysmikroskopisk. Endvidere arbejdes med histokemiske undersøgelser, samt immunperoxydaseundersøgelse med mono- og polyklonale antistoffer for kollagentyper samt fibronektin og laminin.

18.1.2 I samarbejde med hepatologisk afdeling, Hvidovre Hospital, forskes ved ultrastrukturelle undersøgelser vedrørende de tidligere sinusoidforandringer i levervæv hos alkoholikere.

18.1.3 Den såkaldte »kapillarization« af sinusoidvæggen kan korreleres til de ændrede hæmodynamiske forhold og de ændrede permeabilitetsfund, samt den nedsatte leverfunktion, der karakteriserer denne patientgruppe. På grundlag af biopsimateriale og rumlige konstruktioner arbejdes med nyere patogene-tiske modeller for udvikling af de forskellige cirrosetyper.

18.2 Testis

I samarbejde med DATEGA-gruppen arbejdes med udvikling af markører med henblik på anvendelse dels på vævssnit ved subklassifikation af tumorer og dels serummarkører. Dette forskningsområde har givet grundlag for en mere detaljeret histogenetisk udredning af de mest polymorfe testistumorer og har kunnet henføre de forskellige typer til kendte sekvenser i den normale embryogenese.

18.3 Hæmatologi

I samarbejde med Hæmatologisk afdeling, forskes indenfor kromosomanomalier ved myelomatose og de forskellige leukæmiformer med henblik på at korrelere til stadie, behandling, remission og relaps.

18.4 Histokemi

I samarbejde med internationale centre og WHO arbejdes med problemerne vedrørende farvereaktioner og de forskellige farvemidlers kemiske struktur med henblik på udarbejdelse af internationale rekommendationer vedrørende valg af farvestof og dets anvendelse, når der ønskes reproducerbare farvereaktioner.

Per Christoffersen

2.2 Kommunehospitalet

1. Psykiatrisk afdeling

På Kommunehospitalets Psykiatriske afdeling har der i mange år ved det til afdelingen knyttede Psykologisk Institut løbet forskningsprojekter i form af populationsstudier og prospektive undersøgelser mhp. at belyse genetiske, somatiske, psykologiske og miljømæssige faktoreres betydning for opståen, forløb og prognose ved psykiske lidelser. En del af undersøgelserne foregår i samarbejde med videnskabelige institutioner i USA, og de finansieres af projektbevillinger fra National Institute of Mental Health, National Institute of Child Health and Development og af National Institute of Alcohol Abuse and Addiction.

Der er publiceret et stort antal artikler i internationale tidsskrifter. To i universitetets Årbog 1984 nævnte disputatsarbejder er forsvaret ved Lunds og Københavns Universiteter i henholdsvis 1985 og 1986.

Af aktuelt igangværende projekter ved instituttet skal nævnes følgende:

1.1 Højrisikoundersøgelsen: Børn af skizofrene mødre

En undersøgelse hvor børn af skizofrene mødre og en kontrolgruppe er fulgt siden 1962 mhp. sociale, psykologiske, somatiske og genetiske faktoreres betydning for udvikling af psykisk lidelse i denne population. Undersøgelsen har gennem årene givet en række værdifulde resultater, videre bearbejdning af de tidligere indhøstede data foregår stadig.

En 24-års opfølgelse af materialet er påbegyndt i 1986.

1.2 Højrisikoundersøgelsen: Sønner af alkoholikere

Påbegyndt i 1979 til 80. De opnåede data fra denne undersøgelse og en senere opfølgning af en del af materialet er stadig under videre bearbejdning, og der planlægges en ny undersøgelse af dette materiale om 1-2 år.

1.3 Den i universitetets Årbog 1984 nævnte kohorteundersøgelse omfattende 10.000 børn født på Københavns Kommunes Hvidovre Hospital, er stadig under

udarbejdning. Der foretages tilpasning af delprotokoller og registrering, samt tilpasning af projektet til hospitalets daglige arbejdsgang. Endelig ansøgning ventes udfærdiget i foråret 1987.

1.4 Til brug i bl.a. denne undersøgelse (1.3) er planlagt udfærdigelse og afprøvning af et dansk-sproget screeningsinstrument for psykisk lidelse. Gennemførelsen af dette projekt vanskeliggøres af nedlæggelse af afdelingens klinisk assistent stilling pr. 31.12.86.

1.5 I planlægningsfasen er en udvidelse af adoptionsstudierne inden for affektive lidelser og skizofreni.

1.6 PDE (*prenatal drug exposure*)

En undersøgelse, hvor man hos unge voksne vil forsøge at bevise en evt. sammenhæng mellem afvigelse i udvikling og udsættelse for medicin (spec. barbiturater) i fostertilstanden.

1.7 Tidlig døds arvelighed. To studier begge fra adoptionsregisteret

1.7.1 Et kohorte studie over de 1000 ældste bortadopteret mht. korrelation til forældres levetid/dødsalder.

1.7.2 Et case control studie; samtlige døde adoptanter matchet med tilsvarende levende adoptanter undersøgt for forskelle i forældres levetid.

Der undersøges både for total levetid samt »store« dødsårsager cancer, cardio- og cerebrovaskulære lidelser og infektioner samt for andre naturlige dødsårsager.

Der anvendes både traditionel levetidsstatistik og nye avancerede former for korrelationsanalyser.

1.8 Videregående undersøgelse af adoptionsmateriale over arv og miljøets betydning for risikoen for at udvikle fedme. Disse undersøgelser suppleres med højde/vægt undersøgelser fra skolehelbredskort mhp. arv og miljøets betydning for højde/vægt udvikling i skolealderen.

1.8.1 I et særligt projekt undersøges den tidsmæssige udvikling af højde/vægt fordeling blandt københavnske skolebørn i efterkrigstiden mhp. velfærdssamfundets indflydelse på risikoen for at udvikle fedme.

1.8.2 Endvidere søges fedmens arvelighed belyst ved undersøgelse af højde/vægt forhold hos biologiske hel- og halvsøskende til adoptanterne.

1.9 Af fremtidige planer for udnyttelse af adoptionsregisteret kan nævnes undersøgelser mhp. cancers arvelighed og rygevaners arvelighed.

1.9.1 Man undersøger alternative måder at måle fed-

me på mhp. videre analyser af arv og miljøets betydning for fedme.

1.9.2 Ved anvendelse af Rigshospitalets fødselskohorte kan graviditetsforløbet indflydelse på senere risiko for udvikling af fedme undersøges.

1.9.3 En planlagt undersøgelse af højde/vægt data fra sessionsmaterialer mhp. tids- og stedsvariationer over Danmark.

1.10 En institutmedarbejder, som p.t. er seniorstipendiat ved Københavns Universitet, arbejder med arv og miljø i forb. med intelligens og uddannelse. Sessionsundersøgelser af værnepligtige født 1939-58 er udgangspunktet herfor.

J. Welner

2.3 Bispebjerg Hospital

Dermato-venerologiske afdeling A

På Bispebjerg Hospitals Dermato-venerologiske afdeling A er både den kliniske og den mere basale patientrelaterede forskning videreført i 1985, og bedømt ud fra antallet af publikationer er aktiviteten øget. De basale forskningsaktiviteter foregår i afdelingens forskningslaboratorier opbygget efter 1983 med apparaturmæssige justeringer i 1985 med henblik på undersøgelse på det eksperimentelle dermatologiske område inden for emnekredsen inflammationsbiokemi, -patologi, -immunologi og hudfarmakologi.

I 1985 er fra afdelingen udgået 42 videnskabelige arbejder, samt en række foredragsabstracts indenfor ovenstående områder.

En række af arbejderne omhandler prostaglandinernes og leukotrienernes rolle ved betændelsestilstande i huden og ved type I allergiske reaktioner. Leukotriener produceres i en øget mængde i hud- og slimhindevæv ved specifik antigenpåvirkning, og det er vist, at leukotrien D₄ har betydning for regulationen for hudens blodgennemstrømning, og at leukotrien B₄ fremkalder hyperalgesi. Disse og relaterede undersøgelser danner basis for et disputatsarbejde, som indleveres i 1986. Et andet næsten afsluttet disputatsarbejde omhandler dyreeksperimentelle undersøgelser, der belyser de inflammatoriske begivenheder, der forekommer ved el- og varmepåvirkning af huden.

En anden serie publikationer omhandler bredt venerologiske emner. Et disputatsarbejde omhandlende syfilisserologi er for nyligt tilkendt den medicinske doktorgrad. AIDS, specielt de venerologiske aspekter er belyst i flere epidemiologiske undersøgelser, og p.t.

kortlægges de dermatologiske manifestationer ved AIDS og ved HIV infektionen.

3. Klinisk sektion V

3.1 Københavns Amts Sygehus i Gentofte

1. Børneafdeling L

1.1 Pædiatrisk gastroenterologi

Børneafdelingen, KAS Gentofte er den eneste børneafdeling i landet med lands/landsdelsfunktion i mave-tarmsygdomme hos børn. Som følge heraf indlægges børn med som regel svære mave-tarmsygdomme fra alle egne af landet i afdelingen – dog naturligt nok væsentligst fra øst for Storebælt.

De mave-tarmsygdomme, som vor forskning væsentligst koncentrerer sig om, er følgende:

1.1.1 Kroniske diarrétilstande med malabsorption (nedsat fødeoptagelse fra tarmen) fx. forårsaget af svære følgetilstande efter akut betændelse i mavetarmkanalen – eller som følge af intolerans overfor forskellige fødemidler (fx. gluten) eller egentlig fødemiddelallergi.

Afdelingen var den første børneafdeling, som tog anvendelsen af tyndtarmsbiopsier i brug til hjælp ved det diagnostiske arbejde.

1.1.2 Malabsorption (nedsat optagelse fra tarmkanalen) af kulhydrater (specielt mælkesukker (laktose) og rørsukker (sukrose)) er et særligt forskningsområde, som videreføres i samarbejde med Medicinsk afdeling F, KAS Gentofte ved overlæge, dr.med. E. Gudmand-Høyer.

1.1.3 Siden 1976 har Børneafdelingen interesseret sig meget for akut mave-tarmkatar hos børn. Specielt har forskningen koncentreret sig om det såkaldte rotavirus, som første gang blev opdaget 1973. Forskningen er foregået i et meget tæt samarbejde med afdelingen for klinisk virologi, Institut for medicinsk Mikrobiologi, Københavns Universitet. Gennem denne kombination af teoretisk og klinisk forskning har vi kunnet bidrage ret så væsentligt til forståelsen af de immunologiske mekanismer, som udspiller sig, når et lille barn bliver inficeret med rota-virus, som er den hyppigste årsag til mavetarmkatar hos små børn både herhjemme og i udviklingslandene. Vore resultater ser nu ud til at kunne få betydning for fremstillingen af vaccine mod rota-virus.

1.1.4 Siden 1971 har vi haft et tæt samarbejde med

Medicinsk gastroenterologisk afdeling C, KAS Herlev vedrørende de såkaldte inflammatoriske tarmsygdomme (»blødende tarmkatar«) (colitis ulcerosa og mb. Crohn). Ved at sammenlægge resultaterne for både børn og voksne med disse sygdomme til et materiale for hele Københavns Amt, har vi haft mulighed for at opnå et repræsentativt udtryk for disse sygdommes udbredelse, symptomer m.v. – et udtryk som kan anvendes for landet som helhed. Da tilsvarende muligheder for sådan epidemiologisk forskning kun findes få andre steder i udlandet har de her indhentede forskningsresultater haft stor betydning for en nærmere forståelse af disse sygdomme.

1.2 Pædiatriske lugesygdomme

I samarbejde med afdelingen for klinisk virologi, Institut for klinisk Mikrobiologi, Københavns Universitet, har vi undersøgt årsagerne til, symptomerne ved og forekomsten af akut lungebetændelse hos børn. Denne tilstand er hyppigst forårsaget af virus – og vore undersøgelser har bl.a. vist at en rutinemæssig anvendelse af antibiotisk behandling til børn med lungebetændelse i langt de fleste tilfælde kan undværes, når børn er indlagt på hospital – en iagttagelse som kan bidrage til at mindske det herskende overforbrug af antibiotika.

1.3 Asthma bronchiale

Børneafdelingen, KAS Gentofte har amtsfunktion for børn med allergiske sygdomme – specielt asthma bronchiale. Vore forskningsaktiviteter har bl.a. vist, at en forskydning fra indlæggelse til ambulant behandling af børn med asthma bronchiale kan foregå med stor fordel for patienterne rent behandlingsmæssigt, samt til økonomisk fordel for samfundet. Diverse medikamentelle behandlingsprincipper i astmabehandlingen er endvidere blevet vurderet.

1.4 Neurologi

Gennem ca. 20 år har afdelingen specielt interesseret sig for småbarnsalderens hyppigste krampeform – feberkrampene. Afdelingen har gennem denne lange erfaring kunnet bidrage ret så væsentligt til vurdering af den prognostiske betydning af tilstanden (bl.a. m.h.t. udvikling af senere epilepsi) – samt til forståelsen af forskellige medikamentelle profylaktiske behandlingsregimers effekt.

1.5 I samarbejde med dr. David H. Rubin, Albert Einstein College of Medicine of Yeshiva University, New York, U.S.A. og Gynækologisk afdeling G, KAS Gentofte, har vi siden 1985 foretaget en prospektiv undersøgelse af den infektiøse morbiditet hos brysternærede versus kunstigt ernærede børn. I alt 500 børn indgår i projektet, hvis data endnu ikke er færdigudarbejdet.

P. A. Krasilnikoff

2. Kirurgisk afdeling H

2.1 Afdelingens forskning, som for hovedpartens vedkommende falder i 5 hovedområder, i hvis aktivitet for alles vedkommende deltager universitetstilknyttede personer i afdelingen.

2.1.1 Venelidelser, klinisk vurdering og fysiologisk måling af de forskellige behandlingsmetoder og forholdsregler mod følger af venelidelser. Dette har været et centralt interesseområde gennem 25 år.

2.1.2 Målemetoder til registrering af arterielle kredsløbsslidelsers sværhedsgrad og behandlingseffekten ved operative og ikke-operative behandlingsmetoder samt spontanforløbet.

2.1.3 Klarlæggelse af urodynamiske målemetoder og deres kliniske anvendelighed ved urinvejslidelser. Specielt har man beskæftiget sig med nervøst betingede forstyrrelser samt lejeændringer af blæren hos kvinder og effekt af forskellige behandlingsmetoder herfor.

2.1.4 Afprøvning af nye antibiotica, specielt ved blodforgiftning via urinvejene.

2.1.5 Kontrollerede kliniske undersøgelser af behandlingsmuligheder inden for de urologiske speciale, først og fremmest blærehalskræft og urinrørsforsnævring, men også – i samarbejde med andre universitetsafdelinger – blærekræft og nyrekræft.

Frits R. Mathiesen

3. Medicinsk-hæmatologisk afdeling C

Den væsentligste del af afdelingens forskning har i 1986 omfattet følgende hovedområder med deltagelse af universitetstilknyttede personer:

3.1 Biokemiske- og patofysiologiske undersøgelser af hæmatopoietiske celler

Afdelingen har igennem mange år interesseret sig for neutrofile granulocytter og har aktuelt en række funktionsundersøgelser vedr. disse igang. Dette gælder især undersøgelser af de neutrofile granulocytters granula, hvor der pågår analyser af de tilgrundliggende fysiologiske og patofysiologiske projekter, der betinger bakteriedrab. Desuden foregår der undersøgelser vedr. visse granula-proteiner, især cobalamin- (B_{12} vitamin) bindende proteiner og laktoferrin. Studiet af de B_{12} bindende proteiner (haptocorrin og transcobalamin) er relateret til de patofysiologiske mekanismer ved myelo- og lymfoproliferative tilstande, bl.a. kronisk myeloid leukæmi og malignt lymfom. Studiet af laktoferrin søger at klarlægge dette proteinstofets betydning for jerntransporten, spec. ved anæmier som følge af kronisk sygdom. Desuden foregår studier af mem-

branreceptorer for transcobalamin, laktoferrin, glucocortikoid, komplement og interferon på såvel normale som maligne blodceller. Endelig foretages biokemiske og patofysiologiske undersøgelser vedr. bindevævsdannelsen i relation til myelofibrose.

3.2 Metodeudvikling

Til brug ved hæmatologisk diagnostik og terapeutisk monitorering omfatter kvantitering af beta-2-mikroglobulin, laktoferrin, transcobalamin isopeptider, mono- og oligoklonale M-komponenter, myeloperoxidase, interferon og erythropoietin. Metodeudviklingen til de 2 sidstnævnte substanser er baseret på isotopfortyndings metodik med monoklonale antistoffer udviklet mod rekombinant proteiner.

3.3 Klinisk kontrollerede undersøgelser

Afdelingen er hovedansvarlig for en protokol til behandling af hårcelleleukæmi med genfremstillet interferon, samt en protokol for antibiotisk behandling af neutropene, septikæmiske patienter. Afdelingen deltager endv. i multicenterundersøgelser af patienter med kronisk lymfatisk leukæmi, akut myeloid leukæmi, non-Hodgkin malignt lymfom og myelomatose.

E. Hippe

4. Neuromedicinsk afdeling

4.1 Danske krigssejlers skæbne undersøges for at klargøre, om ekstremt psykisk stress uden samtidig underernæring kan udløse tardive demenstilstande i lighed med KZ-syndromet.

4.2 Analyse af beta-endorphin i plasma og spinalvæske appliceret på forskellige smerteproblematikker.

4.3 Patienter med spændingshovedpine gennemgår et omfattende undersøgelsesbatteri med henblik på belysningen af ekstrakraniel smertekilde og funktionen i det endorphinerge antinociceptive system. Endvidere undersøges søvnmonstret polygrafisk.

4.4 Undersøgelser af peptidholdige perivaskulære nerver og af disse nervers funktion, samt af de nævnte peptidtransmittorer indflydelse på ekstrakraniel blodgennemstrømning og lokal ømhed samt smerte.

4.5 Undersøgelser af hjernens blodgennemstrømning under migræneanfald, aktuelt differentialdiagnosen migræne vs. transitorisk cerebral iskæmi m.v. Endvidere undersøges en ny technetium-forbindelse, som giver bedre rumlig opløselighed. Biomagnetiske undersøgelser ved migræne (SQUIDD) planlægges.

4.6 Neuropsykologisk udforskning af afasi og neglect.

4.7 Endvidere forskes i hvilke behandlingsmetoder,

der er mest effektive i rehabiliteringen af patienter med hjerneskade.

4.8 Magnetisk resonans undersøgelse af patienter med dissemineret sclerose.

4.9 Omfattende testbatteri til undersøgelse af synsbarnes funktion.

4.10 Kontrolleret undersøgelse af idiopatisk eensidig opticusneuritis.

4.11 Eksperimentelt smertelaboratorium under opbygning.

5. *Oto-rhino-laryngologi*

Tre læger er knyttet til universitetet (professoren, lektoren og den kliniske assistent) og de har i 1986 publiceret 25 videnskabelige arbejder, de fleste i internationale tidsskrifter.

Afdelingens betydelige forskningsområder er følgende:

5.1 *Otologi*

5.1.1 Otokirurgi: Senresultater (10-20 år) efter kirurgi for kolesteatom, hvor værdien af forskellige operationsmetoder blev vurderet.

5.1.2 Stabilitet af myringoplastik og ssikulooplastik ved behandling af kronisk otitis.

5.1.3 Epidemiologi og spontan forløb af sekretorisk otitis, hvor 3 kohorter af raske børn har været fulgt igennem flere år.

5.1.4 Progression af trommehindeforandringer efter sekretorisk otitis som led i studier af patogenesen af kronisk otitis.

5.1.5 Studier af pneumatization af cellesystemet som led i bevisførelsen for den environmentale teori.

5.1.6 Evaluering af translabyrintær kirurgi ved acusticusneurinomer.

5.1.7 Antibiotisk behandling af sekretorisk otitis – et dobbelt blindforsøg.

5.1.8 Vurdering af kirurgisk behandling af svimmelhed.

5.1.9 Hjernestammeaudiometri ved diabetes mellitus.

5.1.10 Nye præserveringsmetoder til bevaring og fremstilling af det cortiske organs struktur.

5.1.11 Studier over varmpåvirkning af nervus facialis ved translabyrintær kirurgi.

5.2 *Rhinologi*

5.2.1 Basalforskning over patogenesen af næsepolypper.

5.2.2 Forekomst af glandelmassen af de anteriore nasale glandler.

5.2.3 Basal og klinisk forskning over invert papillomer.

5.2.4 Senresultater af dacryocystorhinostomi.

5.2.5 Tårevejsobstruktion efter ansigtsfrakturer.

5.3 *Immunologi*

5.3.1 Prævalens af bakterieflora i næse- pharynx ved sekretorisk otitis.

5.3.2 Betydning af pneumokokker for ætiologien af sekretorisk otitis.

5.3.3 Immunglobulinernes betydning ved sekretorisk otitis.

5.4 *Basal slimhinforskning af nedre luftveje*

5.4.1 Bestemmelse af bægercelletætheden i små bronchi hos normale voksne.

5.4.2 Bestemmelse af bægercelletætheden i nedre luftveje hos rotter.

5.4.3 Bestemmelse af kirtelfordelingen i nedre luftveje.

5.5 *Hoved- og halsonkologi*

5.5.1 Resultater af mikrokirurgisk thyreoideakirurgi.

5.5.2 Indflydelse af kemoterapi i kombination med strålebehandling ved tumorer på hoved og hals (c. laryngis, c. hypopharyngis, c. cav. oris).

M. Tøss

6. *Patologisk-anatomisk Institut*

6.1 *Gastroenterologisk patoanatom*

Der foretages undersøgelser af de patoanatomiske forandringer i tyndtarmsreservoir efter colectomi og af de morfologiske forandringer ved anvendelse af Coloplast-prop, en ny lukningsmetode ved colostomi. Endvidere foretages muchinistokemiske og morfometriske undersøgelser af colonadenomer, en epidemiologisk og patoanatomisk undersøgelse af carcinoma planocellulare recti i samarbejde med Cancerregisteret, samt undersøgelser af rectale carcinoidtumors op-

træden i perioden 1976-85 og forekomsten af ventrikelmucosa og ulceration i Meckels divertikler.

6.2 Urologisk patoanatom

De urotheliderivede tumorer og prostatacancere er genstand for undersøgelser, som især omfatter histologisk gradering og morfometri.

6.2.1 Endvidere foretages immunhistokemiske og ultrastrukturelle undersøgelser af testikulære germinalcelletumorer og disses forstadier, samt cytologisk karakteristik af testistumorer.

6.3 Dermatopatologi

Forekomsten af borrelia Burgdorfferi undersøges i afficeret hud hos patienter med erythema chronicum migrans, acrodermatitis chronica atroficans og morphea / sclerodermi.

6.3.1 Endvidere foretages patoanatomiske og kliniske undersøgelser af patienter med Sweet's syndrom, især med henblik på udvikling af neoplas.

6.4 Paleopatologi

I samarbejde med Nationalmuseet og Grønlands Landsmuseum udfører og koordinerer afdelingen undersøgelser af humant vævsmateriale fra arkæologiske fund, først og fremmest fra Grønland.

6.5 Cancerepidemiologi

Afdelingen deltager i dels en retrospektiv kortlægning, dels en løbende registrering af forekomsten af kræft i Grønland og hos grønlandere, bosat i Danmark, i samarbejde med det grønlandske sundhedsvæsen og Cancerregisteret.

6.6 Andet

Afdelingen deltager i en patoanatomisk og klinisk undersøgelse af inverterede næsepapillomer i Københavns Amt. Der foretages histologisk reklassifikation af maligne lymfomer i amtet, en karakterisering af ABO-blodtype-antigenerne og deres forstadier i plade- og cylinderepithel på portio, og relevansen af bakteriologisk obduktion undersøges.

J. P. Hart Hansen

7. Øjenafdelingen

7.1 Diabetisk retinopati

Undersøgelse over den diabetiske retinopati har i en lang årrække været afdelingens hovedinteresseområde. Af større videnskabelige projekter kan nævnes:

7.1.1 Fortløbende undersøgelser over den diabetiske retinopati's opståen og forløb hos en gruppe juvenile diabetikere med diabetesdebut før 14-års alderen. Gruppen, der består af 60 diabetikere, er fulgt konti-

nuerligt i 8 år, hvorved det spontane forløb i denne gruppe har kunnet beskrives. Arbejdet er under publikation. Arbejdet vil blive fulgt op ved en 10-års undersøgelse i 1987.

7.1.2 Fortsatte undersøgelser med Macular Recovery Time (nyktometri) hos diabetikere. Flere arbejder er publiceret og slutarbejdet vil blive publiceret i Acta Ophthalmologica i 1987.

7.1.3 Afdelingen har sammen med Niels Steensens Hospital de senere år gennemført kontrollerede studier over insulinmonitoreringens indflydelse på diabetisk retinopati. Resultaterne af 3-års observation er publiceret.

7.1.4 Afdelingen gennemfører for tiden et kontrolleret studie vedrørende cyclosporinbehandlingseffekt på diabetisk retinopati. Resultaterne vil først kunne forventes efter en 5-10 årig periode.

7.2 Afdelingen har afsluttet teoretiske og praktiske undersøgelser over keratokonus. Nogle publikationer er kommet og andre er undervejs.

7.3 Afdelingen fortsætter undersøgelserne over senil maculadegeneration, dels med behandlingsforsøg med Dye-laser og dels med fluorofotometriske undersøgelser. Undersøgelsen vil strække sig over en årrække.

7.4 Afdelingen fortsætter de fluorofotometriske studier med henblik på blod-retina barrieren ved forskellige lidelser og bl.a. linseautofluorescensens udvikling hos diabetikere. Undersøgelserne vil strække sig over en årrække før resultaterne kan publiceres.

Hans-Walther Larsen

3.2 Københavns Amts Sygehus i Glostrup

1. Børneafdeling L

I den pædiatriske forskning på KAS Glostrup har vi videreført en række af de tidligere forskningsprojekter:

1.1 Pludselig uventet spædbarnsdød

Projektet pludselig uventet spædbarnsdød (vuggedød) er omtalt i Årbog 1985, og arbejdet med søvnkurveregistrering af truede spædbørn for vuggedød er fortsat i 1986. Der er undersøgt over 100 børn i alderen fra 1 måned til 1 år, og de er enten efterfølgende søskende til tidligere vuggedøde børn, eller spædbørn

med de såkaldte »near-miss«-tilfælde, hvor børnene under søvn er fundet slappe, bevidstløse, blege og uden åndedræt, men er genoplivet af forældrene. Denne tilstand menes at være forløber til vuggedød. Hos en række af de undersøgte spædbørn har man ved polygrafisk søvnkurveregistrering fundet svært abnorme forhold med stærkt uregelmæssigt åndedræt og med intermitterende apnø, dvs. ophør af åndedrættet. Da disse børn formodes at have øget risiko for vuggedød, har man iværksat medicinsk behandling af børnene, som en profylaktisk foranstaltning, og de har herefter fået normaliseret åndedræt og hjerteaktion under søvn ved de efterfølgende undersøgelser. I nogle tilfælde har man monitoreret børnene i hjemmet med simple overvågningsudstyr. Det skal noteres, at samtlige undersøgte og behandlede børn fortsat er i live og udvikler sig normalt.

Undersøgelsesaktiviteterne er i år udvidede med hjernestammeaudiometri, dvs. elektrofysiologisk undersøgelse af hjernestammens funktioner og bedømmelse af udviklingsgraden hos såvel risikobørn som en rask kontrolgruppe. Endvidere har søvnlaboratoriet forbedret sine målemetoder ved udvikling af et computerstyret apparatur til måling af åndedrættet.

1.2 Aktiviteter omkring voldsramte børn og deres familier

Også her er arbejdet fortsat. Bl.a. har man vurderet indlæggelsesomstændigheder og de fysiske fund hos 169 børn, som er blevet indlagt på mistanke om at have været udsat for overgreb fra omsorgsgivers side. Registreringen omfatter voldsramte børn i Københavns Amt i perioden 1983-1987. I denne periode har kønsfordelingen og aldersmønsteret ændret sig, og vi har set et stigende antal tilfælde af formodede seksuelle overgreb de senere år. I en prospektiv undersøgelse af 32 børn, som formodes eller vides at have været udsat for fysisk vold, findes, at disse meget ofte er små af vækst og har forsinket knoglealder, vurderet ud fra knoglekerneudviklingen. Der er således tale om en art psykosomatisk dværgvækst. Dette fænomen undersøges nærmere i øjeblikket. I den etablerede Koordinationssgruppe's regi pågår fortsat en art aktionsforskning, idet man søger at vurdere betydningen af den meget tætte kontakt, der er mellem de sociale myndigheder, embedslægeinstitutionen, kriminalpolitiet, psykologisk rådgivning og børnehospitalet i behandlingen af disse børn.

1.3 Krampetilstande i barnealderen

Børneafdelingen har i en årrække interesseret sig for barnealderens hyppigste krampesygdom, feberkræmper, og der er i perioden 1978-1987 lavet 3 store prospektivt randomiserede klinisk kontrollerede undersøgelser i forsøget på at finde frem til den bedst mulige forebyggende behandling. Undersøgelserne omfatter næsten 700 børn og kortlægger en række risikofakto-

rer, samt fordele og ulemper ved forskellige former for profylakse. Undersøgelseernes resultater har i høj grad påvirket holdningen til feberkræmpeprofylakse her i Danmark.

1.4 Sukkersyge

I forlængelse af tidligere disputatsarbejde om glykering af hæmoglobin har man forsøgt at forbedre den matematiske model, som anvendes til beregning af hæmoglobin A_{1c}-niveaue på basis af de forudgående blodglukoseniveauer. Dette har ført til en mere nøjagtig forståelse af, hvor lang tid en enkelt hæmoglobin A_{1c}-værdi afspejler middelblodglukosekoncentrationen hos et barn med sukkersyge. Dette har haft nogle praktiske konsekvenser, nemlig at man nu tilråder, at hæmoglobin A_{1c} bestemmes en gang om måneden hos dårligt regulerede sukkersyge børn.

1.5 Perinatal forskning

En af de vigtigste risikogrupper blandt spæde børn er de såkaldt intrauterint tilvækstretarderede børn, dvs. de, som på grund af insufficient moderkagefunktion eller anden årsag, ikke vokser normalt i moders liv. Der pågår stadig en stor prospektiv undersøgelse af 500 nyfødte børn, hvor der i graviditeten ved ultralydsscanning er målt en estimeret fostervægt hver 3. uge i 3. trimester. Undersøgelsen er foretaget i samarbejde med Obstetrisk afdeling og Ultralydsafdelingen, KAS Herlev. Børnene vurderes af børnelæge ved fødslen og følges gennem det første leveår med henblik på komplikationer i denne periode, samt vækst og udvikling. Undersøgelsen forventes afsluttet omkring 1.4.1988.

1.5.1 I en anden undersøgelse har man søgt at kortlægge de nyfødte børns indhold af fedtvæv og knoglevæv ved hjælp af dual-foton-absorptiometri. Der er nu afsluttet to undersøgelser omfattende 51 nyfødte børn med repræsentation af både præmature, mature, small for dates og normal for dates børn. I samarbejde med Ultralydsafdelingen, KAS Glostrup, har man foretaget en vurdering af anvendelsen af ultralydsundersøgelse ved diagnostik af hypertrofisk infantil pylorostenose (medfødt mavemundforsnævring). En korrekt diagnose er vigtig, da operativt indgreb helbreder tilstanden.

1.6 Øvre og nedre luftvejslidelser

En gruppe børn med recidiverende astmatisk bronchitis fik enten behandling med inhalation af natriumkromoglykat (Iomudal) eller placebobehandling. Effekten blev bedømt ved symptomscore og andet medicinforbrug. Der fandtes ingen effekt af behandlingen.

1.6.1 I en anden undersøgelse har man i et forsøg på at reducere symptomer, medicinforbrug og sygefravær hos børn med astmatisk bronchitis foretaget en

undersøgelse over iongeneratorers indflydelse på dette. Undersøgelsen viste, at apparaterne sammenlignet med placeboapparater havde effekt, idet både sygefravær og medicinforbrug var lavere. Undersøgelsen er foretaget i samarbejde med Sundby Børneafdeling.

1.6.2 Som en del af befolkningsundersøgelserne på Østerbro (Østerbro-undersøgelsen – er der foretaget genundersøgelse af 1.000 børn og unge, specielt med henblik på cardiovasculære risikofaktorer og luftvejs-symptomer. Undersøgelsen er foretaget i samarbejde med Rigshospitalet, Medicinsk afdeling, Hvidovre Hospital og Hjertereforeningen.

1.7 Handicappede småbørn

Med henblik på en bedre koordinering og indsats omkring svært handicappede småbørn har man i samarbejde med kulturel forvaltning skitseret et fremtidsprojekt. Formålet med undersøgelsen er en tværfaglig bedømmelse fra social- og sundhedsforvaltningen, kulturel forvaltning og sygehusområdet i amtet af de svært handicappede børn med henblik på en mere effektiv og koordineret indsats for disse børn. Formålet med undersøgelsen er udover at effektivisere indsatsen også, at de relevante hjælpetiltag startes tidligere, end det ofte er tilfældet i dag.

1.8 Behandling med humant væksthormon

I samarbejde med Endokrin klinik og laboratorium, Børneafdelingen, Hvidovre Hospital, har man påbegyndt en undersøgelse af børn, unge og voksne, der tidligere har været behandlet med humant væksthormon. Undersøgelsen omfatter en vurdering af den hormonelle status, en neuropsykologisk vurdering, samt en analyse af levevilkårene. Undersøgelsen tager sit udgangspunkt i udenlandske iagttagelser af, at børn og unge med svær væksthæmning somatisk og psykologisk ofte har vanskeligheder senere i livet af somatisk og psykologisk art. I undersøgelsen indgår også en vurdering af væksthormons biologiske betydning i den udvoksede organisme. Det tidligere nævnte videnskabelige samarbejde med Børneafdelingen i Hvidovre vedrørende børn med væksthormonmangel og Turner's syndrom fortsættes.

1.9 Andre undersøgelser

Der er foretaget en prospektiv og retrospektiv undersøgelse af forekomsten af det såkaldte Reye's syndrom i Danmark. Lidelsen er sjælden, den kan være dødeligt forløbende, og nogle tilfælde er formentlig forårsaget af acetylsalicylsyreindtagelse.

1.9.1 I det forløbne år er 2 multicenterundersøgelser

vedrørende børn med urinvejsinfektion afsluttet. I disse undersøgelser har man sammenlignet forskellige former for antibiotisk behandling for at finde frem til det mest effektive antibiotikum og behandlingsvarighed.

2. Gynækologisk-obstetrisk afdeling C

2.1 Inden for det svangre profylaktiske område deltager afdelingen i en landsomfattende undersøgelse af indholdet og værdien af de svangreprofylaktiske undersøgelser.

2.2 Den del af undersøgelsen der vedrører specialafdelingernes rolle udgår herfra afdelingen. Med henblik på en nærmere evaluering af bl.a. den svangreprofylaktiske funktion, planlægges i øjeblikket en perinatal audit, der andrager samtlige perinatale dødsfald i Københavns Amt. Man forventer, at såvel Fyns Amt som Århus Amt vil indgå i denne undersøgelse. Der forhandles med tilsvarende arbejdsgrupper i Norge og Sverige om et samarbejde indenfor dette område, således at en evaluering af de perinatale dødsfald kan foregå efter ens retningslinier, og således at der bliver mulighed for at sammenligne forholdene i de tre nordiske lande.

2.3 I øjeblikket undersøger afdelingen værdien af at screene alle gravide for gestationel diabetes mellitus i forbindelse med den første svangreundersøgelse

2.4 En større undersøgelse vedrørende værdien af screening af alle gravide med ultralydsscanning i forbindelse med første svangreundersøgelse er under planlægning.

2.5 Afdelingen deltager i et internationalt projekt der undersøger abortrisiko, og andre komplikationer i forbindelse med fosterprøver udtaget dels ved chorion villus biopsi, og dels ved amniocentese efter forudgående randomisering.

2.6 På afdelingen foregår der undersøgelser over fødemiljøets betydning for fødselens forløb, barselperiode og ammeforløbet efter udskrivelsen herfra. Der har på afdelingen på forsøgsbasis været oprettet en jordemoderledet fødeklinik. Forsøgsordningen har været i 2½ års tid, og resultaterne er i øjeblikket ved at blive gjort op.

2.7 En undersøgelse af stressresponsen i forbindelse med fødslen, og under forskellige former for smertelindring er under forberedelse.

2.8 I øjeblikket indsamles der materiale i form af ultralydsscanning og blodprøver på en række normale

gravide kvinder og kvinder indlagt med symptomer på truende abort. Undersøgelsen har til formål, at vurdere den prognostiske værdi af at måle blodkoncentrationen af en række nyopdagede proteinstoffer der produceres i placenta. De biokemiske undersøgelser korreleres til de fund der er gjort ved ultralysscanning.

3. Medicinsk afdeling C

3.1 Epidemiologisk forskning

3.1.1 Medicinsk afdeling C har foretaget befolkningsundersøgelser igennem de sidste 20 år med det formål at belyse sygdomsmønstret i normalbefolkningen, samt at undersøge risikofaktors betydning for udvikling af kardiovaskulære sygdomme. Der er foretaget såvel prævalens- som incidensundersøgelser på aldersmæssigt veldefinerede befolkningsgrupper.

3.1.2 Foruden det kardiovaskulære aspekt er der tillige foretaget en vurdering af aldringens forløb, sexologiske problemstillinger hos 40-50-årige kvinder, arbejdsmedicinske undersøgelser, samt en vurdering af sammenhænge mellem saltindtagelse og forekomsten af blodtryksforhøjelse i befolkningen.

3.1.3 I samarbejde med Vægstypelaboratoriet, Rigshospitalet, er der udført en undersøgelse af genetiske faktors betydning for udvikling af hjerte-kredsløbs sygdom.

3.1.4 I det kommende år vil der blive foretaget en 10 års genundersøgelse af 40 års kohorten med det formål dels at belyse menopausale problemstillinger hos kvinder, dels at foretage en egentlig sexologisk vurdering af 50-årige mænd. Samtidig vil man forsøge at vurdere socioøkonomiske forholds betydning for udvikling af hjerte-kredsløbssygdom over en 10-årig periode.

3.2 Hypertension

Medicinsk afdeling C har igennem mere end 10 år i et tæt samarbejde med klinisk fysiologisk afdeling deltaet i udredning af patofysiologiske mekanismers betydning for blodtryksregulationen. Aktuelt anvendes litiumclearance for at måle eventuelle forskelle mellem normale og hypertensive på lav, normal og høj saltindtagelse. I forbindelse hermed vurderes en række hormonsystemers betydning for blodtryksregulationen og her i særlig grad det atriale natriuretiske peptid.

3.3 Hyperlipoproteinæmi

3.3.1 Medicinsk afdeling C har i en årrække varetaget diagnostik og behandling af patienter med forhøjet kolesterol. Aktuelt deltager afdelingen i en undersøgelse af effekten af intensiv diætisk vejledning af patienter med hyperkolesterolemie.

3.3.2 Der er yderligere planlagt en række undersøgelser omhandlende effekten af co-enzym A reductase inhibitorer.

3.4 Kardiologisk forskning

Ved Medicinsk afdeling C's kardiologiske afsnit med tilhørende kardiologiske laboratorium er der i en årrække foretaget en række undersøgelser vedrørende diagnostisering og prognostisering af akut myokardieinfarkt. En anden vigtig forskningsopgave har været at vurdere den kliniske ekkokardiografiske og isotopangio-scintigrafiske undersøgelsesmetode i forbindelse med akut myokardieinfarkt. Herudover deltager afdelingen løbende i udforskningen af kliniske problemstillinger inden for områderne akut myokardieinfarkt, hjertearytmi, angina pectoris samt anvendelsen af mobile behandlingsenheder (hjerTEAMBU-lancer).

Arne Leth

4. Medicinsk afdeling F

4.1 Den humane pancreas' normalfysiologi undersøgt med fødestimulation og eksogen tilførsel af peptider.

4.2 De inflammatoriske pancreaslidelsers epidemiologi, diagnostik, forløb og behandlingsmuligheder.

4.3 De endokrinologiske forhold hos patienter med inflammatoriske pancreaslidelser specielt undersøgt i forhold til diabetes mellitus af type I.

4.4 Den intestinale transitids betydning for den gastroenterologiske klinik vurderet ved en selektiv transitbestemmelse i tyndtarmen og hele mavetarmkanalen.

4.5 Associationen mellem inflammatoriske tarmsygdomme og kronisk pankreatit.

4.6 Ulcussygdommens patofysiologi.

4.6.1 Måling af den intraluminale aciditet i ventrikel og proksimalt i duodenum.

4.6.2 Undersøgelse af den recidivprofylaktiske effekt af Acyklovir ved ulcus duodeni.

4.7 Undersøgelser over mavesårsmidlers indflydelse på ventriklens syresekretion og den intraluminale aciditet proksimalt i duodenum.

4.8 Kontrollerede kliniske undersøgelser inden for gastroenterologien især mavesårssygdom og kronisk pancreatitis.

Simon Rune

5. Kirurgisk gastroenterologisk afdeling D

Afdelingens forskning falder inden for følgende hovedområder:

5.1 Den fysiologiske regulation af ventrikelsekretionen

Disse undersøgelser er foregået i afdelingens gastroenterologiske laboratorium gennem de sidste 10 år med særlig interesse for den fysiologiske inhibition af ventriklens syresekretion. Takket være et tæt samarbejde med en række aktive peptidforskere har den peptidregulation af ventrikelfunktionen været et centralt punkt i denne forskning i de sidste 5-6 år.

Disse undersøgelser er udstrakt til patienter med ulcus sygdom for at afsløre, om denne patientgruppe adskiller sig fra normalpersoner med hensyn til regulationen af ventriklens syresekretion. Afdelingen har i en længere periode haft et kandidatstipendiat tilknyttet denne forskning, ligesom den har resulteret i to afsluttede disputatsarbejder og i 1986 i 3 publikationer i internationale tidsskrifter.

5.2 Klinisk epidemiologisk undersøgelse af patienter med neoplastiske polypper i colon og rectum

Siden 1977 er samtlige patienter med adenomer i colon og rectum fulgt og registreret systematisk med henblik på en analyse af de faktorer, der betinger cancerudvikling.

Disse undersøgelser er sket i samarbejde med histopatologer samt Dansk Institut for klinisk Epidemiologi, og i øjeblikket er mere end 800 patienter indgået i denne undersøgelse. En licentiatstuderende er tilknyttet dette projekt, som er afsluttet i november 1986.

5.3 Undersøgelser over analinkontinens

Afdelingen har indrettet et laboratorium, hvor der kan udføres ano-rektal manometri og elektromyografi, og har i samarbejde med Røntgenafdelingen etableret en dynamisk røntgenundersøgelse af rectum for at studere såvel den fysiologiske som den patologiske defækationsproces. På baggrund af disse undersøgelser har vi forsøgt at kortlægge de patofysiologiske mekanismer i analinkontinens med henblik på valg af den korrekte kirurgiske behandlingsmåde. Herudover udføres en række rent fysiologiske undersøgelser med særlig henblik på at vurdere de gastrointestinale peptiders indflydelse på den ano-rektale funktion. Der er i 1986 publiceret 4 artikler om dette arbejde, og en af afdelingens læger arbejder med et disputats-projekt centreret om neurofysiologiske undersøgelser af anal- og bækkenbundsfunction hos normale og patienter med dissemineret sclerose.

5.4 Kontrollerede kliniske undersøgelser af kirurgisk gastroenterologiske behandlinger

Herunder behandling af perforeret ulcus duodeni, ventralherniekirurgi samt hæmoragisk pancreatitis.

6. Reumatologi og rehabilitering

6.1 Bindevævsbiokemiske og biofysiske studier.

6.2 Klinisk forskning inden for reumatologien.

6.3 Udvikling af vandrejournalteknik.

6.4 Indeksering af kroniske sygdomme.

Inden for ovennævnte emner er der publiceret:

J. M. Beyer, K. Hørslev Petersen, P. Helin: Metylprednisolon-pulsterapi ved Felty's syndrom. Ugeskrift for Læger 147: 1774-5, 1985.

P. Rørdam, S. Larsen, P. Helin: Graves Ophtalmopati behandlet med azatioprin. Ugeskrift for Læger 148: 1157-8, 1986.

-, S. Larsen, P. Helin: Systemisk lupus erythematosus (SLE) uden antinukleære antistoffer. Ugeskrift for Læger, vol. 148: 2925-26, 1986.

K. Hørslev Petersen, P. Helin: HLA-B27: A risk factor for lung diseases. Lancet 8368: 104, 1984.

-, J. M. Beyer, P. D. Boesen, P. Helin: Rheumatoid arthritis: L-cysteine supplement to Penicillamine non-responders. Clin. Trial J. 22: 63-70, 1985.

P. Lund, K. Hørslev Petersen, P. Helin, H. H. Parving: The effect of L-tyroxine treatment on skin accumulation of acid glycosaminoglycans in primary myxedema. Acta Endocrinol. Accepteret til publikation 1986.

7. Neurokirurgisk afdeling H

7.1 Prognosen ved subaraknoidalblødning uden kendt årsag. Ugeskr. Læg. 1986; 148: 1818-1819 (V. Eskesen, E. Bonde-Sørensen, J. Rosenørn, K. Schmidt).

7.2 Medullært tværsnitssyndrom forårsaget af bakteriel spondylitis. Ugeskr. Læg. 1986; 148: 2922-2923 (Stud. med. L. Stenbygaard, stud. med. J. Therkildsen, J. Rosenørn, F. Gjerris).

7.3 Medullært tværsnitssyndrom forårsaget af metastatisk proces i columna cervicalis. Ugeskr. Læg. 1986; 148: 2924-2925 (Stud. med. J. Therkildsen, stud. med. L. Stenbygaard, F. Gjerris, J. Rosenørn).

7.4 En epidemiologisk vurdering af blødningsrisiko fra ikke-rumperede intrakranielle sakkulate aneurysmer. Ugeskr. Læg. 1986; 148: 3361-3363 (J. Rosenørn, J. Astrup, P. Duel, V. Eskesen, Aa. Harmsen, K. Schmidt).

7.5 Risiko for blødning fra ikke-rumperede intrakranielle aneurysmer. Ugeskr. Læg. 1986; 148: 3363-3365

(J. Rosenørn, J. Astrup, P. Duel, V. Eskesen, Aa. Harmsen, K. Schmidt).

7.6 Clinical evaluation of simple epidural pressure sensor. Accepteret til Acta Neurochir juli 1986 (M. Kosteljanetz, S. E. Børgesen, P. Stjernholm, L. Christensen, O. Osgaard, F. Gjerris, J. Rosenørn).

7.7 Self-retaining brain retractor pressure during intracranial procedures. Accept til Acta Neurochir september 1986 (J. Rosenørn).

7.8 Microsurgical repair of iatrogenic accessory nerve lesion in the posterior triangle of the neck. Accept til Acta Chir Scand november 1986 (O. Osgaard, V. Eskesen, J. Rosenørn).

7.9 Clinical features and outcome in 1076 patients with ruptured intracranial saccular aneurysms. A prospective consecutive study. Accept til Brit J Neurosurg december 1986 (J. Rosenørn, V. Eskesen, K. Schmidt, J. O. Espersen, J. Haase, Aa. Harmsen, O. Hein, V. Knudsen, S. Midholm, E. Marcussen, P. Rasmussen, F. Rønde, B. Voldby, L. Hansen).

7.10 Clinical features and outcome in 48 patients with unruptured intracranial saccular aneurysms. A prospective study. Accept til Brit J Neurosurg december 1986 (V. Eskesen, J. Rosenørn, K. Schmidt, J. O. Espersen, J. Haase, Aa. Harmsen, O. Hein, V. Knudsen, S. Midholm, E. Marcussen, P. Rasmussen, F. Rønde, B. Voldby, L. Hansen).

7.11 The influence of the profile of brain retractors on regional cerebral blood flow in the rat. Accept til Acta Neurochir november 1986 (J. Rosenørn, N. H. Diemer).

7.12 Betydning af diagnose- og behandlingsforsinkelser ved medullært tværnitssyndrom. Sendt til Ugeskr. Læg. november 1986 (P. Stjernholm, J. Rosenørn, F. Gjerris, O. Osgaard, M. Kosteljanetz).

7.13 The risk of rebleeding from ruptured intracranial aneurysms. Sendt til J Neurosurg december 1986 (J. Rosenørn, V. Eskesen, K. Schmidt, F. Rønde).

7.14 Kliniske fund og prognose hos 1076 patienter med rumperede intrakranielle sakkulære aneurysmer. En prospektiv konsekutiv undersøgelse. Sendt til Ugeskr. Læg. december 1986 (J. Rosenørn, V. Eskesen, K. Schmidt, J. O. Espersen, J. Haase, Aa. Harmsen, O. Hein, V. Knudsen, S. Midholm, E. Marcussen, P. Rasmussen, F. Rønde, B. Voldby, L. Hansen).

7.15 Kliniske fund og prognose hos 48 patienter med ikke-rumperede intrakranielle sakkulære aneurysmer.

En prospektiv konsekutiv undersøgelse. Sendt til Ugeskr. Læg. december 1986 (V. Eskesen, J. Rosenørn, K. Schmidt, J. O. Espersen, J. Haase, Aa. Harmsen, O. Hein, V. Knudsen, S. Midholm, E. Marcussen, P. Rasmussen, F. Rønde, B. Voldby, L. Hansen).

7.16 Prognosis of dementia in patients with normal pressure hydrocephalus after cerebrospinal fluid shunting. A. M. Thomsen, S. E. Børgesen, P. Bruhn, F. Gjerris. Annals of Neurology, 20, 304-310, 1986.

7.17 The correlations between A- and B-waves and arterial CO₂ tensions. S. E. Børgesen. In: Intracranial pressure VI, 298-304, Springer Verlag, 1986.

7.18 Measurement of conductance to cerebrospinal fluid outflow by the steady-state perfusion method in patients with normal or increased intracranial pressure. F. Gjerris, S. E. Børgesen, K. Schmidt, P. S. Sørensen, J. Gyning. In: Intracranial Pressure VI, 411-416, 1986.

7.19 Clinical evaluation of a simple epidural pressure sensor. M. Kosteljanetz, S. E. Børgesen, P. Stjernholm, L. Christensen, O. Osgaard, J. Rosenørn. Acta Neurochirurgica 1986, 83: 108-111.

7.20 The relationships between intracranial pressure, ventricular size and resistance to CSF outflow. S. E. Børgesen, F. Gjerris. Journal of Neurosurgery, in press.

7.21 Intracranial pressure and obstructive sleep apnea. P. Jennum, S. E. Børgesen. British Medical Journal, in press.

3.3 Københavns Amts Sygehus i Herlev

1. Anæstesiaafdelingen

Anæstesiaafdelingens hovedforskningsområder fordeles sig på anæstesi, intensiv terapi og smertebehandling.

1.1 Indenfor anæstesen pågår et fortløbende arbejde med videre udvikling af monitoreringsudstyr til vurdering af den neuromuskulære transmission (kurariseringsgrad), man arbejder her med en ny metode som er baseret på accelerationsregistrering af den neurogen stimulerede tommelfinger, hvilket sammenholdes med det elektromyografiske respons. Yderligere foregår farmakokinetiske undersøgelser over diverse farmaka incl. analgetika.

1.1.1 Afdelingen er også indgået i et udviklingsprojekt med firmaet Brüel og Kjær vedr. konstruktion af en anæstesi gasmonitor baseret på et akustisk princip kombineret med pulsoximetri og elektrokardiografi.

1.2 Intensiv terapi

1.2.1 Der er etableret et forskningssamarbejde med Kardiologisk afdeling og Klinisk fysiologisk afdeling m.h.p. studie af specielt hø. hjertehalvdels reaktion på akut lungesvigt. Der foretages ekkokardiografiske og nuklearmedicinske vurderinger af myokardiets performance relateret til sygdomsgrad og til farmakologiske og fysiske interventioner, sidstnævnte omfatter studiet af den alveo-kapillære gastransports reaktion på forskellige respirationstyper under respiratorbehandling. I afdelingens ambulatorium for patienter med svær kronisk lungesygdom foregår et longitudinelt studie af patienter med kronisk obstruktiv lungelidelse m.h.p. at vurdere om bronchodilatorer og positivt inotrope stoffer kan påvirke overlevelsen. Studiet har en tidshorisont på 5 år.

1.2.2 Yderligere er iværksat en introduktion og undersøgelse af en metode til måling af ventilations/perfusionsforholdene i lungerne, dels til vurdering af nytten af diverse farmakologiske og fysiske interventioner hos patienter med akut og kronisk lungesvigt, dels m.h.p. at undersøge, om man på basis af den indhentede datamængde kan omstille en graduering som på enkel vis digitalt angiver ventilations/perfusions forstyrrelsens grad.

Disse arbejder foregår i samarbejde med Karolinska Institut i Stockholm, Massachusetts General Hospital, Boston og Respirations-fysiologisk Institut ved University of California – en afdeling i San Diego.

1.2.3 På såvel anæstesisiden som på intensivsiden er iværksat undersøgelser med henblik på at identificere prædiktorer til udpegning af patientkategorier i særlige risikogrupper (anæstesi) subsidiært patienter (intensiv terapi) som er så organbelastede at behandlingsforsøg ikke skal påbegyndes.

Intensiv registrering er udarbejdet i samarbejde med amerikanske intensive afdelinger, og modellen forventes at ville danne grundlag for etablering af en dansk database for udkommet af intensiv terapi.

1.3 Smertebehandling

Der har været udført kontrollerede undersøgelser over diverse centralt aktive farmaka's mulighed for at forstærke opioidinduceret analgesi. Der er foranstaltet en epidemiologisk undersøgelse af prævalensen af vedvarende smerter i dansk normalbefolkning. Resultatet heraf vil blive sammenholdt med de somatiske og psykosociale karakteristika som er registreret i afdelingens smerteambulatorium.

1.4 Dyreeksperimentel forskning

1.4.1 Rotter: Undersøgelse af højre ventrikels reaktion på hypobart miljø.

1.4.2 Får: Undersøgelse af prostaglandinreaktion på induceret akut lungesvigt.

1.4.3 Kaniner: Undersøgelse af diverse analgetika's antinociceptive og neurotoksikologiske egenskaber.

2. Gynækologisk-obstetrisk afdeling

2.1 Obstetrik

2.1.1 Påvisning af hæmmet fostervækst (ultralyd, ultralyd-Doppler).

2.1.2 Betydning af hæmmet fostervækst for børnenes senere udvikling.

2.1.3 Undersøgelse af moderkagens og fosterets kredsløb (Doppler ultralyd).

2.1.4 Vurdering af forskellige smertestillende midler under fødslen.

2.1.5 Årsagen til og behandling af forhøjet blodtryk i graviditeten (præeklamps).

2.1.6 Vurdering af presseperiodens forløb.

2.1.7 Vurdering af overvågningsmetoder under fødslen.

2.1.8 Datamatisk beskrivelse af kurver fra elektronisk overvågning.

2.1.9 Vurdering af fosterblodets indhold af Calcium og mælkesyre under fødslen.

2.1.10 Vurdering af forskellige metoder til igangsættelse af fødsel.

2.1.11 Medikaminas indflydelse på fosterets kredsløb (Doppler ultralyd).

2.1.12 Behandling af urinvejsinfektioner hos gravide.

2.2 Gynækologi

2.2.1 Vurdering af forskellige undersøgelsesmetoder og operation ved ufrivillig vandladning hos kvinder.

2.2.2 Vurdering af forskellige behandlingsmetoder ved kræft i æggestokkene («DACOVA»-projekt).

2.2.3 Vurdering af den diagnostiske værdi af laparoskopi ved kroniske smertetilstande.

2.2.4 Gennemprøvning af nye præparater og metoder til svangerskabsforebyggelse (p-piller, »spiraler«).

2.2.5 Betydningen af laparoskopi ved infertilitet.

2.2.6 Medikamentel behandling af extrauterin graviditet.

2.2.7 Medikamina til fremkaldt provokeret abort.

2.2.8 Temperatur i æggestokkene hos kvinder med nedsat fertilitet.

2.2.9 Virusinfektioner og forstadier til livmoderhalskræft.

2.2.10 Behandling af endometriose.

2.2.11 Dansk endometriecancer, landsdækkende undersøgelse (»DEMCA«-projekt).

3. Kirurgisk gastroenterologisk afdeling D

Forskningsemnerne på Kirurgisk gastroenterologisk afdeling D er:

3.1 Adipositas

Udvikling af afmagrende operation og biokemiske og fysiologiske studier i relation til denne. Udvikling af ballonbehandling af fedme.

3.2 Lever

Udvikling af diagnostik ved kirurgiske leversygdomme og opfølgning af operationsresultater.

3.3 Pancreas

Udvikling af diagnostik, inoperabilitetskriterier og operativ teknik. Pancreastransplantation. Klinisk eksperimentelle undersøgelser ved pancreatitis.

3.4 Galdeveje

Fortsat udvikling af non-operative aflastende metoder til palliation ved cancer og midlertidig foranstaltning ved benigne sygdomme. Udvikling og operativ behandling af Klatskin tumorer.

3.5 Medikostatistik og forskningsmetodik

Kliniske arbejder omkring c. pancreatis, pancreatitis, cholelithiasis, cancer recti, sigmoiditis m.m.

Helge H. Baden

4. Kirurgisk urologisk afdeling H

4.1 Prostatas vækstforhold

Specielt i relation til vasketomi. Endvidere undersøgelser over prostatasekretets ændringer i relation til alderen (disputatsarbejde).

4.2 Urodynamik

Interessen fokuserer p.t. omkring intestinale blære-substitutter.

4.3 Ekstrakorporal nyrestenskusning

Afdelingen forventer at have den første danske model udviklet og i brug i 1987.

4.4 Blærefarmakologi

Specielt interesserer receptorforhold i blærens udløbsdel og urethra (disputatsarbejde).

4.5 Ultralyddiagnostik

Mange projekter vedrørende urologi, gynækologi, gastroenterologi og obstetrik. Endvidere vævskaraktistik.

4.6 Cancer prostatae

Projekt vedrørende ultralydvejledt implantation af radioaktive seeds.

4.7 Urologiske proteser

Fortsat opfølgning af artificiel sphincterimplantation og penile proteser.

4.8 Abakteriel cystitis

Ætiologiske og patogenetiske faktorer (disputatsarbejde).

4.9 Nye metoder til blæresubstitution

Sammenlignende undersøgelser over coecumblærer, MAINZ-blærer og ileale triple-loop blærer.

4.10 Mandlig impotens

4.10.1 Anvendelighed af sakrale og peno-kortikale evoked responses (disputatsarbejde).

4.10.2 Studier over penis venøse drænager (disputatsarbejde).

Tage Hald

5. Klinisk kemisk afdeling

5.1 Studier af blodets syre-base-forhold og oxygenparametre har fra gammel tid været afdelingens hovedemne. Sammenhængen mellem de forskellige variable er sammenfattet i forskellige nomogrammer og matematiske funktioner for såvel syre-base-forholdene som hemoglobinet's oxygendissociationskurve. I øjeblikket foregår der i samarbejde med Neonatalafdeling GN, Rigshospitalet, en evaluering af forskellige metoder til non-invasiv monitorering hos nyfødte baseret på dels transkutan-elektroder, dels pulsoximetri. I samarbejde med Anestesiaafdelingen, KAS-Gentofte, evalueres de såkaldte 'optoder' til continuerlig måling af pH, pCO₂ og pO₂ under extracorporal circulation. De nye ion-selektive elektroder til måling af Ca²⁺, K⁺ og Na⁺

anvendes i forskellige kliniske studier, f. ex. i forbindelse med Ca^{2+} regulationen i neonatalperioden.

5.2 En metode til måling af den intracellulære Ca^{2+} -aktivitet ved hjælp af fluorescens-indikatoren FURA-2 er indarbejdet ligesom metoder til isolering af forskellige celletyper. Med disse teknikker foregår i samarbejde med andre laboratorier en række studier af indvirkning af forskellige biologisk aktive stoffer på den intracellulære Ca^{2+} -aktivitet.

5.3 Ved hjælp af afdelingens nye udstyr til automatiseret affinitetskromatografi (FPLC) og højtryks-væskeskromatografi (HPLC) er der udviklet metoder til måling af forskellige modificerede nucleosider og neopterin, metoder der nu evalueres m. h. p. anvendelsen som tumormarkører til klinisk brug. Endvidere arbejdes der med analyse og fremstilling af forskellige peptider m. h. p. udviklingen af nye kliniske assays, f. eks. neuropeptid-Y og forskellige peptider med aminosyreskvenser homologe med sekvenser fra HTLV-III gen produkter.

5.4 Kvalitetssikring er et vigtigt led i afdelingens rutinefunktioner, og dette emne har gennem årene været genstand for løbende studier resulterende i en af cand. pharm. Adam Uldall forfattet disputats, som blev forsvaret i juni -86.

6. Medicinsk-gastroenterologisk afdeling C

Afdelingens videnskabelige aktivitet falder for hovedpartens vedkommende inden for fem områder, i hvis aktivitet for alles vedkommende deltager universitetstilknyttede personer ved afdelingen.

6.1 Betændelsesprocessens biologi hos normale og patienter med inflammatoriske tarmsygdomme

Temaet har været afdelingens væsentligste videnskabelige interesseområde inden for laboratorieforskningen i mere end 25 år og er fortsat genstand for en væsentlig forskningsaktivitet. De universitetsansatte kliniske assistenter har for næsten alles vedkommende i en årrække beskæftiget sig med disputatsarbejder inden for dette hovedemne. Undersøgelserne omfatter fortsat den inflammatoriske proces' cellulære bestanddele, dens immunologiske aspekter, samt dens humorale mediatorer inden for området prostaglandiner og andre arakidonsyrederivater.

6.2 Klinisk-epidemiologisk udforskning af de inflammatoriske tarmsygdomme (colitis ulcerosa og mb. Crohn)

Afdelingen har videreført den omfattende epidemiologiske registrering af de to sygdomme, en registrering der er foregået igennem ca. 25 år. Datamængden er overført til et datamatisk system, som giver mulighed

for detaljerede epidemiologiske studier. I alt indgår nu ca. 1000 patienter med colitis ulcerosa og mb. Crohn og denne samlede patientgruppe danner stadig grundlag for flere igangværende undersøgelser.

6.3 Forskningsmetodologi og -etik, almen lægelig etik samt videnskabsteori

Også disse temaer har fortsat dannet grundlag for videnskabelige publikationer. Det gælder således systematiske metodebeskrivelser af både de tekniske omstændigheder ved forskningsprojekters tilrettelæggelse, gennemførelse og fortolkning, og de hertil knyttede videnskabsetiske problemer. Det videnskabsteoretiske emneområde har dannet grundlag for nationale og internationale publikationer, samt en betydelig national og international postgraduat undervisningsaktivitet.

6.4 Kontrollerede kliniske undersøgelser inden for gastroenterologien

Også i det forløbne år har afdelingen beskæftiget sig med kontrollerede kliniske undersøgelser indenfor afdelingens speciale, samt indenfor den generelle almen medicin. Der er især tale om gennemprøvnings af etablerede eller nye behandlingsprincipper over for ulcussygdommen, Crohn's sygdom, ulcerøs kolit etc. Desuden har afdelingen fortsat beskæftiget sig videnskabeligt med den diagnostiske metode, dens logiske indhold og sproglige begreber, ligesom journalen som klinisk redskab.

6.5 Forskning i menneskerettigheder, især følger af tortur og eksilering

Et større disputatsarbejde inden for dette område blev afsluttet i beretningsåret.

Desuden har afdelingen været repræsenteret internationalt ved drøftelse af de metodologiske principper for en sådan forskning. Nyt projekt inden for emneområdet er under planlægning.

Poul Riis

7. Ortopædkirurgisk afdeling T

7.1 Skulderled

Udvikling af en mere eksakt diagnostik ved kroniske skuldersmerter og bløddelstraumer ved hjælp af ultralydscanning og artroskopi.

7.2 Knæled

7.2.1 Udvikling af en forbedret diagnostik ved knæledslidelse ved hjælp af artroskopi og anvendelse af transartroskopiske operationer, samt vurdering af ultralydscanning som en diagnostisk metode.

7.2.2 Udarbejdelse af en ny metode til vurdering af resorptionsforholdene fra knæledet ved kroniske ledvæskeansamlinger ved hjælp af lymfoscintigrafi.

7.3 Amputationer

Løbende bearbejdelse af registrerede data fra Dansk Amputations Register, oprettet 1972.

7.4 Ortopædiske infektioner

7.4.1 Organisation af prospektiv dataregistrering af postoperative sårinfektioner.

7.4.2 Scanning elektronmikroskopiske undersøgelser af osteosyntesematerialer fjernet ved operation for biofilm med henblik på bakteriekulturers evne til at vokse på metal.

7.5 Gipsbandager

Analyse af konventionelle gipsbandagers aflastende effekt som led i frakturbehandling ved hjælp af tryktransducere indlagt i bandagen.

7.6 Implantater

Udvikling af en ny teknik til histomorfologisk bedømmelse af implantaters evne til at danne en solid kontakt med knoglevæv, specielt med henblik på anvendelse af cementløse proteser til hofte- og knæled.

7.7 Artroseforskning

Videreførelse af hidtidige artroseforskning med henblik på patogenesen ud fra dyreeksperimentelle modeller – i samarbejde med Den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole – specielt med henblik på initiale forandringer i brusk-knogle og synovialvæv.

7.8 Collagen metabolisme

Undersøgelser af forandringer i collagen metabolismen hos nyfødte med medfødt hofte luksation, specielt ændringer i fordelingen af collagentyper ud fra undersøgelser af navlestrengene.

7.9 Diverse

Kliniske opgørelser over hoftefrakturer, knæledsbandsoperationer og forskellige traumatiske skader.

Bent Ebskov

8. Røntgenafdelingen

Røntgenafdelingen, KAS Herlev, underviser medicinske studenter i 3. og 6. semester af studiets 2. del. Der er til afdelingen knyttet et professorat og to kliniske lektorer.

Afdelingens forskning og nyudvikling koncentrerer sig særligt om uroradiologi, kardiovaskulær radiologi og interventionel radiologi.

8.1 I samarbejde med kolleger på University of California, San Diego, undersøges virkningerne af ioniske og non-ioniske (herunder et nyudviklet) røntgenkon-

traststoffer på nyrefunktionen. Studierne er af eksperimentel, præklinisk karakter og udføres på rotter og kaniner. Da der ikke i øjeblikket er dyre-eksperimentelle faciliteter på sygehuset, har Løvens kemiske Fabrik velvilligt stillet sådanne til rådighed. Laboratorieundersøgelserne foretages i samarbejde med Centrallaboratoriet, Centralsygehuset, Nykøbing Falster.

8.2 Blandt andre uroradiologiske emner kan nævnes undersøgelser af den nefrografiske fase efter intravenøs kontraststofinjektion, radiologisk vurdering af uretrale artificielle sphinctere, og indlæggelse af aflastende katetre i ureter ved obstruktion.

8.3 Den kardiovaskulære forskning samler sig om både basale og mere klinisk orienterede undersøgelser af værdien af digital subtraktionsangiografi. Udstyr til sådanne undersøgelser er i maj 1986 taget i brug på afdelingen. Angiografiske optagelser af høj kvalitet opnås med mindre kontraststofdoser og tyndere katetre end hidtil. Udstyrets avancerede computerdel rummer desuden betydelige, kun delvis udforskede muligheder for målinger af mere fysiologisk karakter såsom blodgennemstrømning i kar og forskellige organer, samt vurdering af parrede organers relative funktion.

8.4 Den interventionelle radiologiske forskning omhandler særlig galdeveje og urinveje. Afdelingen har opnået en meget betydelig erfaring med indlæggelse af aflastende endoprotoser ved galdevejsobstruktion, ekstraktion af galdegangssten og ballondilatation af stenoserede galdeveje. Endvidere anlæggelse af stents via nefrostomi til mere permanent aflastning af hydro-nefroser.

9. Medicinsk-endokrinologisk afdeling F

9.1 En lang række studier over katekolaminernes fysiologi og patologi er fortsatte. I Alfred Benzon's Symposium no. 23 (Munksgaard, 1986) er en del af disse studier forelagt (Niels Juel Christensen & medarbejdere).

9.2 Der er fortsat arbejdet med thyreoidea-fysiologiske emner bl.a. vedrørende nye metoder til bestemmelse af 'de frie' thyreoideahormoner.

9.2.1 En række studier vedrørende bestemmelse af glandula thyreoidea's volumen under normale og patologiske forhold er ved at være afsluttede.

9.3 Endvidere er der videreført en række arbejder over interaktion mellem hormoner og forskellige medikamenter, samt interaktionsfænomener mellem forskellige medikamenter indbyrdes.

3.4 Københavns Amts Sygehus Nordvang

1. Psykiatrisk afdeling R

Afdelingen har i 1986 gennemført en række universitetsrelaterede forskningsprojekter, der kort kan beskrives i 5 emneområder.

1.1 Psykofarmakologisk forskning

Undersøgelser vedrørende neuroleptisk behandling af psykotiske tilstande, og i forbindelse hermed en vurdering af det såkaldte maligne neuroleptika-syndrom. Basalforskning vedrørende state-dependent learning i samarbejde med Psykologisk Institut, Københavns Universitet. Fortsat deltagelse i det internationale panik-projekt, hvor dataindsamlingen nu er afsluttet og analysen påbegyndt. I samarbejde med Sahlgrenska (Gøteborg Universitet) og psykiatriske afdelinger i Danmark bearbejdes et skandinavisk delmateriale, der i øvrigt skal relateres til den meget store population, undersøgt internationalt.

1.2 Rets- og socialpsykiatriske emner

Undersøgelser af tvangsindlæggelse på helbredsindikation med katamnestisk opfølgning. Analysen er under udvikling. Vurdering af patienters holdning til indlæggelse i psykiatriske afdelinger.

1.3 Undersøgelser vedrørende smertebehandling

Afdelingen samarbejder med smerteklinikker og somatiske afdelinger i regionen om udvikling af en differentieret personlighedsbeskrivelse m.h.p. de faktorer, der har særlig relevans for udvikling af kroniske smertetilstande.

1.4 Fortsatte undersøgelser over personlighedsdiagnostik i nært samarbejde med en psykologisk forskningsgruppe og Theodore Millon i Miami. Undersøgelserne vedrører specielt udvikling og validering af MCMI, et klinisk inventory, der lader sig anvende ved klassifikation i relation til akse 2, DSM-III. En item-analyse af den danske version af MCMI er påbegyndt i samarbejde med statistikere, der er specialkyndige i Rasch-metodik.

1.5 Fortsatte undersøgelser over psykiatrisk diagnostik i almindelighed, specielt m.h.p. simulation og beslutningsprocesser, syndromformuleringer og videregående statistisk analyse.

2. Børnepsykiatrisk afdeling Q

2.1 Forekomsten af fragile X-kromosomer i et børnepsyk. klientel (i samarb. m. børnepsyk. afd. Risikov, RH samt Kennedy Inst.).

2.2 Screening af s/zn hos anorexia nervosa ptt. mhp. undersøgelse af zinks betydning for symptomatologi- en ved dette syndrom.

2.3 Aktionsforskning vedr. behandling af hele familien, indl. på døgnbasis.

2.4 10 års efterundersøgelse af et børnepsykiatrisk klientel.

2.5 Prospektiv undersøgelse af børn indl. for mis-handling eller mangel på trivsel, på børneafd. KAS Glostrup (en børnepsykiatrisk undersøgelse af mor-barn forhold som et led i multidisciplinært forskningsprojekt).