

## Anatomisk

## Det medicinske anatomiske institutter

## Historie

## III. Det lægevidenskabelige Fakultet

Det lægevidenskabelige Fakultets forskning foregår på ca. 30 teoretiske institutter og ca. dobbelt så mange kliniske hospitalsafdelinger fordelt på Rigshospitalet, Københavns Amts og Københavns og Frederiksbergs Kommunes hospitalsvæsen.

Forskningen er bredspektret og i stigende grad tværfaglig og spænder fra basale grundforskningsprojekter til målrettet forskning inden for sygdomsforebyggelse og -bekæmpelse. Fakultetet har i sin langtidsplanlægning for perioden 1987-93 prioriteret følgende forskningslinier inden for den teoretiske sektor:

Molekylær biologi/bioteknologi, cellulær biologi/embryologi, membranstruktur/funktion, funktionsregulation, eksperimentel patofysiologi og farmakologi, neurobiologi, mikrobiologi og samfundsmedicin.

Trods generelle nedskæringer har forskningsproduktionen i 1987 atter været stigende. En meget væsentlig del af forskningsbudgetterne hentes via ekstern finansiering fra offentlige og private fonde, og fakultetets lærere bruger en større og større andel af deres tid på at skrive ansøgninger.

Fakultetet vil i 1988 have opbrugt apparaturbevil-

terne bevare (i 1988 stadig kun 31 mio. kr.) som den danske størrelse undervisningsbyggeri, hvor der i 1987 faktisk kun blev udbetalt 10 mio. kr. Den økonomiske situation er således meget alvorlig, og det betyder, at der i 1988 vil være en betydelig del af det lægevidenskabelige fakultet, der vil være nødt til at søge at finde nye midler til at finansiere deres forskning og undervisning.

lingen i forbindelse med Panum-byggeriet og står her-efter over for et stigende behov for fornyelse af apparaturparken.

Fakultetet har i 1987 afsluttet en evaluering af den forskningsindsats, som er præsteret af fakultetets lærere over en 5-års periode. Evalueringen viste, at kun 1-2% af lærerne ikke opfyldte de på forhånd definerede minimumsnormer for en acceptabel forskningsindsats.

Via forskerrekruiteringsplanen er der i 1987 ansat 4 adjunkter inden for prioriteringsområderne. Via puljen til forskningsomstilling er besat et professorat i cellulær biologi og et lektorat i medicinsk kvindeforskning. Endvidere er der i 1987 udnævnt en adjungeret professor i neurovidenskab og en i bioteknologi.

Fakultetet søger aktivt at stimulere forskeruddannelsen og afholder et løbende udbud af postgraduate kurser beregnet på licentiatstuderende og andre yngre forskere. Licentiatuddannelsen nyder stigende popularitet og i 1987 blev 16 immatrikuleret som stud.med. lic., medens 2 fik tildelt licentiatgraden.

*Kjeld Møllgård*



# Anatomi

## 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 lededes 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 kommunite- 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 uafhængig 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 in-

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

I 1966 blev instituttet opdelt i tre sideordnede institutter betegnet Medicinsk-anatomisk Institut A, B og C, hver med sin bestyrer og stab: professor dr.med. Erik Andreasen (A), professor dr.med. E. Landboe-Christensen (B), professor dr.med. H. Moe (C). Endvidere etableredes en fællesafdeling, hvortil antropologisk laboratorium blev knyttet. Ved opdelingen udgjorde instituttets samlede lærerstab 23 stillinger (3 professorer, 5 afdelingsledere, 15 videnskabelige assistenter, samt 2 konservatorer, 1 portner, 3 laboratoriebetjente, 20% ikke-videnskabelige assistenter og 1 medhjælp); 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 studerende 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 tidssvarende undervisningsfaciliteter og indrettet med moderne laboratorier påbegyndtes. Da den traditionelle, ret skarpe opdeling af lægestudiets teoretiske fag var vigende, såvel indenfor 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 institut-



kompleks 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 færdigørelsen blev bygningen taget i brug, og De medicinsk-anatomiske Institutter A, B og C, Antropologisk Laboratorium og Fællesafdelingen flyttede ind i årene 1980 til 1983. De anatomiske institutter blev herved etableret i moderne og velegnede forskningslaboratorier og undervisningslokaler.

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

Den i 1977 indførte adgangsregulering ved de videregående uddannelser kom også til at omfatte Det lægevidenskabelige Fakultet ved Københavns Universitet; således påbegyndte i 1982 kun 343 studenter det lægevidenskabelige studium i København. Det reducerede studentertal medførte en meget kraftig reduktion i behovet for ekstramural lærerassistance. Siden 1978 er de medicinsk-anatomiske institutters stabe blevet reduceret med 5 videnskabelige stillinger og 15 teknisk-administrative stillinger. På grund af stillingsstop og indekrydsning af ledigblevne stillinger har institutterne ikke kunnet nyansætte én eneste yngre forsker siden 1975. Den helt manglende tilgang af yngre forskere er stærkt foruroligende og er et truende problem for de medicinsk-anatomiske institutters fremtid og for fagområdet 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 med studenterundervisningen, eksaminer og prøver, b) forvaltning af samlinger, undervisningsmateriale og undervisningslokaler, c) bygningsmæssige forhold, dog undtaget indretning og anvendelse af lo-

kaler, der er tildelt de tre institutter og Antropologisk Laboratorium samt, d) administrative forhold i forbindelse med institutternes donationsordning.

Afdelingen ledes af en Fællesbestyrelse på 6 medlemmer; Een videnskabelig medarbejder fra hvert af de tre institutters bestyrelser (fortrinsvis bestyreren) samt 3 af fællesafdelingens teknisk-administrative medarbejdere. Medlemmer i 1987 var: Lektor, dr.med. Charly Garbarsch, Institut A, lektor, cand. med. Steen Seier-Poulsen, Institut B, lektor, cand. med. Paul Rømert, Institut C, laboratoriebetjent Erik Hansen, laboratoriebetjent Leif Hildebrandt, histolaborant Ulla Hjortenberg.

### *Stillinger under Fællesafdelingen:*

1 inspektør, 1 ekstern lektor i røntgenanatomi, 1 overassistent, 1 ½ assistent, 2 laboranter (heraf 1 deltids), 1 fotograf (deltids), 1 laboratoriebetjentformand, 3 laboratoriebetjente.

Til varetagelse af den del af undervisningen, der ikke kunne varetages af de 3 anatomiske institutters heltidsansatte videnskabelige medarbejdere, har der under fællesafdelingen været et antal ekstramurale instruktører (timelønnede undervisningsassistenter) som følger:

Forårssemesteret:

7 instruktører med embedseksamen.

8 studenterinstruktører.

Efterårssemesteret:

10 instruktører med embedseksamen.

12 studenterinstruktører.

### *Undervisningsudvalg:*

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

*Charley Garbarsch*

## **1. 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.

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

Kandidatstipendiat: M. Stagaard.



Scholarshipstipendiater: S. H. Hansen, T. Moss, L. Ryde Pedersen, O. Terkelsen.

*TAP:* Antal årsværk: 7.

H. Alsing-Ussing, Y. Balslev, B. Iversen (orlov), P. Jensen, B. Lauritzen (orlov), I. Madsen, B. Olsen, K. Ottosen, K. Pedersen.

#### *Forskningsvirksomhed:*

Instituttets forskning centrerer sig om cellebiologi. Formålet er at belyse 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 deres funktionelle, enzymatiske og overflade-relaterede egenskaber. Metoderne ved disse undersøgelser omfatter celledyrkning, flow cytometri, humorale og cellulære immunologiske metoder, elektronmikroskopi, immunocytochemi og kvantitativ enzymcytochemi. Metoderne anvendes ved instituttets 3 afsnit (jf. tidligere årbøger): Elektronmikroskopisk afsnit (M. E. Matthiessen, K. Møllgård, B. van Deurs, F. von Bülow, O. W. Petersen), cyto- og histokemisk afsnit (C. Garbarsch, P. E. Høyer) og eksperimentel hæmatologisk og immunologisk afsnit (K. Borum, M. H. Claesson, M. Holst Nissen, C. Röpke). Fælles forskningsinteresser bevirker dog at grænserne mellem de enkelte afsnit 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*

#### *1.1.1 Klasse I molekylers betydning for vetoaktivitet*

Undersøgelser af lymfoide cellers evne til at regulere (supprimere) anti-selv immunreaktivitet, såkaldt veto-aktivitet, er fortsat (se årbøger 1985/86). Kemisk krydsbinding med efterfølgende immunopræcipitation af MHC, klasse I molekyler fra veto-aktive celler har vist, at disse molekyler ikke associerer sig strukturelt med andre molekyler, således at det må formodes, at det er veto-aktive cellers klasse I antigener, der alene fungerer som veto-restriktionsmolekyler. Fortsatte undersøgelser tager sigte på at undersøge vetoaktivitet i forskellige lymfoide subpopulationer og neoplastiske cellelinier (M. H. Claesson, L. P. Sørensen, H. Mathiesen, L. Malte).

#### *1.1.2 Undersøgelser over den mulige funktionelle afhængighed af MHC, klasse I expression for T-celle aktivering*

I klonede T-lymfomcellelinier med forskellige grader

af klasse I expression undersøges der ved anvendelse af monoklonale antistoffer mod T-celle receptoren for antigen ( $\alpha T3$ ) og mod MHC, klasse I molekyler, om aktiveringssignaler fremkaldt ved hjælp af  $\alpha T3$  kan modificeres ved hjælp af anti-klasse I antistoffer (M. H. Claesson).

#### *1.2 $\beta_2$ mikroglobulins biologiske funktion*

Den biologiske funktion af en proteolytisk processeret  $\beta_2$  mikroglobulin form er blevet karakteriseret. Det er således fundet at: 1) humant  $\beta_2m$  såvel som proteolytisk modificeret  $\beta_2m$  ( $m\beta_2m$ ) bindes til murine lymfocytter, der eksprimerer vævstype antigener af klasse I typen; 2)  $m\beta_2m$ , adderet dag 0 og dag 1 til kulturer i nanomolære koncentrationer øger generationen af cytotoxiske T lymfocytter i en »one-way mixed lymphocyte culture«; 3)  $m\beta_2m$  øger den endogene produktion af interleukin 2 i MLC kulturen; 4) monoklonale antistoffer, der reagerer såvel med  $\beta_2m$  og  $m\beta_2m$  blokerer øgningen af det cytotoxiske respons; 5) murine såvel som humane MLC responder celler kan proteolytisk modificere  $\beta_2m$  og 6) den modificerende aktivitet af murine MLC responder celler blokeres i et intermedært trin af et allospecifikt antistof, som reagerer specifikt med murint vævstype antigen associeret  $\beta_2m$  (M. H. Nissen, M. H. Claesson).

#### *1.3 Betydningen af C1 komplement i kløvningen af $\beta_2$ mikroglobulin*

Nylige undersøgelser har vist at  $\beta_2m$  bliver kløvet af C1 komplement enzymerne C1r og C1s. Undersøgelserne har til formål at fastlægge kinetikken og kløvningsstederne i  $\beta_2m$  medieret af C1 komplement. Desuden vil den sekundære og tertiære struktur af det kløvede  $\beta_2m$  blive undersøgt, da den kløvede form udøver en biologisk aktivitet (M. H. Nissen, Vibeke Voss-Jensen, Steen Melberg, Lars Thim).

#### *1.4 Kloning af humane T celler*

Undersøgelser over humane T lymfocytters evne til at vokse som cellekolonier i agarmedie er fortsat (se årbøger 1977-86). Ved anvendelse af immunfluorescens og FACS analyse og sortering har vi karakteriseret den antigene fænotype af en række kolonidannende T lymfocytter fra perifert blod (M. H. Claesson, C. Röpke, A. Pedersen).

#### *1.5 T-celle differentiering i thymus (brisselen)*

Udviklingen af T celler i thymus undersøges fortsat (se også tidligere årbøger), idet »tumor promotors« – Forolestres – evne til at inducere klonal proliferation (T-celle kolonidannelse i methylcelleulose) af T-celle forstadier benyttes til karakterisering af den tidligere udvikling af celler i thymus. I disse undersøgelser er medtaget »præthymiske« T celler – forstadier til T celler som kan isoleres fra lymfeknuder og milt i nude musen: En musetype med medfødt mangel på thymus.



Disse celler kan ved brug af orbolestre også bringes til klonal proliferation. Af speciel interesse for disse undersøgelser er mulig T-celle kolonidannelse fra celler, som ikke har rearrangeret de gener, der koder for T-celle receptoren (C. Röpke).

### 1.6 Dyrkning af thymusepithel i serumfrit medium

Udviklingen af en metode til dyrkning af thymusepithel i serumfrit medium er fortsat og har været sammenlignet med dyrkning af stromale celler fra thymus i serumholdigt medium. På grund af ukontrollerbar vækst af forskellige celletyper i den sidste form for kultur, har det vist sig, at den mest farbare vej til kontrolleret primær dyrkning af epithelceller er at bruge serumfrit medium.

Det antages almindeligt, at samvirke mellem thymusepithel og de umodne T celler er af betydning for udvikling af den funktionelle specificitet af T cellerne. Derfor ønskes de dyrkede epithelceller anvendt som basis for forsøg over udvikling af T-celle specificitet i forbindelse med ovenstående projekt (1.5) (C. Röpke, O. W. Petersen, B. van Deurs).

### 1.7 Diabetes mellitus immunologi

Fordeling af blodlymfocytpopulationer fra sukkersygepatienter undersøges fortsat, idet der suppleres med undersøgelser af diabetes-patogenesen i forsøgsdyrmodeller (C. Röpke i samarbejde med K. Buschard, Patologisk-anatomisk Institut, Kommunehospitalet, m.fl.).

### 1.8 Hodgkin's sygdom

Der arbejdes videre med de immunologiske aspekter af Hodgkin's sygdom. Thymushormoners rolle i terapien af sygdommen undersøges i litteraturen (K. Borum).

### 2. Endocytose i dyrkede celler

En lang række molekyler med vidt forskellige 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, f.eks. 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-macroglobulin 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 vi-

ruspartikler, samt plante- og bakterietoksiner af cellen efter forudgående binding til bestemte komponenter på celleoverfladen, hvorfor 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 (f.eks. cancerceller) er konjugeret med et toksins A-kæde (den enzymatisk aktive del af toksinet som, efter translokation fra et intracellulært organel, hæmmer cellens proteinsyntese).

I fortsættelse af tidligere års arbejde undersøger vi ved hjælp af en kombination af biokemiske og morfologiske metoder endocytoseprocessen samt den videre transport af internaliseret membran og ligand, især via cellers endosom-system til Golgi apparatet. Vi arbejder for tiden med betydningen af lavt pH i cytosolen for cellers stærkt reducerede evne til at optage f.eks. transferrin via »coated« pits. Vi forsøger derudover at dokumentere eksistensen af en »alternativ« – ikke-clathrin afhængig – endocytosevej, f.eks. for ricin, hvis optagelse ikke reduceres synderligt ved lavt cytosolisk pH.

Endvidere har vi vist, at transport fra endosomsystemet til nogle trans-Golgi strukturer er en diskontinuerlig, temperaturafhængig proces, der er af betydning for ricins toksiske virkning på celler. Ved anvendelse af ultrastrukturel immunogold cytokeremi og biokemiske metoder på celler inficeret med en temperaturfølsom virus (VSV) mutant, hvis nysyntetiserede »spike-proteins« kan bruges som markør for cellens Golgi apparat, har vi vist, at de Golgi associerede elementer, der nås af internaliseret ricin, rent faktisk er en del af cellens biosyntetiske-exocytotiske rute (B. van Deurs og O. W. Petersen, i samarbejde med K. Sandvig og S. Olsnes, Norsk Hydros Institut for Kræftforskning, Oslo, samt G. Griffiths og K. Simons, European Molecular Laboratory (EMBL), Heidelberg, FRG).

### 3. Dyrkning og karakterisering af humant brystepitel

Celledyrkning er af tiltagende betydning indenfor cellebiologisk forskning. Korttidskulturer af normale humane celler er særligt velegnet til studiet af regulering af cellers differentierede egenskaber f.eks. i relation til udvikling af den transformerende fænotype. I det aktuelle projekt (se tidligere årbøger) tilstræbes det at etablere dyrkningsbetingelser for normale humane mammapithelceller, der i så høj grad som mulig har bevaret differentierede fænotypiske egenskaber, som karakteriserer de forskellige cellepopulationer i den non-lacterende 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.

I det forløbne år har vi fået defineret den myoepiteliale fænotype i primærkulturer i forhold til de luminal epitelceller. Vi forsøger nu at indkredse de vækstfaktorer, som er relaterede til myoepitelcellens vækst og differentiering, samt at udvide disse undersøgelser til extendede kulturer af normalt mammaepitel.

Vi har fortsat vores undersøgelser af membranpolaritet i 2 etablerede humane mammacarcinomcellelinier, hvor den ene udtrykker en betydelig membranpolaritet med hensyn til forekomsten af et bestemt membranprotein (et højmolekylært glycoprotein kaldet MAM-6). Denne polaritet bevares efter implantation til nøgne mus i een af cellelinierne (MCF-7). Vi har endvidere vist, at den initiale fremkomst af denne membranpolaritet er uafhængig af dannelsen af tight junctions, men formentlig afhængig af celle-substrat eller celle-celle kontakt (B. van Deurs, O. W. Petersen i samarbejde med Zhong-Zhi Zou).

#### 4. Kvantitativ histokemi

4.1 TSH stimulation medfører en række velkendte morfologiske forandringer i skjoldbruskkirtlens follikulære celler. Derimod vides der kun lidt om, hvilken betydning TSH har for akutte ændringer i aktiviteten af lysosomale enzymer i disse celler. Segmenter af gl. thyroidea fra marsvin stimuleres med fysiologiske koncentrationer af TSH. Ved hjælp af kvantitative cytokemiske metoder undersøges derefter de akutte (indenfor 30 min.) ændringer i aktiviteten af N-acetyl- $\beta$ -glycosaminidase (NAG),  $\beta$ -galactosidase (GAL), leucyl- $\beta$ -naphthylamidase (LNA) og sur fosfatase (AP). Forsøgene viser, at TSH specifikt regulerer aktiviteten af de lysosomale enzymer (NAG og GAL), som er involveret i nedbrydningen af kyllhydratdelen af thyroglobulin. Denne effekt af TSH synes at være uafhængig af de forandringer i permeabiliteten af den lysosomale membran (LNA), som finder sted ved dannelsen af sekundære lysosomer, frigivelse af thyroideahormoner og recycling af membran (P. E. Høyer i samarbejde med H. Perrild, med. afd. F og E, Herlev og Frederiksberg Hospital, N. Loveridge, Dept. of Cell Biology, Kennedy Institute, London og W. R. Robertson, Dept. of Chemical Pathology, Hope Hospital, Manchester).

4.2 Enzymet  $3\alpha$ -hydroxysteroid dehydrogenase katalyserer den reversible omdannelse af det kraftigt virkende androgen,  $5\alpha$ -dihydrotestosteron, til det svagt virkende androgen,  $5\alpha$ -androstano- $3\alpha,17\beta$ -diol. Førstnævnte stof kan bindes til en specifik proteinreceptor i granuloceller i ovariets follikler, medens sidstnævnte ikke kan. Det er desuden blevet vist at  $5\alpha$ -dihydro-

testosteron hæmmer aromatasen in vitro, og dermed syntesen af østrogener, og stimulerer atresien af follikler i ovariet hos rotten. Den nøjagtige lokalisation af enzymet i ovariet samt aktiviteten i forskellige celletyper gennem østruscyklus er imidlertid ukendt. Med henblik på at afklare dette søges en kvantitativ cytokemisk metode udviklet (P. E. Høyer).

#### 5. Medicinsk og dyreksperimentel embryologi og neurobiologi

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. Fakultetet har i sin langtidsplanlægning »1987-93« specifikt peget på emnerne embryologi og neurobiologi.

##### 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 fortsat undersøgelserne af nogle vigtige metalloproteiner (fetuin,  $\alpha_2$ HS og transferrin) i fosterhjerter og forskellige fostervæv (se Dziegielewska et al., 1987; Møllgård et al., 1987). Fordelingen af forskellige regulatoriske peptider i humane fostre undersøges stadigt. Hele mave- og tarmkanalen udviser en markant reaktivitet. I forbindelse med knogleudviklingen undersøges fordelingen af 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 disse undersøgelser udføres dyreksperimentelle embryologiske studier af rotte, mus, gris, får og kænguro (K. Møllgård i samarbejde med professor N. R. Saunders, Southampton, professor H. Soreq, Weismann-institutet, Israel, F. A. von Bülow, kandidatstipendiat M. Stagaard, cand.med. C. Egsmose samt scholarstipendiaterne, O. Terkelsen, stud.med. S. H. Hansen, stud.med. T. Moos).

##### 5.2 Gliacelledifferentiering

For at kortlægge hvor og hvornår de enkelte gliaceller udvikles og differentierer, er tilstedeværelsen af gliacellemarkører, bl.a. transferrin, transferrin-receptor, MBP, GFA og S 100 påvist i forskellige stadier i den tidlige hjerneudvikling. Formålet er at undersøge udviklingsmønstrene for de forskellige gliacelletyper i menneskehjernen (M. Stagaard, K. Møllgård).



### 5.3 Hjerne-barriere systemerne og deres udvikling

Blod-hjerne og blod-cerebrospinalvæske barriererne er etableret på et meget tidligt tidspunkt i fosterudviklingen. Et kompliceret cellekontakttype («strap-junctions»), der forbinder neuroependymalceller, er til stede i hjernens vækstzone (se Møllgård et al., 1987). Fortsatte undersøgelser er centreret om neuroependymcellernes ydre overflade i forbindelse med en tilsyneladende tæt pia-arachnoidea barriere. Desuden undersøges transport af naturligt forekommende makromolekyler over den modne blod-hjerne barriere (Y. Balslev, K. Møllgård).

### 5.4 Metodeudvikling i forbindelse med ultrastrukturel påvisning af transferrin og albumin i rottens plexus choroideus og blod-hjerne barriere 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 konjureres til protein A og IgG og anvendes som markører. En positiv mærkning af såvel endocytosevesikler og multivesikulære legemer som af Golgi apparat og endoplasmatisk retikulum tyder på, at såvel optagelse som syntese af transferrin finder sted i plexus choroideus (Y. Balslev, K. Møllgård).

### 5.5 Ethiske problemer i forbindelse med medicinsk og eksperimentel embryologi

De videnskabetiske problemer ved og praktiske muligheder for at anvende menneskefostre i forskning og ved en eventuel fremtidig behandling af forskellige former for medfødt og erhvervet handicap søges belyst i et tværfagligt samarbejde med etikere, filosoffer, jurister og politikere. En større oversigt over emnet er i trykken («Scientific and moral aspects of using human embryos and fetuses in modern biotechnology», K. Møllgård og P. Sohl) (K. Møllgård, O. Terkelsen i samarbejde med P. Sohl, P. Kemp m.fl.).

### 6. Undersøgelser af kar og bindevæv

Undersøgelser af kar og granulationer har igennem flere år været udført af cyto- og histokemisk laboratorium, som et led i undersøgelser over betændelsesprocesser. Forskellige påvirkninger af processernes forløb f.eks. ved indgift af farmaka og ved immunisering af forsøgsdyrene, er blevet studeret på karlæsioner i modeller, hvis biokemiske, histologiske og histokemiske forløb tidligere er undersøgt.

#### 6.1.1 Karstudier

Reparative processer i kaniners halspulsåre undersøges ved hjælp af immuncytokemiske metoder. Det har i tidligere undersøgelser vist sig, at denne model med

læsion af halspulsåren på kaniner i nogen grad imiterer arteritis temporalis hos mennesket (C. Garbarsch, L. H. Rasmussen, J. Chemnitz, B. Collatz Christensen).

6.1.2 På en model på hvilken vi kan kontrollere det intraarterielle tryk under perfusionen undersøges endothelcellernes reaktion på trykforhøjelsen ved elektronmikroskopi og morfometri (C. Garbarsch, N. Thorball, J. Tranum-Jensen).

### 6.2 Granulationsvæv

Implantation af viscosesvampe på rotter undersøges biokemisk og histokemisk m.h.p. at studere, hvordan bindevævskomponenterne i granulationsvævet og bindevævs stofskifteprodukter i blodbanen korrelerer. Dette gøres ved hjælp af immuncytokemiske, morfometriske og biokemiske metoder (L. R. Pedersen, C. Garbarsch, K. Hørslev, I. Lorenzen, K. Bentsen, P. Christoffersen).

### 7. Lys- og elektronmikroskopiske undersøgelser af levervæv og pancreasvæv

#### 7.1 Æthanols virkning på lever- og pancreasceller

Som en fortsættelse af tidligere publicerede undersøgelser af æthanols indflydelse på leverceller fra gravide minipigs og deres half-term fostre er påbegyndt en undersøgelse af æthanols virkning efter en længerevarende indgift, der svarer til perioden fra begyndelsen af 2' trimester op til kort før fødselstidspunktet.

Samtidig er virkningen af æthanol på pancreasvæv inddraget i undersøgelsen (M. E. Matthiessen i samarbejde med P. Rømert, Medicinsk-anatomisk Institut C).

#### 7.2 Aldehyders kemi 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 evne til fiksering af levervæv (M. E. Matthiessen i samarbejde med P. Rømert, Medicinsk-anatomisk Institut C og S. Kirkeby, KTH).

### 8. Medicinsk kvindeforskning, etik og pædagogisk forskning

#### 8.1 Kvindelige lægers forskning

En analyse af kvindelige lægers forskning i Danmark fortsætter, se tidl. årbøger. Der er nu udarbejdet et klassifikationssystem, hvorefter vi systematiserer og registrerer medicinsk kvindeforskning her i landet (K. Borum).

#### 8.2 Kvindelige lægers historie

Der er udarbejdet en dokumentarisk redegørelse af forberedelserne omkring kvindelige lægers 100 års ju-



bilæum, samt afvikling af jubilæumshøjtidelighederne og -festlighederne, og deres efterspil (K. Borum).

### 8.3 Medicinsk etik

De forskellige sundhedsprofessioners etik undersøges og beskrives. På basis heraf redigeres en bog om Etik i sundhedssektoren (K. Borum).

### 8.4 Medicinsk pædagogisk forskning og udvikling

Inkorporering af medicinsk kvindeforskning i Det lægevidenskabelige Fakultet ved København Universitet er til en begyndelse sket, med oprettelsen af et lektorat i faget. Kirstine Borum har været primus motor i oprettelsen af dette lektorat, som blev besat 1. april 1987 (K. Borum).

8.5 Der arbejdes på at få medicinsk etik ind i Det lægevidenskabelige Fakultet (K. Borum).

### Særlige henv.:

B. Van Deurs er bestyrelsesmedlem i »Skandinavisk Forening for Elektronmikroskopi« og medlem af Det lægevidenskabelige Fakultets Stipendieudvalg.

M. H. Claësson er medlem af Det lægevidenskabelige Fakultets Stipendieudvalg.

K. Møllgård er dekan for Det lægevidenskabelige Fakultet.

### Redaktionsvirksomhed:

P. E. Høyer medredaktør af The Histochemical Journal.

K. Møllgård medredaktør af Journal of Neurocytology.

### Rejser:

M. A. Claësson har fra 1. september været gæsteforsker ved Department of Genetics, University of California, Berkeley.

B. van Deurs har været gæsteforsker ved European Molecular Biology Laboratory (EMBL), Heidelberg, FRG (EMBO Fellowship). B. van Deurs har været inviteret til Department of Cell Biology, The Gulbenkian Institute of Science, som medarrangør af en »International Workshop«. B. van Deurs har været inviteret som foredragsholder ved American Society for Cell Biology's møde i St. Louis, USA.

### Gæster:

Følgende har arbejdet på instituttet med forskningsprojekter: Cand.med. C. Egmose, cand.med. K. Hørslev, stud. scient. H. Mathiesen (specialestuderende), stud.med. A. Petersen, cand.med. L. H. Rasmussen, Dr. Ferenc Sudar, Semelweis Medical Institute, Budapest, Ungarn, stud.scient. L. Sørensen (specialestuderende), Zhong-Zhi Zou (Department of Histology and Embryology, Bethune University of

Medical Science, Changchun, Jilin, Peoples Republic of China).

### Publikationer:

Borum, K., Danneskiold-Samsøe, B.: Thymus og thymushormoner. Ugeskrift for Læger 149/3, s. 141-43, København 1987.

→ Århundredets jubilæum for kvindelige læger. Århundredets jubilæum for kvindelige læger, Kirstine Borum, Bente Danneskiold-Samsøe, s. 95, København 1987.

→ SOS for sundheden – Selvudvikling, Omsorg, Samfundsudvikling. Sundhed, Samfund, Selvudvikling, Midteroprøret, en redaktionsgruppe(udg.), s. 25-30, København 1987.

→ Medicinsk kvindeforskning. Et korrektiv og et supplement til lægevidenskaben. Sundhed på tværs 1, s. 14-17, København 1987.

→ Hvorfor får vi børn? Far, mor og børn. Socialetiske perspektiver, nr. 5, Det økumeniske Center, s. 22-28, Århus 1987.

Briand, P., Petersen, O.W., Deurs, B.v.: A new diploid nontumorigenic human breast epithelial cell line isolated and propagated in chemically defined medium. In Vitro Cellular & Developmental Biology Vol. 23, s. 181-88, USA 1987.

Brogren, C., Buschard, K., Röpke, C., Rygaard, J.: Genetics of the autoimmune BB-rat in the study of diabetes mellitus heredity. Immune-deficient animals in biomedical research, Rygaard, Brunner, Græm, Spang-Thomsen (eds), s. 117-21, Basel 1987.

Buschard, K., Rygaard, J., Lund, E., Röpke, C.: Prodromal immune manifestations in EMC-M virus induced diabetes: Islet bound and circulating antibodies, and changes in lymphocyte subsets. Diabetes Research 5, s. 67-72, Teviot 1987.

Chemnitz, J., Christensen, B.C., Christoffersen, P., Garbarsch, C., Hansen, T.M., Lorenzen, I.: Giant cell arteritis. Histological, Immunohistochemical and Electronmicroscopic studies. Acta path. microbiol. immunol. scand. Sect. A Vol. 95, s. 251-62, Danmark 1987.

Deurs, B.v., Zou, Z., Briand, P., Balslev, Y., Petersen, O.W.: Epithelial membrane polarity: A stable, differentiated feature of an established human breast carcinoma cell line MCF-7. The Journal of Histochemistry and Cytochemistry Vol. 35, s. 461-69, USA 1987.

→ Petersen, O.W., Olsnes, S., Sandvig, K.: Delivery of internalized ricin from endosomes to cisternal Golgi elements is a discontinuous, temperature-sensitive process. Experimental Cell Research Vol. 171, s. 137-52, USA 1987.

Dziegielewska, K.M., Møllgård, K., Reynolds, M.L., Saunders, N.R.: A fetuin-related glycoprotein ( $\alpha_2$ HS) in human embryonic and fetal develop-



- ment. Cell Tissue Research Vol. 248, s. 33-41, Vesttyskland 1987.
- Lyon, H., Jakobsen, P., Høyer, P.E., Andersen, P.: An investigation of new commercial samples of methyl green and pyronin Y. *Histochemical Journal* 19, s. 381-84, England 1987.
- Madshus, I.H., Sandvig, K., Olsnes, S., Deurs, B.v.: Effect of reduced endocytosis induced by hypotonic shock and potassium depletion on the infection of Hep 2 cells by picornaviruses. *Journal of Cellular Physiology* Vol. 131, s. 14-22, USA 1987.
- Matthiessen, M.E., Egeberg, J.: *Regionær anatomi* – 4. udgave. København 1987, 207 s.
- Møllgård, K., Sohl, P.: Scientific and moral aspects of using human embryos and fetuses in modern biotechnology. *Le Triumphe des Biotechnologies: la domestication de l'animal humain*, P. Kemp, G. Thiel, s. 1-17, Naumur 1987.
- , Balslev, Y., Lauritzen, B., Saunders, N.R.: Cell junctions and membrane specializations in the ventricular zone (germinal matrix) of the developing sheep brain: a CSF-brain barrier. *Journal of Neurocytology* Vol. 16, s. 433-44, England 1987.
- , Stagaard, M., Saunders, N.R.: Cellular distribution of transferrin immunoreactivity in the developing rat brain. *Neuroscience Letters* Vol. 78, s. 35-40, Holland 1987.
- Nissen, M.H., Bjerrum, O.J., Plesner, T., Wilken, M., Rørth, M.: Modification of beta-2-microglobulin in sera from patients with small cell lung cancer: evidence for involvement of a serine protease. *Clinical and Experimental Immunology* 67, s. 425-32, England 1987.
- , Larsen, J.K., Plesner, T.: Interferon induces enhanced expression of HLA-ABC antigens and beta-2-microglobulin in vivo and in vitro in various subsets of human lymphoid cells. *Clinical and Experimental Immunology* 69, s. 632-38, England 1987.
- , Thim, L., Christensen, M.: Purification and biochemical characterization of the complete structure of a proteolytically modified beta-2-microglobulin with biological activity. *European Journal of Biochemistry* 163, s. 21-28, Belgien 1987.
- , Claësson, M.H.: Proteolytically modified human beta-2-microglobulin augments the specific cytotoxic activity in murine mixed lymphocyte culture. *The Journal of Immunology* Vol. 139, s. 1022-29, USA 1987.
- Olesen, B.K., Ernst, P., Nissen, M.H., Hansen, H.H.: Recombinant interferon (IFL-rA) Therapy of small cell and Squamous Cell Carcinoma of the Lung. A Phase II study. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology* 23, s. 987-89, England 1987.
- Pedersen, A., Nolsøe, C., Röpke, C., Claësson, M.H.: Colony formation by subpopulations of human T-lymphocytes. VI further studies on colony phenotype, function, and cloning efficiency. *Cellular Immunology* 109, s. 407-18, USA 1987.
- Petersen, O.W., Høyer, P.E., Deurs, B.v.: Frequency and distribution of estrogen receptor positive cells in normal, non lactating human breast tissue. *Cancer Research* Vol. 47, s. 5748-51, USA 1987.
- , Deurs, B.v.: Preservation of defined phenotypic traits in short-term cultured human breast carcinoma derived epithelial cells. *Cancer Research* Vol. 47, s. 856-66, USA 1987.
- Rasmussen, L.H., Garbarsch, C., Lorenzen, I.: Injury and repair of smaller muscular and elastic arteries. A light microscopical study on the different healing patterns of rabbit femoral and carotid arteries following dilatation injuries. *Virchows Arch. A* Vol. 411, s. 87-92, Vesttyskland 1987.
- Rømer, P., Matthiessen, M.E.: Quantitative Study of Hepatocytes from Minipigs and Minipig Fetuses Exposed to Ethanol in vivo. *Acta Anatomica* Vol. 130, s. 237-41, Basel 1987.
- Sandvig, K., Olsnes, S., Petersen, O.W., Deurs, B.v.: Acidification of the cytosol inhibits endocytosis from coated pits. *The Journal of Cell Biology* Vol. 105, s. 679-89, USA 1987.
- Sehested, M., Skovgaard, T., Deurs, B.v., Winther-Nielsen, H.: Increase in non-specific adsorptive endocytosis in anthracycline and vinca alkaloid resistant Ehrlich ascites tumor cell lines. *Journal of the National Cancer Institute* Vol. 78, s. 171-80, USA 1987.
- , Skovgaard, T., Deurs, B.v., Winther-Nielsen, H.: Increased plasma membrane traffic in daunorubicin resistant P388 leukemic cells. Effect of daunorubicin and verapamil. *British Journal of Cancer* 56, s. 747-51, England 1987.
- Stagaard, M., Balslev, Y., Lundberg, J.J., Møllgård, K.: Microglia in the hypendyma of the rat subcommissural organ following brain lesion with serotonin neurotoxin. *Journal of Neurocytology* Vol. 16, s. 131-42, England 1987.

*Carsten Röpke*

## 2. Medicinsk-anatomisk Institut B

### 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.

Kandidatstipendiat: Jens Damsgaard Mikkelsen.

Scholarstipendiat: Dorte Sestoft, Anders Fink-Jensen.



TAP: Antal årsværk: 8,6.

M. Andreasen (orlov), L. Bakhøj, P. Christensen, H. Falsing, M. A. Gleie, S. Grainger, G. Hahn, E. Hansen, B. Houliind, 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. Instituttet er via Morten Møller og Steen Seier Poulsen blevet involveret i regeringens bioteknologi program, idet instituttet indgår som et af 7 delcentre i bioteknologisk center for neuropeptider.

Ved instituttet foretages ydermere makroskopiske, anatomiske undersøgelser, samt embryologiske og cytogenetiske studier.

#### *1. Elektromikroskopiske undersøgelser af salt- og vandtransporterende epitel*

Det ultrastrukturelle apparat, der forkommer i salt- og vandtransporterende epitel, er blevet undersøgt. Undersøgelserne har fokuseret på epitelcellernes lumenale og abluminal cellemembran og et kontinuerligt intracellulært kanalsystem, der forbinder den lumenale og abluminal 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 i de pågældende steder, og, at et kontinuerligt intracellulært kanalsystem er et karakteristisk og meget veludviklet organel. Vi har tidligere beskrevet et tilsvarende kanalsystem i transportepitelier 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. Immuncytokemiske og elektronmikroskopiske undersøgelser af ANP-hormonsecernerende muskelceller i hjertets forkamre*

Undersøgelserne er udført på rotter, og vi har under-

søgt, 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 perfusionsstryket i dyrets blodkar servostyrer perfusionshastigheden, således at et konstant intravaskulært perfusionstryk kan opnås og fastholdes. Undersøgt er effekten af et nyudviklet apparatur til standardiseret farvning af elektromikroskopiske tyndsnit. Farvningen udføres ved variabel temperatur og uden adgang af atmosfærisk luft. Udstyr til ultrahurtig jettfrysning af fungerende celler og væv i levende bedøvede forsøgsdyr er udviklet med henblik på elektronmikroskopiske undersøgelser af subcellulære strukturers morfologi »fikseret« ved en fysisk metode og hurtigt, uden anvendelse af kemiske fiksativer som aldehyder og osmiumtetroxyd. Ved hjælp af det udviklede apparatur er det lykkedes af opnå en »fysisk fiksering« af celler på mindre end 0,001 sekund efter, at de fungerede normalt i den levende organisme. En kemisk fiksering vil typisk kræve mere end titusinde gange længere tid. Formålet med arbejdet der udføres, er blandt andet at undersøge, om der i den tid det tager at kemisk fikserer sker strukturelle ændringer i cellerne. Udført i samarbejde med S. Seier Poulsen (J. Rostgaard).

#### *4. Neuroanatomisk arbejdsgruppe*

##### *4.1 Undersøgelser over corpus pineale*

Corpus pineale er en endokrin kirtel, udviklet fra centralnervesystemet, der udviser en udpræget døgnrytme i sin sekretoriske aktivitet. Kirtlen formidler via sin sekretion af hormonet melatonin information om længden af den daglige fotoperiode til andre dele af centralnervesystemet. Kirtlens aktivitet påvirkes af lys, der rammer retina, og lyspåvirkningen formidles videre til kirtlen via nervebaner i det centrale og perifere nervesystem.

##### *4.2 Nervebaner, der innervierer corpus pineale*

Vore undersøgelser har vist, at kirtlen, foruden en innervation af det perifere sympatiske system via nerve-tråde, der udspringer fra nervecellelegemer beliggende i ganglion cervicale superius, innerveres direkte fra hjernen via dennes stilk (central innervation). Imidlertid har vore senere undersøgelser også vist, at corpus pineales innervation er mere kompleks end beskrevet ovenfor. Ved hjælp af immunhistokemiske me-



toder har vi kunnet vise, at der findes nervetråde i kirtlen, som indeholder følgende peptider: vasoaktivt intestinalt peptid (VIP), peptid histidin isoleucin (PHI), neuropeptid Y (NPY), substans P og somatostatine. Disse peptiderge nervetråde innervierer hverken kirtlen fra hjernen eller ganglion cervicale superius. Vi undersøger nu om disse fibre har udspring fra nervecellelegemer beliggende i andre perifere ganglier (Morten Møller, J. D. Mikkelsen; Bruno Cozzi, Inst. of Vet. Anat., Univers. of Milan; L. Martinet Jouy-en-Josas, Frankrig).

#### 4.3 VIP injiceret i ventrikelsystemet

I et samarbejde med universitetet i Mainz har vi været i stand til at vise, at VIP injiceret i ventrikelsystemet på ørkenrotten, er i stand til at stimulere syntesen af melatonin i corpus pineale (M. Møller; H. Schröder og J. Stehle, Dept. of Anatomy, University of Mainz).

#### 4.4 Lokalisation af perikarya

Endvidere undersøger vi ved in vivo neurontracing metoder lokalisationen af de perikarya, som projicerer til corpus pineale via dennes stilk. Vi søger her med anterograde neurontracingmetoder at kortlægge de områder i hjernen, der projicerer til corpus pineale (M. Møller, J. D. Mikkelsen).

#### 4.5 Pinealeytters serotoninindhold

Cellerne i corpus pineale (pinealocyterne) indeholder serotonin. Vi har været i stand til at vise, at serotoninindholdet i nogle pinealocyter influeres af det perifere sympatiske nervesystem, medens andre pinealocyters serotoninindhold ikke influeres af dette system (M. Møller, Bruno Cozzi).

#### 5. Undersøgelser over områder i CNS af betydning for generering af døgnrytmer

Biologiske døgnrytmer antages at blive generet fra flere kerner i centralnervesystemet (CNS). Den hypothalamiske kerne, nucleus suprachiasmaticus (SCN), er en af disse kerner, idet den har en væsentlig indflydelse på rytmeaktivitet i hormonproduktionen fra hypofysen og fra corpus pineale. Vore undersøgelser har primært drejet sig om med neurontracing- og immunhistokemiske metoder at klarlægge, hvilke forbindelser SCN har med resten af hjernen og hvilke transmittorer, der er involveret i disse forbindelser.

5.1 Vi har i hypothalamus på gnavere ved immunhistokemiske teknikker kunnet lokalisere neuroner, som indeholder neuropeptidet, vasoaktivt intestinalt peptid (VIP). Derudover har vi kunne vise, at VIP var til stede i eminentia mediana og i neurohypofysen, hvilket har indikeret, at VIP er involveret i neuroendokrine funktioner. Derudover har vi demonstreret VIP i neuroner i nucleus suprachiasmaticus (SCN), som projicerede til andre hypothalamiske områder, men

ikke til eminentia mediana eller neurohypofysen. Disse resultater har givet os grund til at konkludere, at VIP er en transmitter af betydning for viderebringelse af døgnrytmeaktivitet i hypothalamus, men at VIP-neuronerne i SCN ikke direkte er involveret i reguleringen af hypofysen (J. D. Mikkelsen, M. Møller).

5.2 Som »døgnrytmeaktivator« antages nucleus suprachiasmaticus (SCN) at modtage input fra det optiske system og viderebringe et output i form af circadian aktivitet til andre dele af hjernen. Ved hjælp af neurontracingmetoder (horseradishperoxidase (HRP) og phaseolus vulgaris-leucoagglutinin (PHA-L)) er de neuroanatomiske projektioner til og fra SCN under kortlægning. Projektioner fra det optiske system (retina og corpus geniculatum laterale) til SCN har kunnet demonstreres. Projektioner fra SCN til nucleus paraventricularis og mediale preoptiske område i hypothalamus er ligeledes demonstreret (J. D. Mikkelsen).

5.3 Efter afgivelse af neuropeptider til det portale kredsløb transporteres de med blodet til hypofysens forlap. Vi har ved receptorkinetiske studier på membranfraktioner fra hypofysens forlap og Schathard-analyse beskrevet specifikke bindingssteder for substans P. Derudover har vi på hypofyseceller i primære kulturer undersøgt, om disse peptider har nogen funktion på organet. Vi har kunnet demonstrere, at VIP og substans P stimulerer afgivelsen af prolaktin i vitro. I samarbejde med T. Særmærk, Proteinlaboratoriet (P. J. Larsen, J. D. Mikkelsen).

#### 6. Udvikling og afprøvning af nye teknikker i neuroanatomien

##### 6.1 Neuronal tracing

I samarbejde med Neurofysiologisk Institut, Panum Institut, undersøges projektioner fra hjernestammens formatio reticularis (n. raphe inferior) til medulla spinalis. Vi har her udviklet en ny in vitro teknik til kortlægning af disse forbindelser (M. Møller, Ole Kiehn, J. Hounsgaard, H. Hultborn).

##### 6.2 Opsætning af phaseolus vulgaris leucoagglutinin (PHA-L)-teknikken

Teknikken er blevet afprøvet i striatum på rotter. Metoden har vist sig at være meget velegnet til anterograd tracing af forbindelser i CNS, idet PHA-L transporteres intracellulært over store afstande. Desuden synes PHA-L under injektion ikke at blive optaget af passerende fibre. Vi har demonstreret, at teknikken er meget velegnet til beskrivelse af topografien i det striatale outputsystem. I samarbejde med J. Scheel-Krüger, Forskningslaboratoriet, Sct. Hans Hospital og Henk Groenewegen, Dept. Anatomy, Vrije Universiteit, Amsterdam (J. D. Mikkelsen).



### 6.3 Immunhistokemi

6.3.1 Immunhistokemiske undersøgelser over neuropeptiders lokalisation i hjernen på rotter og ørkenrotter fortsættes. Vi har kunnet lokalisere følgende neuropeptider og neuropeptidfragmenter i nerveceller: Vasoaktivt intestinallyt peptid (VIP) og fragmenter fra VIP-forstadiet, cholecystokinin (CCK), neuropeptid Y (NPY), somatostatin og fragmenter fra somatostatinforstadiet, substans P, gastrin releasing peptide (GRP), growth hormone releasing factor (GHRH), luteiniserende hormone releasing hormone (LHRH) og methioninenkephalin. Immunhistokemiske reaktioner for disse peptider er under stadig udvikling. I samarbejde med J. Fahrenkrug, J. F. Rehfeld, T. W. Schwartz, T. Særmærk og J. J. Holst (J. D. Mikkelsen, M. Møller).

6.3.2 Det er gennem de sidste år lykkedes at rejse antistoffer mod klassiske neurotransmittorer. Vi har immunhistokemisk kunnet visualisere neuronale systemer indeholdende GABA, dopamin og serotonin. Disse systemer analyseres med speciel fokusering på neuroendokrine systemer. I samarbejde med R. Buijs, Brain Research Institute, Amsterdam (J. D. Mikkelsen, M. Møller).

### 6.4 Immunhistokemiske dobbeltreaktioner

Det er generelt accepteret, at neuroner i såvel det perifere nervesystem som i CNS kan indeholde mere end een transmittorsubstans. I flere perifere organsystemer er VIP og acetylcholin (ACh) lokaliseret i samme neuron. I spytkirtlerne er det desuden vist, at VIP og ACh medvirker i samme funktion. Immunhistokemisk er det i dag muligt at visualisere neuroner indeholdende et af enzymerne af betydning for dannelse af ACh, cholinacetyltransferase (ChAT). Ved hjælp af dobbelt-immunhistokemiske teknikker og antistoffer med ChAT (leveret af dr. P. Salvaterra, City of Hope Research Institute, Californien) er det vores hensigt at se, om VIP og ACh er lokaliseret i samme neuroner i CNS. Disse dobbeltimmunhistokemiske teknikker er under stadig udvikling. I samarbejde med dr. D. Agoston, Department of Neurochemistry, Max-Planck Institute, Göttingen (J. D. Mikkelsen).

### 7. Diabetesforskning

7.1 Undersøgelser af de morfologiske forandringer, der forekommer i væggen af blodkarrene hos patienter med diabetes mellitus. I samarbejde med læger fra Niels Steensens Hospital (J. Egeberg).

7.2 Morfologiske og histokemiske undersøgelser af sekretionsprocessen i isolerede Langerhanske øer fra rotter og fra mennesker (J. Egeberg).

7.3 Undersøgelser af den cytotoxiske effekt af humant interleukin-1 på de hormondannende celler i bugspytkirtlen og i skjoldbrusk-kirtelen. I samarbejde med læger fra Rigshospitalet og Frederiksberg Hospital (J. Egeberg).

### 8. 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 secerneres 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. Med henblik på at vurdere, hvornår den humane føtale syntese af EGF og EGF-lignende peptider begynder, har vi samlet et materiale af humane fostervæv fra fostre mellem 16 og 24 uger gamle, idet det viser sig, at EGF syntesen i de fleste væv starter indenfor dette interval. EGF måles ved radioimmunoassay og lokaliseres ved immunhistokemi.

EGF findes primært i sekreter i mave-tarmkanalen og respirationsvejene, samt i urinen. Dets funktion her er formentlig at fremme opdeling 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. Vi har netop undersøgt EGF omsætningen efter intravenøs indgift af radioaktivt mærket EGF. Vi har fundet, at EGF primært bindes i lever, nyre, tarm og hud og kun meget beskedent i andre organer, dets halveringstid i blod er særdeles kort, i nyren kan det påvises i proximale tubuli. I leveren i de periportale leverceller, i tarmen i overfladeepitheliet og i huden i de dybe epithellag.

I relation til diskussionen af, om EGF også secerneres endokrint, undersøges det på rotter, om spytkirtel EGF har betydning for fosterudvikling og lactation.

Sucralfat er et stof, som anvendes i behandlingen af ventrikelulcera. Man kender ikke dets virkningsmekani-



nisme, 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, idet det undersøges om sucralfats sårhelende virkning påvirkes af at man fjerner rotternes spytkirtler. I samarbejde med E. Nexø, L. Raaberg, L. Tollund (S. Seier Poulsen).

### 9. 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 releasing peptide), VIP, GLP I og II og galanin. I samarbejde med J. Holst, T. Skak Nielsen, K. Ørskov Nielsen (S. Seier Poulsen).

### 10. Kromosomundersøgelser og organmorfologiske studier

De sidste års udviklingsarbejde vedrørende en mere detaljeret diagnostik af kromosomfejl hos dyr blev fortsat i det omfang, laboratoriet har kapacitet til, og blev bl.a. anvendt i forbindelse med en mindre populationsundersøgelse. To hidtil ukendte kromosomfejl påvistes. Sammenlignende undersøgelser af forsøgs-, zoo- og husdyrs kromosomer blev fortsat i begrænset omfang. Med basis i kromosomarbejdet blev aktiviteterne uden for laboratoriet øget i omfang. Med støtte fra bl.a. Statens jordbrugs- og veterinærvidenskabelige Forskningsråd (SJVF) blev der pr. 1. februar 1987 ved kvægavlsforeningen Nordjyden, Ålborg SV, etableret et gendepot for dybfrossen sæd fra arvebelastede tyre. Gendepotet har kapacitet til ca. 200.000 sæddoser, der bl.a. skal anvendes som basismateriale i laboratoriet. Undersøgelserne af Recto-Vaginal Constriction syndromets udbredelse i den danske kvægpopulation, der ligeledes støttes af SJVF, blev afsluttet, og materialerne blev færdigindsamlet pr. 31.12.87. Med støtte fra SJVF blev der i sommerens løb påbegyndt en undersøgelse af Weaver-syndromet, en arvelig neuromuskulær sygdom hos kvæg. Til studiet af denne sygdom er der blevet indsamlet organ-materialer fra slagterier, ligesom enkelte avlsforeninger har stillet dyrematerialer til rådighed. I løbet af efteråret blev der iværksat en undersøgelse af en hidtil ukendt kvægsygdom, liggekælve-syndromet. Undersøgelserne foregår i samarbejde med Landskontoret for kvæg, Århus, og Statens veterinære Serumlaboratorium (SVS). Obduktioner og infektionspatologiske undersøgelser af dyrematerialet gennemførtes på SVS. Ligeledes udførtes obduktioner med henblik på studiet af udviklingsfejl og disses mulige arvelige årsag, idet kvægpopulationen er den familiemæssigt bedst kendte forsøgsdyrpopulation.

Fra SJVF blev der i december måned bevilget kr. 100.918,00 til forsøg med oprensning og analyse af DNA i tyresæd. Disse undersøgelser vil blive søgt udført sideløbende med forskellige kromosomundersø-

gelser. Med støtte fra bl.a. Landbrugets Hufond blev der til laboratoriet i juli måned anskaffet en mindre EDB enhed (K. M. Hansen).

### Redaktionsvirksomhed:

Morten Møller medredaktør af »Journal of Pineal Research«.

K. M. Hansen medlem af den videnskabelige redaktionskomite for tidsskrifter: »Génétique« Sélection, Evolution, Frankrig.

### Rejser og foredrag:

Morten Møller har været inviteret foredragsholder på »IV's Colloquium of the European Pineal Study Group«, Modena, samt holdt foredrag om corpus pineale på Anatomisk Institut, Universitetet i Mainz.

J. D. Mikkelsen har holdt foredrag på Dept. of Neurochemistry, Max-Planck-Inst., Göttingen og på Dept. of Anatomy, Vrije Universiteit, Amsterdam.

### Gæster:

Instituttet har været gæstet af dr. Bruno Cozzi, University of Milan og dr. Hannsjörg Schröder, University of Mainz, der begge har arbejdet med immunhistokemiske undersøgelser af corpus pineale. Ligeledes har instituttet været gæstet af prof. Harold Brody, University of Buffalo, som har studeret fremstillingen af makroskopiske præparater, spec. neuropreparater.

### Andet:

Morten Møller medlem af bestyrelsen af »European Pineal Study Group« og ligeledes sekretær i »Dansk Selskab for Neurovidenskab«.

K. M. Hansen har i årets løb medvirket ved efteruddannelsen af 1) kvægagdyrlæger i arvelige kvægsygdomme og af 2) de af Veterinærdirektoratet autoriserede tilsynsførende dyrlæger ved tyrestationerne. Lokale avlsledelser er ved symposier blevet orienteret om præventive foranstaltninger til undgåelse af spredning af anlæg for de for indeværende mest økonomisk belastende, arvelige kvægsygdomme.

### Publikationer:

Bennike, P., Bro-Rasmussen, F., Bro-Rasmussen, P.: Dislocation and/or congenital malformation of the shoulder joint. *Anthropol. Anzeiger* 45.2, s. 117-29, Stuttgart 1987.

Holst, J.J., Knuhtsen, S., Ørskov, C., Skak-Nielsen, T., Seier-Poulsen, S., Jensen, S.L., Nielsen, O.V.: GRP-nerves in pig antrum: role of GRP in vagal control of gastrin secretion. *American Journal of Physiology* 253, s. G 643-50, Baltimore 1987.

Kvist, N., Olsen, P.S., Poulsen, S.S., Nexø, E.: Secretion of goblet cell serine proteinase, ingobsin is stimulated by vasoactive intestinal polypeptide and acetylcholine. *Digestion* 37, s. 223-27, Schweiz 1987.



- Matthiessen, M.E., Egeberg, J.: Regionær anatomi – 4. udgave. København 1987, 207 s.
- Mikkelsen, J.D., Larsen, J.N.B., Fahrenkrug, J., Møller, M.: Peptide histidine-isoleucine (PHI) – immunoreactive amacrine cells in the retina of the rat. *Neuroscience Letters* 79, s. 281-85, Amsterdam 1987.
- Møller, M., Reuss, S., Olcese, J., Stehle, J., Vollrath, L.: Central neural control of pineal melatonin synthesis in the rat. *Experientia* 43, s. 186-88, Basel 1987.
- , Korf, H.: Neural connections between the brain and the pineal gland of the golden hamster (*Mesocricetus auratus*). Tracer studies by use of horseradish peroxidase in vivo and in vitro. *Cell Tissue Res.* 247, s. 145-53, Heidelberg 1987.
- Olsen, P.S., Pedersen, J.H., Poulsen, S.S., Yamashita, Y., Kirkegaard, P.: Neurotensin-like immunoreactivity after intestinal resection in the rat. *Gut* Vol. 28, Nr. 9, s. 1107-11, England 1987.
- , Poulsen, S.S., Therkelsen, K., Nexø, E.: Effect of sialoadenectomy and synthetic human urogastrone on healing of chronic gastric ulcers in rats. *Gut* Vol. 27, No. 12, s. 1443-49, London 1986.
- Poulsen, S.S.: On the Role of Epidermal Growth Factor in the Defence on the Gastroduodenal Mucosa. Dyspepsia – update on etiological mechanism and current therapies. Proceedings of a Symposium held at Hotel Sheraton, Copenhagen, Anders Walsan, s. 20-24, Sverige 1987.
- Skak-Nielsen, T., Holst, J.J., Baldissera, F.G.A., Poulsen, S.S.: Localization in the gastrointestinal tract of immunoreactive prosomatostatin. *Regulatory Peptides* 19, s. 183-195, Holland 1987.
- , Holst, J.J., Baldissera, F.G.A., Seier-Poulsen, S.: Localization in the gastrointestinal tract of immunoreactive prosomatostatin. *Regulatory Peptides* 19, s. 183-96, Amsterdam 1987.
- Szecs, P.B., Halgreen, H., Poulsen, S.S.: Demonstration of pepsinogen C in human pancreatic islets. *Gut* 28, s. 1208-14, England 1987.
- Ørskov, C., Holst, J.J., Seier-Poulsen, S.: Pancreatic and intestin processing of proglucagon in man. *Diabetologia* 30, s. 874-81, Berlin, Heidelberg 1987.

S. Seier Poulsen

TAP: Antal årsværk: 9,96.

B. G. Andersen, M. Juhl Christensen, B. Christensen, K. Christensen, S. Fich (orlov indtil 30/6.87, derefter fratrådt), L. Hansen, V. Heidemann, U. Hellhammer, S. Peters, L. Sharwany, K. Sjøberg, K. Stub-Christensen, H. Øhlenschläger, K. Østrem.

#### *Forskningsvirksomhed:*

Instituttets forskning spænder vidt – fra makroskopiske, funktionelt anatomiske undersøgelser af bevægeapparatets belastningsmønstre til molekylærbiologiske undersøgelser over cellemembranlæsioner i bakterier fremkaldt af den menneskelige organismes immunforsvarsmekanismer. Mange undersøgelser foretages i samarbejde med klinikere og forskere ved andre institutter og institutioner og har direkte sigte på at bidrage til belysning af kliniske problemstillinger.

Instituttets kvantitative forskningsindsats har i et ikke ringe omfang været præget af den meget store undervisnings- og administrationsbelastning, som indførelsen af den nye studieplan medførte.

#### *1. Peptiderge nervecellers morfologi*

Det hypothalamiske neurohypofysære system er en klassisk model til undersøgelse af disse nerveceller. Systemet består bl.a. af nerveceller i nucleu 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 En undersøgelse af sekretkornene er afsluttet. Den observerede fordeling af profilerne blev transformeret til en partikelfordeling med anvendelse af en algoritme baseret på grupperede observationer. Der blev herved påvist en klar gruppering af sekretkornene i 3 størrelsesgrupper (Lars Andersen, i samarbejde med Niels Keiding, Statistisk Forskningsenhed).

1.2 Det undersøges, om størrelsen af de fibrillære centre i cellernes kernelegemer er afhængig af aktivitetsniveauet (Lars Andersen, i samarbejde med Niels Keiding, Statistisk Forskningsenhed).

#### *2. Blodplademembranens dynamik*

Undersøgelserne over blodplademembraners dynamik i forbindelse med blodpladeaktivering er fortsat. Vi har nu holdepunkter for, at blodplademembraner reagerer med proteoglycaner associerede med collagen binde vævstråde, og at proteoglycanerne på en eller anden måde fjernes fra fibrenes overflade, før den egentlige blodplade-collagen binding etableres. Disse undersøgelsesresultater er offentliggjorte. Yderligere er der gennemført en undersøgelse af blodpladens

### **3. Medicinsk-anatomisk Institut C**

#### *Stab:*

VIP: Antal årsværk: 10.

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. Tranum-Jensen.



spredning på glas og andre »kunstige« overflader, hvorefter det synes at fremgå, at blodpladers spredningsmekanismer ikke synes at afvige afgørende fra andre celletyper. Resultaterne, som er under forberedelse til offentliggørelse, har interesse i forbindelse med den kliniske anvendelse af proteser af kunststoffer i blodkarkirurgien. I øjeblikket pågår undersøgelser af blodpladers sekretionsmekanisme, samt blodpladers reaktion på komplementbeskadigelse af røde blodlegemer (O. Behnke, i samarbejde med J. Trantum-Jensen).

### 3. Hodgkin's sygdom

Det er observeret, at en cellelinie etableret fra en patient med Hodgkins sygdom, under bestemte vækstbetingelser afgiver et hidtil ukendt retrovirus. Vi har ikke på instituttet kunnet gå ind i en nærmere karakterisering af virus på grund af manglende faciliteter. Cellelinien er forløbig »lukket« her, og er overgivet til laboratorier i USA (O. Behnke, i samarbejde med L. Olsson, Cancerbiologisk Laboratorium, Rigshospitalet).

### 4. Laboratoriet for funktionel anatomi: Biologiske vævs og strukturers styrke og elasticitetsforhold

#### 4.1 Energirestitution og effektførstærkning i humane sener

Ved faldprøver og ved langsom udspænding af sener i en Instron materialeafprøvningsmaskine registreres den elastiske energimængde, der kan optages i og afgives fra humane muskelsener og senespejl. Under deponeringen mistes ca. 20 % af energien, til gengæld kan den afleveres så hurtigt, at der i dynamiske situationer kan blive tale om en kraftig effektførstærkning. Med m. plantaris senen som model fandtes en effektivitet på ca. 6.000 Watt/kg sene, hvilket sammenlignet med musklens ydelse er en 10 ganges effektførstærkning (F. Bojsen-Møller, i samarbejde med E. Simonsen, Arbejdsmiljøinstituttet og R. V. Edgerton, Dept. of Kinesiology, University of California, Los Angeles).

#### 4.2 Funktionel aflukning af canalis femoralis registreret ved CT-scanning

Lacuna vasorum indeholder a.femoralis, v.femoralis og canalis femoralis, den sidste som et reserverum for funktionelle variationer i diameteren i de to kar. CT-scanning af lacuna vasorum med og uden bugpresse viser, at kanalen, når trykket stiger, lukkes sufficient af venen, hvis intraluminal tryk transmitteres ned til første klap lige under lig.inguinale, mens det ekstraluminal tryk aftager gennem passagen af lacuna vasorum. Trykdifferencen giver en løgformet udvidelse af venen med en ca. 4 gange øgning af karrets tværsnitsareal. Venen kommer derved til at udfylde hele rummet profundt for lig. inguinale (F. Bojsen-Møller, i

samarbejde med J. Hahn-Petersen, KAS Gentofte, og A. Rosenklint, KAS Gentofte).

#### 4.3 Stress relaxation i biologiske materialer og sammensatte strukturer

Kraftplatformen er ombygget til en kraft-tidmåler, som måler stress relaxationen under en fastholdt deformation i biologiske materialer og i sammensatte strukturer, som fx. fodbuen. Den til deformationen anvendte energimængde kan derved skilles i en viskøs og i en elastisk komponent (F. Bojsen-Møller, i samarbejde med K. Misevich, Sports Physics Lab., New Jersey, USA, og E. B. Simonsen, Arbejdsmiljøinstituttet).

#### 4.4 Kritisk dæmpning af hælbalder

Deformeringsforsøg med præparater af hælbalder samt med levende hæle uden og med normalt hydrostatisk tryk viser, at hælen er en effektiv støddæmper overfor fysiologiske belastninger. Energitabet var størst i levende hæle med et normalt hydrostatisk tryk tydende på, at energimængden ikke omdannes til varme, men fjernes ved at indgå i venepumpen (F. Bojsen-Møller, i samarbejde med U. Jørgensen, Rigshospitalet).

#### 4.5 Fysisk antropologi og funktionel anatomi af m. interosseus dorsalis primus

Udspring og mekanisk moment for første dorsale interos med hensyn til første og anden finger undersøges i en række primathænder inklusive mennesket, hominoider og østaber (F. Bojsen-Møller, i samarbejde med P. Faber, Antropologisk laboratorium).

#### 5. Intermediære filamenter: Morfologiske og røntgenmikroanalytiske studier af keratinfibrillers differentiering i hårfolliklen

Intermediære filamenter er en fællesbetegnelse for cytoskeletale filamenter af varierende art. De har forskellig sammensætning i forskellige celletyper og kan variere inden for samme celletype i takt med cellens differentierungsgrad.

Hårfolliklen er velegnet til studiet af intermediære filamenter af typen keratinfilamenter. Hårets cortex er opbygget af aflange celler indeholdende keratinfibriller. Disse består af filamenter plus associerede matrixproteiner. Det er ikke klarlagt, i hvilket niveau i hårfolliklen disse proteiner syntetiseres, eller på hvilken måde matrixproteinerne og filamenterne samvirker under keratiniseringsprocessen. Disse forhold søges derfor belyst ved elektronmikroskopiske og røntgenmikroanalytiske undersøgelser.

Dannelse af keratinfilamenter påbegyndes i den dybe del af hårfolliklen. Fibrillernes størrelse øges efterhånden, som cellerne nærmer sig folliklens keratogene zone. I denne zone syntetiseres stærkt svovlrigte proteiner, som associeres ved filamenterne under dannelse af fuldt differentierede keratinfibrillers karakteristiske



filament-matrix struktur. Kvantitative, røntgenmikroanalytiske resultater viser, at fibrillernes svovlindhold øges fra 1,5 % til 4 % under keratiniseringsprocessen (H. Jessen).

#### 6. *Dystrophia musculorum hos mus*

I fortsættelse af tidligere publicerede undersøgelser af strukturelle og enzymatiske forandringer i skeletmuskulaturen (m.masseter) hos dystrofe mus (jvnf. tidligere årbøger) er påbegyndt en nærmere undersøgelse af celletyper i bindevævet omkring muskelfibre.

Cellerne forsøges karakteriseret 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. *Macrophag-lignende interstitialceller*

Macrophag-lignende celler (MLC), der er beliggende mellem tarmmuskulaturens to lag, udviser en regelmæssig fordeling og stor celletæthed i hele tarmens længde. I tidligere undersøgelser er det vist ved lys- og elektronmikroskopiske metoder, at MLC optræder i tæt kontakt med Cajal's interstitialceller (se andetsteds) over et betydeligt overfladeareal. Med udgangspunkt i de to celletypers specifikke indbyrdes relationer, samt i den hypotese, at Cajal's interstitialceller er tarmmuskulaturens pacemakerceller, undersøger vi, om MLC kan karakteriseres som primært phagocyterende celler, eller om de snarere har en primær sekretorisk funktion med indvirkning på Cajal's interstitialceller.

Undersøgelserne af cellernes placering i relation til macrophager/dendritiske celler i andre systemer videreføres med immun- og enzymhistokemiske metoder, dels på intakt væv, dels på vævskultur (H. B. Mikkelsen, L. Thuneberg).

#### 8. *Cajal's interstitialceller*

8.1 Det er nu almindeligt antaget, at Cajal's interstitialceller (CIC) har en regulatorisk funktion, sandsynligvis som pacemakerceller, i fordøjelseskanalens motorik (se tidligere årbøger for den forståelsesmæssige baggrund og projektets udvikling). Projektet videreføres ved studier af CIC i vævskulturer (L. Thuneberg, S. Peters, i samarbejde med prof. G. Burnstock, University College, London).

8.2 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 pacemakerhypotesen til at omfatte en regulering via CIC af ventrikulær peristaltik. Dette projekt er foreløbigt afsluttet (Dr Osama Hussein, Ain Shams University, Cairo, i samarbejde med L. Thuneberg, S. Peters).

8.3 Vi viderefører studier af menneskets tarmmuskulatur ved lys- og elektronmikroskopi af reseceret væv (J. J. Rumessen, Gastroenterologisk afd. F, KAS Glostrup, L. Thuneberg).

8.4 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).

#### 9. *Regulation af LDL-optagelse og degradering via receptor-medierede og LDL-receptor uafhængige mekanismer*

Den cellulære optagelse og degradering af det cirkulerende aterogene lipoprotein LDL (low density lipoprotein) er blevet undersøgt i følgende studier:

9.1 Hos patienter med LDL-receptor defekt er frisk-isolerede mononucleære blodceller undersøgt før og efter intens LDL-sænkede kirurgisk og medicamentel terapi. Desuden er de mononucleære celler blevet fraktioneret i lymfocytter og monocytter med henblik på studier af LDL-stofskiftet i de to celletyper, og i de monocytderiverede macrophager (K. Nilausen, i samarbejde med H. Meinertz, Rigshospitalet).

9.2 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 in vivo og in vitro (K. Nilausen, i samarbejde med H. Meinerts, Rigshospitalet, J. D. Shepherd, C. Packard, Glasgow University, Scotland).

9.3 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).

#### 10. *Lys- og elektronmikroskopiske undersøgelser af levervæv og pancreasvæv*

Som er fortsættelse af tidligere publicerede undersøgelser af æthanols indflydelse på leverceller fra gravide minipigs og deres half-term fostre er påbegyndt en undersøgelse af æthanols virkning efter en længerevaren-



de indgift, der svarer til perioden fra begyndelsen af 2' trimester op til kort før fødselstidspunktet.

Samtidig er virkningen af æthanol på pancreasvæv inddraget i undersøgelsen (P. Rømert, i samarbejde med M. E. Matthiessen, Medicinsk-anatomisk Institut A).

### 11. Aldehyders kemi 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 evne til fiksering af levervæv (P. Rømert, i samarbejde med M. E. Matthiessen, Medicinsk-anatomisk Institut A, og S. Kirkeby, KTH).

### 12. Elektronmikroskopiske undersøgelser af fedtcellemembraner

I fortsættelse af tidligere rapporterede undersøgelser (se 1986 årbogen) har vi i indeværende år yderligere indkredset betingelserne for en selektiv fraspaltning af membran-caveolae fra en af os udviklet, veldefineret præparation af fedtcellers plasmamembraner, adsorbere til polylysin-coatede kulfilm og glasoverflader. På baggrund heraf har vi indledt forsøg på isolering af caveolae i mængder, der åbner mulighed for biokemisk analyse af deres bestanddele.

Ved elektronmikroskopiske undersøgelser af denne membranpræparation i negativ kontrastering og platin skygning, ved frysefrakturpræparationer og ved almindelig tyndsnitsmikroskopi, samt ved fluorescensmikroskopi af vitalfarvninger for mitochondrier og endosomer/lysosomer har vi i årets løb opnået en detaljeret morfologisk karakterisering af fedtcellens cytoplasmamembran og dens caveolae. Vi har endvidere fundet et tidligere upåagtet tubulo-cisternelt membransystem, nært associeret til plasmamembranen, ligesom vi har opnået en klar fremstilling af et tubulært membransystem omkring fedtdråben, hvorfra tubulære forbindelser strækker sig til plasmamembranens indside.

Vi har endvidere udført en række forsøg på yderligere subfraktionering og elektronmikroskopisk karakterisering af »plasmamembran« - og mikrosomfraktionerne af homogeniserede fedtceller og fra skeletmuskulatur med henblik på at opklare membranvesiklernes oprindelse i den intakte celledens forskellige membransystemer (J. Trantum-Jensen, i samarbejde med J. Vinten og T. Ploug, Medicinsk-fysiologisk Institut B).

### 13. Membranbeskadigelser fremkaldt af serumkomplementkomplekset

I fortsættelse af tidligere rapporterede undersøgelser af komplementlyse (se årbøgerne 1976-86) har vi i indeværende år fortsat undersøgelserne af komplementkompleksets lytiske effekt på *E. coli*. Vi har udført forsøg, hvori det non-lytiske C5b-7(m) kompleks opbyg-

ges på bakterierne, som efter en række fortsatte delinger dræbes ved tilsætning af C8-9. Vi søger gennem disse forsøg at udlede, dels det minimale antal C5b-9(m) komplekser, nødvendigt for bakteriedrab, dels kompleksernes præcise lokalisation på bakteriemembranen, ligesom undersøgelserne giver oplysning om fluiditeten i bakteriernes ydermembran og dennes distribution ved bakteriernes deling.

Vi har endvidere udført en række immunhistokemiske undersøgelser af eksperimentelle myocardiinfarkter hos grise med det sigte at bestemme, på hvilket tidspunkt i infarktets udvikling deponering af det terminale C5b-9 kompleks finder sted. Udgangspunktet for undersøgelserne var opdagelsen af, at i hvert fald ældre humane myocardiinfarkter viser massiv immunhistokemisk reaktion for C5b-9 neoantigener. Da fastlæggelse af ischemiens varighed i humane infarkter er højst usikker, og da C5b-9 deponering kunne tænkes at være af patogenetisk betydning for infarktvækst og specielt for udviklingen af tidligere arrhythmier, udførtes en række eksperimentelle coronararterieocclusioner, deriblandt serier af occlusioner af kortere varighed med mellemliggende reperfusionperioder. Vi fandt ingen sikre tegn på C5b-9 neoantigen deponering tidligere end 12-14 timer efter ischemiens begyndelse og da i infarkternes randzone, på hvilket tidspunkt muskelfibrene i infarktets dybt nekrotiske. Vor foreløbige konklusion er, at C5b-9-deponeringen er et ret sent, sekundært fænomen, som ikke kan tilskrives større betydning i de tidlige stadier af infarktvækst og specielt ikke for de tidlige arrhythmiers opståen (J. Trantum-Jensen, i samarbejde med S. Bhakdi, Institut f. Med. Mikrobiologie der Justus Liebig Universität, Giessen, Tyskland).

### 14. Hjertet

I fortsættelse af tidligere undersøgelser (se årbøgerne 1974-86) har vi i forgangne år gennemført en større serie korrelerede elektrofysiologiske og morfologiske undersøgelser på kanin-, hunde- og grisehjerter med det sigte at opnå en præcis identifikation af de celler, der forbinder Purkinje-fibrene med det ventrikulære myocardium (J. Trantum-Jensen, i samarbejde med M. J. Janse, Dept. of Experimental Cardiology, University of Amsterdam, Holland).

### 15. Medicinsk-historiske arbejder

15.1 »Kirurgisk Akademi 1842-1942. 100 år i Det lægevidenskabelige Fakultets tjeneste«. Artikel, ca. 125 tryksider, udarbejdet i festskrift udgivet af Medicinsk-historisk Museum i anledning af 200-året for indvielsen i 1787 af det Kgl. Kirurgiske Akademi (H. Moe).

15.2 En biografi i tekst og billeder af Niels Stensen (1638-1686), ca. 250 sider. Udgives, med fondsstøtte, på forlaget Rhodos (H. Moe).



*Anden virksomhed:*

F. Bojsen-Møller har for fakultetet været opponent ved cand.med. Tom Bendix' disputatsarbejde: Adjustment of the seated workshop – with special reference to heights and inclinations of seat and table.

F. Bojsen-Møller har for fakultetet bedømt et disputatsarbejde indsendt af cand.med. Erik C. Jansen: Analysis of gait and postural stability by foot-to-ground force measurements.

O. Behnke er medlem af et bedømmelsesudvalg til et professorat i anatomi ved Århus Tandlægehøjskole.

*Redaktionsvirksomhed:*

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

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

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

*Gæster:*

Dr. Osama A. Hussein fra Ain Shams University, Cairo, har afsluttet sit ophold som Ph.D-studerende ved instituttet 31/7.87.

Dr. H. Takahama har afsluttet sit ophold som dansk statsstipendiat ved instituttet 31/3.87.

Professor M. A. Rizack, Rockefeller University, New York, har været tilknyttet instituttet i januar 1987 (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 Arbejdsmiljø Institut.

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 Scandinavian Society of Podology, Stockholm, april 1987. F. Bojsen-Møller har efter invitation deltaget som gæsteforelæser ved Scandinavian Congress for Foot Therapists, Helsingør, september 1987. F. Bojsen-Møller har deltaget som arrangør af og forelæser ved ISPO (The International Society for Prosthetics and Orthotics) Conference on Foot and Ankle Injuries in Sports and Worklife, KAS Herlev, maj 1987.

J. Thunberg har efter invitation deltaget med foredrag i The XIth International Symposium on Gastrointestinal Motility, Oxford, England, sept. 1987.

J. Tranum-Jensen har i to perioder, i hhv. juli og august 1987, ialt to måneder, været gæsteforsker ved Dept. of Experimental Cardiology, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Holland.

*Publikationer:*

Andersen, L.: Morphometric electron-microscopic investigation of the neuronal processes in the neurohypophysis in water-loaded, normal and water-deprived rats. *Acta Anatomica* 128, s. 154-60, Basel 1987.

Behnke, O.: Platelet adhesion to native collagens involves proteoglycans and may be a two-step process. *Thrombosis and Haemostasis* 58, s. 786-89, Stuttgart 1987.

–: Surface membrane clearing of receptor-ligand complexes in human blood platelets. *Journal of Cell Science* 87, s. 465-72, Cambridge 1987.

Bendix, A., Winkel, J., Bojsen-Møller, F.: Effect of soft shoes and clogs on induced foot swelling. *Biomechanics XB*, s. 927-30, Illinois 1987.

Bhakdi, S., Tranum-Jensen, J.: Damage to mammalian cells by proteins that form transmembranepores. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 107, s. 147-223, Berlin 1987.

Bojsen-Møller, F.: Functional anatomy of the connective tissue structures of the lower extremity. An Update on Sports Medicine. II. Scandinavian Conference in Sports Medicine, S. Mæhlum, S. Nilsson, P. Renström (eds), s. 153-60, Norge 1987.

Doi, S.Q., Meinertz, H., Nilausen, K., Faria, E.C., Quintao, E.C.R.: Intestinal cholesterol absorption in the chyluria model. *Journal of Lipid Research* 28, s. 1129-36, Bethesda, Maryland, USA 1987.

Hess, J., Gjedde, A., Jessen, H.: Vasopressin receptors at the blood-brain barrier in rats. *Wiss. Z. Karl-Marx-Univ. Leipzig* 36, s. 81-83, Leipzig 1987.

Moe, H.: "CHAOS" – Et Niels Stensen manuskript endelig udgivet efter 300 år. *Naturens Verden* 1-2, s. 41-43, København 1987.

Poulsen, F.M.: Optisk billedbehandling af elektronmikroskopiske optagelser (Licentiat-afhandling). København 1987, 277 s.

Rømert, P., Matthiessen, M.E.: Quantitative study of hepatocytes from minipigs and minipig fetuses exposed to ethanol in vivo. *Acta Anatomica* 130, s. 237-41, Basel 1987.

Tranum-Jensen, J., Bhakdi, S.: The Action of Complement and Channel-Forming Bacterial Toxins on Cell Membranes. *Electron Microscopy of Proteins, Vol. 6 Membraneous structures*, J. R. Harris, R. W. Horne (eds.), s. 445-92, London 1987.

Wilensky, R.L., Tranum-Jensen, J., Janse, M.J., Coronel, R., Wilde, A.A.M., Fiolet, J.W.T.: The subendocardial border zone during acute ischemia of the rabbit heart: an electrophysiologic, metabolic, and morphologic correlative study. *Circulation* Vol. 74, s. 1137-46, USA 1986.

Olav Behnke



## 4. Antropologisk Laboratorium

### Stab:

VIP: Antal årsværker: 1.1.

Assistenten: V. Alexandersen, J. Genner, J. P. Hart Hansen.

Forskningsstipendiat: P. Bennike.

TAP: Antal årsværk: 0.1.

E. Madsen.

### Forskningsaktivitet:

Aktiviteten i Antropologisk Laboratorium har som tidligere år omfattet løbende registrering og undersøgelse af skeletfund m.v., som er indsendt af Nationalmuseet, provinsmuseer og Grønlands Landsmuseum i forbindelse med arkæologiske undersøgelser. I disse undersøgelser har laboratoriet været bistået af overlæge, dr.med. M. Eiken, overlæge, dr.med. Ole Vagn Nielsen, professor emeritus, dr.odont. P. O. Pedersen og civilingeniør Birgitte Hueg.

Endvidere foretages en række biologisk-antropologiske undersøgelser af materiale i laboratoriets omfattende knoglesamlinger fra hovedsageligt Danmark og Grønland. Disse undersøgelser har ofte tværvideenskabelig karakter og udføres i samarbejde med danske og udenlandske forskere inden for læge- og naturvidenskab samt kulturhistorie.

### 1. Dental-antropologisk forskning

Antropologisk laboratoriums mangeårige odontologiske medarbejder, professor emeritus, dr.odont. P. O. Pedersen har fortsat sine undersøgelser af tænder og tandsygdomme hos grønlandske eskimoer, middelalderlige grønlandske nordboer og hvalfangere fra Svalbard i samarbejde med rektor, tandlæge J. Jakobsen, Richard Scott, Ph. D., tandlæge J. Gejlager og tandlæge V. Alexandersen. Han har endvidere i udstrakt grad ydet bistand til de udenlandske og indenlandske forskere, som har besøgt laboratoriet (P. O. Pedersen).

### 1.2 Strøby Egede projektet

Odontologisk beskrivelse af skeletrester fra den senmesolitiske gravplads i Strøby Egede. Arbejdet foregår på Nationalmuseet, hvor konservering finder sted. Projektleder er lektor E. Brinch Petersen (V. Alexandersen).

### 1.3 Risby projektet

Odontologisk undersøgelse af 70 individer fra en middelalderkirkegård i Risby, Borse sogn i Sydsjælland. Denne undersøgelse vil indgå i et af laboratoriet planlagt middelalderprojekt, som tilstræber en samlet antropologisk registrering og beskrivelse af skeletmateriale fra middelalder (V. Alexandersen).

### 2. Det sørsamiske projekt

I samarbejde med forskere ved Statens historiska Museum (Stockholm) og Historiska Museet (Lund) undersøges skeletrester fra Mellem- og Nordsverige. Et skeletmateriale fra Vivalen (1000-1100 e.Kr.) sammenlignes med samiske og nordiske populationer (V. Alexandersen).

### 3. Ledforandringer i skeletmateriale

Under et tidligere afsluttet forskningsprojekt vedrørende palæopatologiske studier på grundlag af skeletfund fra arkæologiske udgravninger fremkom en række fund, som krævede særlige detaljerede undersøgelser. Under et samarbejde dels med lektor Frede Bro-Rasmussen (Medicinsk-anatomisk Institut B) og dels med overlæge J. Gylding-Sabroe (Tranehaven, Gentofte) med henblik på en beskrivelse af de anatomiske og rheumatologiske forhold, er flere skeletfund med særlige former for usædvanlige ledforandringer undersøgt og beskrevet i særskilte publikationer. Dette samarbejde fortsætter (P. Bennike).

### 4. Befolkningen i tidlig neolitikum

Der er i det forløbne år sket en udvidelse af det tværvideenskabelige forskningsprojekt mellem antropologien (P. Bennike), arkæologen (K. Ebbesen) og Nationalmuseets naturvidenskabelige kulstof-14 laboratorium (H. Tauber). Der er bl.a. fremkommet en række nye og overraskende dateringer af fund, som er blevet præsenteret gennem særskilte publikationer. Samtidig indgår de samlede skeletfund fra denne periode (tidligste del af bondestenalderen) i et samlet studium, som står foran endelig færdiggørelse og publikation (P. Bennike).

### 5. Ernæringsforhold i vikingetiden

Et forskningsprojekt med denne titel kunne desværre ikke påbegyndes som planlagt på grund af manglende økonomiske bevillinger. I stedet har en række forberedende aktiviteter fundet sted. Udgravningen af de langlandske skeletfund, som skal indgå i ovennævnte undersøgelse, sker gennem et antropologisk/arkæologisk samarbejde og er blevet fortsat. Den antropologiske registrering af skeletterne in situ, samt forskellige prøvetagninger i forbindelse med det kommende projekt vil sikre, at nye antropologiske metoder kan benyttes. Desuden planlægges en kommende museumsudstilling af materialet, som består af velbevarede skeletfund fra vikingetiden. Undersøgelsen vil omfatte måling af BMC (osteoporose), kulstof-13 (kost) samt røntgenoptagelser i forbindelse med Harris Lines (vækstforstyrrelser) og spongiosastruktur (aldersforandringer). Desuden vil emaljehypoplasi (vækstforstyrrelser) blive registreret, og endelig vil der med en udtaget knogleprøve kunne bestemmes den individuelle alder ud fra mikroskopiske strukturer (P. Bennike).



### 6. Middelalderprojekt

Ved Antropologisk Laboratorium er der gennem de seneste 40-50 år udført undersøgelser af skeletmateriale fra Danmarks fortid, hvilket har resulteret i publikationsserien »Prehistoric Man in Denmark«, seneste bind »Iron Age Man in Denmark« udgivet 1984. Dette arbejde ønsker laboratoriet at fortsætte med sigte på laboratoriets omfattende skeletmateriale fra middelalderens Danmark. Projektet vil anvende den tværvideenskabelige model, som anvendtes ved undersøgelserne af mumiefundet fra Qilakitsoq, og som er grundlaget for laboratoriets igangværende registrering og undersøgelse af antropologisk materiale fra Grønland (J. Genner).

### 7. Antropologisk Laboratorium's historie

Der foretages en undersøgelse af Antropologisk Samling's og Laboratorium's historie med beskrivelse af samlingernes oprindelse, de skiftende lokaliteter og de til institutionen knyttede personer. Endvidere udarbejdes en oversigt over de videnskabelige projekter, som laboratoriet har stået som initiativtager til og/eller deltaget i med bibliografi (J. Genner).

### 8. Menneske og miljø i fortidens Grønland

Som en fortsættelse af de omfattende undersøgelser af mumiefundet fra Qilakitsoq foretages en total registrering og katalogisering af antropologisk materiale fra Grønland, såvel eskimoisk som norrønt, i laboratoriets samlinger og i andre institutioner i Danmark, Grønland og udlandet. En række tværvideenskabelige undersøgelser er iværksat. Arbejdet udføres i samarbejde med Grønlands Landsmuseum og Nationalmuseet (J. P. Hart Hansen).

### 9. Redaktionsvirksomhed:

J. P. Hart Hansen er redaktør for Arctic Medical Research.

### 10. Gæster:

Følgende udlændinge har haft længerevarende studieophold i laboratoriet:

Dr. Brenda Kennedy, Department of Archaeology, University of Calgary, Alberta, Canada.

Professor C. Mecklejohn, Department of Anthropology, University of Winnipeg, Manitoba, Canada.

Dr. Cathrine Schertag, Department of Anthropology, University of Winnipeg, Manitoba, Canada.

Professor C. Loring Brace, Department of Anthropology, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, U.S.A.

gan, U.S.A.

Dr. Raul Murguia Rosete, Centro de Investigación y de Estudios Asanxados IPN, Unidad Merida, Yucatan, Mexico.

### 11. Rejser:

V. Alexandersen har som inviteret holdt foredrag ved symposium om Physical Anthropology and Prehistoric Archaeology i Rom, Italien, 5.-8. oktober, og i arkæologisk-antropologisk samarbejdsgruppe i Oslo, Norge, 26. februar.

P. Bennike har som inviteret holdt foredrag ved symposium om Aktuelle Problemen des Hominidenevolution i Bremen, Tyskland (BRD), 15.-17. februar og ved symposium om Normvarianten aus anthropologischer und humangenetischer Sicht i Thüringen, Tyskland (DDR), 15.-19. november.

J. P. Hart Hansen har som inviteret holdt foredrag ved 7th International Congress on Circumpolar Health i Umeå, Sverige, 8.-12. juni, i Göteborgs Läkaresällskap 23. september og i Det medicinske Selskab i Bergen, Norge (Armauer Hansen-forelæsning) 16. oktober.

### Publikationer:

Bennike, P., Bro-Rasmussen, F., Bro-Rasmussen, P.: Dislocation and/or congenital malformation of the shoulder joint. *Anthropol. Anzeiger* 45.2, s. 117-29, Stuttgart 1987.

—: Palaeopathological studies of the prehistoric and early historic population from Denmark. *Aktuelle Probleme der Hominidenevolution. Reihe A, Band 9*, H. Ganslmayr, s. 129-46, Bremen 1987.

Bennike, P.: Trepanning practice in prehistoric Denmark. *European Meeting, Siena 1984, Paleopathology Association, V. R. Capocchi, E. Rambino Massa (red.)*, s. 9-20, Siena 1987.

—, Ebbesen, K.: The bog find from Sigersdal. *Human sacrifice in the Early Neolithic. Journal of Danish Archaeology* 5, s. 85-115, Odense 1987.

—: Kvinden fra Koelbjerg. En antropologisk vurdering af det ældste menneskefund fra Danmark. *Fynske Minder* 1986, s. 13-27, Odense 1986.

—: Menneskeknogler fra stenalderbopladsen på Argusgrunden: Beboernes udseende og helbred. *Argusgrunden – en undersøisk boplads fra jægerstenalderen*, K. Kristiansen, A. Fischer, s. 94-106, København 1986.

J. P. Hart Hansen



## Fysiologi

### 1. Institut for almen Fysiologi og Biofysik

#### Historie:

Ved overflytning til Panum Institutttet indplaceredes Medicinsk-fysiologisk Institut A og Institut for Biofysik ved siden af hinanden i bygning 10 og 12. Denne nære geografiske kontakt har formentlig været medvirkende til, at der opstod større og større berøringsflader mellem de to institutter både angående den videnskabelige problematik og de anvendte undersøgelsesteknikker. Dette førte til overvejelser om, hvorledes dette samarbejde kunne fremmes. Dertil kom, at der i samme periode skete en betydelig reduktion af institutternes stabe – især på TAP-siden – i forbindelse med de generelle besparelser fakultetet er blevet pålagt. I løbet af 1985 opstod derfor tanken om en institutssammenlægning, hvorved en bedre udnyttelse af ressourcer, personale og arealer kunne opnås ved at flytte tættere sammen og sammenlægge en række funktioner, herunder værksteder og glasvaske. Herved kunne der også skaffes plads i bygning 10 til Institut for eksperimentel Medicin, der skulle flyttes fra Nr. Alle 71 til Panum Institutttet i 1987. Efter en række forberedende forhandlinger vedtog institutrådene i 1985 at foreslå de to institutter sammenlagt under navnet Institut for almen Fysiologi og Biofysik. Dette forslag blev godkendt af Det lægevidenskabelige Fakultet og Københavns Universitet og endelig vedtaget af Undervisningsministeriet i brev af 11/7 1986. Sammenlægningen blev reelt effektueret per 1. januar 1987 og den første bestyrelse for det nye institut tiltrådte 1. maj 1987.

Institutttet deltager i samarbejde med de øvrige institutter i den fysiologiske faggruppe i undervisningen i medicinsk fysiologi og varetager undervisningen i biofysik, der under den nye studieplan er henlagt til Kursus i Cellebiologi. Endvidere er undervisningen i medicinsk fysik, der tidligere blev afholdt af Fysisk Laboratorium under Det naturvidenskabelige Fakultet, af fakultetsstudienævnet blevet pålagt instituttet med professor Ove Sten-Knudsen som ansvarshavende. Denne beslutning medførte, at man med meget kort varsel dels skulle igangsætte en nødundervisning i fysik i forårssemesteret 1987 og dels udarbejde en ny plan for undervisningen i medicinsk fysik – med øvelsesprogram – under hensyntagen til det reducerede timetal i faget. Der er i det hele taget i forbindelse med indførelsen af den nye studieplan blevet udført et stort planlægnings- og undervisningsarbejde i årets løb.

#### Stab:

VIP: Antal årsværk: 22.

Professorer: C. Crone, O. Sten-Knudsen.

Lektorer: N. Bindslev, J. Brahm, H. E. Brøndsted, M. Bundgaard, M. Colding-Jørgensen, M. Folke, J. Funder, A. Gjedde, J. Jensen-Holm, B. G. Munck, H. P. Nissen-Petersen, J. Hedemark Poulsen, J. M. Skydsgaard, M. Suenson, T. Zeuthen.

Adjunkter: S. Dissing, A. J. Hansen.

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

Seniorstipendiat: M. Nedergaard.

Kandidatstipendiat: S. -P. Olesen.

Forskningsstipendiat: K. G. Eskesen.

Scholarstipendiat: P. Munch Andersen.

Kursusstipendiat: N. A. Andersen.

TAP: Antal årsværk: 13.

J. Amtorp, B. Deublein, E. Flagstad, L. Grøndahl, P. Hagman, J. Halkier, S. N. Hansen (orlov), E. Huusom, G. Krogshede (orlov), S. Lohmann, B. Mertz (orlov), L. Mikkelsen, H. Mosthaf, E. Munch, P. B. Nielsen (orlov), B. D. Olsen, V. Sejer, T. Soland, K. J. Sørensen, A. Thomsen, H. P. Valdal, I. Østermark-Johansen.

#### Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsindsats er rettet mod at redegøre for de fysiske og kemiske betingelser for nogle elementære livsprocesser som kontraktilitet, excitabilitet og transport af ioner og molekyler (herunder vand) over en lang række membranfaser i organismen. Til dette formål foretages undersøgelser på vævsfragmenter, på enkelte cellelag og på isolerede celler. Desuden søger man at belyse visse forhold i hjernen under normale og sygelige tilstande, herunder hjernens sukkeromsætning og afhængighed af tilførsel af oxygen, bindingen af visse specifikke molekyler til hjernecellernes overflade samt fordelingen af vand og ioner mellem nervecellerne og disses omgivende vævsvæske.

Undersøgelserne falder i følgende grupper:

#### 1. Neurobiologisk arbejdsgruppe

Gruppens arbejdsområder omfatter dels studiet af kontrollen af ionkanalernes aktivitet i nerve- og gliaceller, kanalernes styring under nervecellernes impulsudsendelse og kemisk karakterisering af enzymer involveret ved synaptisk aktivitet, og dels regulering af hjernens stofskifte og ionhomeostase ved forskellige patologiske tilstande hos forsøgsdyr og undersøgelser af stofskiftet samt synapsefunktionen ved forskellige patologiske tilstande hos mennesket.

#### 1.1 Ionkanaler i nerve- og endotelceller

Ionkanaler i cellemembranen spiller en afgørende rolle for cellens kommunikation med omverdenen. Ionkanalernes egenskaber undersøges med den såkaldte patchclamp teknik (se også afsnit 2.1), hvor de strømme, som en aktivering af ionkanaler giver anledning til, registreres enten i en del af cellemembranen eller i hele cellen. Teknikken benyttes til at karakterisere en-



dotelcellens ionkanaler i dyrkede celler fra kalvepulsårer. Endvidere vil nerve- og gliacellens reaktion på iltmangel blive undersøgt med samme teknik (A. J. Hansen, C. Crone).

### 1.2 Ion-homeostase ved meningitis

Meningitis forårsaget af bakterier er en alvorlig sygdom hos mennesker, der ofte er dødeligt forløbende eller giver varige skader på centralnervesystemet. Selv om indtrængen af bakterier i hjernen er et afgørende led i sygdommens forløb, er det ukendt om de i sig selv forårsager celleskader eller om andre mekanismer er involveret. Studierne af bakteriel meningitis hos kaniner er fortsat. Undersøgelser med ionsensitive mikroelektroder har vist en markant øget brintionaktivitet ( $\text{pH} = 6.8$ ) i hjernebarkens interstitialrum, men normal  $\text{pH}$ -værdi ( $\text{pH} = 7.4$ ) i de dybere liggende regioner. Desuden er den interstitielle kaliumkoncentration øget og calciumkoncentrationen nedsat i hjernebarken. Histologiske undersøgelser viser, at overfladen af hjernen er dækket af hvide blodceller (neutrofile granulocytter). Hjernens indhold af glucose og lactat er uforandret, hvorimod cerebrospinalvæskens indhold af glucose er mindsket og indholdet af lactat og brintioner markant øget. Undersøgelserne tyder på, at den neutrofile granulocyt er ansvarlig for ændringerne i hjernens ionhomeostase og cerebrospinalvæskens ændrede sammensætning. De videre undersøgelser sigter på at karakterisere de mekanismer, hvorved denne hvide blodcelle påvirker hjerneens celler og funktion (A. J. Hansen, J. Gyiring, N. A. Andersen).

### 1.3 Excitatoriske aminosyrer og hjerneanoxi

Det er kendt, at anoxi medfører drastiske ændringer i hjernens ionhomeostase. Således nedbrydes iongradienterne over cellemembranen efter få minutters anoxi, hvorved calcium strømmer ind og kalium ud af cellerne. Det vides ikke, om ionbevægelserne skyldes en uspecifik øgning af cellemembranens permeabilitet eller om specielle ionkanaler bliver aktiverede. Glutamat har længe været i søgelyset, som mediator af »spreading depression«, som er en anden begivenhed i hjernen, hvor lignende ionbevægelser finder sted. Vi har anvendt glutamatantagonister og fundet, at disse stoffer hæmmer udløsningen og udbredelsen af spreading depression i rottehjernen. Derimod hæmmer antagonisterne ikke de markante ionbevægelser, som opstår ved anoxi. Resultaterne viser, at de tilsyneladende ens ionbevægelser ved spreading depression og ved anoxi har forskellige udløsningsmekanismer. Da spreading depression er blevet sat i forbindelse med symptomerne ved et migræne anfald, findes der således en mulig rolle for glutamat-antagonister i migræneterapien (A. J. Hansen, M. Lauritzen).

### 1.4 Måling af hjernens glukoseforbrug

Menneskehjernen forbruger ca. 100 g glucose pr.

døgn. En nedsat evne til at omsætte glukose i dele af hjernen kan have alvorlige følger. Hidtidige metoder til at måle forbruget har bygget på anvendelsen af »fremmede« sukkerstoffer (2-deoxyglucose) hvilket indebærer nogen usikkerhed ved bestemmelsen. En mere direkte metode består i injektion af intravenøs glukose mærket med kulstof-14. Metoden er nu færdigudviklet. Den er hurtigere og nemmere end ovennævnte. Vi har nu afsluttet bestemmelserne af transportkonstanter til udregning af rottehjernens glukoseomsætningshastighed.

Metoden er blevet anvendt til bestemmelse af rottehjernens omsætningshastighed af glukose i nogle situationer, der har relation til sukkersyge:

(1) Undersøgelse af hjernebarks (parietalcortex) glukosestofskifte hos sukkersyge (spontandiatetiske) rotter, som var uden insulinbehandling i to døgn før forsøg; hos diabetiske dyr med normal blodglukose under insulinbehandling; hos raske dyr, hvis blodglukose umiddelbart før forsøg blev forhøjet ved injektion af glukose samt hos raske dyr uden særlig behandling før forsøg.

(2) Under behandling med insulin findes hyppigt hos diabetiske patienter en lav blodglukosekoncentration med symptomer fra centralnervesystemet. Hos rotter, hvor blodsukkerkoncentrationen var nedsat med insulin til ca.  $\frac{1}{2}$  af det normale, fandtes en tydelig nedsættelse af hjernebarkens glukoseomsætningshastighed (H. E. Brøndsted, A. Gjedde).

### 1.5 Kvantitativ analyse ved hjælp af positronemissionstomografi af dopaminerge funktioner i den humane hjernes basalganglier

Parkinsons sygdom, Wilsons sygdom, Huntingtons chorea og schizofreni er alle sygdomme, som med stor sandsynlighed mere eller mindre specifikt rammer de funktioner, som menes at henhøre under basalganglierne i hjernen, og specielt dopaminerge funktioner, dvs. den nervevirksomhed som varetages af nerver, som secernerer neurotransmittersubstansen dopamin. Med positron-emissionstomografi er det muligt at undersøge hovedparten af de biokemiske og receptorfysiologiske led i dopamins vej fra syntese til nedbrydning eller genoptagelse i nerveterminaler. Syntesehastigheden måles med fluormærket DOPA, bindingen til D2 receptorer med racloprid og methylspiroperidol mærket med carbon-11, bindingen til D1 receptorer med SCH-23390, genoptagelsen i nerveterminaler med carbon-11-mærket nomifensin og nedbrydningen af MAO-B med carbon-11-mærket deprenyl. Jeg har siden juli 1986 henlagt mit arbejde til Montreal Neurological Institute, University Montreal, Canada, og der deltaget i arbejdet med kortlægning af disse trin hos patienter med schizofreni og med Parkinsons sygdom, hvor jeg specielt har ansvaret for den kvantitative analyse af resultaterne og tilrettelægnings af forsøg med nye ligander (A. Gjedde).



### 1.6 Styring af nervecellers impulsudsendelse

Nervecellers vigtigste funktion er at overføre information mellem nært- eller fjerntliggende områder af organismen. En væsentlig del af informationen er indkodet i de impulsrytmer, som skabes i den enkelte nervecelle. Der er opstillet en ekstremt simpel, matematisk model, som kan bringes til at imitere funktionen af vidt forskellige nerveceller.

For den enkelte nervecelle styres impulsudsendelsen hovedsagelig af langsomt varierende, små ionstrømme, som får deres betydning, når cellens membranpotential ligger tæt på tærsklen for udløsningen af en impuls. Undersøgelser af kæpenerveceller hos vinbjergsneglen viser, at disse strømme hovedsagelig bæres af kaliumioner, men at kaliumstrømmen afhænger af koncentrationen af calciumioner lige indenfor cellemembranen. Da calciumioner strømmer ind gennem cellemembranen ved hver nerveimpuls, bliver fjernelsen af calciumionerne af afgørende betydning for kaliumstrømmen og dermed for impulsudsendelsen. Undersøgelserne har i år været koncentreret omkring temperatur- og potentialafhængigheden af fjernelsen af  $\text{Ca}^{2+}$  fra cellen, og meget tyder på, at denne ikke sker via en udveksling af calciumioner med natriumioner (M. Colding-Jørgensen).

### 1.7 Kemisk karakterisering af specifik (AChE) og uspecifik (ChE) cholinesterase

Der benyttes konventionelt tre metoder til at karakterisere de to forskellige enzymer funktioner. I årets løb er der udarbejdet en fjerde metode: Undersøgelse over de to enzymer evne til at blive aktiveret. De hidtil benyttede aktivatorer har været: 1) Metalioner ( $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{La}^{3+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Na}^{+}$ ), der alle var i stand til at aktivere mindst et af de to enzymer aktivitet (fra +30 til +200 %). Medens aluminium er aktivator af AChE, er det en inhibitor af ChE. 2) Forskellige karboxylsyre-salte, hvoraf de fleste er ubeskrevne som cholinesterase-aktivatorer: Maleinsyre, fumarsyre, ravsyre, pyruvinsyre, vinsyre (racemisk), mælkesyre (D- og L-), eddikesyre, myresyre, kulsyre samt askorbinsyre (L) (J. Jensen-Holm).

### 1.8 pH ved fokal iskæmi (lokaliseret nedsat gennemblødning af hjerneafsnit)

Gennem de sidste 4 år har jeg beskæftiget mig med fokal cerebral iskæmi og forsvarede min disputats 15. januar 1988, baseret på dette arbejde. Flere af mine fund (støttet af fund i andre laboratorier) tydede på, at mælkesyreophobning i iskæmisk væv er en afgørende faktor ved infarkt-dannelsen. Siden 1.2.1987 har jeg været gæsteforsker ved »Laboratory of Cerebral Metabolism«, New York Hospital – Cornell Medical Center, N.Y., USA, hvor man i flere år har undersøgt pH's betydning for dannelsen af infarkter. Ud fra den iagttagelse at extracellulært pH falder til ca. 6.1 uafhængig af vævets mælkesyrekoncentration havde

Dr. R. Kraig opstillet den hypotese, at intracellulært pH kan falde så lavt som til 5.2. Fundene var gjort i dekapiterede dyr, dvs. hjernen kan betragtes som et lukket system. Derfor må der være afsnit med et pH, der er lavere end extracellulærrummets. Antagelsen var støttet af præliminære intracellulære målinger in vivo. I samme laboratorium havde man udviklet en fokal cerebral iskæmi-model med mindre inter-animal variation. Dekapitering af dyr er selvsagt en ufysiologisk model, men iagttagelsen synes at vise, at hjernens forskellige rum (gliaceller, neuroner, og extracellulærrum) reagerer forskelligt under iskæmi. Området med fokal iskæmi er ikke et lukket system. Residual perfusion tilfører kontinuerlig glukose og ilt under infarkt-dannelsen og muliggør partiel bevarelse af energistofskiftet. Samtidig kan metaboliske produkter bortvaskes, herunder  $\text{CO}_2$ . Jeg har i laboratoriet undersøgt intracellulært pH i dyr med aflukning af a. cerebri media. Ved at kombinere autoradiografisk bestemt vævs pH med mikroelektrode måling kan det intracellulære pH beregnes. Forsøgene viser at det intracellulære pH er mindst  $\frac{1}{2}$  pH enhed højere intra- end extracellulært gennem de første timer efter kar-aflukningen, men efter 4 timer er pH ikke længere signifikant forskelligt.

I de fortsatte undersøgelser vil vi bestemme hvornår de glykolytiske enzymer,  $\text{Na}^{+}\text{-K}^{+}\text{-ATPase}$  og pH regulering beskadiges irreversibelt. Det skulle være muligt at få information om disse spørgsmål ved manipulering af iskæmiens varighed, postiskæmiske glukoseinjektioner og en kombination af autoradiografi og neurofysiologiske målinger (M. Nedergaard).

### 2. Kapillærfysiologisk arbejdsgruppe

Mikrokarrenes struktur, fysiologi og biofysik er i en årrække blevet studeret vha. teknikker, der spænder fra forsøg på hele organer til undersøgelser af endotheliet på cellulært niveau, herunder receptor-aktivering og ultrastrukturel karakterisering af en række organeller. Endothelcellerne spiller først og fremmest en rolle i blod-væv udvekslingen. De har imidlertid også en væsentlig betydning for styring af arteriole-tonus – et emne der for nylig er taget op i arbejdsgruppen. Endothelcelleforskningen er verden over inde i en periode af hurtig vækst pga. en stigende erkendelse af denne celledes betydning for en række patologiske reaktioner (trombosedannelse, inflammation og antagelig karspasmer som led i den arteriosclerotiske proces). Der er derfor i det forløbne år etableret et vævsdykningslaboratorium, som leverer endothelceller til elektrofysiologiske undersøgelser af fundamentale cellulære mekanismer i endothellets plasmamembran.

### 2.1 Dyrkning af endothelceller og studier af ionkanaler i endothelcellemembranen

Transport gennem kapillærendotheliet har de seneste år været det centrale emne for arbejdsgruppen. Bl.a. er den paracellulære iontransport blevet karakterise-



ret med elektrofysiologisk teknik anvendt på enkeltkapillærer in situ. Det uhyre tynde vaskulære endotel er vanskeligt tilgængeligt in situ for fysiologiske undersøgelser. Ved hjælp af dyrkningsteknikker er det imidlertid nu muligt at fremskaffe store mængder isolerede endothelceller. Endothelcellerne isoleres primært fra kalveaorta. Cellernes identitet sikres ved hjælp af endothelspecifikke antistoffer. De dyrkede endothelceller etablerer sig under væksten som et epithel, ligesom det er tilfældet in vivo.

På dyrkede endothelceller er det nu muligt at studere iontransport over selve endothelcellemembranen ved hjælp af den såkaldte »patch-clamp« teknik, hvor man presser en glasmikropipette mod cellemembranen. Herved kan man isolere et lille stykke af membranen (en patch) indeholdende ganske få ionkanaler og forsegle dette til pipettespidsen. De enkelte kanaler karakteriseres herefter ved at bestemme ionstrømmes afhængighed gennem disse ved varierende ionsammensætninger og spændingsforskellen over membranen.

S.-P. Olesen har lært denne teknik på studieophold på Harvard Medical School, og i de dyrkede kalveortaendothelceller er der blevet karakteriseret tre forskellige ionkanaler i cellemembranen. Den hyppigst forekommende kanal har en ledningsevne på ca. 30 pS. Åbningssandsynligheden i det hyperpolariserede område er 0,6, og ved depolarisation lukker den næsten helt. Der findes ca. 1 kanal per  $10 \mu\text{m}^2$  cellemembranoverflade, kanalen er permeabel for  $\text{K}^+$  og fastsætter hvilemembranpotential, som er målt til  $-77 \text{ mV}$ , ikke langt fra kaliums ligevægtpotential på  $-90 \text{ mV}$ . Stimulation af endothelcellerne med acetylkolin (ACh) aktiverer en anden type kaliumkanal. Aktiveringen af kanalen er dosisafhængig, med halv-maksimal effekt stimuleret af  $50 \text{ nM}$  ACh, og den blokeres totalt med atropin. Sluttelig har det vist sig, at væskeflow hen over endothelceller (dyrket i et laminært-flow-kapillærrør) aktiverer endnu en  $\text{K}^+$  strøm ved »fluid shear stress niveauer« svarende til dem, der findes i arterioler in vivo ( $0,1\text{--}2,0 \text{ Nm}^{-2}$ ). Åbningen af de ACh- og flow-styrede kanaler vil hyperpolarisere endothelcellen. Hyperpolarisationen vil sandsynligvis transmitteres via myo-endotheliale gap-junctions til karvæggens glatte muskelceller og formidle vasorelaxation.

A. J. Hansen har lært patch-clamp teknikken på studieophold på Yale University. Det elektrofysiologiske udstyr til patch-clamp undersøgelserne er opstillet i årets løb og studiet af de dyrkede endothelceller er nu i gang (C. Crone, S.-P. Olesen, A. J. Hansen, M. Bundgaard).

## 2.2 Elektronmikroskopiske undersøgelser af caveolae og sarcoplasmatisk reticulum (SR) i glatte muskelceller

De invaginationer og cisterner i kapillærets endothelceller, som vi tidligere har beskrevet i elektronmikro-

skopiske undersøgelser baseret på en syntese af ultratynde seriesnit, minder meget om det  $\text{Ca}^{2+}$ -regulerende system i glatte muskelceller. Det er derfor naturligt at antage, at endothelets cisterner indgår i en analog  $\text{Ca}^{2+}$ -regulerende funktion. Derfor er der indledt detaljerede elektronmikroskopiske undersøgelser af invaginationer og cisterner i glatte muskelceller.

Tre-dimensionale rekonstruktioner, baseret på ultratynde seriesnit, af glatte muskelceller (rottelvormer) har foreløbig vist, at organisationen af caveolae (invaginationer) og SR er væsentlig mere kompliceret end tidligere antaget. Bl.a. er der påvist kontinuitet mellem overfladerelateret SR og cisternesystemer, som ligger dybt i cellernes cytoplasma. Det er også nyt, at caveolae kan forekomme i grupper uden relation til SR. Nær cellemembranen er der påvist isolerede vesikler i relation til systemet af caveolae og SR. Modeller over  $\text{Ca}^{2+}$ -regulationen i den glatte muskelcelle er baseret på en anden og mere simpel organisation af de relevante strukturer. Deres rolle i reguleringsmekanismerne må formentlig derfor tages op til revision. Imidlertid er analogien mellem endothel og glat muskulatur hermed forstærket, idet tilsvarende strukturelle arrangementer tillige er påvist under rekonstruktioner af endothelceller (M. Bundgaard).

## 3. Arbejdsgruppe vedr. stoftransport gennem celle- og epitelmembraner

Celler er omgivet af en membran, der på den ene side udgør en barriere og på den anden side besidder evne til at udføre transport – såvel passiv som aktiv (krævende fri energi, der hidrører fra cellernes energistofskifte) – af en lang række stoffer. I simple fritlevende celler er de for transporten nødvendige specifikke proteinmolekyler jævnt fordelt over cellemembranen. På den anden side gælder det for epithelcellerne, der i organismens slimhinder er indbyrdes forbundne bl.a. af »tight junctions«, at der forekommer en funktionel polarisering, idet de enkelte cellers membraner opdeles i en luminal og en basolateral komponent, hvor førstnævnte typisk vender imod en af legemets hulheder og sidstnævnte imod det karlørende bindevæv. Eftersom fordelingen af transportmolekyler mellem de to membrandområder er asymmetrisk, skabes der mulighed for en retningsbestemt stoftransport gennem epitelet. Den epitheliale transport undersøges dels på intakt væv og dels på mere enkle præparationer af f.eks. isolerede celler, isolerede membranvesikler, samt isolerede membranfragmenter (patches).

De anvendte eksperimentelle teknikker er overvejende elektrofysiologiske: måling af membranpotentialer og -modstande ved hjælp af mikroelektroder; måling af intra- og extracellulære ionkoncentrationer med ionselektive mikroelektroder; bestemmelse af spændingsforskelle og kortslutningsstrømme dels på isolerede, intakte epitheler med Ussing-kammer-teknik og dels på isolerede cellemembranfragmenter med



patch-clamp-teknik. Der anvendes også andre teknikker, såsom transportbestemmelser ved hjælp af radioaktive isotoper, isolering, rekonstituering og karakterisering af enkelte transportproteiner ved hjælp af proteinkemiske metoder.

### 3.1 Serotonin og $\text{Cl}^-$ -sekretion

I det forløbne år har man overvejende studeret serotonin-induceret  $\text{Cl}^-$ -sekretion i tarmepitel og en karakterisering af medvirkende serotonin – (5-hydroxytryptamin, 5-HT) – receptorer.

Serotonins funktion i gastrointestinal-kanalen er endnu uvis, men fremkomsten i de senere år af mange selektive 5-HT antagonist har åbnet mulighed for at studere tarm 5-HT receptorer og deres funktion mere detaljeret. Vi har undersøgt 5 HT's virkning på  $\text{Cl}^-$ -sekretionen i hønens kolon, og desuden har vi forsøgt at karakterisere den eller de receptorer, der indgår i sekretionsmekanismen.

Ved påvirkning af serosiden med 5-HT induceres en kortvarig, kraftig stigning i  $\text{Cl}^-$ -sekretionen med en  $K_m$  omkring  $8 \mu\text{M}$  og en længerevarende  $\text{Cl}^-$ -sekretion på  $2-3 \mu\text{mol}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ . Sekretionen hæmmes af bumetanide og er afhængig af tilstedeværelsen af  $\text{Na}^+$  og  $\text{Cl}^-$  på serosiden. Disse forhold tyder på en  $\text{Cl}^-$ -sekretion via det ubikvitære  $\text{Na}, \text{K}, \text{Cl}_2$ -koblingsmolekyle i mucosacellernes basolaterale membran og en åbning af  $\text{Cl}^-$ -specifikke kanaler i cellernes lumenale membran.

Med et nyligt udviklet »on-line«-clamp udstyr har det således været muligt at følge transiente konduktansændringer, åbning af  $\text{Cl}^-$ -kanaler, i vævet under 5-HT-påvirkning.

Ved brug af specifikke antagonist har vi alle kendte 5-HT-receptorer og en lang række mindre specifikke antagonist har vi konkluderet, at ingen af de kendte receptorer er involveret i  $\text{Cl}^-$ -sekretionsmekanismen i strippet væv, hvor submucosa er fjernet. Vi har derfor postuleret en 5-HT<sub>4</sub>-receptortype, for hvilken der endnu ikke findes kendte antagonist. Formentlig er receptoren lokaliseret på EC<sub>1</sub>-celler, der indeholder substans P, som frigives ved stimulation med endogen eller eksogen 5-HT.

Vi undersøger nu, hvilke second messengers der aktiveres ved 5-HT-stimulationen.

Desuden er et transportsystem for cAMP blevet undersøgt i isolerede membran-vesikler fra den basolaterale del af mukosa-celler i colon. Et samarbejde er nu etableret med læge Maxwells Sehested og stud.med. Astrid Sehested med henblik på isolation af cellemembraner fra Ehrlich ascites tumorceller for på disse membraner at undersøge transport af cytotoxika (N. Bindsløv, M. Berner Hansen).

### 3.2 Elektrolyttransport i colon fra hønen

3.2.1 Absorptionen af aminosyrer fra tarmen er livsnødvendig, fordi en del af de aminosyrer, der indgår i

opbygningen af legemets æggehvide-stoffer, ikke kan dannes i den dyriske organisme. For at nå fra tarmindehold til blod må aminosyrerne passere først den del af tarmslimhindecellernes væg, der vender ud mod tarmindeholdet (den lumenale), dernæst den, der vender mod blodet (den basolaterale). Mine forsøg er rettet mod specificiteten af de transportsystemer, der er indbygget i den lumenale cellevæg, samt mod et samspil mellem såkaldte basiske og neutrale aminosyrer i den basolaterale cellevæg, der vender mod blodet. Her øger tilstedeværelsen af neutrale aminosyre dramatisk den hastighed, hvormed de basiske aminosyrer transporteres mod blodet (B. G. Munck).

3.2.2 Optagelsen af salte fra tarmen er udtryk for balancen mellem relativt store bevægelser af stoffer i begge retninger over tarmslimhinden, der reguleres uafhængigt af hinanden ved hjælp af komplekse hormonelle og nervøse mekanismer. Mine forsøg er rettet mod redegørelsen for mekanismerne for passagen fra blod mod tarmindehold, der overstimuleret kan give anledning til diarrhoe med livstruende væsketab.

Forsøgene over salttransporten er udført på den isolerede slimhinde fra hønens tyndtarm. I disse forsøg har jeg iagttaget fænomener, der tyder på, at der i den lumenale cellevæg er indbygget en mekanisme for aktiv transport af brintioner, der er forskellig fra den, der er ansvarlig for dannelsen af saltsyre i mavesækken, men muligvis mage til den, der findes i urinblæren fra visse tudser (B. G. Munck).

### 3.3 Levercellers alaninomsætning og kaliumtransport

Vi har tidligere vist, at levercellemembranen ved  $\text{Na}^+$ -koblet transport kan frembringe en 20-fold opkoncentrering af aminosyren alanin (i forhold til den extracellulære koncentration). Drivkraften er den extra-/intracellulære koncentrationsforskel for  $\text{Na}^+$  og den elektriske spændingsforskel over cellemembranen. Det blev endvidere fundet, at alaninoptagelsen udløser en markant stigning i cellemembranens gennemtrængelighed for kaliumioner og dermed et cellulært tab af disse, sandsynligvis som et værn mod en svulmen af cellerne.

På denne baggrund søger vi nu at klarlægge, om levercellers optagelse og omsætning af alanin fører til stigning i den intracellulære calciumkoncentration, og i så fald om der herved – under modificerende indflydelse af pH – sker en aktivering (»åbning«) af volumenregulatoriske kaliumkanaler i cellemembranen. En nyudviklet og meget følsom metode til »direkte« måling af den intracellulære calciumkoncentration i levende, isolerede leverceller er nu under udarbejdelse. Cellerne bringes til at optage et indikatorstof (Fura-2), som bindes specifikt til frie calciumioner og giver en fluorescens, der afhænger stærkt af calciumkoncentrationen.

Som optakt til projektet er der i årets løb gennem-



ført nogle forsøgsrækker med opslemninger (suspensioner) af isolerede leverceller fra rotter. Det konstateredes herved, at cellernes optagelse (influx) af alanin og den videre omdannelse til glukose ikke påvirkes af den extracellulære kaliumkoncentration i området 1-10 mmol/liter (normalt ca. 4 mmol/liter). Med radioaktivt mærkede rubidium ioner, som cellerne behandler som om det var kaliumioner, blev det endvidere påvist, at cellemembranens gennemtrængelighed for disse ioner er moderat påvirkelig af pH (stiger/falder når cellerne bliver basiske/sure). Cellerne blev f.eks. gjort sure ved at fordoble kuldioxidtensionen, halvere bikarbonatkoncentrationen eller blokere deres  $\text{Na}^+$ -koblede udpumpning af  $\text{H}^+$  med amilorid (M. Folke, L. Ø. Kristensen, KAS Herlev, L. Sestoft, KAS Gentofte).

### 3.4 Undersøgelse af ionkanaler i hjernehinde (plexus choroideus) fra salamander

Jeg har i nogle år undersøgt enkeltkanaler i den ventrikulære membran af plexus choroideus hos den amerikanske salamander, *Necturus maculosus*. Jeg har fundet en kanal, der åbner når membranen strækkes og som leder mono- og divalente kationer, herunder calcium, for hvilken konduktansen er 20 pS ved 75 mM extern  $\text{Ca}^{2+}$ . Jeg har påpeget muligheden af, at det er denne kanaltype, der initierer volumenregulation efter at cellen er blevet udsat for hypotont chock. Mekanismen er: hypotont chock giver svulmning af cellen. Membranen strækkes, den stræk-aktiverede kanal åbner og  $\text{Ca}^{2+}$  ledes ind i cellen. Dette bevirker åbning af  $\text{Ca}^{2+}$ -aktiverede K-kanaler. Fra andre arbejder ved man at  $\text{Cl}^-$ -permeabiliteten også øges efter hypotont chock. Resultatet bliver således, at cellen exporter  $\text{K}^+$  og  $\text{Cl}^-$ . Dette trækker vand med sig, hvorved volumen reguleres tilbage til den oprindelige værdi.

Jeg har nylig fundet, at cellemembranen indeholder mange  $\text{Cl}^-$ -kanaler med en konduktans på ca. 15-20 pS ved store negative potentialer, voksende voldsomt mod positive potentialer. Kanalerne er ikke normalt aktive og aktiveres ikke af phosphodiesterase-inhibitorerne theophylline og IBMX. I en situation, hvor et membranstykke er løsrevet fra cellen viser kanalen derimod høj aktivitet.

Sammen med Else Hoffmann, Biologisk Kemi A, August Krogh Institutet, er jeg begyndt at studere kanaler i Ehrlich ascites tumorceller med henblik på at undersøge, hvilke kanaler der aktiveres under volumenregulation. Vi har her foreløbig fundet en  $\text{Cl}^-$ -kanal og en  $\text{K}^+$ -kanal. Vi arbejder videre med at karakterisere disse transportsystemer (O. Christensen).

### 3.5 Identificering af receptorproteinet for kinin i malarieficerede erythrocyter

Vi har ved hjælp af en kinin-affinitetsgel isoleret et membranprotein fra erythrocyter inficeret med malaria (*Plasmodium falciparum*). Proteinet viser sig at

være en  $\text{K}^+$ -kanal, når det inkorporeres i en kunstig lipidmembran. Ledningsevnen er 120-150 pS og kanalen blokeres af 5-6  $\mu\text{mol l}^{-1}$  kinin, hvilket præcis er de doser man anvender klinisk. Proteinet findes også i ghost-membraner fra inficerede erythrocyter, men ikke i uinficerede erythrocyter. I øjeblikket undersøger vi proteinet biokemisk, dvs. finder molvægt og subunit-sammensætning, samt undersøger, hvorvidt proteinet provokerer dannelsen af antistoffer (T. Zeuthen, B. D. Cherksey, New York, S. Jepsen, Serum Institutet, stud.med. P. M. Andersen).

### 3.6 Identificering af det protein, hvortil vanddrivende midler binder

Vi har ved hjælp af en furosemid affinitetsgel isoleret et membranprotein fra oksenyren. Proteinet har en molvægt på 280 kDalton og består af subunits på bl.a. 90 og 43 kDalton. Vi har ved inkorporation i kunstige lipid bilag fundet, at proteinet kan formidle en passiv elektrodiffusiv ledning af  $\text{K}^+$  og  $\text{Cl}^-$ -ioner. Vi undersøger i øjeblikket, hvilken del af proteinet der er ansvarlig for  $\text{Cl}^-$ -konduktansen hhv.  $\text{K}^+$ -konduktansen. I øvrigt undersøges aminosyre-sekvensbestemmelse af proteinet (T. Zeuthen, B. D. Cherksey, New York, Else Hoffmann og Flemming Jensen, August Krogh Institutet, stud.med. P. M. Andersen, J. Engberg, Biokemisk Institut, O. C. Hansen, Proteinlaboratoriet).

### 3.7 Kloridtransport i spytkirtelacinusceller

Mange eksperimentelle fund fra de senere år tyder på, at en transport af kloridioner gennem spytkirtlers acinusceller er det væsentligste led i spyttsekretionen. Det er rimeligt dokumenteret, at transporten ind i cellerne gennem den basolaterale membran sker sammen med natrium- og kaliumioner ved hjælp af et co-transportssystem, og at transporten fra celler til kirtellumen gennem den luminal cellemembran sker ved elektrodiffusion gennem kloridkanaler. Imidlertid vides der ikke meget om kontrollen af de to transportsystemer. Det har været foreslået, at de luminal kloridkanaler – i lighed med de langt bedre beskrevne basolaterale kaliumkanaler – åbnes ved fysiologisk stimulation via stigningen i den intracellulære koncentration af frit, ioniseret calcium. Denne opfattelse hviler bl.a. på iagttagelsen, at calcium-ionoforen A23187, som bevirker en ufylogisk forøgelse af den intracellulære calciumkoncentration, fremkalder et tab af cellulært klorid. Imod den anførte opfattelse taler, at der under visse omstændigheder (tilstedeværelse af kalium-ionoforen valinomycin) kan udløses en stimulations-induceret netto effluks af klorid, uden en stigning i koncentrationen af frit, ioniseret calcium. Måske er forklaringen, at fysiologisk cholinerg stimulation – ligesom i visse andre, mere velundersøgte celler, fører til en aktivering gennem såvel dannelsen af inositoltrifosfat, der er ansvarlig for stigningen i calciumkoncentrationen,



som dannelse af diacylglycerol, der er i stand til at aktivere protein kinase C. Sidstnævnte vides i andre celler at være i stand til at øge visse systemers følsomhed for calcium. Denne mulighed undersøges ved at fremkalde en ufsylogisk aktivering af protein kinase C med forbolestere (J. Hedemark Poulsen, S. Dissing, B. Nauntofte).

### 3.8 Kloridtransport i spytkirtelacinusceller

Der foreligger et betydeligt antal transportstudier udført på spytkirtler. Uheldigvis er disse resultater kun i ringe grad sammenlignelige med tilsvarende data opnået ved studier af andre epitel- og cellemembraner, eftersom cellemembranerne komplicerede morfologi vanskelig- eller umuliggør en omregning af transporthastigheder til permeabilitetskoeficienter, udtrykt pr. membranarealenhed. Der er derfor påbegyndt en morfometrisk, elektronmikroskopisk undersøgelse af såvel lumenale som basolaterale cellemembranarealer – relateret til kirtelcellevolumen. Til disse bestemmelser anvendes rottens gld. parotis, som er velundersøgt i transportmæssig henseende (J. Hedemark Poulsen, M. Bundgaard).

### 3.9 Oprensning og detektering af et furosemidfølsomt membranprotein

$K^+$  og  $Cl^-$  udgør hovedparten af cellens intracellulære frie ioner og er således dominerende i regulering af cellens column og membranpotential. I en række celler er  $K^+$  og  $Cl^-$  akkumuleret intracellulært imod den transmembrane elektrokemiske gradient. Denne aktive influx af ioner varetages af Na-K-ATPase,  $Cl^-/HCO_3^-$ -exchange og andre transportsystemer. Effluxene af  $K^+$  og  $Cl^-$  kan derfor varetages af helt passive transportmekanismer. Samspillet mellem de aktive influx- og passive effluxmekanismer vil fastlægge cellens indhold af  $K^+$  og  $Cl^-$  og dermed  $H_2O$  (volumenregulation) og cellens membranpotential.

Ved hjælp af furosemidaffinitetschromatografi har Cherksey og Zeuthen oprenset et protein (280 kDalton), om hvilket det tidligere er beskrevet, at det indeholder en  $K^+$ - og en  $Cl^-$ -kanal (se 3.6). I tilknytning til dette projekt undersøgtes om et protein med samme konduktive transportegenskaber kunne findes i den native andeerythrocytmembran, idet SDS-gelelektroforese af membranprotein oprenset v.h.a. furosemid- og quinin-affinitetschromatografi viste et bånd af samme molekylvægt, som oprenset fra plexus choreidea og nyrer. Måling af strøm/spændingsafhængighed i vesikler fra nativ membran viste, at der enten ikke var kanaler i andeerythrocytmembranen, eller at vesiklerne ikke ville fusionere med lipidbilaget. I 30 forsøg med patch-clamp-teknikken sås ingen kanaler. Hverken ved tilsætning af Ca-ionophoren, A23187 eller ved at overføre cellerne til hypoton opløsning var det muligt at påvise kanalaktivitet. Såfremt der findes kanaler i andeerythrocytmembranen, må der enten være

meget få, eller åbningssandsynligheden for en enkelt kanal er lav. Der er indication af  $Cl^-$ -kanaler, men enkeltkanalkonduktansen er mindre end 2-3 pS.

Patch-clamp-forsøgene er blevet suppleret med forsøg på cellesuspension af andeerythrocytter. Resultaterne fra disse forsøg viser, at  $Cl^-$  er i ligevægt over membranen, og at  $Cl^-$ -konduktansen er af samme størrelse som for den humane erythrocyt. I den humane erythrocyt, hvor 280 kD-båndet ikke findes, kan  $Cl^-$ -konduktansen hæmmes med furosemid. Den humane erythrocyt taber KCl, når cellulært  $Ca^{2+}$  øges ved tilsætning af A23187. Dette sker ikke for andeerythrocytter, altså i overensstemmelse med patch-clamp-forsøgene.

Det frembyder et betydeligt problem, at en konduktiv  $K^+$ -transportvej ikke kan identificeres i andebloodlegemer, idet en åbning af en  $K^+$ -kanal sammen med cellens høje  $Cl^-$ -konduktans vil kunne forklare tabet af KCl efter at cellerne er svulmet i hypotone opløsninger. Dertil kommer at få kanaler i cellemembranen ikke er i overensstemmelse med det relativt tydelige bånd, der er set på gelerne, idet dette indikerer mindst 3000 proteinmolekyler pr. celle. Det bør derfor undersøges, om furosemid- og quiningelerne oprenser en elektroneutral NaK2Cl-cotransportmekanisme (K. Eskesen, L. P. Bennekov).

### 3.10 Karakterisering af sekretionsmekanismer i isolerede acinusceller fra spytkirtler

I dette projekt belyses generelle mekanismer, som ligger til grund for sekretionen af salt og vand fra rottens ørespytkirtel. Der anvendes en række forskellige teknikker, som inkorporering af forskellige fluorescerende stoffer i den levende celle til måling af den fri koncentration af  $Cl^-$ ,  $Ca^{2+}$  samt  $H^+$ , bestemmelse af transporthastighederne af  $^{22}Na^+$ ,  $^{42}K^+$  og  $^{36}Cl^-$  over cellemembranerne og måling af membranpotentialer ved anvendelsen af et fluorescerende stof.

Kolinerger stimulation af sekretionsmekanismen forårsager 4-5 sekunder senere en hurtig, forbigående forøgelse af den intracellulære  $Ca^{2+}$ -koncentration fra 150 til et maksimum på 750 nM, som medfører en forøget gennemtrængelighed for ionerne i membranen for  $K^+$  og  $Cl^-$ . Dette resulterer i et tab af  $K^+$ ,  $Cl^-$  og vand samt yderligere  $HCO_3^-$  fra cellen, hvorved det intracellulære pH (målt med den fluorescerende pH-indikator BCECF) falder fra 7.3 til 7.2 i løbet af 4-8 sekunder og de dannede  $H^+$ -ioner forlader igen cellen ved et  $Na^+/H^+$ -udvekslingssystem. Permeabilitetsforøgelsen af både  $K^+$ - og  $Cl^-$ -ionerne viste sig at være knyttet ikke blot til en forøgelse i den intracellulære »budbringere« som endnu ikke er identificeret. Antallet af  $K^+$ -kanaler pr. acinuscelle, som er ansvarlig for det stimulationsinducerede  $K^+$ -tab, blev beregnet ved målinger af membranpotentialer og ionflux under stimulation kombineret med anvendelsen en særlig type skorpiongift, som vides at hæmme  $K^+$ -kana-



ler, som besidder en stor konduktans – også kaldet »maxi«-kanaler. Vores beregninger viser, at en enkelt acinuscelle besidder omkring 3000 af disse kanaler.

Den intracellulære koncentration af frie  $\text{Cl}^-$ -ioner blev målt ved anvendelsen af et fluorescerende stof, hvis fluorescensintensitet afspejler  $\text{Cl}^-$ -koncentrationerne. Ved kolinerig stimulation mindskes den intracellulære koncentration af frie  $\text{Cl}^-$ -ioner fra ca. 60 mM til omkring 50 mM i løbet af 4-6 sekunder, hvorefter  $\text{Cl}^-$ -koncentrationen stiger og når den præstimulatoriske værdi i løbet af 1-2 minutter.

Sekretion fra acinuscellerne er en særdeles hurtig proces, hvor det initielle salt- og vandtab, som er styret af en række intracellulære »budbringere«, er tilendebragt indenfor de første 10 sekunder efter stimulation. Herefter sker en genoptagelse af salt og vand og iongradienterne genoprettes (S. Dissing, B. Nauntofte).

### 3.11 Iltoptagelse hos filterfødere

I et tidligere arbejde (C. Barker Jørgensen, Flemming Møhlenberg & O. Sten-Knudsen (1986): Mar. Ecol. Proc. Ser, Vol 29, 73-88) vurderedes iltoptagelsen hos filterføderen *Urechis caupo* ved at beregne oxygenprofilen i den ventilatoriske vandkappe omkring dyrets overflade. Beregningen, som var tilnærmet, berodede på en løsning af den eendimensionale diffusionsligning. Der søges nu en mere almen beskrivelse ved at finde en løsning, hvis udgangspunkt er den to-dimensionale Smoluchowski-ligning (O. Sten-Knudsen).

### 4. Arbejdsgruppe vedr. transportprocesser i blodceller

Blodets celler er, som organismens andre celler, omgivet af en tynd hinde, cellemembranen, der virker som en selektiv barriere for vandopløselige (hydrofile) molekyler og ioner. Cellemembranens barriere for hydrofile stoffer udgøres af et dobbeltlag af lipider, som stabiliseres af et lag af periferer proteiner på membranens inderside. Integrable membranproteiner, som strækker sig gennem cellemembranens lipidfase fra indsiden til udsiden, formidler specifikke aktive og passive transportprocesser, og bidrager dermed til, at cellen kan opretholde et indre konstant kemisk miljø. Mængden og arten af de integrable membranproteiner i en cellemembran varierer fra celletype til celletype. Enkelte af disse transportproteiner er blevet identificeret, og transportkinetiske studier kan dermed suppleres med undersøgelser af transportprocessernes molekylære egenskaber. Membrantransportproteiner er tilsyneladende opbygget efter ensartede grundprincipper, og det er rimeligt at antage, at undersøgelser af udvalgte modelsystemer vil afsløre fælles, grundlæggende egenskaber ved de aktive og passive transportsystemers opbygning og funktion.

I karakteriseringen af den biologiske membrans transportfunktioner indtager studier af gennemtrængeligheden (permeabiliteten) af blodcellers membran

for opløste stoffer en central rolle. Blodcellers membran er enkelt opbygget sammenlignet med andre biologiske cellemembraner, og de transportfysiologiske undersøgelser udføres med isolerede celler, hvilket forenkler de eksperimentelle omstændigheder. Med røde blodlegemer (erythrocytter) er det tilmed muligt kortvarigt at »åbne« membranen ved at ændre saltkoncentrationen i ydermediet, udskifte cellens indhold, og genforsegle membranen med bevarelse af de specialiserede transportfunktioner. Med denne teknik til fremstilling af blodlegemeskygger (ghosts) kan man efter ønske ændre cellens indhold af salte og andre stoffer.

De hvide blodlegemer og blodplader kan også bruges til undersøgelse af transportprocesser, omend de er noget vanskeligere at isolere og arbejde med. De hvide blodlegemer er i øvrigt, til forskel for erythrocytterne, karakteriseret ved at cellernes ionsammensætning og stofskifte mere ligner legemets øvrige celler.

### 4.1 Aniontransportens asymmetri i erythrocytter

Erythrocytmembranens permeabilitet for de uorganiske anioner klorid og bikarbonat er ca. 1 million gange højere end for de kvantitativt dominerende kationer i organismen, natrium og kalium, der er af samme størrelse. Den hurtige transport af anioner formidles af det aniontransporterende integrale protein benævnt capnophorin, hvoraf ca. 1 million kopier er fordelt over hver erythrocytmembran. Capnophorins transport af klorid og bikarbonat er af central betydning for blodets evne til at optage kuldioxid, som er dannet i organismens forskellige væv under energiomsætningen, og transportere den optagne kuldioxid til lungerne, hvor den udluftes.

Som omtalt i Årbog 1985 og 1986 udviser transportsystemet en funktionel asymmetri, der viser sig ved, at proteinets evne til at binde en anion er forskellig på ind- og udsiden af membranen. I den opstillede model kan transportstederne enten vende indad eller udad, og et skift f.eks. fra indsiden til udsiden er betinget af, at en anion binder sig til transportstedet på indsiden. Med anion-transportstedets translokation til udsiden forrykkes ligevægten i systemet, en ligevægt, der genoprettes med en modsat rettet transport af et kompleks af anion-transportsted fra udsiden til indsiden. De to modsat rettede transportprocesser af anioner er tæt koblet, idet omlejring af et »tomt« transportsted mellem de to sider af membranen er noget nær umulig. Transportsystemets funktionelle asymmetri afspejles i fordelingen af tomme transportsteder mellem indsiden og udsiden af membranen. Denne fordeling, udtrykt i en asymmetrifaktor, kan undersøges i forskellige typer af eksperimenter. Der er anvendt flere metoder til at bestemme asymmetrifaktoren for kloridtransport, og der er fundet en nogenlunde kvantitativ overensstemmelse mellem resultaterne. Kvalitativt findes overensstemmende, at asymmetrifaktoren er



temperat afhængig, idet den asymmetriske fordeling noget nær halveres, når temperaturen sænkes fra 38° til 0°C. Modellen forudsiger, at samme asymmetrifaktor skulle findes for transport af bikarbonationen. Forløbige undersøgelser ved 0°C tyder på, at asymmetrifaktoren er lidt lavere end den, man finder ved kloridtransport. De fortsatte undersøgelser sigter mod at afklare, om modellen er utilstrækkelig, eller om de eksperimentelle forhold, som hidtil er anvendt, er utilstrækkelige (J. Brahm, P. Gasberg, P. A. Knauf, University of Rochester, USA).

#### 4.2 Aniontransportens betydning for blodets kuldioxidtransport hos hunde

Vi har tidligere fremsat den hypotese, at aniontransporten over blodlegemembranen er den hastighedsbegrænsende delproces i blodets optagelse i vævshårkarnettet af kuldioxid, transport til lungehårkarnettet og afgivelse til lungeluften, og at en hæmning af aniontransportsystemet, f.eks. med acetylsalicylsyre, skulle udløse øget vejtrækning (hyperventilation). Hypotesen er forenelig med kliniske iagttagelser af, at forgiftning med acetylsalicylsyre, der indgår i en række smertestillende farmaka, ledsages af hyperventilation. Vi har undersøgt effekten af en specifik aniontransporthæmmer på vejtrækningen hos hunde og iagttaget, at der udløses en hyperventilation, i overensstemmelse med vores hypotese (J. Brahm, J. Grønlund, M. P. Hlastala, J. Ohlsson, E. R. Swenson, Odense Universitet og University of Washington, Seattle, USA).

#### 4.3 Residual kloridtransport i erythrocytter med tilsyneladende maksimal hæmning af aniontransportsystemet med DIDS

Under arbejdet med isolering og karakterisering af aniontransportsystemet i blodlegemembranen har anvendelsen af stilben-derivatet, betegnet DIDS, indtaget en central rolle. Stoffet er en specifik hæmmer af anionudvekslingen. Hæmningen kan være dels reversibel, dels irreversibel når blodlegemerne inkuberes med DIDS i nogen tid ved legemstemperatur, idet DIDS efter denne behandling ikke kan fjernes fra membranen. Det har imidlertid vist sig, at tilsætning af DIDS til mediet, hvori kloridtransporten bestemmes, kan reducere kloridtransporten yderligere. Erythrocyttens gennemtrængelighed for klorid er i denne situation lige så lav som den, der kan måles i kunstige bimolekulære lipidmembraner uden indbyggede transportsystemer. Vi undersøger nu denne residuelle kloridtransport nærmere med hensyn til dens DIDS-følsomhed, DIDS-virkningens reversibilitet, pH- og temperat afhængighed, samt dens følsomhed for andre hæmmere af aniontransport. Resultatet af disse undersøgelser kan få betydning for de modeller der er opstillet for anionudvekslingen over blodlegemembranen og for vurderingen af forholdet mellem klorid-

transport ved udvekslingsdiffusion og konduktans (J. Funder, J. Brahm).

#### 4.4 Transport af vand og urinstof i erythrocytmembranen

Vandtransporten 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 størrelsen af denne forskel kan anvendes til at vurdere diameteren eller længden af porerne. Vi har sammenholdt hidtidige resultater af måling af osmotisk og diffusiv vandtransport. Vi konkluderer, at forskellen mellem osmotisk og diffusiv vandpermeabilitet ikke kan anvendes til at bestemme pore-diameteren. Såfremt forskellen skulle fortolkes som et udtryk for porediameteren, skulle diameteren efter nyere undersøgelser være så stor, at stoffer, der normalt ikke kan trænge gennem membranen, med lethed skulle transporteres gennem porerne. Vores undersøgelser viser videre, at transportvejene for vand, det lille urinstofmolekyle og kloridionen er adskilte, idet der ikke kan iagttages en interaktion mellem transport af de tre stoffer. Man kan selektivt hæmme klorid- og urinstoftransport, og man kan observere en betydelig forskel mellem transporthastigheden for urinstof og klorid i blodlegemer med samme vandpermeabilitet fra forskellige donorer. Disse observationer er ikke forenelige med antagelsen om, at porerne uspecifikt transporterer vand, urinstof og klorid. Vores hypotese er, at porerne er så snævre, at de kun er tilgængelige for vand, og at urinstof og klorid transporteres af andre transportsystemer (J. Brahm, W. R. Galey, University of New Mexico, Albuquerque, USA).

#### 4.5 Undersøgelser af leukocyters elektrolyttransport under differentieringsprocessen

I dette projekt undersøges ændringer i elektrolyttransport under leukocyters differentieringsproces (modningsproces) fra promyelocyt-stadiet til dannelsen af den modne leukocyt. Undersøgelser på umodne leukocyter er udført på en human leukæmi-cellelinie (HL60), som repræsenterer et promyelocyttrin og som med forbolestre eller dimethylsulfoxid kan uddifferentieres til at udvise karakteristika som bl.a. kendetegner en moden leukocyt. Undersøgelser på modne leukocyter har fundet sted ved isolering af humane leukocyter fra frisk tappet blod.

Undersøgelserne er centreret omkring måling af  $\text{Na}^+$ - og  $\text{Cl}^-$ -transport samt den cellulære pH-regulation, som spiller en vigtig rolle i en del af cellens funktioner – f.eks. når cellen aktiveres af kemotaktiske peptider.  $\text{Na}^+$ -transport målt ved hjælp af  $^{22}\text{Na}^+$  er væsentlig hurtigere i HL60 cellelinien (promyelocyt-sta-



diet) sammenholdt med den modne leukocyt og transporten af denne ion viser sig i begge celletyper at bidrage til en del af cellens pH-reguleringsmekanismer ved et  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  udvekslingssystem. Gennem dette transportsystem vil – som følge af surgøring af cellen – en  $\text{H}^+$ -ion forlade cellen i udveksling for en  $\text{Na}^+$ -ion som optages i cellen. Ved måling af intracellulært pH ved hjælp af et pH-sensitivt fluorescerende stof (BCECF) inkorporeret i cellen, blev det vist, at transportsystemet i den modne leukocyt er reguleret på en sådan måde, at når  $\text{H}^+$ -koncentrationen i cellen stiger, accelereres  $\text{H}^+$ -effluxen hurtigere end forventet, hvis der var kun et bindingssted for  $\text{H}^+$  på transportmekanismen.

Transport af  $\text{Cl}^-$ -ioner har vist sig også at være af betydning for den cellulære pH-regulation i særdeleshed når pH øges over den normale værdi på 7.3. Vi har tidligere vist, at i HL60 cellenlinien findes et  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  udvekslingssystem, som er ansvarlig for størstedelen af  $^{36}\text{Cl}^-$ -transporten og et tilsvarende system kan genfindes i den modne leukocyt. En yderst følsom metode er udviklet til målinger af den intracellulære  $\text{Cl}^-$ -aktivitet i cellen. Til dette formål er et  $\text{Cl}^-$ -sensitivt fluorescerende stof blevet syntetiseret (kinin analog) hvis fluorescensintensitet, efter inkorporering i cellen, afhænger af den intracellulære  $\text{Cl}^-$ -aktivitet. Ved anvendelsen af denne metode er det lykkedes at vise, at som følge af alkalinisering af cellen tilbagereguleres det cellulære pH samtidig med den intracellulære  $\text{Cl}^-$ -aktivitet. Denne forøgelse af intracellulært  $\text{Cl}^-$  er knyttet til tilstedeværelsen af  $\text{HCO}_3^-$ -ioner som forventet af et  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  udvekslingssystem, der er medansvarlig for den intracellulære pH-regulation (S. Dissing).

#### 4.6 $\text{Na}^+/\text{H}^+$ udveksling i humane blodplader og denne transports eventuelle betydning for blodpladeaggregering

$\text{Na}^+/\text{H}^+$  udveksling er en obligatorisk 1:1 udveksling af de to ioner over cellevæggen. Dette transportsystem, der findes i en lang række celler, har betydning for cellernes pH-regulering. Det findes også i blodplader, hvor det kan aktiveres af en række stoffer, f.eks. thrombin og epinephrin, hvis funktion iøvrigt er at udløse en kaskade af stofskifteprocesser, der har forbindelse med pladernes evne til at danne koagler. Aktiveringen af  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  udveksling udløser en transport af protoner ud af cellen (pH stiger) og en samtidig transport af natriumioner ind i cellen. Betingelsen for at denne udveksling kan finde sted er, at der eksisterer en koncentrationsgradient for natrium fra medium til celle. Udvekslingen kan derfor hæmmes ved at fjerne natrium fra ydermediet. Transporten kan endvidere hæmmes med stoffer af amiloridgruppen (såkaldte loop diuretica). pH-ændringerne inde i blodpladerne kan følges ved at oplade dem med et fluorescerende

farvestof, hvis fluorescens varierer med cytoplasmaets brintionaktivitet.

Vi har undersøgt om ADP aktiverer blodpladernes  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -udveksling og hvis det var tilfældet, om denne ionudveksling har betydning for den ADP-inducerede blodpladeaggregering.

Sættes ADP til blodplader mærket med pH-indikatoren falder pH. Ved tilsætning af stoffer af amiloridgruppen eller fjernelse af natriumioner fra mediet observerede vi imidlertid at ADP inducerede et yderligere pH-fald. Dette kan forklares ved, at vel aktiveres der en natrium/proton-udveksling ved ADP-tilsætningen, men at de samtidigt initierede stofskifteprocesser i blodpladerne producerer en større mængde protoner end  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  transporten kan klare. Ved tilsætning af thrombin ses som allerede nævnt en pH-stigning, der dog ofte er forudgået af et initialt pH-fald. Vi kan ikke afgøre om denne forskel i de to stoffers virkning på blodpladernes brintionaktivitet skyldes kvantitative forskelle i de i gangsatte stofskifteprocesser med hensyn til brintiondannelse eller om de inducerer forskellige kemiske reaktioner.

Den ADP-inducerede aggregering af blodplader i vore forsøg kunne udløses i natriumfrit medium og ved tilstedeværelse af amilorid eller et amiloridderivat i 10, respektive 30 gange større koncentrationer end nødvendige for at hæmme  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  udvekslingen.

Vi mener derfor at kunne konkludere at ADP aktiverer en natrium/proton-udveksling, men at denne iontransport ikke er nødvendig for aggregering (J. Funder, A. Livne, Dept. of Biology, Ben Gurion University of the Negev, Beer Sheva, Israel).

#### 5. Arbejdsgruppe vedr. muskelfysiologi

Der arbejdes dels med hjertemuskulatur's pH-regulation og excitabilitet dels med iontransport gennem skeletmuskelfiberens membran. Opretholdelsen af normalt intracellulært pH i hjertemuskulatur er af afgørende betydning for bl.a. hjertets mekaniske ydeevne og dermed for hjertets pumpefunktion, men hjertecellers pH-regulation er ufuldstændigt karakteriseret. Endvidere er magnesiumionens betydning for hjertets elektriske aktivering (excitabilitet) ikke nærmere kendt, men af interesse, da indgift af magnesiumklorid til patienter med hjerteinfarkt reducerer forekomsten af livstruende rytmeforstyrrelser væsentligt.

Kloridtransporten i skeletmuskler er pH-følsom. Et fald af det ydre pH medfører en gradvis ændring fra strømbærende (konduktiv) kloridtransport af betydning for musklens elektriske aktivering til ikke-konduktive transportformer af betydning for cellernes indre pH-regulation (elektroneutral klorid-bikarbonat-udveksling). Formålet med undersøgelserne er at belyse mekanismerne bag denne ændring af transportmodus.



### 5.1 Hjertemuskelcellers pH-regulation

Måling af intracellulært pH i isolerede hjertemuskelceller fra marsvin udføres med en modificeret patch clamp pipette teknik, hvor pipettespidsen inden forseglingen til cellens membran er fyldt med en protonselektiv resin. Denne teknik søges udvidet med yderligere en patch pipette til at omfatte samtidig måling af såvel cellens membranpotential som det intracellulære pH (M. Suenson).

### 5.2 Magnesiums betydning for hjertets elektriske aktivitet

Foreløbige målinger på isolerede hjertemuskelceller fra marsvin med patch pipetter uden magnesium i pipettevæsken har påvist en langsomgørelse af cellens initiale elektriske aktivitet, når den ekstracellulære magnesiumkoncentration forøges. Imidlertid er den intracellulære koncentration af ioniseret magnesium formentlig langsomt faldende under forsøget, da cellen i et vist omfang taber magnesium til pipettevæsken. Det kan derfor på nuværende tidspunkt ikke siges, om den observerede effekt alene skyldes de hurtige ændringer af den extracellulære magnesiumkoncentration (M. Suenson, H. Sandvad Rasmussen).

De under punkt 5.1 og 5.2 nævnte forsøgsteknikker er i det forløbne år blevet omfattende modificeret på basis af erfaringer gjort i The Laboratory for Cardiac Physiology, The Rockefeller University, New York, i årets første kvartal. Endelig baseres forsøgsstyring og dataopsamling i tiltagende omfang på en laboratoriedatatmat med programmet p-Clamp fra Axon Instruments. Det har endnu kun i begrænset omfang været muligt at drage nytte af de indførte tekniske forbedringer, fordi det grundlæggende led i forsøgsproceduren, celleisolationen, igennem flere måneder ikke har resulteret i celler, der har været robuste nok til vellykket forsøgsvirksomhed.

### 5.3 Repolarisationsforstyrrelser i Purkinjefibre

Under ovennævnte ophold i New York, er en her i laboratoriet tidligere udviklet 2-kammerteknik anvendt til præliminært at undersøge vekselvirkninger mellem normalt og sygeligt fungerende Purkinjefibersegmenter. De foreløbige resultater tyder på, at inducerede repolarisationsforstyrrelser udbreder sig til et sundt nabosegment af Purkinjefiberen med en stor tilsyneladende hastighed. Det er endnu uafklaret, om iagttagelsen skyldes, at der i de abnormt fungerende Purkinjefibre etableres en abnorm høj membranmodstand, som muliggør elektrotonisk vekselvirkning over relativt store afstande, således at repolarisationsforstyrrelserne kun tilsyneladende udbredes ved propagering (M. Suenson, Paul F. Cranefield, The Rockefeller University, K. Dangmann, Columbia University, New York, USA).

### 5.4 Undersøgelser over effekten af den ekstracellulære surhedsgrad (pH) på kloridtransport gennem cellemembranen i skeletmuskler hos frøen

#### 5.4.1 Hæmning af kloridtransport (unidirektional transport af isotopen $^{36}\text{Cl}$ ) med stilbendisulfonater (SD) ved forskellige pH-værdier

Hensigten er at undersøge, om den elektrisk strømbærende kloridtransport, som dominerer ved neutralt pH, og elektroneutral kloridudveksling, som dominerer ved lavt pH, formidles af samme eller af adskilte transportsystemer. Undersøgelserne beror på, at SD hæmmer de to transporttyper med forskellig affinitet. Forsøgene udføres under betingelser med mulighed for at skelne mellem de to transporttyper: (i) overgang fra kloridligevægt til en situation med nettotransport; (ii) hurtig ændring af membranpotential under kloridligevægt.  $^{36}\text{Cl}$ -transporthastighedens reaktion på disse ændringer afhænger af hvilken transporttype der dominerer, og transportmodeller kan testes ved at undersøge SD-påvirkningen af reaktionerne. (iii) Kloridligevægt ved en pH-værdi, hvor hæmning som funktion af SD-koncentrationen afhænger af, om et eller to systemer formidler  $^{36}\text{Cl}$ -transporten (J. Skydsgaard, M. Hansen).

#### 5.4.2 Hæmning af $^{36}\text{Cl}$ -transport med bumetanid

Hensigten er at undersøge, om en SD-ufølsom fraktion (15-20%) af kloridtransporten i surt medium kan være en bumetanidfølsom cation-anion cotransport. I så fald kan denne fraktion være identisk med den tilsyneladende aktive kloridtransport i surt medium, som er påvist i andre laboratorier (J. Skydsgaard, M. Hansen).

#### 5.4.3 Undersøgelse af kloridkonduktansens respons på membranmodifikation med det arginin-specifikke reagens phenylglyoxal.

Forsøgene er et led i at undersøge årsagen til, at kloridudvekslingen inaktiveres reversibelt ved meget højt pH. En mulighed er, at kloridtransporten afhænger af en positiv ladet arginin-sidekæde (J. Skydsgaard, M. Hansen).

#### Redaktionsvirksomhed:

C. Crone er medlem af redaktionskomiteen for Microvascular Research og News in Physiological Sciences.

J. Funder er medlem af redaktionskomiteen for Danish Medical Bulletin.

#### Hæderspriser:

T. Zeuthen har modtaget Brygger Brinch & Hustru's Hæderspris.

#### Gæster og rejser:

Marek Simon fra Marcinkowski's Universitet, Poznan (Polen), Bruce Cherksey fra New York University



(USA), Jörg Hess fra Karl-Marx-Universität, Leipzig (DDR) har været gæster ved instituttet.

Desuden: stud.med. N. R. Bernskov, stud.med. A. Fuglsang, J. Gyting (RH), stud.med. M. Berner Hansen, L. Østergaard Kristensen (KAS, Herlev), M. Lauritzen (RH), B. Nauntofte (KTH), stud.med. T. Randlev, stud.med. B. Winding, samt specialestuderende stud.scient. P. Gasbjerg og stud.scient. M. Hansen.

J. Brahm har været på foredrags- og studierejse i USA.

J. Funder har været gæsteforsker ved Dept. Biology, Ben Gurion University of the Negev, Israel.

A. Gjedde har forlænget sit forskningsophold ved Montreal Neurological Institute, Canada, med et år.

M. Nedergaard har påbegyndt et længere varende ophold som gæsteforsker ved Laboratory of Cerebral Metabolism, New York Hospital, USA.

S.-P. Olesen har afsluttet sit 1-årige ophold som gæsteforsker ved Brigham and Womens Hospital, Boston, USA.

M. Suenson har været gæsteforsker ved The Rockefeller University, New York, USA.

#### *Forelæsninger efter indbydelse:*

J. Brahm ved Soc. Gen. Physiol., Woods Hole, USA; Emory Univ., Atlanta, Georgia, USA; Univ. of Rochester, New York, USA; Univ. Syracuse, New York, USA; Cornell Univ. Med. Coll., New York, N.Y., USA.

H. E. Brøndsted ved 13. Int. Symp. Cerebral Blood Flow and Metabolism, Montreal, Canada.

M. Bundgaard ved IV World Congr. Microcirc., Tokyo, Japan; symposier om kapillærendotel i Taipei, Taiwan, og Göteborg, Sverige.

A. J. Hansen ved 13. Int. Symp. Cerebral Blood Flow and Metabolism, Montreal, Canada; Congr. Cerebral Hypoxia and Stroke, Budapest, Ungarn.

S.-P. Olesen ved Dept. Cell Biol. & Physiol., Washington Univ., St. Louis, USA; Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Med. School, Boston, USA; 71. Ann.Meeting FASEB, Washington D.C., USA; Symp. CNS/Immune System Interactions, Brown Univ., Providence, USA.

M. Suenson ved Dept. Pharmacol., Columbia Univ., N.Y., USA; Dept. Physiol., Cornell Univ. Med. Coll., N.Y., USA, Dept. Bioeng., Duke Univ., N.C., USA.

T. Zeuthen i Biokemisk Selskab, København.

#### *Andet:*

C. Crone er vicepræsident i International Union of Physiological Sciences.

O. Sten-Knudsen er medlem af Novo's Fonds bestyrelse og formand for Novo's Fonds læge- og naturvidenskabelige udvalg og dets veterinære udvalg, samt formand for Novo prisens bedømmelseskommité.

#### *Publikationer:*

Abbott, N.J., Lane, N.J., Bundgaard, M.: The blood-brain interface in invertebrates. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 481, s. 20-45, New York 1986.

-, Bundgaard, M.: Microvessel surface area, density and dimensions in brain and muscle of the cephalopod *Sepia officinalis*. *Proc. R. Soc. Lond. B* 230, s. 459-82, England 1987.

Andersen, V., Munck, B.G.: Transport of the  $\alpha$ -amino-mono-carboxylic acid L-alanine by the  $\beta$ -alanine carrier of the rabbit ileum. *Biochim. Biophys. Acta* 902, s. 145-48, Holland 1987.

Basset, G., Crone, C., Saumon, G.: Significance of active ion transport in transalveolar water absorption: A study on isolated rat lung. *J. Physiol.* 384, s. 311-24, England 1987.

-, Crone, C., Saumon, G.: Fluid absorption by rat lung in situ: Pathways for sodium entry in the luminal membrane of alveolar epithelium. *J. Physiol.* 384, s. 325-45, England 1987.

Bisgaard, H.C., Nielsen, L.K., Påby, P., Dissing, S.: A study of the kinetics of Na/H exchange in MDCK-cells by means of a pH-sensitive fluorescent dye. *Acta Physiol. Scand.* 129, s. 22A, Sverige 1987.

Brahm, J., Grønlund, J., Ohlsson, J., Hlastala, M.P., Swenson, E.: Effects of in vivo inhibition of red cell anion exchange and Haldane effect on carbon dioxide output ( $V\dot{C}O_2$ ) in the dog lung. *J. Physiol.* 390, s. 245P, England 1987.

-, Galey, W.R.: Diffusional solute flux during osmotic water flow across the human red cell membrane. *J. Gen. Physiol.* 89, s. 703-16, New York, USA 1987.

-, The red cell anion transport system: Kinetics and physiological implications. *J. Gen. Physiol.* 90, s. 4A, USA 1987.

-, Glucose transport kinetics in resealed human red cell ghosts. *J. Physiol.* 390, s. 202p, England 1987.

Bundgaard, M.: Tubular invaginations in cerebral endothelium and their relation to smooth-surfaced cisternae in hagfish (*Myxine glutinosa*). *Cell Tissue Res.* 249, s. 359-65, Vesttyskland 1987.

-, Possible functions of vesicular structures in microvascular endothelia. *Sat. Symp. 4. World Congr. Microcirc.*, s. 26, Taiwan 1987.

-, Endothelial tight junctions – a theory for control of their permeability. *Proc. 4. World Congr. Microcirc.*, M. Tsuchiya, s. 179, Japan 1987.

-, Pathways across the vertebrate blood-brain barrier: Morphological viewpoints. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 481, s. 7-19, New York 1986.

Cherksey, B.D., Hoffmann, E.K., Jessen, F., Zeuthen, T.: The  $K^+$  and  $Cl^-$  channel protein from Ehrlich ascites tumour cells under reducing and oxidizing conditions. *J. Physiol.* 390, s. 223, London 1987.

Cherksey, B.D., Zeuthen, T.: A membrane protein with a  $K^+$  and a  $Cl^-$  channel. *Acta Physiol. Scand.* 129, s. 137-38, Stockholm 1987.



- Christensen, O., Zeuthen, T.: Maxi K<sup>+</sup> channels in leaky epithelia are regulated by intracellular Ca<sup>2+</sup>, pH and membrane potential. *Pflügers Arch.* 408, s. 249-59, Vesttyskland 1987.
- : Mediation of cell volume regulation by Ca<sup>2+</sup> influx through stretch-activated channels. *Nature* 330, s. 66-68, London, England 1987.
- , Zeuthen, T.: The base-line current in patch-clamp experiments is due to a membrane protein. *J. Physiol. (Lond.)* 387, s. 34p, England 1987.
- Crone, C.: When capillary permeability increases. *NIPS* 2, s. 16-18, USA 1987.
- : The Malpighi lecture. From "Porositates Carnis" to cellular microcirculation. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 6, s. 101-22, Holland 1987.
- : Effects of inflammatory mediators on small solute permeability in the microcirculation. *Prog. Appl. Microcirc.* 12, s. 79-89, Basel 1987.
- : The blood-brain barrier as a tight epithelium: Where is information lacking? *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 481, s. 174-85, New York 1986.
- Cserr, H.F., Bundgaard, M.: The neuronal microenvironment: A comparative view. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 481, s. 1-6, New York 1986.
- Dissing, S., Bisgaard, H.C.: Activation of Na/Hexchange and increase in cytosolic, free Ca<sup>2+</sup> following cell acidification studied in MDCK cells. *Cell Calcium Metabolism* 1987, s. 205, USA 1987.
- Esken, K.: Undersøgelse af transportveje for ioner i frøskind. (Licentiatafhandling). København 1987, 93 s.
- Frøkjær-Jensen, J.: Exchange of water and solutes between blood and tissue. *Zeiss-Inf. MEM* 5, s. 41-46, Vesttyskland 1987.
- Fuglsang, A., Crone, C.: Adenosine-mediated presynaptic inhibition of sympathetic innervation as an explanation of functional hyperemia. *Topics and Perspectives in Adenosine Research*, E. Gerlach, B. F. Becker, s. 533-36, Vesttyskland 1987.
- Funder, J., Parker, J.C., Wieth, J.O.: Further evidence for coupling of sodium and proton movements in dog red blood cells. *Biochim. Biophys. Acta* 899, s. 311-12, Holland 1987.
- Gjedde, A.: Does deoxyglucose uptake in the brain reflect energy metabolism? *Biochem. Pharmacol.* 36, s. 1853-62, USA 1987.
- , Bodsch, W.: Facilitated diffusion across the blood-brain barrier: Interactions between receptors and transporters. *Wissenschaftl. Zeitschr. Karl-Marx Univ. Leipzig* 36, s. 67-71, Østtyskland 1987.
- , Wong, D.F.: Positron tomographic quantitation of neuroreceptors in human brain in vivo - with special reference to the D2 dopamine receptors in caudate nucleus. *Neurosurg. Rev.* 10, s. 9-17, Mainz, Vesttyskland 1987.
- : Interpretation of tracer uptake in brain tumors. *Clinical Efficacy of Positron Emission Tomography*, W. D. Heiss, G. Pawlik, K. Herholz, K. Wienhard, s. 401-12, Holland 1987.
- Hansen, A.J.: Disturbed ion gradients in brain anoxia. *NIPS* 2, s. 54-57, USA 1987.
- Haugen, P.: Changes in contractile dynamics during the course of a twitch of a frog muscle fibre. *J. Muscle Res. & Cell Motil.* 8, s. 448-60, England 1987.
- , Sten-Knudsen, O.: The time course of the contractile force measured during a twitch under fixed sarcomere length. *J. Muscle Res. & Cell Motil.* 8, s. 173-87, England 1987.
- Haugen, P.: Activation and contraction of intact skeletal muscle fibres. *Proc. Austral. Physiol. Pharmacol. Soc.* 18, s. 70-78, Clayton 1987.
- : Does the kinetics of the individual crossbridges change during the course of a muscle contraction? *Acta Physiol. Scand.* 129, s. 33A, Stockholm, Oxford 1987.
- Hess, J., Gjedde, A., Jessen, H.: Vasopressin receptors at the blood-brain barrier in rats. *Wiss. Z. Karl-Marx-Univ. Leipzig* 36, s. 81-83, Leipzig 1987.
- Jensen, M.R., Brahm, J.: Glucose transport in human red cell membranes. Dependence of age, ATP, and insulin. *Biochim. Biophys. Acta* 900, s. 282-90, Holland 1987.
- Knauf, P.A., Brahm, J., Bjerrum, P., Mann, N.: Kinetic asymmetry of the human erythrocyte anion exchange system. *Eighth School on Biophysics of Membrane Transport*, Agricultural University of Wroclaw, Poland (eds), s. 157-69, Polen 1986.
- Lauritzen, M.: Regional cerebral blood flow during cortical spreading depression in rat brain: Increased reactive hyperperfusion in low-flow states. *Acta Neurol. Scand.* 75, s. 1-8, Danmark 1987.
- : Cortical spreading depression as a putative migraine mechanism. *Trends in Neurosciences* 10, s. 8-13, Cambridge 1987.
- : Cerebral blood flow in migraine and spreading depression. *Migraine and Epilepsy*, F. Andermann, E. Lugaesi, s. 325-37, USA 1987.
- : Cerebral blood flow in migraine and cortical spreading depression. *Disputats. Acta Neurol. Scand. Suppl.* 113, Vol. 76, s. 1-40, Danmark 1987.
- Nauntofte, B., Dissing, S.: Stimulation-induced changes in cytosolic calcium in rat parotid acini. *Am. J. Physiol.* 253, s. G290-G97, USA 1987.
- , Dissing, S.: Cholinergic-induced K transport and membrane potentials in rat parotid acini. *Acta Physiol. Scand* 129, s. 14A, Sverige 1987.
- Nedergaard, M., Gjedde, A., Diemer, N.H.: Hyperglycemia protects against neuronal injury around experimental brain infarcts. *Neurol. Res.* 9, s. 241-44, England 1987.
- Okada, Y., Lauritzen, M., Nicholson, C.: MEG source models and physiology. *Phys. Med. Biol.* 32, s. 43-51, England 1987.



- , Lauritzen, M., Nicholson, C.: Magnetic field associated with neural activities in an isolated cerebellum. *Brain Res.* 412, s. 151-55, Holland 1987.
- Olesen, S.: Regulation of ion permeability in frog brain venules. Significance of calcium, cyclic nucleotides and protein kinase C. *J. Physiol.* 387, s. 59-68, England 1987.
- : Free oxygen radicals decrease electrical resistance of microvascular endothelium in brain. *Acta Physiol. Scand.* 129, s. 181-87, Stockholm 1987.
- : Leakiness of rat brain microvessels to fluorescent probes following craniotomy. *Acta Physiol. Scand.* 130, s. 63-68, Sverige 1987.
- Poulsen, J.H., Nauntofte, B.: Is the stoichiometry of the parotid co-transporter 1 Na: 1 K: 2 Cl? *J. Dent. Res.* 66, s. 608-09, USA 1987.
- Rasmussen, H.S., Suenson, M., McNair, P., Nørregård, P., Balslev, S.: Magnesium infusion reduces the incidence of arrhythmias in acute myocardial infarction. A double-blind placebo-controlled study. *Clin. Cardiol.* 10, s. 351-56, USA 1987.
- Redies, C., Diksic, M., Evans, A.C., Gjedde, A., Yamamoto, Y.L.: Double-label autoradiographic deoxyglucose method for sequential measurement of regional cerebral glucose utilization. *Neuroscience* 22, s. 601-19, USA 1987.
- Reith, J., Ermisch, A., Diemer, N.H., Gjedde, A.: Saturable retention of vasopressin by hippocampus vessels in vivo, associated with inhibition of blood-brain transfer of large neutral amino acids. *J. Neurochem.* 49, s. 1471-79, USA 1987.
- Skydsgaard, J.M.: Influence of chloride concentration and pH on the  $^{36}\text{Cl}$  efflux from depolarized skeletal muscle pfrana temporaria. *J. Physiol.* 385, s. 49-67, England 1987.
- Suenson, M.: Na-H exchange mechanisms in the myocyte cell membrane. *Fed. Proc.* 46, s. 1404, USA 1987.
- Sørensen, H.R., Husum, B., Waaben, J., Andersen, K., Andersen, L.I., Gefke, K., Kaarsen, A.L., Gjedde, A.: Brain microvascular function during cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 94, s. 727-32, USA 1987.
- Wahl, M., Lauritzen, M., Schilling, L.: Change of cerebrovascular reactivity after cortical spreading depression in cats and rats. *Brain Res.* 411, s. 72-80, Holland 1987.
- Wienhard, K., Gjedde, A., Heiss, W.D., Herholz, K., Pawlik, G.: Improved measurement of regional glucose metabolism by individual determination of the lumped and kinetic constants in stroke patients. *Cerebral Ischemia and Hemorheology*, A. Hartmann, W. Kuschinsky, s. 186-201, Berlin, Heidelberg, Vesttyskland 1987.

O. Sten-Knudsen

## 2. Medicinsk-fysiologisk Institut B

### Historie:

Oprettet 1. august 1964 (med begrænset annuum).

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 Institut, blok 18, 5. og 6. sal.

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

### Stab:

VIP: Antal årsværk: 9.

Afdelingsleder: lektor Gorm Wagner.

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

Ingeniør: F. Neumann.

Seniorstipendiater: Th. Ploug, K.J. Mikines, B. Sonne.

Kandidatstipendiater: J. Vissing, M. Kjær.

TAP: Antal årsværk: 10,5.

U. Blankensteiner, I. Böck, R. Christiansen, K. Clante, J. Harpøth, L. Kall, B. Knudsen, R. Kraunsøe, G. Nielsen, A. Orth, V. Staffeldt.

### Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsvirksomhed omfatter flere aspekter af fysiologien, såvel af basal som af mere anvendt art, og falder (hovedsageligt) inden for områderne arbejdsfysiologi, endokrinologistofskifte, 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 Fysisk aktivitets indflydelse på stofskifte-regulation hos type-2 diabetikere

I samarbejde med Prof. G.M. Reaven, under 6 mdr. studieophold ved Stanford University, er påvist at selv meget kortvarig belastning med intens muskelarbejde (cykling) forøger vævenes insulinfølsomhed hos utrænede type-2 diabetikere 24 timer efter endt arbejde. Imidlertid resulterer hårdt, imodsætning tillet, mu-



skalarbejde hos disse patienter i en 2 timers periode efter arbejde med kraftigt eleveret blodsukker niveau og tilsyneladende insulin-ufølsomhed (Michael Kjær).

### *1.2 Betydning af tilbagemelding fra arbejdende muskler for kredsløbsmæssige og stofskiftemæssige ændringer under muskelarbejde*

Under anvendelse af epidural anæstesi, i doser der blokerer afferente impulser fra arbejdende muskler, er det vist, at nervøs tilbagemelding fra dynamisk arbejdende muskulatur er afgørende for den arbejdsinduce-rede stigning i arterielt blodtryk og i hormonkoncentrationerne af ACTH og  $\beta$ -endorphin. Imidlertid er nervøs tilbagemelding fra musklerne ikke afgørende for arbejdsinduceret stigning i langt de fleste stofskifteregulerende hormoner (katecholaminer, insulin, glukagon, væksthormon) og substrat mobiliseringen af glukose og frie fede syrer under arbejde er ikke hæmmet af epidural anæstesi. Udført i samarbejde med N. H. Secher, Anæstesiafdelingen på Rigshospitalet (Michael Kjær).

### *1.3 Effekten af graden af fysisk aktivitet for insulins sekretion og virkning*

I fortsættelse af tidligere undersøgelser studeres sammenhængen mellem fysisk træning og evnen til at frisætte hormonet insulin. Det har vist sig, at fysisk veltrænede har lavere insulin sekretion ved stimulation med glukose. Nyligt afsluttede undersøgelser har vist, at denne tilpasning til træning også omfatter den argininstimulerede sekretion. Træning udfører derved en »besparende« effekt på bugspytkirtlen, som danner hormonet, og kan derved måske hindre udviklingen af f.eks. alderdomssukkersyge. Igangværende studier vurderer døgnvariationen af hormonet sammenholdt med aktivitetsniveau og fødeindtagelse hos trænede og utrænede individer (Flemming Dela, Kari Mikines, Henrik Galbo).

### *1.4 Effekten af vægtløshed for den vestibulooculære refleks*

Som medhjælp for dr. Søren Vesterhauge, Flyvemed. Klinik, Rigshospitalet, deltaget i parabolflyvninger arrangeret af European Agency i Houston, Texas, hvor der opnås 30 sekunders varende vægtløshed. Herunder registreres øjenbevægelser ved hjælp af elektroder under hurtige hovedbevægelser. Effekten af vægtløshed på ligevægtssystemets styring af de kompensatoriske øjenbevægelser kan således studeres (Kari Mikines).

### *1.5 Effekten af partiel leverdenervation for glycogenolyse under løb*

Vi har tidligere fundet, at levernerven ikke har betydning for leverens glukose produktion under løb i rotter. Imidlertid kunne hormonale tilpasninger i de-

nerverede rotter måske forklare den manglende effekt af denervation. Vi har nu udviklet en »partiell denervation«, hvorved kun en del af leveren berøves sin nerveforsyning. Da de forskellige leverlapper alle har samme blodgennemstrømning vil forskellig glycogen nedbrydning under løb i denerverede og normale lapper skyldes en effekt af denervation. Dette undersøges i øjeblikket (Jo Lyng Nielsen, Kari Mikines, Henrik Galbo).

### *1.6 De cellulære mekanismer bag insulins og kontraktile aktivitets fremning af membrantransporten af glukose i muskulatur*

Det er den fremherskende opfattelse, at insulin øger glukosetransporten i fedtceller ved at inducere en flytning af et integralt membranprotein (der faciliterer transporten af glukose) fra et ukendt intracellulært depot til plasmamembranen. Som en uddybning af vore tidligere transportkinetiske fund har vi undersøgt, om insulin og kontraktioners stimulering af glukosetransporten i muskelceller kan forklares ud fra translokationshypotesen. Den anvendte eksperimentelle model er en plasmamembranvesikel beriget subcellulær fraktion oprenset fra homogeniseret rottemuskulatur, der forud enten har været stimuleret med insulin, muskelkontraktioner eller begge dele. Resultaterne har tvunget os til at forkaste translokationshypotesen og i stedet ledt til udvikling af følgende alternative hypotese: I basaltilstanden antages glukosetransportørerne at findes som tetramerer i plasmamembranen og efter stimulation med enten insulin eller kontraktioner dissocierer tetramererne reversibelt via lateral diffusion til monomerer, hvorved deres »turn-over-number« øges, hvilket resulterer i øget glukosetransport. Morfologisk er det tænkeligt, at de specialiserede mikrodomæner, der indeholder tetramererne, er lokaliserede til caveolae, der er små elipsoide invaginationer af plasmamembranen. De fund, der støtter »translokationshypotesen«, skyldes muligvis et artefakt, idet der i bestemte celletyper under de der anvendte homogeniseringsprocedurer måske afrites tetramerholdige mikrodomæner fra plasmamembranen, hvilket således giver ophav til den såkaldte »depotfraktion«. Endvidere er vi i samarbejde med A. Margreth og medarbejdere fra Padova, Italien, i gang med at undersøge fordelingen af glukosetransportører mellem T-tubuli og sarcolemma (Thorkil Ploug, Jørgen Vinten, Henrik Galbo, Henrik Post Hansen).

### *1.7 Inaktivitets-betinget nedsat glukosetransport i skeletmuskulatur*

Vi har tidligere fundet, at forudgående fysisk inaktivitet resulterer i nedsat insulin- og kontraktionsstimuleret glukosetransport, afhængig af muskelfibertype. I samarbejde med Aase Handberg (Hvidøre Hospital) har vi set nærmere på årsagen til den nedsatte insulinresponsiveness, idet vi har oprenset insulin receptorer



fra henholdsvis immobiliseret og ikke-immobiliseret muskulatur. 48 timers forudgående inaktivitet resulterer således i en 10-20 % reduktion i antallet af insulin receptorer, men de resterende receptorer har bevaret normal kinase aktivitet, bedømt ud fra uændret evne til autofosforylering og fosforylering af exogent substrat (Thorkil Ploug, Henrik Galbo).

### *1.8 Motoriske hjernecentres betydning for hormon- og substrat frigørelse*

Vi har fremsat den hypotese, at sympatisk nervøs aktivitet samt frigørelse af overordnede hypofysehormoner kan udløses direkte fra motoriske centre i hjernen. Mobilisering af fedt og sukker fra extramuskulære energidepoter vil følgelig ikke nødvendigvis ved feed back mekanismer være styret af det ved opbrug af musklernes egne depoter opståede behov herfor. John Vissing har testet hypotesen under studieophold ved Harry Moss Heart Center i Dallas. Motoriske hjernecentre blev elektrisk stimuleret hos katte, hvis muskler var lammet med kurare. I overensstemmelse med hypotesen førte stimulation både hos decorticerede og hos bedøvede katte til øget afgift af sukker (glukose) fra leveren. Hos decerebrerede katte fandtes også en øgning i plasmaets katekolaminindhold (John Vissing, Henrik Galbo).

### *1.9 Motions indflydelse på immunapparatet*

I samarbejde med afd. TTA, Rigshospitalet, er det blevet vist, at motion øger NK celle (»neutral killer«) aktiviteten i plasma, et forhold som nok skyldes en adrenalinudløst mobilisering af disse celler. Studiet er det første i en serie, der skal afdække motions indflydelse på immunapparatet (Henrik Galbo).

### *2. Isolering og karakterisering af et insulinbindende alfa-et globulin*

Når radioaktivt insulin injiceres, vil ca. 15 procent af radioaktiviteten bindes til et alfa-et serumprotein, med en længere omsætningshastighed og med andre fysiologiske og fysisk-kemiske egenskaber end det indsprøjtede hormon. Denne binding af insulin til serumproteiner er interessant, fordi det kan forklare en væsentlig del af serums insulin-lignende aktivitet. Det er således, at ca. 70 % af serums insulin-lignende aktivitet, dvs. virkningen af serum på fedt- og muskelvævs glukoseomsætning, ikke kan skyldes frit insulin, men må tilskrives forbindelsen af insulin til dette protein. Det har rimeligvis betydning for vækst, og muligvis også for unormal celledeling, som kræft. For at belyse betydningen af denne forbindelse af insulin til et langsomt omsat serumprotein er det nødvendigt at isolere proteinet. Først da kan der fremstilles antistoffer mod det, som en forudsætning for at måle stoffet i fysiologiske koncentrationer, og forbindelsen kan karakteriseres efter veldefineret partiel nedbrydning på grundlag af dets indhold af karakteristiske komponenter.

2.1 Ved hjælp af den i årsrapporten for 1985 omtalte metode til isolering af det insulin bindende alfa-et serum protein fra humant plasma er der i årets løb blevet fremstillet adskillige, tilsyneladende rene præparationer af proteinet (Flemming Gjedde).

2.2 Efter polyacrylamid elektroforese med 0.1 % natrium dodecylsulfat er det blevet overført til nitrocellulose membraner. Med denne teknik er det muligt at identificere det immobiliserede antigen på membranen med immunologiske metoder. Det viste sig imidlertid, at de for påvisning af proteiner nødvendige vaskeforanstaltninger fjernede de overførte proteinstoffer fra membranen, så mindre end 10 % blev tilbage (Flemming Gjedde).

2.3 Derfor blev der indført en behandling af membranerne med en opløsning af 0.25 % glutaraldehyd i 15 minutter. Derved nedsattes udvaskningen af protein fra membranerne fra ca. 90 til 60 %. Med denne modifikation af metoden, hvis virkningsmekanisme er uklar, er den isolerede serumprotein fraktion søgt karakteriseret med uspecifik proteinfarvning med kolloidale kul- eller guldsuspensioner eller med kaninantisoffer mod fuldserum. Ved at sammenholde det mønster, der fremkommer efter uspecifik proteinfarvning, med den farvning, der fremkommer efter farvning med specifikke antistoffer mod den isolerede insulin bindende proteinfraktion, eller antistoffer mod insulin og dets A og B kæde, kan man få et mål for fraktionens renhed. Det har vist sig, at de komponenter, der udgør fraktionen, farves i samme grad af uspecifikke proteinfarvningsmidler og specifikke antistoffer. Derfor må det antages, at de høj- og lavmolekylære komponenter, der findes i fraktionen, er denatureringsprodukter af hovedkomponenten, og at fraktionen i det væsentligste er homolog, omend ikke homogen (Flemming Gjedde).

2.4 Ved at udsætte proteinfraktionen, immobiliseret på nitrocellulosemembraner, for radioaktivt insulin, og senere autoradiografi, kunne der påvises en binding af insulin såvel til hovedparten som til de tre til fire mindre bestanddele. Den sværtning af filmen, der fremkom efter inkubering med radioaktivt insulin, kunne helt ophæves af ikke-radioaktivt insulin, hvorved specificiteten er påvist. To artikler, omhandlende disse iagttagelser, er i årets løb blevet færdiggjorte og indsendt (Flemming Gjedde).

### *3. Nyrens rolle i regulationen af extracellulærvolumen, specielt betydning af humorale faktorer for det renale response på øget blodvolumen*

I det forløbne år har laboratoriearbejdet været centreret om en række problemer af overvejende metodologisk karakter.



### 3.1 Måling af elektrisk ledningsevne regionalt i rotte-nyren

Den øgede renale udskillelse af vand og salt, som ledsager akut isoton volumenexpansion, f.eks. ren blodvolumenexpansion, må ses som resultatet af en kompleks ændring i nyrens funktion. Een af de teoretisk mulige delmekanismer er et fald i nyremarvens hyperosmolalitet som følge af forøget marvgennemblødning («Wash-out»-teorien). Dette indebærer forringede betingelser for osmotisk opkoncentrering af præurinen og fører dermed til diuresestigning. »Wash-out«-fænomenet er aldrig blevet direkte eksperimentelt påvist. Vi har søgt at vurdere den elektrolytbetingede del af hyperosmolaliteten i nyremarven in vivo ved måling af vævets elektriske ledningsevne. En række præliminære forsøg tyder på, at medulært »wash-out« ikke finder sted i væsentligt omfang ved blodvolumenexpansion (J. Sadowski, B. Badzynska, S. Nybo Rasmussen).

### 3.2 Udvikling af teknik til renale clearancestudier på ubedøvede rotter

Det bedøvede og kirurgisk præparerede forsøgsdyr adskiller sig på væsentlige punkter fra den ubedøvede og ustressede organisme. Vi har udarbejdet teknikker til implantation (under anæstesi) af permanente katetre i urinblæren og i en (hals-) arterie og vene på rotter, hvilket muliggør vurdering af bl.a. nyrens funktion (clearancestudier) hos det ubedøvede, ustressede dyr, 1-2 uger efter implantationen (M. K. Hansen, T. G. Nielsen, S. Nybo Rasmussen).

### 3.3 Paraaminohippursyres og tetraethylammoniums egenhed som markører for nyrens plasmaflow

Samtidigt opnåede plasma-clearanceværdier for disse to stoffer sammenholdes med direkte, præcis måling af nyregennemblødningen på rotter under forskellige omstændigheder (S. Nybo Rasmussen i samarbejde med M. Shalmi, S. Christensen, Farmakologisk Institut).

### 3.4 Kontinuerlig måling af den glomerulære filtrationshastighed (GFR) på rotter

Den tidligere af os benyttede teknik til kontinuerlig måling af filtrationsfraktionen (FF) i kattenyren ved hjælp af  $\gamma$ -isotopmærkede indikatorstoffer ( $^{51}\text{Cr}$ -EDTA og  $^{125}\text{I}$ -albumin) er modificeret til brug på rotter. Kombination af denne teknik med præcis fortløbende måling af nyregennemblødningen har muliggjort kontinuerlig dynamisk vurdering af GFR (S. Nybo Rasmussen).

### 4. Undersøgelser over diffusion, kapillærpermeabilitet, blodgennemstrømning og hudens stofskifte

4.1.1 Undersøgelser over nogle indikatorstoffers fri diffusion i vand (agargel) er blevet udført. Stofferne renhed er ligeledes bestemt ved disse undersøgelser.

Der er desuden udført bestemmelser af diffusionskoefficienter for indikatorerne i væskerummet mellem cellerne og muskelvæv og hjertemusculatur. De sidste undersøgelser er udført i samarbejde med Stig Haunsø, Jesper Hastrup Svendsen og William Paaske (Per Sejrson).

4.1.2 Diffusionsforsøg med forskellige typer insulin er på agar er tillige udført i samarbejde med Ulla Møller (Per Sejrson).

4.2 Undersøgelser over vævsskader i forbindelse med reperfusion efter vasculær occlusion udført på hundehjarter. Undersøgelserne er udført på Rigshospitalet i samarbejde med Stig Haunsø, Jesper Hastrup Svendsen og William Paaske (Per Sejrson).

4.3 Undersøgelser over den subcutane gennemblødning i foden i hvile og ved forskellige grader af aktivitet af underekstremiteterne i siddende stilling er udført på August Krogh Institut, Gymnastisk teoretisk Institut, i samarbejde med Jørgen Winkel, Harald Noddeland, Kurt Jørgensen og Bengt Saltin (Per Sejrson).

4.4 Subcutan gennemblødning på crus under intermitterende trykbehandling er blevet målt i laboratoriet (Hans Lund og Lennart Friis-Hansen under vejledning af Per Sejrson).

4.5 Udvikling af en metode til måling af gennemblødningen i tynd- og tyktarm er udført på gris, samt i ileostomier og colostomier på patienter (Poul Erik Mortensen, Jesper Olsen under vejledning af Per Sejrson).

4.6 Hudens metaboliske hastighed er i laboratoriet målt med en  $\text{O}_2$ -elektrode under arteriel occlusion af Henrik Røgind, Frank Schjødt og Morten Storgaard (Per Sejrson).

### 5. Regulation af glukosetransport

5.1 Det membranprotein (glukosetransportøren), som tillader glucose at passere plasmamembranen i fedtceller, humane erythrocytter og muskelceller er blevet karakteriseret ved hjælp af rekonstruktion, cytochalasin B-binding og reaktion med monoklonale antistoffer. Der er herunder fundet sikre holdepunkter for, at ændring af insulinfølsomme cellers glukosetransport i hvert fald delvis skyldes ændring af glukosetransportørens aktivitet (turnover number) (Jørgen Vinten).

5.2 Vi har endvidere fundet holdepunkter for, at glukosetransportørens aktivitet er afhængig af dens lokalisation i plasmamembranen, idet den i sin aktive form er fordelt jævnt over denne, medens den i inaktiv form er koncentreret i specielle plasmamembrandområder (Jørgen Vinten).



5.3 For at identificere disse specialiserede dele af plasmamembranen er, i samarbejde med J. Trantum-Jensen, Med. anat. Inst. C, gennemført en omfattende ultrastrukturel karakterisering af fedtcellen; endvidere er udviklet en metode til subfraktionering af plasmamembranen i biokemisk skala; denne subfraktionering er karakteriseret ultrastrukturelt (J. Trantum-Jensen, J. Vinten).

5.4 Det er tidligere fundet, at fysisk træning forårsager en adaptiv forøgelse af glukosetransportørindholdet i organismens fedtceller. For at karakterisere dette fænomen undersøges omsætnings hastigheden for glukosetransportøren i fedtceller fra trænete og utrænede rotter med pulse-chase mærkning og immunpræcipitation (Bente Stallknecht, Jørgen Vinten).

5.5 Det søges endvidere belyst, om træningsinducerede, adaptive ændringer i brune og hvide fedtcellers glukosetransport og oxidative kapacitet medieres af adrenalin eller nor-adrenalin (Bente Stallknecht, Jørgen Vinten).

## 6. Genitalfysiologiske undersøgelser

6.1 In vitro model: Corpus cavernosum, glat muskel fra gris anvendt som model for farmakologiske studier (kirtelstrakter, serotonin VIP, papaverin, etc.) m.h.a. øget forståelse af erektions-fysiologi og patofysiologi. Elektronmikroskopiske studier, i samarbejde med lektor H. Schmalbruch, Neurofysiol. Inst. (se denne). Det er lykkedes at registrere elektrisk aktivitet ved sugeelektrode fra vævet samtidig med den mekaniske aktivitet, samt at eliminere samme ved muskelrelaxerende stoffer (Gorm Wagner).

6.2 Ved koncentriske afledningselektroder har det været muligt at registrere elektrisk aktivitet i corpus cavernosum hos bedøvede kaniner. I hvile findes et uregelmæssigt, men vedvarende mønster af aktivitet, mens denne ophæves ved erektion. Muskelrelaxerende (erektionsfremkaldende) stoffer har samme effekt. Metoden er benævnt EACC og har vist sig anvendelig til klinisk vurdering af funktionen af corpus cavernosum (Gorm Wagner).

### Anden virksomhed:

M. Kjær: Medarrangør og initiativtager til universitetskursus i Idrætsmedicin, Københavns Universitet.

G. Wagner: Referee af 22 videnskabelige artikler. Ph.D.-graden fra Institute of Advanced Study of Human Sexuality, San Francisco, California.

### Gæsteforelæsninger:

H. Galbo: Lund, Dallas, St. Louis, Bologna, Firenze, Rom.

G. Wagner: Med. Selskab; Dansk Urol. Selskab; desuden New York, Gaggenu, Bruxelles, Heidel-

berg, München, Kansas City, Topeka, Fukuoka, Taipei, Manila, Hongkong, Paris.

M. Kjær: University of Texas, Dallas; Inst. for Sports Cardiology and Nutrition, Palo Alto, Californien; Stanford University, Dept. of Endocrinology, Californien, USA.

K. J. Mikines: European Association for the Study of Diabetes, årsmøde i Leipzig, GDR, sept. 1987.

### Gæster og rejser:

G. Wagner: Studieophold vd. Dept. Urol., Mayo Clinic, USA (febr. 1987).

M. Kjær: Kandidat-studieophold ved Dept. of Endocrinology and Geriatrics, Clinical Research Center, Stanford University, Stanford, Californien, USA (1.10.86-1.4.87).

K. J. Mikines: Deltagelse i European Space Agency's Parabolic Flight Campaign, NASA, Houston, USA, okt. 1987.

J. Sadowski og B. Badzyska, Polish Academy of Science, Warsaw, har været gæsteforskere hos S. Nybo Rasmussen.

A. Scheurink, Ph.D., og A. Steffens, Ph.D., professor, Dept. Animal Physiol., State Univ. Groningen, Holland, samt J. K. Mitchell, prof., Univ. of Texas, Dallas, har været gæsteforskere i H. Galbos laboratorium.

Prof. H. Takeda, Univ. of Kyushi, Japan, og R. Levin, Ph.D., Reader, Dept. Physiol., Univ. of Sheffield, England, har været gæsteforskere hos G. Wagner.

### Udgivervirksomhed:

G. Wagner: Medredaktør af Eur. J. Obst. Gyn. et Reprod., J. Sex. Mar. Ther., Arch. Sex. Behav., Neuro-urology, Br. J. Sex. Med., og Nord. Sexol.

H. Galbo: medredaktør af J. Appl. Physiol., og Int. J. Sports Med.

### Publikationer:

Bangsbo, J., Galbo, H., Kjær, M., Lortie, G.: Role of hypoxia per se on hormonal responses to dynamic exercise at simulated high altitude in trained and untrained man. *Journal of Physiology* 390, s. 126p, London 1987.

Farrell, P.A., Kjær, M., Bach, F.W., Galbo, H.: Beta-endorphin and ACTH response to submaximal treadmill exercise in trained and untrained males. *Acta Physiologica Scandinavica* 130, s. 619-25, Sverige, Danmark 1987.

Galbo, H., Ploug, T., Mikines, K.J., Vinten, J., Vissing, J., Richter, E.A.: The effect of insulin and contractions on glucose uptake in muscle. *Advances in myochemistry*, G. Benzi (ed.), s. 13-23, London, England 1987.

Galbo, H., Kjær, M.: Endocrinology and metabolism in exercise: Future research directions. *Can. J. Sports Science* 12 (Suppl. 1), s. 102-07, Canada 1987.



- , Kjør, M., Secher, N.: Cardiovascular, ventilatory and catecholamine responses to maximal dynamic exercise in partially curarized man. *J. Physiol.* 389, s. 557-68, England 1987.
- , Stato attuale e prospettive della ricerca in endocrinologia e metabolismo dello sport. *Progressi in medicina della sport. Metabolismo della sport*, Turno Lubich, s. 51-65, Bologna 1987.
- Gerstenberg, T., Levin, R.J., Wagner, G.: Correlation of expelled semen volume with the electromyographic activity of the bulbocavernosus and ischiocavernosus muscles during ejaculation in man. *Journ. of Physiol.* 390, s. 137, London 1987.
- Hilsted, J., Richter, E.A., Madsbad, S., Tronier, B., Christensen, N.J., Hildebrandt, P., Damkjær, M., Galbo, H.: Metabolic and cardiovascular responses to epinephrine in diabetic autonomic neuropathy. *New England Journal of Medicine* 317, s. 421-26, USA 1987.
- Jaszczak, P., Sejrsen, P., Sørensen, P.R.: Skin blood flow measured by  $^{133}\text{Xe}$  washout and by heat washout during skin  $\text{P}_{\text{O}_2}$  measurement. *Continuous Transcutaneous Monitoring '83rd. International Symposium*, s.1, Zürich 1987.
- , Sejrsen, P.: Oxygen tension and consumption measured by a TC- $\text{P}_{\text{O}_2}$  electrode on heated skin before and after epidermal stripping. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 31, s. 362-369, København 1987.
- Jensen, D.V., Andersen, K.B., Wagner, G.: Prostaglandins in the menstrual cycle of women. *Danish Medical Bulletin* 34 (No. 3), s. 178-82, København 1987.
- Kjør, M., Farrell, P.A., Christensen, N.J., Galbo, H.: Increased epinephrine response and inaccurate glucoregulation in exercising athletes. *J. Appl. Physiol.* 61 (5), s. 1693-1700, Bethesda, USA 1986.
- Kjør, M., Hollenbeck, C.B., Hewitt, B.F., Galbo, H., Haskell, W., Reaven, G.M.: Postexercise insulin insensitivity in non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) in response to maximal dynamic exercise. *Proc. of 1. Eur. Congress on Endocrinology*, C. Christiansen et al, s. 14-440, Denmark 1987.
- , Secher, N.H., Fernandes, A., Galbo, H., Thomas, S., Mitchell, J.H.: Influence of sensory nerve blockade on cardiovascular responses to dynamic exercise in humans. *Int. J. Sports Sci. Polish Physiol. Soc. (udg.)*, s. A27-A28, Basel 1987.
- , Galbo, H.: Physical training and the capacity to secrete epinephrine. *Advances in Myochemistry*, G. Benzi, s. 464-65, London, Paris 1987.
- , Secher, N.H., Galbo, H.: Physical stress and catecholamine release. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism Vol. 1, No. 2*, s. 279-298, England 1987.
- , Secher, N.H., Bach, F.W., Galbo, H.: Role of motor center activity for hormonal changes and substrate mobilization in humans. *American Journal of Physiology* 253, 22, s. R687-95, USA 1987.
- Kruse, P., Paulev, P., Jordal, R., Nielsen, U.: Jern og arbejdskapacitet. *Therapia Hässle* 1, s. 2-5, København 1987.
- Midtgård, U., Hales, J.R.S., Fawcett, A.A., Sejrsen, P.: Skin blood flow in sheep: comparison of Xenon-133 washout and radioactive microsphere techniques. *Journal of Applied Physiology* 63(3), s. 962-68, USA 1987.
- Mikines, K.J., Dela, F., Sonne, B., Farrell, P.A., Richter, E.A., Galbo, H.: Insulin action and secretion in man: Effects of different levels of physical activity. *Canadian Journal of Sport Science* 12, s. 113-16, Canada 1987.
- Ottesen, B., Pedersen, B.L., Wagner, G., et al: Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) provokes vaginal lubrication in normal women. *Peptides* 8, s. 797-800, New York, USA 1987.
- Paulev, P., Jordal, R., Thorbøll, J.: Jernmangel under graviditet og laktation. *Therapia Hässle* 5, s. 10-13, København 1987.
- Ploug, T., Galbo, H., Vinten, J., Jørgensen, M., Richter, E.A.: Kinetics of glucose transport in rat muscle: effects of insulin and contractions. *American Journal of Physiology* 253, s. E12-E20, USA 1987.
- Sonne, B., Mikines, K.J., Galbo, H.: Glucose turnover in 48-h-fasted running rats. *Am. J. Physiol.* 252, s. R587-93, USA 1987.
- , Galbo, H.: Carbohydrate metabolism in fructose-fed and food-restricted running rats. *J. Appl. Physiol.* 61, s. 1457-66, USA 1986.
- Wagner, G.: The influence of oestrogen on vaginal physiology-symptomatology of oestrogen deprived women. *Bagsværd* 1987, 87 s. + 13 s.
- , Données récentes sur la physiologie et la pharmacologie de l'érection. *Paris* 1987, 121 + 10 s.
- , Gerstenberg, T.: Intracavernosal injection of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) does not induce erection in man per se. *World Journal of Urology* 5, s. 171-77, Heidelberg, Vesttyskland 1987.
- , Impotens. *Kirurgisk Kompendium*, T. Hald, F. Stadil (red.), s. 1626-37, København 1987.
- , Reproduktionsfysiologi. *Fysiologi* 3, L. Garby, N. A. Thorn (red.), s. 376-408, København 1987.
- , Wabrek, A.: Vaginal penetration pressure: a parameter in impotence diagnosis? *World Journal of Urology* 4, s. 250-51, Heidelberg 1986.
- , Erección peneal provocada por vibración e inyección intrapeneal. *Revista Latinoamericana de Sexología Vol. 1, No. 2*, s. 151-61, Cali, Columbia 1986.

Jørgen Vinten



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

### Stab:

Afdelingsleder, lektor Poul-Erik Paulev.

En række gæteforskere har deltaget i forskningsarbejder. Det drejer sig om forskere fra andre institutter, om videnskabeligt interesserede studenter, samt en elektroingeniør og en PC-ekspert.

Desuden har Bachelor of Science, Kirsten McCord, medvirket til EDB-arbejdet.

### Forskningsvirksomhed:

Muskelaktivitet af forskellig type samt forskellige former for vejrholdning (apnoe) med eller uden ned-sænkning af kroppen i vand har været anvendt til at udløse respiratoriske og kardiovaskulære reaktioner. Disse reaktioners samspil reguleres af kontrolsystemer i hjernen og i hjernestammen. I disse regioner er vi blevet opmærksomme på nogle blod- hjerne- barriere-frie områder, der forekommer af særlig interesse.

1. Et projekt vedrørende kontrolmekanismer under svømning, dykning og vejrholdning er færdiggjort i samarbejde med japanske kolleger.

2. Et andet projekt vedrørende kontrolmekanismer under ergometer-cykling skal afsluttes under mit ophold i Tokyo sidst i 1987. Nye delprojekter i dette projekt er aftalt til 1988 og 1989, hvor jeg også skal til Japan og udføre nye målinger. Det drejer sig om samarbejde med professorerne Y. Honda og Y. Sakakibara, Chiba Universitet, og professor Y. Miyamoto i Yonezawa.

3. Et projekt vedrørende blodets strømningsforhold hos hvaler under dykning. I projekteringsfasen døde projektets ophavsmand pludseligt under et arbejdsophold i udlandet. Folmer Elling, Rigshospitalet, og jeg har sendt en rapport til publikation i samråd med kolleger til professor Kjell Johansen i Århus samt udenlandske kolleger. Vi fandt ingen nævneværdige afvigelser mellem blodets strømningsforhold i hvalhjerter og i menneskehjerter – ej heller vedrørende »genvejs« eller shunt strømning.

4. Et projekt vedrørende betaendorfiner frigjort sammen med ACTH under muskelaktivitet (løbekonkurrence) er færdiggjort sammen med F. Bach, M. Fenger, R. Jordal, P. Kruse og J. Thorbøll. Betaendorfiner spiller tilsyneladende en forberedende rolle for andre hormoner funktion under arbejde.

5. En mangeårig interesse for organismens jernbalance dyrket i samarbejde med overlæge, dr.med. Robert Jordal, KAS Gentofte, er i år resulteret i nogle artikler

sammen med en gruppe yngre forskere: Ove Juul Nielsen, Peter Kruse, Ulla Nielsen, Jens Thorbøll og Niels Vejlsstrup.

### Redaktionsvirksomhed:

Som tidligere år har jeg fungeret som referent for forskellige amerikanske og skandinaviske tidsskrifter.

### Publikationer:

Kruse, P., Paulev, P., Jordal, R., Nielsen, U.: Jern og arbejdskapacitet. *Therapia Hässle* 1, s. 2-5, København 1987.

Paulev, P., Jordal, R., Thorbøll, J.: Jernmangel under graviditet og laktation. *Therapia Hässle* 5, s. 10-13, København 1987.

–, Thale, M.: Ninth international symposium on underwater and hyperbaric physiology. *Ugeskrift For Læger* s. 27, København 1987.

–, Jordal, R., Juul, Nielsen, O.: Anæmi og infektionstilstande. *Anemia of Chronic Disorders (ACD)*. *Therapia Hässle* 4, s. 9-10, København 1987.

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 flyttede man til lokalerne i Panum-instituttets 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.

Kandidatstipendiat: 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:

Instituttets hovedforskningsområde er regulationsfunktioner, udøvet af signalstoffer af polypeptidnatur, især a) sådanne hormoner (ekstracellulære signalpeptider) som frigøres fra hjernens hypothalamus eller fra mavetarmkanalen og b) intracellulære signalpepti-



der, der er reguleret af calcium-ioner. Man studerer for hormonernes vedkommende, hvorledes stoffernes dannelse sker, herunder omdannelse af hormonforstadier til mindre molekyler, samt regulation heraf og på intracellulært niveau selve frigørelsen i nerveenderne (stimulus-sekretionskobling). I disse sidste processer indgår intracellulære signalstoffer af peptid- og anden natur. For visse hormoner eller analoge heraf undersøges yderligere disses cirkulerende tilstandsform, deres omsætning og virkninger (virkningsmekanisme) under forskellige forhold. En række af instituttets medarbejdere deltager sammen med kolleger, bl.a. ved Rigshospitalet og Bispebjerg Hospital, i Centret for Neuropeptider under regeringens bioteknologiprogram.

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 aktiviteter.

### *1. Regulation af intracellulær færdiggørelse af regulatoriske peptider samt mekanismerne ved frigørelse af dem*

Det antidiuretiske neurohormon (vasopressin), et af de længst kendte regulatoriske peptider, anvendes som model. Det syntetiseres som et højmolekylært forstadium i hypothalamiske 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. Forskergruppen, der ledes af professor N. A. Thorn, indgår som en del af det bioteknologiske center for neuropeptider, hvis leder også er N. A. Thorn.

### *1.1 Regulation af posttranslatorisk færdiggørelse («processing») af regulatoriske peptider*

Det såkaldte amideringsenzym spiller en væsentlig rolle i den sidste af en række delprocesser i færdiggørelsen. Vi har vist, at kobberioner (og andre ioner) er lokaliseret til vigtige subcellulære områder, hvor færdiggørelsen sker. Dette gælder både for pars neuralis og pars intermedia af hypofysen. Ascorbinsyre er en vigtig co-faktor for amideringsenzymet. Vi har udført en lang række forsøg til karakterisering af ascorbinsyres (og dehydroascorbinsyres) transport over plasmamembran og sekretkornmembran i pars neuralis og pars intermedia af hypofysen samt binyremarv og ø-celler fra pancreas. Størst interesse knytter sig til transporten over plasmamembranen, da den synes at være reguleret af binyrebark- og skjoldbruskkirtelhormoner og er påvirkelig af alkohol. Vi har undersøgt

forskellige muligheder for mekanismer ved denne regulation (O. Farver, Danmarks farmaceutiske Højskole, stud.med. C. Jeppesen, stud.med. Fl. Nielsen, N. A. Thorn, A. Zhou).

### *1.2 Proteinkinaser betydning i frigørelsesmekanisme*

Der er udført en række eksperimenter over polyaminers interferens med stimuleret frigørelse af vasopressin. Mekanismerne undersøges nærmere ud fra Hedeskov og medarbejders hypotese om, at polyaminer kan hæmme proteinkinaseaktivitet (Stud. med. Mogens Krøigaard, N. A. Thorn).

### *1.3 Forekomst af forskellige neuropeptider i sekretkorn fra neurohypofysen hos køer*

Der er påvist, at sådanne oxytocin og vasopressinholdige sekretkorn tillige indeholder små mængder af VIP og et neurotensin-lignende stof (Prof. Kitabgi, Nice, overlæge Fahrenkrug, Bispebjerg Hospital, samt B. Bardrum, N. A. Thorn).

### *1.4 Optagelse af encephaliner til neurosekretosomer fra koens neurohypofyse*

Ovennævnte fund af flere regulatoriske peptider i samme nerveender rejser spørgsmålet, om de (også) kan optages til nerveenderne fra blodet. I en serie eksperimenter har vi påvist, at en nedbrydningsresistent encephalinanalog optages til sådanne isolerede nerveender. Mekanismerne herved undersøges nærmere (stud.med. Anders Juul, N. A. Thorn).

### *2. Regulation af vasopressinfrigørelse fra neurohypofysen på de neurosekretoriske terminalers niveau*

Vi benytter neurohypofysen som et presynaptisk modelsystem til studier over mekanismer der regulerer frigørelsen af peptider fra neuroner. Vores interesse er koncentreret omkring receptorerne, second-messengers og  $\text{Ca}^{2+}$ -kanalernes rolle.

2.1 Den farmakologiske karakterisering af dopamin D-2 receptoren i samarbejde med P. H. Andersen (NOVO Industri A/S) er afsluttet (arbejdet indsendt til J. Neurochem.). Udover den endelige påvisning af karakterisering af D-2 receptorer i neurohypofysen renset for tilgrænsede pars intermediaæv har vi påvist tilstedeværelsen af serotonin (5-HT), type 2 receptorer (S. Zolnierowicz, K. Allesøe, S. Sprechelsen, M. Treiman).

2.2 Med stud.scient. K. Allesøe har vi i forsøg in vitro påvist en stimulerende effekt af dopamin på frigørelsen af vasopressin. Nærmere kortlægning af de involverede receptorer forestår.

Vi har ligeledes med K. Allesøe vist at modulationen af vasopressinfrigørelsen gennem cAMP-systemet er stærkt afhængig af stimulationsomstændighederne. Aktivering af cAMP-systemet kan enten fremme eller



hæmme vasopressinfrigørelsen, og retningen af modulation bestemmes af stimulationens elektriske parametre (Disse resultater er præsenteret ved Society for Neuroscience Meeting, New Orleans, nov. 1987) (K. Allesøe, M. Treiman).

2.3 Vi er nu igang med at teste en hypotese om de mekanismer, der kunne ligge til grund for den ovennævnte bifasiske effekt af cAMP-systemet på vasopressinfrigørelsen. Hypotesen bygger på et samspil mellem cAMP-systemet og intracellulært  $\text{Ca}^{2+}$  (bl.a. regulation af  $\text{Ca}^{2+}$ -kanaler) (S. Sprechelsen, K. Lollike, K. Bjarnarsson, M. Treiman).

2.4 M. Treimans laboratorium er indgået i det nyetablerede Biotechnologiske Forskningscenter for Neuropeptider (S. Sprechelsen, K. Lollike, K. Bjarnarsson, S. Zolnierowicz, M. Treiman).

### 3. Perifere effekter af oxytocin og vasopressin

#### 3.1 Oxytocins virkning på livmodermuskulens celler

Vi har tidligere påvist at kontinuerlig infusion af oxytocin til rotter fører til en nedregulering af antallet af specifikke oxytocin-receptorer i livmodermusklen (myometriet). I fortsættelse heraf har det vist sig, at oxytocin-infusion også fører til nedregulering af andre peptid-receptorer i myometriet, f.eks. for bradykinin, skønt oxytocin ikke bindes til disse receptorer. Den molekylære mekanisme for dette søges nu udredt. I et andet studie har vi undersøgt bindingen af vasopressin til myometriet og resultaterne viser, at dette peptid binder sig til de samme receptorer, som binder oxytocin (H. Vilhardt, A. Atke, T. Engstrøm).

#### 3.2 Vasopressins effekt på koagulationssystemet

Vasopressin og visse analoger heraf øger koagulationsfaktor VIII i blodet. Med ubedøvede hunde som forsøgsdyr har vi vist at forhøjelsen af faktor VIII i plasma efter stimulation med analogen DDAVP følger et bifasisk mønster, som er forskelligt fra det humane respons. Andre dyrearter søges nu inddraget i undersøgelsen (H. Vilhardt).

#### 3.3 Døgnrytmen for vasopressin i cerebrospinalvæske

I samarbejde med P. Soelberg Sørensen og medarbejdere på Rigshospitalet undersøgtes koncentrationen af oxytocin og vasopressin i cerebrospinalvæsken hos patienter med hydrocephalus. Generelt fandtes koncentrationerne at være højere om dagen og lavere om natten (H. Vilhardt).

#### 3.4 Vasopressins virkning på hypofysens forløp

Sammen med adjunkt T. Særmark på Proteinlaboratoriet påvist på dyrkede celler fra hypofysens forløp at vasopressin-receptorerne internaliseres i forbindelse med stimulation af cellerne med vasopressin og

CRF og at denne internalisering er receptor-specifik (T. Særmark, H. Vilhardt).

#### 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 afprøve metoden til bestemmelse af plasmas fedtsyrebindingskapacitet er fortsat i det forløbne år, og fedtsyre-koncentration og bindingskapacitet undersøges nu hos patienter med og uden tendens til sukkersyge (J. Madsen, A. Astrup, J. Bülow, A. Hartkopp).

#### 4.2 Lokal iltmangels betydning for udviklingen af mavesår

I en tidligere forsøgsrække blev det på grise vist, at stigning i plasmakoncentrationen af frie fede syrer medførte et samtidigt fald i ventrikelgennemblodningen og i ventriklens slimhindepotential. Denne sammenhæng mellem gennemblødning og slimhindepotential er i en forsøgsrække på hunde nærmere belyst under kortvarig ischæmi, langvarig ischæmi samt under hypoxi (L. Højgaard, J. Bülow, J. Madsen).

#### 4.3 Undersøgelser over lokalisation og mekanisme ved non shivering thermogenese samt dens terapeutiske anvendelighed

4.3.1 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 efter kraftig affedning af de pågældende patienter, et forhold der er i overensstemmelse med den teori, at en defekt fødeinduceret thermogenese kan være af patogenetisk betydning for udviklingen af fedme. I forlængelse heraf søges den kvantitative betydning af den katecholamin inducerede ekstra oxygenoptagelse i skeletmuskulaturen efter fødeindtagelse nærmere klarlagt. Dette foregår i en forsøgsrække på normale personer, hvor helkrops- og muskeliltoptagelse efter et kulhydratrigt måltid bestemmes med og uden samtidig  $\beta$ -adrenerg blokade (L. Simonsen, A. Astrup, J. Bülow, N. J. Christensen, J. Madsen).



4.3.2 Undersøgelser over hvorvidt vægtstigningen under behandling med epilepsimidlet Valprost kan skyldes ændringer i basalstofskifte og glukose-induceret termogenese fortsættes (L. Gram, A. Astrup, T. Andersen, N. J. Christensen, J. Madsen).

4.3.3 Efedrin og koffein anvendes hensigtsmæssigt kombineret i fedmebehandlingen, da efedrin stimulerer stofskiftet, men hæmmer lipolysen, en hæmning der modvirkes af koffeinet. Ved en kontrolleret klinisk undersøgelse er det optimale forhold mellem de to komponenter bestemt. Kombinationen er i samarbejde med Hvidovre Hospital under klinisk afprøvning på 180 fede patienter i et dobbelt-blindt, placebo kontrolleret design (A. Alstrup, L. Breum, stud.med. S. Taubro, J. Madsen).

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

#### 4.4 Glukose inducerede ændringer i fedtvævs gennemblødningen

I forlængelse af bestemmelser af Xenons fordelingskoeficient i subcutane fedtdepoter og i perirenalt fedt undersøges den glukose-inducerede gennemblødningsændring i forskellige fedtdepoter hos patienter med forskellige fedttyper (J. Bülow, L. Simonsen, J. Madsen, A. Astrup).

#### 4.5 Dykkermedicin

4.5.1 Dekompressionssyge efter dykning med ånding af luft kan i nogle tilfælde, hvor sædvanlig behandling er uden effekt, bedres under ånding af He-02. Det er på dekompressionssyge rotter vist, at N<sub>2</sub>-bobler i dyrenes bugfedt i timerne efter dekompressionen vokser under ånding af luft og i en del tilfælde under ånding af ilt, mens de i alle tilfælde svinder hurtigt under ånding af He-02 (O. Hyldegaard, J. Madsen).

4.5.2 J. Madsen deltager i Søværnets dykkermedicinske arbejdsgruppe og har ydet konsulenttjeneste for Mærsk Olie & Gas samt undervist søværnets og flyvevåbnets læger i dykkermedicin.

#### 5.1 Peptider i den nervøse og parakrine styring af mave-tarmskanalens 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 overfor »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 frigørelse 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-existerer med noradrenalin i sympatiske nerver; galanin, nyopdaget neuropeptid. Endvidere arbejder vi med 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, Med.anat.Inst. B).

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

Ved hjælp af isolerede perfunderede organer med intakt autonom nerveforsyning undersøger vi frigørelse 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 gastrin-sekretionen fra antrum; at GRP-nerver også deltager i styringen af den antrale somatostatinsekretion; at cholecystokinin-sekretionen fra duodenum i en vis udstrækning er nervøst styret, og at både cholinerge og GRP-holdige duodenale nerver deltager i denne styring; at neurotensin-sekretion fra ileum dels finder sted som sekretion af intakt neurotensin (og ikke som det i venøst plasma forekommende N-terminale fragment, som derfor må være dannet udenfor det sekretoriske organ), og dels styres af GRP-holdige nerver; at GRP nerver medvirker ved den vagalt udløste enzymsekretion fra pankreas; at GRP nerver medvirker, sammen med cholinerge nerver i styringen af pepsin-sekretionen fra ventriklen, både hos rotter og svin; at NPY frigøres fra intrapankreatiske nerver ved stimulation af både sympatiske og parasympatiske nerver, og kan lokaliseres til de tilsvarende intrapankreatiske neuroner; at GRP også har virkninger på den hypothalamo-hypofysio-adrenale akse; at GRP, NPY og VIP findes i hidtil upåagtede subserøse ganglier i omentum minus; at peptiderne GRP og oxyntomodulin udøver deres virkninger på parietalcellerne uden at der kan påvises receptorer på disse; at galanin findes udbredt i hele



mavetarmkanalen fra svin, men især i de muskulære lag, hvor det har potente motoriske virkninger; at galanin meget potent indvirker på hormon-sekretionen fra pankreasøerne (J. J. Holst, S. Knudsen, Jesper Holst-Petersen, S. Sheikh, T. Messell, T. Skak-Nielsen, H. Harling, O. Vagn Nielsen, S. L. Jensen).

### 5.2 Den fysiologiske betydning af »intervenerende peptid-sekvenser« (restpeptider i hormonforstadier)

Det er vist, at de regulatoriske peptider i organismen syntetiseres via højmolekylære forstadier, de såkaldte (pre)propeptider, hvorfra de senere afspaltes. 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 peptid-indholdet i ekstrakter af de forskellige væv. Ved passende analyse af ekstrakterne (forskellige former for kromatografi inklusive højtryksvæskerkromatografi (HPLC) med efterfølgende sekvens-analyse) kan vi også belyse den kemiske struktur af de rent faktisk forekommende peptider. Ved hjælp af analyserne undersøges den mulige sekretion af de identificerede peptider fra egnede fysiologiske modeller, f.eks. 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 herigennem lykkedes at identificere samtlige produkter af glucagon-genet hos svin. Forstadiet, som også dannes i tarmen (tarm-glucagon), bliver behandlet forskelligt i pankreas og tarm (såkaldt differentiell processing). Fra tarmen frigøres 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 potent fremmer af insulinsekretion og en potent hæmmer af syresekretion. Vi har endvidere fundet receptorer for GLP-1 på insulin-producerende RIN-celler. Vi har også kortlagt forholdene hos mennesket og fundet de samme former. Det naturlige GLP-1 frigøres i forbindelse med måltidsindtagelse, og er derfor formentlig en fysiologisk regulator af insulinsekretion og syre-

sekretion. Det naturlige GLP-2 har samme størrelse som det ud fra genet forudsagte; men det porcine afviger for 4 aminosyres vedkommende fra det humane prohormon. En undersøgelse af effekterne af naturlige 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 svine-tarm og vi har bestemt dets sekvens. Det secerneret også fra menneskets tarmslimhinde, og effekten af syntetisk spacer-peptid 2 er ved at blive undersøgt. Fra pankreas frigøres 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 prosomatostatins 63-77, prosomatostatin 63-80, prosomatostatin 1-77, og endelig et peptid på omkring 40 aminosyrer, som ender med 63-77 sekvensen. I pankreas findes imidlertid et andet mønster, som nu også er kortlagt. Sekretionen af den pancreatiske former stimuleres af beta<sub>1</sub>-agonister.

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 interessant, fordi GRP dannes i store mængder i visse lungetumorer, hvor det fungerer som autokrin vækstfaktor. Med analyse for forstadieresten har vi kunnet vise, at denne forekommer i høje koncentrationer i både tumorceller i kultur og i plasma fra patienter med små-cellet lungecarcinom. Analysen kan derfor anvendes til screening for denne cancerform, eftersom forhøjede koncentrationer ikke ses hos normale, hos patienter med anden lungesygdom eller andre maligne sygdomme i lungerne (J. J. Holst, F. G. A. Baldissera, C. Ørskov, T. Buhl, S. Knuhtsen, T. Skak Nielsen, O. Vagn Nielsen, RH, L. Bjørnskov).

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

Vi har i årets løb fortsat og uddybet vore studier af neuroendokrine mekanismer bag frigørelsen af hormoner og neuropeptider fra nerveceller i hypothalamus området af storhjernens og hypofysekiertlen. Undersøgelserne, der hovedsageligt udføres på rotter, centrerer sig især om at belyse de cellulære og molekylære mekanismer, som er involveret i den neurotransmitter-inducerede frigørelse.

#### 6.1 Histaminerg regulation af hypothalamus- og hypofyse hormon sekretionen

Histamin (HA), der fungerer som neurotransmitter i centralnervesystemet (CNS), synes at spille en rolle for regulationen af en række hypofysehormoner. Vi har således fundet, at HA stimulerer sekretionen af prolaktin (PRL), ACTH og  $\beta$ -endorphin ( $\beta$ -END) fra



hypofysen samt den perifere frigørelse af katekolaminer (adrenalin, noradrenalin og dopamin) og renin – primært via aktivering af specifikke histamin  $H_2$ -receptorer. Endvidere har vi fundet, at HA har væsentlig betydning for stress-induceret frigørelse af disse hormoner og har nu underbygget disse fund med studier, der viser, at hæmning af den hypothalamiske HA syntese nedsætter hormonresponsen på immobiliserings- og æterstress, mens hæmning af HA nedbrydningen øger dette.

Vore undersøgelser tyder på, at HA udøver i hvert fald sin PRL-frigørende effekt gennem påvirkning af dopaminerge og serotoninerge nervebaner i hypothalamus, men også andre hypothalamiske neuronsystemer og faktorer synes involveret. Vi har bl.a. fundet, at vasopressin, der stimuleres af HA, deltager i medieringen af den HA stimulerede PRL sekretion, mens cholinerge neuroner ikke synes involveret.

Ved kromatografiske studier af plasma har vi fundet, at HA stimulerer såvel  $\beta$ -END som  $\beta$ -lipotropin ( $\beta$ -LPH), der er et forstadie molekyle for  $\beta$ -END. Vi undersøger nu, om HA påvirker sekretionen af disse peptider fra både hypofyse for- og mellemlap samt om HA har indflydelse på spaltningen af propeptidet pro-opiomelanocortin (POMC) – det fælles modermolekyle for  $\beta$ -END,  $\beta$ -LPT, ACTH og alfa-melanocyt stimulerende hormon (alfa-MSH). Andre af vore undersøgelser tyder på, at den HA-inducerede frigørelse af ACTH sker via aktivering af corticotropin releasing hormon (CRH) og vasopressin fra hypothalamus, idet antisera mod disse neuropeptider blokerer ACTH responsen på HA (U. Knigge, S. Matzen, A. Kjør, F. W. Bach, I. Sleimann, J. Warberg).

### 6.2 Betydningen af gastrin releasing peptide (GRP) for den neuroendokrine regulation af pro-opiomelanocortin (POMC)-deriverede peptider (ACTH, $\beta$ -END, $\beta$ -LPH og alfa-MSH)

Hos mennesker fremkalder GRP en frigørelse af ACTH og  $\beta$ -END. I foreløbige undersøgelser udført på rotter har vi fundet, at GRP infunderet i hjernens hulrum (intracerebroventrikulært) stimulerer ACTH sekretionen dosisafhængigt. Videre undersøgelser af virkningssted og virkningsmekanisme samt betydningen af CRH og vasopressin for denne stimulation er under udførelse (L. Olsen, U. Knigge, F. W. Bach, J. Warberg).

### 6.3 Neuroendokrine rytmer belyst ved prostaglandin-induceret frigørelse af hypothalamus- og hypofysehormoner

En række biologiske fænomener udviser rytmiske svingninger, som ofte skyldes ændringer i neuroendokrine processer. Vi har tidligere påvist en lysafhængig døgn- og østruscyklus variation i prostaglandin  $E_2$

( $PGE_2$ )-induceret frigørelse af LH og PRL, og vi benytter nu denne model til belysning af neuroendokrine kontrolmekanismer involveret i biologiske rytmer.

Ved afkortning af den daglige lyspåvirkning (fotoperioden) fra 12 til 10 timer øges LH responsen på  $PGE_2$  kraftigt, og vi er i gang med at undersøge, om denne effekt formidles gennem et samspil mellem afferente impulser i synsnerverne (nn. optici) og corpus pineale (et lysfølsomt hjernevedhæng). Disse undersøgelser udføres i samarbejde med lektor Morten Møller, Medicinsk-anatomisk Institut B. De foreløbige resultater viser, at hunrotter med læderede nn. optici udviser normale histologiske variationer i vaginalslimhinden gennem østrus cyklus. Resultater vedrørende virkningen af LH og PRL frigørelsen foreligger endnu ikke (I. Sleimann, J. Warberg).

### 6.4 Co-sekretion af neuropeptid Y (NPY) og katekolaminer under fødsels-stress

Under en fødsel udsættes såvel moder som barn for en stress påvirkning, hvilket kan vurderes ud fra stigningen i plasmakoncentrationen af katekolaminer, der reflekterer aktiviteten i det sympatoadrenerge system. I de senere år er det blevet klart, at neuropeptid Y (NPY, 36 aminosyrer), der oprindeligt blev isoleret fra hjernevæv, forekommer sammen med katekolaminer i sympatiske nerveterminaler og binyremarvens kromaffine celler, hvorfra det frigøres sammen med katekolaminer (co-sekretion).

Forholdet mellem katekolaminer og NPY i maternelt blod og blod fra navlesnorsvene og -arterier undersøges, og koncentrationerne relateres til pH i navlesnorsblod og Apgar score, til belysning af stress påvirkningen. Endvidere studeres indflydelsen af epiduralanalgesi på plasmakoncentrationen af katekolaminer og NPY. Undersøgelserne, hvis endelige resultater endnu ikke foreligger, udføres i samarbejde med Gynækologisk-obstetrisk Afdeling, Frederiksborg Amts Sygehus, Hillerød, samt cand.med. S. Sheikh, Laboratoriet for molekylær Endokrinologi, Rigshospitalet (S. Matzen, U. Knigge, J. Warberg).

### 6.5 Betydningen af histamin for hormonfrigørelsen hos mennesker udsat for tyngdestress

I humane forsøg efterprøves vore dyreeksperimentelle fund vedrørende histamins rolle i den stress-fremkaldte hormon frigørelse. Frivillige forsøgspersoner forbehandles med histamin  $H_1$ - eller  $H_2$ -receptorblokker (mepyramin resp. cimetidin) og udsættes for et veldefineret tyngdestress i form af vipning til  $50^\circ$  (hoved op) på vippeleje. Der foretages kontinuerlig registrering af EKG, hjerterefrekvens, arterielt blodtryk, centralt ventryk samt centralt blodvolumen (impedans cardiografi), og der udtages arterielle blodprøver til måling af katekolaminer, ACTH,  $\beta$ -END, PRL, kortisol, atrial natriuretisk peptid og plasma renin aktivitet. De eks-



perimentelle undersøgelser er stort set afsluttede, men der foreligger endnu ingen hormonomålinger (S. Matzen, U. Knigge, N. H. Secher, F. W. Bach, P. Bie, J. Warberg).

#### *Udgiervirksomhed:*

Professor N. A. Thorn er dansk redaktør af *Acta physiol. Scand.* og medlem af redaktionskomiteer for forskellige tidsskrifter.

J. J. Holst: medlem af redaktion af »Regulatory Peptides« og »Scandinavia Journal of Gastroenterology«.

#### *Gæster:*

An Zhou, M. S., Academia Sinica, Beijing, har arbejdet som gæsteforsker i professor Thorns laboratorium siden februar 1987.

#### *Kongresdeltagelse:*

N. A. Thorn: European Society for Clinical Investigation, Helsingør, marts. Nordisk forening for Fysiologi, Stockholm. nov.

Joop Madsen: European Undersea Biomedical Society, Palermo.

Jørgen Warberg: 3rd. Meeting of the European Neuroendocrine Association, London.

Andet: Officiel opponert ved 2 disputatser.

Hans Vilhardt: 2nd International Vasopressin Symposium, Vermont, USA.

J. J. Holst: Gæsteforelæsninger i Sendai og Tokyo, Japan; i Wiesbaden (årsmøde, Det tyske Selskab for intern medicin); i Ulm (Vesttyskland), Internationalt symposium om gastrectomi; i Marburg (Vesttyskland), v. Meilips-Universität. I Padva (Italien, Internationalt symposium om pancreatogen diabetes; i Rom (N. Y. Academy of Science, Kongres om »Bombesin«). København (1<sup>ste</sup> Europæiske Endokrinologi Kongres). Göttingen, Klinikum der Universität. Deltagelse i European Associate Society. Diabetes Kongress, Leipzig, DDR.

M. Treiman: Medarrangør af Alfred Benzon Symposium 25, København 21.06.-25.06.87. »Molecular Mechanisms of Secretion«. Medredaktør af symposiebogen af samme titel.

Inviterede foredrag: 1. Alfred Benzon Symposium 25: »Dopamine receptors in the posterior pituitary gland«.

2. Albert Einstein College of Medicine, New York, 24.11.1987. »Regulation of Vasopressin release from the neurohypophysis at the level of secretory terminals«. Kongresdeltagelse: Præsentation af resultater ved 17th Society for Neuroscience Meeting, New Orleans, 16.-21.11.1987. Andet: Vejleder ved afsluttende specialarbejde for stud.scient. Karen Allesøe.

#### *Publikationer:*

Allesøe, K., Treiman, M.: Forskolin increases the effi-

ciency of electrical stimulation of vasopressin release from rat neurohypophysis in vitro. *Society Neuroscience Abstracts*, Vol. 13, Part 2, Society for Neuroscience (eds), s. 1348, Washington, D. C. 1987.

Astrup, A., Andersen, T., Henriksen, O., Christensen, N.J., Bülow, J., Madsen, J., Quaade, F.: Impaired glucose-induced thermogenesis in skeletal muscle in obesity. The role of the sympathoadrenal system. *International Journal of Obesity* 11, s. 51-66, London 1987.

Astrup, A., Bülow, J., Madsen, J., Christensen, N.J., Andersen, T., Quaade, F.: Brown fat has no important thermogenic capacity in adult man. *International Journal of Obesity* 11, suppl.2, s. 32, London 1987.

Atke, A., Vilhardt, H.: Uterotonic activity and myometrial receptor affinity of 1-deamino-1-carba-2-tyrosine (O-methyl)-oxytocin. *Acta Endocrinologica* 115, s. 155-60, København 1987.

-, Vilhardt, H.: Partial characterization of divalent cation-stimulated ATPase activity of rat myometrial plasma membranes. *Acta Physiologica Scandinavica* 129, s. 18A, Oxford 1987.

Bülow, J., Astrup, A., Christensen, N.J.: Blood flow in skin, subcutaneous adipose tissue and skeletal muscle in the forearm of normal man during an oral glucose load. *Acta Physiol. Scand.* 130, s. 657-61, Oxford 1987.

-, Jelnes, R., Astrup, A., Madsen, J., Vilmann, P.: Tissue/blood partition coefficients for xenon in various adipose tissue depots in man. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 47, s. 1-3, Oxford 1987.

-, Lipid mobilization in exercise. *Can. J. Appl. Sports Sci.* 12, Suppl. 1, s. 1175-95, Toronto, Canada 1987.

-, Madsen, J.: Dog subcutaneous adipose tissue blood flow during exercise after surgical denervation. *Acta Physiol. Scand.* 128, s. 471-74, Oxford 1986.

Bach, F.W., Knigge, U., Warberg, J.: The inhibition of stress-induced  $\beta$ -endorphin secretion by histamine receptor antagonists. *Anesthesiology* 67, s. 605, England 1987.

Bie, P.: Ateriale natriuretiske peptider. *Ugeskrift for Læger* 148, s. 95, København 1986.

-, Secher, N.H., Astrup, A., Warberg, J.: Cardiovascular and endocrine responses to tilt and Vasopressin infusion in man. *Amer. J. Physiol.* 251, s. 742-48, 1986.

Cantor, P., Holst, J.J., Knuhtsen, S., Nielsen, O.V., Rehfeld, J.F.: Effect of neuroactive agents on cholecystokinin release from the isolated, perfused porcine duodenum. *Acta Physiologica Scandinavica* 130, s. 627-32, Stockholm 1987.

-, Holst, J.J., Knuhtsen, S., Rehfeld, J.F.: The effect of vagal stimulation on the release of cholecystoki-



- nin in anaesthetized pigs. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* Vol. 21, s. 1069-72, Oslo 1986.
- Emmeluth, C., Johannessen, A.C., Bie, P., Eiken, P.: Effects of atrial natriuretic peptide and furosemide in conscious dogs. *Proc. Soc. Exptl. Med. Biol* 186, s. 103-12, 1987.
- Engström, T., Atke, A., Vilhardt, H.: Prostaglandins do not influence myometrial receptor binding of  $^3\text{H}$  oxytocin. *Acta Physiologica Scandinavica* 129, s. 35A, Oxford, England 1987.
- Falch, J., Vilhardt, H.: Effect of vasopressin analogues on plasma concentrations of factor VIII in man. *Journal of Physiology* 390, s. 236, London 1987.
- Hansen, J.E., Bie, P.: Dynamics of the transcapillary fluid and plasma Protein Exchange. *Proc. of 2nd Eur. Simulation Congress* s. 146-50, 1986.
- Henriksen, J.H., Schütten, H.J., Bendtsen, F., Warberg, J.: Circulating atrial natriuretic peptide (ANP) and central blood volume (CBV) in cirrhosis. *Liver* 6, s. 361-68, England 1986.
- Holst, J.J.: Enteroglucagon. Current trends in gastroenterology. I. Peptide hormones of the gut, M. Jablonska (ed.), s. 85-113, Prag 1987.
- Holst, J.J., Knuhtsen, S., Ørskov, C., Skak-Nielsen, T., Seier-Poulsen, S., Jensen, S.L., Nielsen, O.V.: GRP-nerves in pig antrum: role of GRP in vagal control of gastrin secretion. *American Journal of Physiology* 253, s. G643-50, Baltimore 1987.
- : Peptidergic innervation of the langerhans organ. *Frontiers in Hormone Research* 16, s. 15-20, Basel 1987.
- , Fahrenkrug, J., Knuhtsen, S., Jensen, S.L., Nielsen, O.V., Lundberg, J.: VIP and PHI in the pig pancreas: co-existence, co-release, and co-operative effects. *American Journal of Physiology* 252, s. G182-90, USA 1987.
- , Ørskov, C., Schwartz, T.W.: Truncated glucagon-like peptide I, an insulin-releasing hormone from the distal gut. *FEBS letters* 211, s. 169-74, Amsterdam 1987.
- : Does the endocrine secretion of the pancreas exert a local control of the exocrine secretion? *Pancreas* 2, s. 613-19, New York 1987.
- , Knuhtsen, S., Ørskov, C., Skak-Nielsen, T., Seier-Poulsen, S., Nielsen, O.V.: GRP-producing nerves control antral somatostatin and gastrin secretion in pigs. *American Journal of Physiology* 253, s. G767-75, Baltimore 1987.
- : Nye hormoner fra de gamle hormoners forstadier. *Årsskrift, Novo's Fond* 1986, s. 18-25, Bagsværd 1987.
- , Ørskov, C., Buhl, T., Schwartz, T.W., Kofod, H., Thim, L., Olsen, J., Seier-Poulsen, S.: Naturally occurring products of the glucagon/glicentin precursor. *Highlights on Endocrinology*, Claus Christiansen, B. Juel Riis, s. 181-86, København 1987.
- : Nervous control of insulin secretion: reflex and nerve stimulation experiments. *Proceedings of the XII International Diabetes Congress*, M. Ferrano-Rios, P. J. Lefebvre, s. 248-52, Amsterdam 1986.
- : Nervous control of insulin secretion: reflex and nerve stimulation experiments. *Proceedings of the XII International Diabetes Congress*, M. Ferrano-Rios, P. J. Lefebvre, s. 248-52, Amsterdam 1986.
- Hyldegaard, O., Madsen, J.: Influence of Heliox breathing on  $\text{N}_2$  bubbles in adipose tissue. *Proc. XI annual meeting of the European Undersea Biomedical Society* Vol. 11, s. 69-76, Palermo, Italien 1987.
- Irestedt, L., Thomassen, P., Vilhardt, H.: Hemostasis in cold-knife conization. Effects and side effects of glypressin, a long-acting analogue of lysine-vasopressin. *Acta obstetrica et gynecologica scandinavica* 65, s. 717-19, Stockholm 1986.
- Jensen, K.S., Secher, N.H., Rørsgaard, S., Warberg, J., Astrup, A., Christensen, N.J., Giese, J., Schwartz, T.W., Bie, P.: Kredsløbsregulation ved hypovolæmisk chock. *Ugeskrift for Læger* 38, s. 2383-7, København 1986.
- Jensen, S.L., Holst, J.J., Christiansen, L., Shoukhou-Amiri, M., Lorentsen, M., Beck, H., Jensen, H.: Effect of intragastric pH on antral gastrin and somatostatin release in anaesthetized, atropinized duodenal ulcer patients and controls. *Gut* 28, s. 206-09, London 1987.
- , Beck, H., Holst, J.J., Knuhtsen, S., Christiansen, L., Shoukhou-Amiri, M., Lorentsen, M., Jensen, H.: Altered concentrations of gastrin-releasing polypeptide and somatostatin in fundic and duodenal bulb mucosa of patients with duodenal ulcer disease. *American Journal of Gastroenterology* 82, s. 410-14, USA 1987.
- Johannessen, A.C., Schütten, H.J., Torp-Pedersen, C., Warberg, J., Bie, P.: Effects of synthetic human atrial natriuretic peptide (hANP) in conscious dogs. *Acta Physiol. Scand* 127, s. 449-54, 1986.
- Knigge, U., Matzen, S., Warberg, J.: Histaminergic mediation of the stress-induced release of prolactin in male rats. *Neuroendocrinology* 47, s. 68-74, Schweiz 1987.
- , Bang, P., Bach, F., Warberg, J.: Effect of estradiol on basal and restraint-stress induced secretion of catecholamines and pituitary hormones in ovariectomized rats. *Research on Gynecological Endocrinology*, A. B. Genazzani, A. Volpe, F. Facchinetti, s. 49-52, England 1987.
- , Matzen, S., Bach, F.W., Warberg, J.: Neuroendocrine control of ACTH and B-endorphin/B-lipotropin secretion in rats: involvement of histaminergic neurons. *J. Endocrinol. Invest* 10, suppl. 3, s. 42, Italien 1987.
- , Matzen, S., Warberg, J.: Effects of  $\text{H}_2$ -receptor antagonists on prolactin secretion: specificity and mediation of the response. *Acta Endocrinol* 115, s. 461-68, København 1987.



- Knigge, U., Holst, J.J., Knuhtsen, S., Bach, F., Bang, P.: Corticotropin releasing activity of gastrin releasing peptide in normal men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 65, s. 1291-95, 1987.
- Knuhtsen, S., Holst, J.J., Schwartz, T.W., Jensen, S.L., Nielsen, O.V.: The effect of Gastrin-Releasing Peptide on the endocrine pancreas. *Regulatory Peptides* 17, s. 269-76, Amsterdam 1987.
- , Holst, J.J., Skak-Nielsen, T., Baldissera, F.G.A., Poulsen, S.S., Jensen, S.L., Nielsen, O.V.: Gastrin releasing peptide in the porcine pancreas. *Gastroenterology* 92, s. 1153-58, USA 1987.
- Krarup, T., Holst, J.J., Madsbad, S.: The heterogeneity of immuno-reactive gastric inhibitory polypeptide in newly diagnosed type I (insulin-dependent) diabetics. *Acta Endocrinologica* 114, s. 74-83, København 1987.
- , Holst, J.J., Lindorff-Larsen, K., Madsbad, S.: Heterogeneity of IR-GIP in normal subjects and insulin-dependent diabetics. *Frontiers in Hormone Research* 16, s. 167-74, Basel 1987.
- Lauritzen, J.B., List, S., Madsen, J.: Dysbar osteonekrose. *Ugeskrift for Læger* 149/12, s. 771-73, København 1987.
- Loud, F.B., Holst, J.J., Rehfeld, J.F., Christiansen, J.D.: Inhibition of gastric acid secretion by glucagon during euglycemic, hypoglycemic and hypoglycemic clamps. *Digestive Diseases and Sciences* X, s. X, X 1987.
- Madsen, J., Bülow, J., Hartkopp, A., Larsen, O.G., Nielsen, N.E., Christensen, N.J., Astrup, A.: Thermogenic effect of ephedrine in skeletal muscle, heart and liver in the dog. *Acta Physiol. Scand.* 129, s. 50A, Oxford 1987.
- Matzen, S., Knigge, U., Warberg, J.: Involvement of central histaminergic neurons in the stress-induced increase in plasma renin activity. *J. Endocrinol. Invest.* 10, suppl. 3, s. 83, Italien 1987.
- , Knigge, U., Warberg, J.: Effect of anesthetics on the release of prolactin and LH: the importance of preanesthetic adaptation and the involvement of monoaminergic neurons. *Acta Endocrinol* 115, s. 528-36, København 1987.
- Mogensen, N., Særmærk, T., Vilhardt, H.: Endocytosis of the vasopressin receptor by anterior pituitary cells is increased by Corticotropin Releasing Factor (CRF). *Regulatory Peptides* 35, s. 552-62, New York 1987.
- Norsk, P., Bonde-Petersen, F., Warberg, J.: Plasma arginine vasopressin during carotid receptor stimulation in sitting man. *Acta Endocrinol* 114, s. 243-48, København 1987.
- Olesen, M., Holst, J.J., Sottimano, C., Nielsen, O.V.: Autonomic nervous control of fundic secretion of somatostatin and antral secretion of gastrin and somatostatin in pigs. *Digestion* 36, s. 24-35, 1987.
- Sander-Jensen, K., Bach, F.W., Schwartz, T.W., Mehlsen, J., Secher, N.H., Bie, P., Giese, J., Trap-Jensen, J., Warberg, J.: Progressive central hypovolemia in man - resulting in vasovagal syncope. *Clin. Physiol* 7, s. 231-42, 1987.
- , Secher, N.H., Astrup, A., Christensen, N.J., Giese, J., Schwartz, T.W., Warberg, J., Bie, P.: Hypotension induced by passive head-up tilt: endocrine and circulatory mechanisms. *Amer. J. Physiol* 251, s. R742-48, Bethesda, USA 1986.
- Sander-Jensen, K., Mehlsen, J., Stadeager, C., Christensen, N.J., Schwartz, T.W., Warberg, J., Bie, P.: Increased cholinergic activity during gravitation-induced presyncope in man. *The Physiologist* 30, s. 74, USA 1987.
- Schütten, H.J., Johannesen, A.C., Torp-Pedersen, C., Sander-Jensen, K., Bie, P., Warberg, J.: Central venous pressure - a physiological stimulus for secretion of atrial natriuretic peptide in humans. *Acta Physiol. Scand.* 131, s. 265-72, Oxford 1987.
- Schütten, H.J., Henriksen, J.M., Warberg, J.: Organ extraction of Atrial Natriuretic Peptide (ANP) in man. Significance of sampling site. *J. Clin. Physiol* 7, s. 125-32, 1987.
- Skak-Nielsen, T., Seier-Poulsen, S., Holst, J.J.: Immunohistochemical detection of ganglia in the rat stomach serosa containing GRP and VIP immunoreactive neurons. *Histochemistry* 87, s. 47-52, Berlin, Heidelberg 1987.
- , Holst, J.J., Baldissera, F.G.A., Seier-Poulsen, S.: Localization in the gastrointestinal tract of immunoreactive prosomatostatin. *Regulatory Peptides* 19, s. 183-96, Amsterdam 1987.
- Stenquist, B., Lind, T.V., Haglund, V., Holst, J.J., Olbe, L.: Do enkephalins participate in vagal activation of gastric acid secretion in man? *Regulatory Peptides* 17, s. 1-7, Amsterdam 1987.
- Særmærk, T., Mogensen, N., Vilhardt, H.: Corticotropin releasing factor (CRF) increases endocytosis of the vasopressin receptor in anterior pituitary cells. *Acta Physiologica Scandinavica* 129, s. 12A, Oxford 1987.
- Sørensen, P.S., Sørensen, E.B., Gjerris, F., Hammer, M., Vilhardt, H., Gjerris, A.: Diurnal variation of oxytocin and vasopressin in the cerebrospinal fluid of hydrocephalic patients. *Wissenschaftliche Zeitschrift Karl-Marx Univ. Leipzig, Math.-Naturwissenschaft.* 36, s. 152-55, Leipzig 1987.
- Thorn, N.A., Jeppesen, C., Nielsen, F.S.: Glucocorticoids inhibit processing and release of antidiuretic hormone. *European Journal of Clinical Investigation* Vol. 17, No. 2, s. A54, Oxford 1987.
- Thuesen, B., Schaffalitzky, O., Holst, J.J., Bahnsen, M.: The relationship of secretin and somatostatin levels in plasma to glucose administration and acid secretion during fasting. *American Journal of Gastroenterology* 82, s. 723-26, USA 1987.
- Vilhardt, H., Barth, T., Falch, J., Nilsson, I.M.: Plas-



- ma concentrations of factor VIII after administration of DDAVP to conscious dogs. *Thrombosis Research* 47, s. 585-91, USA 1987.
- Warberg, J., Emmeluth, C., Schütten, H.J., Knigge, U., Bie, P.: Endocrine, cardiovascular and renal effects of calcitonin gene related peptide (CGRP) in conscious dogs. *J. Endocrinol. Invest* 10, suppl. 3, s. 91, Italien 1987.
- Ørskov, C., Holst, J.J., Knuhtsen, S., Nielsen, O.V., Sheikh, S., Schwartz, T.W., Pedersen, J.H.: Secretion of glicentin, glucagon-like peptide 1 and 2, neurotensin, and PYY from isolated, perfused pig ileum. *Frontiers in Hormone Research* 16, s. 137-44, Basel 1987.
- , Holst, J.J.: Radioimmunoassays for glucagon-like Peptide 1 and 2 (GLP 1 and GLP-2). *Scand. J. Clin. Lab. Invest* 47, s. 165-74, Oslo 1987.
- , Holst, J.J., Seier-Poulsen, S.: Pancreatic and intestinal processing of proglucagon in man. *Diabetologia* 30, s. 874-81, Berlin, Heidelberg 1987.

Niels 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 anerkendes officielt med oprettelsen af Neurofysiologisk Institut 1. april 1946 og udnævnelsen af Fritz Buchthal som direktør. Fra spredte lokaler udlånt af Gymnastikteoretisk Laboratorium og Medicinsk-fysiologisk Institut samledes instituttets aktivitet i 1952 på Michaelsen Instituttet opført med støtte fra Michaelsen Fonden, Carlsbergfondet og The Rockefeller Foundation. I 1955 blev Fritz Buchthal udnævnt til professor for et forskningsområde i stadig vækst. Relationen til tilgrænsende kliniske områder blev formaliseret og styrket i 1965 med udnævnelsen af Fritz Buchthal til overlæge ved Rigshospitalets Laboratorium for klinisk Neurofysiologi. Den voksende interesse for centralnervesystemets funktion udmøntede i 1969 i oprettelsen af et ekstraordinært professorat i adfærdspsykologi til A. Mosfeldt Laursen. Ved Fritz Buchthals afgang på grund af alder blev Hans Hultborn i 1980 udnævnt som efterfølger. Samtidig blev instituttet flyttet, og er nu en del af Panum Instituttet.

##### Stab:

VIP: Antal årsværk: 12.

Professorer: Hans Hultborn, A. Mosfeldt Laursen.

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

Forskningsstipendiat: Henrik Jahnsen.

Kandidatstipendiat: Clarissa Crone, Ole Kiehn, Jesper Mogensen.

Scholarstipendiat: Søren Holm, Jens Nielsen, Jens Reklung.

Medicinstuderende: Kaare Fugleholm, Peter Toft, Jens Midtgaard, Lis E. Bang, Charlotte Tulinius.

TAP: Antal årsværk: 10.76.

Vagn 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, Huang Nguyen.

##### Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskning belyser centralnervesystemets funktion ved at fokusere på nogle få hovedemner, der belyses fra forskellige synsvinkler.

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

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 virkning af transmitterstoffer på enkeltceller og cellegrupper i centralnervesystemet.

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

##### 1. Motorisk funktion

###### 1.1 Morfologiske studier af den motoriske enhed og det perifere nervesystem

Laboratoriet for histokemi og elektronmikroskopi undersøger i samarbejde med flere pædiatriske og neurologiske hospitalsafdelinger muskel- og nervebiopsier fra patienter med neuromuskulære sygdomme. Formålet er at bidrage til forståelsen af de patomekanismer, som gør sig gældende ved disse sygdomme, men



også at stille vor ekspertise og tekniske muligheder til rådighed for patientbehandling. Dette samarbejde har resulteret i tre afhandlinger, som blev publiceret i år (se publikationer). Af særlig interesse er undersøgelsen af en patient med Tangier sygdom. Ved Tangier sygdom mangler »high-density« lipoprotein i blodet og patienterne udvikler tidlig åreforkalkning, selv om kolesterolindholdet i blodet er lavere end normalt. Dette gør, at sygdommen er af stor forskningsmæssig interesse, til trods for at den er meget sjælden. Manglen af »high-density« lipoprotein medfører, at kolesterol ophobes i karvæggens og bindevævs celler, fordi »high-density« lipoprotein er nødvendigt for at kolesterolet kan udsluses af cellerne. Der kendes i alt syv patienter, der har mistet følesansen. Vi kunne som de første undersøge spinalganglierne hos en af disse patienter og fandt, at mange nerveceller var henfaldne, og at de overlevende havde ophobet store mængder fedtsubstans. Det tyder på, at stofskiftedefekten ved Tangier sygdom ikke kun påvirker karvæggens celler men også nervecellerne (H. Schmalbruch, S. Stender, G. Boysen).

1.1.1 Undersøgelse af muskelbiopsier fra 35 personer, som skulle testes for tilbøjeligheden til malign hypertermi. Dette er en arvelig muskelsygdom, som medfører, at muskulaturen aktiveres ekstremt, når patienten narkotiseres. Mere end halvdelen af patienterne dør, når anfaldet opstår, uden at narkoselægen er forberedt på dette. Histologien af muskulaturen hos følsomme personer, som ikke har oplevet et anfald, angives at være normal eller næsten normal. 19 af de undersøgte personer reagerede positivt ved en farmakologisk test på en stor muskelbiopsi. Hos alle disse 19 personer viste muskelfibrene en tydelig hypertrofi. Formålet med undersøgelsen er at etablere histometriske kriterier for en supplerende testmetode (Z. Kamieniecka sammen med H. Ørding, anæstesiaafdelingen, Rigshospitalet).

1.1.2 Undersøgelsen af nervecellernes reaktion i rottens spinalganglier efter nerveoverskæring er afsluttet. Resultaterne udkom i to afhandlinger i 1987. Vi beskrev i 1984, at alle motoriske nerveceller dør, hvis rottens ischiasnerve overskæres ved fødslen og at muskulaturen derfor ikke reinnerveres. Det er kendt, at muskelfibrene hos nyfødte rotter heller ikke reinnerveres, hvis man kun overskærer en del af nervetrådene. Hos voksne rotter (og mennesker) derimod, danner de intakte nervetråde ekstra-grene, som reinnervere de denerverede muskelfibre. For at klarlægge, om forholdene hos nyfødte rotter skyldes, at de umodne nervefibre ikke kan danne nye grene, eller om muskelfibrene ikke kan modtage en ny innervation, har vi denerveret muskler kort efter fødslen og transplanteret en intakt nerve til disse muskler, efter det neuromuskulære system var modnet. Dette ville kunne afsløre, om defek-

ten ligger i muskelfibrene eller i nervetrådene. Foreløbige resultater tyder på, at umodne muskelfibre ikke kan reinnerveres, hvis de mister innervationen inden for en kritisk udviklingsperiode (Z. Kamieniecka sammen med H. Ørding, anæstesiaafdelingen, Rigshospitalet).

1.1.3 Undersøgelse af, om regenererede nervetråde i en rottenerve danner abnorme forgreninger. Det er almindeligt antaget, at dette er tilfældet, og man har dermed forklaret de smertefornemmelser, nogle patienter får efter nervelæsioner. Vi fandt, at abnorme forgreninger kun optræder ved regeneration af de umyelinerede fibre, ikke ved regeneration af myelinerede fibre. De fleste abnorme forgreninger forsvinder dog efter nogle uger, sandsynligvis fordi nervefibrene ikke har fundet tilsvarende målorganer. Resultaterne udkommer i tidsskriftet »Muscle and Nerve« (Stud. med. Peter Toft, stud.med. Kåre Fugleholm, H. Schmalbruch).

1.1.4 I samarbejde med G. Wagner (Medicinsk-fysiologisk Institut B) og R. Meyermann (Max-Planck Institut, Würzburg) påbegyndt at undersøge karforsyning og innervation af svulmelegemet i abens penis. Formålet er at klarlægge erektionsmekanismen og dennes nervøse styring. De involverede nervøse transmitterstoffer skal karakteriseres ved lys- og elektronmikroskopisk immunohistokemi. Tidligere har man på instituttet beskæftiget sig med de forandringer, som findes i perifer nerve ved sukkersyge. Det er klinisk velkendt, at sukkersyge også angriber de autonome nerver (for eksempel hjertets innervation), og det endelige mål med dette projekt er at bidrage til en forståelse af de erektionsforstyrrelser, som nogle patienter med sukkersyge lider under (Z. Kamieniecka, H. Schmalbruch, stud.med. Kåre Fugleholm).

## 1.2 Undersøgelser af kontrollen af bevægelser hos aber og hos mennesker

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 må være mindsket enten ved nedsat følsomhed af muskeltenene eller ved inhibition af transmissionen fra den afferente nervefibre til alfa-motorneuronerne. På aber er størrelsen af Hoffmann-refleksens før og under bevægelsen registreret. Denne refleks er inhiberet før, under og lige efter landingen.

Normalt burde Hoffmann-refleksens være faciliteret under muskelaktivitet. Derfor undersøges refleksens på forsøgspersoner under udførelsen af forskellige typer spring og landing. Foreløbige resultater har vist, at



refleksen påvirkes af bevægelsesplanen, f.eks. om man bliver stående efter landingen eller springer op igen.

Styringen af følgebevægelser er undersøgt hos aber, 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 bevægelser er uafhængig af visuelt feed-back, 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 u-nødvendig for styringen af indlærte, programmerede bevægelser (Poul Dyhre-Poulsen).

### 1.3 Reciprok inhibition hos mennesker

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. Vi har som formål at belyse hvilke spinale inhibitoriske mekanismer, der er ansvarlige for denne reciproke inhibition. Dette forskningsprojekt er videreført i årets løb og forsøgssopstillingen blev i slutningen af året overflyttet til Klinisk neurofysiologisk Afdeling ved Rigshospitalet. Projektet er beskrevet i detaljer i forudgående årbog (C. Crone, H. Hultborn, J. Nielsen).

### 1.4 Undersøgelse af fyringsmønstret i enkelte motorenheder i soleus musklen på frit bevægelige rotter

Vi har tidligere vist, at en selektiv kortvarig elektrisk stimulering af Ia fibre fra muskeltene i decerebrerede katte medfører en langvarig muskelkontraktion af tilhørende muskel.

Dette kan ikke forklares med den kendte monosynaptiske forbindelse fra Ia afferenterne til motorneuronet. Med intracellulære registreringer fra selv motorneuronet har vi vist, at den langvarige eksitabilitetsændring skyldes egenskaber i selve motorneuronet (Hounsgaard, Hultborn og Kiehn). Et kort tog af eksitatorisk synaptisk input eller injektion af depolariserende strøm ind i cellen medfører en langvarig depolarisering af cellen, et såkaldt plateau-potentiale, som forårsager vedvarende firing, der giver en langvarig muskelkontraktion. Et kort inhibitorisk input eller en hyperpolariserende strøminjektion kan afbryde plateau-potentialet og dermed muskelkontraktionen. Plateau-potentialet giver således anledning til to stabile aktivitetsniveauer: et bistabilt fyringsmønster (motorneuronet virker som en flip-flop). Efter overskæring af rygmarven på decerebrerede katte findes den bistabile adfærd ikke. Den genfindes dog efter intravenøs indgift af forstadier til neurotransmitterne serotonin og noradrenalin. Den bistabile adfærd er således afhæn-

gig af aktivitet i to fibersystemer, der udspringer i hjernekammen og projicerer til rygmarven, og som indeholder serotonin og noradrenalin. Disse undersøgelser er nu sammenskrevet i tre artikler og indsendt til publikation. I et in vitro præparat af skildpadderygmarv har vi endvidere vist, at motorneuronerne kan være bistabile, men kun hvis serotonin er til stede i superfusionsvæsken (se 3.2.)

Disse forsøg har vist, at plateau-potentiale er af stor betydning for motorneuronets fyringsmønster og dermed motoriske funktion, men alle har været udført i reducerede præparater. To væsentlige spørgsmål, nemlig: 1) findes plateau-potentiale i den intakte organisme og 2) hvad er betydningen under normal motorisk aktivitet, er hermed ladet tilbage. Med en teknik, der for nylig er udviklet i Oslo, og som giver mulighed for langtidsregistreringer fra enkelte motorenheder fra soleus musklen i frit bevægelige rotter, er det lykkedes at besvare i hvert fald det første spørgsmål. Forsøgene har været udført sammen med en gæsteforsker, Torsten Eken, fra laboratoriet i Oslo.

Fine EMG-elektroder indlægges i soleusmusklen på rotter. Disse elektroder trækkes under huden op til hovedet, hvor de via en kontakt og en ledning er forbundet til en drejekontakt, der gør det muligt at foretage registreringer fra musklen, mens rotten bevæger sig frit omkring. Ved hjælp af en videomikser og to kameraer har det været muligt at synkronisere muskelregistreringen med rottens bevægelser. Det har vist sig, at der under normal aktivitet findes to stabile aktivitetsniveauer i fyringsmønstret i enkelte enheder i soleusmusklen. Det bistabile fyringsmønster findes altså spontant i den intakte organisme. Den bistabile adfærd kan, som i den decerebrerede kat, fremkaldes ved et kortvarigt eksitatorisk synaptisk input eller afbrydes med et kort inhibitorisk input til motorneuronkernen. Da det bistabile fyringsmønster således fænomnologisk er identisk med det vi har beskrevet i reducerede præparater, mener vi, at bistabiliteten også i den intakte organisme bæres af et depolariserende plateau-potentiale.

Vi undersøger nu, hvornår under motorisk aktivitet bistabiliteten er til stede, og om den også i den intakte organisme er afhængig af aktivitet i de serotonin- og noradrenalin-holdige fibre (H. Hultborn, O. Kiehn, T. Eken).

## 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 cortical 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 »verti-



kal« opdeling af prosencephalon. Det minimale VPS består muligvis af en thalamisk »barreloid«, 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) Artsammenlignende undersøgelser af pattedyrs thalamus. (5) »Eksperimentel psykiatri« – herunder bl.a. en række farmakologiske undersøgelser.

Blandt vore nye resultater kan nævnes:

### 2.1.1 Undersøgelser af projektioner til og fra myrepindsvinets præfrontale cortex

Hos myrepindsvinet – et æglæggende pattedyr – er projektionerne til og fra et stort, elektrofysiologisk »tavst« frontalt corticallt område blevet undersøgt anatomisk. Undersøgelser af projektioner til dette område har vist, at det thalamiske input kun kommer fra thalamus' anteromediodorsale region. De nonthalamiske forbindelser svarer med få undtagelser til de afferente (indgående) forbindelser, der ses til præfrontale cortex hos placental pattedyr. Også mønstret af efferente (udgående) forbindelser fra det undersøgte cortexområde viste hos myrepindsvinet en betydelig lighed med det tilsvarende forbindelsesmønster hos placental pattedyrs præfrontale cortex. Samlet peger disse to undersøgelser på, at hele det undersøgte anteriore corticale område hos myrepindsvinet svarer til præfrontal cortex hos placental pattedyr. Hvis denne konklusion viser sig korrekt, er myrepindsvinet den eneste hidtil undersøgte art, som besidder et præfrontalt corticallt område, der er proportionalt større end menneskets (I. Divac).

### 2.1.2 Arkitektonisk undersøgelse af myrepindsvinets thalamus

Ved hjælp af snitserier farvet for cellelegemer, myelin, acetylcholinesterase samt oxidative enzymer er thalamus hos myrepindsvinet og rotten blevet sammenlignet. Betydelige artsforskelle er påvist; generelt er tha-

lamus hos myrepindsvinet fundet at være arkitektonisk mere homogen, end hvad der ses hos rotten. Specielt har denne undersøgelse koncentreret sig om en relativt stor struktur lokaliseret i myrepindsvinets anteromediodorsale thalamus. Denne mediodorsale region er tidligere fundet at projicere til et corticallt område, der formodes at udgøre myrepindsvinets præfrontale cortex (se ovenfor). Konklusionen af disse undersøgelser er, at denne anteromediodorsale thalamiske region hos myrepindsvinet korresponderer til den mediodorsale thalamiske nucleus hos placental pattedyr. Det er imidlertid nødvendigt at fortsætte dette arbejde med henblik på en sikrere bestemmelse af, hvor høj en grad af lighed, der eksisterer mellem, hvad der formodes at være myrepindsvinets thalamiske komponent af det »præfrontale system« og de tilsvarende strukturer hos andre pattedyr (I. Divac).

### 2.1.3 Forringet »active avoidance«-adfærd hos thiamin deficiente rotter uden påviselige neuropatologiske ændringer

Hos thiamindeficiente rotter (rotter på thiaminfri diæt) med og uden ledsagende ethanolintoxication er blevet undersøgt tilegnelsen og udførelsen af »active avoidance«-adfærd (en indlærings/hukommelsestest). Begge de thiamindeficiente grupper udviste forringede testresultater sammenlignet med en normal diæt kontrolgruppe. Ved den neuropatologiske undersøgelse af de thiamindeficiente dyr kunne ikke påvises specifikke hjerneforandringer, og den cerebrovaskulære permeabilitet for albumin var desuden uændret. Samlet peger disse præliminære fund på, at der hos rotter udsat for thiaminmangel kan påvises adfærdsföringelser i en periode, før påviselig, irreversibel hjernepatologi er udviklet. Det er foreløbig ikke muligt at drage konklusioner omkring de mulig interaktioner mellem ethanolintoxication og thiaminmangel (J. Mogensen).

### 2.1.4 Teoretiske overvejelser omkring to forskellige neurale kodningsmetoder i forbindelse med det præfrontale systems funktionsområde

I et teoretisk arbejde er publiceret betragtninger omkring aspekter ved det præfrontale systems funktionsmåde. Det understreges, at det præfrontale system synes at mediere adfærd både gennem tonisk effekter (kodning via fyrings hastighed) samt gennem specifikke spatiotemporale mønstre af neural aktivitet (kodning via fyringsmønstre). Den toniske regulering af spejles tilsyneladende i motoraktivitetsniveauet, hvorimod udførelse af »delayed response«-opgaver afhænger kritisk af mønsterkodede fyringer. I denne kontekst diskuteres mulige mekanismer for funktionel genopretning (»recovery«) efter læsioner i det præfrontale system. Det understreges, at det faktum, at transplantation af embryonalt væv til det læderede præfrontale system hos rotter faciliterer postoperativ



»recovery« af »delayed response«-opgaver, muligvis hænger sammen med en humoral effekt, som faciliterer de allerede (uafhængigt af transplantationen) eksisterende »recovery«-mekanismer. Hvis dette er tilfældet, udgør transplantationsresultaterne ingen modsigelse mod antagelsen, at den omtalte adfærd normalt er afhængig af det præfrontale systems »fyringsmønster« (I. Divac).

## 2.2 Undersøgelse af center for farveopfattelse i sekundær synsbark hos aber

Helmholtz kunne danne alle farveskalaens synsindtryk ved at belyse en flade med tre lyskilder (rød, grøn, blå) og variere forholdet mellem deres intensiteter. For en homogen og afgrænset flade i mørke (hulfarver) og for gennemskinnelige flader (fjernsyn) gælder således, at et vist energiforhold i lyset, der når øjet, giver samme farveindtryk.

Hvis man betragter en scene med mange farver, viser det sig, at vidt forskellige energiforhold reflekteret fra samme flade kan give samme farveindtryk. Det viste E. H. Land ved at belyse en flade komponeret af afgrænsede flader af forskellige farver (et Mondrian) med de tre lyskilder. Han kunne nu variere intensitetsforholdet mellem de tre lyskilder vidtgående, uden at farveindtrykket fra de forskellige felter ændrede sig. Fænomenet kaldes farvekonstans og det forklarer, at vi opfatter farver ens i klart solskin og ved kunstig rumbelysning. Land tolkede fænomenet derhen, at synssystemet bestående af nethinde og synscortex måtte måle relative reflektanser for de enkelte flader i Mondriantet til at bestemme farveindtrykkene. De relative reflektanser måles for hver flade inden for tre bølgelængdeområder af det synlige lys. Områderne overlapper ikke hinanden og har derfor bølgelængde-karakteristikker, der afviger fra karakteristikkene for de farvefølsomme tappe på nethinden. For gennemskinnelige flader og hulfarver er relative reflektanser uden mening, så i disse tilfælde benytter synsbanerne relativ energi til at bestemme farver.

Det er en kompleks og ressourcerkrevende opgave at bestemme de relative reflektanser i et Mondrian. Det har derfor stor interesse at finde celler i synsbarken, der kan tænkes at deltage i en sådan proces. Vi har i de senere år undersøgt egenskaber af enkelte celler i synsarealet V4 i sekundær synsbark på aber og finder ca. 50 % af cellerne giver samme svar for alle bølgelængder, medens svaret for resten af cellerne varierer med bølgelængden af stimulus. 30 % af de bølgelængdeafhængige celler svarer for et begrænset område i rødt, grønt eller blå og ikke til resten af spektret (filterceller); de er forskellige fra de farvekodede celler i de mere perifere synscentre (primær synsbark, geniculatum og nethinde), der eksisterer af den ene ende af spektret og inhihiberes af resten af spektret (farveopponente celler).

Vi finder at filtercellerne er velegnede til at deltage i

beregning af relative reflektanser. Hidtil har vi benyttet lysstimuli, der kombinerede kontrast af farve og intensitet. Vi vil forsøge at belyse filtercellernes egenskaber nærmere ved at benytte stimuli, hvor kontrast af farve og intensitet er adskilte (V. O. Andersen, C. Guld, D. E. Nielsen).

## 3. Cellulær neurofysiologi

### 3.1 Signalbehandling i nerveceller og nervenetværk

Projektets formål er at demonstrere, hvorledes cellespecifikke, komplekse membranegenskaber bidrager til signalbehandling i nerveceller og nervenetværk i centralnervesystemet. Foreløbige resultater af arbejdet tyder på, at det i Purkinjeceller i cerebellum vil kunne vises, at excitabiliteten – via den intracellulære  $Ca^{++}$  koncentration – er heterosynaptisk reguleret. Ligeledes synes det sandsynligt, at den geometriske fordeling af receptorer og ionkanaler er en væsentlig del af mekanismen. Vore undersøgelser af motoneuroner viser, at en række transmitterstoffer afdækker hidtil ukendte, komplekse integrative egenskaber. Vi har foreslået, at disse kunne være af afgørende funktionel betydning. I det fortsatte arbejde søges mekanismerne undersøgt i detaljer, ligesom det søges afklaret i hvilken form, de bidrager til nervenetværks funktion under normale forhold. Årets eksperimentelle indsats har været præget af analysen af mekanismen for serotoninens virkning på motoneuronerne (J. Hounsgaard, O. Kiehn, J. Midtgaard).

### 3.2 Undersøgelse af serotoninens effekter på motoneuronet i et in vitro præparat af skildpadderygmarv

I fortsættelse af de eksperimentelle undersøgelser af plateau potentialer i motoneuroner fra katterygmarv (se 1.4) har vi tidligere, i et in vitro præparat af skildpadderygmarv, beskrevet at plateau potentialer er serotoninafhængigt (Hounsgaard, Kiehn). Det blev endvidere vist, at plateau potentialer er båret af en kalciumstrøm. Vi har nu afrundet dette arbejde.

Disse undersøgelser sandsynliggør, at serotoninens virkning på motoneuronets impulsmønster primært skyldes blokade af en bestemt kaliumkanal, der er ansvarlig for den langvarige efterhyperpolarisering, som følger det enkelte aktionspotential. Da plateau potentialer er en balance mellem indadgående (kalcium-) og udadgående (kalium-) strømme, vil blokade af en kaliumkanal være tilstrækkelig til at afdække plateauet. Plateauet blokeres af den organiske kalciumblokker, nifedipin og aktiveres af det eksperimentelle stof BAY K8644, hvilket viser, at plateaustrommen løber gennem en undergruppe af kaliumkanaler, de såkaldte L-kanaler. Forskellige serotonerge receptorblokkere er testet for at afgøre, via hvilken undergruppe af receptorer serotonin virker.

En række projekter til undersøgelse, dels af den naturlige frigørelse af serotonin på motoneuronet og dels



af den intracellulære mekanisme for serotonins effekt er under udvikling (J. Hounsgaard, O. Kiehn).

### 3.3 *Undersøgelse af elektrofysiologiske karakteristika og effekten af glycine på hypoglossus motorneuroner*

Undersøgelsen udføres af et »slice« præparat af hjerne-stammen fra marsvin. Hjernen udtages fra et nem-butalbedøvet marsvin og fra en blok indeholdende hypoglossuskernen skæres 400  $\mu$  tykke skiver som overlever i en iltet næringsopløsning. Elektriske signaler fra cellernes indre afledes med glasmikropipetter.

3.3.1 Vi har i det forløbne år afsluttet arbejdet med at udforske hypoglossusmotorneuronerne elektrofysiologiske egenskaber. Det viste sig, at de to celletyper i kernen, som er beskrevet af anatomerne er egentlige motorneuroner med en tilblending af en anden celletype som hører til i nabokernen prepositus. Motorneuronerne egenskaber er på nogle punkter forskellige fra rygmarsvinmotorneuroner. Eksempelvis mangler hypoglossuscellerne et udladningsområde (range) med lav forstærkning, hvilket muligvis hænger sammen med at tonus (holdningsaktivitet) er unødvendig i tungen (A. Mosfeldt Laursen, J. C. Reklings).

3.3.2 For hypoglossusmotorneuronerne har vi klarlagt membrankonduktansernes ionmæssige forudsætning ved at ændre næringsopløsningens sammensætning og ved at tilsætte diverse giftstoffer, en undersøgelse som kan gennemføres i vort in vitro præparat og som ikke kan gennemføres i »klassiske« in vivo forsøg. Det viste sig, at hypoglossusneuronerne membran indeholder de samme konduktanser som andre hjerne-celler undersøgt in vitro. Hypoglossusmotorneuronerne specielle udladningsegenskaber må derfor tilskrives et karakteristisk indbyrdes forhold mellem konduktanserne.

En grund til at dette er interessant er, at transmittere formentlig ændrer ionkonduktansernes relationer. Konduktanser som er ubetydelige i »hvile« kan meget vel tænkes at påvirke cellens udladningsegenskaber, når de eventuelt under påvirkning af en transmitter tiltager. Vi har påbegyndt studiet af den hæmmende transmitter glycine og dette arbejde samt studiet af diverse peptider virkning indgår i vore planer for næste år. Vi er for tiden beskæftigede med at færdiggøre to manuskripter, som gør rede for hypoglossusmotorneuronerne egenskaber (A. Mosfeldt Laursen, J. C. Reklings).

### 3.4 *Undersøgelse af den synaptiske transmission og de elektriske membranegenskaber i pattedyrhjernen*

Projektet er en fortsættelse af et arbejde, der har stået på siden 1983. Undersøgelser af nerveceller udtaget fra pattedyrhjernen for derefter at blive holdt i live i en iltet næringsvæske har vist, at cellerne har komplicerede aktive elektriske membranegenskaber. Endvidere

har det vist sig at en række formodede signalstoffer i hjernen påvirker cellerne således at de indbyggede aktive elektriske egenskaber ændres. Det igangværende arbejde tager bl.a. sigte på at belyse hvorvidt tilstedeværelsen af indbyggede aktive elektriske egenskaber medfører at de enkelte celler er delt op i flere funktionelle enheder, således at dele af nerveceller i hjernen kommunikerer med dele af naboneuroner uden at andre funktionelle enheder af de samme celler er indblandet. Forsøgene foregår ved simultanregistrering af elektriske signaler i nerveceller placeret tæt sammen i lillehjernen, substantia nigra, thalamus, hippocampus og hjernebark.

I andre forsøg stimuleres nerveceller med signaler, der ligner de naturlige signaler cellerne modtager i hjernen. Herved kan betydningen af samspillet mellem de aktive membranegenskaber og den synaptiske aktivitet i nervenetværk vurderes. En tredje forsøgsrække er en opfølgning af et studium af nerveceller i de dybe lillehjerne-kerner. Disse celler har in situ tilsyneladende burst-egenskaber, men mangler disse in vitro. Forsøgene går ud på at måle om naturlige signalstoffer i lillehjernen kan inducere burstegenskaberne. Endelig er i samarbejde med J. Reklings og A. Mosfeldt Laursen samt Novo Industri A/S foretaget en undersøgelse af effekten af en GABA-uptake hæmmer på GABA-medierede elektrofysiologiske svar i hippocampus nerveceller (Henrik Jahnsen).

### *Redaktion af videnskabelige tidsskrifter og internationale tillidsposter:*

I. Divac: Consulting editor for »Acta Neurobiologiae Experimentalis«; American Association for Advancement of Science. Fellow 1984; Medlem af komiteen for »European Brain and Behavior Society« 1984; National repræsentant for Danmark og medlem af programkomiteen for »International Basal Ganglia Society«. Organisation af et European Training Program Winter School, Zuoz, Schweiz, 1989.

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

H. Hultborn: Co-editor for »Experimental Brain Research«, medlem af programkomiteen for 2nd World Congress of Neuroscience, Budapest, 1987.

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

### *Rejser og gæsteforelæsninger efter invitation:*

I. Divac: »Forebrain Mechanisms of Sleep« 5th International Congress of Sleep Research, København, juli 1987; »The Basal Ganglia« 2nd World Congress of Neuroscience, Budapest, august 1987; »Approaches to the Study of the Cerebral Cortex« ved Annual EBBS Meeting, Novi Sad, Jugoslavien, august 1987; »Plasticity of the Damaged Brain« IVth Jubiliary Congress of Polish Physiologists, Warszawa, Polen,



september 1987; Senior Scientist Conference, ETPBBR, Sitges, Spanien, oktober 1987.

J. Hounsgaard: Gæstprofessorat ved University of Missouri, herunder forelæsninger på Washington University, University of St. Louis og University of Missouri (USA), november 1987; Institut Pasteur, Paris, Frankrig.

H. Hultborn: Workshop ved 2nd World Congress of Neuroscience, Budapest, Ungarn, august 1987; Forelæsning ved Freiburg Universitet, Freiburg, Tyskland, november 1987.

H. Jahnsen og J. Hounsgaard har afholdt forelæsninger ved The National Academy of Science i Leninograd og Moskva, ved Moskvas Universitet samt ved universitetet i Pushino, USSR, september 1987.

H. Schmalbruch: Sandbjerg Symposium i Neurovidenskab, april 1987; International Meeting on Motor Neuron Disease, Paris, juli 1987; IBRO Satellite Symposium on Mechanoreceptors – Development, Structure and Function, Prag, august 1987.

#### *Kollegiale organer:*

I. Divac: Opponent ved Frank B. Gårskjærs disputats ved Århus Universitet, 25. september 1987.

J. Hounsgaard: Opponent ved I. Mintz' disputats ved Pasteur Institutet, Paris, 6. juli 1987.

H. Hultborn: Formand for Dansk Selskab for Neurovidenskab.

A. Mosfeldt Laursen: Medlem af Konsistorium.

#### *Gæstforskere:*

Bernard Conway, Scotland; Torsten Eken, Norge; Susan Ellis, USA; Slobodan Milosevic, Jugoslavien; Isabelle Mintz, Frankrig; Slobodan Petronijevic, Jugoslavien; Bosiljka Petrovic, Jugoslavien; José Regidor, Spanien; Susan Ellis, USA; Gitte Wörtwein, Vesttyskland.

#### *Andet:*

I fakultetets serie af postgraduate kurser har H. Hultborn arrangeret kurset: Motorisk Funktion (marts 1987). H. Jahnsen og J. Hounsgaard har sammen med A. Schousboe, Biokem. Inst. A, arrangeret kurset: Synaptisk Transmission (marts 1987).

#### *Publikationer:*

Conway, B.A., Hultborn, H., Kiehn, O.: Proprioceptive input resets central locomotor rhythm in the spinal cat. *Experimental Brain Research* Vol. 68, s. 643-56, Berlin 1987.

Crone, C., Hultborn, H., Jespersen, B., Nielsen, J.: Reciprocal Ia inhibition between ankle flexors and extensors in man. *Journal of Physiology* 389, s. 163-85, London, England 1987.

Divac, I., Öberg, R.G.E., Rosenkilde, C.E.: Patterned neural activity: Implications for neurology and neuropharmacology. *Basal Ganglia and Behavior*.

*Sensory Aspects of Motor Functioning*, Jay S. Schneider, Theodore I. Lidsky (ed.), s. 61-67, Toronto-Lewiston N.Y.-Bern-Stuttgart 1987.

–, Holst, M., Nelson, J., McKenzie, J.S.: Afferents to the frontal cortex in the echidna (*Tachyglossus aculeatus*). Indication of an outstandingly large prefrontal area. *Brain Behavior and Evolution* 30 (5-6), s. 303-20, Basel 1987.

–, Pettigrew, J.D., Holst, M., McKenzie, J.S.: Efferent connections of the prefrontal cortex of echidna (*Tachyglossus aculeatus*). *Brain Behavior and Evolution* 30 (5-6), s. 321-27, Basel 1987.

–, Marinkovic, S., Mogensen, J., Schwerdtfeger, W., Regidor, J.: Vertical ascending connections in the isocortex. *Anatomy and Embryology* Vol. 175, s. 443-55, Berlin 1987.

–, Mogensen, J., Marinkovic, S., Mårtensson, R.: On the projections from the neostriatum of the cerebral cortex: The "displaced" neurons. *Neuroscience* Vol. 21, s. 197-205, Oxford, England 1987.

Dyhr-Poulsen, P.: An analysis of splits leaps and gymnastic skill by physiological recordings. *European Journal of Applied Physiology* 56, s. 390-97, Heidelberg 1987.

Hultborn, H., Meunier, S., Pierrot-Deseilligny, E., Shindo, M.: Changes in presynaptic inhibition of Ia fibres at the onset of voluntary contraction in man. *Journal of Physiology* 389, s. 757-72, London, England 1987.

–, Meunier, S., Morin, C., Pierrot-Deseilligny, E.: Assessing changes in presynaptic inhibition of Ia fibres: A study in man and the cat. *Journal of Physiology* 389, s. 729-56, London, England 1987.

Jørgensen, O.S., Mogensen, J., Divac, I.: The NCAM D2-protein as marker for synaptic remodeling in the red nucleus. *Brain Research* 405, s. 39-45, Amsterdam 1987.

Laursen, A.M.: Hvordan husker vi, hvordan glemmer vi. *Medicinsk Årbog*, Hanne Terp, s. 53-58, København 1987.

Mogensen, J., Jørgensen, O.S.: Protein changes in the rat's prefrontal and "inferotemporal" cortex after exposure to visual problems. *Pharmacology Biochemistry & Behavior* Vol. 26, s. 89-94, San Antonio, Texas 1987.

–, Iversen, I.H., Divac, I.: Neostriatal lesions impaired rats' delayed alternation performance in a T-maze but not in a two-key operant chamber. *Acta Neurobiologiae Experimentalis* Vol. 47, s. 45-54, Warszawa 1987.

Regidor, J., Divac, I.: Architectonics of the thalamus in the echidna (*Tachyglossus aculeatus*): Search for the mediodorsal nucleus. *Brain Behavior and Evolution* 30 (5-6), s. 328-41, Basel 1987.

Schmalbruch, H., Stender, S., Boysen, G.: Abnormalities in spinal neurons and dorsal root ganglion cells in Tangier disease presenting with a syringomyelia-







## 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, Juliane Mariesvej 28-30. I 1965 blev instituttet delt i to selvstændige afdelinger, A og B, idet de tidligere boliger for professorer i biokemi og fysik blev indrettet til midlertidig 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 efterårsemestrets start i 1974 var undervisningen i biokemi flyttet til Panum Institut og i løbet af efteråret 1974 og begyndelsen af 1975 blev de tre biokemiske institutter samlet på Panum Institut.

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

#### Stab:

VIP: Antal årsværk: 13.

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

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

Adjunkt: P. Thams.

Kandidatstipendiater: K. Falk Petersen, Aa. Frandsen, A. Petersen.

Forskningsstipendiater: H. Islin, C. Vind.

Specialestuderende, scholarstipendiater: J. Abraham, Martin Ballegard, Aa. Frandsen, T. Maliq, P. Wahl.

TAP: Antal årsværk: 19,5.

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

#### Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsvirksomhed falder indenfor områderne: Neurobiologi (1), insulinsekretion i isolerede Langerhansske beta-celler (2), leverstofsifte (3-6), blodtryksregulation (7) og alkohols farmakokinetik (8).

#### 1. Undersøgelser af neuroners og astroglia-cellers betydning for receptor-binding, transport og omsætning af aminosyrer med neurotransmitter funktion

Hjernens cellulært heterogene opbygning nødvendiggør experimentel 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 neurotransmissionsprocesser 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 ischemi) 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 transmittersubstans også er stærk 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 transmitterprocesser, som foregår ved en koordination af syntese, frigørelse, receptorbinding og inaktivering af transmittersofferne. 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 har vi undersøgt om disse stoffer transporterer.

Det har vist sig, at disse stærkt lipophile stoffer diffunderer meget hurtigt ind i cellerne (10 gange hurtigere end GABA), men der er ingen mætbar trans-



portmekanisme for stofferne. Vi er nu i færd med at undersøge lignende stoffer afledet af THPO (se 1.2) (A. Schousboe i samarbejde med O. M. Larsson, Biologisk Institut 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-tetrahydroisoxazolo [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 kramper 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 glycine er i stand til at potensere disse effekter af THPO. Disse undersøgelser er blevet videreført ved brug af direkte injektion af THPO og andre GABA analoger ind i hjerneventriklen hos rotter. Det har vist sig, at THPO er et af de bedste stoffer i denne serie med hensyn til at beskytte dyrene imod enten isoniacid eller pentylenetetrazol inducerede kramper. (A. Schousboe i samarbejde med P. Krogsgaard-Larsen, Kemisk Institut BC, Farmaceutisk Højskole, J. D. Wood, Dept. of Biochemistry, University of Saskatchewan, Canada og R. Harbaugh, Dept. Neurosurgery, The Hitchcock Clinic, Dartmouth Medical Center, Hanover, N.H., USA).

### *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 er videreført med henblik på at undersøge effekten af GVG og VPA på den neuronale GABA-pool samt neuroners evne til at frigøre neurotransmitter GABA. GVG behandling medfører en betydelig stigning i begge parametre, hvorimod VPA behandling ingen effekt har på størrelsen af den cellulære GABA pool. Til trods herfor forøges neuronernes kapacitet til frigø-

relse af GABA efter VPA behandling (A. Schousboe i samarbejde med O. M. Larsson, Biologisk Institut, Farmaceutisk Højskole og L. Gram, Neuromedicinsk Afd., Hvidovre Hospital).

### *1.4 Karakterisering af GABA transaminase modulator fra hjernen*

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 ved raketimmunogelelektroforese. Det har vist sig, at enzymaktiviteten pr. GABA-transaminase protein (»turnover 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. Ved brug af irreversibelt inaktiverede ekstrakter fra hjernen med hensyn til GABA-T aktivitet (GVG-behandling) er det vist, at modulation af en makromolekylær aktivator af GABA-T. Det har endvidere vist sig, at medens aktivatoren synes at være til stede i hjernen på både tidlige og sene udviklingsstadier, så synes GABA-T kun at blive aktiveret på bestemte udviklingstrin (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 (3 timer) giver anledning til dannelse af lav affinitive receptorer samt til de karakteristiske forandringer i cellernes ultrastrukturer. Med hensyn til udviklingsafhængigheden har resultaterne vist, at cellerne kun er følsomme for GABA i den tidlige udviklingsfase.

I et forsøg på at afklare mekanismen for denne neurotrophiske aktivitet, er vi i færd med at undersøge betydningen af cellernes polyamin stofskifte. Meget tyder på, at der er en sammenhæng mellem et ændret cellulært polyamin indhold og muligheden for at GABA agonister kan have neurotrophisk aktivitet (A. Schousboe, J. Abraham, B. Belhage, G. H. Hansen i samarbejde med E. Meier, H. Lundbeck & Co., Valby og N. Seiler, Merrell-Dow-Research Center, Strasbourg, Frankrig).



### 1.6 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 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 ved hjælp af enzymet glutaminsyntetase igen frigøres og transporteres tilbage til neuronerne (den såkaldte glutamat-glutamin-cyklus). Undersøgelser af aktiviteterne af glutamat/glutamin metaboliserende enzymer i neuroner og astrocytter sammenholdt med undersøgelse af omsætning af  $^{14}\text{C}$ -mærket glutamat i astrocytter og neuroner har vist, at en sådan glutamat/glutamin cyklus 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 være 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.

Endvidere har vi undersøgt, hvilken rolle aspartat-aminotransferase (AAT) spiller for funktionen af glutamaterge neuroner (cellebellare granulaceller). Det er blevet vist, at AAT i forbindelse med transport af oxo-syrer over mitochondrie membraner er meget væsentlig for opretholdelsen af normal glutamaterg aktivitet. Omvendt kan man nedsætte glutamaterg aktivitet med stoffer som hæmmer enten AAT eller oxo-syre transport i mitochondrier. Dette fund kan have farmakologisk interesse i forbindelse med neurotoksik aktivitet af glutamat. (1.7) (A. Schousboe og G. Palaiologos 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).

### 1.7 Glutamat neurotoxicitet

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

hvilke aminosyrer, som frigøres til extracellulærrummet under ischæmi. Det har vist sig, at specielt store mængder glutamat frigøres.

Som en fortsættelse af disse studier har vi indledt undersøgelser på dyrkede neuroner, hvis formål er at studere relationen mellem tilstedeværelse af forskellige type af glutamatreceptorer på cellerne og disse cellers følsomhed overfor glutamat og forskellige glutamatagonister. Ved at følge frigørelsen 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 glutamatreceptorer-agonister (se 1.8). 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 neurondød (A. Schousboe, Aa. Frandsen i samarbejde med N. H. Diemer, H. Benveniste, Neuropatologisk Institut, Tejlum-bygningen, og J. Drejer, Ferrosan A/S, Søborg).

### 1.8 Glutamat receptorer på dyrkede neuroner

Som nævnt er granulaceller fra cerebellum glutamaterge, d.v.s. at de benytter glutamat som neurotransmitter. Det har vist sig, at transmitter-frigørelsen 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- $\alpha$ -aminoadipinsyre og  $\gamma$ -D-glutamylglycin kun har ringe effekt. Endvidere er der foretaget undersøgelse af binding af  $^3\text{H}$ -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 transmitterfrigørelsen. Det ser således ud til, at glutamat via en receptor stimulerer frigørelsen 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  $^3\text{H}$ -glutamatbinding til membraner fra disse neuroner. Der er altså tale om tilstedeværelse af farmakologisk forskellige glutamat receptorer på disse to typer neuroner. Receptorerne på de GABA-erge neuroner er som nævnt i 1.7 involveret i glutamatagonist induceret neurondød i disse kulturer.

På denne baggrund er vi nu gået i gang med en detaljeret karakterisering af disse glutamat receptor sub-



typer. Samtidig er vi i færd med at kortlægge i hvilket omfang disse receptorer er koblet til calcium kanaler i cellemembranen (A. Schousboe, Aase Frandsen og P. Wahl i samarbejde med J. Drejer og T. Honoré, Ferrosan A/S, Søborg).

### *1.9 Adenosin som neurotransmitter i cerebellare granuleceller*

Vi har tidligere vist, at adenosin via adenosin  $A_1$  receptorer kan modulere glutamaterg aktivitet af cerebellare granuleceller. Nogle resultater fra disse studier fik os til at tro at adenosin muligvis bliver frisat fra cellerne sammen med glutamat. Detaljerede studier af dette har ført til den konklusion, at dette er tilfældet. Der er således co-lokalisation og co-frigørelse af adenosin og glutamat i cerebellare granuleceller (A. Schousboe og Aase Frandsen i samarbejde med J. Drejer, Ferrosan A/S, Søborg).

### *1.10 Neuron-secrenerede 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 høj-affinitive transport-sites på astrocytter. Disse studier er blevet videreført, idet vi har påbegyndt en karakterisering af neuronsecrenerede proteiner. Efter mærkning med  $^{35}\text{S}$ -methionin isoleres dyrkningsmedier fra cerebellare granuleceller og cerebral cortex neuroner. Efter SDS-polyacrylamidegelelektroforese og efterfølgende fluorografi er der fundet adskillige mærkede proteiner, og protein mønstret er forskelligt i de to typer af neuroner. Vi har nu påbegyndt en oprensning af disse proteiner med henblik på en yderligere karakterisering (A. Schousboe i samarbejde med I. Schousboe, Biokemisk Institut C).

### *1.11 Volumenregulation i astrocytter*

Forskellige former for traumer eller patologiske tilstande fører til ødemer i hjernen. Det er for en stor del astrocytterne, som er ansvarlige for denne ødemdannelse, idet cellerne svulmer. Den nøjagtige mekanisme for volumenregulationen er i store træk ukendt. Vi har undersøgt om aminosyren taurin kunne spille en rolle i denne mekanisme. Det er blevet vist, at svulmning af astrocytter i hypotone medier medfører en stigning på 40-50 gange i taurin efflux fra cellerne. Samtidig foregår der en regulation af cellevoluminet tilbage mod normalværdien. Denne taurin efflux forsøges nu sat i relation til kendte «ion-exchange» mekanismer i cellemembranen (A. Schousboe, H. Pasantes-Morales).

### *2. Undersøgelser over stimulus-sekretionskoblingen i isolerede Langerhanske øers beta-celler*

Insulinsekretionen finder sted fra beta-cellerne i de Langerhanske øer ved exocytose. Det fysiologiske hovedstimulus for sekretionen er glucose, der omsættes glycolytisk i beta-cellerne og herved fremprovokerer

en stigning i koncentrationen af cytosolært calcium og cykisk AMP. Ændringen i calciumionkoncentrationen anses for at være afgørende for udløsningen af insulinsekretionen, mens stigningen i cykisk AMP tillægges en potenserende virkning. I vores undersøgelser af stimulus-sekretionskoblingen i de Langerhanske øer studerer vi dels hvilke mekanismer, der regulerer de observerede glucose-fremkaldte ændringer i koncentrationen af calcium og cykisk AMP, dels undersøger vi hvorledes calciumioner kan udløse en udskillelse af insulingranula fra beta-cellen. I de seneste år har vores undersøgelser hovedsageligt centreret sig om phospholipiders og proteinfosforyleringens eventuelle betydning for regulationen af insulinsekretionen. Desuden har vi som noget nyt inddraget en forsøgrække, der sigter mod at belyse ernæringens indflydelse dels på de Langerhanske øers funktion dels på insulins virkning i de perifere væv. Forsøgene er nærmere beskrevet nedenfor (K. Capito, S. E. Hansen, C. J. Hedeskov, H. Islin, stud.med. T. Maliq, P. Thams).

### *2.1 Insulinsekretionens relation til phosphatidylinositolomsætningen i de Langerhanske øer*

Undersøgelsen af phosphatidylinositol responset (PI responset) – omtalt i årbogen for 1986 – er fortsat. Under dette respons hydrolyserer enzymet phosphoinositid-specifik phospholipase C substraterne phosphatidylinositol, phosphatidylinositol-4-monophosphat og phosphatidylinositol-4,5-diphosphat (hhv. PI, PIP og PIP<sub>2</sub>), så der dannes diglycerid (DG) og henholdsvis inositol-1-monophosphat, inositol-1,4-diphosphat samt inositol-1,4,5-triphosphat (IP, IP<sub>2</sub> og IP<sub>3</sub>). Dannelsen af DG kan sekundært give anledning til stimulation af en  $\text{Ca}^{++}$ -phospholipid-afhængig protein kinase (protein kinase C), og et andet af produkterne, IP<sub>3</sub>, er vist at kunne mobilisere  $\text{Ca}^{++}$  fra øernes endoplasmatiske reticulum.

Den omtalte phospholipase C aktivitet kan påvises både i en 27000 x g membran fraktion og i en cytoplasmatiske fraktion, med langt den største aktivitet i cytosolen. Det er formentlig det samme enzymprotein i de to fraktioner, da vi har vist, at begge fraktioner under passende omstændigheder spalter både PI og PIP<sub>2</sub>. Andre forfattere har også vist, at antistof mod den cytoplasmatiske phospholipase C reagerer med det membranbundne enzym. I øerne hæmmes den cytoplasmatiske hydrolyse af PI i udtalt grad af PIP<sub>2</sub> og phosphatidylserin (PS), i mindre grad af phosphatidylcholin (PC), men slet ikke af phosphatidylethanolamin (PE). Cytoplasmatiske phospholipase C hydrolyserer ikke PC og kun PE svarende til ca. 5 % af PI hydrolysen. Vi har fundet, at senere produkter i PI responset, som arachidonsyre og diolein, stimulerer enzymet, således at der er basis for en slags kaskade effekt i PI responset. Selvom enzymet kræver  $\text{Ca}^{++}$  er det ikke fundet at være calmodulin-afhængigt, ej heller fundet stimuleret af G-proteiner, ved hjælp af GTP.



Enzymet hæmmes af chlorpromazin, tetracain og quinacrin, men stimuleres kraftigt af neomycin, formentlig fordi neomycin binder den endogene inhibitor  $\text{PIP}_2$ . Enzymet påvirkes ikke af indomethacin (der er en hæmmer af phospholipase  $A_2$  og cyclooxygenase) eller af RHC 80267 (der er en hæmmer af diglycerid lipase). I et forsøg på at afdække mekanismen, hvorved en øget glucoseomsætning i øerne fører til et øget PI respons, har vi undersøgt effekten af en række glucose metabolitter på enzymet. Der fandtes ingen effekt af glucose, glucose-6-phosphat, glucose-1,6-diphosphat, fructose-1,6-diphosphat, 2,3-diphosphoglycerat eller phosphoenolpyruvat. Derimod aktiveredes enzymet af såvel  $\text{NAD}^+$  – NADH parret som af  $\text{NADP}^+$  – NADPH parret. De cykliske nukleotider, cAMP og cGMP, havde ingen effekt på enzymet, som derimod blev hæmmet af 5-AMP og natriumpyrophosphat. Endelig fandt vi, at polyaminerne putrescin og spermin aktiverede enzymet.

Den tidligere af os påviste  $\text{Ca}^{++}$ -stimulerede enzymatiske inaktivering af phospholipase C enzymet under præinkubation ved  $37^\circ\text{C}$  (se Årbog 1986) er blevet nærmere undersøgt. Inaktiveringen stimuleres af calmodulin ved  $10^{-6}\text{M}$   $\text{Ca}^{++}$  og af phorbol-12-13-tetradecanoylphorbol-13-acetat (TPA) ved  $1.2 \times 10^{-7}\text{M}$   $\text{Ca}^{++}$ . TPA stimulerer ved substitution for diglycerid specifikt protein kinase C. Inaktiveringen ophæves fuldstændigt af trifluoperazin (en hæmmer af både protein kinase C og  $\text{Ca}^{++}$ -calmodulin-stimuleret protein kinase) og hæmmes ved at fjerne ATP (addition af glucose + hexokinase +  $\text{Mg}^{++}$ ). Ved forlænget præinkubation udover ca. 90 minutter re-aktiveres enzymet. Reaktiveringen er upåvirket af ATP,  $\text{Ca}^{++}$ , calmodulin, trifluoperazin, cAMP protein kinase inhibitor og GTP, men hæmmes noget af NaF. Taget sammen tyder disse observationer på, at enzymet inaktiveres ved phosphorylering (med enten protein kinase C eller  $\text{Ca}^{++}$ -calmodulin-stimuleret protein kinase) og re-aktiveres ved dephosphorylering med en proteinphosphat phosphatase.

Inaktiveringen af phospholipase C ved phosphorylering vil kunne udgøre en tilbageløbsmekanisme fra protein kinase C på PI-responset, når protein kinase C så at sige er tilstrækkeligt stimuleret af et af PI responsets produkter: diglycerid (C.J. Hedeskov, K. Capito, T. Malik, P. Thams i samarbejde med Marek Gembal, Gdansk Academy of Medicine).

## 2.2 Diglycerids betydning for regulationen af insulinsekretionen

Som det er fremgået ovenfor antages en spaltning af phosphatidylinositol diphosphat til diacylglycerol og inositoltriphosphat at være involveret i regulationen af insulinsekretionen. Vi har forsøgt at ændre på koncentrationen af intracellulært diacylglycerol ved at tilsætte stoffer der hæmmer henholdsvis diacylglycerol lipase og diacylglycerolkinase, d.v.s. to af de enzymer,

der katalyserer omsætningen af diacylglycerol. Hæmmes diacylglycerol lipase med RHC 80267 ses en 20-30 % hæmning af insulinsekretionen, mens en hæmning af diacylglycerolkinase med R 59022 ingen effekt har. En kombination af de to nævnte hæmmere har heller ingen effekt på insulinsekretionen. Den observerede hæmning af insulinsekretionen med RHC 80267 kan muligvis forklares ved en nedsat frigørelse af arachidonsyre fra diacylglycerol, idet en omsætning af denne syre via lipooxygenase systemet antages at stimulere insulinsekretionen.

Som meddelt tidligere har RHC 80267 en tilsyneladende vævsspecifik virkning på omsætningen af glucose i Langerhansske øer. Således øges dannelsen af tritieret vand fra  $5\text{-}^3\text{H-D-glucose}$  3-4 gange efter tilsætning af RHC 80267. Denne metode antages almindeligvis primært at afspejle en omsætning af glucose via glycolysen og er altid tidligere i litteraturen fundet at være positivt korreleret til insulinsekretionshastigheden. Imidlertid må det antages, at metoden i dette tilfælde medinddrager andre omsætningsveje for glucose, idet RHC 80267 ikke har nogen indflydelse på dannelsen af lactat eller på dannelsen af  $^{14}\text{CO}_2$  fra  $\text{U-}^{14}\text{C-D-glucose}$ , to parametre, der ligeledes afspejler en omsætning af glucose via pyruvat. Det er undersøgt om den øgede stigning i dannelsen af tritieret vand kan skyldes en øget omsætning af glucose til lipider, glycerolphosphat eller glycogen, men dette synes ikke at være tilfældet. Det er således ikke lykkedes at forklare den fundne diskrepans mellem de forskellige metoder til bestemmelse af glucoseomsætningen. Som følge heraf har det heller ikke været muligt at forklare årsagen til, at den observerede effekt af RHC 80267 på dannelsen af tritieret vand ses i Langerhansske øer, men ikke i f.eks. leukocytter eller hepatocytter (K. Capito, S. E. Hansen, C. J. Hedeskov, P. Thams).

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

Tidligere undersøgelser har påpeget en vigtig rolle for den diacylglycerol-stimulerede  $\text{Ca}^{2+}$ -phospholipid-afhængige protein kinase (protein kinase C) i insulinsekretionen. I det seneste år har vore undersøgelser været centreret om protein kinase C's betydning for regulation af adenylat cyklase aktiviteten i Langerhansske øer. Det er velkendt, at glucose stimulerer en øget cAMP syntese i Langerhansske øer. Mekanismen er ukendt, selvom man ved, at effekten er nært knyttet til øget  $\text{Ca}^{2+}$ -optagelse i øerne. Vore undersøgelser har påvist, at glucose-stimuleret cAMP akkumulation kan skyldes protein kinase C aktivering. Både phorbol-12-13-tetradecanoylphorbol-13-acetat (TPA), som specifikt stimulerer protein kinase C ved substitution for diacylglycerol, og glucose stimulerer cAMP akkumulationen i Langerhansske øer, og effekten er i begge tilfælde afhængig af extracellulært  $\text{Ca}^{2+}$ . Carbacholin som også anses for at aktivere protein kinase C i



øer, stimulerer ligeledes cAMP syntesen. Endvidere er det fundet, at både TPA- og glucosestimuleret cAMP akkumulation er afhængig af endogent frigjort glukagon. Forbehandling af Langerhanske øer med TPA potenserer glukagon stimulation og nedsætter somatostatins hæmning af adenylat cyklase aktiviteten i en partikulær fraktion af øer, hvilket tyder på, at protein kinase C aktivering fører til fosforylering af inhibitoriske GTP-bindende  $N_i$  proteiner knyttet til adenylat cyklase. På baggrund af disse resultater kan det fastslås, at glucose stimulerer cAMP akkumulation ved aktivering af protein kinase C, og at protein kinase C modificerer de paracrine effekter af glukagon og somatostatins, som frigøres fra henholdsvis  $\alpha$ -cellerne og D-cellerne i Langerhanske øer.

Undersøgelser i andre væv har påvist, at langtids inkubation med phorbolstre fører til fald i den totale cellulære protein kinase C aktivitet og til et tab i protein kinase C-medierede cellulære funktioner. I forlængelse af dette projekt er der derfor påbegyndt en undersøgelse af, om langtids inkubation af øer med TPA fører til et fald i partikulær og cytosolær protein kinase C aktivitet, og i givet fald om dette fører til et tilsvarende fald i TPA-, glucose- og carbacholinstimuleret cAMP akkumulation og insulinsekretion (P. Thams, K. Capito, C.J. Hedeskov).

#### 2.4 Protein kinase C's betydning for fosfolipase $A_2$ aktivitet

Det er tidligere blevet påvist, at TPA-stimuleret insulinsekretion hæmmes af stoffer (mepacrin, p-bromophenacylbromid), som hæmmer fosfolipase  $A_2$  aktiviteten i øerne. Fosfolipase  $A_2$  hydrolyserer fosfolipider under dannelsen af lysofosfolipider og arachidonsyre. Både lysofosfolipider og arachidonsyre metabolitter antages at have en funktion i insulinsekretionen. Det vides således, at lysofosfolipider kan initiere insulinsekretion, medens arachidonsyre omsat af cyclooxygenase og lipoxygenase har en modulerende indflydelse på sekretionshastigheden. Undersøgelser i andre væv har endvidere afsløret, at protein kinase C, sandsynligvis ved fosforylering af det inhibitoriske protein lipomodulin eller ved fosforylering af regulatoriske GTP-bindende proteiner, kan stimulere  $Ca^{2+}$ -afhængig fosfolipase  $A_2$  aktivitet. Der er derfor påbegyndt en undersøgelse over regulationen af fosfolipase  $A_2$  i Langerhanske øer. Hidtidige undersøgelser har påvist en  $Ca^{2+}$ -afhængig fosfolipase  $A_2$  aktivitet i en partikulær fraktion. Aktiviteten i cytosol er uafhængig af  $Ca^{2+}$  og er muligvis af lysosomal oprindelse. Hverken den partikulære eller den cytosolære aktivitet stimuleres af GTP- $\gamma$ -S, tydende på at GTP-bindende proteiner ikke er involveret i regulationen. Endvidere er det fundet, at forbehandling af øer med TPA eller glucose ikke påvirker fosfolipase  $A_2$  aktiviteten. Undersøgelserne tyder således ikke på en direkte funktion for protein kinase C i regulationen af fosfolipase  $A_2$  aktiviteten i

Langerhanske øer. Undersøgelserne fortsættes, idet det ønskes klarlagt, om TPA og glucose stimulerer arachidonsyre frigørelse fra intakte øer, og i givet fald, om denne effekt er afhængig af protein kinase C (P. Thams, K. Capito, C.J. Hedeskov).

#### 2.5 Virkningen af sekretin-glukagon hybrider på insulinsekretion og cAMP akkumulation

Sekretin og glukagon er to hormoner med en udtalt homolog aminosyre sekvens. Ud af de 27 aminosyrer i sekretin og de 29 aminosyrer i glukagon er der 7 aminosyrer, som er identiske i det N-terminale octapeptid. Både sekretin og glukagon potenserer glucose-induceret insulinsekretion. Virkningsmekanismen for de to hormoner er ikke fuldt klarlagt, selv om det antages, at begge hormoner aktiverer adenylat cyklase og cAMP akkumulation i Langerhanske øer. Studier i andre væv har afsløret, at både receptorerne og second messengers for de to hormoner kan være forskellige. I nærværende projekt har vi i samarbejde med Hans Kofod (Hagedorns Forskningslaboratorium, Gentofte) undersøgt, hvorvidt sekretin-glukagon hybrider kan anvendes til at skelne mellem den biologiske virkning af de to hormoner. Virkningen af sekretin og glukagon på insulinsekretionen og cAMP akkumulatio- nen blev sammenlignet med virkningen af 2 sekretin-lignende hybrider ( $Tyr^{10}$ ,  $Tyr^{13}$ ,  $Trp^{25}$ ) sekretin (SG1) og ( $Tyr^{10}$ ,  $Tyr^{13}$ ) sekretin (SG2) og med 2 glukagon-lignende hybrider, ( $Asp^3$ ,  $Glu^9$ ) glukagon (SG3) og ( $Asp^3$ ,  $Glu^9$ ,  $Arg^{12}$ ) glukagon (SG4). Alle 6 peptider potenserede glucose-induceret insulinsekretion i samme grad, og deres effekt på sekretionen kunne ikke skelnes, hverken på grundlag af tids- og dosisafhængighed eller afhængighed af glucose. Af de 6 peptider inducerede 5 dannelsen af cAMP. Glukagon og de 2 glukagon-lignende hybrider SG3 og SG4 øgede cAMP akkumulatio- nen i samme grad. Sekretin øgede også cAMP, men effekten var mindre end for glukagon. Effekten af den sekretin-lignende hybrid SG2 var sammenlignelig med effekten af sekretin. I modsætning hertil bevirkede den sekretin-lignende hybrid SG1 ingen øgning i cAMP. Til trods for, at den potenserende virkning af sekretin og glukagon på insulinsekretionen er identiske, tyder disse undersøgelser således på, at virkningsmekanismen for sekretin er forskellig fra virkningsmekanismen for glukagon (P. Thams, C.J. Hedeskov i samarbejde med Hans Kofod, Hagedorn Forskningslaboratorium).

#### 2.6 Undersøgelse af fedtrige dieters (herunder fiskeoliers) virkning på stofskiftet i de Langerhanske øer samt på insulinvirkningen i de perifere væv

Type II diabetes er en udbredt sygdom med en meget kompleks patogenese. Sygdommen er karakteriseret dels ved en abnorm insulinsekretion, dels ved en øget insulinresistens. En række forhold taler for, at en fedtrig kost er en mulig årsag til udviklingen af sygdom-



men. En dyremodel illustrerer dette, idet mus, der fra 1 måneds til 4 måneders alderen fødes med en fedtrig diæt, udvikler en type II diabetes lignende tilstand. Musene bliver overvægtige, har nedsat glucosetolerans, hyperglycæmi og reduceret insulinsekretion, samt tegn på øget insulinresistens. Ved anvendelse af denne model undersøges det metaboliske grundlag for udviklingen af diabetes. Endvidere undersøges om omega-3-fetsyrer fra fiskeolie kan forhindre at mus fodret med en fedtrig diæt udvikler denne tilstand. Grønlandske eskimoer indtager i deres kost store mængder af animalsk fedtstof rigt på omega-3-fetsyrer, men har i modsætning til eskimoer, der lever i Danmark et lavt blodlipid indhold og har en lav hyppighed af »civilisationssygdomme« som atherosclerose og coronar sygdom og de kender ikke til type II diabetes.

I dyremodellen følges han- og hunmus i 6 forskellige diætgrupper løbende ved måling af legemsvægt, blodglucose, plasmainsulin og serumcholesterol (total og HDL-cholesterol). Efter 1,2,3 måneder estimeres insulinvirkningen på de perifere væv ved måling af glucokinase aktivitet i lever, insulinstimuleret glucoseoxidation og lipogenese i fedtvæv samt ved måling af insulinstimuleret insulinreceptor kinaseaktivitet i muskelvæv. Efter 3 måneders fodring foretages glucosetoleranstest på et antal dyr i hver gruppe og de Langerhansske øers funktion vurderes ved undersøgelse af insulinsekretion, glucoseomsætning, insulin biosyntese, proinsulin-mRNA syntese og Ca-AT-Pase aktivitet. Desuden bestemmes pancreas' vægt og totalinsulinindhold samt insulinindhold pr. ø. Forsøgsrækken er påbegyndt i november og forløber teknisk tilfredsstillende, men de indtil nu fundne data kan naturligvis først vurderes efter forsøgets afslutning (K. Capito, S. E. Hansen, C. J. Hedeskov, H. Islin, P. Thams).

### 3. Videreudvikling og anvendelse af langtidskulturer af leverceller

Undersøgelser af leverens stofskifte og effekter på dette har i udstrakt grad benyttet sig dels af in vivo undersøgelser og dels in vitro undersøgelser. Ved de sidstnævnte har man hidtil overvejende benyttet sig af leversnit, den perfunderede lever og af isolerede hepatocytter. Disse in vitro præparater har imidlertid en begrænset værdi på grund af deres korte levetid. Etablering af kulturer af leverceller (hepatocytter) har til en vis grad afbødet dette forhold, omend det har været svært at opretholde disse kulturer med specifikke karakteristika i mere end 1 uge.

Arbejdsgruppen har tidligere beskrevet udviklingen af langtidskulturer af hepatocytter (se Årbog 1986), herunder begrænsninger af de leverspecifikke karakteristika. Dette arbejde er videreført i det forløbne år ligesom konkrete problemstillinger er taget op under anvendelse af nævnte forsøgsprojekt, som nøje-

re beskrevet nedenfor (John Dich, Niels Grunnet, Constance Vind).

### 3.1 Videreudvikling af langtidskulturer

#### 3.1.1 Modifikation af mediets sammenhæng

Det tidligere beskrevne system var ikke i stand til at opretholde aktiviteten af enzymet alkohol dehydrogenase, idet aktiviteten i kulturerne efter 1 uges dyrkning faldt til under 50 % af den initiale værdi. De fortsatte undersøgelser har søgt at belyse betydningen af tilsætning af hormoner, uorganiske ioner, aminosyre og glucose til mediet. Tilsætning af høj koncentration af aminosyrer og glucose under samtidig tilstedeværelse af glucocorticoid og insulin har vist sig at kunne bevare den initiale aktivitet af alkohol dehydrogenase i levercellekulturer i op til 8 dage. Yderligere tilsætning af væksthormon kan bevare 70 % af den oprindelige aktivitet i op til 14 dage i kultur. Omsætningen af ethanol svarer nøje til de målte aktiviteter af alkohol dehydrogenase. I ly af disse resultater skulle det herefter være muligt at påbegynde forsøg til belysning af egentlige langtidsvirkninger af ethanol på leveren (John Dich, Niels Grunnet, Constance Vind).

#### 3.1.2 Induktion af cytochrom P-450 og karakterisering af cytochrom P-450 isoenzymmønstret

Hovedparten af xenobiotika (farmaka, pesticider samt visse endogene substrater som f.eks. steroidhormoner) bliver i levercellens microsomer metaboliseret ved en oxidation/reductions reaktion katalyseret af cytochrom P-450 enzymer. Mængden og aktiviteten af disse isoenzymer varierer med individets alder, køn og eventuel kontakt med xenobiotika (induktion).

I leverceller dyrket i simpelt medium uden tilstedeværelse af hormoner aftager indholdet af cytochrom P-450 i løbet af få dage til få procent af den initiale værdi. Et af de vigtigste formål med udviklingen af langtidskultur af leverceller er imidlertid at søge skabt en in vitro model af leveren, der kan anvendes til farmakologiske og toksikologiske undersøgelser. En forudsætning for dette er netop, at det er muligt at opretholde indholdet og aktiviteten af cytochrom P-450. De fortsatte undersøgelser har belyst virkningen af glucocorticoid, insulin, glucagon, hemin samt inducenen, phenobarbital på indholdet og aktiviteten af cytochrom P-450 i op til 21 dage gamle kulturer af hepatocytter fra såvel han- som hunrotter. Indholdet er bestemt spektrofotometrisk som absorptionen af det reducerede kulmonoxid-kompleks og aktiviteten er bestemt som evnen til O-demetylering af p-nitroanisol.

I leverceller fra hunrotter er cytochrom P-450 indholdet uforandret efter 1 dags kultur, men fra dag 1 til dag 3 falder indholdet med 65 % med mindre både glucocorticoid, phenobarbital og hemin er tilsagt mediet. Tilsætning af 0,1  $\mu\text{M}$  dexamethasone resulterer i en stabil værdi efter det initiale fald og tilsætning af



1  $\mu\text{M}$  dexamethasone eller 1 mM phenobarbital inducerer en stigning i cytochrom P-450 indholdet på 285 %. Dette indhold kan bevares i op til 3 uger i kultur. I leverceller fra hanrotter falder cytochrom P-450 indholdet med 40 % efter den første dag i kultur og yderligere 45 % fra dag 1 til dag 3; dette fald fortsætter uafhængigt om mediet er tilsat hormoner og phenobarbital. O-demethylase aktiviteten korrelerer til indholdet af cytochrom P-450 i alle kulturer af leverceller fra hunrotter, uafhængigt af mediets sammensætning og kulturernes alder. En tilsvarende korrelation findes ikke hos leverceller fra hanrotter. Undersøgelserne viser således, at kulturer fra hun- og hanrotter responderer forskelligt på hormoner og inducere under de her anvendte eksperimentelle forhold.

Måling af O-demethylase aktiviteten giver imidlertid kun oplysning om aktiviteten af nogle få isoenzymer i cytochrom P-450 systemet. For at få et større kendskab til hvilke isoenzymer, der bliver induceret eller bibeholdt ved tilsætning af hormoner og inducere, har man indledt forsøg med tilsætning af testosteron som substrat for cytochrom P-450 systemet. Testosteron bliver under dets metabolisme hydroxyleret i forskellige stillinger alt efter hvilket isoenzym, der katalyserer oxidationen. Der vil således ved disse reaktioner opstå en blanding af hydroxyleerede testosteroner, som kan adskilles ved hjælp af højtryksvædskechromatografi. Herved kan mængden af de enkelte hydroxytestosteroner dannet per tidsenhed beregnes og man får herved et udtryk for isoenzymmønstret under forskellige eksperimentelle forhold (John Dick, Niels Grunnet, Constance Vind).

### 3.2 Anvendelse af levercellekulturer

#### 3.2.1 Virkning af insulin og glucocorticoider på albumin sekretionen

Insulin og glucocorticoider vides at stimulere sekretionen af albumin fra leveren in vivo. I primærkulturer af rotteleverceller er det rapporteret, at såvel insulin som glucocorticoid kan stimulere albuminsekretionen. Undersøgelser af andre stofskifteparametre, f.eks. enzyminductioner, har vist at insulin og glucocorticoider kan virke antagonistisk, additivt eller synergistisk. Der findes imidlertid ikke systematiske undersøgelser af den kombinerede effekt af disse to hormoner på albuminsekretionen. En sådan undersøgelse er af betydning, dels for at karakterisere albuminsekretionen, der i levercellekulturer ofte anvendes som lever-specifik parameter, og dels for at få et indblik i virkningsmekanismen for de to hormoner i levercellekulturer.

Resultatet af systematiske dosis-respons studier af insulins og det syntetiske glucocorticoid, dexamethasons, virkning på albuminsekretionen er, at de to hormoner har synergistisk virkning, såfremt koncentrationen af dexamethasone er større end eller lig med 1

nM og koncentrationen af insulin er større end eller lig med 10 nM. Sammenholdt med undersøgelser af virkningsmekanismen for de to hormoner hver for sig, er disse resultater forenelige med at glucocorticoider øger transcriptionshastigheden for albuminogenet og at insulin stabiliserer albumin mRNA (John Dick, Niels Grunnet, Constance Vind).

#### 3.2.2 Undersøgelser af glucose og glycogenstofskiftet

Der er i de senere år rejst tvivl om, hvorvidt der i leveren foregår en netto-optagelse af glucose, og derfor også om hvorvidt leveren under fysiologiske omstændigheder kan optage glucose og deponere det som glycogen, eller om glycogensyntesen i leveren kræver omdannelse af glucose til laktat. Denne omdannelse kunne foregå udenfor leveren eller i en særlig population af leverceller, jfr. afsnit 5.

Nettooptagelse af glucose i leveren kræver at phosphoryleringen af glucose, der katalyseres af enzymet glucokinase, er hurtigere end dannelsen af glucose fra glucose 6-phosphat, der katalyseres af enzymet glucose 6-phosphatase. Denne balance mellem phosphorylering og dephosphorylering er underkastet regulatoriske mekanismer, bl.a. gennem hormonet, insulin. Levercellekulturer udgør et defineret, velegnet system til undersøgelser af glycogensyntese fra extracellulær glucose med varierende forhold mellem aktiviteten af glucokinase og glucose 6-phosphatase. Der er derfor indledt forsøg på etablering af en metode til måling af glucoses phosphoryleringshastighed ved at bestemme afgivelsen af tritium fra glucose, mærket i 2-stillingen, til vand. Der er endvidere indledt forsøg, som skal fastlægge sammenhængen mellem insulin-koncentrationen og aktiviteten af glucokinase i levercellekulturerne (John Dick, Niels Grunnet, Constance Vind).

#### 3.2.3 Undersøgelser af nitrogen-balancen i levercellekulturer

Leverceller i suspension er stærkt kataboliske og udviser negativ nitrogen-balance. Dette gælder også for leverceller i kultur, hvis der anvendes sædvanlige dyrkningsmedier. Oplysninger i litteraturen om, at den negative nitrogen-balance i hvert fald delvist kan ophæves ved at øge koncentrationen af aminosyrer i inkubationsmediet, og de i afsnit 3.1.1 nævnte virkninger af en øget aminosyrekoncentration, gør det ønskeligt mere systematisk at undersøge nitrogen-balancens afhængighed af aminosyrekoncentrationer og hormoner i mediet. Nitrogen-balance studierne udføres ved måling af proteinmængde, urinstofsyntese og total -aminonitrogen. Desuden måles i forsøgene forbruget af de enkelte aminosyrer i kulturmediet med henblik på at få oplysninger om, hvilke aminosyrer, der måtte have størst betydning for nitrogen-balancen. En forudsætning for at kunne dyrke leverceller igennem længere tid er opretholdelse af en neutral eller positiv nitrogen-



balance. De skitserede forsøg vil endvidere kunne have ernæringsmæssig betydning (John Dick, Niels Grunnet, Constance Vind).

#### 4. Leverens glucoseproduktion bestemt med $[2-^{13}\text{C}]$ acetat og $^{13}\text{C}$ NMR spektroskopi

Kvantitering af leverens glucoseproduktion (gluconeogenese) ved hjælp af isotopmærkede stoffer indebærer, at der korrigeres for den fortyndning af kulstofatomerne i glucose, som foregår i oxaloacetat. Uden korrektion vil den beregnede glucosemængde være mindre end den, som egentlig dannes fra et givet substrat. Årsagen er, at gluconeogenesen og en anden reaktionskæde, citronsyreacyklus, har oxaloacetat som fælles intermediær med udveksling af kulstofatomer til følge. Bestemmelse af glucosedannelsen i leveren fra et substrat (laktat, alanin, pyruvat) er tidligere foregået ved at følge og genfinde radioaktive kulstofatomer i glucose fra et radioaktivt mærket substrat. Denne genfinding bliver som nævnt mindre end den egentlig burde være, fordi en del af de mærkede kulstofatomer forsvinder ud af leverens gluconeogenese til andre reaktioner. I den levende organisme har et andet princip også været anvendt, idet man ved at bestemme glucosekoncentrationerne i leverens blodkar kan opnå et rimeligt skøn over glucosedannelsen her uden bidrag fra tarmen og uden at skulle korrigere for den omsætning af glucose, som foregår i resten af kroppen, mens forsøget foregår. Denne metode er naturligvis ikke tilfredsstillende på grund af dens invasive natur, med de risici og ulemper det medfører.

I et forsøg på at nå en metode, med hvilken man i den intakte organisme kan bestemme leverens glucosedannelse uden at tage blod direkte fra leveren og uden brug af radioaktive sporstoffer, har vi mærket fejkilden med et sporstof. Ved at bestemme andelen af mærkede kulstofatomer i glucose fås et mål for den fejl, hvormed glucoseproduktionen skal korrigeres for at være den egentlige dannelse af glucose i leveren.

Som sporstof har vi anvendt den stabile isotop  $^{13}\text{C}$  og bestemt dens indbygning med  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopi. Med NMR spektroskopi kan indbygningen af  $^{13}\text{C}$  ses direkte i hvert af glucosemolekylets kulstofpositioner, det er således muligt direkte i en given prøve at følge hvor i glucose sporstoffet indbygges. Da  $^{13}\text{C}$  NMR er en forholdsvis ny analyseteknik, har vores første arbejde bestået i at finde en måde, hvormed man også kan kvantitere  $^{13}\text{C}$  indholdet i glucose.

Disse primære undersøgelser har vi foretaget i isolerede leverceller ved tilsætning af  $[2-^{13}\text{C}]$ -acetat. Med bestemmelse af  $^{13}\text{C}$  fordelingen og mængden i 3-hydroxybutyrat og glucose har vi kunnet bestemme de relative hastigheder af reaktionsvejene i glucosedannelsen og citrosyreacyklus og dermed fået bestemt den korrektionsfaktor, hvormed den målte glucosemængde dannet i forsøget skal korrigeres.

Første del af projektet er således forløbet tilfredsstill-

ende, og vi vil nu fortsætte med samme metode på levende rotter (Kitt Falk Petersen, Niels Grunnet, Bjørn Quistorff i samarbejde med Klaus Bock, Institut for organisk Kemi, DTH).

#### 5. 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, næringsstoffer og oxygen. Leverceller med forskellig beliggenhed langs kapillæret vil derfor udsættes for et forskelligt »biokemisk miljø«, og man forestiller sig, at dette kan være årsag til, at der opstår kvalitative, lokaliseringsbetingede, stofskiftforskelle mellem levercellerne, således som de senere års forskning har vist.

En sådan stofskifteopdeling betegnes metabolisk zonerings. I pattedyrleveren synes microcirkulationen at være indrettet således, at den zonerende effect bliver maximal, idet parallelle nabokapillærer gennemstrømmes i samme retning med relativt lav linjær strømningshastighed. Leverens relativt høje stofskifteaktivitet vil yderligere forstærke zoneringseffekten.

En række resultater (se nedenfor) tyder på, at der under fysiologisk forhold er en udtalt zonerings af leverens stofskifte, således at hepatocytter i den periportale del af sinusoidet (indløbsenden) fortrinsvis varetager processer som gluconeogenese og urinstofsyntese, mens metaboliske afgiftningsprocesser, glutaminsyntese og under visse omstændigheder lipidsyntese fortrinsvis foregår i perivenøse hepatocytter (udløbsenden). En forståelse af zonerings rolle i leverens samlede stofskifte savnes imidlertid, selvom de histologiske fund ved en række leversygdomme viser at zonerings også her spiller en afgørende rolle.

Digitoninperfusion er et vigtigt værktøj til undersøgelse af metabolisk zonerings. Det har længe været kendt, at man med digitalisglycosidet digitonin, kan gøre cellemembraner permeable, formentlig p.g.a. stoffets evne til at bind cholesterol. 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 og temperatur 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 mitochondrial fraktion, som indeholder mindre end 10-20 % af cytoplasmatiske materiale.

Denne teknik er videreudviklet, således at digitonin perfusion 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 cellyper, dels ved inkubation af frisk isolerede celler dels ved primærkulturer af cellerne. Det viser sig, at både gluconeogenese og urinstofsyntese foregår med mere end den dobbelte hastighed i »indløbsceller« i forhold til »udløbsceller«. Vi har i årets løb specielt undersøgt fedtsyresyntesen, og finder, at acetylcarboxylase og fedtsyresyntase induceres 4-6 gange mere i de perivenøse celler ved re-fodring efter faste. Disse resultater demonstrerer for første gang ved direkte måling, at de to cellyper inkuberet under helt ens betingelser efter celleisolation, udviser væsentlige funktionelle stofskifte forskelle; en forskel som må implicere kvantitative og/eller kvalitative forskelle i cellernes enzymbestykning (B. Quistorff, N. Grunnet, J. Dich i samarbejde med Lee Witters, Joseph Evans, Dept. of Biochemistry, Dartmouth Medical College, New Hampshire, USA).

#### *6. Kærnemagnetisk resonans spektroskopi, 31-P-, 13-C- og 1-H-NMR samt redox ratio scanning. Undersøgelse af stofskifte i lever og muskler under alkohol oxidation*

Patogenesen for den alkoholiske leversygdom er stadig gådefuld, ligesom det ikke er muligt at forklare, hvorfor de initiale skader primært 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 ratio scanning samt kærnemagnetisk 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.  $2 \times 10$  ml, svarende til ca. 20-30 hepacytter.

Den anden teknik, kærnemagnetisk 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 kærner kan måles kontinuerligt uden at gribe ind i organismens eller det isolerede organs metabolisme. Princippet i målingen er, at visse atomkærner 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 omgivel-

ser, 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-holdig stofskiftekomponenter i den levende celle. Da der yderligere er proportionalitet mellem antal af kærner og signalets størrelse, kan man tillige under visse omstændigheder få et egentligt koncentrationsmål for de observerede stoffer. Tilfører 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 digitonin perfusion (se ovenfor under 5) 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 tilsætning 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 søgt at løse dette problem ved at udarbejde en teknik, hvorved cellernes stofskifte ved køling fixeres på et givet tidspunkt. Spektre med tilstrækkelig intensitet og opløsning kan herefter optages på den koncentrerede, fixerede cellesuspension. Der er desuden i årets løb udviklet en metode til at udløse naturlig forekomst af 13-C spektroskopi på rottelever in vivo. Metoden har specielt været anvendt til at kvantitere glucose og glycogen syntese i leveren, og vi finder, at det er muligt at opnå high-resolution spektre af glycogen, på trods af dette polyglycosids ekstremt høje molekylvægt ( $>50 \times 10^6$ , med en intensitet svarende til ca. 85 % af hvad man ville forvente, hvis molekylet var hydrolyseret helt til glucose).

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. Vi arbejder derfor med at udvikle NMR spoler,



som kan implanteres i leveren. Hermed elimineres organspecificitet problemet, samtidig har det vist sig, at disse spoler giver et væsentligt bedre signal/støj forhold end overfladespolerne. Et alternativ til denne metode er såkaldt volumen selektiv spektroskopi, som formentlig vil være en realitet for  $^{31}\text{P}$  spektroskopi i løbet af 1988 med en rumlig opløsning på nogle få ml. Foreløbige resultater med implanterede spoler i leveren har vist, at ethanol synes at øge resonansfrekvensen for  $\beta\text{-ATP}$ . 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  $\beta\text{-ATP}$  netop er følsom for magnesium koncentrationen.

I årets løb er der gennemført  $^{31}\text{P}$  og  $^{13}\text{C}$  spektroskopi på forsøgspersoner under muskelarbejde.  $^{31}\text{P}$  spektroskopi giver oplysninger om sammenhængen mellem metabolisk aktivitet i musklen og det udførte arbejde. Et af de afgørende spørgsmål i denne forskning, er hvilke(n) stofskiftekomponent der regulerer den metaboliske aktivitet (respirationskædeaktiviteten) i den arbejdende muskel. ADP og uorganisk fosfat er de bedste bud, og der er udarbejdet en algoritme til at udregne den fri intracellulære koncentration af ADP, som ikke kan måles direkte. Der er udviklet et ergometer til anvendelse i NMR instrumentet til de ovenfor beskrevne arbejdsforsøg.

Det er kendt, at acetat kan omsættes i leveren, og at dette kan give anledning til ophobning af uorganisk pyrofosfat samt calcium i hepacytternes mitochondrier. Alkohol omdannes i leveren til acetat, men denne acetat omsættes næsten ikke i leveren, men exporteres til omsætning i musklerne. Vi undersøger årsagerne til denne tilsyneladende paradoksale manglende acetat omsætning i leveren under alkoholbelastning, og undersøger desuden hvorledes acetatomsætningen i musklerne påvirker muskelstofskiftet. Foreløbige resultater med  $^{31}\text{P}$  NMR spektroskopi viser, at koblingen i musklerne mellem energiomsætningen og arbejdet ikke er ændret under alkohol i normale forsøgspersoner, men dens maksimale arbejdskapacitet er nedsat ca. 15 % (B. Quistorff, N. Grunnet, Kitt Falk Petersen i samarbejde med E. J. Pedersen, Kemisk Laboratorium V, H. C. Ørsted Institut, K. Bock, Organisk kemisk Laboratorium, DTH, Carsten Thomsen og Ole Henriksen, MR afdelingen, Hvidovre Hospital, B. Chance, University af Pennsylvania, Philadelphia, USA).

## 7. Undersøgelser af renin-angiotensin-systemet

I de industrialiserede lande er for højt blodtryk én af de hyppigste årsager til hjerte-kar-sygdomme, ca. 10 % i den voksne befolkning. Sygdommen forhøjet blodtryk kan ikke anses for at være én sygdom, men det kendskab man har til sygdomskomplekset og den behandling man kan give, har vist sig overordentlig gavnlig.

Gruppen af patienter, der lider af essentiel hypertension, hypertension uden etiologi, udgør 85 % af samtlige hypertonicere. 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 antikonceptionel øjemed, er hypertension en risikofaktor, som kan udløses af renin-angiotensin-systemet, 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.

7.1 Formålet med arbejdet er at anvende den monoklonale antistofteknik til fremstilling af monoklont antistof til immunoaffinitetskromatografisk oprensning og præparation af de heterogene renin- og angiotensinogenformer. Humant angiotensinogen, renin substrat, 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 immunisering. 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 cellelinier, der producerer monoklont antistof mod humant angiotensinogen. Vi har anvendt disse antistoffer til at udarbejde en enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA, til kvantitativ bestemmelse af humant angiotensinogen i plasma, gravide kvinders plasma, cerebrospinalvæske og amnionvæske.

Der pågår nu arbejde med karakterisering af antistoffets egenskaber, deres bindingsevne til antigen og deres deraf afledede muligheder for anvendelse af affinitetskromatografi og ELISA.

Da systemet er blevet optimeret til at måle humant angiotensinogen i plasma og andre legemsvæsker, er det muligt at måle produktionen/fordelingen og dermed bidrage til opklaring af regulationsmekanismer for renin-angiotensin-systemets komponenter i den humane organisme (Inger Rubin, læge Stig Lykkegaard, Frederiksborg Amts Sygehus i Hillerød, læge Johan Selmer, NOVO, R. D., cand.scient. Arne Agerlin Olsen, NOVO, R. D., stud.med. Martin Ballegaard).



7.2 Undersøgelser har vist, at den enzymatiske renin aktivitet 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 rotteurin, kan heterogeniteten afspejle, at renin syntetiseres i forskellige former eller, at der posttranslaterisk sker ændringer i renin-molekylet. De aktive reninformer i plasma har molekylvægte på 40-52 kD, den inaktive form har en molekylvægt på ca. 60 kD. Den inaktive højmolekylære renin er aktiverbar in vitro og udgør 60-90 % af den totale reninkoncentration i normalt plasma. Der pågår undersøgelser over renin-»mønstrer« i nyrehomogenat præpareret med/uden hæmmere af proteinaser, samt ved 0°C og ved stuetemperatur. Renin detekteres i et Western Blot ved hjælp af polyklont specifikt antistof (Inger Rubin, læge Stig Lykkegaard, Frederiksborg Amts Sygehus i Hillerød, cand.scient. Arne Agerlin Olsen, NOVO, R. D., læge Edgar Lauritzen, Statens Seruminstitut).

7.3 Angiotensinogen, renin substrat, bliver spaltet af det proteolytiske nyrenzym renin til angiotensin I, AI, et decapeptid med molekylvægt 1.300 Dalton. Angiotensinogen er et  $\alpha$ -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 ikke i behandlet plasma, men 25.000 Daltonprotein, AI-25.000, bliver dannet efter inkubation i 1-3 timer ved 24°C og neutralt pH. Dette protein er blevet identificeret af to forskellige antisera mod AI og  $^{125}\text{J}$ -AI. Disse forsøg viser, at AI danner 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 proteinkemisk beskrivelse af proteinet (Inger Rubin, læge Edgar Lauritzen, Statens Seruminstitut).

7.4 Med en speciel koblingsreaktion er angiotensin I,

AI, blevet koblet til to forskellige proteiner, bovint serum albumin, BSA, og thyroglobulin. Med disse konjugater er mus blevet immuniseret efter et immuniseringsskema, der skal give højest muligt anslag af antistof-producerende kloner. Dette skema er fastlagt, og det 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 angiotensinogen-molekylet, og som nævnt under punkt 3) til immunoaffinitetskromatografisk oprensning af AI-25.000 (Inger Rubin, stud.med. Martin Ballegaard, læge Stig Lykkegaard, Frederiksborg Amtssygehus i Hillerød, 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).

### 8. Alkohols farmakokinetik

Forsøg med isolerede systemer (celler eller isolerede organer (d.v.s. lever)) viser, at alkohols omsætnings-hastighed under disse in vitro forhold afhænger af en lang række forskellige forhold som f.eks. den samtidige tilstedeværelse af visse omsættelige stoffer og iøvrigt også af selve koncentrationen af alkohol.

Vi har tidligere vist, at alkohol i den dyriske og iøvrigt også humane organisme omsættes på en måde, der bedst kan beskrives som en flerkompartimentmodel, hvor det primære kompartment er lig med extracellulærrummet. Derfra fordeles alkohol sig til resten af organismen efter en 1.ordens kinetik. Det er lykkedes for os, at udvikle en model, der på grundlag af vor tidligere metode, der bygger på anvendelse af  $^{14}\text{C}$ -mærket alkohol, har gjort det muligt at bestemme en række relevante hastighedskonstanter for alkohols fordeling, alkohols fordelingsrum og dermed også omsætningshastighed, alt indenfor et begrænset tidsinterval. Den udviklede metode søges anvendt på organ- og organismeniveau, for yderligere at karakterisere de sekundære fordelingsrum, og som led i dette har vi startet en undersøgelse over alkohols transport over blod-hjernebarrieren og alkohols fordeling i cerebros-pinalvæsken (H. I. D. Thieden i samarbejde med K. Münster, Med. blok. Endokrinologisk afsnit, Frederiksborg Hospital og A. Hunting, Medicinsk-kemisk Institut).

### Gæster:

Professor G. Paliologos, Dept. of Biochemistry, University of Athens, Greece fra 1.4.-1.10.87.

Professor H. Pasantes-Morales, Dept. of Cellular



Physiology, Ndtl., University of Mexico, Mexico City, Mexico fra 1.10-1.12.87.

Dr. Marek Gembal, Gdansk Academy of Medicine, Gdansk, Poland.

Professor F. Lundquist, tidl. Biokemisk Institut A, Panum Institutet fra 1.1.-31.12.87.

#### *Publikationer:*

Balcar, V.J., Schousboe, A., Spoerri, P.E., Wolff, J.R.: Differences between substrate specificities of l-glutamate uptake by neurons and glia, studied in cell lines and primary cultures. *Neurochem. Int.* 10, s. 213-17, England 1987.

Benveniste, H., Drejer, J., Schousboe, A., Diemer, N.H.: Regional Cerebral Glucose Phosphorylation and Blood Flow after Insertion of a Microdialysis Fiber through the Dorsal Hippocampus in the Rat. *Journal of Neurochemistry* 3, s. 729-34, New York 1987.

-, Drejer, J., Schousboe, A., Diemer, N.H.: Regional cerebral glucose phosphorylation and blood flow after insertion of a microdialysis fiber through the dorsal hippocampus in the rat. *J. Neurochem.* 49, s. 729-34, USA 1987.

Drejer, J., Honore, T., Schousboe, A.: Excitatory amino acid-induced release of <sup>3</sup>H-GABA from cultured mouse cerebral cortex interneurons. *J. Neurosci.* 7, s. 2910-16, USA 1987.

-, Frandsen, A., Honore, T., Schousboe, A.: Adenosine inhibits glutamate stimulated <sup>3</sup>H-D-Aspartate release from cerebellar granule cells. *Neurochem. Int.* 11, s. 77-81, England 1987.

Faurschou, P., Winding, O., Faarup, P., Grunnet, N.: Biochemical and cytological parallels in rabbit turpentine pleurisy versus human rheumatoid pleurisy. *Proceedings of the European Society of Pneumology* 1, s. 54, Amsterdam 1987.

Frandsen, A., Belhage, B., Schousboe, A.: Differences between seizure-prone and non-seizure-prone mice with regard to glutamate and GABA receptor binding in the hippocampus and other regions of the brain. *Epilepsy Research* 1, s. 107-13, Holland 1987.

-, Schousboe, A.: Time and concentration dependency of the toxicity of excitatory amino acids on cerebral neurones in primary culture. *Neurochem. Int.* 10, s. 583-91, England 1987.

Gram, L., Larsson, O.M., Schousboe, A.: Differential inhibition of neuronal and glial GABA transaminase by valproate and gamma-vinyl GABA. *Adv. Epileptology* Vol. XVI, P. Wolf, M. Dam, D. Janz, F. E. Dreifuss (eds), s. 483-85, New York 1987.

Grunnet, N., Kondrup, J., Dich, J.: Ethanol-induced accumulation of triacylglycerol in cultured hepatocytes: Dependency on ethanol metabolism. *Alcohol & Alcoholism Suppl.* 1, s. 257-61, Oxford, England 1987.

Hansen, G.H., Belhage, B., Schousboe, A., Meier, E.: Temporal development of GABA agonist induced alterations in ultrastructure and GABA receptor expression in cultured cerebellar granule cells. *Int. J. Devl. Neurosci.* 5, s. 263-69, England 1987.

-, Meier, E., Abraham, J., Schousboe, A.: Trophic effects of GABA on cerebellar granule cells in culture. *Neurotrophic Activity of GABA During Development*, D. A. Redburn, A. Schousboe (eds), s. 109-38, New York 1987.

Hansen, S.E., Capito, K., Hedekov, C.J., Thams, P.: Stimulatory effect of a diglyceride lipase inhibitor, RHC 80267 on glucose metabolism in isolated islets of Langerhans. *Diabetologia* 30, s. 528 A, Berlin, Heidelberg 1987.

Hedekov, C.J., Capito, K., Thams, P.: Cytosolic ratios of free (NADPH)/(NADP<sup>+</sup>) and (NADH)/(NAD<sup>+</sup>) in mouse pancreatic islets and nutrient-induced insulin secretion. *Biochem. J.* Vol. 241, s. 161-67, England 1987.

-, Capito, K., Hansen, S.E., Thams, P.: Phosphorylation-dephosphorylation of phosphatidylinositol-specific phospholipase C in mouse pancreatic islets. *Diabetologia* 30, s. 529A, Berlin, Heidelberg, Vesttyskland 1987.

Hertz, L., Schousboe, A.: Primary cultures of GABAergic and glutamatergic neurons as model systems to study neurotransmitter functions. I. Differentiated cells. *Model Systems of Development and Aging of the Nervous system*, A. Vernadakis, A. Privat, J. M. Lauder, P. S. Timiras, E. Giacobini (eds), s. 19-31, Boston 1987.

Krogsgaard-Larsen, P., Falch, E., Larsson, O.M., Schousboe, A.: GABA uptake inhibitors: relevance to antiepileptic drug research. *Epilepsy Research* 1, s. 77-93, Holland 1987.

Meier, E., Belhage, B., Drejer, J., Schousboe, A.: The expression of GABA receptors on cultured cerebellar granule is influenced by GABA. *Neurotrophic Activity of GABA during Development*, D. A. Redburn, A. Schousboe (eds), s. 139-59, New York 1987.

-, Jørgensen, O.S., Schousboe, A.: Effect of repeated treatment with a  $\gamma$ -aminobutyric acid receptor agonist on postnatal neural development in rats. *J. Neurochem.* 49, s. 1462-70, USA 1987.

Quistorff, B., McCully, K., Tuckler, M., Chance, B.: Does acute alcohol consumption impair muscle metabolism? *News of Metabolic Research II* (3), s. 26-27, USA 1987.

-, Digitonin perfusion in the study of metabolic zonation of the rat liver. Potassium as intracellular concentration reference. *Biochemical Society Transactions* 15 (3), s. 187-91, England 1987.

-, Grunnet, N.: Dual-digitonin-pulse perfusion: Concurrent sampling of periportal and perivenous cytosol of rat liver for determination of metabolites and



- enzyme activities. *Biochemical Journal* 243, s. 87-95, England 1987.
- , Digitonin perfusion as a tool in the study of metabolic zonation. Abstract at International Conference on Mitochondrial Function, s. P72, North Carolina, USA 1987.
  - , McCully, K., Chance, B.: The effect of acetate on muscle function in man. *Pharmacology & Toxicology* 61, suppl. 1, s. A50, København 1987.
- Redburn, D.A., Schousboe, A.: *Neurotrophic Activity of GABA during Development*. New York 1987, 277 s.
- Schousboe, A., Drejer, J., Meier, E., Larsson, O.M., Schousboe, I.: Regional Heterogeneity of Astrocytic Transport Processes for Glutamate and GABA. Dynamic properties of glia cells II: Cellular and molecular aspects, T. Grisar, G. Franck, L. Hertz, W. T. Norton, M. Sensenbrenner, D. M. Woodbury, s. 225-34, England 1986.
- , Hertz, L.: Primary cultures of GABAergic and glutamatergic neurons as model systems to study neurotransmitter functions. II. Developmental aspects. *Model Systems of Development and Aging of the Nervous System*, A. Vernadakis, A. Privat, J. M. Lauder, P. S. Timiras, E. Giacobini (eds.), s. 33-42, Boston 1987.
  - , Hansen, G.H., Belhage, B., Meier, E.: Role of the inhibitory neurotransmitter GABA as a signal for neuronal growth and differentiation. *Metabolism and Development of the Nervous System*, S. Tweak (ed.), s. 41-46, USA 1987.
  - , Drejer, J., Larsson, O.M., Meier, E.: Regulation of astrocytic high affinity uptake of transmitter amino acids by neuronal signaling. *Glial-Neuronal Communication in Development and Regeneration*, H. H. Althaus, W. Seifert (eds), s. 232-45, Berlin 1987.
  - , An overview of the biochemistry and pharmacology of glutamatergic and GABAergic neurotransmission. *Biochem. Soc. Trans* 15, s. 205-08, England 1987.
- Svenneby, G., Kvamme, E., Schousboe, A., Torgner, I.A.: Phosphate activated glutaminase-like immunoreactivity in the nervous system from different species and in different neuronal cell types and in astrocytes. *Neurochem. Int.* 10, s. 79-82, England 1987.
- Thams, P., Capito, K., Hedeskov, C.J.: A role for protein kinase C in glucose-stimulated cAMP accumulation in mouse pancreatic islets. *Diabetologia* 30, s. 588A, Vesttyskland 1987.
- Vind, C., Hunding, A., Grunnet, N.: Pathways of reducing equivalents in hepatocytes from rats. *Biochem. J.* 243, s. 625-30, England 1987.
- , Hunding, A., Grunnet, N.: Pathways of reducing equivalents in hepatocytes from rats. Estimation of cytosolic fluxes by means of  $^3\text{H}$ -labelled substrates for either A- or B-specific dehydrogenases. *Biochemical Journal* 243, s. 625-30, England 1987.
  - , Grunnet, N.: Rate determining factors of ethanol oxidation in hepatocytes from starved and fed rats: Effects of acetaldehyde concentration on the rate of NADH oxidation catalyzed by alcohol dehydrogenase. *Alcohol & Alcoholism Suppl.* 1, s. 295-99, England 1987.

*Kirsten Capito*

## 2. Biokemisk Institut B

### Stab:

VIP: Antal årsværk: 12.

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.

»Hallas-Møller« stipendiat: Peter E. Nielsen.

Forskningsrådsstipendiat: Erik Østergaard.

TAP: Antal årsværk: 7,5.

Ulla Böttiger, Torben Duun, Karin Frederiksen, Franz Frenzel, Birthe Juul Hansen, Ellen Høyer, Rita Skovgaard Jensen, Vibeke Mikkelsen, 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, Aase Nørgaard.

### Forskningsvirksomhed:

Institutets forskning har i en årrække haft hovedvægt på studier af nucleinsyrers egenskaber og regulation i relation til den levende celledens egenskaber.

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



kaldet translationen, dels have regulatoriske funktioner.

Studier af syntese og funktion af nucleinsyrerne og deres forstadier (nucleosider og nucleotider) 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 livsyttringer 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 celleadfærd. 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. Transkriptionsregulering

Peptider og proteiner kan specielt i højerestående celler medvirke til at regulere transkriptionsaktiviteten ved at påvirke RNA polymerasens kapacitet til at initiere transkriptionsaktionen. Denne form for regulering af RNA syntesen har vi studeret, og som modelsystem benyttet *Escherichia coli* RNA polymerasen, der er langt det bedst studerede og mest velkarakteriserede af disse enzymer, og hvis aktivitet kan påvirkes af en peptidfaktor isoleret fra protozoen *Tetrahymena* (se tidligere årbøger). *Tetrahymena* peptidet nedsætter *coli* polymerasens evne til at associere til DNA, og denne associering er en forudsætning for, at transkriptionsreaktionen kan gå i gang. Man kan måle den nedsatte associeringssevne ved at bestemme den mængde DNA, der kan bindes til et cellulosenitrat filter i nærvær af RNA polymerasen. Ren DNA vil løbe igennem filteret, medens polymeraseenzymet vil bindes til filteret og tilbageholde det DNA, der er associeret til polymerasen. Herved kan denne DNA mængde bestemmes og give et kvantitativt mål for associeringsgraden. Ved denne metode har vi vist, at dannelsen af et kompleks mellem DNA og RNA polymerasen ikke påvirkes essentielt ved tilsætning af hæmmerpeptid, hvorimod den rene polymerase, der forbehandles med peptidet ændres således, at den ikke længere er i stand til at

danne kompleks med DNA. Man ved fra andre undersøgelser, at den største af *coli* polymerasens fire (fem) »subunits«,  $\beta'$  er ansvarlig for binding til DNA, og vi er i gang med en nærmere undersøgelse af, hvordan specielt denne  $\beta'$  »subunit« påvirkedes af hæmmerpeptidet (Helge A. Andersen).

### 2. Karakterisering af splejningsprocesser for protein-kodende gener i ciliaten *Tetrahymena*

Den strukturelle opbygning af gener fra eukaryote organismer udgøres af kodende regioner (exons) afbrudt af ikke kodende regioner (introns). Efter transkription til RNA bliver intronregionerne elimineret ved en proces, som kaldes RNA-splejsning. Et voksende antal eksempler, især fra højere eukaryoter viser, at RNA-splejningsprocessen er nøje reguleret og kan danne baggrund for differentieret gen-ekspression. Kendskab til de mekanismer, der er involveret i korrekt RNA-splejsning er derfor af stor interesse for forståelsen af normal og differentieret genekspression.

Det er projektets formål at karakterisere RNA-splejningsprocesser hos ciliater af slægten *Tetrahymena*. Intronholdige gener kodende for ribosomale proteiner vil blive benyttet til in vitro og in vivo splejningsforsøg (Kirsten Bojsen, Henrik Nielsen, Jan Engberg).

### 3. Kloning af gener som koder for regulatoriske RNA komponenter i ciliaten *Tetrahymena*

Cellekerner fra alle eukaryote organismer indeholder nogle metabolisk stabile RNA komponenter med en kædelængde på mellem 80 og 300 nukleotider (såkaldte snRNA komponenter). Disse er i den seneste tid blevet tillagt en mere eller mindre veldefineret rolle i henholdsvis forarbejdningen af pre-mRNA (RNA-splejningsprocessen), i nukleolens normale funktion samt i transport af mRNA ud af kernen. Vi er i færd med at klonе og sekvensbestemme generne for disse snRNA'er for derigennem at få indblik i deres eventuelle rolle i pre-mRNA splejningsreaktionen (Jan Engberg).

### 4. Studier af geners struktur og funktion i ciliaten *Tetrahymena*

Organisationen af såvel gener som ikke-genområder af DNA er meget forskellig hvis man sammenligner højere eukaryoter med lavere eukaryoter som f.eks. ciliaten *Tetrahymena*. I *Tetrahymena* findes generne på subkromosomale DNA-fragmenter og tydeligt afgrænset fra ikke-gen områder ved en helt speciel (anderledes) nukleotidsammensætning. Vi undersøger geners organisation og struktur i *Tetrahymena* for herigennem bedre at kunne identificere de strukturer, som er af betydning for korrekt regulation af genernes funktion. Vi har klonet og DNA-sekvensbestemt generne for ribosom RNA og en række ribosomale proteiner. Ved at studere gener som hører til samme familie



får vi mulighed for, foruden studier af det enkelte gens regulation, at kunne studere mekanismerne bag koordineret genregulation, idet produkterne fra ribosom RNA- og ribosomale protein-gener af cellen produceres i bestemte forhold for sammen at indgå i cellens proteinsyntesemaskineri, ribosomerne (Jan Engberg, Kirsten Bojsen, Henrik Nielsen i samarbejde med Per Hove Andreasen, Hanne Dreisig og Karsten Kristiansen, Odense Universitet).

#### 5. Effekt af 3'-deoxyadenosin N<sup>1</sup>-oxid på vækst af tumor celler

3'-deoxyadenosin N<sup>1</sup>-oxid er en syntetisk fremstillet analog af adenosin. Stoffets toksicitet på mus er målt og dets virkning på forskellige organer er undersøgt. Dette er gjort med henblik på kemoterapeutisk behandling af musetumorer med 3'-deoxyadenosin N<sup>1</sup>-oxid og på behandling af humane tumorer transplanteret til nøgne mus. Vækst af visse ascites tumorer hæmmes kraftigt af 3'-deoxyadenosin N<sup>1</sup>-oxid og en human planocellulær lungetumor transplanteret på nøgne mus hæmmes ligeledes. Der foretages forsøg med henblik på at optimere dosis og behandlingstid. Vækst af 3'-deoxyadenosin N<sup>1</sup>-oxid resistente tumorer hæmmes kraftigt, hvis der samtidig behandles med stoffer, som hæmmer adenosin deaminase. Anvendeligheden af disse deaminase inhibitorer undersøges yderligere. Vækst af forskellige leukemi celler hæmmes af 3'-deoxyadenosin N<sup>1</sup>-oxid og hæmmes endnu kraftigere af omdannelsesproduktet, 3'-deoxyadenosin. Ved fluorocytomerisk DNA analyse ses ingen ændring i celcyklus fordeling. Undersøgelser tyder på, at celler dræbes tilfældigt i alle faser af celcyklus (Sune Frederiksen i samarbejde med Kay Overgaard-Hansen, Biokemisk Institut C samt Karsten Ramløv Svendsen, Onkologisk afdeling, Herlev Amts Sygehus).

#### 6. Karakterisering af 5S RNA gener

5S RNA genernes struktur i højerestående eukaryote celler har ikke før været karakteriseret detaljeret. Et 5S RNA gen fra mus er blevet isoleret, klonet og sekventeret, og genet er brugt til fremstilling af radioaktive prober. Antallet af 5S RNA gener i normale humane celler og i en human lunge tumor er målt ved hjælp af den radioaktive 5S RNA probe. I tumor cellerne er der dobbelt så mange gener for 5S RNA, som i normale celler og generne sidder i anden struktur end de gør i normale celler. DNA fra humane normale celler er skåret med forskellige restriktionsenzymmer og 5S RNA generne er isoleret i fragmenter af forskellig størrelse. Fragmenterne er indsat i plasmider med henblik på yderligere analyse af genstruktur og på sekventering af isolerede gener. 5S RNA genernes placering på metafasekromosomer undersøges ved in situ hybridisering. De tekniske problemer ved in situ hybridisering til metafasekromosomer undersøges ved hjælp af ribosoma-

le gener. En DNA sekvens svarende til en del af 18S RNA og hele 28S RNA er indført i pSP65 med henblik på radioaktiv mærkning og anvendelse af in situ hybridisering. En reciprok translokation mellem kromosom nr. 1 og 7 benyttes til nøjagtigt at fastlægge 5S RNA genernes placering (Sune Frederiksen, Henrik Simonson, Pernille D. Sørensen i samarbejde med Niels Tommerup, Kennedy Institutet samt Bodil Lomholt, Arvebiologisk Institut).

#### 7. Vækstregulation hos *Tetrahymena*

Den encellede organisme, tøffeldyret *Tetrahymena*, vokser dels i definerede medier, d.v.s. medier med kendt indhold af aminosyrer, vitaminer og kulhydrater, dels i komplekse medier, f.eks. proteose-pepton og gærsekstrakt.

En række af de spørgsmål vedr. vækstregulation, der blev nævnt i Årbog 1986 er blevet besvaret, og resultaterne er publiceret. Det drejer sig om de faktorer, der betinger den maksimalt opnåelige cellekoncentration. Værdierne for »batch-kulturer« på  $\frac{1}{2}$ -4 $\cdot 10^6$  celler/ml (afhængig af mediet) kan øges til ca.  $11\cdot 10^6$  celler/ml (uafhængigt af mediet), hvis der dyrkes i såkaldte Millicells. Herved forstås kamre, der står i forbindelse med et stort ydre rumfang af friskt medium gennem et filter, som mediet, men ikke cellerne, kan passere. Vi har skabt et system, hvor cellerne vokser til deres fysiske grænse, hvis de sikres oxygen og næringsstoffer.

Med hjælp fra P. K. Jensen, Biokemisk Institut C, er der i årets løb målt oxygenforbrug for celler dyrket under bestemte omstændigheder: Jo ringere medium, jo større cellevolumen og tørstof, jo højere oxygenomsætning.

Hos Bjørn Quistorff, Biokemisk institut A, er der analyseret glycogenindhold i *Tetrahymena*, dels ved enzymatisk dels ved NMR-teknik. Specielt ved vækstopphør ophobes der store mængder af glycogen.

Efter anskaffelsen af en Multisizer (Coulter), der ikke blot registrerer celletal men også cellevolumen, har vi analyseret regulation af volumen og celletørstof under en række vækstbetingelser (logaritmisk vækst, vækst i Millicell, vækststop o.s.v.). En hurtig og pålidelig evalueringsteknik er udviklet. Der er skabt evidens for at cellernes »lag fase« – en obligat tilpasningsfase, der ses ved skift af celler fra en tilstand til en anden – er betinget af tilpasning af cellevolumen. Cellernes konditionering (deres evne til at modificere deres eget medium med tiden) er af afgørende betydning for deres størrelse og tørvægt (Per Hellung-Larsen, Anders Poul Andersen).

#### 8. Studier over hukommelse og genkendelse på cellulært plan

Hvis et hormon, en vækstfaktor eller et signalstof udløser en stærkere reaktion hos en celle hvis det tilsættes to gange (med et vist interval) end hvis det kun tilsæt-



tes een gang (på 1. eller 2. gangs tidspunktet) siges stoffet at have præget cellen første gang. Cellen kan åbenbart 2. gang genkende stoffet og huske det i nogen tid. Denne opsigtsvækkende, noget kontroversielle hypotese, ønskes studeret med organismen *Tetrahymena* i definerede medier. Et gennemarbejdet kemotaxi-assay skal anvendes (Per Hellung-Larsen).

#### 9. Polyaminer findes i alle højere celler og i særlig grad i mange cancerceller.

Der er fastlagt en sammenhæng mellem forekomst af polyaminer og celleproliferation. Men polyaminernes funktion i den levende celle er ikke kendt. Dette skyldes bl.a. at man ikke har kunnet bestemme den intracellulære lokalisation. Dertil kommer, at man kun har begrænset viden om deres omsætning – specielt deres nedbrydning. Kunne nedbrydningsprodukter have en vigtig regulerende rolle? *Tetrahymena* dyrket i definerede medier synes at være et velegnet system. Analyserne omfatter i første række HPLC-teknik og fluorescensmålinger (Per Hellung-Larsen i samarbejde med David Hougaard og Lars-Inge Larsson, Institut for patologisk Anatomi).

#### 10. Purinstofskiftet i fibroblaster

Undersøgelserne af adenosins effekt på purinstofskiftet i balb/c 3T3 celler i kultur er fortsat. Der anvendes konfluente, vækststandsede celler, som i forvejen er blevet isotopmærkede ved tilsætning af  $^3\text{H}$ -adenin. Der er ved hjælp af HPLC-teknik udviklet følsomme metoder, som med anvendelse af relativt få celler ( $10^4$ - $10^5$ ) tillader måling af såvel dyrkningsmediets indhold af radioaktive purinforbindelser som mængden af radioaktiviteten af ribonucleotiderne i cellerne. Det er herved blevet muligt at give detaljeret beskrivelse af adenosins effekt på omsætningen af cellernes purin-ribonucleotider. Det har vist sig, at adenosin efter en induktionsperiode på ca. 10 min. forårsager en med tiden linær stigning i cellernes indhold af ATP, således at dette fordobles på ca. 3 timer; i denne periode er cellernes indhold af AMP og ADP imidlertid næsten konstant. Adenosin bevirker derudover, at radioaktiviteten i cellernes ATP-, ADP- og AMP-puljer efter en kort induktionstid hurtigt nedsættes. Dette fald i adenin-ribonucleotidernes radioaktivitet modsvares af en stigning i dyrkningsmediets indhold af radioaktivt inosin og hypoxanthin. Ud fra den samlede radioaktivitetstigning i mediet i de enkelte tidsperioder og ud fra den gennemsnitlige specifikke radioaktivitet i de samme perioder kan det beregnes, at der med en konstant hastighed sker en nedbrydning af cellulære adeninribonucleotider og en tilsvarende accumulation af hypoxanthin og inosin i mediet. Hastighedens størrelse svarer til at cellernes samlede indhold af adenin-ribonucleotider omsættes på ca. 40 min. Medens adenosins effekt på stigningen i cellernes ATP-indhold er næsten upåvirket af en specifik hæmning af enzymet

AMP-deaminase bliver nedbrydningen af adeninribonucleotiderne nedsat til en størrelse, som kun er få procent af kontrolværdien. I dette tilfælde er omdannelsesproduktet ikke inosin og hypoxanthin, men adenosin.

Af resultaterne kan det konkluderes, at adenosin inducerer en nøje koordineret aktivering af enzymerne adenosin kinase, AMP deaminase og  $5'$ -nucleotidase. Dette forårsager dels en omdannelse af cellernes adeninribonucleotider til inosin og hypoxanthin, som begge passerer cellemembranen og accumulerer i mediet, dels en omdannelse af adenosin til AMP, som videreomdannes til ADP og ATP. Kinetiske data viser, at disse begivenheder hverken induceres af cellernes øgede indhold af ATP eller af deres øgede energiforsyning. De induceres snarere af adenosins binding til en receptor (evt. intracellulær); herved fremkaldes en koordineret aktivering af de ovennævnte 3 enzymer. Kinetiske konstanter er i overensstemmelse med, at den af adenosin forårsagede stigning i cellernes ATP-indhold skyldes en direkte aktivering af adenosin kinase enzymet, medens den aktivering af phosphoryleringen af adenosin, som er nøje knyttet til den inducerede nedbrydning af adeninribonucleotiderne kan være styret af adenosins formodede binding til en specifik receptor.

Det skal endvidere nævnes, at det er fundet, at også flouridioner forårsager en aktivering af nedbrydning af cellernes adenin-ribonucleotider resulterende i et nedsat indhold af disse forbindelser. Det vides endnu ikke, om mekanismen for dette fænomen er relateret til den foran beskrevne virkning af adenosin på adeninribonucleotidomsætningen (Hans Klenow, Erik Østergaard).

#### 11. Blodpladers indhold af cellulære vækstfaktorer

Polypeptider tilhørende familien af basiske fibroblast vækstfaktorer (bFGF) har stor betydning for stimulering af celledelingen og angiogenese. Da blodplader leverede vækstfaktorer i denne familie endnu ikke er karakteriserede forsøger vi at beskrive deres mitogene aktivitet over for fibroblast- og endothelcellelinier. Vi har ved hjælp af affinitetskromatografi på heparin-Sepharose søjler efterfulgt af reversed phase søjle kromatografi oprenset to bFGF-lignende proteiner. De har molekylvægte på henholdsvis 18.000 og 28.000 Daltons og reagerer begge med antistoffer rettet mod bFGF. Da aminosyreindholdet for 28.000 Dalton peptidet er forskellig fra indholdet af aminosyrer i kendte basiske fibroblast vækstfaktorer har vi nu påbegyndt en sekventering af dette polypeptid. De 70 % af molekylet, som vi nu har sekventeret viser kun ringe homologi med andre sekventerede proteiner. 18.000 Dalton vækstfaktorer har muligvis mitogen aktivitet over for endothelceller. For at bestemme specificiteten af de enkelte vækstfaktorer mod forskellige celletyper forsøger vi nu gennem radioreceptorassays med  $^{125}\text{I}$ -mær-



kede vækstfaktorer at få opklaret om der findes specifikke receptorer for hvert af proteinerne på de 2 cellyper (Erik Østergaard og Hans Klenow i samarbejde med Nordisk Gentofte).

### 12. *Undersøgelser af kemotaxi i Tetrahymena*

Tidligere undersøgelser af det kemosensoriske respons hos ciliaten *Tetrahymena* har vist, at den foregår ved hjælp af kemokinese, d.v.s. en ikke-retningsbestemt bevægelse (se Årbog 1985). I det forløbne år er det lykkedes at påvise, at denne celle også er i stand til at udføre retningsbestemt (orienteret) bevægelse, også kaldet kemotaxi. Denne bevægelsesmåde, hvor cellen kan styre sin egen orientering i en kemisk gradient, er særlig fremtrædende, når cellernes svømmehastighed er stærkt nedsat i viskøse opløsninger. Endvidere er immobiliserede celler (celler indstøbt i gelatinegeler) i stand til at orientere sig langs en kemisk gradient af et signalstof (kemoattraktant) – hvilket viser, at motilitet ikke er en forudsætning for orienteringen af cellerne.

Forsøg på at komme nærmere en forståelse af de molekulære mekanismer, der er basis for det kemosensoriske respons er fortsat. Således er det forsøgt at identificere det cytologiske bindingssted for nogle kemotaktisk aktive væksthormoner (PDGF og FGF) ligesom virkningen på det kemosensoriske respons af en række specifikke cytotatika er blevet undersøgt (Vagn Leick).

### 13. *Photokemiske prober til studier af protein-DNA vekselvirkning*

Protein-DNA vekselvirkninger spiller en central rolle for både strukturen og funktionen af det genetiske materiale. I eukaryote celler forefindes det genetiske materiale, DNA'et, i cellekernen i et veldefineret protein-DNA-kompleks: chromatin. Strukturen af dette er dynamisk og afspejler DNA'ets funktionelle status, f.eks. om det 1) i den givne cellype er beregnet til transkription (kopiering til RNA) eller 2) om det på det givne tidspunkt er under transkription.

Desuden medvirker specielle proteiner (transkriptionsfaktorer) ved regulering af genaktiviteten, idet de fungerer som »kontakter«, som kan »tænde og slukke« for givne gener.

Endelig udføres selve RNA-syntesen (transkriptionen) af et protein-kompleks: RNA polymerase.

Vi har udviklet en række photokemiske prober, som kan anvendes til at studere protein-DNA vekselvirkninger. Disse prober inkluderer 1) reagenser, som ved belysning er i stand til at krydsbinde proteiner kovalent til DNA (d.v.s. til at fastfryse strukturer), 2) reagenser, som er i stand til at photoreagere med DNA-associerede proteiner (photoaffinitets-mærkning), og 3) reagenser, som er i stand til at photoreagere med DNA, som ikke er associeret med protein. Ved brug af sidstnævnte reagenser kan man bestemme de områder af DNA'et, hvortil protein er bundet.

Anvendelse af photokemisk aktiverbare prober fremfor termisk aktiverbare prober har flere oplagte fordele, som vi søger at udnytte: Reaktionen initieres ved hjælp af en extern kilde (lys) og kan bringes til at forløbe indenfor et meget kort tidsrum ( $10^{-6}$ - $10^{-12}$  sekund), således at man kan udføre tidsopløsningsstudier. Endvidere kan reaktionerne foregå ved lave temperaturer, og det er relativt enkelt at foretage undersøgelser in vivo.

Ved hjælp af sådanne photokemiske prober undersøger vi i øjeblikket dynamiske aspekter af chromatinstrukturen samt sekvensspecifik DNA-binding og funktion af *E. coli* RNA polymerase (Peter E. Nielsen, Wei-Ping Zhen, Claus Jeppesen).

### 14. *Selvplejsende 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 komponent. Intronen udsplejles autokatalytisk fra det primære transkript som et af de første trin i »modningen« af ribosom RNA. Denne udsplejsning er et af de bedst beskrevne eksempler på reaktioner, hvor RNA besidder katalytisk aktivitet. Vi har tidligere vist, at intronen i henseende til replikation og ekspression er et neutralt element og har beskrevet dens phylogenetiske historie. Sammenligninger af DNA-sekvensen af intronen fra en lang række *Tetrahymena*-arter tyder på, at denne intron oprindeligt var et mobilt genetisk element, og vi forsøger nu ved yderligere komparative studier, samt studier af selv splejsningsmekanismen at forstå baggrunden for udviklingen af introns af denne type (Henrik Nielsen, Jan Engberg).

### 15. *Kernedifferentiering i lavere eukaryoter*

Genekspression i eukaryote organismer udviser en høj grad af koordination. Vi er interesserede i at studere de molekulære mekanismer, som giver anledning til denne koordination og i at studere, hvordan denne koordination opstår i nye celler. Vi har valgt at beskæftige os med en relativt simpel organisme, den to-kerne ciliat *Tetrahymena*, hvis gener for ribosom RNA og ribosomale proteiner er koordinativt regulerede. Under den kønnede formering hos *Tetrahymena* reorganiseres cellens kernebesætning, hvilket bl.a. indebærer, at den transkriptionsaktive makrokerne erstattes af en ny makrokerne som er resultatet af en krydsbefrugtning mellem to celler. Det er muligt at studere den tidligste transkriptionsaktivitet fra denne helt nydannede kerne, idet massekulturer af *Tetrahymena* kan bringes synkront gennem den kønnede formering. Vi forventer derfor at blive i stand til at studere koordineret genekspression i dette system, f.eks. at afgøre, hvorvidt denne koordination er medfødt eller skal induceres (Henrik Nielsen).



**Redaktionsvirksomhed:**

Jan Engberg er associate editor på *Journal of Protozoology*.

Hans Klenow er medlem af NOVO's Fonds læge- og naturvidenskabelige udvalg samt medlem af redaktionskomiteen for Carlsberg Research Communications.

**Rejser:**

Kirsten Bojsen har deltaget i EMBO-workshop om »Ribosomal protein genes and regulation of ribosome biosynthesis in eukaryotes«, Siena, Italien, september 1987.

Professor, dr. Clifford Brunk, University of California, Los Angeles, har arbejdet på instituttet fra sept. 1986 til juli 1987 (sabbatical year).

Jan Engberg har deltaget efter invitation i 6. Wissenschaftliche Tagung der Deutschen Gesellschaft für Protozoologie, Tübingen, marts 1987, samt i 6th European Conference on Ciliate Biology, Århus, august 1987.

Henrik Nielsen har deltaget i »Second International Ciliate Molecular Biology Meeting«, Berkeley, USA, august 1987.

Peter Nielsen har i 1987 deltaget i 2nd Congress of the European Society for Photobiology, Padova, Italien, International Congress on Nucleic Acid Interactions, Padova og Inserm Conference on »DNA as a target for Rational Design of Antitumor Drugs«, Seillac, Frankrig).

**Post-graduat kursusvirksomhed:**

Jan Engberg har forestået afholdelse af teoretisk og praktisk post-graduat kursus i Molekylær Biologi og gen-teknologi. Kirsten Bojsen, Jan Engberg, Hans Klenow og Henrik Nielsen har fungeret som lærere på kurset.

Jan Engberg har som medlem af Konsistoriums informations- og formidlingsudvalg været fritaget for undervisning i efterårssemestret for at deltage i Københavns Universitets og Danmarks Radios video-projekt om gen-teknologi.

Henrik Nielsen har i perioden 1. august-31. oktober 1987 fungeret som faglig konsulent lønnet af Københavns Universitet i en TV-produktion om genteknologi coproduceret af Københavns Universitet og Danmarks Radio.

**Publikationer:**

Andersen, H.A., Islin, H.: Peptides regulate the activity of RNA polymerases in *Tetrahymena*. *Biochimica et Biophysica Acta* 908, s. 1-11, Amsterdam 1987.

Buchardt, O., Jensen, R.B., Hansen, H.F., Nielsen, P.E., Andersen, D., Chinoi, I.: Thermal chemistry of podophyllotoxin in ethanol and a comparison of the cytostatic activity of the thermolysis products.

*Journal of Pharmaceutical Sciences* 75, s. 1076-80, USA 1986.

Gottschalk, A.E.: Karakterisering af lavmolekylære RNA-komponenter fra metafasekromosomer. København Universitet 1987, 97 s.

Hellung-Larsen, P., Lundgren, J.: *Human Metabolism*. København 1987, 25 s.

Klenow, H.: Adenosine Induces a Rapid Conversion of  $^3\text{H}$ -Labeled ATP to  $^3\text{H}$ -Inosine and  $^3\text{H}$ -Hypoxanthine in 3T3 Cells. *Klinische Wochenschrift* 65 (Suppl. X) III, s. 31, Berlin 1987.

Loftager, M.K., Koch, C., Hellung-Larsen, P., Andersen, V.: Conjugation of DNA to erythrocytes lab. f. med. immunologi ra. *J. Immunological Methods* 102, s. 65-69, Amsterdam 1987.

Lomholt, B.E., Frederiksen, S.: Detection of a Few Picograms of DNA on Polyacrylamide Gels by Silver Staining. *Analytical Biochemistry* Vol. 164, s. 146-49, USA 1987.

Nielsen, P.E.: Syntheses of rRNA, 5.8s, 5s and tRNA are inhibited equally by 8-methoxypsoralen phototreatment of *Tetrahymena thermophila*. *Nucleic Acids Research* 15, s. 921-32, Oxford, England 1987.

Norden, B., Wirth, M., Ygge, B., Buchardt, O., Nielsen, P.E.: Interactions between DNA and psoralenamines studied with dichroism techniques. *Photochemistry & Photobiology* 44, s. 587-94, USA 1986.

Price, J.V., Engberg, J., Cech, T.R.: 5' Exon Requirement for Self-splicing of the *Tetrahymena thermophila* Pre-ribosomal RNA and identification of a Cryptic 5' Splice Site in the 3' exon. *Journal of Molecular Biology* 196, s. 49-60, London 1987.

Svendsen, K.R., Overgaard-Hansen, K., Frederiksen, S., Loft, H., Engelholm, S.A.: Studies on the mechanism of cytotoxicity of 3-deoxyadenosine N'-oxide in different strains of Ehrlich scites tumor cells. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* Vol. 19, s. 118-22, Heidelberg 1987.

Zhen, W., Buchardt, O., Nielsen, H., Nielsen, P.E.: Site specificity of psoralen-DNA interstrand cross-linking determined by nuclease Bal 31 digestion. *Biochemistry* 25, s. 6598-603, USA 1986.

*Hans Klenow*

**3. Biokemisk Institut C****Historie:**

Instituttet er oprettet i 1968 som led i udbygningen af Det lægevidenskabelige Fakultets teoretiske institutter. Det fik midlertidigt til huse i Rådmandsgade 71, og som instituttets første professor udpegedes phil.dr. Herrick Baltscheffsky, Stockholm, som imidlertid i de



cember 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 Institutet.

#### *Stab:*

VIP: Antal årsværk: 17,5.

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.

Seniorstipendiater: E. Demant, G. Hansen.

Forskningsstipendiater: V. Andersen, M. Danielsen, N. Rüdiger.

Studerende: J. Olsen, S. P. Jensen, B. Georg, M. Lauridsen.

TAP: Antal årsværk: 14,5.

A. Antonsen, L. Cloos, H. Emmé, E. Storm Hansen, B. Harder, I. Henningsen, C. Goos Iversen, Christine Klæse, L. Laustsen, R. Lintner, A. Midtgaard, J. Møller, B. Nystrøm, A. Wieland Pedersen, E. Philipson, T. Porst, M. Søb Rasmussen, K. Samuelsen, J. Sørensen, J. Svaneborg, S. Søby, 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 membranproteiner, interaktion mellem serumproteiner og lipidmembraner samt regulation af plasminogen-aktiveringssystemet. En sådan forøget viden er af betydning for forståelsen af opståelsen af normale og patologiske cellers fenotype samt vil kunne bidrage til forståelsen af proteiners og hormoners funktion. Instituttets forskningsaktiviteter 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*

Mekanismen hvorved nysyntetiserede proteiner indsættes i en membran er endnu ikke klarlagt i detaljer. For nogle membranproteiner er der en meget tæt kob-

ling 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 proteiner og de peroxisomale proteiner. De fleste af disse kodes der for at 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-lysophospholipid miceller med membranen. Lysophospholipidet vil som et detergent beskytte proteinet mod proteolyse og aggregering under transporten fra syntese til indsætning i det endoplasmatiske reticulum. I det endoplasmatiske reticulum vil lysophospholipidet, der indsættes sammen med proteinet, ved acylering omdannes til membrankomponenten, phosphatidylcholine.

For at afprøve 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 ankerdelen 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 syntetise-



rende 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 svinehepatocytter suspensionskultur ved at måle inkorporeringen af radioaktivt mærket leucin i total protein og phospholipidsyntesen ved at måle inkorporeringen af radioaktivt mærket fosfat i total lipid. Udfra 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  $\beta$ -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 optimalisere 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. Forsøgene viser, at cytochrome  $b_5$  mærkes i ringe grad. Om dette skyldes en langsom syntesehastighed, eller om det skyldes en hurtig nedbrydning af det nysyntetiserede protein er i øjeblikket ved at blive klarlagt.

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 mængder protein. Fremstilling af antistof mod rotte cytochrome  $b_5$  ved kobling af oprenset cytochrome  $b_5$  til methyleret albumin har ikke ført til dannelse af antistof. Der forsøges derfor i øjeblikket at fremkalde et immunrespons ved at anvende cytochrome  $b_5$  inkorporeret i liposomer bestående af distearoylphosphatidylcholine: cholesterol: dicetylphosphat i det molære forhold 7:3:1 (J. Carlsen, K. Christiansen).

## 2. Indsætning af insulinreceptoren i intakte celler

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  $\alpha$ -subunits

(MV ca. 135.000) og 2  $\beta$ -subunits (MV ca. 90.000), holdt sammen med disulfidbinding. Den helt nøjagtige struktur af receptoren er ikke kendt, men  $\alpha$ -subunits indeholder insulin-bindingsstedet og  $\beta$ -subunits 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 sekundære messenger for insulin er ikke fundet, og det er således stadig en gåde, hvordan insulin regulerer en hel række processer i organismen.

En af de måder hvorpå man kan studere den molekylære virkningsmekanisme for overførslen af det insulin specifikke signal til cellen, kunne være at indsætte insulin receptoren eller modificeret insulin receptor i celler med få receptorer. Herved kan man få oplysninger om hvilke dele i receptoren, der er nødvendige for signaloverførslen. Modifikation af insulin receptoren er mulig gennem manipulation af dets cDNA. Indføring af insulin receptoren eller en modificeret receptor i en celle har ikke været udført. En metode udviklet af os til indsætning af proteiner i membranen (se Årbog 82 og 83) kan anvendes til indsætning af receptorer i en celle. Metoden er baseret på dannelse af protein-lysophospholipid miceller og fusionering af disse med en membran. Fusionering af lysophospholipid miceller af insulin receptoren med en celled plasma-membran skulle således indføre receptoren i membranen under forhold hvor cellen stadig holdes intakt. Indledende forsøg på fastlæggelse af betingelser for indsætning af insulin receptoren i humane erythrocyter under betingelser hvor cellen ikke lyserer, er under udarbejdelse. Indledende forsøg har dog ikke givet positivt resultat. Det skyldes muligvis, at insulin receptoren oprenset fra human placenta på beskrevne metode, er en blanding af molekyllformer med molvægte fra 300.000 til 115.000, hvor den native receptor har en molvægt på over 400.000. De molekyllformer, der isoleres er sandsynligvis nedbrydningsprodukter af den native receptor fremkommet dels ved reduktion af disulfidbindinger mellem  $\alpha$ - og  $\beta$ -enheden og mellem to  $\alpha\beta$ -enheder, og dels proteolytisk nedbrydning af den del af receptoren, der er forankret i membranen. Forsøg på at etablere en oprensningsprocedure, der isolerer den native receptor intakt og forsøg på at visualisere den native receptor ved elektronmikroskopi er under udførelse. Forsøgene udføres i samarbejde med lektor Jørgen Vinten, Medicinsk-fysiologisk Institut B og lektor Jørgen Tranum-Jensen, Medicinsk-anatomisk Institut C (K. Christiansen, J. Carlsen).

## 3. Studier over mikrovilluss membranproteinernes expression og struktur

Tyndtarmens fordøjelses- og absorptionsoverflade udgøres for størstedelen af en celletype, den såkaldte



enterocyt. Denne celle er polariseret, idet dens plasmamembran har et specialiseret domæne med tarmlumen, mikrovillusmembranen og et basolateral domæne. Mikrovillusmembranen 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 mekanismer bag sygdomme, hvor forstyrrelser i disse proteins expression kan tænkes at spille en rolle. Den polariserede tyndtarmscelle er velegnet til studier af det maskineri, der er ansvarlig for sortering af nysyntetiserede og eventuelt endocytterede proteiner og som herved danner og opretholder enterocyttens specialiserede membrandomæner. Da enterocyten kun lever nogle få dage, dannes i tyndtarmens krypter og vandrer op mod villus, samtidig med at den differentieres, byder systemet også på gode muligheder til belysning af mekanismer bag celledifferentiering.

Vi har tidligere demonstreret, at mindst fire mikrovillus enzymer post-translatorisk sulfateres samt at det overvejende er aminosyren tyrosin og ikke kulhydratdelen af proteinerne, som undergår denne type af modifikation. Da resultaterne kunne indikere at disse fire proteiner muligvis var de eneste membranproteiner, som sulfateres har vi undersøgt, om sulfatering har betydning som mikrovillus sorteringssignal. Ved i organkultur med DCNP at hæmme enzymet tyrosylsulfotransferase, der er ansvarlig for sulfateringen, har vi imidlertid entydigt kunnet demonstrere at sulfatering ikke har betydning for den normale mikrovillære expression.

Det er vist af andre, at adenylat cyklase hæmmer forskolin i celtekultur hæmmer den ontogenetiske udvikling af nogle typiske mikrovillusenzymer. I tilsvarende forsøg i vores system med organkultur af grise-tarm fandt vi at forskolin inducerer en tidsafhængig reduktion i syntesen af aminopeptidase N. Den mest sandsynlige forklaring på dette synes at være, at de nysyntetiserede enzyimmolekyler nedbrydes intracellulært fremfor at udtrykkes i mikrovillusmembranen.

Vi har observeret, at dyrkning af explanter ved lav temperatur (20°C) bevirker, at den intracellulære transport blokeres, hovedsagelig mellem endoplasmatisk reticulum (ER) og Golgi komplekset. Blokeringen ændrer Golgi kompleksets struktur, og er reversibel når temperaturen hæves til 37°C. Denne temperaturafhængighed studeres for nærværende både ved hjælp af pulse-chase mærkning og immuno-guld elektronmikroskopi i håb om at få mere detaljerede oplysninger om den intracellulære transport af mikrovillus enzymer.

Vi har tidligere demonstreret at DAMP, der neutraliserer cellens sure kompartments ikke påvirker den normale expression af nysyntetiserede mikrovillus-

membran enzymer. DAMP kunne immunoelektronmikroskopisk lokaliseres sammen med aminopeptidase N i multivesikulære legemer, lysosomer og i endosom-lignende strukturer. I de sidste strukturer var aminopeptidase N mærkningen imidlertid ringe. For at belyse andelen af en eventuel endocytose i dette mærkningsmønster er der i organkultur udført forsøg med cytochalasin D, der hæmmer endocytosen, og cycloheximid, der hæmmer proteinsyntesen. Forsøgene viser, at al intracellulært lokaliseret aminopeptidase N hidrører fra den exocytotiske vej. Forekomsten i multivesikulære legemer og lysosomer kan mest nærliggende forklares af en normal regulation af expressionen via en såkaldt krinofagi, dvs. transport af nysyntetiseret enzym til dysosomerne.

Det er kendt, at to af de dominerende mikrovillusenzymer, aminopeptidase N og sukrase-isomaltase transporteres til mikrovillusmembranen med forskellige hastigheder, og det er ud fra kinetiske forsøg blevet foreslået, at dette kan forklares ved forskellig transporthastighed mellem det ru endoplasmatiske retikulum og Golgi apparatet. Denne opfattelse har vi yderligere substantieret ved hjælp af specifikke antistoffer overfor de to enzymer og en immunoguld dobbeltmærkningsteknik. Herved kunne vi vise, at enzymerne efter Golgi apparatet transporteres i de samme vesikler.

Det er i dag helt ukendt, om enterocyten udskiller nogle proteiner specifikt over mikrovillusmembranen. Påvisningen af en sådan sekretion har stor interesse i studier af intracellulær transport og sortering, idet secererede proteiner helt eller delvist benytter sig af de samme transportmekanismer som membranproteiner. Da mulige secererede proteiner vil indgå i tarmsaften, har vi startet en systematisk kortlægning af dennes proteiner og deres oprindelse. Ved sammenligning mellem tarmsaftens indhold af laktat dehydrogenase (som udtryk for protein fra udstødte celler) og aminopeptidase N har vi ved perfusionsforsøg på rotte vist at tarmen i sig selv ikke udskiller/afknopper mere aminopeptidase N end hvad der kan forklares ved afstødningen af døde celler. Imidlertid inducerer galde/pancreassaft frigivelse af mikrovillusenzymer til tarmsaften, både i fri og membranbunden form. Foruden protein fra afstødte celler og afknoppede mikrovilli udgøres en stor del af tarmsaftens proteiner af serumproteiner. Det er kendt at IgA og IgM specifikt transporteres over enterocyten via en såkaldt transcytotisk proces. Vi har sammenlignet med den relative proteinsammensætning af et bredt spektrum serumproteiner i serum og tarmsaft, og indtil nu ikke fundet yderligere serumproteiner der specifikt secereres, dvs. ophobes i tarmsaft.

Ved undersøgelser af mediet efter mærkning i organkultur med radioaktivt methionin har vi fundet en komponent som har en molekylvægt på cirka 200 kDa med særligt fremtrædende mærkning. Det udvi-



ser en helt anden tilsykekomst kinetisk end f.eks. enzymer og cytosol proteiner, tydende på, at der er tale om en egentlig sekretion. Proteinets er ikke identificeret og som et første trin i dets karakterisering har vi rejst et specifikt antistof overfor det.

For at kortlægge sammenhængen mellem enterocyttens differentiering og syntesen af mikrovillusenzymer er der indledt immunoguld elektronmikroskopiske studier af forekomst og subcellulær lokalisation af aminopeptidase N langs krypt-villusaksen. Disse forsøg viser foreløbig at syntesen af aminopeptidase N starter meget langt nede i krypten, at mikrovilli først udvikles, hvorefter mikrovillussmembranen fyldes op med enzym efterhånden som mikrovilli vokser til. Endvidere kan aminopeptidase N-reaktivitet – i modsætning til tidligere undersøgelser på typiske villus-celler – påvises i basolateralmembranen i de øvre dele af krypterne og i de andre dele af villi. Resultaterne indicerer, at nysyntetiseret aminopeptidase N passerer basolateralmembranen på vej til mikrovillussmembranen. Existensen af denne transportvej i krypterne passer godt med den tidligere velkendte transcytose fra basolateralmembranen til mikrovillussmembranen i disse celler. Det er også interessant, at et af os tidligere oprenset mikrovillus membranprotein i det forløbne år er blevet identificeret som den polymere immunoglobulin receptor, der også vides at transporteres via denne rute. For også biokemisk at belyse betydningen af denne rute er coated visicles fra cryptceller blevet oprenset og karakterisering af disse startet.

De tidligere omtalte forsøg på at strukturbestemme i første omgang kanin aminopeptidase N via kloning af cDNA er blevet fortsat, og især koncentreret om en 3.1 kDa lang klon. De to Eco RI fragmenter, som er vist at hybridisere til et defineret RNA med en størrelse af ca. 3.4 kDa er blevet subklonet i Bluescript-plasmider. Herefter er overlappende subkloner blevet genereret enten ved delation med ExoIII/Mung bean-metoden eller med passende restriktionsenzymer. Efter preparation af enkeltstrengede fager er subklonerne blevet sekventerede med en variant af dideoxynukleotid metoden og den fulde nukleotidsekvens for klonen bestemt. I den deducerede aminosyresekvens genfindes et afsnit som er stærkt homologt med den N-terminale aminosyresekvens af det 60 kDa C-terminale fragment af grise aminopeptidase N, hvilket klart viser klons identitet. Aminosyresekvensen opviser imidlertid ikke noget hydrofob membranbindende afsnit, hvilket indikerer at klonen mangler et stykke af 5'-delen. Sandsynligvis mangler ca. 500 basepar, og vi er for nærværende igang med at søge efter fuld længde kloner. Parallelt med disse forsøg er en human cDNA klon for aminopeptidase blevet isoleret og sekventering påbegyndt.

I samarbejde med Lars Bolund og Torben Kruse ved Institutet for human Genetik ved Århus Univer-

sitet har vi indledt forsøg på at kromosomlokalisere genet for den humane aminopeptidase N. Foreløbige studier på hamster-human cellehybrider ved hjælp af Southern blots har vist at genet for aminopeptidase N er lokaliseret til kromosom 11.

Vi har med immunoguld elektronmikroskopi påvist aminopeptidase N reaktivitet i sekretgranuler i visse af pancreas endokrine celler, samtidig med at enzymet er apikalt lokaliseret i de exokrine celler, og vi undersøger nu den molekylære baggrund til forskellen i lokalisation for at få information om sorteringsmekanismer. Således er det blevet vist at Northern blot med aminopeptidase N klonen overfor marsvin-pancreas RNA hybridiserer til et defineret RNA af samme størrelse som i tarm (V. Andersen, G. Cowell, M. Danielsen, G. H. Hansen, E. Køningshøfer, M. Lauritsen, J. Olsen, O. Norén, H. Sjöström).

#### 4. Cøliaki, patogenese, diagnostik og behandling

Cøliaki (gluten-sensitiv enteropati) udløses af visse kornproteiner (især den såkaldte gliadinfraktion af gluten fra hvede) og karakteriseres af diarree og manglende optagelse af næringsstoffer. Indtagelse af gliadin bevirker meget hurtigt en karakteristisk forandring af tyndtarmcellens udseende hos patienter med efterfølgende dannelse af antistoffer overfor gliadin. Mens en hypotese om defekt fordøjelse af gliadin er afskrevet som årsag til sygdommen, fokuseres forskningen i dag på problemet om hvorvidt en immunologisk eller cytotoxisk reaktion er den primære årsag.

Vi har tidligere påvist et karakteristisk mønster af cirkulerende antistoffer overfor svovlrige gliadiner, idet de især reagerer med to forskellige gamma-gliadiner med molekylvægtene 35 og 45 kDa. Da det er meget vanskeligt biologisk at teste toksiciteten af forskellige peptider, arbejder vi med den hypotese at de karakteristiske antigen-antistof mønstre kan identificere de toksiske peptider. Det er således planen at bruge denne reaktivitet i bestråbelserne på at identificere potentielt toksiske peptider, inden der iværksættes undersøgelser af biologisk toxicitet, der involverer provokationsforsøg af patienter.

Undersøgelserne over immunreaktivitet overfor hordeiner er afsluttet. Det er demonstreret, at det er den samme population af patient-antistoffer, der reagerer med gliadiner og hordeiner. Sammenligning mellem immunreaktivitet overfor gliadiner og hordeiner på den ene side og kendte sekvensligheder på den anden side kan pege på at den for cøliaki karakteristiske immunreaktivitet er rettet overfor de typiske N-terminale repeatstrukturer i gamma-gliadin.

I samarbejde med Gastroenterologisk afdeling, Aalborg Sygehus er provokationsforsøg udført med proteasebehandlet ufraktioneret gliadin indbagt i glutenfrit brød. Allerede på nuværende tidspunkt giver resultaterne formodninger om at den sidste biopsi, der



anbefales før den endelige diagnose fastlægges, kan afløses af gliadin antistof bestemmelser under en ca. 2 uger lang provokation.

Det har vist sig upraktisk at preparere store mængder af gamma-gliadiner under benyttelse af HPLC efter de retningslinier der tidligere er blevet udarbejdet. I mellemtiden er flere typer af gliadiner blevet klonede og sekventerede af andre grupper. Da vi har adgang til nogle af disse cDNA kloner søger vi i stedet at præparere tilstrækkelige mængder af disse proteiner ved expression af de klonede gener i *E. coli*. For at kunne udvælge den rigtige klon foretages for nærværende analyser af de N-terminale sekvenser af de oprensede 35 og 45 kDa gamma-gliadiner. Disse analyser udføres på gas-fase sekvenator af Ole C. Hansen, Proteinlaboratoriet, Københavns Universitet.

Med det øgede kendskab til sekvensdata kan man konstatere, at opdelingen i alfa, beta og gamma-gliadiner, der hviler på elektroforetisk grundlag, ikke totalt afspejler det strukturelle grundlag, som er af interesse i eftersøgningen af det toksiske peptid. Vor arbejdsplan sigter derfor på at anskaffe, udtrykke og teste kloner typiske for de forskellige strukturelle grupper.

Vi har i samarbejde med Antoni Rafalski, Dupont Research Laboratories, Wilmington, USA, testet produktet af A-gliadin klon overfor vore karakteristiske reagerende patientsera med et negativt resultat. Endvidere har vi fået to lignende kloner af anden type. En af disse er subklonet via M13mp11Fx i et expressionsplasmid (pLC11FX) og expressionsproduktet er under karakterisering.

Den ny-etablerede diagnostiske ELISA udført i mikrotiterplader med total gliadin som antigen er blevet indkørt i samarbejde med Medicinsk gastroenterologisk afdeling P, Rigshospitalet, København. Denne metode anvendes nu delvis diagnostisk og, inden der tages stilling til tyndtarmsbiopsiering, til bestemmelse af gliadinantistoffer i sera fra patienter, hvor cøliaki er en mulighed.

Ligeledes i samarbejde med Medicinsk gastroenterologisk afdeling P, er en kompetitiv fastfase-ELISA metode udviklet til kvantitering af gliadin i uproceserede fødemidler, f.eks. mel.

For optimalisering af metoden har det især været afgørende, at der benyttes oprensede, specifikke gliadin antistoffer fra kanin, istedet for IgG fraktionen af sera fra immuniserede kaniner. Det er således blevet muligt at bestemme gliadin indholdet i et melprodukt med en 15 % interassay variation. En række metyper inklusive mel lanceret som gliadin-frit og derved anbefalet til brug i diæt-behandlingen af cøliakipatienter, er blevet testet for gliadin indhold. Der er herved fremkommet at såkaldt gliadin-frit mel indeholder gliadin i mængder, der kan udløse symptomerne, hvilket stemmer overens med cøliakipatienternes egne erfaringer.

Det er kendt, at cøliakipatienter har en forøget risi-

ko for udvikling af cancer, et forhold der kan have sammenhæng med tarmens indhold af xenobiotica-metaboliserende enzymer. I denne forbindelse er især enzymsystemer, som indgår i omsætningen af polycykliske aromatiske carbonhydrider interessante. I forsøg på at belyse tarmens indhold af disse enzymer ved cøliaki har vi i det forløbne år etableret assay metoder for cytokrom P-450 og cytokrom P-448 medierede monooxygenaser samt epoxid hydrolase (S. U. Friis, G. H. Hansen, S. P. Jensen, O. Norén, N. Rüdiger, H. Sjöström).

##### *5. Undersøgelser over calcium-bindende protein hos mennesket*

Det intestinale calcium-bindende protein (CaBP), som har en molekylevægt på 10.000, har vi tidligere isoleret og delvis karakteriseret. Der er udviklet en specifik immunologisk målemetode for dette protein og vi har undersøgt forekomsten af CaBP longitudinalt og langs krypt-villus akse i normal human tyndtarm. Tillige er der udført målinger på tyndtarmsbiopsier fra normale personer og fra patienter med malabsorption.

I det forløbne år har vi med immunhistokemisk teknik undersøgt den subcellulære lokalisation af CaBP i snit af normal human jejunum, idet der er foretaget både lys-mikroskopiske og elektron-mikroskopiske studier. Ved indirekte immunfluorescens mikroskopi var CaBP lokaliseret diffust intracellulært i enterocytten. Dette er i overensstemmelse med de biokemiske studier, som viser at CaBP er et vandopløseligt cytosolært protein. Der blev ikke påvist specifik mærkning i submucosa eller i andre celler i tyndtarmsmucosa, ej heller i de mucin producerende goblet celler, som man ud fra tidligere undersøgelser har antaget at være den celle, hvor CaBP syntetiseres. De elektron-mikroskopiske undersøgelser med guld-mærkede antistoffer bekræfter den intracellulære lokalisation af CaBP. Guldpartiklerne optræder spredt i cytocolen, men mærkningen er mest tydelig svarende til den terminale web i enterocytten. Resultaterne er i overensstemmelse med den teori at CaBP har en central rolle i den intracellulære calcium transport og homeostase. Undersøgelserne udføres i samarbejde med overlæge, dr.med. Stig Jarnum, Medicinsk afdeling P, Rigshospitalet (M. Staun, G. H. Hansen, S. Friis, H. Sjöström, O. Norén).

##### *6. Syntese og karakterisering af protein-anthracyclin komplekser*

Det er projektets formål at udvikle nye metoder til fremstilling af stabile protein-anthracyclin komplekser der har en specifik væksthæmmende virkning på kræftceller. En metode til fremstilling af covalente transferrin-adriamycin komplekser er blevet etableret (jf. Årbogen for 1985 og 86). Vi har vist at kompleksene binder sig til transferrin-receptorer på overfladen af



humane småcellede lungetumorceller, og at de derfor har mulighed for at blive optaget af cellerne ved en specifik receptor-medieret encyctose. Optagelse af komplekserne er bl.a. blevet undersøgt ved brug af fluorescens mikroskopi, hvor vi finder koncentring af adriamycin i cellernes cytoplasma. Komplekserne har celledræbende aktivitet in vitro i et clonogen assay. Vi er nu interesseret i at undersøge om komplekserne transporteres til cellernes lysosomer, og om adriamycin kan frigøres intracellulært fra komplekserne af lysosomale proteinaser. Undersøgelserne udføres i samarbejde med cand.med. P. Buhl-Jensen, Finseninstituttet (E. J. F. Demant).

#### 7. Affinitetsmærkning af membranproteiner i resistente tumorceller

Den moderne cancerkemoterapi anvender en lang række stoffer, der er effektive især mod hurtigt delende celler, maligne celler. Kurativ kemoterapi er mulig ved nogle tumorformer. For et stort antal cancergrupper er behandlingsresultatet dog fortsat dårligt, enten på grund af primær cellulær resistens eller på grund af udvikling af sekundær resistens mod de anvendte cytostatika. Krydsresistens mod en række tilsyneladende ubeslægtede stoffer som vinca-alkaloider og anthracycliner er beskrevet (multiple drug resistance, MDR), og ser ud til at have sammenhæng med tilstedeværelsen af et glycoprotein (P 180) på cellemembranen. I MDR-celler findes et lavere intracellulært niveau af anthracycliner og vinca-alkaloider end i følsomme celler, og en aktiv uddrivelse er beskrevet. En række undersøgelser tyder på at glycoproteinet er direkte involveret i denne udpumpning. Med henblik på affinitetsmærkning af dette protein har vi syntetiseret et anthracyclinderivat, der reagerer covalent med frie aminogruupper. Ved en række in vitro forsøg på cancercellelinier undersøges derivatets binding til membranproteiner og dets indflydelse på cellernes følsomhed for anthracycliner. Undersøgelserne udføres i samarbejde med cand.med. P. Buhl-Jensen, Finseninstituttet (E. J. F. Demant).

#### 8. Neurosekretede peptidhormoner

Blandt de neurosekretede peptidhormoner har de hormoner som er blevet identificeret og oprenset fra invertebrater (hvirvelløse dyr) fået en øget central placering i international endokrinologisk forskning. Dette skyldes dels, at de hvirvelløse dyr i sammenligning med hvirveldyr har en mindre kompliceret opbygning af deres centrale nervesystem, og dels at man for neuropeptidhormonerne fra de hvirvelløse dyr har kunnet udvikle enkle meget følsomme styrkebestemmelsesmetoder, faktorer der begge fremmer undersøgelser af hormonernes fysiologiske virkningsmekanisme.

Siden vi i slutningen af 60-tallet i vort laboratorium oprensedet det første af en lang række af disse neuro-

peptidhormoner, har en væsentlig del af vores interesse været fokuseret på deres evolutionære udvikling. Vi har derved kunnet vise, at der eksisterer en hel familie af strukturelt meget nærbeslægtede peptidhormoner i det centrale nervesystem hos hvirvelløse dyr. De forskellige medlemmer af denne hormonfamilie regulerer helt forskellige biologiske reaktioner, som den adaptive farveveksling hos krebsdyr, sukker- og fedtstofskiftet hos insekter, etc. Til trods for at hver dyreart således har sine specifikke hormoner med hver sin biologiske funktion, giver deres strukturelle lighed mulighed for en krydsvis effekt når et hormon fra en dyreart indgives i en anden dyreart, således at det blodsukkervirkende hormon hos insekter giver farveveksling når det indgives hos krebsdyr og omvendt. Denne biologiske krydsvirkning er af os og andre blevet udnyttet i oprensningen af flere nye peptidhormoner, da vi ved hjælp af vores meget følsomme testmetode på krebsdyrernes pigmentceller har kunnet oprense forskellige neuropeptidhormoner fra insekter.

Da vi i vore fortsatte undersøgelser af den evolutionære udvikling af denne hormonfamilie i de sidste år også har kunnet påvise en positiv immunreaktivitet mod deres monoklonale antistoffer i det centrale nervesystem hos højere udviklede dyrearter, har vi nu undersøgt om det var muligt på basis af en sådan krydseffekt at kunne finde hormonaktivitet rettet mod krebsdyrernes pigmentceller i hjernevæv fra rotter. Disse undersøgelser, der har omfattet analyse af ekstrakt fra forskellige dele af rottehjernen, har givet et meget positivt resultat, idet vi har fundet, at bestemte rottehjernestrukturer indeholder en høj pigmentkoncetrerende aktivitet. Det er derfor sandsynligt at vores hormonfamilie også er repræsenteret hos de højere dyrearter, inklusive mennesket. Dette helt nyopdagede neurohormon søges nu oprenset for at muliggøre en strukturel og funktionel undersøgelse af molekylet (Lars Josefsson).

#### 9. In vitro aktivering af blodkoagulationens kontaktfase-system med sure phospholipider og effekten af $\beta_2$ -glycoprotein I på denne aktivering

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. De fysiologiske aktivatorer af kontaktfase-systemet 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 kal-



likrein ved limiteret proteolyse, medens »high molecular weight« (HMW)-kininogen virker som en ko-faktor. Af de hidtil anvendte negativt ladede overfladeaktivatorer af dette system in vitro synes sulfatid (et cerobrosid 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 i høj affinitet til sure phospholipider og at disse phospholipider er lige så velegnede aktivatorer af kontaktfasesystemet som sulfatid, medens de neutrale phospholipider ikke er i stand til at initiere aktiveringen.

Aktiveringen med negativt ladede phospholipider er blevet undersøgt i plasma og mekanismen bag en enkelt af de mange reaktioner hvoraf kontaktfasesystemet består er blevet nærmere undersøgt efter at  $\alpha$ -faktor XIIa (aktiveret faktor XII) og prekallikrein er blevet oprenset. Denne undersøgelse har vist at den phosphoinositid-accelererede aktivering af prekallikrein med aktiveret faktor XIIa følger en allosterisk reaktions mekanisme og at reaktionen er hæmmet kompetitivt af  $\beta_2$ -glycoprotein I. Hvorvidt denne mekanisme også følges af de andre kendte aktivatorer og hvad den betyder physiologisk må afvente yderligere undersøgelser (I. Schousboe).

#### *10. Oprensning og karakterisering af et 130.000 dæmrt protein som kooprens med prekallikrein*

Under oprensningen af prekallikrein observeredes et kontaminerende protein med en  $M_r$  på 130 KD i ureducerede SDS-PAGE og 65 KD i reduceret SDS-PAGE. Preliminære undersøgelser har indikeret at proteinet er en overordentlig effektiv hæmmer af den phosphoinositid-accelererede aktivering af prekallikrein med  $\alpha$ -faktor XIIa og vil blive nærmere undersøgt (I. Schousboe).

#### *11. Oprensning af lysin bindende proteiner fra urin og plasma*

Lysin-Sepharose kromatografi af urin og plasma efterfulgt af SDS-PAGE af desorbanserne, har vist at der i normal urin er to lysin-bindende proteiner med  $M_r$  på ca. 69 KD og 35 KD. De samme proteiner findes også i plasma. Foreløbige resultater har vist at desorbanset fra lysin-Sepharose kromatografi af urin har proteolytisk aktivitet. Proteinerne er under videre oprensning og karakterisering. Undersøgelserne udføres i samarbejde med læge Lars Ødum, Klinisk kemisk afd. Rigshospitalet (I. Schousboe).

#### *12. Oprensning og karakterisering af proteiner de novo syntetiseret og secerneret fra granulaceller og corticale neuroner i kultur*

I løbet af den periode, hvor centralnervesystemet ud-

vikles foregår en intens kommunikation mellem de enkelte celletyper (neuroner og gliaceller). Herved udformes cellerne med de biokemiske og fysiologiske kendetegn, som i hvert enkelt tilfælde er nødvendige for de respektive cellers specifikke funktion. En del af denne differentiering foregår ved at cellerne secernerer forskellige proteiner, som kan påvirke forskellige nabocellers egenskaber. For eksempel vides det med sikkerhed, at gliaceller (astrocytter) secernerer et protein, som er af betydning for vækst af udløbere fra nerveceller.

For et par år siden blev det observeret at forskellige typer af nerveceller secernerer højmolekylære faktorer, formentlig proteiner, som kan inducere højaffinitive »transport-sites« for neurotransmitter aminosyrer på astrocytter. Denne egenskab ved astrocytter vides at være af fundamental betydning for normal funktion af centralnervesystemet. Der er således belæg for at skaffe sig mere viden om disse neuron-secernerede proteiner, og en oprensning og karakterisering af neuron-secernerede proteiner er påbegyndt. Efter mærkning med  $^{35}\text{S}$ -methionin isoleres dyrkningsmedier fra cerebellare granulaceller og fra corticale neuroner. Behandling af dyrkningsmediet med Sodium Dodecyl Sulfate (SDS) efterfulgt af elektroforese i PolyAcrylamide Gel (PAGE), fluorografi og densitometerscanning viste at adskillige nysyntetiserede proteiner, hvori  $^{35}\text{S}$ -methionin var indbygget, var blevet secerneret. Den relative mængde af mærkede proteiner i sekretet fra granulaceller var forskellig fra de mærkede proteiner secerneret fra corticale neuroner. Det neuronale celleadhæsionsmolekyle (N-CAM), som er et velbeskrevet protein, har ved immunoblottingsteknik kunnet identificeres blandt proteinerne i granulacellesekretet. Sekret fra corticale neuroner indeholder i forhold til granulacellesekretet ikke N-CAM i nævneværdig mængde, men derimod 5 polypeptidkæder med  $M_r$  på henholdsvis 16.000, 28.000, 48.000, 170.000 og 190.000. I pilotforsøg er nogle af disse proteiner fundet at kunne bindes til astrocytmembraner. Proteiner som secerneret fra en celletype og adheres til en anden må på en eller anden måde ændre recipientens adfærd. En del af de secernerede proteiner tænkes derfor at fungere som kommunikationsproteiner mellem forskellige celletyper i hjernen. Undersøgelserne udføres i samarbejde med lektor A. Schousboe, Biokemisk Institut A (I. Schousboe).

#### *13. Undersøgelse af 3'-deoxyadenosin-N<sup>1</sup>-oxids virkning på væksten af humane tumorceller*

Formålet med undersøgelsen er at belyse effekten af 3'-deoxyadenosin-N<sup>1</sup>-oxid (3'-dANO) på væksten af forskellige humane kræftcelletyper indplanteret på nøgne mus. 3'-dANO er en adenosin analog, som kan reduceres til 3'-deoxyadenosin i cellen. 3'-deoxyadenosin kan derefter phosphoryleres til 3'-deoxyadeno-



sin triphosphat, som udøver sin væksthæmmende virkning ved at indbygges i cellens RNA og derved blokere syntesen af RNA.

Som nævnt kan 3'-dANO 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'-dANO 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'-dANO i stærkt varierende grad.

Forsøgene viste, at alle cellelinier reducerede 3'-dANO til 3'-deoxyadenosin, med stort set samme hastighed, men denne proces var den hastighedsbegrænsede proces for omsætningen af 3'-dANO 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'-dANO resistent cellelinie bliver følsom overfor 3'-dANO ved samtidig injektion af 3'-dANO og adenosin deaminase inhibitoren til den tumorbærende mus.

Af disse resultater kan det konkluderes, at 3'-dANO's cytotoxiske effekt er en følge af dets omdannelse til 3'-deoxyadenosin triphosphat samt at denne omdannelse er bestemt af 3'-dANO reduktase aktiviteten og forholdet mellem aktiviteterne af adenosin kinase og adenosin deaminase i cellen.

Igangværende forsøg omfatter en undersøgelse af 3'-dANO's hæmmende virkning på væksten af en række humane kræftcelletyper (tumorer) indplanteret på nøgne mus, samt en undersøgelse af sammenhængen mellem virkningen af 3'-dANO på tumorens vækst og ovennævnte enzymeres aktivitetsniveauer i tumorerne.

Disse forsøg vil kunne belyse om man ved måling af aktivitetsniveauerne af ovennævnte enzymer på en tumorprøve udtaget fra en patient, vil kunne forudsige om tumoren vil være følsom overfor en behandling med 3'-dANO. Undersøgelserne udføres i samarbejde med cand.med. Karsten Ramløv Svendsen, Onkologisk afdeling, KAS Herlev (Kay 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 hud cancer, er karakteriseret ved øget følsomhed for henholdsvis sollys/ultraviolet lys og ioniserende stråling. Hos xerodera 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 er i færd med at indarbejde et kontrol materiale omfattende 30 personer af begge køn. Kontrolgruppen er blevet undersøgt for den cellulære evne til at reparere brud på DNA strengen forårsaget af enten bløde røntgenstråler (12 KV), mellemløse røntgenstråler (50 KV) eller ultraviolet lys (UVC, 260nm). Undersøgelserne udføres på lymfocytter isoleret fra perifert blod, og brud på DNA helixen måles ved en fluorescens-spektrofotometrisk metode baseret på alkalisk unwinding af DNA. Materialet vil blive bearbejdet med henblik på eventuelle korrelationer mellem reparationen af de forskellige stråleskader. Endvidere danner materialet baggrund for tilsvarende undersøgelser af patienter med multipel hudcancer.

Vi har undersøgt en gruppe patienter med multiple hudcarcinomer lokaliseret til områder af kroppen, der tidligere (20-40 år) har været udsat for bløde røntgenstråler, oftest i forbindelse med behandling af eksem, svær acne eller modermærker. De foreløbige resultater viser nedsat reparationsevne af DNA skader forårsaget af 12 KV og 50 KV røntgenstråler, men ikke af DNA skader forårsaget af UVC. Som ekstra kontrolgruppe til denne patientgruppe er vi i færd med at opføre personer, der ligeledes for 20-40 år siden er behandlet med tilsvarende doser af bløde røntgenstråler, men ikke har udviklet multiple hudcarcinomer.

Der undersøges også en gruppe psoriasis-patienter før og efter strålebehandling med UVC. Behandlingen synes ikke at interferere med den cellulære reparationsevne. Derimod synes der at være en stor spredning i patienternes reparationsevne sammenlignet med kontrolgruppen.

Hensigten med disse undersøgelser er at undersøge, om der er relation mellem nedsat cellulær reparationssevne og udvikling af hudcarcinomer. Projektet udføres i samarbejde med B. Munch-Petersen, Institut for Biologi og Kemi, Roskilde Universitetscenter, og G. Frentz, Plastikkirurgisk afd., Rigshospitalet (G. Tyrsted).

#### *15. Butyrylesterase, struktur og funktion*

Butyrylesterase er oprenset fra human hjernevæv og røde blodlegemer. Fra erythrocyter kan enzymet præpareres i store mængder. Enzymets biologiske funktion kendes ikke. Ved hjælp af specifikt antistof er dets tilstedeværelse påvist i mange humane væv, dog ikke i blodplasma eller fedtvæv.

Butyrylesterase er et typisk serin-enzym, idet det hæmmes med DFP og paraoxon. Hæmningskonstan-



ten med paraoxon er bestemt. Enzymet har en molvægt på 340.000 og er sammensat af 4 lige store subunits. Der er påvist 4 aktive seringrupper pr. molekyle. Aminosyresammensætningen er bestemt.

Foruden at være et serin-enzym indeholder enzymet essentielle SH-grupper. Enzymet indeholder ca. 72 frie SH-grupper pr. molekyle, og det inaktiveres ved en pseudo-førsteordens reaktion med p-mercuribenzenat (PMB) og andre SH-reagenser. Hæmningskonstanten med PMB er overordentlig afhængig af Cl<sup>-</sup>-ion koncentrationen i opløsningen. Sulfationer har ingen virkning på hæmningskonstanten, så derfor er der anvendt Tris, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i alle hæmningsforsøg.

Ved titrering af SH-grupper med PMB er 4 forskellige klasser af SH-grupper påvist. En af disse omfatter 4-6 SH-grupper, som blokeres med PMB med en første-ordens konstant, der er identisk med hæmningskonstanten.

Til opklaring af enzymets biologiske funktion vil det være af interesse at måle enzymaktiviteten med forskellige peptid-substrater. Enzymet udviser ikke amidase-aktivitet, men det kan være en specifik peptidase, som findes i alle celler. Enzymet ligner på mange måder acetylcholinesterase fra erythrocyter. Enzymet spalter dog ikke acetylcholin.

Enzymets subunits dissocieres i 8 M urinstof, og ved gelfiltrering på Sepharose er molvægten bestemt til 85.000. Subunits molvægten er også bestemt ved SDS-elektroforese på polyacrylamid. Enzymet forekommer meget stabilt, idet der ikke er påvist genetisk polymorfi, og aktiviteten i hæmolysater fra forskellige individer er meget konstant. Da enzymet er vidt udbredt i den humane organisme, må man formode at det har en specifik biologisk funktion, som det vil være relevant at undersøge.

Man har ikke fundet individer, der mangler denne enzym-aktivitet, som man f.eks. kender det fra byrtyl-cholinesterasen (stumme gener).

Det vil være oplagt at undersøge SH-gruppernes funktion og undersøge hæmningen med mere lavmolekylære Hg-reagenser end PMB (N. Højring).

#### 16. Regulation af plasminogen-aktiveringssystemet

Plasminogen-aktivatører er enzymer, der katalyserer omdannelsen af det ekstracellulære proenzym plasminogen til det aktive proteolytiske enzym plasmin. Omdannelsen sker ved brydning af en enkelt peptidbinding i plasminogen. Plasmin kan nedbryde de fleste ekstracellulære proteiner. Plasmin-medieret ekstracellulær proteolyse forekommer ved nedbrydning af fibrin og ved nedbrydning af den ekstracellulære matrix i forbindelse med vævsnedbrydning og invasiv vækst, både under normalfysiologiske betingelser og ved sygdomme. For eksempel synes plasmin-mediet nedbrydning af den ekstracellulære matrix at være af betydning for tumorers invasive vækst. Et eksempel på nor-

malfysiologisk vævsdestruktion er henfald af mælkekirtlerne efter ophør med diegivning.

Den normalfysiologiske funktion beror på en nøje regulation af plasminogen-aktiveringssystemet på forskellige niveauer. Plasminogen-aktivatører syntetiseres kun i ganske bestemte celler i organismen. Der er to typer af plasminogen-aktivatører, urokinase-typen (u-PA) og vævsaktivatoren (t-PA). Af disse synes t-PA at være aktiv ved fibrinolyse (og har fundet anvendelse ved behandling af blodpropper), mens u-PA synes at være aktiv ved vævsdestruktion og invasivitet. Der findes to typer af specifikke og hurtigt-virkende inhibitorer af plasminogen-aktivatører, PAI-1 og PAI-2; begge hæmmer både u-PA og t-PA. Desuden findes der en celleoverfladereceptor for u-PA, hvis fysiologiske funktion endnu er uklar. Den cellulære produktion af disse komponenter kan reguleres af hormoner og vækstfaktorer.

Vi har i 1987 studeret hormoners og vækstfaktoreres regulation af plasminogen-aktiveringssystemets komponenter, især koncentreret om PAI-1. Vi har afsluttet to arbejder om glucocorticoiders og transforming growth factor  $\beta$ 's regulation af PAI-1 produktion i to typer af dyrkede humane celler. Disse agenter bevirker begge en stigning i mængden af PAI-1 protein, målt ved hjælp af en »enzyme-linked immunosorbent assay«-teknik med en kombination med monoklonale og polyklonale antistoffer. Den stigning kunne vises at skyldes en tilsvarende stigning i mængden af PAI-1 mRNA, målt ved hjælp af et tidligere isoleret PAI-1 cDNA.

Disse studier følger vi for tiden op med tilsvarende forsøg over effekten af tumor-promotoren phorbol-myristat-acetat og tumor-nekrosis-faktor- $\alpha$  på dyrkede cellers PAI-1 produktion. Desuden har vi startet studier af betydningen for regulationen af det DNA, der flankerer 5'-enden af det strukturelle PAI-1 gen, og vist, at dette DNA formidler glucocorticoid-regulationen, når det kobles til et bakterielt reporter-gen og transfekteres ind i celler, hvor PAI-1 produktionen også normalt er under glucocorticoid-kontrol. Disse undersøgelser vil blive fortsat med konstruktioner af deletioner af denne DNA-region, og studier af dennes betydning for phorbol-myristat-acetats, transforming growth factor  $\beta$ 's tumornekrosis-faktor  $\alpha$ 's regulation af PAI-1 ekspression.

Desuden har vi studeret plasminogen-aktivatørers forekomst under involution af rotteprostata. Dette organ indeholder under normale betingelser kun lave niveauer af plasminogen-aktivatører, men under den involution, der kan fremkaldes ved kastraktion, sker der øgning af u-PA-koncentrationen i epitelcellerne i kirtlen. Denne øgning kan føres tilbage til en øgning af koncentrationen af u-PA mRNA i kirtlen.

Disse projekter udføres i samarbejde med Proteolysegruppen ved Finsenslaboratoriet, Rigshospitalet og Andrea Riccio og Francesco Blasi ved Københavns



Universitets mikrobiologiske Institut.

Perspektiverne i disse undersøgelser er dels, at de kan føre til en forståelse for de regulationsmekanismer, der betinger plasminogen-aktivatorernes normale fysiologiske funktion, dels, at de kan belyse, hvorledes abnormiteter i regulationen kunne ligge til grund for plasminogen-aktiveringssystemets rolle i sygdomme. For eksempel må man formode, at abnormt reguleret expression af u-PA i cancerceller betinger dette enzyms rolle ved tumorers invasive vækst, og et abnormt højt niveau af PAI-1 i blodet synes at være korreleret med visse tilstande med øget risiko for blodpropper (Peter Andreasen, Birgitte Georg).

#### 17. Bestemmelse af hastighedskonstant for cyanids binding til fungerende cytochromoxidase

Binding af cyanid til isoleret cytochromoxidase er en langsom proces, der ikke kan forklare den hastighed, hvormed cyanid hæmmer dette enzyms aktivitet. Det antages derfor at hastighedskonstanterne for binding af cyanid til det isolerede ikke-fungerende og til det fungerende enzym er forskellige. Mens det er relativt enkelt at måle den første af disse konstanter direkte er dette ikke muligt for den andens vedkommende. Der er i litteraturen kun beskrevet få forsøg på indirekte at bestemme hastighedskonstanten for binding af cyanid til cytochromoxidase der fungerer, d.v.s. overfører elektroner fra en elektrondonor (cytochrom c) til ilt. Som tidligere meddelt (Årbog 86) er der på basis af en model for mekanismen ved denne elektronoverførsel udarbejdet et program der simulerer cyanids hæmning af cytochromoxidases aktivitet.

Ved brug af hastighedskonstanter bestemt experimentelt i en undersøgelse af den transiente kinetik for cyanid hæmning af iltoptagelse (se tidligere årbøger) og hastighedskonstanter fra litteraturen for de enkelte reaktioner i modellen kan konstanten for binding af cyanid beregnes ved hjælp af dette program. De beregninger der hidtil er udført synes at bekræfte modellens anvendelighed og tyder på at konstantens værdi kan være 10 til 100 gange større end de værdier der hidtil er blevet fundet. Undersøgelserne udføres i samarbejde med lektor Axel Hunding, Medicinsk-kemisk Institut (P. K. Jensen).

#### Redaktionsvirksomhed m.v.:

Lars Josefsson: Redaktør af Biotechnology and Applied Biochemistry, Academic Press. Medlem af IUB Committee on Education, som i 1987 har afholdt møde i Ljubljana, Jugoslavien, og af IUPAC Commission on Teaching in Clinical Chemistry/IFCC Education Committee, som i 1987 har afholdt møde i Boston USA. Tildelt Jubilæumsmedaljen af Polish Academy of Science and Letters.

Ove Norén: Medlem af Statens lægevidenskabelige Forskningsråd.

Hans Sjöström: Medlem af det videnskabelige udvalg under Kræftens Bekæmpelse.

P. K. Jensen: Medlem af Weimann-fonden.

Peter Andreasen: Medlem af editorial board for Molecular and cellular Endocrinology.

#### Rejser:

Lars Josefsson har i 5 uger været gæsteforsker ved Kristinebergs Marinbiologiske Station Fiskebäckskil, Sverige. Lars Josefsson har efter invitation forelæst ved 18th FEBS Meeting, Ljubljana, Jugoslavien, ved Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA, ved Nicolaus Copernicus Academy of Medicine, Krakow, Polen, og ved Polish Academy of Sciences and Letters.

Michael Danielsen har efter invitation forelæst ved Children's Nutrition Research Center, Texas Medical Center, Houston, USA, og ved International Symposium on Brush Border Membranes, Bern, Schweiz.

Ove Norén har efter invitation forelæst ved International Symposium om Brush Border Membranes, Bern, Schweiz.

Hans Sjöström har efter invitation forelæst ved IX Steno Symposium, København, samt ved International Symposium om Brush Border Membranes, Bern, Schweiz.

Peter Andreasen har efter invitation forelæst ved Jydsk Biologisk Selskab og Dansk endokrinologisk Selskab og Dansk Selskab for Cancerforskning.

#### Gæster:

Walter Hunziker, Laboratorium für Biochemie, Eidgenössische Technische Hochschule, Zürich, Schweiz.

Professor Michael Mayer, Hadassah University Hospital, Jerusalem, Israel.

#### Publikationer:

Öste, R.E., Miller, R., Sjöström, H., Norén, O.: Effect of Maillard Reaction Products on Protein Digestion. Studies on Pure Compounds. J. Agric. Food Chem. 35, s. 938-42, Washington, USA 1987.

Andreasen, P.A., Blasi, F., Lund, L.R., Riccio, A., Nielsen, L.S., Kristensen, P., Maiho, M., Saksela, O., Danø, K.: Transforming Growth Factor B is a Strong and Fast Acting Positive Regulator of the Level of Type-1 Plasminogen Activator Inhibitor mRNA in WI-38 Human Lung Fibroblasts. EMBO Journal 6, s. 1281-86, Oxford 1987.

—, Blasi, F., Pyke, C., Riccio, A., Kristensen, P., Nielsen, L.S., Lund, L.R., Danø, K.: Plasminogen activator inhibitor type-1 biosynthesis and mRNA level are increased by dexamethasone in human fibrosarcomas. Molecular and Cellular Biology 7, s. 3021-25, New York 1987.

Cowell, G.M., Danielsen, E.M., Friis, S.U., Gorr, S.U., Hansen, G.H., Norén, O., Sjöström, H., Skovbjerg, H.: Structural and functional aspects of



- the intestinal brush border. Cells, Membranes, and Disease, Including renal, E. Reid, G. M. W. Cook, J. P. Luzio, s. 255-67, New York 1987.
- Cowell, G.: The Microvillar Hydrolases: A Model Group of Membrane Proteins. *Biochemical Education* 15, s. 166-72, Oxford 1987.
- Danielsen, E.M.: Tyrosine sulfation, a post-translational edification of microvillar enzymes in the small intestinal enterocyte. *EMBO J* 6, s. 2891-96, Oxford 1987.
- , Hansen, G.H., Cowell, G.M.: Biosynthesis of intestinal microvillar proteins. Forskolin reduces surface expression of aminopeptidase N. *European Journal of Cell Biology* 44, s. 273-77, Stuttgart, Vesttyskland 1987.
- , Cowell, G.M., Norén, O., Sjöström, H.: Biosynthesis. Mammalian ectoenzymes, A. J. Kenny, A. J. Turner, s. 47-85, Amsterdam 1987.
- Felding, I., Kristoffersson, U., Sjöström, H., Norén, O.: Contribution to the 18q-syndrome. A patient with del(18)(q22.3ter). *Clinical Genetics* 31, s. 206-10, København 1987.
- Hansen, G.H., Sjöström, H., Norén, O., Dabelsteen, E.: Immunomicroscopic localization of aminopeptidase N in the pig enterocyte. Implications for the route of intracellular transport. *European Journal of Cell Biology* 43, s. 253-59, Stuttgart 1987.
- Josefsson, L.: Biochemical education in Nigerian universities. *Biochem. Educ.* 15, s. 15-18, Oxford 1987.
- , Fraser, C.G., Cediell, N.d., Deom, A., Worth, H.G.J., Zinder, O.: Should clinical chemistry be taught in schools? *Int. Newsletter Clin. Educ.* 27, s. 15-17, Oxford 1987.
- , Biochemistry in the service of man. *Biochem. Educ.* 15, s. 141-43, Oxford 1987.
- , The impact of biotechnology on school teaching. *Biochem. Educ.* 15, s. 177-79, Oxford 1987.
- Nørskov-Lauritsen, N., Demant, E.J.F., Ebbesen, P.: Mobilization of ferritin-iron by the anticancer agent bleomycin. *Biochemical Pharmacology* 36, s. 2685-86, Oxford, New York 1987.
- Schousboe, A., Drejer, J., Meier, E., Larsson, O.M., Schousboe, I.: Regional Heterogeneity of Astrocytic Transport Processes for Glutamate and GABA. Dynamic properties of glia cells II: Cellular and molecular aspects, T. Grisar, G. Franck, L. Hertz, W. T. Norton, M. Sensenbrenner, D. M. Woodsbury, s. 225-34, England 1986.
- Staun, M.: Distribution of the 10000 molecular weight calcium-binding protein along the small and large intestine of man. *Gut* 28, s. 878-82, London, England 1987.
- , The crypt-villus distribution of the 10000 Mr intestinal calcium-binding protein in human jejunum. *Clinica Chimica Acta* Vol. 167, s. 31-36, Holland 1987.
- , Norén, O., Sjöström, H.:  $\text{Ca}^{2+}$ -binding protein from human kidney. Purification and properties. *Biochemical Journal* Vol. 217, s. 229-37, England 1984.
- , Sjöström, H., Norén, O.: Calcium-binding protein from human small intestine. Purification and characterization of a 10000 molecular weight protein. *European Journal of Clinical Investigation* Vol. 16, s. 468-72, Oxford, England 1986.
- , Enzyme-linked immunoadsorbent assay (ELISA) for calcium-binding protein of human small intestine. A quantitative method for measuring calcium-binding protein in small intestinal biopsies. *Clinica Chimica Acta* Vol. 159, s. 239-48, Holland 1986.
- Svendsen, K.R., Overgaard-Hansen, K., Frederiksen, S., Loft, H., Engelholm, S.A.: Studies on the mechanism of cytotoxicity of 3-deoxyadenosine  $\text{N}^1$ -oxide in different strains of Ehrlich scites tumor cells. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* Vol. 19, s. 118-22, Heidelberg 1987.
- Tyrsted, G., Chao, P., Munch-Petersen, B.: Deoxycytidylate deaminase activity in non-stimulated and phytohemagglutinin-stimulated human lymphocytes, and in leukemic cells. *Molecular and Cellular Biochemistry* 76, s. 27-34, Boston 1987.

Kirsten Christiansen

#### 4. Medicinsk-kemisk Institut

##### Historie:

Medicinsk-kemisk Institut fik de første VIP-stillinger og en sekretærstilling og begyndte indflytningen i lokaler i Rådmandsgade 71 den 1. december 1967. Instituttet fik annum fra 1. januar 1968. Øvelseskurset for førsteårs lægestuderende blev fortsat afholdt i lokaler på H. C. Ørstedts Instituttet 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 Instituttet begyndte med efterårssemesteret 1981 og var gennemført fra efterårssemesteret 1982. Instituttets stab flyttede fra Rådmandsgade 71 til Panum Instituttet 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. Jacobsen (orlov fra 1.4.1986), L. L. Poulsen (orlov), S. Toxværd, S. Treppendahl (orlov), Jan Wiczorkowski.



TAP: Antal årsværk: 4.

A. H. Andersen, M. Lassen, P. C. Rasmussen, N. N.

### *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 kemiens hovedområder.

Instituttets nuværende medarbejderstab har specialiseret sig i enkelte emner indenfor fysik, 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 grænселags 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 for 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. Biorganisk og fysisk kemi*

### *1.1 Krystalvækst- og -opløsningskinetik*

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 muslingskaller, 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 elektrolytkrystallers vækst og opløsning i vandig opløsning i temperaturområdet 20-40°C. Af særlig interesse er stoffer som calciumhydroxylapatit, calciumoxalat, calciumpyrofosfat, calciumfluorid og calciumcarbonat. Men for at opklare detaljerne i det molekylære forløb (»mekanismen«) er det nødvendigt at studere andre stoffer, som kan belyse generelle træk ved elektrolytkrystallernes vækst og opløsning.

### *1.1.1-1.1.6 Undersøgelser af dannelses-, vækst- og opløsningskinetik for krystaller af calciumhydroxylapatit (HA) 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 tandemajle*

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 virkning på caries-læsionernes dannelse og remineralisering (J. Christoffersen, M. R. Christoffersen i samarbejde med J. Arends, Tandlægehøjskolen, Groningen, Holland).

##### *1.1.2 Undersøgelser af omdannelse af calciumhydroxylapatit til calciumfluorid*

Når man til en suspension af HA-krystaller tilsætter fluoridioner i omtrent samme koncentration som den, der er tilladt i tandpasta, opløses HA-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 HA-krystaller*

Undersøgelse af krystallers depot-adjuvanseffekt (ev-



ne 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 (necroseffekten) (J. Christoffersen, M. R. Christoffersen i samarbejde med H. H. Ipsen, Allergologisk Laboratorium).

#### *1.1.4 In vivo undersøgelser af indbygning af bl.a. cadmium-, aluminium-, bly- og fluoridioner i knogleminerale*

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. Grandjean, O. Andersen, Odense Universitet, R. Larsen, E. Rostrup, T. Tingsgaard, KU).

#### *1.1.5 Undersøgelse af knoglemateriales indhold af mineral ved mikroradiografi*

Vi prøver at opstille en forsøgsmodel for undersøgelse af tætheden af knogleminerale 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 knogleopløsning. Arbejdet er i den indledende fase og ønskes fortsat i et større samarbejde med såvel danske som udenlandske grupper (J. Christoffersen, M. R. Christoffersen).

#### *1.1.6 Rensning af drikkevand i ulande med for høj fluorindhold i drikkevand*

Der arbejdes med fremstilling af rene knoglekrystaller ud fra dyrekogler. Knoglekrystaller blandes med kulpartikler og anvendes som adsorptionsmiddel for bl.a. fluorforbindelse. Vi forsøger at regenerere materialet, når evnen til at binde fluor er blevet væsentligt forringet på grund af adsorption af fluorforbindelser (J. Christoffersen, M. R. Christoffersen i samarbejde med R. Larsen, E. Rostrup, P. Tingsgaard, KU og WHO).

#### *1.1.7 Vækst- og opløsningsprocesser for calciumcarbonatkrystaller*

Undersøgelser af calciumcarbonatkrystaller (calcit) har vist at for små krystaller, er vækst- og opløsningshastighed bestemt af overfladeprocesser. Der arbejdes med klarlægning af disse (J. Christoffersen, M. R. Christoffersen, A. E. Nielsen).

#### *1.1.8 Opløsnings- og vækstkinetik for krystaller af calciumhydrogenphosphatdihydrat*

Kinetikken er undersøgt ved anvendelse af bl.a. pH-stat- og conductostatudstyr. Vi har fundet, at såvel opløsningsprocessens som vækstprocessens kinetik kan beskrives ved spiralmekanismer. Hastighedskonstanterne kan indenfor en relativ beskeden faktor forklares ved fundamentale størrelser, bl.a. krystallernes overflade Gibbs energi og frekvensen for partialhydratation eller dehydratation af calciumioner (J. Christoffersen, M. R. Christoffersen).

#### *1.1.9 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 salttypers udfældning kan afsløre mekanismen (A. E. Nielsen).

#### *1.1.10 »Lange induktionsperioder«*

Når man momentant – for eksempel ved sammenblanding af reagenser – fremstiller en overmættet opløsning, går det 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« betydelig længere end det for tiden er muligt at forklare. Det planlægges at arbejde med dette fænomen (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 indeværende 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, vikler 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 ligninger. 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. methan, kan opbygningen (konfigurationen) og de molekyler 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 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. hydrogenatomer (brintatomer) med deuteriumatomer (tunge brintatomer),  $^{14}\text{N}$ -atomer med  $^{15}\text{N}$ -atomer,  $^{12}\text{C}$ -atomer med  $^{13}\text{C}$ -atomer og  $^{54}\text{Fe}$ -atomer med  $^{57}\text{Fe}$ -atomer fås supplerende oplysninger, som er nødvendige for en nøjagtig bestemmelse af de molekyler 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 konfigu-

ration (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 nedenfra, 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.: *Selvorganization in nonequilibrium systems*, New York - London - Sydney - Toronto: Wiley, 1977). Til-lige er den matematiske behandling af selv-organisati-on indenfor en række områder af fysik, kemi og biologi behandlet i Springer Series on Synergetics. (Se Haken, H.: *Advances 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 spontant morfogen gradient dannelse fra den ene (spontan dannede) pol til den anden, samt til dannelse af et bipolar »prepattern« med to poler og en koncentrationsring langs ækvator, et mønster, der er foreslået som et muligt prepattern under celledelingsprocessen. Til EDB-simuleringen af de beskrivende ikke-lineære partielle differential-ligninger har vi i 1978 udviklet et program, der er 470 gange hurtigere end andre internationalt brugte metoder, hvorved studiet af tredimensionale mønsterdannelse er muligt. Metoden bygger på numerisk løsning af »stiff« differentialligninger (»sparse matrices«). En forbedret version, der mindsker antallet af »bank conflicts« på datamaten, og som tillader fuld vektorisering er udviklet. Det nye produktionspro-



gram 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 disse længder. 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-aksen (den animalsk-vegetative akse) i de to første delinger, men parallelt hermed i den tredje delingsfase. Dette er hidtil ikke forklaret med gængse mitose modeller.

Det selvsamme kontrolsystem 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 »prepattern« bestående af mindst 7 periodiske koncentrationsmaksima, 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 avance-

ret numerisk matematik (EDB) for ikke-lineære systemer på superdatamater (A. Hunding).

### 3. Organisk kemi

Forbindelser af typen amider, amidiner, hydrazidiner og triazener danner grundstamme i mange forbindelser, der benyttes i medicinen og til bekæmpelse af skadedyr. Der arbejdes med acyl-, sulfonyl- og phosphoryl-derivater af nævnte stoftyper. Undersøgelserne 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 røntgenkystallografiske metoder. De fundne resultater kan danne grundlag for strukturaktivitetsundersøgelser af farmaka og bekæmpelsesmidler, samt tjene som modeller for undersøgelser af metaboliske processer (J. Wiczorkowski).

### 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 kollisionsforløbet 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 atomosfæren, adsorption på metaloverflader, katalytiske reaktioner, energitransport og kollision mellem »interstellare molekyler«, kemisk reaktionskinetik og laser assisterede kemiske processer, samt matematiske og numeriske metoder.

Institutts 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 spe-



cifiktritierede 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:

Juan Morales, University of Sevilla, Spain. Gæsteforsker ved instituttet i perioden 1.8.-1.10.1987.

Lic. Techn. Niels Engholm Henriksen har med støtte fra SNF opholdt sig ved laboratoriet fra 1.2. til 1.9. 1987.

#### Kongresdeltagelse, rejser m.m.:

Flemming A. Andersen: har deltaget i XVIIIth European Congress on Molecular Spectroscopy i Amsterdam, Holland, 30. august-4. september 1987.

Gert Due Billing: har haft ophold ved Institut for Fotofysik, Orsay, Paris, 25. maj-20. juni 1987, har haft ophold ved Brookhaven National Laboratories, Upton, New York, 30. aug.-13. sept. 1987, har forelæst ved IX Symposium on Molecular Beams, Edinburgh, Scotland, 13. juli-17. juli 1987 og har været opponent ved disputatsbedømmelse ved Institut for Fotofysik, Orsay, Frankrig, 13. sept.-17. sept. 1987.

Jørgen Christoffersen: har deltaget i Workshop om Dentine and Dentine Reactions in the Oral Cavity, Køge, 24.-27. feb. 1987, har forelæst ved Gordon Research Conference on Calcium Phosphates, Plymouth, New Hampshire, USA, 22.-26. juni 1987, har forelæst ved Trace Elements in Human Health and Diseases, 2nd Nordic Symposium, Odense, 17.-21. august 1987 og har været opponent ved to disputater i Holland.

Margaret R. Christoffersen: har deltaget i Gordon Research Conference on Calcium Phosphates, Plymouth, New Hampshire, USA, 22.-26. juni 1987.

Axel Hunding: har holdt foredrag om biocybernetics for Scandinavian Simulation Society, Sønderborg, maj 1987 og har holdt foredrag og deltaget i kongressen »Spatial Inhomogeneities and Transient Behaviour in Chemical Kinetics«, Bruxelles, 31. aug.-4. sept. 1987.

Søren Toxværd: har forelæst ved følgende kongresser: CCP5 Meeting, Manchester, 8.-9. jan. 1987, Workshop on Statistical Physics, DTH, Danmark, 9.-10. juni 1987 og Nordic Symposium on Computer Simulation, Smygehius, Sverige, 19.-20. sept. 1987.

#### Publikationer:

Arends, J., Christoffersen, J., Ruben, J., Christoffersen, M.R.: Lesion progress in dentine and the role of fluoride: Dentine and dentine reactions in the oral cavity, A. Thylstrup, S. A. Leach, V. Qvist (eds), s. 117-25, Oxford, Washington DC 1987.

-, Dijkman, T., Christoffersen, J.: Average mineral

loss in dental enamel during demineralization. Caries Research 21, s. 249-54, Basel 1987.

-, Christoffersen, J., Christoffersen, M.R., Eckert, H., Fowler, B.O., Heugebaert, J.C., Nancollas, G.M., Yesinowski, J.P., Zawacki, S.J.: A calcium hydroxyapatite precipitated from an aqueous solution. An international multimethod analysis. Journal of Crystal Growth 84, s. 515-32, Amsterdam 1987.

Billing, G.D.: Rate constants for vibrational transitions in diatom-diatom collision. Comp. Phys. Comm. 44, s. 121-36, Holland 1987.

-, Semiclassical collision theory: Selfconsistent classical path method. J. Chem. Phys. 86, s. 2617-25, USA 1987.

-, Electron-hole pair versus phonon excitation in molecule-surface collisions. Chem. Phys. 116, s. 269-82, Holland 1987.

-, Cross sections for rotational/vibrational transitions in HF-HF collisions: Effect of initial state. Chem. Phys. 112, s. 95-104, Holland 1987.

-, Laser fragmentation of solids. Chem. Phys. 115, s. 229-38, Holland 1987.

-, A theoretical approach to chemical reactions at solid surfaces. Understanding Molecular Properties, J. Avery, J. P. Dahl, Å. E. Hansen, s. 237-49, Amsterdam 1987.

-, Dierksen, G.H.F.: Cross sections and rate constants for rotational excitation of  $\text{NH}_3$  colliding with  $\text{H}_2$  ( $j^{\circ}40$ ) and  $\text{H}_2$  ( $j^{\circ}41$ ). Chem. Phys. 118, s. 161-66, Holland 1987.

Buskes, J.A.K.M., Jong, E.d.J.d., Christoffersen, J., Arends, J.: Microradiographic study on the demineralization of thick enamel sections: a constant composition study. Caries Research 21, s. 15-21, Basel 1987.

Christoffersen, J., Czerwinski, E., Savory, J., Susheela, A.K.: Skeletal Diseases I: Environmental Health 26, Trace Elements in Human Health and Disease: Symposium Report, P. Grandjean (ed.), s. 74-76, København 1987.

Christoffersen, M.R., Thyregod, H.C., Christoffersen, J.: Effects of Aluminum (III), Chromium (III), and Iron (III) on the rate of dissolution of calcium hydroxyapatite crystals in the absence and presence of the chelating agent desferrioxamine. Calcified Tissue International 41, s. 27-30, New York 1987.

Eu, B.C., Khayat, R., Billing, G.D., Nyeland, C.: Nonlinear Transport Coefficients and Plane Couettes Flow of a Viscous, Heat-conducting Gas between Two Plates at different Temperatures. Canadian Journal of Physics 65, s. 1090-1103, Canada 1987.

Gorse, C., Billing, G.D., Cacciatore, M., Capitelli, M., DeBenedictis, S.: Non - Equilibrium vibrational kinetics of CO pumped by vibrationally exci-



- ted nitrogen molecules: General theoretical considerations. *Chem. Phys.* 111, s. 351-60, Holland 1987.
- Hunding, A.: Biocybernetics. Prepattern simulation on supercomputers. SIMS 87, 29'th annual meeting of the Scandinavian simulation Society, SIMS, s. 140-49, Sønderborg 1987.
- : Bifurcations in Turing systems of the second kind may explain blastula cleavage plane orientation. *Journal of Mathematical Biology* 25, s. 109-21, Vesttyskland 1987.
- Kirkeby, S., Jakobsen, P., Moe, D.: Glutaraldehyde – "Pure and inpure". A spectroscopic investigation of two commercial glutaraldehyde solutions and their reaction products with amino acids. *Analytical Letters* 20 (2), s. 303-15, New York 1987.
- Lyon, H., Jakobsen, P., Høyer, P.E., Andersen, P.: An investigation of new commercial samples of methyl green and pyronin Y. *Histochemical Journal* 19, s. 381-84, England 1987.
- Nielsen, A.E.: Rate laws and rate constants in crystal growth. *Croatica Chemica Acta* 60, s. 531-39, Zagreb, Jugoslavien 1987.
- Perdok, W.G., Christoffersen, J., Arends, J.: The thermal lattice expansion of calcium hydroxyapatite. *Journal of Crystal Growth* 80, s. 149-54, Amsterdam 1987.
- Toxværd, S.: Solution of the generalized Langevin equation for a polymer in a solvent. *Journal of Chemical Physics* 86, s. 3667-72, New York 1987.
- : Comment on constrained molecular dynamics of macromolecules. *Journal of Chemical Physics* 87, s. 6140-43, New York 1987.
- Vind, C., Hunding, A., Grunnet, N.: Pathways of reducing equivalents in hepatocytes from rats. *Biochem. J.* 243, s. 625-30, England 1987.

Arne E. Nielsen

## 5. Psykokemisk Institut

### Historie:

I 1898 oprettedes Københavns Universitets psykiatriske Laboratorium under det fungerende professorat i psykiatri på Københavns Kommunehospitals 6. afdeling. I 1934 flyttede laboriet 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.

### Stab:

VIP: Antal årsværk: 3.

Professor: Ole J. Rafaelsen (død 20.08.1987).

Lektorer: Ole Steen Jørgensen, Erling T. Møllerup, Per K. Plenge.

TAP: Antal årsværk: 2.

Bente G. Bennike, Gyda Centervall, Anne Lise Grøndahl, Eva Lippert.

### Forskningsvirksomhed:

Fra opførelsen af Rigshospitalets psykiatriske afdeling O i 1934, har der været placeret et universitetsinstitut 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 kunne virkeliggøre denne ide. Dette sker via teoretiske og eksperimentelle neurobiologiske undersøgelser, kliniske undersøgelser og psykofarmakologiske studier. De kliniske undersøgelser bliver naturligvis primært udført i samarbejde med Rigshospitalets psykiatriske afdeling, men, som det fremgår af dette års beretning, finder der også samarbejde sted med en række andre psykiatriske afdelinger.

### 1. Centrale og lumbale cerebrospinalvæskekoncentrationer af neurotransmitter substanser relevante for depressionsforskningen

Aminhypotesen ved depression blev på baggrund af opdagelsen af imipramins og MAO-hæmmers (monoaminoxidase-hæmmere) evne til at ophæve en depressiv tilstand, første gang formuleret omkring 1960. Senere har man i talrige undersøgelser forsøgt at bekræfte hypotesen ved påvisning af biologiske defekter i de centrale aminosystemer.

Undersøgelserne har i vidt omfang været koncentreret om måling af aminmetabolitternes koncentrationer i spinalvæske. Især har opmærksomheden været rettet mod serotonin metabolitten 5-HIAA (5-hydroxyindoleacetic acid), hvor man i nogle undersøgelser finder nedsat koncentration i spinalvæske, mens man i andre undersøgelser ikke har kunnet genfinde denne forskel. En af de mange årsager til de divergerende undersøgelsesresultater kan være eksistensen af en udtalt koncentrationsgradient af såvel 5-HIAA som af dopaminmetabolitten HVA (homovanillic acid) over spinalkanalen med højere koncentrationer i området tæt på hjernen end i det område af spinalkanalen, hvorfra spinalvæske tages ud til ovennævnte undersøgelser – lumbaldelen.

Vi har i samarbejde med professor Christer Alling, Lunds Universitet, overlæge Niels Juul Christensen, KAS Herlev, overlæge Jan Fahrenkrug, Bispebjerg Hospital, professor Jens F. Rehfeld og Flemming Gjerris, Rigshospitalet, foretaget målinger af forskellige relevante neurohormonkoncentrationer i spinal-



væsken hos patienter med forstørrelse af hjernens hulrum (normaltryks hydrocefalus). For at belyse eventuelle koncentrationsforskelle har vi hos disse patienter på samme tid udtaget cerebrospinalvæske fra hjernens hulrum og fra lumbaldelen af spinalkanalen. Vore hidtidige undersøgelser bekræfter tidligere fund, nemlig at koncentrationen af 5-HIAA og HVA er langt højere i hjernens hulrum end i lumbaldelen af spinalkanalen, mens en sådan forskel ikke ses for noradrenalin metabolitten 3-methoxy-4-hydroxyphenylethylglycol (MHPG). Mere interessant viser vore undersøgelser, at en parallel koncentrationsforskel over cerebrospinalkanalen ikke er at finde for modersubstancerne for noradrenalin og dopamin, idet koncentrationen af disse stoffer er signifikant højere lumbalt end centralt. Det samme gør sig gældende for neuropeptidet vasoaktivt intestinallyt polypeptid (VIP), mens peptiderne vasopressin og cholecystokinen (CCK) findes i lige høje koncentrationer centralt og lumbalt.

Vore fund viser således, at en nøje udredning af transmitternes forhold, herunder fordeling over spinalkanalen, er nødvendig, før endelige konklusioner kan drages på baggrund af koncentrationsmålinger foretaget i lumbaldelen, ligesom turn-over undersøgelserne ved beregning af ratio mellem modersubstans og metabolit ikke umiddelbart kan tillægges værdi.

Til yderligere belysning af disse forhold fortsættes undersøgelserne nu i samarbejde med docent, dr.med. Erik Widerlöv, Lunds Universitet, med henblik på bestemmelse af eventuelle forskelle i centrale og lumbale koncentrationer i cerebrospinalvæsken af en lang række peptidhormoner (Annette Gjerris, Ole J. Rafaelsen).

## 2. Perifere receptorer for antidepressive farmaka

Klinisk kemiske undersøgelser er af stor betydning for udredningen af de fleste medicinske sygdomme, hvorimod de endnu praktisk taget ingen rolle spiller, når det er psykiske lidelser, der skal diagnosticeres. Der udføres derfor mange undersøgelser med henblik på at finde såkaldte biologiske markører for de sindslidelser, hvor man især mener at biologiske faktorer er involveret i sygdommens etiologi.

En sådan faktor er neurotransmitteren eller neuromodulatoren serotonin, der sandsynligvis er af betydning for en række psykiske symptomer indenfor så forskellige tilstande som smerte, angst, depression, aggressivitet, anorexia nervosa og alkoholisme. Dysfunktioner i serotoninssystemet kan skyldes nedsat serotonin syntese, ændret sekretion af serotonin fra nerveenderne, hyper- eller hypofølsomhed af serotoninreceptorer eller ændret inaktivering af den frisatte serotonin. Tilsvarende kan man påvirke serotoninssystemet ved med farmaka at gribe ind i de nævnte funktioner, f.eks. ved at indgive serotoninreceptorblokerende stoffer eller ved at hæmme inaktiveringen af serotonin.

Inaktiveringen foregår ved, at den fra nerveenden frisatte serotonin, efter at have påvirket receptorer på nabonervecellerne, transporteres tilbage til nerveenden; denne transport kan hæmmes af en række stoffer, der således forhindrer, at serotonin fjernes eller inaktiveres, og derved indirekte fører til en øget serotoninpåvirkning af receptorerne på nabonervecellerne. Adskillige af disse såkaldte serotonintransporthæmmere er effektive i behandlingen af depression, visse angst- og tvangstilstande og alkoholisme.

Selve serotonintransportmekanismen er naturligvis lokaliseret i de serotoninholdige nervecellers membraner, men findes derudover i de ligeledes serotoninholdige blodplader. Da transportmekanismen tilsyneladende er identisk i de to celletyper, har man her en perifer model for en central mekanisme. I kliniske undersøgelser kan man derfor analysere serotonintransportmekanismen i blodplader, og i den udstrækning genetiske og alment virkende metaboliske faktorer har betydning, vil en sådan analyse kunne reflektere forholdene i centralnervesystemet. I praksis måler man bindingen af en radioaktiv ligand til serotonintransportmekanismen og får herved et mål for antallet af bindingssteder og dermed også antallet af transportmekanismer. Da den hyppigst anvendte ligand har været imipramin bruges betegnelsen imipraminreceptorer.

Den psykiske sygdom, der er blevet mest grundigt undersøgt, er den endogene depression, hvor man i en række undersøgelser har fundet nedsat imipraminbinding hos de deprimerede patienter sammenlignet med raske kontrolpersoner. Der findes dog også undersøgelser som ikke har kunnet påvise en sådan nedsættelse. Under hensyntagen til de mange forskellige tilstande, der påvirkes af serotonin er det imidlertid rimeligt også at måle imipraminbinding hos andre grupper af patienter. I det følgende nævnes de kliniske undersøgelser hvor vi måler imipraminbinding til blodpladerne; nogle af disse undersøgelser er startet på initiativ fra Psykokemisk Institut, i andre tilfælde har undersøgelsen et andet primært sigte end at måle imipraminbinding.

### 2.1 Endogen depression

Dette er en WHO-undersøgelse der ledes fra Psykokemisk Institut og hvor vi analyserer alle de indsamlede prøver. Deltagere er psykiatriske afdelinger i Athen, Basel, Bruxelles, Irvine, København, Milano, Moskva, München, Neapel, Paris og Tokyo. 200 patienter er hidtil blevet undersøgt, og kun en enkelt afdeling mangler at indsende prøver.

### 2.2 Psykogene smerter

250 patienter med psykogene smerter er blevet undersøgt, indsamling af prøver er afsluttet. Patienter, der udover deres smerter også viste angst- og depressions-symptomer, havde nedsat imipraminbinding (Samar-



bejde med P. Bech og D. Loldrup, Frederiksborg Amts Centralsygehus, M. Langemark og V. Olesen, Københavns Amts Sygehus, Gentofte, H. J. Hansen, Rigshospitalet).

### 2.3 Psykogene smerter

100 patienter er blevet undersøgt, men resultaterne er endnu ikke blevet gjort op (Samarbejde med H. Nielsson, Göteborg).

### 2.4 Psykogene smerter

I denne undersøgelse lider patienterne primært af depression, men har derudover psykogene smerter (Samarbejde med D. Loldrup, Frederiksborg Amts Centralsygehus, S. Schepelern, Frederiksberg Hospital, H. Dam, Kommunehospitalet, R. Rosenberg, Rigshospitalet).

### 2.5 Angst

Dette er en undersøgelse af patienter, der lider af anfald af panisk angst. Disse patienter kan hjælpes af antidepressiv medicin, hvilket naturligvis bidrager til interessen for at undersøge deres imipraminbindingsforhold (Samarbejde med R. Rosenberg, Rigshospitalet).

### 2.6 Anorexia nervosa

I denne undersøgelse er imipraminbindingen blot en af mange analyser der skal udføres på ca. 60 patienter (Samarbejde med S. Røijen, Rigshospitalet).

### 2.7 Alkoholisme

Baggrunden for at udføre denne undersøgelse er dels teorier om, at en af årsagerne til alkoholisme kan være serotoninbetinget manglende hæmning med hensyn til impulshandlinger, dels meddelelser om, at behandlingen med serotonintransporthæmmere medfører nedsat lyst til alkoholindtagelse (Samarbejde med P. Clemmesen, Københavns Amts Sygehus, Herlev).

2.8 Udover de her nævnte kliniske undersøgelser har vi i 1987 fortsat de i årbogen for 1985 beskrevne biokemiske og farmakologiske undersøgelser af receptorer for antidepressive farmaka (Erling T. Møllerup, Per Plenge).

### 3. Lithiumbehandling

Vedvarende lithiumbehandling er, hos en stor procentdel af manio-depressive patienter, i stand til at forhindre opståen af nye manier og depressioner. Hvad dette betyder for den enkelte patient lader sig naturligvis ikke vurdere; samfundsmæssigt derimod har man beregnet, at lithiumbehandling alene i USA medfører en årlig besparelse i psykiatriske behandlinger på 280 millioner dollars. Der er derfor mange grunde til stadig at forsøge at optimere lithiumbehandlingen. De to største problemer ved denne be-

handling er bivirkninger og non-respondere. Da lithium skal indtages i meget lang tid, ofte i resten af patientens liv, kan selv mindre bivirkninger efterhånden blive til store problemer. For non-respondere vedkommende er problemet, at den sædvanlige lithiumbehandling ikke medfører ophør af de affektive svingninger.

Begge problemer hænger måske sammen med lithiumindholdet i organismen. Det er kendt at lithiumkoncentrationen i kroppen skal op på et vist niveau før den forebyggende virkning indtræder; denne koncentration er imidlertid så høj, at der optræder bivirkninger. Disse bivirkninger er af to typer, dels er der akutte bivirkninger som indtræder i tilslutning til lithiumindtagelsen, som f.eks. tremor og gastrointestinale gener, dels er der langsomt opstående bivirkninger som f.eks. nedsat nyrefunktion. For den sidstnævnte bivirkning har vi i en række undersøgelser tidligere fundet at indtagelsen af lithium en gang om dagen i stedet for to eller tre gange medfører mindre nyrepåvirkning. Forklaringen på dette forhold er sandsynligvis, at med kun en daglig dosis når lithiumkoncentrationen i blodet ned på en ret lav værdi i timerne umiddelbart før næste dosis. Denne lave lithiumkoncentration tillader muligvis regenerative processer at foregå i større omfang end ved højere lithiumkoncentrationer. For at undersøge om bivirkningerne kan reduceres endnu mere, behandler vi for øjeblikket patienter med lithium, der kun indtages hver anden dag, idet der herved opnås meget lange intervaller med lave lithiumkoncentrationer i kroppen.

Når lithiumbehandling ikke virker på de såkaldte non-respondere, kunne forklaringen være, at den lithiumkoncentration, der er nødvendig for at fremkalde den forebyggende virkning hos disse patienter, er så høj at den af hensyn til bivirkningerne ikke er mulig at opnå. Også her kunne lithiumindtagelse hver anden eller hver tredje dag måske løse problemet, idet man med så stort interval mellem doserne kan tillade sig at give højere doser end normalt, for derved måske at nå op på den koncentration som disse patienter kræver. Disse undersøgelser udføres i samarbejde med J. Andersen, K. Olafsson, H. Veimer Jensen, Amtshospitalet Vordingborg (Erling T. Møllerup, Per Plenge).

### 4. Differentieringsfaktors indvirkning på nerveceller

Vækstfaktorer spiller en væsentlig rolle både ved nervesystemets dannelse og ved dets vedligeholdelse i den voksne organisme. Vækstfaktorer kan opdeles i stoffer med virkning direkte på celledelingene (mitogener) og differentieringsfaktorer med virkning på cellers overlevelse og funktionelle specialisering. Adskillige differentieringsfaktorer er blevet molekylært karakteriseret, hvoriblandt NGF (nerve growth factor) er den bedst kendte, men det kan med rimelighed forventes at mange af de stoffer nerveceller og gliaceller udskiller stimulerer differentieringen af naboceller. Efter læ-



sioner eller toksisk påvirkning af centralnervesystemet kan der ske et henfald af nerveceller og nervekoblinger (synapser) på grund af manglende differentieringsfaktorer. Til at følge synapsedynamikken efter sådanne hjerneskader kan anvendes markører for nervecellens status, deriblandt de på Psykokemisk Institut undersøgte neuronmembran antigener: NCAM (D2-protein) og D3-protein.

NCAM er en dynamisk markør – koncentrationen er forholdsvis høj i nydannede nervecelleplasmamembraner sammenlignet med koncentrationen i ældre membraner. Derfor falder gennemsnitskoncentrationen når modne synapser destrueres, hvorimod den stiger når nye synapser er under dannelse. I modsætning til NCAM er D3-protein en statisk markør for modne synapser, og 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.

I samarbejde med Poul Honegger, Lousanne, blev det vist, at målt ved hjælp af NCAM og D3-protein kan thyreoideahormontilsætning øge modenhedsgraden af dyrkede nerveceller fra rottehjernebark. Derimod ændrede tilsætning af thyreoideahormon ikke på modningen af dyrkede granulaceller fra rotters lillehjerne på trods af, at thyreoideahormon er nødvendigt for modningen af lillehjernen in vivo (samarbejde med Robert Balazs, London). Resultaterne viser, at i lillehjernen må thyreoideahormonet påvirke andre nervecelletyper end granulacellerne (rimeligvis Purkinjeceller), hvorimod hormonet er en differentieringsfaktor for nerveceller i hjernebarken.

Sammen med Eddi Meier og Arne Schousboe, Biokemisk Institut A, er den tidligere påvisning af GABA som differentieringsfaktor for dyrkede granulaceller fra lillehjernen blevet fulgt op af et studie af rotteunger udvikling, når de blev behandlet med GABA-receptor agonisten THIP. Vi fandt, at THIP i moderat grad kunne forstærke modningen af lillehjernens nerveceller, blandt andet målt ved ændringerne i NCAM's sialinsyre-indhold.

I samarbejde med Robert Balazs' gruppe i London er det vist, at ligesom den depolariserende koncentration af  $K^+$  (25 mM) i dyrkningsmediet omkring granulaceller fra cerebellum kan stimulere dem til at differentiere, kan også glutamat-receptor agonisten NMDA (N-methyl D-aspartat) stimulere dem til væsentlig forøget overlevelse i medier med suboptimal koncentration af  $K^+$ . Den stimulerende virkning af NMDA kan modvirkes af glutamat-receptor antagonist APV. Kraftig stimulation af de excitatoriske glutamat-receptorer er normalt neurotoksisk, også i cerebellum, men vore resultater peger på, at excitatorisk stimulation under visse omstændigheder kan være af differentieringsfremmende karakter.

Koncentrationen af NCAM og af D3-protein er blevet målt i autopsprøver af hjernebarken fra 9 patienter

med senil demens af Alzheimer's type, SDAT, og 6 voksne patienter med Down's syndrom, DS, der alle fremviste Alzheimer-lignende patologi. Sammenlignet med jævnaldrende kontroller kunne der påvises 24-16 % nedsat koncentration af D3-patienter hos de to grupper patienter ( $P < 0.01$ ). En nedsat koncentration af modne synapser var at forvente på basis af allerede beskrevne fund, deriblandt en markant nedsat cholinerg innervering. Men vi målte overraskende nok en normal koncentration af NCAM med en signifikant forskudt NCAM/D3 balance ( $P < 0.01$ ). Dette kunne tyde på, at de tilbageværende nerveceller i hjernebarken hos patienterne med SDAT og DS forsøger at danne nye synapser, men desværre uden et vellykket resultat (samarbejde med Ben Brooksbanks og Robert Balazs, London). Hvis dette fund kan underbygges yderligere ville der være grundlag for at forsøge at hjælpe de demente patienter ved tilførsel af egnede differentieringsfaktorer (Ole Steen Jørgensen).

#### Gæster:

Professor Myung Jung Kim, Pusan, Sydkorea, har arbejdet på instituttet siden 01.09.1987.

#### Publikationer:

- Bech, P., Gastpar, M., Mendlewicz, J., Mellerup, E.: WHO Pilot Study on the Validity of the 3H-Imipramine platelet binding sites as a biological marker of endogenous depression. *Clinical Neuropharmacology* 9, Suppl. 4, s. 440-41, New York 1986.
- Clemmensen, L., Jørgensen, O.S., Hemmingsen, R., Barry, D.I., Bolwig, T.G.: Brain marker protein changes after short- and long-term ethanol intoxication and withdrawal in the rat. *Journal of Psychiatric Research* 21, s. 171-83, England 1987.
- Gallo, V., Kingsbury, A., Balazs, R., Jørgensen, O.S.: The role of depolarisation in the survival and differentiation of cerebellar granule cells in culture. *The Journal of Neuroscience* 7, s. 2203-13, New York 1987.
- Gjerris, A., Rafaelsen, O.J., Christensen, N.J.: CSF-adrenaline – low in "somatizing depression". *Acta Psychiatr. Scand.* 75, s. 516-20, København 1987.
- Gjerris, A., Sørensen, A.S., Rafaelsen, O.J., Werdelin, L., Alling, C., Linnoila, M.: 5-HT and 5-HIAA in cerebrospinal fluid in depression. *Journal of Affective Disorders* 12, s. 13-22, Amsterdam 1987.
- , Werdelin, L., Rafaelsen, O.J., Alling, C., Christensen, N.J.: CSF dopamine increased in depression: CSF dopamine, noradrenaline and their metabolites in depressed patients and in controls. *Journal of Affective Disorders* 13, s. 279-86, Amsterdam 1987.
- , Werdelin, L., Sørensen, P.S., Rafaelsen, O.J., Alling, C.: CSF-amine metabolites in depression dementia and in controls. *Acta Psychiatr. Scand.* 75, s. 619-28, Stockholm 1987.
- Hetmar, O., Rafaelsen, O.J.: Lithium: Long-term ef-



- fects on the Kidney IV. Renal lithium clearance. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 76, s. 193-98, Stockholm 1987.
- , Clemmensen, L., Ladefoged, L., Rafaelsen, O.J.: Lithium: Long-term effects on the Kidney III. Prospective study. *Acta Psychiatr. Scand.* 75, s. 251-58, Stockholm 1987.
- Jørgensen, O.S., Mogensen, J., Divac, I.: The N-CAM D2-protein as marker for synaptic remodeling in the red nucleus. *Brain Research* 405, s. 39-45, Amsterdam 1987.
- Klysner, R., Geisler, A., Rosenberg, R.: Enhanced histamine- and beta-adrenoceptor-mediated cyclic AMP formation in leukocytes from patients with endogenous depression. *Journal of Affective Disorders* 13, s. 227-32, Holland 1987.
- Linnemann, D., Nybroe, O., Gibson, A., Rohde, H., Jørgensen, O.S., Bock, E.: Characterization of the biosynthesis, membrane association and function of the cell adhesion molecule L1. *Neurochemistry International* Vol. 10, s. 113-20, England 1987.
- Meier, E., Jørgensen, O.S., Schousboe, A.: Effect of repeated treatment with a  $\gamma$ -aminobutyric acid receptor agonist on postnatal neural development in rats. *J. Neurochem.* 49, s. 1462-70, USA 1987.
- Møllerup, E.T., Plenge, P., Rafaelsen, O.J.: Renal and Other Controversial Adverse Effects of Lithium. *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*, H.Y. Meltzer (ed.), s. 1443-48, New York 1987.
- Mogensen, J., Jørgensen, O.S.: Protein changes in the rat's prefrontal and "inferotemporal" cortex after exposure to visual problems. *Pharmacology Biochemistry & Behavior* Vol. 26, s. 89-94, San Antonio, Texas 1987.
- Plenge, P., Møllerup, E.T., Honoré, T.: The activity of 25 paroxetine-femoxetine structure variants in various reactions, assumed to be important for the effect of antidepressants. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* Vol. 39, No. 11, s. 877-82, London 1987.

Erling T. Møllerup



## Patologi

### 1. Neuropatologisk Institut

#### Historie:

I 1898 oprettedes et psykiatrisk laboratorium i tilslutning til Kommunehospitalets 6. afdeling. Laboratoriet flyttedes i 1934 sammen med professor Wimmer til Rigshospitalets afdeling Oo, 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 Teilmbygningen.

#### Stab:

VIP: Antal årsværk: 4.

Direktør: L. Klinken.

Lektorer: N. H. Diemer, H. Laursen (orlov).

Adjunkt: F. F. Johansen.

Kandidatsstipendiat: H. Benveniste.

Scholarstipendiat: E. Valente.

Specialestuderende: A. Nørremølle.

Gæsteforskere: S. Holck, L. Kristensen, M. Berg, T. Bruun, M. Juhler, J. Rosenørn, O. Osgaard, T. Delgado.

TAP: Antal årsværk: 7,5.

Sekretærer: B. Christensen (til 1.9.87), A. G. Jakobsen (fra 1.9.87), L. Danjensen (RH).

Laboranter: Lene Sjøstrøm, Ulla Jensen, Jan Lauritsen (alle aflønnet af RH), Lisbeth Thatt Jensen, Berit Jensen, Ann Meisler, Tina Linders (aflønnet af SLF).

#### Forskningsvirksomhed:

Instituttet arbejder både med eksperimentel og klinisk neuropatologisk forskning. En del af forskningen foregår på basis af servicevirksomhed overfor Retspatologisk 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. Fra 1. november indgår iskæmi-gruppen som delcenter i det bioteknologiske forskningscenter vedrørende udvikling af lægemidler; arbejdsområdet er molekylær neuropatologi (receptorautoradiografi, in situ hybridisering, mikrodialyse, immunhistokemi) ved neurodegenerative sygdomme.

#### 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 kortikal iskæmi: forbigående afklemning af a. cerebri media (N. H. Diemer, H. Benveniste, F. F. Johansen, E. Valente).

1.2 Ved hjælp af immunhistokemiske metoder påvises og undersøges eventuelle forandringer i rottehjernens hippocampusregion's peptiderge neuroner efter cerebral iskæmi. De peptiderge neuroner klassificeres ud fra deres lokalisation, morfologi og størrelse og kvantiteres herefter før og efter det iskæmiske insult. Rottehjernens hippocampusregion indeholder cellelegemer der er immunhistokemisk positive for peptiderne: Somatostatin, cholecystokinin, neuropeptid Y, met-enkephalin, substans P og vasointestinalt polypeptid (F. F. Johansen, H. Benveniste, J. Zimmer, N. H. Diemer).

1.3 Undersøgelse af hippocampus interneuroners postiskæmiske proteinsyntese op til fire dage efter iskæmi fortsætter, idet der foretages autoradiografiske studier af proteinsyntesen på snit med immunhistokemisk påvisning af neuropeptider (F. F. Johansen, N. H. Diemer).

1.4 Mikroanalysestudier af ekstracellulære transmitterstoffer (især glutamat, asparat og GABA) fortsættes på dyr med beskyttende denervation af den ellers iskæmi-vulnerable CA-1 region. Formålet med undersøgelsen er at få oplyst, hvorvidt transmitterstigningen stadig ses under iskæmi efter denervation. Projektet udføres i samarbejde med professor A. Hambergers forskningsgruppe i Göteborg (H. Benveniste, N. H. Diemer).

1.5 Kvantitative autoradiografiske studier af excitatoriske og inhibitoriske receptorsystemer under og efter cerebral iskæmi. Undersøgelserne har vist tab af glutamat-receptor liganden AMPA's binding i CA-1 regionen, mens der er fundet en opregulering i fascia dentata. Det undersøges om tilsvarende forandringer finder sted for NMDA-receptorens vedkommende. Forsøgene udføres i samarbejde med P. Krogsgaard-Larsen, Farmaceutisk Højskole og B. Meldrum, Institute of Psychiatry, London, England (N. H. Diemer, E. Valente, F. F. Johansen).

1.6 Undersøgelser af NMDA-antagonister og calciumantagonister på det hurtigt-forløbende neuronudfald i hilus dentatus og det langsomtforløbende i CA-1 regionen (H. Benveniste, F. F. Johansen, N. H. Diemer).



- 1.7 Ved hjælp af 35-S mærkede oligonukleotider foretages kvantitative autoradiografisk påvisning af mRNA for somatostatin og neuropeptid Y hos rotten. Undersøgelserne fortsættes med at karakterisere ændringerne efter cerebral iskæmi, hvor der findes flere reaktionsmønstre for de neuropeptidholdige neurons indhold af immunhistokemisk påviseligt peptidindhold (A. Nørremølle, F. F. Johansen, N. H. Diemer).
- 2.1 Rygmarvens morfologi undersøges ved tværsnitslæsioner hos patienter med maligne lidelser (S. Helweg-Larsen, Per Soelberg, H. Laursen, L. Klinken).
- 2.2 De morfologiske forandringer i øje og centralnervesystem ved AIDS sammenlignes (O. A. Jensen, L. Klinken).
- 2.3 Forekomsten af immunhistokemisk påviselige hormongranula sammenlignes med elektronmikroskopisk påviselige granula i hypofysesvulster (S. Holck, L. Klinken).
- 2.4 Forekomsten af alkaliske fosfataser og betydningen af den enzymatiske aktivitet undersøges ved meningeomer, der er ledsaget af hyperostoser (A. Heick, C. Mosdal, L. Klinken).
- 2.5 Effekten af alfa-MSH på regenerationen af nervus ischiadicus hos rotte efter overskæring (O. Osgaard, N. H. Diemer).
- 2.6 Opgørelse over de neuropatologiske forandringer hos 366 oligofrene patienter (L. Laursen, J. Melchior, T. Kodahl, N. H. Diemer).
- 2.7 Hypofysetransplantaters struktur og funktion undersøges hos normale og hypofysectomerede rotter (H. Laursen i samarbejde med L. Kristensen, Rigshospitalet, neurokirurgisk afdeling).
- 2.8 Intracerebrale blødninger efter carotis endarterectomi og betydningen af carotis plaquesens struktur undersøges hos patienter (H. Sillesen, T. Schroeder, H. Laursen m.fl. Rigshospitalet, karkirurgisk, neuro-radiologisk og neuromedicinsk afdeling).
- 2.9 Muskelstruktur og muskelfunktion undersøges hos patienter med post-poliomyelitisk sygdom (H. Laursen med B. Åbom og J. Halkjær, Rigshospitalet, afdeling TTA).
- 2.10 Neuroblastomer undersøges immunhistokemisk og flow cytometrisk (H. Laursen og Kim Ørnvald, Børnepatologisk Institut).
- 2.11 Immunhistokemiske undersøgelser af cerebral protein-nedbrydning efter iskæmisk vasogent hjerneødem. Intracellulær lokalisation forsøges 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).
- 2.12 Permeabilitetsforhold i hjernen ved spreading depression undersøges hos rotter. Det eksperimentelle arbejde er afsluttet (H. Laursen i samarbejde med Christian Titlow, NINCDS, Bethesda, Maryland og Martin Lauritzen, Medicinsk-fysiologisk Institut A, Panum Institutet).
- 2.13 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).
- 2.14 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, NIN, Bethesda, Md., USA).
- 2.15 Elektrostimulationsbehandlings betydning for udvikling af hjerneødem, blod-hjerne barrierens permeabilitet og celletæthed undersøges hos rotter. Det eksperimentelle arbejde er afsluttet (H. Laursen i samarbejde med A. Gjeris, B. Barry og T. Bolwig, Rigshospitalet, psykiatrisk afdeling).
- 2.16 Alkoholabstinensbetingede krampeanfalds betydning for hjernens ultrastruktur undersøges hos rotter (H. Laursen i samarbejde med L. Clemmensen, D. Barry og T. Bolwig, Rigshospitalet, psykiatrisk afdeling).
- 2.17 Thiaminmangel encefalopati undersøges hos rotter (H. Laursen i samarbejde med R. Hemmingsen m.fl., Rigshospitalet og Bispebjerg Hospital, psykiatriske afdelinger).
- 2.18 Hypothermis betydning for forebyggelse af encefalopati ved cardiopulmonal bypass undersøges hos grise (H. Laursen i samarbejde med Kaj Gefke, L. I. Andersen m.fl., Rigshospitalet, anæstesi og thorakskirurgisk afdeling).

#### Gæsteforskere:

Dr. Jorg Hess, Sektion Biowissenschaften, Karl-Marx-Universität, Leipzig, har været gæst ved instituttet 20.9.-15.11.87.



*Gæsteforelæsninger:*

N. H. Diemer har gæsteforelåst ved Medical Center, Polish Academy of Sciences, Warszawa.

F. F. Johansen har været på 1 månedes studieophold ved Hershey Medical Center, Pennsylvania, USA.

*Publikationer:*

Benveniste, H., Drejer, J., Schousboe, A., Diemer, N. H.: Regional Cerebral Glucose Phosphorylation and Blood Flow after Insertion of a Microdialysis Fiber through the Dorsal Hippocampus in the Rat. *Journal of Neurochemistry* 3, s. 729-34, New York 1987.

-, Diemer, N. H.: Cellular reactions to implantation of a microdialysis tube in the rat hippocampus. *Acta Neuropathologica* 74, s. 234-38, Berlin 1987.

-, Drejer, J., Schousboe, A., Diemer, N. H.: Regional cerebral glucose phosphorylation and blood flow after insertion of a microdialysis fiber through the dorsal hippocampus in the rat. *J. Neurochem.* 49, s. 729-34, USA 1987.

Diemer, N. H., Jørgensen, M. B., Johansen, F. F.: Significance of Intra- and Postischemic Pathophysiological Processes for Development of Ischemic Nerve Cell Loss. *Cerebrovascular Diseases*, Marcus E. Raichle, William J. Powers, s. 53-62, New York 1987.

Engell, H. C., Schroeder, T., Sillesen, H., Boesen, J., Laursen, H., Sørensen, P. S.: Intracerebral Hemorrhage After Carotid Endarterectomy: A sequel of Preoperative Low Perfusion Pressure and Postoperative Hyperfusion. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* Vol 7, Suppl. 1, s. 35, New York 1987.

Gydesen, S., Hagen, S., Klinken, L., Abelskov, J., Sørensen, S. A.: Neuropsychiatric studies in a family with presenile dementia different from Alzheimer and Pick disease. *Acta Psychiatr. Scand* 76, s. 276-84, København 1987.

Johansen, F. F., Zimmer, J., Diemer, N. H.: Early loss of somatostatin neurons in dentate hilus after cerebral ischemia in the rat precedes CA-1 pyramidal cell loss. *Acta Neuropathol* 73, s. 110-14, Berlin 1987.

Johansen, F. F., Zimmer, J., Diemer, N. H.: Early loss of somatostatin neurons in dentate hilus after cerebral ischemia in the rat precedes CA-1 pyramidal cell loss. *Acta Neuropathologica* 73, s. 110-14, Berlin 1987.

Laursen, H., Krabbe, A. A.: Florence Headache 87. *Proceedings, Third Congress of The International Headache Society*, Federigio Sicuteri, Marcello Fanciullacci, s. 338, Firenze 1987.

-, Nedergaard, M.: Hyper glycemia Increases Brain uptake of Serum Protein in Cerebral Ischemia. *Current Reports in Neurology* Vol. 9, No. 1, s. 3, New Jersey, USA 1987.

Nedergaard, M., Diemer, N. H.: Focal ischemia of the rat brain with special reference to the influence of plasma glucose concentration. *Acta Neuropath* 73, s. 131-37, Berlin 1987.

-, Gjedde, A., Diemer, N. H.: Hyperglycemia protects against neuronal injury around experimental brain infarcts. *Neurol. Res.* 9, s. 241-44, England 1987.

-, Astrup, J.: Infarct Rim: Effect of Hyperglycemia on Direct Current Potential and (14C)2-deoxyglucose phosphorylation. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 6, s. 607-15, New York 1986.

Reith, J., Ermisch, A., Diemer, N. H., Gjedde, A.: Saturable retention of vasopressin by hippocampus vessels in vivo, associated with inhibition of blood-brain transfer of large neutral amino acids. *J. Neurochem.* 49, s. 1471-79, USA 1987.

Schroeder, T., Sillesen, H., Boesen, J., Laursen, H., Sørensen, P. S.: Intracerebral Haemorrhage After Carotid Endarterectomy. *Eur. G. Vasc. Surg.* 1 28, s. 51-60, London 1987.

-, Sillesen, H., Boesen, J., Laursen, H., Sørensen, P. S.: Intracerebral hemorrhage after carotid endarterectomy. *J. Cardiovasc. Surg.* 28 1, s. 81, England 1987.

-, Sillesen, H., Boesen, J., Laursen, H., Sørensen, P. S.: Cerebral Hemorrhage after Carotid Endarterectomy is Associated with Preoperative low Perfusion Pressure. *Stroke* 18, 1, s. 281, USA 1987.

Ulrichsen, J., Laursen, H., Mogensen, J., Clemmensen, L., Hemmingsen, R.: Impaired active avoidance performance in thiamine deficient rats without detectable neuropathological changes. *Neuroscience Research Communications* Vol. 1, s. 65-70, Chichester 1987.

-, Laursen, H., Mogensen, J., Clemmensen, L., Hemmingsen, R.: Impaired Active Avoidance Performance In Thiamine Deficient Rats Without Detectable Neuropathological Changes. *Neuroscience Research Communications* Vol. 1, No. 2, s. 65, London 1987.

Åbom, B., Laursen, H., Egsgård, H.: Late Effects of Poliomyelitis on Muscular Function and Morphology: A Preliminary Report. *Research and Clinical Aspects Of The Late Effects Of Poliomyelitis*, Lauro S. Halstead, David O. Wiechers, s. 223-228, New York 1987.

N. H. Diemer

## 2. Øjenpatologisk Institut

### *Historie:*

Siden september 1941 har al øjenpatologi i Danmark været centraliseret. I begyndelsen udførtes øjenpatolo-



logi på Rigshospitalets øjenafdeling ved afdelingens laboratorium, hvor den første lægeansættelse i faget fandt sted den 1. oktober 1946.

Et selvstændigt laboratorium med eget annum, blev oprettet i 1959, men lokalerne forblev på Rigshospitalets øjenafdeling, til laboratoriet i 1966 overflyttedes til lokaler på Rigshospitalet, Tagensvej.

I 1972 fik laboratoriet institutstatus, og i 1977 overflyttedes det til de nuværende lokaler i Teilmann-Bygningen, Frederik V's Vej 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 (institutbestyrer).

Lektor: J. U. Prause.

Licentiatstipendiat: H. H. Dietz.

Fondsstipendiat: Kim Julian.

TAP: Antal årsværk: 3.8.

A. Haahr, K. Helbech, M. Tind Johannessen, A. Støvhase, H. Iversen (fondslønnet).

#### *Forskningsvirksomhed:*

Instituttets forskningsaktiviteter omfatter hovedsagelig okulær onkologi, hornhindelidelser, okulær immunologi og histopatologisk specialmetodik. Som eksempler på instituttets forskning skal nævnte emnegrupper anføres:

##### *1. Okulær onkologi*

1.1 De 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 i øjet (pigmenterede kræftsvulster). Patienter, der er suspekte for sådanne svulster, undersøges på instituttets tumorstation. 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).

1.2 Baseret på det indkomne materiale fra fjernede øjne undersøges tumorer løbende histopatologisk, histokemisk og elektronmikroskopisk (O. A. Jensen, J. U. Prause).

1.3 Ved anvendelse af monospecifikke antistoffer, poly- som monoclonale, foretages en undersøgelse af de maligne øjmelanomers indhold af vævskaraktiske proteiner såsom S-100 protein, vimentin og neuronspesifik enolase, ligesom instituttet er påbegyndt en nærmere undersøgelse af lectinmønstret i benigne

og maligne øjensvulster (O. A. Jensen, J. U. Prause, Anne Støvhase).

##### *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 (xerostomi). Lidelsen betegnes som sekundær, hvis en af de før omtalte tilstande findes, enten sammen eller hver for sig, sammen med en systemisk bindevævslidelse.

På Øjenpatologisk Institut har vi gennem flere år studeret patienter med keratoconjunctivitis sicca (J. U. Prause).

2.2 For tiden undersøges forskellige medicaminal 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, Rheumatologisk afd. Malmö Almena Sjukhus og Øjenafdelingen på Rigshospitalet (P. Oxholm, R. Manthorpe).

2.3 Fortsatte studier af histologiske forandringer i conjunctiva hos patienter med Sjögren's syndrom og i samarbejde med P. Oxholm, Med. afd., Rigshospitalet Tagensvej, studeres immunhistopatologiske og morfologiske forandringer i hud og slimhinder hos patienter med primært Sjögren's syndrom (O. A. Jensen, J. U. Prause).

##### *3. Karakteristik af glycoproteiner i den humane tårefilm*

3.1 Tårefilmen er af afgørende betydning for hornhindens rette funktion. Ved udtørring (jfr. Sjögren's syndrom) såvel som ved mangel på stabiliserende faktorer kan blivende sårddannelser forårsage kraftig synsnedsettelse. 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. Dette sker i samarbejde med Proteinlaboratoriet (P. Halken, T. C. Bøge-Hansen).

3.2 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, linserne har været taget ud af øjet.



I forbindelse med disse sterilisationer sker der ofte en denaturering af tåreproteiner, og der opbygges efterhånden belægninger på kontaktlinserne. Der er mange undersøgelser, som tyder på, at netop indholdet af denaturerede egen-proteiner forårsager de komplikationer i form af allergiske øjenreaktioner, som ses i forbindelse med længere tids kontaktlinsebæring.

Fornylig er der udviklet en dansk engangslinse, der kan bæres døgnet rundt i 14 dage, hvorefter den bortkastes. Herved undgår man i teorien, at patienten får forurenet øjet, og at der opbygges belægninger indeholdende denaturerede egenproteiner.

4.1 På Øjenpatologisk Institut har vi undersøgt belægningen af 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 Institutet har afsluttet en større klinisk afprøvnings af engangslinserne i samarbejde med øjensafdelingerne på Rigshospitalet og Frederiksberg Hospital og foretager nu en løbende registrering af komplikationer og klinisk anvendelighed i langtidsforsøg (i samarbejde med P. Brincker, Rigshospitalets øjensafd.) (O. A. Jensen, J. U. Prause).

5. *Conjunctival forurening hos stålvalseværksarbejdere*  
Institutet fortsætter i samarbejde med J. Lundh (Det danske Stålvalseværk) og O. Winding (Hygiejnisk Institut) undersøgelser over Stålvalseværksarbejdernes slimhindebelastning ved kliniske tests, biokemiske undersøgelser af tårefilmen og scanning-elektronmikroskopiske undersøgelser af tåreprøvers partikelindhold og deres indhold af tungmetaller (O. A. Jensen, Helle Poulsen, J. U. Prause).

#### 6. *Transvitreal retino-chorioideal 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 øjensafd.).

#### 7. *Veterinær øjenpatologi*

Histopatologiske undersøgelser af øjensygdomme hos danske husdyr er meget begrænsede. Institutet 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 hundeøjne med

medfødte nethindemisdannelser. Materialet dannede grundlag for hans licentiatafhandling, som forsvarets 25. februar med dyrlæge H. P. Olesen og J. U. Prause som bedømmere. Fortsatte studier af såvel medfødte som erhvervede sygdomme hos dyr på komparativ basis foretages løbende (O. A. Jensen).

#### 8. *Menkes sygdom*

I samarbejde med Nina Horn, Proteinlaboratoriet, og Tønne Tønnesen, Kennedy Institutet, undersøges ultrastrukturelt og immunhistokemisk det abnorme kobberstofske i villi chorii fra placentalbiopsier hos gravide med Menkes sygdom og gravide mistænkt for denne sygdom samt i fibroblast kulturer (O. A. Jensen).

#### 9. *Membranundersøgelser*

Undersøgelse af membrana limitans interna retinae hos aber og ved forskellige humane sygdomsprocesser (S. Heegaard).

#### 10. *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 henholdsvis højt og lavt niveau af astmatisk 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:

10.1 Det immunologiske grundlag for forskellig respons på sensibilisering af øjet.

10.2 Arvelighed for øjets respons overfor lokal sensibilisering.

10.3 Virusinfektion og øjenanafylaksi.

10.4 Kronisk allergisk provokation af sensibiliserede øjne.

10.5 Immunterapeutisk undersøgelse.



Disse delprojekter udføres i samarbejde mellem instituttets fastansatte VIP'er, Lise Lundberg og 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 (J. U. Prause).

### 11. Immunhistokemisk karakteristisk af orbitale lymfomer

Ondartede svulster i øjenhulen udgæet 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.

Maligne lymfomer i orbita adskiller sig derfor både klinisk og morfologisk fra 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 underarter 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 det kliniske forløb og med den tidligere benyttede rent morfologiske klassifikation.

### 12. 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 tumorer. Tumorernes 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).

### 13. AIDS

Undersøgelse af øjne fra patienter døde af AIDS foregår løbende. En sammenligning af forandringer i øjne og hjerne hos disse patienter er under udarbejdelse (O. A. Jensen, L. Klinken, Neuropatologisk Institut).

### 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.

### Gæster og rejser:

Dr. Costas A. Paschides, Ioannina, Grækenland, studerede fra 1/12-86-31/7-87 dansk øjenpatologi og Sjögren's syndrom klinisk og histopatologisk.

O. A. Jensen var indbudt gæst ved Verhoeff Society's årsmøde i St. Louis, Missouri, U.S.A. i april.

J. U. Prause var inviteret gæsteforelæser ved Hungarian Society of Ophthalmology, Budapest, Ungarn, i juni, Long Island Jewish Medical Center og North Shore University, U.S.A., september, Ophthalmic Cytology symposium, Parma, Italy, i oktober, samt ved Riksstämman, Stockholm, Sverige, december 1987.

### Publikationer:

Halken, P., Bøg-Hansen, T.C., Prause, J.U.: Differences between glycoprotein profiles of normal tear fluid and of tear fluid from patients with primary Sjögren's Syndrome. *Scand. J. Rheumatology Suppl.* 61, s. 234-36, Stockholm, Sverige 1987.

Jensen, O.A., Movin, M., Müller, J.: Malignant melanoma of the choroid in an infant with the dysplastic naevus syndrome. *Acta Ophthalmologica Vol.* 65, s. 91-100, København 1987.

– Øjentumorer. *Oftalmologisk Håndbog for Optikere*, J. Bruun-Jensen, Mogens Norn, Torben Sørensen (udg.), pp.278, København 1987.

Manthorpe, R., Prause, J.U.: Proceedings of: 1st International Seminar on Sjögren's Syndrome 1986. *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* 61, s. 1-291, Stockholm, Sverige 1987.

– Prause, J.U.: Message of welcome. *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* 61, s. 9, Stockholm, Sverige 1987.

– Manthorpe, T., Prause, J.U.: Synopsis from the First International Seminar on Sjögren's Syndrome, 8-10 May Copenhagen 1986. *Progress in Rheumatology, Volume III Fourth International Seminar of the Treatment of Rheumatic Diseases.*, Israel Machtey (ed.), s. 87-91, Petah-Tigva, Israel 1987.

– Oxholm, P., Prause, J.U., Schiødt, M.: The Copenhagen Criteria for Sjögren's Syndrome. *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* 61, s. 19-21, Stockholm, Sverige 1987.

– Andersen, V., Jensen, O.A., Oxholm, P., Prause, J.U., Schiødt, M.: Editorial comments to the four sets of criteria for Sjögren's Syndrome. *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* 61, s. 31-35, Stockholm, Sverige 1987.

– Prause, J.U.: Treatment of Sjögren's Syndrome: An Overview. *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* 61, s. 237-41, Stockholm, Sverige 1987.



- Oxholm, P., Oxholm, A., Prause, J.U.: Immunohistochemical characterization of intraepidermal in vivo IgG desposits in patients with primary Sjögren's Syndrome. *Acta path. microbiol. immunol. scand. Sect. A* 95, s. 239-44, København 1987.
- , Manthorpe, R., Petersen, J., Prause, J.U., Sønderstrup, G., Horrobin, D.: Evening Primrose Oil (E-FAMOL<sup>R</sup>) in the treatment of patients with primary Sjögren's syndrome. *Progress in Rheumatology, Volume III Fourth International Seminar on the Treatment of Rheumatic Diseases, Israel Machtey (ed.)*, s. 97-101, Petah-Tigva, Israel 1987.
- , Thomsen, B.S., Græm, N., Oxholm, A., Prause, J.U., Manthorpe, R., Mansa, B.: Characterization of intraepidermal IgG deposits in patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* 61, s. 181-84, Stockholm, Sverige 1987.
- Prause, J.U.: Transactions of the Danish Ophthalmological Society 1979-1981. *Acta Ophthalmol.* 65, s. 369-76, København 1987.
- , Norn, M.: Relation between blink frequency and break-up time? *Acta Ophthalmol.* Vol. 65, s. 19-22, København 1987.
- , Sjögren's syndrom. *Helse* 4, s. 20, København 1987.
- , Manthorpe, R., Oxholm, P., Schiødt, M.: Definition and criteria for Sjögren's Syndrome used by the contributors to the First International Seminar on Sjögren's Syndrome - 1986. *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* 61, s. 17-18, Stockholm, Sverige 1987.
- , Treatment of keratoconjunctivitis sicca with Lacrisert. *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* 61, s. 261-63, Stockholm, Sverige 1987.
- , Krogsaa, B., Lose, B.: Treatment of keratoconjunctivitis sicca with Elmiron. *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* 61, s. 259-60, Stockholm, Sverige 1987.
- , Elling, F., Jensen, O.A., Manthorpe, R.: The effect of bromhexine on the kidney lesions in NZB-NZW-F1 mice. *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* 61, s. 286-90, Sverige 1987.
- Scherfig, E., Bauer, B., Bengtsson-Stigmar, E., Jensen, O.A., Johnsson, A., Prause, J.U.: Trilateral malignant lymphoma: Primary malignant B-cell lymphoma of the eyes and brain. *Ophthalmol.* 195, s. 135-40, Basel 1987.
- Schiødt, M., Daniels, T.E., Greenspan, J.S., Oxholm, P., Prause, J.U., Manthorpe, R.: Comparing diagnostic criteria for the salivary component of Sjögren's syndrome. *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* 61, s. 44-46, Stockholm, Sverige 1987.
- Thygesen, J.E.M., Bach, B., Mølhav, L., Pedersen, O.F., Prause, J.U., Skov, P.: Tear fluid electrolytes and albumin in persons under environmental stress. *Environmental Research* 43, s. 60-65, San Diego, Californien 1987.
- Tønnesen, T., Horn, N., Jensen, O.A., Søndergaard, F.: Experience with first trimester prenatal diagno-

sis of Menkes disease. *Current Problems in Dermatology* Vol. 16, s. 175-84, Basel 1987.

- Winther, J., Jensen, O.A., Prause, J.U., Tommerup, N.: Characterization of an intraocular retinoblastoma-like tumour. *Acta Ophthalmol.* Vol. 65, nr. 4, s. 491-502, København 1987.

O. A. Jensen

### 3. Patologisk-anatomisk Institut

#### Historie:

En selvstændig lærestol i almindelig patologi og patologisk anatomi ved Københavns Universitet blev oprettet i 1843, og året efter blev mundtlig eksamination i disse fag indført ved lægeeksamen. Samtidig deltes universitetets anatomiske samlinger i et 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. Forelæsninger i patologisk anatomi blev holdt i et auditorium, der var fælles for alle de lægevidenskabelige fag. Præparationer måtte ligeledes foretages i lokaler, der var fælles med andre fag.

Præparater til undervisning og museum sendtes fra det Kgl. Frederiks Hospital, idet der ikke til lektoratet var knyttet retmæssig adkomst til 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 var 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 Kgl. Frederiks Hospital, idet professoren i patologisk anatomi fungerede som prosektor ved dette hospital, bistået af sine assistenter. Udvidelsen havde dog kun i ringe ud-



strækning afhjulpel pladsmangelen. Laboratorierne var små og på grund af installationen i et gammelt privat hus 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 efterfølgende, 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 samlede 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 Ole Werdelin har forladt instituttet og forlagt aktiviteterne til Institut for eksperimentel Immunologi i begyndelsen af 1987.

#### Stab:

VIP: Antal årsværk: 10.

Professorer: T. Schiødt, J. Visfeldt.

Forskningsprofessor: Lars-Inge Larsson.

Lektorer: R. Albrechtsen, F. Elling, P. Faarup, M. Nielsen, M. Spang-Thomsen.

Adjunkt: U. Wewer.

Kandidatstipendiat: K. Aabo.

Seniorstipendiat: N. Brünner.

TAP: Antal årsværk: 10,12.

L. Bastholm, B. Børgesen, I. Nøhr Børgesen, R. Claesson, I. Frisman-Olsen, L. Göricke, H. Hadberg, C. Holstein-Magnussen, J. Körner, A. Lemvig-Müller, B. Lindholm, B. Mijakowski.

#### Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsaktivitet omfatter hovedsagelig kræftforskning, molekylær biologiske og biokemiske aspekter af laminin og lamininreceptorer, undersøgelser 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 hormonterapi 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.

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.

De fortsatte cellebiologiske undersøgelser af laminin og lamininreceptorer har resulteret i cDNA-kloning af lamininreceptoren og forbedret mulighederne for at bestemme messenger-RNA i forskellige cellyper.

*Pasteurella multocida* toksiner er blevet renfremstillet. Toksinet har en overordentlig kraftig osteoclaststimulerende 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 lokalisationsundersøgelser 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 aktivatorer 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 sølvfremkaldelse 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

I Strålepatologisk Laboratorium foretages studier af humane tumorer in vitro og transplanteret til thymus-aplastiske og dermed immun-inkompetente nøgne mus med henblik på at kortlægge tumorernes biologiske karakteristika. Med de fastlagte parametre som referencer foretages eksperimentelle undersøgelser af stråleterapi, kemoterapi og hormonterapi på heterotransplanterede humane maligne tumorer, herunder undersøgelser af småcellede lungecarcinomer, der under klinisk terapi har udviklet resistens overfor den anvendte kemoterapi. Endvidere studeres cellulære interaktioner og deres potentielle indflydelse på udvikling af behandlingsresistens og tumorregression, samt effekten af endokrine manipulationer på normalvæv fra rotte, mus og menneske. Endelig udføres kliniskpatologiske studier i samarbejde med afdelinger på Rigshospitalet.

1.1.1 Tumorernes makroskopiske vækst karakteriseres matematisk på basis af Gompertz funktion. Denne vækstbeskrivelse har vist sig velegnet til hurtig kontrol af tumorernes vækststabilitet under serial transplantation i modelsystemet og som reference i terapiforsøg. Endvidere simplificeres beregning af terapiinduceret vækstsforsinkelse (growth delay og specific growth delay), der er mål for behandlingseffekt. Beregning af vækstkurver og growth delay foregår automatiseret ved anvendelse af til formålet udviklet computer-teknik.

Tumorernes cellekinetik studeres med flow cytometrisk DNA analyse (FCM) i samarbejde med dr. med. Lars L. Vindeløv, Medicinsk afdelings Laboratorium, Finseninstitutet. For behandlede tumorer giver sekventielle analyser værdifulde oplysninger om terapi-inducerede ændringer i tumorernes cellekinetik. Det statistiske arbejde forbundet med FCM forstås af cand.stat. I. J. Christensen, Finsenslaboratoriet. Cellekinetikken studeres endvidere med procent mærket mitose-teknik. Denne metode supplerer FCM, idet den giver oplysning om cellegenerationstid og varigheden af de enkelte celleyklus faser, samt de nødvendige oplysninger for beregning af celletab og vækstfraktion. Computerbehandling af disse data udføres af Dr. G. G. Steel, Institute of Cancer Research, Surrey, England (M. Spang-Thomsen, N. Brünner, K. Rygaard, D. Rasmussen).

1.1.2 I samarbejde med lektor J. Pedersen, H. C. Ørsted Institutet og lektor B. Quistorff, Biokemisk Institut A, er indledt anvendelse af Nuclear Magnetic Resonance spektroskopi til studier af småcellede lungecancer. Målet med undersøgelserne er med denne noninvasive metode at opnå mulighed for at kvantitere tera-

pi-induceret celledrab, samt at foretage bestemmelse af den intratumorelle koncentration af cytostatika (P. Kristjansen, M. Spang-Thomsen).

1.1.3 Som led i studierne af småcellede lungecarcinomer er indledt samarbejde med professor George Sorenson og professor Olive Pettengill, Dartmouth Medical School, New Hampshire, USA, for med anvendelse af molekylærbiologiske teknikker at studere lungecarcinomerne på molekylært niveau med særlig vægt på oncogene forhold. På småcellede lungecarcinomer udføres herudover elektronmikroskopiske studier (lektor, dr.med. M. H. Nielsen), histologisk og immuncytokemisk karakterisering (dr.med. F. R. Hirsch og professor, dr.med. L.-I. Larsson), samt kromosomanalyse (dr. N. Tommerup, Kennedy Institutet (K. Rygaard, M. Spang-Thomsen).

1.1.4 Studierne af humane småcellede lungecarcinomer udføres i nært samarbejde med Onkologisk Afdeling B, Finseninstitutet (overlæge, dr.med. H. H. Hansen), KAS Herlev (overlæge, dr.med. P. Dombernowsky og dr.med. Sv. Aa. Engholm) og Bispebjerg Hospital (overlæge, dr.med. O. P. Hansen) som desuden stiller tumor materialet til rådighed.

1.1.5 Humane brystcancer er etableret på nøgne mus med henblik på hormonterapeutiske studier. Disse tumorers steroidhormon receptorer undersøges af dr.med. H. Skovgaard Poulsen, KAS Herlev (N. Brünner, M. Spang-Thomsen).

1.1.6 I samarbejde med B. Svenstrup og P. Bennet, Seruminstitutet, udvikles et assay til kortlægning af steroidhormon metabolismen med henblik på planlægning af rationel hormon terapi af brystcancer. Human brystcancer studeres endvidere på molekylært niveau i håb om at karakterisere gener, der aktiveres under hormonal manipulation. Disse undersøgelser foretages af N. Brünner i samarbejde med dr. D. Bronzert og professor Marc Lippman på Breast Cancer Section, National Cancer Institute, NIH, Bethesda, USA. En række af laboratoriets tumorer er etableret som permanente cellelinier 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 hvilket solide tumorer kan disaggregeres til monocellulære suspensioner. In vitro teknik anvendes endvidere i udviklingen af en korttids sensitivitetstest baseret på FCM.

1.1.7 I samarbejde med dr.med. T. Skovgaard og cand.med. 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).

### 1.2 Betydningen af tumorers cellulære heterogenitet

I et Ehrlich musetumor system er der fundet en »by-stander« effekt af en immunogen tumorcelle-subpopulation. Denne effekt ses kun, når cellerne har tæt kontakt under solid tumorvækst in vivo. Interaktionen mellem celler i disse populationer formodes at ske via T-lymfocyt systemet og krævet 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 human småcellet lungecarcinom xenograftet til nøgne mus. Naturen af denne vækstdominans undersøges i øjeblikket. Endvidere undersøges metastaseringsmønstret fra blandingstumorer samt effekten af cytostatisk terapi på disse. Betydningen af cellulær interaktion i cellulært heterogene tumorer fra 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 med hensyn til histologiske træk (SH og TS). Der er herved fundet ca. 100 typiske og atypiske medullære karcinomer. Disse undersøges for DNA-indhold ved flow-cytometrisk analyse af tumormateriale fra paraffinblokke (JL). Endvidere undersøges intra- og interobservervariation ved den histologiske vurdering.

Projektet er blevet udvidet med ca. 100 nye tilfælde af medullært mammakarcinom fra DBCG.

De morfologiske observationer sættes ved hjælp af DBCG's statistikere i relation til løbet af patienternes cancersygdom (Lise Pedersen, Susanne Holck, Torben Schiødt, Jørgen Larsen).

### 1.4 Mammasarkomer

Det tidligere omtalte, nu publicerede materiale af mammasarkomer fra Cancerregistret er udvidet med nye tilfælde, registreret i DBCG (Danish Breast Cancer Group).

Det er tanken at foretage immunhistokemiske undersøgelser, med særligt henblik på fibronectin (Lise Christensen, Torben Schiødt).

### 1.5 Vulvacancer

Resultatet af vore tidligere undersøgelser over vulvacancerens klinik og patologi har bl.a. været, at en række parametre (kliniske og pato-anatomiske) synes at have ret afgørende prognostisk betydning. På basis af disse parametre har vi kunnet opstille modeller med bedre helbredelsesmuligheder.

Et nyt stort 10-årigt patientmateriale er nu under behandling, idet der foretages en opdeling og analyse efter de fundne kriterier. Såfremt det viser sig, at resultaterne holder stik også på dette materiale skulle der være mulighed for udvælgelse af patienter, hvor man reducerer det normalt meget store operative indgreb (J. Visfeldt).

### 1.6 Testiscancer

Pato-anatomiske studier af præmaligne og maligne tilstande.

De tidligere nævnte studier over gonadoblastomer er fortsat og resultaterne har bl.a. været forelagt ved XI Europæiske Patolog Kongres i Prag, 1987.

Undersøgelserne af tumorerne er nu suppleret med PLAP (placental alkaline phosphatase) farvning, hvilket har bidraget til at karakterisere de forskellige cellekomponenter. Det kan også nævnes, at vi har påvist en hidtil ubeskrevet malign variant af gonodoblastom med infiltrativ vækst af tubulær struktur af ukendt oprindelse og isolerede små grupper af PLAP positive celler (J. Visfeldt).

### 1.7 Tranformering af raf og myc onkogener i mus

På Fibiger Institutet induceres lungekræft i mus med raf og myc onkogener ved indgift af butyleret hydroxytoluen og ethylnitrosurea med henblik på belysning af forhold ved udviklingen af malign sygdom. De histologiske undersøgelser af tumorerne foregår på Elektronmikroskopisk afd. (J. Forchhammer, Fibiger Institutet, F. Elling).

## 2. Toksiner

### 2.1 *Pasteurella multocida* toksin – PMT – og knoglenedbrydning

Undersøgelserne er baseret på tidligere iagttagelser, der viste, at toksinproducerende stammer af *Pasteurella multocida* er den egentlige årsag til nedbrydningen af knogler i næsehulen ved spontan forekommende atrofisk rhinitis hos svin.

Toksinet – PMT – er nu oprenset og karakteriseret, og der er produceret et batteri af monoklonale antistoffer mod PMT.

Det oprensede rene PMT forårsager osteoklastinduceret knoglenedbrydning ved intranasal inddrypning. Knoglenedbrydningen er tydelig allerede 24 timer efter første inddrypning i næsen på rotteunger.



Inddrypning af PMT giver ikke andre forandringer i næsehulen; vi arbejder med at afdække virkningsmekanismen af den PMT-inducerede osteoklaststimulering. Disse undersøgelser omfatter lokaliseringsundersøgelser af PMT efter inddrypning med immunocytochemiske metoder samt ved anvendelse af kolloidalt-guld mærket PMT på såvel lysmikroskopisk som elektronmikroskopisk niveau. På grund af antigenets – PMT's – instabilitet, vil de elektronmikroskopiske undersøgelser blive foretaget på ultracyosnit af vævet. F. Elling i samarbejde med N. T. Foged (Statens veterinære Serumlaboratorium).

## 2.2 Effekten af parenteralt injiceret PMT

Indledende undersøgelser har vist, at intraperitoneal injektion af PMT i nyfødte grise også giver anledning til nedbrydning af knoglevæv i muslingebenene i næsen. Imidlertid har vi mistanke om, at der også sker knoglenedbrydning i andre knoglestrukturer. Det har ikke været muligt at afsløre dette ved morfologiske undersøgelsesmetoder. Vi har nu startet en forsøgsrække med nyfødte grise, hvor der undersøges en lang række parametre for knoglenedbrydning. Disse undersøgelser har også betydning for den humane klinik, hvor man stadig ikke har afklaret mekanismerne ved osteoporose hos postmenopausale kvinder. Ud over morfologiske undersøgelser bliver der undersøgt for ændringer af indholdet af knoglemetabolisme-relaterede proteiner i blod; desuden bliver der opsamlet urin med henblik på vurdering af calcium udskillelse (F. Elling, N. T. Foged, SVS og J. S. Johansen, Klinisk kemisk Afd., Amtssygehuset i Glostrup).

## 2.3 Isotopmærket PMT

I samarbejde med Gensplejningsgruppen, DTH, fremstilles nu isotopmærket PMT i colibakterier ved hjælp af gensplejsning. Dette isotopmærkede PMT anvendes til farmakokinetiske undersøgelser af PMT efter intraperitoneal injektion.

Desuden vil der blive foretaget autoradiografiske undersøgelser af fordelingen af PMT efter intraperitoneal injektion i rotter. Det isotopmærkede PMT vil endvidere blive anvendt ved supplerende lokaliseringsundersøgelser (F. Elling, N. T. Foged, SVS, H. Skovsgaard, Nuklearmedicinsk Afd. RH, S. Petersen, Gensplejningsgruppen, DTH).

## 2.4 Lokalisation af PMT i toksinproducerende *P. multocida*

Det er uafklaret, om de toksinproducerende stammer af *P. multocida* udskiller PMT – om toksinet er et exotoxin, eller om toksinet først frigøres, når bakterien disintegreres – et endotoxin. For at belyse dette foretages der immunocytochemiske undersøgelser af toksinproducerende bakteriestammer, som forsøges mærket på overfladen og ved hjælp af cryoultramikro-

tomi på snitfladen med kolidalt guld-mærkede monoklonale antistoffer mod PMT. I forbindelse med disse undersøgelser vil der blive foretaget en række forsøg med forskellige fiksativer med henblik på at vurdere antigenets – PMT's – stabilitet. Resultaterne af disse undersøgelser er af betydning for det videre arbejde med lokalisering af PMT i væv (F. Elling, N. T. Foged, SVS).

## 2.5 PMT's effekt på milt

Indledende undersøgelser har vist, at intraperitoneal injektion af PMT forårsager en udtalt atrofi af specielt B-lymfocyt zonen omkring centralarterier. Denne atrofi ses allerede 24 timer efter injektionen; vi undersøger nu de sekventielle forandringer efter intraperitoneal injektion af PMT i rotter; endvidere foretages lokaliseringsundersøgelser af PMT ved hjælp af immunocyto-kemi samt isotopmærkede PMT (F. Elling, L. Friis-Hansen, N. T. Foged, SVS).

## 2.6 PMT og parodontitis hos mennesker

Parodontitis hos børn og voksne er efter al sandsynlighed bakterielt induceret. Vi undersøger, om der forekommer *P. multocida* eller *P. multocida* lignende bakterier i pocherne ved parodontitis. Desuden undersøges forekomst af PMT og antistoffer mod PMT i pochevæske og serum fra patienter med parodontitis (F. Elling, N. T. Foged, SVS, J. Westergaard og N.-E. Fihn, Københavns Tandlægehøjskole).

## 3. Nefrologi

### 3.1 Experimentelle undersøgelser over rheumatoid Arthrit celle-positive pleuritforandringer hos kaniner og mus

Som experimentel parallel til den kliniske rheumatoide pleuritis hos patienter med rheumatoid arthritis har vi undersøgt forskellige dyreekperimentelle modeller. Arbejdet er i første række foregået i samarbejde med overlæge Peter Faurschou, lungemed. Afd. KAS Gentofte, dr.med. Niels Grunnet, Univ. Inst. f. Biokemi A, samt dr.med. Ole Winding, Univ. Hygiejniske Institut.

Undersøgelserne har dels omfattet en karakterisering af de strukturelle forandringer ved eksperimentel, immunologisk pleuritis, med sekvensen af de thorakiske forandringer korreleret til de patoanatomiske forandringer, herunder graden af granulomatøse forandringer i vævet. Dels en korrelation af de biokemiske forandringer i pleuravæsken til forekomsten af rheumatoid arthrit-celler intrapleuralt.

Samtidig er opstillet en simpel, irritativ pleuritis, i hvilken det har været muligt at iagttage de samme biokemiske og morfologiske forandringer som karakteriserer den rheumatoide pleurit hos patienter (P. Faarup).



#### 4. Ultrastrukturelle undersøgelser

##### 4.1 Elektronmikroskopisk lokalisation af calciumsalte i svineplacenta ved røntgenmikroanalyse af cryofikserede ultratynde cryo-snit

Jontransporten fra maternelt til foetalt væv i svineplacenta medfører bl.a. en ophobning i mesenchymale celler af delvis amorft delvis krystallisk materiale. Lysmikroskopiske undersøgelser indikerer, at der på bestemte tidspunkter i drægtighedsperioden sker en calcium-accumulation og undersøgelserne går ud på på ultracryosnit af cryofikseret materiale at bestemme dels jonfordelingen i de forskellige afsnit af placenta, dels nærmere at bestemme sammensætningen af evt. »udfældninger« i de mesenchymale celler samt endelig disses subcellulære lokalisation (M. H. Nielsen, i samarbejde med V. Dantzer, Ant. Inst. Kgl. Vet. og Landbohøjskole).

##### 4.2 Immunelektronmikroskopiske lokalisationer af plasminogenaktivatorer i ultratynde cryosnit af human coloncancer

Plasminogenaktivatorer indgår såvel i den normale som den patologiske vævsnedbrydning, og det er allerede på et meget tidligt tidspunkt vist, at der er store mængder plasminogenaktivator omkring forskellige tumorer. Der er imidlertid stadig mange uafklarede punkter omkring betydningen af plasminogenaktivatorer i forbindelse med neoplastiske celler og vores undersøgelser går derfor stadig ud på nærmere at fastlægge den subcellulære relation mellem urokinatetype plasminogenaktivator og neoplastiske samt ikke neoplastiske celler i randzonen af human cancer (M. H. Nielsen, J. Grøndahl-Hansen, Finsenlaboratoriet).

##### 4.3 Herpes simplex infektion af vævskulturceller

Den immunelektronmikroskopiske lokalisation på ultracryosnit af virus, virusantigener og forskellige komponenter af cellernes »skelet«.

Ultratynde cryosnit af herpes virus inficerede fibroblastkulturer undersøges immuncytokemisk på forskellige tidspunkter efter infektionen. Undersøgelsen går ud på også immuncytokemisk at bestemme den subcellulære lokalisation af såvel viruspartikler som forskellige virus antigener samt relatere disse til de ligeledes immuncytokemisk »mærkede« cytoskelet komponenter mikrotubuli (tubulin) og actinfilamenter. Undersøgelserne kan give oplysninger om hvor og hvornår de forskellige virusantigener dannes i inficerede celler samt give oplysning om de cellulære transportveje for såvel viruspartikler som antigener (M. H. Nielsen, i samarbejde med B. Norrild, Inst. f. med. Mikrobiologi).

##### 4.4 Immunelektronmikroskopisk lokalisation af overfladeantigen på mycoplasma species

Arbejdet med at forbedre immunfarvningsteknikken så den kan anvendes til påvisning af overfladeantigener i scanning elektronmikroskopet har resulteret i en procedure som involverer almindelig immunoguld farvning efterfulgt af en sølvfremkaldning. Metoden forsøges anvendt på specifikke mycoplasmaantigener som er relaterede til mycoplasmaernes patogene egenskaber og som typisk lokaliseres til mycoplasmaernes tilhæftningszoner (M. H. Nielsen i samarbejde med K. Lind, Mycoplasma afd. Statens Seruminst.).

##### 4.5 Scanning- og transmission elektronmikroskopiske undersøgelser af humane kromosomanomalier

Visse kromosomanomalier lader sig vanskeligt afsløre ved lysmikroskopisk undersøgelse, men kan derimod iagttages i elektronmikroskopet. Det kræver dog specielle farvemethoder. Undersøgelserne går ud på at finde helt velegnede præparationsprocedurer, som forholdsvis enkelt kan anvendes på store cellematerialer. I forbindelse med scanning elektronmikroskopiske undersøgelser af isolerede metafase kromosomer arbejder vi for tiden på at udvikle specifikke tungmetals (guld) mærkninger af kromosomernes subenheder for derigennem bedre at kunne lokalisere kromosomdefekter (M. H. Nielsen i samarbejde med N. Tommerup, Kennedy Instituttet, Glostrup).

##### 4.6 Transmissionselektronmikroskopiske undersøgelser af Pneumocystis infektioner i rottelunger

Den humane infektion med Pneumocystis species har de senere år vist sig at være relativt udbredt i visse patient-risikogrupper. Undersøgelserne går ud på i et modelsystem d.v.s. rotteinfektion – at klarlægge ultrastrukturen på de forskellige udviklingsstadier af pneumocyster for derigennem dels at få oplysninger af betydning for forståelsen af den patogene mekanisme ved pneumocystis infektion dels at få ultrastrukturelle data, som kan tjene til at løse problemerne omkring pneumocysten taxonomi (M. H. Nielsen i samarbejde med O. P. Settnes Inst. f. med. Mikrobiologi).

##### 4.7 Videreudvikling af de elektronmikroskopiske guld-immun farvemethoder til samtidig farvning af flere antigener i ultratynde cryo-snit

Der findes flere anvendelige immuncytokemiske farvemethoder til påvisning af multiple antigener i ultratynde snit af indstøbt materiale af væv eller celler. Derimod har der indtil nu kun været en metode (protein-A-guld), som har vist sig anvendelig til immunfarvning af flere antigener på ultratynde cryosnit. Vi har adopteret en immuno-guld farvemethode, som er udviklet til elektronmikroskopisk påvisning af multiple antigener på indstøbt materiale og overført den ved forskellige tekniske modifikationer, så at den kan anvendes ligesåvel på ultracryosnit. Der anvendes col-



loidalt guld med forskellig partikeldiameter som elektrontæt markør for de forskellige antigener. Metoden har den store fordel, at de primære antistoffer, som bruges til farvning af de forskellige antigener, kan være fra samme species (M. H. Nielsen, L. Bastholm).

#### 4.8 Ultrastrukturelle undersøgelser af tarmepitel hos mink

De morfologiske og funktionelle udviklingstrin i fordøjelseskanaalen hos mink fra fødsel til efter fravæning er stort set ukendte. For at belyse dette, er der startet et projekt ved Statens veterinære Serumlaboratorium, Aarhus. Projektet omfatter tillige undersøgelser af de patoanatomiske og ultrastrukturelle undersøgelser ved de mave-tarm sygdomme, der ofte ses i unge mink. På Elektronmikroskopisk Afdeling foretages scanning- og transmissionselektronmikroskopiske undersøgelser af tarme fra mink (F. Elling, H. H. Dietz og P. Henriksen, SVS, Aarhus).

### 5. Laminin

#### 5.1 Laminin og laminin receptoren

Vore studier angår laminin, en basalmembran komponent og dens receptor ved hjælp af bioteknologiske – herunder molekylærbiologiske undersøgelser.

Vi har arbejdet med karakteristik af antigene determinanter på den lange arm af det korsformede laminin molekyle ved hjælp af monoclonale antistoffer.

Vi har studeret laminin ekspresion under eksperimentel hepatocarcinogenese, og i et in vitro assay studeret hepatocytters evne til at producere laminin og etablere basalmembran materiale.

Vi har studeret laminin receptorens rolle i laminin mediet tumor celleadhæsion og migration (haptotaxis). Med baggrund i kendskab til aminosyresekvensen af laminin receptoren har vi studeret den formodede sekundære struktur af dette molekyle. Vi har især været interesseret i området med beta-loop dannelse, da sådanne områder forventes at være impliceret i bindingen til liganden laminin. Ved hjælp af syntetiske peptider og antistoffer herimod har vi fundet holdepunkt for, at det aktive domæne i laminin receptoren (involveret i celleadhæsion og cellemigration) er lokaliseret i den C-terminale del af molekylet. Immunhistokemiske undersøgelser og in situ hybridiseringsforsøg af laminin receptor ekspresionen viser, at laminin receptoren synes at være opreguleret i tumor celler med høj metastatisk potentiale (R. Albrechtsen, U. M. Wewer).

### 6. Hormonforskning m.v.

#### 6.1 Cyberniner: 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 hjerne, maveslimhinde og tyndtarm biosynteres ACTH i form af en 31.000 d precursor, der udover ACTH også indeholder multiple andre biologiske aktive peptidsekvenser ( $\alpha$ MSH,  $\beta$ lipotropin,  $\beta$ endorphin,  $\alpha$ 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 mave-tarmkanalen coeksisterer ACTH- og  $\beta$ 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 biologiske aktive peptider, der mangler binyrebarkstimulerende evner, men i stedet besidder lipotrope, melanotrope og  $\theta$ -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 en indre »feeding-reward« system.

ACTH- og  $\beta$ 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 højtrykssvæskeskromatografi 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 tumorrelaterede 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 enzymsystemer i forskellige celletyper omdanner det samme precursormateriale til sekretoriske slutprodukter med vidt forskellige fysiologiske funktioner. Påvisningen af, at denne mekanisme også forefindes i peptidhormonsystemet, vil muliggøre dels en bedre forståelse af kroppens basale regulationsmekanismer og dels tilbyde nye terapeutiske midler, der kan udvindes ved spaltning/derivatisering af velkendte hormoner (L.-I. Larsson, K. Stengaard-Pedersen, L. Scopsi, J.-E. Tingsted, J. B. Nielsen, J. Arias).

#### 6.2 Peptidcyberinproduktion 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 værtten. Det bedste eksempel på denne mekanisme udgøres af de såkaldte transformering 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 somatostatin-, ACTH- og opioidrelaterede peptider. Andre har påvist, at småcellede lungecarcinomer producerer peptidcyberninerne bombesin og physalæmin. Da bombesin sandsynligvis udgør en vækstfaktor for småcellede lungecarcinomer studerer vi p.t. intens 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 fraktement. Endvidere har mange af de detekterede peptidcyberniner (somatostatin, opioide peptider, bombesin m.v.) få og udradiske virkninger ved systematisk tilførsel.

Det er nu væsentligt at analysere peptidcyberninerens sekretion og patofysiologiske betydning ved cancer. Mulighederne foreligger for, at uddifferentiering af cyberninerproduktion 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 (enkephaliner og endorphiner) i mange af de undersøgte cancerformer, da disse substanser vides at have udtalte virkninger på såvel cellulært som humoral immunforsvar. Nylige fund taler også i retning af, at opioidcyberniner produceres endogent 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 $\gamma$ -aminosmørsyre

Ved hjælp af tre nyudviklede cytokemiske 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 (neurone, eksokrine, endokri-

ne celler). De fluorescens-cytokemiske studier kombineres med immuncytokemi, autoradiografiske undersøgelser efter tilførsel af polyaminprecursoren  $^3\text{H}$ -putrescine og med biokemiske polyaminanalyser. I øjeblikket undersøges metodernes anvendelighed i cancerdiagnostikken. Herudover undersøges en nyopdaget biosyntetisk pathway fra polyaminer til  $\gamma$ -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 med henblik på diagnostisk udnyttelse af polyaminocytoke-mi (D. M. Hougaard, G. Houen, J. Jørgensen, 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-teknikker 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 guldmarkører til immuncytokemisk farvning af elektronmikroskopiske præparater (plasticindstøbninger, ultracryotomi) fortsættes i samarbejde med lektor M. H. Nielsen, herværende institut.

Vore immuncytokemiske metoder og guld-kornpræparationer udnyttes også p.t. i et 20-tal samarbejdsprojekter med inden- og udenlandske forskere. Guld-korn-teknikkerne er også udnyttet ved udvikling af et højeffektivt dobbelt- og trippelfarvnings-system på elektronmikroskopisk niveau og studier over udnyttelsen af guld-sølvteknikkerne til in situ-hybridisering er i gang (L.-I. Larsson, L. Scopsi, J. Arias).

## 7. Andre undersøgelser

### 7.1 AIDS

Undersøgelser af pato-anatomiske forandringer hos



patienter med AIDS, specielt baseret på sektionsfund er fortsat i et stort omfang.

De histologiske forandringer som forårsages af selve HIV-infektionen, de opportunistiske infektioner, samt neoplasierne vil blive forsøgt gennemgået systematisk på basis af landets største sektionsmateriale (50 obduktioner) såfremt det lykkes at opnå de nødvendige bevillinger (J. Visfeldt).

# Redaktionsvirksomhed:

Professor, dr.med. J. Visfeldt er redaktør ved Acta Path. Microbiol. Scandinavica.

L.-I. Larsson er medlem af editorial boards i Peptides samt Histochemical Journal og er redaktør i Histochemistry.

U. Wewer er medlem af editorial board i tidsskriftet Differentiation.

# Publikationer:

Aabo, K., Vindeløv, L.L., Skovsgaard, T., Spang-Thomsen, M.: Interaction among two subpopulations of ehrlich ascites tumor in vivo: evidence of a contact mediated immune response. Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect. A. 95, s. 325-32, København 1987.

-, Spang-Thomsen, M., Vindeløv, L.L.: Phenotypic expression of tumor growth in mixed tumors grown in nude mice. Immune-Deficient Animals in Biomedical Research, J. Rygaard, N. Brünner, N. Græm, M. Spang-Thomsen, s. 190-93, Basel 1987.

Brünner, N., Spang-Thomsen, M., Engelholm, S.A., Poulsen, H.S., Henriksen, U., Svenstrup, B.: Application of endocrine therapy in nude mice. Immune-Deficient Animals in Biomedical Research, J. Rygaard, N. Brünner, N. Græm, M. Spang-Thomsen, s. 340-47, Basel 1987.

-, Spang-Thomsen, M., Poulsen, H.S., Vindeløv, L.L., Engelholm, S.A.: Characterization of the T60 human breast carcinoma grown in nude mice. Immune-Deficient Animals in Biomedical Research, J. Rygaard, N. Brünner, B. Græm, M. Spang-Thomsen, s. 234-41, Basel 1987.

Daugaard, S., Schiødt, T., Jensen, O.M., Sunde, L.M., Kamby, C.: Ewing's sarcoma. A retrospective study of prognostic factors and treatment results. Acta Oncologica 26, fasc. 4, s. 281-87, Stockholm 1987.

-, Schiødt, T., Lund, B., Johansen, H.F., Barfod, G., Laustein, G.: Radiation Treatment of Giant-Cell Tumour of Bone (Osteoclastoma). Acta Oncologica 26, Fasc. 1, s. 41-43, Stockholm 1987.

Elling, F., Foged, N.T.: Osteoclastic bone resorption induced by a protein produced by pasteurella multocida. Osteoporosis 1987, C. Christiansen, J. S. Johansen, B. J. Riis (eds), s. 266-68, København 1987.

Engelholm, S.A., Spang-Thomsen, M., Brünner, N.,

Vindeløv, L.L.: Expression of heterogeneity of tumors grown in nude mice. Immune-Deficient Animals in Biomedical Research, J. Rygaard, N. Brünner, N. Græm, M. Spang-Thomsen, s. 182-85, Basel 1987.

Faarup, P., Faurschou, P., Winding, O.: Rheumatoid Arthritis Cells in Experimental Pleurisy, - Background and Genesis. Proceedings of the European Society of Pneumology 1, s. 108, Amsterdam 1987.

Faurschou, P., Winding, O., Faarup, P., Grunnet, N.: Biochemical and cytological parallels in rabbit turpentine pleurisy versus human rheumatoid pleurisy. Proceedings of the European Society of Pneumology 1, s. 54, Amsterdam 1987.

Foged, N.T., Pedersen, K.B., Elling, F.: Characterization and biological effects of the pasteurella multocida toxin. Fems Microbiol. Letters 43, s. 45-51, Holland 1987.

Hilden, J., Bock, J.E., Andreasson, B., Visfeldt, J.: Ethics and decision theory in a clinical trial involving severe disfigurement. Theor. Surg 1, s. 183-89, Heidelberg 1987.

Hougaard, D.M., Bolund, L., Larsson, L.: Endogenous polyamines are intimately associated with highly condensed chromatin in vivo. A fluorescence cytochemical and immunocytochemical study of spermine and spermidine in reactivated nuclei. European Journal of Cell Biology 44, s. 151-55, Stuttgart, Tyskland 1987.

Madsen, O., Larsson, L., Rehfeld, J.F.: Cloned Cell Lines from a Transplantable Islet Tumor are Heterogenous and Express Cholecystokinin in addition to Islet Hormones. The Journal of Cell Biology 103, s. 2025-34, USA 1986.

Poulsen, H.S., Rytter, L., Brünner, N., Ørntoft, T., Andersen, J., Spang-Thomsen, M.: Steroid receptor profile in human breast cancer grown in nude mice. Immune-Deficient Animals in Biomedical Research, J. Rygaard, N. Brünner, N. Græm, M. Spang-Thomsen, s. 255-59, Basel 1987.

Prause, J.U., Elling, F., Jensen, O.A., Manthorpe, R.: The effect of bromhexine on the kidney lesions in NZB- NZW-F1 mice. Scand. J. Rheumatology Suppl. 61, s. 286-90, Sverige 1987.

Roed, H., Vindeløv, L.L., Christensen, I.J., Spang-Thomsen, M., Hansen, H.H.: The effect of the two epipodophyllotoxin derivatives etoposide (VP-16) and teniposide (VM-26) on cell lines established from patients with small cell carcinoma of the lung. Cancer Chemother. Pharmacol 19, s. 16-20, Vesttyskland 1987.

-, Christensen, I.J., Vindeløv, L.L., Spang-Thomsen, M.: Inter-experiment variation and dependence on culture conditions in assaying the chemosensitivity of human small cell lung cancer cell lines. Eur. J. Cancer Clin. Oncology 23, s. 177-86, England 1987.

-, Vindeløv, L.L., Spang-Thomsen, M., Christensen,



- I.J., Hansen, H.H.: In vitro evaluation of a new nitrosourea, TCNU, against human small cell lung cancer cell lines. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 19, s. 315-18, Vesttyskland 1987.
- Rygaard, J., Brünner, N., Græm, N., Spang-Thomsen, M.: Immune-Deficient Animals in Biomedical Research. Basel 1987, 420 s.
- Sehested, M., Skovsgaard, T., Deurs, B.v., Winther-Nielsen, H.: Increased plasma membrane traffic in daunorubicin resistant P388 leukemic cells. Effect of daunorubicin and verapamil. *British Journal of Cancer* 56, s. 747-51, England 1987.
- Spang-Thomsen, M., Brünner, N., Engelholm, S.A., Vindelev, L.L.: Therapy studies in nude mice. *Immune-Deficient Animals in Biomedical Research*, J. Rygaard, N. Brünner, N. Græm, M. Spang-Thomsen, s. 316-28, Basel 1987.
- Morten Nielsen



## 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 forsamlingsal. I 1889 blev samlingen flyttet til et nyoprettet Farmakologisk Institut, der omfattede 6 værelser i hjørneejendommen Bredgade-Fredericiagade. I 1910 åbnede det nuværende Farmakologiske Institut (med ca. 1.500 m<sup>2</sup>).

Den 15. februar 1965 flyttede instituttets retskemiske afdeling ind i en nyopført bygning (med ca. 1.200 m<sup>2</sup> alene for retskemi). En ny staldbygning, der forbinder de to bygninger, blev samtidig opført.

(Litteratur: S. A. Gammeltoft: Den farmakologiske Undervisnings Historie, København 1953, 116 sider).

I 1973 overflyttedes den retskemiske afdeling til Retsmedicinsk Institut, og lokalerne blev inddraget i instituttet. Den tidligere professorvilla benyttes for tiden af Institut for almen Medicin.

Faget blev indtil 1868 doceret sammen med retsmedicin og hygiejne. Dette år oprettedes et selvstændigt docentur i farmakologi, som i 1872 omdannedes til et ordinært professorat. I 1971 oprettedes endnu et ordinært professorat og i 1978 et professorat i klinisk farmakologi.

(Litteratur: Københavns Universitet 1479-1979, Bind VII. Jens Schou: Farmakologi, København 1979, s. 315-333).

#### Stab:

VIP: Antal årsværk: 14.

Professorer: B. Diamant, E. Hvidberg, J. Schou.

Lektorer: C. Broen Christensen, S. Christensen, S. Edelfors, A. Geisler, N. Grosman, H. H. Lausen, N. Lomholt, S. Norn, H. Enghusen Poulsen, A. Ravn-Jensen.

Adjunkt: S. Loft.

Kandidatstipendiater: P. Clementsen, A. Mørk.

TAP: Antal årsværk: 13,3.

F. Dornbernowsky, P. Elsmann, H. Fenger-Eriksen, A. Francker, K. Friis, D. Glendrup, A. Haumann, L. Il-dor, M. Jacobsen, A. Jensen (vikar), L. Kolster, O. Madsen, M. Nielsen, 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.

Rottmastceller 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 calciums 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, høsnuet 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 cellevægsfladen (strippede celler) uden at beskadige celledfunktionen. I praksis provokeres intakte og strippede celler fra en lille blodprøve med de mistænkte fødemiddelmener. Histaminfrigørelsen 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 denne lidelse kan være vanskelig 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 dermed være ansvarlig 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 ansvarlig 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 potentielt histaminfrigørelsen. Under nærvær af serum finder vi, at lipopolysacchariderne kan frigøre histamin via komplementaktivering. Undersøgelserne synes således at vise, at de bakterielle mekanismer ved voksenastma er komplekse.

Af særlig interesse er fundet af, at forskellige bakterier kan potentielt den allergiske histaminfrigørelse. Synergismen ses således, når celler fra græspollenallergiske patienter inkuberes med græspollen + bakterier (g+ eller g-), og visse bakterieprodukter som peptidoglykan, teikonsyre og endotoksiner kan erstatte bakterier. Denne effekt kunne måske være af betyd-

ning 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, idet viral neuraminase synes at være ansvarlig for denne effekt. Mediatorfrigørelse fra mukosale celler i luftvejsepitetet er antageligt det initierende trin, som øger epitelpermeabiliteten og dermed indtrængen i lungerne af allergener og mikroorganismer. Bronkoalveolær lavage teknik tillader nu måling af mediatorfrigørelse fra mukosale celler, hvor virkningen af bakterier og virus vil blive undersøgt.

Ved atopisk dermatitis tyder vore 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 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 (P. Clementsen, P. Stahl Skov, C. B. Jensen, S. Norn).



## 2. Farmakologisk intervention ved eksperimentelt induceret hjerteinfarkt

Indenfor de seneste år er det lykkedes med nye lægemidler at påvirke symptomatologien af kardiomyopati opstået efter hjerteinfarkter og af andre årsager. På mennesket har angiotensin convertering enzymer (ACE) hæmmere og coenzym Q10 vist positive effekter i klinisk sammenhæng. De bagvedliggende mekanismer herfor er langt fra klarlagt. Med hensyn til ACE-hæmmerne diskuteres deres angiotensin-antagonistiske effekt som en mulig årsag, men andre endnu ukendte mekanismer er med stor sandsynlighed involveret. Hvad angår coenzym Q10, anses den positive effekt at kunne bero på Q10's funktion som cofaktor i respirationskæden, hvor den er ansvarlig for adækvat produktion af oxidativ metabolisk energi. Dertil kommer, at den muligvis kan udøve sin positive effekt gennem neutralisering af frie radikaler, som angives at forekomme i stort omfang i forbindelse med alvorlige skader i hjertecellerne. Det har ved hjælp af hjertebioskier overbevisende kunnet vises, at Q10 indholdet i fremskredne tilfælde af kardiomyopati er kraftigt reduceret og at det atter stiger efter peroral administration, samtidig med at symptomatologien aftager.

For nærmere at kunne studere disse fænomener og eventuelt farmakologisk intervention er en rottemodel udviklet, som baserer sig på funktionstests af dyr ved løb på bånd med stigende hastighed. I forbindelse hermed analyseres laktatproduktionen sammen med bl.a. katekolaminer i serum samt forskellige hjertefunktionsparametre (minutvolumen, trykforhold). Ved operativt at underbinde hjertets venstre koronar kar fremkaldes et infarkt, hvis tidsmæssige indflydelse og forløb på de undersøgte parametre fastlægges ved tests udført på dyr 1 gang/uge. Laktatproduktionen, målt som blodlaktat, hos infarktrotter når en fikseret værdi ved langt lavere løbehastighed end hos friske rotter, og tidsforløbet for disse forandringer optræder er fastlagt.

I øjeblikket forberedes undersøgelser vedrørende coenzym Q10 og ACE-hæmmerens indflydelse på infarktparametrenes udseende og kvantitative tidsmæssige forløb for herved at kunne nå frem til et optimalt behandlingsregimen, som det derefter er hensigten at føre ud i humanklinisk sammenhæng (B. Diamant i samarbejde med Eva Steiness, Ole Bech og Ole Kahr, Farmakologisk Institut, Aarhus Universitet).

## 3. Polyacylerede guaianolider (*Thapsigargin* og analoger) cellulære virkningsmekanismer på histaminfrigørelse og energimetabolisme

Histaminfrigørelse kan fremkaldes fra mastceller og basofile leukocyter af et stort antal kemisk forskellige substanser, og de bagvedliggende mekanismer behøver ikke altid at være immunologiske med involvering af specifikt IgE. Blandt sådanne aktive substanser findes

des Thapsigargin, som kemisk tilhører den unikke gruppe guaianolider og som kan ekstraheres fra en gammel medicinsk urt, *Thapsia garganica*. Thapsigargin har en generel sekretionsinducerende aktivitet, som går langt videre end blot at engagere histaminholdige celler. Thapsigargin's histaminfrigørende effekt er i lighed med mange andre selektive stoffer afhængig af kalcium i ekstracellulærvæsken og en intracellulær ATP produktion. Som noget unikt for denne substans fremstår det forhold, at celler, som er udsat for Thapsigargin i et kalciumfrit miljø, efter gentagen vask og opbevaring vil respondere med histaminfrigørelse, så snart kalcium tilføres cellerne. En lignende virkning har det ikke været muligt at påvise for nogen anden kendt histaminfrigørende substans, som alle kræver samtidig tilstedeværelse af releaser og kalcium. Årsagen til denne unikke egenskab kan sandsynligvis findes i Thapsigargin's lipofile karakter, hvilket måske medfører en irreversibel association til en endnu ukendt struktur eller et ukendt cellulært kompartment.

For at kunne undersøge de nærmere detaljer i denne virkningsmekanisme foretages for øjeblikket sammenligning af forskellige naturligt forekommende polyacylerede guaianolider. I samarbejde med S. Brøgger Christensen, Kemisk Institut, Danmarks Farmaceutiske Højskole, som har stillet disse til rådighed, undersøges deres lipofilitet korreleret til deres evne til at fremkalde den ovenfor beskrevne kalciumfølsomhed, som leder til induktion af histaminfrigørelse.

Desuden er det vist, at Thapsigargin har en væsentlig effekt på cellens ATP indhold, som står i direkte relation til histaminfrigørelsens størrelse. Denne effekt er det af interesse at få nærmere analyseret, idet den ikke blot kan tilskrives en effekt på de histaminholdige celler. Den præparation, som anvendes til disse undersøgelser, er en isoleret human leukocytfraction, som blot indeholder 1/2-2 % histaminfrigørende celler, og da ATP-indholdet synker langt derover (60-90 %), må dette tilskrives en generel cellepåvirkning. Den bagvedliggende mekanisme hertil undersøges dels gennem tilsvarende studier på andre cellepopulationer med større homogenitet og dels med hensyn til andre histaminfrigørende stoffer for at fastlægge, om de observerede effekter er specifikke for Thapsigargin eller ej (B. Diamant).

## 4. Diuretikas farmakodynamik

Diuretika (vanddrivende midler) forøger nyrernes udskillelse af salt og vand og er meget anvendte lægemidler i behandlingen af hjertesygdomme, nyresygdomme og forhøjet blodtryk. Diuretikaprojektet har til formål 1) at belyse diuretikas renale virkningsmekanismer, 2) at undersøge organismens kompensationsmekanismer udløst af diuretikabehandling og 3) at udvikle prodrugs til diuretika med henblik på at forbedre deres terapeutiske anvendelsesmuligheder.



#### 4.1 Diuretikas virkningsmekanismer

Ved hjælp af en særligt udviklet clearance-teknik, omfattende simultan måling af lithium-, insulin- og tetraethylammonium-clearance, undersøges diuretikas virkningsmekanismer i ubedøvede rotter. Vi har påvist, at et meget anvendt loop-diuretikum, furosemid, har en markant hæmmende virkning på den proksimale Na-reabsorption, som især træder frem, hvis væsketabet erstattes. Det er endvidere vist, at der ikke er nogen sammenhæng mellem furosemids renale, hæmodynamiske virkninger (d.v.s. effekt på renalt plasma-flow og glomerulær filtrationshastighed) og på virkningen af den proksimale reabsorption. Dosis-virkningsrelationen for furosemids proksimale og distale effekter er forskellige, idet den proksimale hæmning er maksimal ved doser, som kun giver halv maksimal hæmning distalt. I fortsatte furosemidstudier undersøges tids-virkningsprofilen for den proksimale og den distale virkning. Endvidere påbegyndtes i 1987 tilsvarende studier af et andet loop-diuretikum, bumetanid (S. Christensen, M. Shalmi, J. Søberg Petersen).

#### 4.2 Kompensationer udløst af diuretikabehandling

Ved kronisk diuretikabehandling modvirkes diuretikas hæmning af Na-reabsorptionen i tubuli af kompensatoriske Na-retinerende mekanismer, som begrænser væsketabet og den blodtryksænkende virkning. Disse kompensationsmekanismer er baggrunden for, at den kliniske effekt undertiden svigter (diuretikaresistens) og for den væskeretention, som opstår ved ophør af diuretisk behandling. Vi har udviklet en forsøgsmodel baseret på konstant furosemidinfusion i ubedøvede rotter, som er velegnet til at undersøge disse antinatriuretiske mekanismer. Vi har med modellen påvist, at kompensationerne både sker i de proksimale tubuli og det distale nefron. I fortsatte studier undersøges betydningen af nervøse og hormonale systemer for diuretika-induceret antinatriurese. Undersøgelserne foretages først hos normale rotter og senere hos rotter med kronisk hjerte- og nyreinsufficiens (S. Christensen, J. Søberg Pedersen, M. Shalmi).

#### 4.3 Udvikling af furosemid prodrugs

Den kliniske anvendelse af furosemid og andre loopdiuretika begrænses af den meget kortvarige virkning (4-6 timer), som nødvendiggør hyppig dosering. Bestræbelser på at forlænge virkningsvarigheden gennem fremstilling af perorale depotpræparater har ikke været succesrige, fordi biotilgængeligheden er stærkt nedsat i sådanne depotpræparater. I samarbejde med kemikere på Danmarks farmaceutiske Højskole fremstilles og afprøves en række furosemidderivater hos ubedøvede rotter. Det er målet at udvikle furosemid prodrugs med høj biotilgængelighed og langvarig virkning (S. Christensen og M. Shalmi i samarbejde med H. Bundgaard og N. Mørk Nielsen, Danmarks farmaceutiske Højskole).

#### 5. Lithiums virkninger på nyrefunktionen

Lithium benyttes i behandlingen af manio-depressiv psykose, og i Danmark er omkring 10.000 patienter i kronisk lithiumbehandling, hvorfor langtidsbivirkninger 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 lithium 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 hos rotter glomerulære og markante intersittielle forandringer, som ledsages af nefrontab og kronisk nyresvigt (S. Christiansen i samarbejde med P. D. Ottosen og S. Olsen, Århus Kommunehospital).

#### 6. Virkninger af stress på nyrefunktionen

Eksperimentelle undersøgelser af nyrefunktionen foretages traditionelt på bedøvede forsøgsdyr, og visse undersøgelser, f.eks. mikropunkturstudier, kan kun foretages under anæstesi. Det er imidlertid velkendt, at forskellige bedøvelsesmidler har markante virkninger på nyrefunktionen, og det kan derfor være vanskeligt at fortolke undersøgelser foretaget under bedøvelse. Vi har derfor udviklet en ubedøvet rotteforsøgsmodel, hvor nyrefunktionen undersøges ved en kombination af clearancemarkører. Rotterne får inden forsøget indopereret katetre i urinblære, a. corotis og v. jugularis og fikseres under forsøget i et »retraining cage«. Det er projektets formål at måle forskellige stressparametre i denne forsøgsmodel og undersøge, hvorledes stress påvirker nyrefunktionen. Endvidere at finde frem til en farmakologisk behandling af stress med midler, som ikke påvirker nyrefunktionen. Undersøgelserne kan få betydning for den fortsatte anvendelse af forsøgsdyr i den biomedicinske forskning og anviser nye veje til behandling af smerter og stress hos postoperative patienter (S. Christensen, N. Lomholt, M. Shalmi).

#### 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 lithi-



ums (Li) og polycykliske antidepressiva (AD – virkningsmekanismer – primært indflydelsen på neurohormonfølsom adenylat cyklase 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 patogenese, og at dette enzymesystem 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. Litium 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-adrenerg 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 enzymesystemet. 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 calciumbindende 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 hormon-stimulerende 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-konzentrationen i synapsen er af betydning for reduktionen i postsynaptiske beta-adrenerge receptorer 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, R. Klysner 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) potentiører hormonal stimulation af AC og 3) har en selvstændig aktiverende effekt. GTP's effekt »slukkes« ved nedbrydning af enzymet GTPase.

Især pkt. 3 kan være et angrebspunkt 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 – antageligt fordi vi har anvendt en urensset membranfraktion. Vi anvender »oprensede« 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 receptorændringer 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  $\alpha_2$ -adrenerge receptorer i blodplader fra de behandlede patienter og patienter i en kontrolgruppe (A. Geisler, R. Klysner i samarbejde med overlæge P. Bech, Psykiatrisk 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 molekylære 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 ethanol's interaktion på AC-aktivitet og membranfluiditet.

Vi har fuldført en in vitro undersøgelser på humane leukocyter og fundet, at alkohol dosisafhængigt øger den ustimulerende aktivitet såvel som den hormonsti-

mulerende AC-aktivitet. Denne øgede enzymaktivitet hæmmes af høje Li-koncentrationer in vitro, men dette skyldes antageligt, at Li trænger langsomt ind i leukocyter.

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 leukocyter. 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 membran-stabiliserende – muligvis ved, at der i membranen dannes »stiffened water« (A. Geisler).

### 7.5 Vanadium: 1) stimulerende effekt på adenylat cyklase, 2) interaktion med lithium

7.5.1 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, hvorefter kan sluttes, at vanadium påvirker  $G_s$ -proteinet.

7.5.2 Lithiums effekt in vitro og in vivo på vanadatstimuleret AC-aktivitet er nu afklaret, idet Li ikke påvirker det »vanadium-følsomme« »site«. Undersøgelserne har medvirket til at lokalisere det sted, hvor Li udøver sin inhibitoriske virkning på AC (A. Geisler i samarbejde med cand.med. Eva Christensen).

### 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 (genfiltrering 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 aktivere de enkelte subunits med specifikke aktivatorer.

Især er vi interesserede i de nævnte farmakas indflydelse på konformationsændringer af C-units. 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 cyklasens katalytiske del. Igangværende undersøgelser skal belyse denne proces' 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-receptorer og lithiums indflydelse på interaktionen mellem GABA<sub>B</sub> og noradrenerge receptorfunktioner (sidstnævnte undersøgelser 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.

8.1 Igangværende undersøgelser har til formål at undersøge, i hvilket omfang den aktive morfinmetabolit, morfin-6-glukuronid, bidrager til den analgetiske effekt af morfinbehandling. Hertil arbejdes der i øjeblikket på at udvikle en specifik og følsom væskechromatografisk metode til måling af morfin og morfin-6-glukuronid i plasma og cerebrospinalvæske (B. Broen Christensen).

8.2 Et andet projekt har til formål at undersøge sammenhængen mellem reaktionstiden på auditive stimuli, sedationsgraden og morfinkoncentrationen i plasma hos cancerpatienter i behandling med henholdsvis peroral og epidural morfin (C. Broen Christensen i samarbejde med Anne-Marie Banning og Per Sjögren, Smerteklinikken, Finseninstituttet).

8.3 Endvidere er der påbegyndt en receptorkinetisk undersøgelse af buprenorfin, der er et syntetisk morfinlignende analgetikum. Undersøgelsen har til formål at karakterisere buprenorfins binding til opioidreceptorer i sammenligning med morfin, for derved at belyse forskelle mellem de to lægemidlers farmakologiske egenskaber (C. Broen Christensen).

### 9. Organiske opløsningsmidlers neurotoksiske effekt

Som følge af det store forbrug af organiske opløsningsmidler og erkendelsen 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 anæstetisegasser. Lipidsammensætningen og fedtsyresammensætningen i fosforlipiderne bestemmes i nervevæv fra rotter, der har inhaleret toluen 12 timer dagligt i en koncentration på 500 ppm i op til 18 måneder (S. Edelfors, A. Ravn-Jensen).

#### 9.2 Morfologisk undersøgelse af rottehjerner efter langtidseksponering med toluen

I samarbejde med lektor, dr.med. H. Diemer, Neuropatologisk Institut er undersøgt mulige morfologiske ændringer i hjerner fra rotter eksponeret som angivet i 9.1. Resultaterne viser, at toluen ikke giver morfologiske ændringer i hjernen (S. Edelfors, A. Ravn-Jensen).

#### 9.3 Toluens kroniske effekt på nervecellemembranens ATPase-aktivitet efter langtidseksponering

Der er gennemført en undersøgelse, hvor toluens effekt på Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>-ATPase aktiviteten i nervecellemembranen er bestemt hos rotter eksponeret som angivet under 9.1. Undersøgelsen viste en forbigående stigning i aktiviteten, som kan tolkes som en adaptiv mekanisme til en tidligere påvist øgning i kalciumoptagelsen (S. Edelfors, A. Ravn-Jensen).

#### 9.4 Toluens effekt på nervecellemembranens fluiditet

På grund af nervecellemembranens lipofile karakter kan opløsningsmidler »opløses« i membranen. Undersøgelser har vist, at dette medfører ændringer i membranens fluiditet. Denne bestemmes af forholdet mellem krystallinske lipider (kolesterol og mættede fosforlipider) og flydende lipider (umættede fosforlipider). Membranens funktion ændres, hvis fluiditeten ændres. Adaptive ændringer i lipidsammensætningen er f.eks. set fremkaldt af etanol. For at forklare om toluen har en lignende effekt ved langtidseksponering, undersøges fluiditeten i nervecellemembraner fra rotter eksponeret som i 9.1 (S. Edelfors, A. Ravn-Jensen).

#### 9.5 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 sædkvalitetskontrol, morfologiske ændringer i testiklerne og ændringer i den overord-



nede hormonbalance (FSH, LH). Projektet gennemføres i samarbejde med dr.phil. Jens Erik Jelnes, Arbejds miljøinstituttet.

I de nævnte tilfælde 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 kalcium-optagelsen i synaptosomer også blive undersøgt under den nye ekspositionsform (S. Edelfors, A. Ravn-Jensen).

#### *9.6 Organiske opløsningsmidlers effekt på nervecelle-membranens fluiditet in vitro*

Der er gennemført in vitro undersøgelser over alkoholors effekt på nervecellemembranens fluiditet. Resultaterne viser en nøje sammenhæng mellem alkoholerens fedtopløselighed og de fluiditetsændringer, de fremkalder. Med stigende fedtopløselighed stiger også fluiditetsændringer. Der er gennemført en foreløbig undersøgelse over de øvrige organiske opløsningsmidlers effekt på fluiditeten. Resultaterne tyder på, at opløsningsmidler, der er mistænkt for neurotoksisk effekt, også har den kraftigste effekt på fluiditeten (S. Edelfors, A. Ravn-Jensen).

#### *9.7 Organiske opløsningsmidlers effekt på nervecelle-membranens ATPase in vitro*

Nervecellemembranens ATPase systemer er væsentlige for opretholdelsen af normal stimulatorisk funktion. 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 ATPaserne 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 så vidt muligt at erstatte andre opløsningsmidler med alkoholer, er gennemført et projekt, hvor alkoholors effekt på  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ -ATPase-aktiviteten er sammenlignet med andre, hyppigt anvendte opløsningsmidlers effekt. Undersøgelsernes resultater viser, at apolære stoffer stimulerer, mens amfifile stoffer som højere alkoholer har en kraftig hæmmende effekt. Ved at sammenholde resultaterne i 9.6 med resultaterne fra alkoholundersøgelsen i 9.7 ses en nøje overensstemmelse mellem alkoholors effekt på fluiditeten og  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ -ATPase-aktiviteten (S. Edelfors, A. Ravn-Jensen).

#### *10. Toksikologiske og miljømedicinske 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 modellforsøg.

I forbindelse med forskerrekruiteringsordningen ved Københavns Universitet er der i foråret 1986 ansat en adjunkt og en lektor indenfor området miljømedicin og toksikologi.

Ved den formelle etablering af dette forskningsområde blev der ikke afsat særlige midler til etablering, hvorfor finansieringssøgning til etablering af velegnet laboratorieapparat har haft den højeste prioritet i den forløbne tid. Der er nu ved villig ekstern finansiering samt efter en fællesansøgning fra det medicinske fakultet etableret automatiseret, computerstyret HPLC-udstyr, udstyr til isolation og inkubation af gnaverhepatocytter, udbygning af celledyrkningsfaciliteter og en human hepatom-cellelinie.

Toksikologi og miljømedicin er nu defineret som »Den videnskab, der beskæftiger sig med studier og forebyggelse af skadelige effekter af xenobiotika, miljømæssige påvirkninger og kombinationer af disse på biologiske systemer med henblik på betydningen af det omgivende miljø for menneskets sundhed«. Ved xenobiotika forstås stoffer, som optages og eventuelt omdannes i organismen uden at indgå i det traditionelle energistofskifte. Hovedvægten i det etablerede forskningsprogram er lagt på udforskning af virkningsmekanismer for toksiske skader. Til dette formål centrerer på udvikling og karakterisering af biologiske in vitro modelsystemer og udvikling af humane non-invasive testmetoder. De aktuelle projekter tager sigte på udvikling af metoder, som alle kan anvendes i in vitro systemer, hos intakte dyr og hos mennesker. Metoderne under udvikling skal kunne måle og prædiktere dannelse af frie radikaler ved metabolisk aktivering af xenobiotika og ved »oxygen stress«, cellulære afgiftsreaktioner, herunder ved glutationskonjugering, og skal kunne anvendes til fastlæggelse af regulation af disse reaktioner.

Afsluttede og publicerede forskningsprojekter siden besættelsen af de to forskerrekruiteringsstillinger til udløbet af 1987 omhandler følgende: Interaktionsstudier mellem forskellige påvirkninger og xenobiotika: disulfiram og cimetidin, acetaminophen og oxazepam, administrationsformer for metronidazol-fenemal-antipyrin-cimetidin, antipyrin-cimetidin-fenemal, toksiske doser af acetaminophen og disulfiram, gastrointestinal absorption af flydende og faste faser, metabolisme af buspiron hos levercirrhotikere, antipyrinomsætning i forbindelse med anæstesi hos børn, antipyrinomsætning hos lungesygte, metronidazolomsætning hos levercirrhotikere, prednisolons indvirk-



ning på xenobiotikaomsætningen, fastens indflydelse på leverens funktion, urinstofsyntese som et leverfunktionsmål, hormonel regulation af leverregeneration og ændringer i urinstofsyntese, sukkeromsætning og xenobiotikaomsætning efter partiel hepatektomi. Desuden er publiceret oversigtsartikler om post-marketing surveillance af lægemidler, kvantitering af leverfunktioner og virkningen af miljø, menstruation, alder og køn på xenobiotikaomsætning (S. Loft, H. Enghusen Poulsen, J. Schou, K. Tvede).

## 11. Medico-teknisk forskning

11.1 Luftrørskatetre med ballon til tætning mod luftrørets væg anvendes normalt under anæstesi til kirurgisk 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 fiberbronskop, 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).

11.2 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).

11.3 Udvikling af arterielle trykmålingskatetre og venøse katetre til implantation på rotter i forbindelse med undersøgelser af hæmodynamiske, renale og hormonale ændringer under udvikling af hjerteinsufficiens hos rotter (N. Lomholt i samarbejde med E. Steinness og O. Mølskov Bech, Farmakologisk Institut, Aarhus Universitet).

11.4 Undersøgelse af det implanterbare og resorberbare polyglactins virkning på væv ved implantation på kaniner (L. Lomholt i samarbejde med C. Frimodt-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. Et delprojekt omfatter et større kontrolleret multicenter studie af Crohn's sygdom i tyndtarm, andre virkninger 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 metabolitter 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 og Associate Editor af Pharmacological Reviews samt af Toxicology and Industrial Health.

Bertil Diamant er i redaktionskomitéerne for Pharmacology & Toxicology, Agents and Actions og Arch. Int. Allergy appl. Immunol.

Eigill Hvidberg er i redaktionskomitéerne for Pharmacology & Toxicology og European Journal of Clinical Pharmacology samt chefredaktør af Lægeforeningens Medicinfortegnelse.

## Anden virksomhed:

Jens Schou er formand for Bekæmpelsesmiddelrådet, Sundhedsstyrelsens bivirkningsnævn og P. Carl Petersens Fonds bestyrelse samt medlem af Registreringsnævnet og af EF's videnskabelige udvalg for kosmetologi 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 af fakultetsstudienævnet.

Sten Christensen er formand for Det lægevidenskabelige Fakultets forskningsudvalg.

Sven Edelfors er medlem af styringsgruppen for læreanstaltens fælles miljøkursus.

Niels Lomholt er formand for Dansk Standardiseringsråds udvalg for anæstesiapparat og samt formand for Dansk anæstesiologisk Selskabs Standardiseringsudvalg.

Jens Schou, Sven Edelfors og Andree Ravn-Jensen har i samarbejde med Dansk Selskab for Farmakologi og Toksikologi afholdt et postgraduat kursus i toksikologi.

## Publikationer:

Adelhøj, B., Poulsen, H.E., Poulsen, H.E., et al: The effect of spinal analgesia and surgery on peroperative drug absorption and gastric emptying in man. Acta Anaesthesiol. Scand 31, s. 165-67, København 1987.

-, Petring, O.U., Frøsig, F., Jensen, B.N., Ibsen, M., Poulsen, H.E.: The effect of spinal analgesia and surgery on peroperative drug absorption and ga-



- strict emptying in man. *Acta Anaesthesiol. Scand* 31, s. 165-67, Stockholm 1987.
- Andersen, H.B., Christensen, C.B.: *Kinetics of Epidural Morphine. Anesthesia and Analgesia* Vol. 66, s. 695, New York 1987.
- Baandrup, U., Christensen S.: *Muscle. Depression and Mania: Modern Lithium Therapy*, F.N. Johnson, s. 236-39, Oxford 1987.
- Christensen, C.B., Jørgensen, L.N.: Morphine-6-glucuronide has high affinity for the opioid receptor. *Pharmacology & Toxicology* Vol. 60, No. 1, s. 75-76, København 1987.
- Christensen, S., Petersen, J.S., Steiness, E., Andreasen, F.: Dose dependence of inhibition of proximal tubular sodium reabsorption by furosemide in conscious rats. *Diuretics: Basic, Pharmacological and Clinical Aspects*, V. E. Andreucci, A. Dal Canton, s. 91-94, Boston, Dordrecht, Lancaster 1987.
- , Petersen, J.S., Steiness, E., Andreasen, F.: Dose dependence of proximal and distal tubular effects of furosemide in conscious rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther* 241, s. 987-93, Baltimore 1987.
- Church, M., Norn, S., Pao, G., Holgate S.T.: Non-IgE-dependent bacteria-induced histamine release from human lung and tonsillar mast cells. *Clin. Allergy* Vol. 17, s. 341-53, Oxford 1987.
- Dalhoff, K., Poulsen, H.E., et al: Buspirone pharmacokinetics in patients with cirrhosis. *Br. J. Clin. Pharmacol* 24, s. 547-50, Cambridge, England 1987.
- Døssing, M., Sonne, J., Loft, S., et al: Virkningen af miljøfaktorer, alder, køn og menstruationscyklus på leverens lægemiddelomsætning. *Ugeskrift for Læger* 149, s. 2201-04, København 1987.
- Edelfors, S., Ravn-Jensen A.: Calcium uptake in brain synaptosomes from rats exposed to daily toluene for up to 80 weeks. *Pharmacology & Toxicology* 61, s. 305-07, København 1987.
- Geisler, A.: *Kompendium i Psykiatri og Psykofarmakologi*. (2. udg.). København 1987, 175 s.
- , Klysner, R.: Receptorændringer i rottehjerne efter kronisk behandling buspirone. *Nordisk psykiatrisk Tidsskrift* 41, s. 507-08, Oslo 1987.
- Grosman, N., Hjort-Sørensen, C., Jensen, S.M.: On the isolation of mast cells from human adenoids and tonsils. *Agents and Actions* 20, s. 223-25, Basel 1987.
- Hansen, B.A., Poulsen, H.E.: Changes in the hepatic capacity of urea-N synthesis, galactose elimination and antipyrine clearance following 70% hepatectomy in the rat. *Scand. J. Clin. Lab. Invest* 46, s. 233-37, Oslo 1986.
- , Poulsen, H.E.: The capacity of urea-N Synthesis as a quantitative measure of the liver mass in rats. *Journal of Hepatology* 2, s. 468-74, Holland 1987.
- , Poulsen, H.E.: Starvation induced changes in quantitative measures of liver function in the rat. *Clinical Nutrition* 5, s. 213-16, England 1986.
- Haxholdt, O., Loft, S., Clemmensen, A.: Increased antipyrine clearance in children after surgery under halothane anesthesia. *Anaesthesia* 41, s. 579-81, London 1986.
- Jensen, C., Norn, S., Skov, P.S., Dahl, B.T., Thastrup, O., Leon, A., Svendsen, U.G.: Membrane sialic acid influences basophil histamine release. *Agents and Actions* Vol. 20, s. 161-64, Basel 1987.
- , Svendsen, U.G., Thastrup, O., Skov, P.S., Leon, A., Norn, S.: Complexity of the influence of gangliosides on histamine release from human basophils and rat mast cells. *Agents and Actions* Vol. 21, s. 79-82, Basel 1987.
- , Norn, S., Thastrup, O., Dahl, B.T., Skov, H.P.S.: Inhibition of basophil histamine release by gangliosides. *Allergy* Vol. 42, s. 51-56, København 1987.
- Jensen, C.B., Thastrup, O., Norn, S., Skov, P.S.: Influence of nimodipine, verapamil and lanthanum on histamine release from human basophils: Effect of pretreatment with sialidase. *Pharmacology and Toxicology* Vol. 60, s. 214-16, København 1987.
- , Clementsen, P., Skov, P.S., Svendsen, U.G., Thastrup, O., Norn, S.: Comparison of the action of calcium antagonists on basophil histamine release. *Allergy* Vol. 42, s. 441-46, København 1987.
- Jørgensen, J., Bach-Mortensen, N., Koch, C., Formsgaard, A., Bæk, L., Jarlöv, J.O., Espersen, F., Jensen, C.B., Skov, P.S., Norn, S.: Bacteria and endotoxin induce release of basophil histamine in patients with atopic dermatitis. *Allergy* Vol. 42, s. 395-97, København 1987.
- Klysner, R., Geisler, A., Rosenberg, R.: Enhanced histamine- and beta-adrenoceptor-mediated cyclic AMP formation in leukocytes from patients with endogenous depression. *Journal of Affective Disorders* 13, s. 227-32, Holland 1987.
- Kolster, L., Jensen, C., Bruni, A., Mietto, L., Toffano, G., Norn, S.: Effect of lysophosphatidylserine on immunological histamine release. *Biochim. Biophys. Acta* Vol. 927, s. 196-202, Holland 1987.
- Krantz, T., Christensen, C.B.: Respiratory depression after intrathecal opioids. *Anaesthesia* Vol. 42, s. 168-70, London 1987.
- Laybourn, C., Tønnesen, P., Loft, S., et al: Pulmonary disease and antipyrine clearance. *Clin. Pharmacol. Ther* 40, s. 415-19, St. Louis, USA 1986.
- Loft, S., Sonne, J., Døssing, M., et al: Metronidazole pharmacokinetics in patients with hepatic encephalopathy. *Scand. J. Gastroenterol* 22, s. 117-23, Oslo 1987.
- , Ewald, T., Simonsen, K., et al: Influence of prednisolone on antipyrine elimination in patients with obstructive lung disease. *Eur. J. Clin. Pharmacol* 33, s. 89-91, Heidelberg 1987.
- , Sonne, J., Poulsen, H.E., Petersen, K.T., Jørgensen, B.G., Døssing, M.: Inhibition and induction of metronidazole and antipyrine metabolism. *Eur. J. Clin. Pharmacol* 32, s. 35-41, Berlin 1987.



- Loft, S., Olesen, K., Døssing, M.: Increased susceptibility to liver disease in relation to alcohol consumption in women. *Scand. J. Gastroenterol.* 22, s. 1251-56, Oslo 1987.
- Mørk, A., Geisler, A.: Effects of lithium on calmodulin-stimulated adenylate cyclase activity in cortical membranes from rat brain. *Pharmacology & Toxicology* 60, s. 17-23, København 1987.
- , Geisler, A.: Lithiums effekt på hjernens adenylat cyklase aktivitet. *Nordisk psykiatrisk Tidsskrift* s. 511-23, Oslo 1987.
- , Geisler, A.: Mode of action of lithium on the catalytic unit of adenylate cyclase from rat brain. *Pharmacology & Toxicology* 60, s. 241-48, København 1987.
- Norn, S., Jensen, C., Jarløv, J.O., Skov, P.S., Permin, H., Espersen, F.: Mediator release due to microorganisms. Allergic and Vasomotor Rhinitis: Pathophysiological Aspects, N. Mygind, P. Pipkorn, s. 140-48, København 1987.
- , Skov, P.S., Jensen, C., Jarløv, S.O., Espersen, F.: Histamine release induced by bacteria. A new mechanism in asthma. *Agents and Actions* Vol. 20, s. 29-34, Basel 1987.
- , Jarløv, J.O., Jensen, C.B., Clementsen, P., Dahl, B.T., Espersen, F., Skov, P.S.: Bacteria and their products peptidoglycan and teichoic acid potentiate antigen-induced histamine release in allergic patients. *Agents and Actions* Vol. 20, s. 174-77, Basel 1987.
- , Skov, P.S., Jensen, C., Bøg-Hansen, T.C., Koch, C., Permin, H., Espersen, F., Højby, N.: Lectin-mediated reactions: A new mechanism in bronchial hyperresponsiveness. Bronchial hyperresponsiveness, J. A. Nadel, R. Pauwells, P. D. Snashall, s. 331-36, London 1987.
- , Mediator release due to bacteria and their products. New aspects in airway diseases. *Proceedings of XIII Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology*, Budapest, B. Csaba, A. Léovey, P. Szemere (eds), s. 433-45, Debrecen 1986.
- Oscar, V., Adelhøj, B., Poulsen, H.E., Ibsen, M.: Effect of chlorpromazine on drug absorption and gastric emptying in man. *Canadian Journal of Anaesthesiology* 334 (6), s. 563-65, Canada 1987.
- Ottosen, P.D., Nyengard, J.R., Jacobsen, N.O., Christensen, S.: A morphometric and ultrastructural study of lithium-induced changes in the medullary collecting ducts of the rat kidney. *Cell and Tissue Res.* s. 249, 311-15. Vesttyskland 1987.
- Pedersen, M., Permin, H., Jensen, C., Skov, P.S., Norn, S., Faber, V.: Histamine release from basophil leucocytes induced by microbial antigen preparations in patients with AIDS. *Allergy* Vol. 42, s. 291-97, København 1987.
- Petersen, I.D., Holtermann, H.: Deep Structures in International Politics. Paper presented at the VIII Nordic Conference on Political Science 16-19 August 1987, the workshop on New Approaches and Actors in International Politics. København 1987, 65 s.
- Petersen, J.S., Bech, O.M., Steiness, E., Kirstein, D., Christensen, S.: Atrial natriuretic peptides in rats with chronic renal failure. *Diuretics: Basic, Pharmacological and Clinical Aspects*, V. E. Andreucci, A. Dal Canton, s. 151-55, Boston, Dordrecht, Lancaster 1987.
- Petersen, K.F., Hansen, B.A., Poulsen, H.E.: Hepatic regeneration following glucagen treatment. *Horm. Metabol. Res.* 19, s. 239-41, New York 1987.
- Petring, O.U., Adelhøj, B., Poulsen, H.E.: The relation between gastric emptying of semisolid and paracetamol absorption. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 22, s. 659-62, Cambridge, England 1986.
- Poulsen, H.E., Jørgensen, L., Thomsen, P.: Prevention of acetaminophen hepatotoxicity by disulfiram. *Pharmac. Ther.* 33, s. 83, Oxford 1987.
- , Loft, S.: Quantitation of liver function. Antipyrine metabolism, on update. *Assessment and Management of Hepatobiliary Disease*, L. Okolicsanyi, G. Csomos, G. Crepaldi, s. 189-95, Berlin, Heidelberg 1987.
- Schou, J.S.: Dextropropoxyfen – et farligt lægemiddel. *Ugeskrift for Læger* Vol. 149, nr. 24, s. 1624, København 1987.
- , Welcome to Pharmacology & Toxicology. *Pharmacology & Toxicology* Vol. 60, No. 1, s. 1-2, København 1987.
- Skov, P.S., Norn, S., Weeke, B., Nolte, H.: Impaired basophil histamine release from allergic patients. *Agents and Actions* Vol. 20, s. 303-06, Basel 1987.
- , Døssing, M., Poulsen, H.E., Pilsgaard, H., Rasmussen, B., Loft, S.: Effect of concomitant administration of cimetidine and phenobarbital on antipyrine elimination and metabolite formation. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 25, s. 194-96, München 1987.
- , Poulsen, H.E., Andreassen, P.B.: Single dose oxazepam has no effect on acetaminophen clearance or metabolism. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 30, s. 127-29, Berlin, Heidelberg 1986.
- Tygstrup, N., Poulsen, H.E.: Post-Marketing Surveillance of Hepatotoxicity. *Post-marketing Surveillance of drugs*, Silvio Garattini, s. 77-84, Haly 1987.

Sven Edelfors



## Mikrobiologi

### Institut for medicinsk Mikrobiologi

#### Historie:

Institut for medicinsk Mikrobiologi huser verdens første universitetslærestol i medicinsk bakteriologi, et docentur i forbindelse med kursus i medicinsk bakteriologi, der blev oprettet ved en kongelig resolution af 24. april 1883 (Lautrop: Bibl. Læger 1983; 145:147-95). Docenturet blev i 1893 til et professorat. Om instituttets historie iøvrigt henvises til Årbøgerne for 1984 og 1986 samt til 50-års jubilæumsskriftet »Københavns Universitet 1479-1979«, vol. VII: 335-44.

Den betydelige afgang af videnskabelige medarbejdere til slutstillinger ved andre institutioner i sundhedssektoren, som instituttet har haft i flere år uden at kunne genbesætte de ledige stillinger, synes at være aftaget. Instituttet kan med glæde konstatere, at vinden nu synes at vende. Vort professorat, der har været ubesat i flere år, står umiddelbart foran besættelse med en professor i bakteriologi. Der er, næsten på 100-året for opdagelsen af virus, oprettet et nyt professorat i humanmedicinsk virologi, som forventes besat i løbet af 1988. Der er desuden tildelt instituttet en forskerkrutstilling i henholdsvis bakteriologi og parasitologi. Disse stillinger forventes besat i 1988.

#### Staff:

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. Granballe.

Licentiatstuderende: Anne Marina Sebbelov.

Scholarstipendiat: Jørgen Vildershøj Sørensen.

Ekstern lektor: Niels Høiby.

TAP: Antal årsværk: 18.

K. H. Andersen, G. T. Andersen, C. Bertelsen, I. Emborg, C. Hansen, H. Heiligstædt, 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. Sneskov, H. Spanggaard, K. Thommesen, B. Vangedal, B. Winkel.

4 praktikanter, 1 langtidslæder. Orlov: M. Lüneborg Nielsen.

Fondslønnede: S. Frederiksen, U. Hørding, J. Jørgensen, A. Larsen, T. Tangquist.

#### Forskningsvirksomhed:

Den medicinske mikrobiologi omfatter læren om de

sygdomsfremkaldende mikroorganismer, bakterier (bakteriologi), virus (virologi), svampe (mykologi) og parasitter (parasitologi). Den medicinske mikrobiologi omfatter tillige selve infektionsprocessen, herunder specielt de molekylærbiologiske processer såvel i mikroorganismer som i mennesker, den menneskelige organismes naturlige og erhvervede forsvarsmekanismer mod mikroorganismer og andet, samt immunologisk betinget sygdom (immunologi og immunpatologi).

Mikrobiologien omfatter endvidere forebyggelse og bekæmpelse af infektionssygdomme, herunder antibiotika og vaccine, samt behandling af immunologisk betingede sygdomme gennem manipulation af immunsystemerne.

Instituttets forskningsaktiviteter er i bred forstand centreret om disse discipliner, med hovedvægt på både klinisk orienterede og teoretisk basalvidenskabelige problemstillinger.

### 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 Stabilitet i piperacillin og cefotaxim i en syntetisk L-aminosyreopløsning til parenteral ernæring af nyfødte  
Ved anvendelse af en mikroskopisk målemetode er der vist, at piperacillin og cefotaxim er stabilt i opløsningen i 24 timer ved 29°. Kombinationen med aminoglykosiderne netilmicin eller amikacin påvirker ikke stabiliteten. Stofferne kan således administreres som kontinuerlig infusion (Hanne Colding).

### 2. Klinisk virologi

Forskellige epidemiologiske undersøgelser vedr. optræden af virusbetingede luftvejsinfektioner, dels blandt indlagte børn, dels blandt patienter i almen praksis, er netop afsluttet. Udviklingen af nye virusdiagnostiske metoder ved hjælp af registrering af chemoluminiscens er fortsat med såvel konstruktion af nyt apparatur som udvikling af en metode til fotografisk registrering af chemoluminiscens dannet ved ELISA-teknik.

#### 2.1 Hurtigdiagnostik af virusbetingede akutte luftvejsinfektioner blandt indlagte børn

Denne undersøgelse ved hjælp af immunofluorescen-



santistofteknik er netop afsluttet og indsendt til publicering. Den viste følgende virusinfektioner i prøver af nasopharynxsekret fra 1.510 børn i alderen 0-5 år: Respiratorisk Syncytial-, influenza-, parainfluenza- og adenovirus i henhold til 26 %, 4 %, 2 % og 2 % af prøverne (Allan Hornsleth i samarbejde med bl.a. børneafd. KAS Gentofte og KAS Glostrup).

## *2.2 Hurtigdiagnostik af virus og gruppe A streptokokker i nasopharynxsekret fra patienter med akutte luftvejsinfektioner i almen praksis*

Denne undersøgelse ved hjælp af immunofluorescens-antistofteknik er netop afsluttet og indsendt til publicering. Influenzavirus, gruppe A streptokokker og Respiratorisk Syncytial virus blev vist hos henholdsvis 30 %, 14 % og 5 % af patienterne (Allan Hornsleth i samarbejde med Streptokokafd. Statens Seruminstitut, samt en række praktiserende læger).

## *2.3 Udvikling af ny følsom metode til påvisning af Rotavirus og Respiratorisk Syncytial virus ved hjælp af forstærket chemoluminiscens-ELISA*

Vi har konstrueret et nyt apparat til registrering af lysreaktioner fra chemoluminiscens på fotografisk planfilm. Ved at anvende dette apparat til påvisning af de nævnte virusarter i kliniske prøver fra patienter har vi kunnet vise, at følsomheden af ELISA-metoder kan sættes i vejret ved at registrere positive prøver ved hjælp af chemoluminiscens (Allan Hornsleth).

## *2.4 Påvisning af chemoluminiscens-ELISA reaktioner dels ved fotografisk registrering på planfilm, dels ved fotoelektrisk måling i luminometer*

Dels ved måling af renfremstillede virussuspensioner, dels ved måling på virusholdige patientprøver bliver følsomheden af de nævnte to målemetoder til registrering af chemoluminiscens sammenlignet (Allan Hornsleth).

## *2.5 Respiratorisk Syncytial virus IgG-subklasseantistoffers optræden ved forskellige sygdomsbilleder fremkaldt af dette virus*

Ved hjælp af ELISA-teknik bestemmes RSV-IgG subklasseantistoffer, og disse relateres til forskellige kliniske parametre hos mindre børn med denne infektion (Allan Hornsleth i samarbejde med Birgitte Friis, Roskilde Amtssygehus).

## *3. Biokemisk virologisk afdeling*

### *3.1 Mæslingevirus*

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. Celleforandringer 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. Almindelige mæslinger kan således i sjældne tilfælde udvikle sig til en kronisk hjerneinfektion med et fatalt forløb i løbet af seks til syv år efter den oprindelige infektion. I efterfølgende opstår en encephalitis, hvor man ser en temporær immunbetinget nedbrydning (demyelisering) af nerveskeder. En lignende demyelisering ses ved dissemineret sclerose, hvorfor man formoder, at denne sygdom er forårsaget af et virus. Ved AIDS kan man også se demyelisering af nerveskeder som en komplikation til virusinfektionen.

Vaccination med levende svækket virus kunne i visse tilfælde være skadelig, såfremt man vaccinerer samtidig med, at der er antistoffer mod virus til stede. Dette er tilfældet, når man revaccinerer eller vaccinerer tidligt i et barns liv, hvor der kan være materielle antistoffer fra moderen. Denne formodning skyldes, at man kan etablere en kronisk infektion i en cellekultur eller i et dyr med mæslingevirus, hvis man inficerer samtidig med, at der er lave koncentrationer af virusantistoffer til stede.

Vores forskningsaktiviteter er på baggrund af ovenstående koncentreret omkring, hvilke celle- og virusproteiner der er vigtige eller nødvendige for etablering og vedligeholdelse af den persisterende infektion med mæslingevirus. Desuden undersøges antistoffer hos mæslingevaccinerede personer.

### *3.2 Virusreceptorer*

3.2.1 Som et væsentligt led i infektionsprocessen undersøger vi, hvordan mæslingevirus optages i cellen ved hjælp af et receptorprotein, der findes på overfladen af cellen. Desuden er vi interesseret i at få klarlagt, hvilke celler i organismen der har en virusreceptor, og vi er interesseret i at få karakteriseret selve receptorproteinet. Vi har derfor studeret mæslingevirus' binding til vævskulturer og til isolerede cellemembraner, og vi er i færd med at isolere receptorproteinet og mæslingevirus' H protein (hæmagglutinin), der er ansvarligt for binding til receptoren. Dette gøres ved forskellige former for affinitetskromatografi. Proteinerne karakteriseres ved gelelektroforese, ved immunoblotting og ved hjælp af forskellige lektiners binding til celle- og virusproteiner. Desuden gøres der forsøg på at fremstille monoklonale antistoffer til karakterisering af de forskellige proteiner. Endelig undersøger vi den biologiske aktivitet og binding til receptorer af forskellige syntetiske peptider, som repræsenterer små dele af mæslingevirus hæmagglutinin. Peptiderne fremstilles på Proteinlaboratoriet, Københavns Universitet (Ib Rode Pedersen i samarbejde med Ida Schiødt, Thorkild Bøg-Hansen og Peter Heegaard, Proteinlaboratoriet, Københavns Universitet).



3.2.2 Hjerneceller fra hunde isoleres med henblik på at studere kroniske infektioner med hundesygevirus i hjernen. Dette virus er nært beslægtet med mæslingevirus og kan derfor benyttes i infektionsmodeller vedrørende persisterende infektioner i centralnervesystemet. Desuden har vi et samarbejde omkring serologiske metoder til undersøgelse af hundesygevirusinfektioner og vaccinationer mod hundesyge (Ib Rode Pedersen i samarbejde med Merete Blixenkrone Møller, Virologisk afd., Den Kg. Veterinær- og Landbohøjskole).

### 3.3 Mæslingevirusvaccinationer og -infektioner

3.3.1 Mæslingevaccinerede grønlandere undersøges med henblik på at bedømme effektiviteten af den vaccination, der blev indledt for 20 år siden (Ib Rode Pedersen i samarbejde med C. H. Mordhorst, Ornithoseafdel., Statens Seruminstitut).

3.3.2 Mæslingeantistoffer hos børn fra Guinea-Bissau undersøges igen med henblik på at bedømme den udførte mæslingevaccination og for at undersøge epidemiologiske forhold vedrørende mæslinger, som medfører en høj dødelighed i U-lande (Ib Rode Pedersen i samarbejde med C. H. Mordhorst, Statens Seruminstitut og Peter Aaby, Institut for Etnologi og Antropologi, Københavns Universitet).

3.3.3 Endelig udføres i mindre omfang mæslingediagnostiske undersøgelser for forskellige hospitalsafdelinger (Ib Rode Pedersen).

3.4 *Analyse af herpes simplex virus (HSV) morfogenese*  
Forskningsgruppen beskæftiger sig med en karakterisering af HSV glycoproteinsyntesen og den intracellulære sortering af glycoproteinerne. Immunhistokemisk farvning af inficerede celler med guld koblede antistoffer anvendes til den detaljerede analyse af glycoproteinernes mulige associering med cytoskeletstrukturer.

Identifikation af nye HSV glycoproteiner foretages ved konstruktion af ekspressionsvektorer indeholdende potentielle HSV glycoproteingener.

Ændringer i celleytoskeletstrukturer undersøges i cancervæv indsamlet i form af biopsier fra cervix. Strukturerne undersøges fra væv med forskellige forstadier til canceren samt fra invasiv cancer (Bodil Norrild i samarbejde med Anne Sebbelov og Ulla Hørding).

### 3.5 *Analyse af human papillomavirus (HPV) og disses relation til udvikling af cervix cancer*

HPV type bestemmes ved DNA hybridiseringsanalyse med kendte HPV-prober. Der er en række kliniske projekter i gang, hvis sigte er en prospektiv analyse af HPV's betydning for udvikling af cervix cancer. En detaljeret analyse af HPV genproduktion fra de 9

kendte læserammer foretages via subkloning af generne i ekspressionsvektorer og fremstilling af antistoffer (Bodil Norrild i samarbejde med Anne Sebbelov og Ulla Hørding).

## 4. *Infektionsimmunologi og immunpatologi*

### 4.1 *Samspillet mellem virus og den inficerede værtsorganisme*

Den eksperimentelle infektion med det murine Lymfocytær Choriomeningitis virus (LCMV) har gennem en årrække tjent som en værdifuld forsøgsmodel til belysning af en række fundamentale infektionsimmunologiske spørgsmål, der har vist sig at have gyldighed ved virusinfektioner i mere bred almindelighed. Dette gælder såvel T lymfocytens afgørende betydning for elimineringen af virus ved en primær infektion som dens betydning ved immunbetinget vævsskade samt en belysning af den generelle immunsuppression, der ofte ledsager virusinfektioner.

### 4.2 *Undersøgelser af T lymfocytters funktioner i den LCMV inficerede organisme*

4.2.1 Formålet med denne forskning er at afdekke hvilke T lymfocyt undergrupper/T lymfocyt funktioner, der er de centrale i de ovennævnte sammenhænge. Mere specifikt søges det afklaret, hvorvidt T cellernes effekt skyldes deres cytotoksiske egenskaber, eller om andre egenskaber (produktion af forskellige inflammatoriske lymfokiner) er mere centrale i de processer, der foregår i den virusinficerede organisme.

En række observationer har peget på, at cytotoksiske T celler er direkte involveret. Imidlertid antyder forsøg udført her, såvel som i udlandet, at det cytotoksiske potentiale hos de T cellepopulationer, der er aktive under virusinfektion, er en nødvendig – men langt fra altid tilstrækkelig betingelse for udviklingen af såvel de processer, der er gavnlige for værten (viruselimineringen), som af de vævsbeskadigende reaktioner.

Med en »limiting dilution« teknik undersøges den generelle virusindicerende immunsuppression på »precursor«-plan, og med udgangspunkt i denne teknik forsøges etableret en række LCMV specifikke kloner, som karakteriseres ved deres fundamentale funktionelle egenskaber, og hvis specifikke effekt i den inficerede organisme derpå skal studeres (Ole Marker, Allan Randrup Thomsen, Kurt Berg).

4.2.2 Ved hjælp af immunogenetiske studier forsøges det klarlagt: 1. Hvor mange loci (MHC og non-MHC) der medvirker i styringen af et effektivt (antiviralt) immunvar. 2. Hvilke almindelige immunologiske parametre, der bedst korrelerer med et effektivt immunvar »in situ«. I disse studier karakteriseres indavlede musestammer efter deres antivirale effektivitet, og »back-cross« mus analyseres individuelt



med hensyn til de relevante parametre (Allan Randrup Thomsen, Ole Marker).

#### 4.3 Undersøgelse af antistoffers 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.

Det har meget tidligt været antaget, at antistoffer spiller en vigtig rolle i beskyttelsen mod en reinfektion. Nogle af vore undersøgelser har vist, at dette er i modsætning til, hvad der er gældende ved en primær infektion. Andre resultater viser imidlertid klart, at høje antistofniveauer i den anvendte model har en modulerende virkning på det antivirale immunsvær. Sådanne fund har betydning for vor forståelse af fordele og ulemper ved immunprofylaktiske manipulationer som vaccination og serumterapi (Allan Randrup Thomsen, Ole Marker, Ib Rode Pedersen).

#### 4.4 Undersøgelse af neuropatologiske forandringer hos intracerebralt LCMV inficerede mus med fatal meningit

Formålet med dette projekt er en bedre belysning af de patogenetiske mekanismer ved humane »aseptiske« meningitter opstået i forbindelse med enterovirus infektioner og med visse børnesygdomme. Ved anvendelse af  $^{14}\text{C}$ -mærket alfa-amino-isobutyrat og andre »tracere« er det ved elektronmikroskopiske og autoradiografiske undersøgelser påvist, at blod/hjerne barrieren (BBB) hos de fatalt syge dyr er ramt af en udtalt dysfunktion, der medfører en øget (patologisk) permeabilitet af karrene i plexus chorioideus og i meninges.

I sammenhæng med delprojektet »Undersøgelse af T lymfocytters funktion i den LCMV inficerede organisme« undersøges for øjeblikket med disse teknikker, hvorvidt de påviste dysfunktioner, der ses hos de fatalt syge dyr, kan sammenkædes med virkningen/tilstedeværelsen af bestemte fænotypisk og funktionelt karakteriserede sub-populationer af T lymfocytter (Ole Marker og Allan Randrup Thomsen i samarbejde med Niels Henrik Diemer, Neuropatologisk Institut, K.U.).

#### 4.5 Interferon-systemet

4.5.1 Som bekendt udøver interferon (INF) en mangfoldighed af biologiske effekter over for mammale 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 års tid fremkommet eksempler på, at INF-systemet med

held kan anvendes i behandlingen af flere typer cancerlidelser (fx. hår-celle leukemier, Kaposi-sarcom, etc. samt andre lokaliserede virale sygdomme (Kurt Berg i samarbejde med Erik Hippe).

4.5.2 For nærmere at kunne kvantitere INF-systemet er der udviklet en serie nye, meget følsomme ELISA (Kurt Berg), der tillader bestemmelse af yderst små mængder INF samt humane antistoffer mod INF (både mod nativt og rekombinant INF). 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 INF-produktion nu kan korreleres til nedsat immunstatus, funktionsmæssigt (AIDS projekt/cancer projekt) (Kurt Berg i samarbejde med Merete Høvring og Viggo Faber).

4.5.3 Det undersøges endvidere, hvor stor en del af forskellige patientgrupper, som evt. har auto-antistoffer mod INF-systemet (Kurt Berg i samarbejde med Viggo Faber). Endvidere undersøges, om kombinations-terapi (fx. INF + ATZ etc.) vil være mere formålstjenligt set ud fra in vitro forsøg (Kurt Berg i samarbejde med N. O. Jensen).

4.5.4 De forskellige former for interferon udviser en potentierende effekt af den samlede interferonaktivitet (i samarbejde med Just Justesen) 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 (i samarbejde med Helene Thumond og Just Justesen). Interferons indvirkning på cancerceller i forbindelse med TNF (Tumor Necrosis Factor) samt andre lymfotoksiner er under afprøvning, idet det har vist sig, at TNF's cytotoxiske effekt ligeledes kan potentières af interferon (i samarbejde med Morten Bagge Hansen og Svend Erik Nielsen). Der er udviklet et nyt mitochondrie-enzymbaseret målesystem, som har vist sig at være yderst følsomt til måling af TNF (i samarbejde med Morten Bagge Hansen og Svend Erik Nielsen). Samme princip er ligeledes anvendt til en ny metodologi til virus-titreringer – generelt – samt til måling af interferoner. Disse metoder har muliggjort påvisningen af tilstedeværelsen af interferon-blockeren i AIDS-relaterede patienter samt i andre grupper af cancerpatienter (i samarbejde med Svend Erik Nielsen og Morten Bagge Hansen) (Kurt Berg).

4.5.5 Topisk anvendelse af interferon, som involverer anvendelsen af en interferon gel, afprøves over for forskellige former for lokaliserede virale/benigne infektioner/abnormiteter (herpesinfektion/cervicdysplasier) (i samarbejde med Birger Møller). Endvidere vil et mindre projekt omfatte behandling af condylomer



og papillomer via topiske interferonbehandling (i samarbejde med Jørgen Genner og Jens Dahl) (Kurt Berg).

#### 4.6 Autoimmunitet

- 1) Undersøgelse af antigenspecificitet af hypofysereaktive sera fra patienter med dissemineret sclerose.
- 2) Undersøgelse af pancereas- og hypofysehormoners tilstedeværelse/produktion i hjernen (dyremodel).
- 3) Udarbejdelse af serologisk metode til screening af prøvemateriale fra patienter udsat for tungmetalbelastning.

De nævnte projekter tager sigte på at bidrage til forståelsen af basale fænomener ved vise hjernedegenerative sygdomme, fortrinsvis af autoimmun natur. Til denne kategori hører dissemineret sclerose (DS), som er karakteriseret ved immunologiske forstyrrelser i forbindelse med immunologisk betinget vævsskade i hjernen. Arbejdet hviler på hypotesen om, at autoimmunitet mod visse hormoner kan være medvirkende årsag til de patologiske forandringer i hjernen ved DS, i det mindste hos en del af patienterne (Bente Langvad Hansen).

#### 4.7 Allergi

Indavl avl af marsvinestammerne IMM/S og IMM/R med henholdsvis højt og lavt niveau af astmatisk respons ved inhalation af ovalbumin (oa) er videreført.

De avlede marsvin har været anvendt i nedenfor anførte projekter:

##### 4.7.1 Immungenetiske undersøgelser af astma-egenskaber hos indavlede marsvin

Det i Universitetets Årbog 1985 og -86 omtalte arbejde med at teste de avlede  $F_2$ -hybridens astmarespons og bestemme deres vævs- og immunoresponsestype er fortsat. Fordelingen af astma-egenskaber sammenholdt med vævstype/immunresponsestype hos  $F_2$ -generationen giver mulighed for at bestemme antallet af involverede gener og udrede deres indbyrdes dominansforhold. Ca. 300  $F_2$ -hybrider er testet, og det indvundne søgsmateriale er sammenstillet til statistisk vurdering, i første omgang for at beregne det nødvendige og tilstrækkelige antal  $F_2$ -hybrider, der skal testes til opnåelse af signifikante søgresultater (Lise Lundberg i samarbejde med J. V. Spærck, Statens Seruminstitut).

##### 4.7.3 Karakterisering af T-cellefunktioner hos »høj-astma« og »lav-astma« marsvinestammerne IMM/S,209 og IMM/R,201-16

Ved anvendelse af de i Universitetets Årbog 1986 beskrevne metoder er vist forskelle mellem de to stammer i T-lymfocyt reaktiviteten i de to tracheobronchale lymfeknuder. Med henblik på at undersøge om denne forskel beror på suppressor-T-lymfocyt aktivitet er grupper af marsvin 209, 201-16 samt disse stam-

mers  $F_1$ -hybrider immuniseret enten intradermalt med ovalbumin (oa) i Freund's komplet adjuvans +/- efterfølgende oa-inhalationer eller alene ved gentagne oa-inhalationer. Et antal af disse marsvin er desuden behandlet med cyklophosphamid, der vides at begrænse suppressor-T-lymfocyt aktivitet »in vivo«. T-lymfocyt aktiviteten i blod og regionale lymfeknuder fra disse marsvin på oa og tuberkulin er undersøgt (Lise Lundberg i samarbejde med Jesper W. Petersen (specialestuderende), Kaare Hasløv, Vaccineafdel., Statens Seruminstitut).

##### 4.7.3 Undersøgelser af basale biologiske forskelle mellem de indavlede marsvinestammer

For at klarlægge om »høj- og lav-astma« egenskaberne er knyttet til afvigelser i fysiologien hos marsvinestammerne, er deres blod-biokemi og hæmatologi blevet undersøgt ved anvendelse af den humane kliniks rutinemetoder. Resultaterne for marsvinene er påfaldende nær normalværdierne for mennesket.

Hos mennesker, der lider af allergi, iagttages ofte et forhøjet antal eosinofile leukocytter i blodet. Derfor blev antallet af eosinofile leukocytter målt hos »høj- og lav-astma« stammerne samt hos almindelige udavlede marsvin såvel før som efter sensibilisering med antigen. Før sensibiliseringen fandtes ikke signifikante forskelle i eosinofili stammerne imellem. Derimod afsløredes ved immuniseringen udprægede forskelle. Således forøgedes antallet af eosinofile celler endog meget kraftigt hos den ene »høj-astma« stamme IMM/S,209 og ligeledes signifikant hos den »lav-astma« stamme, IMM/R,203, der har vist evne til at udvikle øjenallergiske symptomer. Hos de to andre stammer, IMM/S,740 og IMM/R,201-16, forblev eosinofiltallet uændret. De udavlede marsvin reagerede meget forskelligt; hos hovedparten forblev eosinofiltallet lavt eller uændret. Disse resultater har været anledningen til, at vi har sat en avl af hybrider mellem IMM/S 209 og 740 i gang, for at undersøge hvorledes eosinofili egenskaben nedarves (Lise Lundberg i samarbejde med H. Olesen, Rigshospitalet, J. V. Spærck, Statens Seruminstitut, D. Sompolinsky, I. M. M.).

##### 4.7.4 Patogenesen af allergiske øjenlidelser, specielt med henblik på den immunologiske og arvelige prædisposition

Marsvinemodellen er tidligere beskrevet for akut anfylaktisk reaktion af øjets bindehinde (Universitetets Årbog 1985 og -86). De to IMM/S stammer samt den ene IMM/R stamme (203) var særligt følsomme for provokation med antigen på bindehinden. I fortsættelse har vi udarbejdet metodikken for cytologiske undersøgelser af tårevæsken på en standardiseret måde, og udført histologiske studier af øjnene. Studierne af den allergiske reaktion af konjunktiva havde det specielle formål, at opnå en model for den udbredte øjenlidelse »vernal keratokonjunctivitis«. Ovenstående



model har træk, der minder om denne lidelse og har vist udprægede arvelige forskelle mellem stammerne, som beskrevet. Der er dog også afvigelser fra billedet af den humane sygdom. Først og fremmest er lidelsen af kort varighed hos forsøgsdyrene (op til 1 time), medens syge mennesker lider næsten uafbrudt i lang tid.

Vi forsøgte at forlænge reaktionernes varighed ved systemisk immunisering med oa i aluminiumhydroxid. Herved opnåedes en straks-reaktion, som fortsattes af en sen fase, ialt en reaktion af 6-24 timers varighed.

I andre forsøg immuniseredes dyrene med oa + Freund's komplet adjuvans (FCA). Resultaterne var forskellige hos de forskellige stammer.

Ved en påfølgende drypning af øjet med en oa-opløsning fremkaldes hos 209 og 203 stammerne en voldsom straks-reaktion (efter ca. 1 min.), som fortsatte og intensiveres i løbet af de næste døgn. Efter 4 døgn er der stadig betændelse i bindebinden og huden omkring øjet, som i lighed med den humane tilstand heler uden ardannelse. Hos stammerne 740 og 201-16 begynder reaktionerne først ca. 24 timer efter antigenprovokationen, og symptomerne er hos 201-16 lettere og af kortere varighed.

Udviklingen af de allergiske reaktioner er fulgt ved såvel kvalitativt som kvantitativt at analysere cellerne i tårevæsken, ligesom der er foretaget histologiske undersøgelser af øjenvævet.

Det reaktionsmønster, vi har iagttaget hos stammerne 209 og 203, der viser sig som en kombination af en »immediate« og en »delayed« reaktion, synes at være i bedre overensstemmelse med det, der iagttages ved »vernal keratokonjunktivitis«. (Lise Lundberg i samarbejde med J. U. Prause, Øjenpatologisk Institut, D. Sompolsky, I.M.M.).

#### 4.7.5 Eksperimentel paratuberkulose i marsvin

Paratuberkulose er en kronisk infektion hos kvæg og er af stor økonomisk betydning. Det er yderst vanskeligt at afprøve virkningen af antibiotika og andre behandlinger, fordi diagnosen hos dyret er langsom (bakterier danner først kolonier efter dyrkning i 4 mdr.), og små forsøgsdyr er i reglen ikke følsomme for denne infektion. Da det drejer sig om en granulomatøs inflammatorisk reaktion på Mycobakterium paratuberculosis, var det nærliggende at forsøge, om de indavlede marsvinestammer var i stand til at reagere på en infektion med disse.

Resultaterne har vist, at IMM/S 201-16 stammen udvikler betydelige granuloma, signifikant større end IMM/S,209. Udviklede marsvin anvendt som kontroller dannede meget små granulomer. Forsøgsmaterialet, bl.a. et stort histologisk materiale, er ved at blive færdigbehandlet og agtes suppleret med yderligere forsøg (Lise Lundberg i samarbejde med O. Aalund, Den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole, D. Sompolsky, I.M.M.).

#### 4.7.6 Sammenligning af de tre former for immunterapi givet til marsvin med allergisk type-I reaktion

De i Universitetets Årbog 1986 udførligt omtalte forsøg er afsluttet i efteråret 1987. Positiv klinisk effekt af et nyt behandlingsprincip for hyposensibilisering ved astmalidelser er opnået ved gennemprøvning på »høj-astma« marsvinestammen IMM/S,209. Resultaterne er under sammenskrivning. Endnu pågår målingen af antistoffer i de mange blodprøver, taget i løbet af forsøgsperioden, samt omfattende histologiske undersøgelser, der skal afsløre evt. utilsigtede bivirkninger under behandlingen (Lise Lundberg i samarbejde med L. K. Poulsen (kandidatstipendiat), B. Weeke, Rigshospitalet, I. Søndergaard, Rigshospitalet, Tommy Gehring (specialetuderende), Statens Seruminstitut, J. Genner, I.M.M.).

#### 5. Parasitologi

##### 5.1 *Pneumocystis carinii*

5.1.1 Den igangværende forskning med *Pneumocystis carinii* er baseret på en oprensningsteknik, der er udviklet for 1-2 år siden. Der fremstilles oprensede pneumocystsuspensioner, som anvendes til forsøg på at karakterisere pneumocysternes antigene struktur. Fremstilling af monoklonale antistoffer er forestående (O. P. Settnes).

5.1.2 Der er indledt forsøg på at dyrke *Pneumocystis carinii* in vitro. Forsøgene omfatter både en optimering af dyrkning i cellekulturer samt dyrkning i cellefri medier (O. P. Settnes).

5.1.3 Der er fremstillet et specifikt anti-pneumocyst serum. Dette anvendes til diagnostik o.a. undersøges (O. P. Settnes i samarbejde med S. Wamberg og K. Engell, Odense Universitet, og Viggo Faber, Rigshospitalet).

#### Gæster og rejser:

Professor, dr. vet., Ph. D. David Sompolsky, Tel Aviv, Israel, gæsteforsker siden september.

Bodil Norrild har deltaget i »12th International Herpesvirus Workshop«, Philadelphia, USA, samt holdt gæsteforelæsning på New York University School of Medicine, og University of Alabama, USA.

Bente Langvad Hansen har holdt gæsteforelæsning på University of Wales, College of Medicine, samt præsenteret poster på »Xth International Symposium on Neurosecretion«, Bristol, England.

Allan Randrup Thomsen har fra april til september været »visiting research Assistant Professor« ved Rensselaer Polytechnic Institute, Troy, N.Y., USA.

Osv. P. Settnes ophold ved Liverpool School of Tropical Medicine & Hygiene, England.

Allan Hornsleth har sammen med Per Chr. Grauballe og Bent Faber Vestergaard og Hanne



Spanggaard afholdt kursus i »Moderne Metoder til Diagnostik af Virussygdomme« på The Sino-Danish Postgraduate Training Centre i Beijing i marts-april 1987. Allan Hornsleth har desuden forelæst om hurtigdiagnostik af respiratoriske virusinfektioner på The Friendship Hospital i Beijing, Kina, i april 1987. Allan Hornsleth har holdt foredrag om »Detection of Respiratory Syncytial Virus and Rotavirus by Enhanced Chemoluminescence ELISA« såvel ved den 7. Internationale Virologi-kongres i Edmonton, Canada i august 1987, som ved den europæiske fælleskongres for »The European Society Against Virus Diseases« og »The European Group for Rapid Viral Diagnosis« afholdt i Davos, Schweiz, september 1987.

# Publikationer:

Baagøe, H.J., Zoffmann, H., Fekadu, M., Grauballe, P.C., Westergaard, J.M.: Rabies hos flagermus i Danmark. Ugeskrift for Læger 149, s. 1643-47, København 1987.

Berg, K., Hirai, N., Osther, K.: Biological and immunological properties of native species of human leucocyte interferon. Prog. Clin. Biol. Res 192, s. 251-57, Dallas, USA 1985.

Bounardier, C.I., Laude, H., Berg, K.: Biological and antigenic relationships between virus-induced porcine and human interferon. A. J. P. Virol. 137 (2), s. 171-80, Frankrig 1986.

Hansen, B.L.: Why do some individuals produce autoreactive antibodies against receptors and/or their ligands? A possible answer to the question. Scand. J. Immunol 24, s. 363-370, Danmark 1986.

Hansen, G.N., Hansen, B.L., Jørgensen, P.N.: Insulin-, glucagon- og somatostatin-like immunoreactivity in the endocrine pancreas of the lungfish, *Necoceratodus forsteri*. Cell and Tissue Research Vol. 248, s. 181-85, Berlin 1987.

-, Hansen, B.L., Scharrer, B.: Gastrin/CCK-like immunoreactivity in the corpus cardiacum-corpora allatum complex of the cockroach *Leucophaea maderae*. Cell and Tissue Research 248, s. 595-98, Berlin 1987.

Hirai, N., Georgiades, J., Berg, K.: A cytotoxic substance (NCTS-51) produced by human buffy coat cultures stimulated by staphylococcal enterotoxin B: Specificity to malignant cells and kinetics of action. Japanese Journal of Cancer Research 76 (5), s. 378-85, Japan 1985.

-, Hattori, N., Georgrådes, J., Osther, K., Berg, K.: A cytotoxic substance (CTS-51) produced by human buffy coat cultures stimulated by staphylococcal enterotoxin b: Further characterization and combined action with interferon. Tohoku Journal Experimental Medicine 148 (1), s. 87-97, Japan 1986.

Hjelt, K., Grauballe, P., Krasilnikoff, P.A., et al: Acute gastroenteritis in children attending day-care centers with special reference to rotavirus infec-

tions. I. Aetiology and epidemiological aspects. Acta Paediatr. Scand 76, s. 754-62, København 1987.

-, Grauballe, P., Krasilnikoff, P.A., et al: Acute gastroenteritis in children attending day-care centers with special reference to rotavirus infections II. Clinical manifestations. Acta Paediatr. Scand. 76, s. 763-68, København 1987.

-, Grauballe, P., Krasilnikoff, P.A., et al: Protective effect of preexisting rotavirus-specific immunoglobulin-A against naturally acquired rotavirus infection in children. J. Med. Virol 21, s. 39-47, New York 1987.

Hokland, M., Heron, I., Hokland, P., Basse, P., Berg, K.: Measurements of changes in histocompatibility antigens induced by interferon. Methods inzymology, S. P. Colowick, N. O. Kaplan, s. 688-94, New York 1986.

Hornsleth, A.: Antiviral Kemoterapi. Månedsskr. Prakt. Lægegerning September, s. 583-93, København 1987.

Justesen, J., Berg, K.: Synergistic effects of HuIFN-gamma on 2,5 oligoadenylate synthetase induction by HuIFN-alpha. Journal of Interferon Research 6, s. 445-54, New York 1986.

Lundberg, L., Bertelsen, C., Zavaro, A., Samra, Z., Sompolinsky, D.: Experimental allergic conjunctivitis in inbred guinea pig strains with high respectively low bronchial allergic reactivity. Allergy 42, s. 10, København 1987.

Marker, O., Thomsen, A.R.: Clearance of virus by T lymphocytes mediating delayed type hypersensitivity. Current Topics in Microbiology and Immunology, (Vol 34), O. Marker, A. Thomsen, s. 145-84, Berlin 1987.

Meager, A., Berg, K.: Epitope localization of a monoclonal antibody LO-22 with broad specificity for interferon-alpha subtypes. Journal of Interferon Research s. 729-36, 1986.

Meignier, B., Jourdi, T.M., Norrild, B., Pereira, L., Roizman, B.: Immunization of experimental animals with reconstituted glycoprotein mixtures of herpes simplex virus 1 and 2: Protection against challenge with virulent virus. J. Infect. Dis 155, s. 921-30, Stuttgart 1987.

Møller, B., Berg, K.: Reply to: Treatment of Dysplasia of the cervical epithelium with an interferon gel. J. Obstet. Gynecol 65, s. 151-52, USA 1985.

Nielsen, L.N., Forchhammer, J., Dabelsten, E., Jepsen, A., Teglbjerg, C.S., Norrild, B.: Herpes simplex virus-induced changes of the keratin type intermediate filament in rat epithelial cells. J. Gen. Virol 68, s. 737-48, England 1987.

Norrild, B., Meignier, B., Roizman, B.: The humoral immune response of Aotus monkeys immunized with purified virus glycoproteins or recombinant virus. Akt. Dermatol. Sonderheft 1, oktober, s. 197-262, Stuttgart, New York 1987.



- , Nielsen, L.N., Forchhammer, J.: Interaction between herpes simplex virus and the cellular cytoskeleton structures. Alfred Benzon Symposium 24 on viral carcinogenesis, Niels Ole Kjeldgaard, Jes Forchhammer (eds), s. 291-304, København 1987.
- Pedersen, B.H., Simonsen, L., Hansen, L.K., Giese, B., Justesen, T., Tongaard, L., Binder, V.: Bile acid malabsorption in patients with an ileum reservoir with a long effect leg to an anal anastomosis. Scandinavian Journal of Gastroenterology 20, s. 995-1000, Oslo 1985.
- Pedersen, I.R., Aaby, P., Bukh, J., Hoff, G., Leerhøj, J., Lisse, J.M., Mordhorst, C.H.: High measles mortality in infancy related to intensity of exposure. J. Pediatr 109, s. 40-44, 1986.
- , Aaby, P., Bukh, J., Leerhøj, J., Lisse, J.M., Mordhorst, C.H.: Vaccinated children get milder measles. A community study from Guinea-Bissau. J. Infect. Dis 154, s. 858-63, 1986.
- , Mordhorst, C.H., Ewald, T., Magnus, H.v.: Long-term antibody response after measles vaccination in an isolated arctic society in Greenland. Vaccine 4, s. 173-78, Butterworth, Surrey, England 1986.
- Settnes, O.P.: Behandling af toxocarasis. Ugeskrift for Læger Årg. 149, Nr. 34, s. 2268-69, København 1987.
- , Medicinsk Parasitologi. III. Antiparasitære midler. København 1987, 308 s.
- Thomsen, A.R., Marker, O., Pfau, C.J.: Different Tc response profiles are associated with survival in the murine lymphocytic choriomeningitis virus infection. Scand. J. Immunol 25, s. 637-44, Oxford 1987.

Osu. P. Settnes



## Hygiejne, almen medicin og socialmedicin

### 1. Hygiejnisk Institut

#### Historie:

Den historiske del af instituttets omtumlede tilværelse frem til midt i 80'erne er sidst beskrevet i Årbogen for 1985.

Den væsentligste nyskabelse, som er blevet en realitet med indførelsen af den nye studieordning, er fagets fremtidige placering, hvor faget hygiejne er flyttet til 12. semester med en øget vægtning af eksamenskarakteren.

En sådan ændring har længe været ønsket af faget. Flytningen understreger da også fagets betydning, der i sin fulde bredde strækker sig fra personlig renlighed til sygehushygiejne til toksikologiske arbejdshygieniske og ernæringsmæssige aspekter.

Og netop på denne baggrund er det vigtigt, at faget med en placering ved afslutningen af den lægevidenskabelige uddannelse får mulighed for at blive det opsamlende fag indenfor alle uddannelsens fagspecialer, især også de kliniske, hvor der bogstaveligt talt indenfor alle discipliner også er hygiejniske aspekter i dette ords bredeste forstand.

Derfor er det så meget mere beklageligt, at samfundets uddannelses-politik især for de højere uddannelsers vedkommende herunder specielt vore universiteter er udsat for så drastiske nedskæringer, som måske har en vis økonomisk virkning på kort sigt, men som på længere sigt ødelægger de forskningsmiljøer, der var undervejs og etablerede, og som det kan tage generationer at reetablere.

Helt lokalt set har det for Hygiejnisk Institut betydet, at der ved »salami« metoden er sket mere end en halvering af den videnskabelige stab (fra 9 VIP'er til 4) og en endnu mere drastisk nedgang på TAP siden. (Som følge af stillingsstoppet er der ikke udsigt til genbesættelse af en eneste af de ledigblevne stillinger). Der er ved begyndelsen af 1988 af laboranterne 1 % laborant tilbage til 4 VIP'er.

Dette er sket samtidig med, at man fra samfundets og WHO's side af al magt opprioriterer det forebyggende (hygiejniske) område, idet man har indset, at en øget indsats på dette område er et af de vigtigste skridt mod en forbedret sundhed for hele befolkningen (også globalt).

I forbindelse med luftforureninger har instituttet i lighed med 1986 fortsat med indtægtsdækket virksomhed med analyse af luft og materialeprøver, i første række vedrørende asbestfibre. Undersøgelserne udføres for såvel staten, amterne, kommunerne og private institutioner og firmaer. Denne virksomhed har givet

en indtjening, der langt overstiger instituttet's tildelte annum for 1987.

#### Stab:

VIP: Antal årsværk: 4.

Professor: B. Holma.

Lektorer: F. Olsen, S. Thorén, O. Winding.

TAP: Antal årsværk: 5.

H. Andersen, B. Brøndsted, L. T. Jensen, A.-M. Olsson, L. Pryning, C. Seindahl, G. Steffensen, K. Weljeus.

Rengøring: E. Hansen, G. Seeberg.

#### Forskningsvirksomhed:

De kliniske og eksperimentelle forskningsområder, som instituttets medarbejdere arbejder med, er følgende:

1. Toksikologi.
2. Rheologi.
3. Hypertension.
4. Sygehushygiejne.

#### 1. Toksikologiske, in vitro, undersøgelser

1.1 I toksikologiske eksperimenter med mikrokalorimetrisk teknik udført på alveolære makrofager kræves ofte en højere følsomhed og reproducerbarhed end ved normal mikrokalorimetrisk teknik. En metodologisk undersøgelse af forskellige faktorer's indvirkning ved målinger med et mikrokalorimeter med flere kanaler i mikro-submikrowatt området er derfor blevet udført. Der er udarbejdet en modificeret måleprocedure, som muliggør målinger i submikrowatt området. Arbejdet afsluttes ved årsskiftet 1987/88 (Sven Thorén, Bo Holma).

1.2 For tiden udføres metabole mikrokalorimetriske studier på alveolære makrofager i monolag og i suspension. Cellernes iltforbrug og metabole aktivitet som er registreret med kalorimetrisk teknik, sammenlignes med en række forsøg, som nu er afsluttede. Sammenligning og statistisk bearbejdelse af resultaterne foregår nu (Sven Thorén, Bo Holma).

1.3 De eksperimentelle forsøg over kombinationseffekter af respirable partikler på alveolære makrofager er afsluttet. En toksikologisk statistisk bearbejdelse af de eksperimentelle data er under udførelse (Sven Thorén, Bo Holma).

#### 2. Respirationsvejs slimets beskyttende virkning overfor surgørende luftforurening

Måling af væskers viskositet og elasticitet 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 først og fremmest 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 når slimet er mættet med brintioner, kan tilførsel af flere brintioner f.eks. ved eksponering for sure luftforureninger trænge igennem 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 (SO<sub>2</sub>)/m<sup>3</sup> eller 300 µg svovlsyre/m<sup>3</sup> med en dråbestørrelse på max. 0,5 µm (Bo Holma).

### 3. Hypertension

Efter en årrække at have foretaget dyreeksperimentelle undersøgelser af udvikling og forekomst af »delayed hypersensitivity« imod arterielle karvægsantigener ved forhøjet blodtryk (se tidligere universitetsårbøger) er der i 1987 påbegyndt undersøgelser med henblik på, om de i dyreeksperimenterne opnåede videnskabelige resultater kan reproducere hos patienter med forhøjet blodtryk. Disse humane undersøgelser udføres i samarbejde med cand.med. Ulla Overgaard Andersen og Rigshospitalet (Finn Olsen).

### 4. Sygehushygiejne

Det er specielt den del af sygehushygiejnen, der er relateret til den aviable (ikke levende) partikulære og kemiske kontamination fra lægemidler, proteser og utensilier samt dialyseudstyr i modsætning til den mikrobiologiske kontamination (sygehusinfektioner).

Arbejderne omfatter:

4.1 Organskade på 1. Lunger, lever, nyrer. 2. Øjne. 3. Mammæ.

4.2 Partikelafgift fra de filtre, der anvendes til analyse af partikler – et metodestudie.

#### 4.1.1 Erhvervsbetinget partikel kontamination

Udfra humane lunge-, lever- og nyrebiopsier har det vist sig muligt at bestemme indholdet af fremmedlegemer som asbest, kvarts og andre silikater samt metaller. Dels udfra morfologien (tredimensionalt lignende i SEM) ved scanning elektron mikroskopi dels udfra energidispersiv røntgenanalyse (EDAX). Disse fund kan eventuelt relateres til en erhvervsbetinget eksposition (Ole Winding).

#### 4.1.2 Fibre i Methylocelluloseopløsninger til intrabulbær anvendelse

I et samarbejde med Rigshospitalets øjenafdeling (Prof. E. Gregersen) undersøges formuleringer af methylocellulose som alternativ til det langt dyrere præparat HEALON. De hidtidige resultater viser, at det ikke er muligt at fremstille fiberfrie opløsninger af methylocellulose (Ole Winding).

#### 4.1.3 Silicone i humant brystvæv der omgiver silicone-gel proteser

Det er vist, at silicone-gel proteser lækker silicone til det omgivende væv. Siliconen er fundet primært i makrofagerne i dette væv. Arbejdet er udført sammen med L. Christensen, J. L. Thomsen, Retsmedicinsk Institut, Københavns Universitet, samt M. Nielsen, V. Breiting og B. Brandt, Plastikkirurgisk Afd., Diakonissestiftelsen (Ole Winding).

#### 4.2 »Nucleopore filter til partikelanalyse«

I et metodestudie belyses partikelafgiften fra selve filteret – foreløbige resultater tyder på, at partikelafgiften øges ved korrekt anvendelse, hvorimod afgiften mindskes, såfremt filteret anvendes »upside down« (Ole Winding).

#### Kongresdeltagelse:

Bo Holma: Airways '87 i Ayers Rock, Australien, 30. aug.-2. sept. 1987. Xth International Congress of Pharmacology, Sydney, Australien, 23.-29. aug. 1987. Gentner Symposium on biology of complex carbohydrates, Rehovot og Eliat, Israel, 5.-10. april 1987. International symposium on the health effects of acid aerosols. EPA Research Triangle Park, NC U.S.A., 19.-21. okt. 1987. 2nd Environmental Health Discussion. The University of Michigan, School of Public Health, Ann Arbor, Michigan, U.S.A., 6. nov. 1987.

Bo Holma. Studiebesøg: Dow Chemical Company, Midland, U.S.A. General Motor Research Laboratories, Detroit, U.S.A. National Institute of Environmental Health Sciences, Raleigh NC U.S.A.

Bo Holma. Gæsteforelæsninger efter invitation: All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, Indien. Sri Ramachandra Medical College & Research Institute, Porur, Madras, Indien. University of Auckland, New Zealand. Australian National University, Canberra, Australien. Capital Institute of Medicine, Beijing, Kina.

#### Kollegiale organer:

Ole Winding: Medarrangør af et postgraduat kursus (5 dage) i »Miljømedicinsk Toksikologi«. Afholdt Work-shop i WHO regi vedr. Basal sygehushygiejne. Konsulent for den Amerikanske og Canadiske Sundhedsstyrelse vedrørende Partikulær Kontamination fra utensilier, proteser og dialyseudstyr m.m. Konsulent for WHO med henblik på udarbejdelse af vejle-



dende materiale om Basal Hygiejne for alle sundhedsarbejdere og et »Beginners Kit in Hospital Infection Control«.

#### *Publikationer:*

- Clemmesen, J., Clemmesen, V., Errebo-Knudsen, E. O., Holma, B., Meldahl, K., Olsen, F.: Validiteten af neuropsykologisk undersøgelse. Ugeskrift for Læger 149, s. 193+884-85, Danmark 1987.
- Errebo-Knudsen, E.O., Olsen, F.: Erhvervsbetinget toksisk encefalopati. Ugeskrift for Læger 149, s. 861, Danmark 1987.
- , Olsen, F.: Explanation of the discrepancy between the number of toxic encephalopathy reported (and compensated) in Denmark and other countries. Brit. J. Industr. Med. 44, s. 71-72, England 1987.
- , Olsen, F.: Solvents and the brain. Sci. Total Environm. 58, s. 336-39, Holland 1987.
- , Olsen, F.: Erhvervsbetinget toksisk encefalopati. Ugeskrift for Læger 149, s. 1471, Danmark 1987.
- Faarup, P., Faurschou, P., Winding, O.: Rheumatoid Arthritis Cells in Experimental Pleurisy, – Background and Genesis. Proceedings of the European Society of Pneumology 1, s. 108, Amsterdam 1987.
- Faurschou, P., Winding, O., Faarup, P., Grunnet, N.: Biochemical and cytological parallels in rabbit turpentine pleurisy versus human rheumatoid pleurisy. Proceedings of the European Society of Pneumology 1, s. 54, Amsterdam 1987.
- Winding, O.: Contaminants in Contrast Media and Catheters. Complications in Diagnostic Imaging, G. Ansell, R. A. Wilkins (eds), s. 430-40, Oxford 1987.

*Ole Winding*

## **2. Institut for almen Medicin**

#### *Historie:*

Institut for almen Medicin ved Københavns Universitet blev etableret i 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 forskerstillinger (adjunkter). Lektorstillingen er forsøgsvis blevet opdelt i to halvtidsstillinger. I sidste halvdel af 70'erne og første del af 80'erne har et større antal stipendiater, fondsaflynnede 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 for almen Praksis haft til huse i instituttet. Der er tale om et fælles forskningsmiljø, men adskilt økonomi og administration. Pr. 01.02.84 er forskningsenheden overgået til Sygesikringens og Praktiserende Lægers Organisations regie. Forskningsenhedens stab udgøres af en forskningsleder, en videnskabelig medarbejder og en sekretær samt fondslønnede stipendiater.

#### *Stab:*

VIP: Antal årsværk: 4.

Professor: Paul Backer.

Lektorer: (halvtid) Jan-Helge Larsen, Hanne Hollnagel.

Ekstern lektor: Klaus Witt.

Adjunkter: Lene Lier, Finn Børlum Kristensen.

Kandidatstipendiat: Lars Chr. Lassen.

Solarstipendiat: Anne-Marie Nybo Andersen.

Videnskabelige medarbejdere i øvrigt: Karen Vitting Andersen, Lene Koch, Kirsten Sørensen, Niel Hermann, Jørn Heldrup.

TAP: Antal årsværk: 1,4 (excl. fondslønnede).

Bente Jacobsen, Bente Madsen.

#### *Central Forskningsenhed for almen Praksis:*

Forskningsleder: Poul A. Pedersen.

Forskningsassistent: Dorte Gannik.

Forskningsmedarbejdere i øvrigt: Niels de Fine Olivarius, Mia Fischerman (RH's børneafdeling).

TAP: Antal årsværk: 2,09 (excl. fondslønnede).

Lise Bergsøe, Birte Vester-Andersen, Willy Karlslund.

#### *Videreuddannelsen i almen medicin:*

Kursusleder: Nils Nørskov Andersen.

TAP: Antal årsværk: 0,6.

Bente Madsen.

#### *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 visitation 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.

Forskningsområdet 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 Sygdomsstatistik fra en almen praksis 1982-84*

Gennem to år registreredes samtlige kontakter til en almen praksis ved besøg, i konsultationen, per telefon og ved professionel korrespondance udefra. Ydelser kunne fordeles på kontakveje, sygesikringsydelser og direkte/indirekte kontakt samt på køn, alder og diagnose. Der kan beregnes kontakthypigheder og et års periodeprævalensrater for diagnoser og kontaktmåder. Undersøgelsen kan dels ses som et metodestudium med henblik på en større multipraksisbaseret undersøgelse af sygdoms- og kontaktmønstret i almen praksis og dels som en selvstændig undersøgelse, hvorved der kan fremlægges et tabelværk baseret på denne ene praksis. Finansiering fra Lundbeck-fonden og fra egen praksis (Poul A. Pedersen).

#### *1.2 Honoreringssystemets betydning for lægers adfærd*

Den københavnske sygesikringsordnings honoreringssystem af alment praktiserende læger blev per 1. oktober 1987 ændret fra en pro capita til en blandet ydelses- og pro capitaordning. Undersøgelsen omfatter en registrering af aktiviteter i ca. 100 københavnske praksis i februar 1987, februar-marts 1988 og i oktober 1988. Tilsvarende oplysninger fra samme tidsperioder vil blive indhentet fra sygesikringsregistret i Københavns Amt. Det vil således blive muligt at undersøge ændringer før-efter med samtidig kontrol for lægesøgningsmønstret som følge af sygdomsændringer mere generelt. Undersøgelsen udføres i samarbejde mellem institutterne for almen medicin og social medicin, København, Institut for primær Sundhedstjenesteforskning og Central Forskningsenhed for almen Praksis. Finansiering fra Sygekassernes Helsefond, Lægeforeningens Forskningsråd, Magda og Sv. Aage Friedrich's mindelegat og PLUU samt midler fra det hollandske sundhedsministerium (Poul A. Pedersen, Poul Backer, Allan Krasnik, Gavin Mooney, Peter von Scholten, Peiter Groenewegen).

#### *1.3 Ændringer i ydelser i almen lægepraksis under den overenskomstløse periode i oktober-kvartal 1984*

Alle patientkontakter til en almen praksis i to år før og efter den overenskomstløse periode analyseres med henblik på ændringer i kontakthypighed og diagnoser relateret til køn, alder, sygesikringsydelser m.v. Der planlægges en publikation i artikelform baseret på en større afhandling.

Undersøgelsen er udført som eksamensprojekt ved DTH Imisor med vejledning fra dette institut og fra

Central Forskningsenhed for almen Praksis ved Poul A. Pedersen (Søren Pedersen).

#### *1.4 Nutidens hjemmefødsler*

En undersøgelse af forekomst og forløb af hjemmefødsler i Storstrøms Amt. Undersøgelsens formål er bl.a. at registrere, hvor mange gravide der ønsker at føde hjemme, når oplysning til befolkningen intensiveres, at undersøge, hvem der ønsker at føde hjemme og med hvilken motivation, samt at beskrive og vurdere forløbet af et antal hjemmefødsler i amtet i perioden november 1980-april 1981, herunder betydningen af hjemmefødslen for tilknytningsprocesser til familien. Undersøgelsen omfatter 12 hjemmefødsler. Familiernes er interviewet ca. 3 uger før og 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. Der er bearbejdelse af data i gang. I 1984 er udsendt en pjece om risikotænkning 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).

#### *1.5 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 reproduktive bevidsthed, dels at gennemføre en kvindecentreret teknologivurdering af en 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 Medicinsk teknologivurdering i almen praksis*

Det er hensigten at gennemføre alle faser af en teknologivurdering i almen praksis med lungefunktionsmåling som eksempel. En række praksis med og uden erfaring med lungefunktionsmålingsudstyr har afgivet oplysninger. Interviews med praksis forestår.

Samarbejde med Dansk Sygehusinstitut og Central Forskningsenhed for almen Praksis. Finansiering fra Indenrigsministeriets sundhedspulje (Jens Albæk, Torben Jørgensen, Poul A. Pedersen).



### 1.7 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. Paul Backer er desuden chef de file for EF's sundhedstjenesteforskning vedrørende primær sundhedstjeneste. Primær sundhedstjeneste i deltagerlandene belyses detaljeret ved interviewundersøgelse og spørgeskema. Næste fase bliver en sammenlignende undersøgelse af samarbejdet mellem primær og sekundær sundhedstjeneste, herunder henvisningsmønstret. I forbindelse med projektet søges oprettet dataindsamlingsgrupper fra almen praksis, de såkaldte sentinel data collecting centers. Disse centre kan bruges til morbiditetsundersøgelser, henvisningsmønstre, kontaktmønstre, sygdomsmønstre, receptmønstre etc.

Planlagt er en sammenlignende undersøgelse af henvisningsårsager i almen praksis. Det er hensigten at belyse sundhedssystemernes indflydelse på arbejdsdelingen mellem 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).

### 1.8 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 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 beskriver tilrettelæggelse og indhold af svangreundersøgelserne hos praktiserende læge og jordemoder samt i fødestedet og specialafdelingens ambulatorium. Fondsstøttet af Sygekassernes Helsefond, Statens lægevidenskabelige Forskningsråd og Indenrigsministeriets sundhedspulje. Institut for almen Medicin (Projektansvarlige: Almen praksis: stud.med. Anne-Marie Nybo Andersen, Finn Børlum

Kristensen, jordemoder: Vibeke Weirum Knudsen, Hanne Kjærgaard Nielsen, fødested/specialafdeling: Karen Vitting Andersen, Niels Hermann).

### 1.9 Forskningsetik

En undersøgelse af det videnskabetiske komitesystem, dets effekt og medlemmernes holdninger til videnskabetiske dilemmaer.

Spørgeskemaer til og interviews af komitede medlemmer (Niels Hermann).

### 1.10 Tværgående analyse af forebyggende helbredsundersøgelser i graviditeten – Evaluering og hypotesedvikling med henblik på forbedret indhold, samordning og forløbsvirksomhed

En tværsnitsundersøgelse med udsendelse af spørgeskemaer til læger på landets obstetriske afdelinger og kirurgiske afdelinger med fødsler, et repræsentativt udsnit af praktiserende læger og alle landets jordemødre. Alle disse personer udleverer spørgeskemaer til en gravid kvinde, de har til konsultation (Øvrige deltagelse i projektet: Vitting Andersen, K., Børlum Kristensen, F., Nybo Andersen, A. M., Weirum Knudsen, V., Kjærgård Nielsen, H., Herman, N.).

### 1.11 Perinatal Audit

Kvaliteten af perinatal omsorg i relation til perinatal død i Københavns, Fyns og Århus amter i 1985 og 1986 (Projektet udføres af K. Vitting Andersen, Niels Hermann, medlem af baggrundsgruppen).

### 1.12 Tværfagligt samarbejde i lokalområdet i storby-miljø

Formål: Netværksdannelse for behandlere og brugere i storbymiljø.

Indhold og arbejdsmetode: Tværfaglige møder 3 gange årligt med mulighed for gensidig information til dannelse af arbejdsgrupper og udveksling af erfaringer. Plan for vurdering: Indsamling af data ved spørgeskemaundersøgelse med formidling af besvarelser til deltagere efter hvert møde.

Erfaringsformidling: Der vil blive udarbejdet midtvejsrapport i november 1988 og slutrapport i september 1989. Støttet af Indenrigsministeriets sundhedspulje (Lars Riisbro Madsen).

### 1.13 Lægers territorier i den primære sundhedstjeneste

Som et led i et internordisk samarbejde gennemføres en postomdelt enqueteundersøgelse af lægers revir (territorier) i den primære sundhedstjeneste. Undersøgelsen har til formål at belyse revirkonflikterne i den primære sundhedssektor og give rekommendationer med hensyn til løsning af disse konflikter (Stipendiat, læge Niels de Fine Olivarius, professor Paul Backer, Institut for almen Medicin, København, og forskerasistent Leif Berggren, Nordiska Hälsovårdhögskolan, Göteborg m.fl.).



### 1.14 En epidemiologisk undersøgelse af de gruppe 2 sikrede i Danmark

I samarbejde med Sygesikringens forhandlingsudvalg planlægges gennemført en epidemiologisk undersøgelse af de gruppe 2 sikrede i Danmark. Den historiske udvikling vil blive belyst, ligesom ydelsesdata for året 1986 vil blive bearbejdet og til en vis grad samkørt med andre registre for at få indtryk af de gruppe 2 sikredes ydelsesmønstre, generelle morbiditet og mortalitet (Stipendiat, læge Niels de Fine Olivarius, vicekontorchef, cand.polit. Frank Ingemann Jensen, Dorte Gannik, Poul A. Pedersen).

### 1.15 Patienter i almen praksis – kontaktmåder og kontaktveje

Gennem 2 ½ år registreredes alle lejligheder, hvorved der tilgik information om patienter til en praksis (i konsultation, ved sygebesøg, pr. telefon, pr. korrespondance). Oplysningerne kan fordeles på informationsvej, uge, diagnose(r), køn, alder, individ, sygesikringsydelse og på direkte eller direkte 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 1988. Central Forskningsenhed for almen Praksis (Poul A. Pedersen).

### 1.16 Sundhedstjenesteforskning vedrørende børn i et københavnsk lokalområde

Undersøgelsen omfatter en undersøgelse af børnefamiliers levevilkår i Danmark, fordelt i socialdistrikter. For et af socialdistrikterne, Østerbro socialdistrikt, opgøres børnenes ressourceforbrug af lægevæsen, endvidere kontakt- og diagnosemønstre for almen praksis og lægevagt.

Finansiering fra Rigshospitalet, Sygekassernes helsefond, Indenrigsministeriets sundhedspulje, Lægeforeningens forskningsfond og Lundbeck Fonden (Mia Fischerman).

### 1.17 Arbejdsprocessen i almen praksis

Der er i dag et stort behov for kendskab til almen praksis' arbejdsopgave 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 med 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 opdelt i fire sammenhængende delprojekter:

### 1.17.1 Forløbet af enkeltkontakter i almen praksis

Beskrives på basis af foreliggende praksisundersøgelse af nyere dato, nemlig 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 henvisning. Analyserne kan tegne et groft billede af arbejdsprocessen i almen praksis ved enkeltkontakter og belyse selve 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.

### 1.17.2 Den voksne befolknings brug af ydelser hos den praktiserende læge i Københavns Amt 1977-1979, belyst ved en epidemiologisk undersøgelse via Sygesikringsregistret

Ca. 90 % af den danske befolkning er tilknyttet en almen lægepraksis som medlemmer af Sygesikringens gruppe 1. Den øvrige del tilhører gruppe 2. Sygesikringens 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 1.250 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.

### 1.17.3 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. 1/3 af deres patienter svarede til 2.600, blev udvalgt og fulgt gennem 3 måneder. Disse personer havde i alt 2.800 kontakter, der fordelte sig således, at 1/2 af personerne havde 0 kon-



takter, ¼ havde 1 kontakt, ¼ havde mere end en 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 helbredsproblemet, lægens handlinger, tidligere og planlagte kontakter angående helbredsproblemer og evt. diagnose. For hvert helbredsproblem ved samme kontakt blev der opfyldt et nyt skema.

Resultaterne beskrives i en række artikler, som er udsendt til publikation 1987.

#### 1.17.4 Kontaktførløb belyst intensivt sociologisk

Denne undersøgelse supplerer 1.17.3, idet den inddrager patientens sygdomsforståelse og forventninger til lægen, patientens reaktion efter konsultation 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-lægekommunikation. Endelig skal undersøgelsen vise, om kontaktførløb kan identificeres meningsfuldt med andre kriterier i 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. Rapporten fra den anden praksis er under udarbejdelse.

#### 1.17.5 Kontaktførløb gennem et år i almen praksis

Som led i praksisundersøgelsens delprojekt vedrørende kontaktførløb har 6 lægepraksis i Københavns Amt registreret alle kontakter med ½ af deres voksne gruppe 1 klientel gennem 1 år. Alle øvrige deltagende læger registreres 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. Sygdomsfænomener i almen praksis

#### 2.1 Befolkningsundersøgelsen af 1936-populationen

Dette er en longitudinel epidemiologisk undersøgelse af en totalpopulation født 1936 og boende i Glostrup-området. Ved første tværnsnitsundersøgelse blev 1.052 mænd og kvinder, svarende til 88 % af totalpopulationen, helbredsundersøgt i ca. 7 timer. Dataindsamlingen fandt sted på for 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 som 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 levevaner (rygevaner, alkoholvaner og motion).

Undersøgelsen er publiceret som disputats.

Ny helbredsundersøgelse planlægges 1987 - specielt med henblik på psykosociale risikofaktorerets betydning for udvikling af iskæmisk hjertesygdom. Resultater fra undersøgelsen publiceres løbende. Undersøgelsen gennemføres i samarbejde med Befolkningsundersøgelserne i Glostrup og Institut for almen Medicin (Ledelse af Hanne Hollnagel).

#### 2.2 Effekt og bivirkninger af varapamil ved mild hypertension

En klinisk kontrolleret undersøgelse af virkning og bivirkning ved en- og togangsdosering over for placebo hos patienter med mild hypertension i almen praksis. Central Forskningsenhed for almen Praksis (Bjarne Sigurd, Poul A. Pedersen og prakt. læge Mogens Max Christensen. Ledelse af undersøgelsen forstås af Mogens Max Christensen).

#### 2.3 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 i 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).



#### *2.4 Voltaren creme's effekt ved ankeldistorsjoner, lændemyosier og tendovaginit*

Lokal application af Voltaren creme sammenlignes med placebo i almen praksis. Central Forskningsenhed for almen Praksis. Finansiering fra Ciba-Geigy (Jørgen Scheel, cand.pharm. Kurt Jacobsen, Poul A. Pedersen).

#### *2.5 Refluxsymptomer*

Et projekt under planlægning indeholdende følgende:

1. Forekomst af dyspepsi incl. reflux i befolkningen.

2. Sammenlignende undersøgelse af Cimetin, Antacidium og placebo ved dyspepsi + reflux i almen praksis.

3. Langtidsopfølgning af øvre abdominal dyspepsi i et stort patientmateriale i almen praksis.

Central Forskningsenhed for almen Praksis. Finansieres af Smith, Kline & French (Niels Nørrelund, Poul A. Pedersen).

#### *2.6 Dødeligheden ved astma*

Dødsregisteret ved DIKE indeholder data vedrørende astmadødelighed i 1943-1984. Høj dødelighed registreret i 1940'erne og i slutningen af 1960'erne, en fordobling ses fra ca. 1975 til 1984. Central Forskningsenhed for almen Praksis. Data analyseres i samarbejde mellem cand.stat. Knud Juel og Eva Weeke (Poul A. Pedersen).

#### *2.7 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 antaget til publikation. Central Forskningsenhed for almen Praksis (Poul A. Pedersen).

#### *2.8 Diabetesomsorg i almen praksis*

Projektets formål er at forbedre de kontrol- og behandlingsmetoder, som anvendes i primærsektoren, og derigennem nedsætte denne patientgruppes morbiditet og mortalitet.

Fire hundrede praktiserende læger indsamler over 2 år ca. 2.000 patienter på 40 år eller derover med nykonstateret diabetes mellitus. De praktiserende læger randomiseres til en interventions- og kontrolgruppe. I kontrolgruppen vil visse epidemiologiske/kliniske parametre blive registreret hvert 5. år. Interventionen består i sikring af regelmæssig follow-up og screening af sendiabetiske komplikationer samt overholdelse af nogle ideelle behandlingsmål for bl.a. blodsukker og vægt. I projektet indgår primært ad hoc data fra læge- og patientudfyldte spørgeskemaer. De primære effektmål er graden af udvikling af de sendiabetiske komplikationer. Projektet vil vare til 1995, men interventionen forudses videreført herefter (Stipendiat, læge

Niels de Fine Olivarius, forskningsleder Poul A. Pedersen m.fl.)

#### *2.9 Betydningen af hæmaturi i almen praksis*

Patienter med hæmaturi fulgtes i en prospektiv undersøgelse over et år med henblik på at vurdere den prognostiske betydning af hæmaturi, specielt med henblik på cancer, samt at forsøge at opstille et rationelt undersøgelsesprogram ved hæmaturi i almen praksis.

Dataindsamling afsluttedes maj 1984, og analyse af materialet er i gang. Der er indgået 2.000 personer. Central Forskningsenhed for almen Praksis (Valdemar Hvidt, Christian Pedersen, Poul A. Pedersen, Lars Bo Svendsen).

#### *2.10 Seks års prognosen ved astma og allergisk rhinitis*

Af et praksismateriale omfattende ca. 3.000 astma- og ca. 5.000 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).

#### *2.11 Formelle og informelle 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 spørgeskemaundersøgelse vedrørende disse personers kontakt med sundheds- og socialvæsen indhentet af behandlere. Forløbsundersøgelsen strækker sig over et år. 4) En sammenlignende klinisk undersøgelse af ryggens bygning og funktion hos to aldersmatchede grupper med og uden rygsymptomer.

Undersøgelsens hovedproblemstilling er udbredelsen og arten af sygdomsadfærd hos personer med ryglidelse og betydningen af sygdomsadfærden for forløbet af ryglidelsen. Endvidere forekomsten og betydningen af henholdsvis private ressourcer, netværksressourcer og offentlige ressourcer under sygdomsforløbet, særligt i forbindelse med ryglidelse. Der foreligger en rapport fra forundersøgelsen, delresultater er pub-



liceret i Nordisk Medicin, Scandinavian Journal of Primary Health Care samt i kongrespapirer.

Resultaterne 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 Munksgaards Forlag. Central Forskningsenhed for almen Praksis og Institut for social Medicin (Dorte Gannik, Marianne Jespersen).

## 2.12 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) ovennævnte 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-, 44- 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 kvindelig læge efter prækodet skema. Optages på bånd. Informationer indlæses i datamaskine og bearbejdes.

Projektet begyndte 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 igennem Sygesikringsregistret med henblik på oplysning om probandernes egen læge. Efter udsendt informationsbrev til 204 læger i udvalgte kommuner i Københavns Amt blev dataindsamlingen (interviews) påbegyndt 29.09.81 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). En del artikler er allerede publiceret, således flere i 1986 i Ugeskrift for Læger. Flere artikler er under udarbejdelse (Inge Lunde, Gunvør Kramshøj Larsen, Eva Fog, Karin Garde, Jørgen Kelstrup, lægesekretær Jytte Madsen).

## 2.13 Distriktspsykiatri. Ambulant psykiatri i et geografisk afgrænset område

Tværsnitsundersøgelse af ambulant psykiatrisk be-

handling i almen praksis, psykologisk speciallægepraksis og institutionsambulatorium.

Fire artikler indsendes i 1987 til Ugeskrift for Læger. Det drejer sig dels om en baggrundsartikel, dels om en beskrivelse af patientmateriale med demografiske data, psykosocial belastning, iværksat behandling og lægens savn af muligheder i viderebehandlingen (Torben Mahneke, Steffen Brynskov, Vibeke Dragsted, Peter Stigård Jensen, Steen Bjørn Larsen, Birgit Meidahl, Bent Rosenbaum).

## 2.14 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 een-dags registrering af henvendelsesklager og diagnoser i tre geografiske områder. Til klassificering er anvendt en international sygdomsklassifikation til brug i almen praksis (International Classification of Health Problems in Primary Health Care). Central Forskningsenhed for almen Praksis og Institut for almen Medicin (Birthe Frimodt-Møller).

## 3. Forskning vedrørende læge-patientforholdet i almen praksis

### 3.1 Læge-patientforholdet i almen praksis

Læge-patientforholdet har kun i ringe grad været gjort til genstand for videnskabelig undersøgelse, selv om det er nøglesituationen i den lægelige behandling i almen praksis. Derfor er det nødvendigt at udvikle begreber, teorier og metoder til undersøgelse af konsultationen. Resultaterne af denne forskning tænkes anvendt i undervisningen både præ- og postgraduat.

Undersøgelsen består af følgende faser:

1. Udvikling af begreber og metoder til undersøgelse af kommunikationen mellem læge og patient i almen praksis. Konsultationerne bliver optaget på bånd. Ved hjælp af før- og efterinterviews afdækkes 19 patienters forventninger og disses betydning for konsultationens forløb.

2. I undersøgelsens næste fase sammenlignes en på forhånd fastlagt adfærd fra lægens side med 30 patienters oplevelse af kontakt. Næsten alle patienterne giver udtryk for, at de oplever kontakt. Da kvaliteten af kontakt tænkes anvendt som et af kvalitetsmålene for lægens arbejde i forbindelse med livsændringer, må kontaktbegrebet nærmere kvalificeres.

3. Formålet med denne del af undersøgelsen er at udvikle en analysemodel for konsultationen med henblik på at kunne vurdere patientens udbytte i forhold til livsstilsændringer. Vi er specielt interesserede i at undersøge, hvordan lægen kan øge patientens handlemuligheder i forhold til vedkommendes fysiske, psykiske og sociale velbefindende, d.v.s. sundhed. Til be-



skrivelse heraf vælges begreberne de menneskelige behov og de (omverdensskabte) påvirkninger. Til slut opstilles den 5-trins analysemodel, hvori de enkelte trin fra patientens opmærksomhed på sit symptom, sammenhæng mellem symptom og behov og handlingsovervejelser gennemgås. Anvendelsen af denne model illustreres ved hjælp af en båndafskrift af en konsultation.

4. På grundlag af ovenstående analyse af 10 konsultationer forudsiges patienternes udbytte og deres handlinger. Dernæst bliver patienterne efter-interviewet 1 år senere. Disse interviews bliver sammenholdt med forudsigelserne, og analysemodellen diskuteres.

Ovenstående har bl.a. dannet baggrund for to lærebogsafsnit i den kommende lærebog i almen medicin for lægestuderende om henholdsvis konsultationen og om kontakt og kommunikation (Jan-Helge Larsen, Lars Chr. Lassen og cand.psych. Niels Hoffmeyer).

### 3.2 Compliance i almen praksis

Projektets formål er at belyse, hvordan patientens handlinger i forhold til de lægelige råd (compliance) hænger sammen med konsultationens forløb og indhold. Samtidig er der tale om et modelprojekt for udvikling af nye metoder til vurdering af kvaliteten af arbejdet i almen praksis med særligt henblik på arbejdsprocessen (diagnostisk og kommunikativt) og effekten (compliance og behandlingsmæssig/forebyggende effekt).

Projektet er i sin natur begrebs-, teori- og metodeudviklende. Det er tilrettelagt dels som et litteraturstudium af de videnskabsteoretiske, metodologiske og fag- og emnespecifikke forudsætninger, dels som et empirisk studium. De empiriske undersøgelser bygger væsentligst på kvalitative forskningsmetoder, som i undersøgelsens sidste fase søges kombineret med en kvantitativ metode.

Datamaterialet udgøres primært af båndoptagelser af konsultationer og kvalitative, semistrukturerede interviews med patienter. I undersøgelsens sidste fase indgår endvidere strukturerede spørgeskemainterviews.

Første fase af projektet blev afsluttet sommeren 1987. Compliance-begrebet er blevet udviklet og præciseret, og anvendelige undersøgelsesmetoder er blevet udviklet og afprøvet. Ligeledes er en teori om sammenhængen mellem konsultationen og patientens handlinger blevet formuleret og operationaliseret, således at man på grundlag af teoriens principper ud fra en analyse af båndoptagelsen fra en konsultation kan forudsige, hvorvidt patienten vil handle i overensstemmelse med de lægelige råd.

I løbet af efteråret 1987 og foråret 1988 vil denne teori blive afprøvet på et større antal konsultationer og patienter fra forskellige almene praksis spredt over hele landet. For hver konsultation vil der blive udarbej-

det en analyse med en forudsigelse af compliance-graden. Forudsigelsen vil blive afprøvet ved et specielt udviklet spørgeskema, som patienten får tilsendt nogen tid efter konsultationen. Det vil blive testet statistisk, hvorvidt analysen ud fra teorien giver korrekte forudsigelser signifikant hyppigere end tilfældige forudsigelser.

Endelig planlægges et forsøg på at videreudvikle teorien ud fra kvalitative, semistrukturerede interviews af de patienter, i hvis tilfælde analysen ud fra teorien fører til forudsigelser, som viser sig at blive afkræftet ved spørgeskema-interviews (Lars Chr. Lassen – licentiatstudium under vejledning af Jan-Helge Larsen, Bjørn E. Holstein, Gert Almind).

### 3.3 En undersøgelse af danske naturlægers metoder og deres tilgrundliggende sygdomsopfattelse

Licentiatstudium til den medicinske licentiatgrad.

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 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 behandlingen? 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 behandlingen, 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 Reduktion af risikofaktorer hos patienter i almen praksis gennem kostvejledning

Vi har i almen praksis fundet adskillige yngre patienter



ter med forhøjede kolesterol- og triglyceridværdier, og vi har henvist dem til kostvejledning hos en i Lægehuset ansat diætist – med positivt resultat. Mulighederne for at finde 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:

- a. Kriterier for henvisning til diætist.
- b. Hvordan vejledes patienter med hyperlipidæmi?
- c. Metodeovervejelser omkring evaluering af kostændringer.
- d. Kostændringer hos 15 patienter, som er blevet vejledt i lipidsænkende kost.

Resultaterne af dette arbejde har stor betydning for tilrettelæggelsen af de eventuelle »generelle helbredsundersøgelser« i befolkningen (Jan-Helge Larsen, klinisk diætist Kirsten Hempel, Lars Chr. Lassen, stud.med. Malene Vestergaard).

#### 4.2 Rygeophør 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:

- a. 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 kolleger, der prøver at lede rygeophørsgrupper, får lyst til at lede andre gruppeaktiviteter i almen praksis som fx. gruppe-børneundersøgelser, samtalegrupper m.v. Lægehuset i Mørkhøj og Institut for almen Medicin (Jan-Helge Larsen, Niels J. H. Hertz Jensen, Claes Kjær m.fl.).

#### 4.3 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. To delprojekter:

#### 4.4 Lægeforbrug før, under og efter deltagelse 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 Patientens sociale netværk før, under og efter deltagelse i samtalegruppe

Kan deltagernes i gennemsnit halvere lægeforbrug forklares af en fordobling af deres sociale netværks-kontakter? Indleveret til publikation (Jan-Helge Larsen).

#### Gravide, børnefamilier og børn

#### 4.6 Kvaliteten af peri- og neonatal omsorg i relation til peri- og neonatal død i Københavns, Fyns og Århus amter i 1985 og 1986. En perinatal audit

Hovedformålet med projektet er at afdække, i hvor stort omfang det er utilstrækkelige foranstaltninger inden for den peri- og neonatale omsorg, der er sandsynlige årsager til peri- og neonatal dødsfald. Projektet gennemføres som en perinatal audit, hvor et ekspertpanel bestående af to obstetrikere, to pædiatere og to praktiserende læger, en børnepatolog og to jordemødre vurderer alle peri- og neonatale dødsfald i de tre amter. Til grund for bedømmelsen foreligger al eksisterende journalmateriale, som er omarbejdet i anonym form. Projektet kan danne grundlag for etablering af perinatale komiteer, som foretager en fortløbende evaluering af den perinatale omsorg (Karen Vitting Andersen).

#### 4.7 De forebyggende svangerskabsundersøgelser tilrettelæggelse og indhold

En tværfaglig forskergruppe foretager en kritisk evaluering af forebyggelse i svangerskabet. Da de profylaktiske konsultationers indhold ikke er velbeskrevet på landsplan, har gruppen fundet, at dens største opgave var at tilvejebringe en repræsentativ landsdækkende beskrivelse af konsultationerne. Tre deleprojekter beskriver tilrettelæggelse og indhold af svangreundersøgelserne hos praktiserende læge og jordemoder samt i fødestedets og specialafdelings 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: Efterår 1986 og foråret 1987. Lige derefter status: Projektet er i analysefasen. Der er fremlagt resultater i foredragsform ved bl.a. tre internationale kongresser. Fondsstøttet af Sygekassernes helsefond, Statens lægevidenskabelige Forskningsråd, Indenrigsministeriets sundhedspulje (Projektansvarlige: almen praksis: Anne-Marie Nybo Andersen, Finn Børllum Kristensen, jordemoder: Vibeke Weirum Knudsen, Hanne Kjærgaard Nielsen, fødested/



specialafdeling: Karen Vitting Andersen, Niels Hermann).

#### *4.8 Forebyggelse i svangerskabet med særligt henblik på almen praksis*

Studier af et forskningsregister og Det medicinske fødselsregister: Hvornår de gravide indgår i svangerskabshygiejnen er belyst flere gange i små danske materialer. Udenlandske undersøgelser har søgt at måle en effekt af svangerskabshygiejnen, fx. på fødselsvægten. Nogle har fundet effekt, andre ikke.

Originalmaterialet er et landsdækkende forskningsregister af indsendelsessedler til Statens Seruminstitut for praktiserende læger. Registeret kan fortælle, i hvilken svangerskabsmåned de gravide indgår i det forbyggende system og udpege kvinder med høj risiko for at komme for sent.

Forskningsregisterets 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 svangerskabshygiejnes explicite målsætning. Alternative effektmål diskuteres. Metodologiske problemer ved registeranalyse diskuteres. Status: Afsluttet med licentiatgrad 1987. Institut for almen Medicin og Statens Seruminstitut (Finn Børllum Kristensen).

#### *4.9 Integreret svangreprofilakse i den primære sundhedstjeneste*

Formål: Primær forebyggelse i lokalsamfundet dels ved påvirkning af det sociale netværk dels ved sundhedspædagogisk oplysning i grupper.

Indhold: Siden 1983 har vi i Lægehuset i Mørkhøj arbejdet med integreret fødselsforberedelse, d.v.s. en integration af den praktiserende læges, jordemoders, afspændingspædagogens og sundhedsplejerskens arbejde i form af kontinuert forløb fra graviditetens start til gruppe-børneundersøgelsernes afslutning ved 5-års alderen. Dette forløb udvides i dette projekt til også at omfatte gruppe-jordemoderkonsultationer i lokalsamfundet. Den kontinuerede kontakt med forældrene imellem har ifølge vore tidligere erfaringer vist sig at være netværksskabende i et sådant omfang, at krisesituationer omkring et barns alvorlige sygdom eller død har bragt forældrene tæt sammen med andre forældre, men også under graviditeten har forældrene stor glæde af hinanden, og de bliver bedre rustede til at klare både svangerskab, fødsel og efterfødsel på en god måde. Projektet er herigennem primært forebyggende.

Arbejdsmetode: Gruppe-jordemoderundersøgelser med læge og jordemoder. Fødselsforberedelse med jordemoder, afspændingspædagog og læge. Efter fødsel gruppe-børneundersøgelser med lægen og sundhedsplejerske. Dette betyder, at barnefamilien mødes med andre familier ca. 30 gange fra graviditetens start, til barnet er fem år.

Vurderingsmetode: Prospektiv, kvalitativ undersøgelse med semistruktureret interviewskema af kvinden 5 uger efter fødsel. Et interview af kvinden og manden hver for sig ved barselsorlovens udløb. Til sammenligning interviewes også de kvinder, som har valgt projektet aktivt fra (Mette Ulsø).

#### *4.10 Den gravide/nyblevne børnefamilies problemer og behov med henblik på profylakse under graviditeten, fødsel og barnets første leveår*

I flere gensidigt supplerende arbejder belyses den normalpsykologiske, den emotionelt krisepregede og den psykiske syge reaktion på moderskabet.

Mandens oplevelser og reaktion på graviditet, fødsel og faderskab samt vanskeligheder i parforhold og samliv belyses.

Hertil kommer udviklingsbeskrivelser af børnene. Projekterne kan beskrives inden for følgende områder:

##### *4.10.1 Den gravide/nyblevne børnefamilies problemer og behov under første graviditet, fødsel og i barnets første 10 levemåned*

Herunder såvel normalpsykologiske som krisepregede 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 krisepregede forhold danner baggrund dels for selvstændige publikationer og indgår dels som normalpsykologisk referenceramme for projekterne 4.17 og 4.18 (Lene Lier).

##### *4.10.2 Spædbarnets udvikling og dets samspil med forældrene*

Fire videoprogrammer vedrørende spædbarnets tidligste udvikling/fejludvikling samt amning er afsluttet.

To arbejder vedrørende tidligt forældre-/barn-samspil 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 nævnte projekter (Lene Lier).

##### *4.10.3 Fødselsforløb og den tidligste kontakt med barnet set i relation til kvindens psykiske tilstand før og efter fødslen og til moder-barnforholdets udvikling*

Disse projekter er støttet af Sygekassernes helsefond og Statens lægevidenskabelige Forskningsråd samt Socialstyrelsens Forsøgsudvalg (Lene Lier).



#### 4.11 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.

Sammenhænge 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 centralregister og fødselsregister fra 1973-1983 incl. og vil foruden at give svar på, om hyppigheden af puerperalpsykose 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, overlæge Marianne Kastrup, professor Ole Rafaelsen, Psykiatrisk afdeling, Rigshospitalet).

#### 4.12 Gravide stofmisbrugere og deres børn

Projektets tværfaglige team varetager al behandling af gravide stofmisbrugere og deres børn fra første graviditetsundersøgelse, til barnet er 2 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 den 1. oktober 1985 med økonomisk støtte fra Fonden af 1982, Alkohol- og narkotikarådet, Sygekassernes helsefond, J. Lauritzens fond, Kong Chr. X's fond og Gangsted fonden (Projektleder: Læge May Olofsson, Rigshospitalet og Hvidovre Hospital).

#### 4.13 Psykisk syge gravide og deres børn

Dette projekt har i 1987 været under forberedelse i samarbejde med Rigshospitalets psykiatriske og obstetriske afdelinger samt Sociallægeinstitutionen i Københavns Kommune. Det planlagte interventionsprojekt bygger på May Olofssons model tilpasset behovet hos psykisk syge mødre og deres børn. Projektet starter i 1988 med støtte fra Sygekassernes helsefond og Egmontfonden.

Litteraturoversigt er publiceret vedrørende fælles indlæggelse af psykisk syge møder og deres børn (Projektgruppe: Lene Lier, cand.psych. Marie Gammeltoft, overjordemoder Inger Junge, læge May Olofsson og læge Lise Bernsted, Psykiatrisk afdeling, Rigshospitalet, overlæge Flemming Warburg-Larsen, Sociallægeinstitutionen, Københavns Kommune).

#### 4.14 Børn af skizofrene mødre

Undersøgelsen belyser personlighedsudviklingen hos børn under 6 år anbragt på observationshjem i en pe-

riode, fordi deres skizofrene mødre var ude af stand til at drage omsorg for dem. Børnenes udvikling, morbarnsamspillet og de sociale og sundhedsmæssige støtteforanstaltninger før og efter anbringelsen uden for hjemmet beskrives og analyseres. Kongresmeddelelse om projektet foreligger (Projektgruppe: Lene Lier, cand.psych. Marie Gammeltoft, Bagsværd observationshjem, ledende psykolog Karen Vibeke Mortensen, Københavns Amts rådgivningscenter for børn og unge).

### Ældre

#### 4.15 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 senere 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).

#### 4.16 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 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 kontak- tet via telefon af konsultationssygeplejersken og ind- kaldt til undersøgelsen, der var baseret på et detaljeret stikordsregister, suppleret med klinisk undersøgelse, afsluttet med laboratorietestning og relevante supple- rende undersøgelser. En lang række forhold blev gen- nemgået, især med henblik på funktionsstatus og risi- kofaktorer, der indicerede interventionen.

Resultater: 86 % af de ældre i praksis (82 patienter) deltog i undersøgelsen. Ud fra en række kriterier iden- tificeredes risikogrupper. Lægen fik en meget værdi- fuld status over patientgruppens sygdomsmønster og sociale og trivselsmæssige vilkår og fik herunder en kærkommen lejlighed til at revidere og seponere medi- cinindtagelsen. Nyopdagede sygdomme blev afsløret i betydeligt omfang. Hjertekarsygdomme incl. venøst betinget insufficiensstilstande fandtes hos 18 patienter, gastrointestinale sygdomme hos 7 patienter, urinvejs- lidelser hos 15, heraf inkontines hos 10. De patienter, der er i behandling med digoxin, fik digoxinkoncen- trationen målt i serum. Halvdelen af patienterne hav- de serumdigoxin under terapeutisk niveau. Hos 6 pa- tienter fandtes forhold, der indicerede yderligere diag- nostisk udredning incl. indlæggelse på hospital.

15 patienter fik revideret medicinindtagelsen. Un- dersøgelsen 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 »is- bjergsundersøgelse« har afsløret en række væsentlige sygdomme, som før var ukendt for lægen. Samtidig har undersøgelsen givet en værdifuld opgørelse over patientgruppens sygdoms- og funktionsniveau, som har været et betydeligt bidrag til at uddybe lægens kendskab til de ældres sociale og trivselsmæssige for- hold. 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 ældre- gruppen over 75 år i en enkelt praksis. Institut for al- men Medicin (A. Engberg Pallesen, sygeplejerske K. M. Blichfeldt, Margit Grønnebæk).

#### *4.17 Det sociale netværks betydning for ældres forbliven i eget hjem, belyst ved 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 socia- le netværk. Sammenspillet mellem den gamle patient/ familie, deres sociale netværk og den alment praktise- rende læge er meget komplekst, hvilket er nødvendigt for de implicerede parter at være bevidste om og at have et dybere kendskab til det ressource-netværk, som en velfungerende familie har omkring sig, er af afgø- rende betydning for, om mere eller mindre små episo- der af akutte forværrelser af kroniske tilstande eller akutte sygdomme udvikler sig til en sammenbrudssi- tuation, der meget ofte fører til en akut indlæggelse på medicinsk afdeling. Den såkaldte *causa socialis* diag- nose er i denne forbindelse baseret på en række over- fladiske betragtninger og antagelser. Hvis det brede netværk omkring ældre i højere grad, end tilfældet er de fleste steder, fungerede i et mere bevidst og gensi- digt orienteret samspil, kunne mange unødvendige indlæggelser undgås. Det er nødvendigt for den alment praktiserende læge at arbejde mere bevidst net- værksskabende og »netværksterapeutisk«.

I almen praksis i Københavns Amt registreres, be- skrives og analyseres de sammenbrudssituationer, som opleves hos ældregruppen med henblik på at på- vise en række forhold og situationer af betydning samt lægens opgaver og funktion i dette samspil. Som ho- vedsynspunkt tages udgangspunkt i, at lægens opga- ver over for gamle mennesker og deres familie må ind- drages i et eksperiment i dette samspil, som det er nød- vendigt at arbejde bevidst med og have en kvalificeret indsigt i. Undersøgelserne gennemføres som en fort- sættelse af de oven for beskrevne forskningsprojekter og tager sigte på at afdække de medicinske og so- cialpsykologiske forhold hos ældregruppen, deres vil- kår og forudsætninger for at forblive i eget hjem. Insti- tut for almen Medicin (Axel Engberg Pallesen).

#### *4.18 Gamle i København 78/79*

En epidemiologisk, socialmedicinsk interventionsun- dersøgelse, hvor 585 mænd og kvinder i aldersklasserne 75, 80 og 85 er blevet interviewet af en socialrådgiver og en læge samt helbredsundersøgt af lægen i deres hjem. Deltagerne samt en lige så stor kontrolgruppe er ud- valgt ved stratificeret random sampling. Data er ind- samlet 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 al- mindelig objektiv helbredsundersøgelse incl. BT-må- ling, puls og peak-flow-rate samt 4) anamnetiske op- lysninger om eventuelle sygdomme, tidligere indlæg- gelse, 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 3) antal dødsfald. Der er i den forbindelse indsamlet spørgeskemaer fra deltagergruppe, kontrolgruppe og nægtergruppe. Der er desuden indsamlet oplysninger om hospitalsindlæggelser fra Landspatientregistret, og der er indsamlet oplysninger om psykiatriske indlæggelser fra Institut for psykiatrisk Demografi i Århus. Oplysningerne om dødsfald er indhentet fra cpr-registret hver 1. november i årene 1970-80-81-82 og 83. Data fra base-line undersøgelsen er indlæst på magnetbånd og bliver fortsat bearbejdet. Data follow-up undersøgelsen er lagret på magnetbånd og sammenholdes med data fra base-line undersøgelsen. Metodeartikel samt artikel om boligforhold, funktionstilstand, socialt netværk og økonomiske forhold er publiceret. En artikel om blodtryk i relation til funktionskapacitet og mortalitet er accepteret til publikation, ligesom en artikel om livskvalitet (kvalitative data). Yderligere en artikel om livskvalitet (kvantitative data) samt en artikel om lungefunktion, sanse- og bevægeapparatet, en artikel om medicinforbrug, selvurderet og objektivt helbred og en artikel om resultaterne af interventionen er under færdigbehandling. En oversigt over 10 arbejder fra denne undersøgelse af gamle københavnere er under udarbejdelse. Undersøgelsen er udgået fra Medicinsk afdeling C, Bispebjerg Hospital, og behandling af data og arbejdet med publicering foregår på Institut for almen Medicin (Kirsten Hjort Sørensen, Jan Sivertsen, Marianne Schroll, Steffen Gjørup, Henning Kirk, Tage Hilden, Harald Damgaard Pedersen).

#### *4.19 Socialmedicinsk opfølgende forskningsprojekt blandt ældre i Rødovre Kommune*

Formålet med dette projekt er en prospektiv kontrolleret undersøgelse af, om et opfølgende arbejde efterfulgt af opfølgende hjælpeforanstaltninger hos ældre over 75 år i Rødovre Kommune har forebyggende virkning på antallet af plejehjemsanbringelser, hospitalsindlæggelser og kontakter med primær lægetjeneste. Det er hensigten at belyse sociale, 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 opsoegtes hver 3. måned i egen bolig af een af de tre projektdeltagere. Ud fra 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 1980-1983. Kontrolgruppen blev ikke opsoegt, 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 opfølgende arbejde og opfølgende arbejdes konsekvenser for de ældre mennesker og for social- og sundhedsvæsenet (økonomi medregnet). En række artikler er publiceret i nationale og internationale tidsskrifter og i vinteren 1987-88 udarbejdes, sammenfattende redegørelse med henblik på disputats. Medicinsk afdeling C, KAS, Herlev, og Institut for almen Medicin (Carsten Hendriksen, hjemmesygeplejerske Edith Strømgren, hjemmesygeplejerske Ellinor Lund, Axel Engberg Pallesen, Frode Gam).

#### *4.20 Samordning af amtskommunalt og kommunalt arbejde*

Hjemmesygeplejerskens koordinerende indsats før og efter udskrivelsen 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 een 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 01.02-01.08.86 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 udskrivningen.
4. Iværksætte 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 hjælpefond. Bearbejdning af indsamlet datamateriale foretages i vinteren 1987-1988. Udgår fra Medicinsk afd. C, KAS Herlev og Institut for almen Medicin (Carsen Hendriksen, Kirsten Hjort Sørensen, hjemmesygeplejerske Edith Strømgaard).

#### 4.21 Ældres medicinforbrug og lægeordinationsvaner

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 indledtes i januar 1987 (Projektet ledes af Gert Almind).

#### 4.22 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 social bistand til ældre.

EF's forskningsråd, CRM, finansierer den internationale koordination af projektet, herunder aflønning af projektets internationale leder (Raymond Illsley). Derudover forudsættes deltagerlandene at finansiere de nationale dele. Ti fællesmarkedslande deltager. De ti lande er Belgien, Danmark, England, Frankrig, Grækenland, Holland, Irland, Italien, Skotland 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 samtidig 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) Det 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 er interessant i dette projekt. 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 er.

#### Delprojekt 1

En survey-undersøgelse af et repræsentativt udsnit om 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 1986 omfatter 1.261 repræsentativt udvalgte ældre over 70 år i fire lokalområder med forskellig urbaniseringsgrad. I 1988 gennemføres en genundersøgelse af denne population med det formål at registrere livsbegivenheder og kriser i 1987 samt de ældres mestring heraf (Erik Holst, Bjørn Holstein).



### *Delprojekt 2: Blokering og samspil af 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 diskontinuert hjælp findes på mange niveauer og i mange former. Dette studie skal beskrive visitation til, bevægelse imellem og samspil imellem delsystemer i social- og sundhedsvæsen. Undersøgelsen skal dokumentere indgangskriterier, skal beskrive hvem, der »åbner« eller »lukker« veje ind i, mellem og ud af servicesystemerne, og den skal dokumentere eventuelle blokeringer og diskontinuerte behandlings- og bistandsforløb. Undersøgelsen skal beskrive disse forhold set fra to sider: dels patientens/forbrugers 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) Sagsforløb, hvor alment praktiserende læge spiller en afgørende rolle.

Undersøgelsen omfatter dels en statistisk beskrivelse af forbruget af ydelser for den i delprojekt 1 beskrevne population gennem et år, dels et detaljestudie af ca. 100 sager belyst ved interviews med ældre og deres nøglepersoner.

Delprojekt 2 udføres i samarbejde med alment praktiserende læge, dr.med. Gert Almind (Erik Holst, Bjørn E. Holstein).

### *Delprojekt 3: Sundheds- og socialpolitikken i praksis*

Delprojekt 3 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 (Erik Holst).

Det samlede projekt finansieres af Statens lægevidenskabelige Forskningsråd, Sygekassernes helsefond og Fonden af 1870 (Erik Holst).

### *Udvalgsfunktioner:*

Opprioritering 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 Sty-

ringsgruppen for Dansk Røde Kors' lægegruppe, af Indenrigsministeriets forebyggelsesråd samt af European General Practice Workshop.

Nils Nørskov Andersen er medlem af Efteruddannelsesudvalget i Københavns Amts lægekredsforening, medlem af PLO'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. Medlem af bestyrelsen, Dansk selskab for almen Medicin.

Dorte Gannik er referent for Scandinavian Journal of Primary Health Care, ad hoc konsulent for Statens lægevidenskabelige Forskningsråd og faglig vejleder for licentiatstuderende ved Det lægevidenskabelige Fakultet, medlem af dansk redaktion for Acta Sociologica Scandinavia.

Niels Chr. Heebøl-Nielsen er medlem af Danske selskab for almen Medicins (DSAM)'s 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.

Niels Hermann er medlem af Udvalg under fakultetsstudienævnets koordineringsgruppe vedrørende Medicinsk videnskabsteori I og II i den nye studieplan siden december 1986.

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.

Jørgen Kelstrup er formand for Videnskabsetisk ko-



mite for København og Frederiksberg, medlem af Centrale videnskabetiske Komite.

Lene Koch er medlem af styringsgruppen for Center for Kvindeforskning, Københavns Universitets humanistiske Fakultet.

Finn Børlum Kristensen er medlem af Dansk selskab for almen Medicins forskningsudvalg

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. Medlem af Kreditforeningen Danmarks sociale fond. Medlem af fakultetsrådet, stipendieudvalget og lokaleudvalget. Institutbestyrer pr. 01.05.

Lars Chr. Lassen er medlem af institutbestyrelsen for Institut for almen Medicin. Formand for Udvalget for obligatorisk, selvstændig, valgfri opgave under fakultetsstudienævnets koordineringsgruppe for indførelse af ny studieplan. Københavns Universitet, Det lægevidenskabelige Fakultet. Medlem af Udvalget for tidlig patientkontakt og Udvalget for medicinsk psykologi under fakultetsstudienævnets koordineringsgruppe for indførelse af ny studieplan. Københavns Universitet, Det lægevidenskabelige Fakultet. Medlem af udvalget for studenterundervisning samt af Forskningsudvalget i Dansk selskab for almen Medicin. Medlem af den Videnskabelige komite for d. 6. nordiske kongres i almen medicin. Formand for Rådet af yngre læger ved Københavns Universitet samt medlem af Fælleslægerådet for statens hospitaler m.v. i København. Medlem af repræsentantskabet i Foreningen af yngre Læger og Den almindelige danske Lægeforening.

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. Hovedredaktør af ny lærebog i børnepsykiatri (planlagt udgivelse i 1988).

Inge Lunde er medlem af den redaktionelle komite i Nordisk sexologi.

Jesper Norup Nielsen er medlem af Sundhedsstyrelsens kontaktudvalg vedrørende alternative behandlingsmetoder.

Axel Engberg Pallesen er redaktør af Månedsskrift for praktisk lægegering, medlem af Lægeforeningens gerontologiske udvalg, medlem af Etisk udvalg under DADL. Medlem af udvalg vedrørende transplantation af hjerte, lunge, bugspytkirtel og lever, underudvalg vedrørende dødsriteriet. (Sundhedsstyrelsens planlægnings- og visitationsudvalg). 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. Medlem af forskningsudvalget og Det internationale udvalg i DSAM, af Det lægelige råd til rådgivning af sundhedsstyrelsen i spørgsmål vedrørende udnyttelse af Landspatientregistret og af European General Practice Research Workshop. Suppleant i repræsentantskabet i DADL, medlem af repræsentantskabet i Dansk medicinsk Selskab og af Fonden af 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 postgraduatkursus i lægevidenskabens basale fag, samfundsmedicin, Københavns Universitet, medlem af DSAM's midlertidige forskningspolitiske udvalg, medlem af rygforskningsfonden.

Jens Aage Stauning er National Editor, Denmark, Scandinavian Journal of Primary Health Care. Medredaktør af »Pulsen«. Medlem af Dansk selskab for almen Medicins (DSAM) arbejdsgrupper vedrørende henholdsvis generelle helbredsundersøgelser og hypertension. Medlem af DSAM's bestyrelse.

Hans Ole Svendsen er medlem af Bestyrelsen for lægekonsulenter og af arbejdsgruppe vedrørende ældreprojekt, Trundholm kommune.

Maria Vittrup er amtsrepræsentant i DSAM, medlem af supplerende praksisudvalg, Frederiksborg Amt, repræsentant i DADL's repræsentantskab og medlem af uddannelsesudvalget, Frederiksborg Amt.

#### Gæster:

Martin S. Lawrence, praktiserende læge og H.E.C. Lecturer in General Practice, University of Oxford, 27.10.87: Development in Performance Review in Primary Care.

Melvin D. Small, Md, Chairman of the U.S. National Council of State Committees on Continuing Medical Education 04.12.87.

#### Rejser:

Karen Vitting Andersen: 5. nordiske kongres i almen medicin 14.-17. juni 1987, Reykjavik: Praktiserende lægers kendskab til deres gravide patienter.

Paul Backer: EF, Medical and Health Research. Deltagelse i workshop i Madrid, København og Bruxelles. Deltagelse i 5. nordiske kongres i almen medicin, Reykjavik, 14.-17. juni 1987.

Ole Hector: 5. nordiske kongres i almen medicin, Reykjavik juni 1987. NSAM-årsmøde i Stavanger oktober 1987. Indbudt.

Niels Hermann: 5. nordiske kongres i almen medicin, Reykjavik, med foredraget Fastlæggelse af fødselstermin. I hvilket omfang ændres den praktiserende læges terminfastlæggelse ved undersøgelse på fødeafdeling i 2. trimester. Gæsteforelæsning over temaet Medicinsk teknologivurdering på Herlev sygehus + 2, Hørsholm sygehus og i Amtsrådsforeningen.



Lene Koch. Deltagelse i 3. Internationale kvindekonference i Dublin, juli 1987. Deltagelse i Workshop om feministisk metateori. Roskilde Universitetscenter, november 1987 med foredrag: Neo-biologisme i feministisk teori.

Finn Børllum Kristensen: Forskerbesøg National Perinatal Epidemiology Unit, Radcliffe Infirmary, Oxford, april 1987. Poster ved Nordisk Perinatal Kongres, Reykjavik, 10.-12. juni 1987: Weight and Course Specific Perinatal Mortality in »low risk« Hospital Births in Denmark 1983-85. Foredrag ved 5. nordiske kongres i almen medicin, Reykjavik, 14.-17. juni 1987.

Jan-Helge Larsen: 5. nordiske kongres i almen medicin 13.-17. juni, Reykjavik. Indbudt foredragsholder ved symposiet: Kontakten mellem læge og patient. Foredrag: Gruppebørneundersøgelser i almen praksis. Det sundhedspædagogiske udbytte, den sociale netværksskabende effekt og læge-/patientforholdet. Poster: Almen praksis som første undervisningssted i kommunikation for lægestuderende. Moderator ved frie foredrag.

Lars Chr. Lassen: 5. nordiske kongres i almen medicin, Reykjavik, 14.-17. juni 1987. Møde i Nordisk Føderation for Medicinsk Undervisning med temaet Fordybningsstudier/forskningsopgaver i lægestudiet (deltog efter invitation af Det lægevidenskabelige Fakultetsstudienævn, Københavns Universitet).

Lene Lier: Inviteret forelæser ved: World Federation for Mental Health »Family Planning for the mentally ill and handicapped« 1987 i København. »Infant Care: A good start for Mental Health«, Helsinki 1987.

Poul A. Pedersen: 5. nordiske kongres i almen medicin, Reykjavik 14.-17. juni 1987: The effect of dydrogesterone on premenstrual symptoms, Seks års prognosen ved formodet pollenallergisk asthma, Seks års prognosen ved formodet pollenallergisk rhinitis, Praktiserende lægers holdning – en undersøgelse fra Københavns Amt. Symposium i Oslo om multicross-over undersøgelser. Forberedelsesmøde i Bruxelles vedrørende EF-projekt om den primære lægetjenestes funktion i europæiske lande. Symposium i Frankfurt om syresekretionshæmmere og NSAID.

Jens Aage Stauning: ACT Now, Anticipatory Care Teams in Primary Health Care, Conference, York University 02.-04. oktober 1987.

#### *Publikationer:*

Backer, P.: Når vi lever sammen. Når vi lever sammen, Paul Bacher et al., s. 176, København 1987.

–: Infektioner i primærvård. Infektioner i primærvård. (Lærebog), Nordiske almen medicinere (eds), s. 426, Stockholm 1987.

–: The patient and decentralised testing. Minnesota, USA 1986, 128 s.

Damsgaard, M.T., Iversen, L., Kringelbach, M.,

Larsen, J., Olsen, O.: Kvindelige og mandlige lægestuderendes forventninger til studium og karriere. Ugeskrift for Læger 3, s. 182-85, København 1987.

Enrum, V.S., Knudsen, L.B., Kristensen, F.B.: Hjemmefødsel og barselspleje i Danmark 1982-1984. Ugeskrift for Læger 149/42, s. 2875-79, København 1987.

Gannik, D.: Third Nordic Research Seminar on Women's Studies in Medicine, Hanasaari, Helsinki. 13-15 November 1986. Conference Report. Acta Sociologica Vol. 30, No. 2, s. 213-17, Oslo 1987.

Hilden, J.: Psykosomatisk gynækologi i almen praksis. Månedsskrift for praktisk Lægegerning Årg. 65, s. 553-58, København 1987.

Holstein, B.E., Almind, G., Larsen, B.S.: Syge gamle mennesker i eget hjem. København 1987, 308 s.

Kardel, T., Alenius, M.: A neuropathological examination anno 1669 of hydrocephalus by the danish anatomist Niels Stensen Steno (1638-86). European Journal Clin. Invest Vol. 17, No. 2, s. 1, København 1987.

–, Kruse, P.: Patient-lægekontakten. Månedsskrift for praktisk Lægegerning 3, s. 6, København 1987.

Kirshhoff, M., Hedegaard, L., Hollnagel, H.: Generelle selvvaluerede helbredsmål og forbrug af sundhedsvæsenet. Sygdom og sundhed. Befolkningsundersøgelserne i Glostrup, Leif Hagerup, s. 182, København 1987.

Kristensen, F.B.: Evaluering af svangreomsorg. (Licentiatafhandling). København 1987, 269 s.

Larsen, J.: Nogle løsningsmuligheder i den primære sundhedstjeneste. SR-Bistand 12, s. 10-11, København 1987.

–, Østergaard, M.S.: Uddannelsespraksis i almen medicin. Ugeskrift for Læger 46, s. 3151-52, København 1987.

Larsen, J., Lassen, L.C.: Tidlig patientkontakt. Ugeskrift for Læger 13, s. 893, København 1987.

–, Lassen, L.C.: Lær at tale med patienten. Pulsen 2, s. 13, København 1987.

–, Lassen, L.C., Bille, I.: Gruppebørneundersøgelser i almen praksis. Månedsskrift for praktisk Lægegerning 9, s. 629-34, København 1987.

Madsen, L.R.: Netværksdannelse i storbymiljø. Lægen 8, s. 3, København 1987.

Nielsen, J.J.N.: Hvordan influerer brugen af alternativ behandling på læge-patient forholdet. Månedsskrift for praktisk Lægegerning Årg. 65, s.569-73, København 1987.

Pallesen, A.E.: Er det sygdom eller aldersforandringer. Aktivt Otium 6, s. 3, København 1987.

–: Fremtidens udfordring til den primære sundhedstjeneste. Aktivt Otium 5, s. 3, København 1987.

–: Overdiagnostik og underdiagnostik. Aktivt Otium 7, s. 4, København 1987.

Pedersen, P.A., Weeke, E.R.: The epidemiology of



- asthma in Denmark. Chest 91, suppl., s. 1075-1145, USA 1987.
- Schroll, M., Hollnagel, H., Ingerslev, J.: Kostens næringsindhold. Sygdom og sundhed. Befolkningsundersøgelserne i Glostrup, Leif Hagerup, s. 182, København 1987.
- , Hagerup, L., Hollnagel, H.: Diabetes mellitus og nedsat glucose tolerans. Sygdom og sundhed. Befolkningsundersøgelserne i Glostrup, Leif Hagerup, s. 182, København 1987.
- Stauning, J.A.: Samarbejde? Samarbejde! Lægen 8, s.3, København 1987.
- , Forebyggende sundhedsarbejde. Archiv for Pharmaci og Chemi 1, s. 3-10, København 1987.
- , Pilgaard, S., Heebøll-Nielsen, N.C., Krølner, B., Bentzen, G.: Effekten af Hjerterforeningens blodtrykskampagne 1985 vurderet fra almen praksis. Ugeskrift for Læger 21. dec., s. 3574-77, København 1987.
- Sørensen, K.H., Pedersen, H.D.: Hvad er livskvalitet? – Belyst ud fra en socialmedicinsk undersøgelse af gamle mennesker. Gerontologi og Samfund 4, s. 52-55, Næstved 1987.

### 3. Institut for social Medicin

#### Historie:

Social medicin er defineret som studiet af sygdommens sociale årsager og 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 omfatter nu 1 professor, 6 lektorer, 2 adjunkter og 1 seniorstipendiat. Professor Gavin Mooney, tidligere University of Aberdeen, er tilknyttet instituttet som adjungeret professor i sundhedsøkonomi. Docent, Lars Tornstam, Uppsala Universitet, er fra september knyttet til instituttet som gæsteforsker (socialgerontologi). Lektor i medicinsk kvindeforskning, cand.med. Birgit Petersson, er fra oktober knyttet til Institut for social Medicin.

Institut for social Medicin har fortsat lokale problemer og har i en række tilfælde måttet undlade at modtage udenlandske gæsteforskere og igangsætte værdifulde forskningsprojekter på grund af pladmangel.

Med gennemførelsen af den ny bekendtgørelse for lægestudiet er der sket en meget omfattende udvidelse af instituttets prægraduate undervisningsforpligtelse. Det hidtidige kursus i social medicin vil blive fordoblet, og der er indført en række nye fag, som Institut for social Medicin alene eller i samarbejde med andre institutter skal stå for: medicinsk sociologi, administrativ medicin, epidemiologi og arbejdsmedicin.

#### Stab:

VIP: Antal årsværk: 21.

Professorer: Erik Holst, G. Mooney (adjungeret).

Lektorer: T. Egsmose, B. E. Holstein, L. Iversen, K. Kjærbye Kristensen, A. Krasnik, B. Petersson.

Adjunkter: T. Folmer Andersen, T. Søndergård Kristensen.

Seniorstipendiat: K. Dean.

Kandidatstipendiat: S. Vallgård.

Gæsteforsker: L. Tornstam.

Videnskabelige medarbejdere i øvrigt (fondslønnede):

Fuldtidsbeskæftigede: M. Trab Damsgaard, E. Guldager Christensen, A. Køppe, A. Loft, E. Stenbak, H. Ito, O. Olsen, L. Wagner. Deltidsbeskæftigede: K. Avlund Frandsen, R. Blais, K. Dean, M. Lewinter, J. Morgall, A. Raikes, L. Schmidt, K. Schultz-Larsen, P. Sohl.

Undervisningsassistenter: M. Christensen, T. Brendstrup, M. Døssing, C. Hendriksen, H. Kirk, J. Modvig, I.-L. Mouridsen, H. Nielsen, O. Olsen, L. Schmidt.

Studenterskere: J. Bjørner, P. Due, J. Modvig, M. Wangel.

TAP: Antal årsværk: 8.

Heltidsbeskæftigede (inkl. fondslønnede): A. Haastруп Larsen, B. Krejsgaard, I. Magner, I. M. Jespersen, M. Kapitzke, A. Nielsen, I. Fisker Olsen, D. Pedersen, S. Streyffert, R. M. Vergo. Deltidsbeskæftigede: M. Holck Christensen, B. Pallesen. EFG-elever: Charlotte Lypart Stage, Eva Tangø.

#### Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsindsats er fortrinsvis centreret omkring følgende områder: 1) Sundhedsvæsenets organisation og funktion, herunder specielt helsetjenesteforskning, sundhedsøkonomi og sundhedsvæsenets funktion i forhold til særlige risikogrupper, f.eks. børn og ældre, 2) levevilkår og helbredsforhold, herunder specielt i forhold til arbejdsmiljø, arbejdsløshed og arbejdsophør, 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 teore-



tiske og kliniske forskningscentre på nationalt og internationalt plan. For 1987 har dette manifesteret sig gennem et samarbejde med institutterne for social medicin ved Odense og Aarhus Universitet, Dansk Institut for klinisk Epidemiologi, Dansk Sygehus Institut, Rigshospitalet, Amtssygehuset i Glostrup, Handelshøjskolen i København. Internationalt fortsættes instituttets samarbejde med forskningscentre i USA og Storbritannien: University of Michigan, UCLA, Harvard University, University of Minnesota, Oxford University, University of Bath, University of Aberdeen, WHO/EURO og OECD.

## 1. Sundhedsvæsenets organisation og funktion

### 1.1 Helsetjenesteforskning

I et 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, omkostninger og effekt af sundhedsvæsenets aktiviteter. Dette forskningsområde, som er under kraftig udvikling internationalt, beskæftiger sig med ikke-eksperimentel teknologivurdering med udgangspunkt i regionale variationer i gængse behandlingsformer. CCC's aktiviteter omfatter:

Internationale møder: I april var CCC i København vært for en international workshop om anvendelse af administrative databaser i helsetjenesteforskning. Ved mødet lykkedes det at samle en række forskningsgrupper fra otte lande, som besluttede at indgå i et internationalt forskningssamarbejde. Man enedes om at vælge den kirurgiske operation prostatektomi som fælles forskningsobjekt (jfr. det danske projekt nævnt under pkt. 1.1.2.1). Detailplanlægningen blev foretaget ved et møde i juni arrangeret af Oxford University i samarbejde med CCC. Her besluttede forskere fra Sverige, Danmark, Holland, Israel, England, Skotland, USA og Canada at gennemføre parallelle studier efter identiske protokoller. Dette forsknings-samarbejde koordineres af CCC. En anden udløber af workshoppen i april blev beslutningen om at gennemføre parallelle prospektive undersøgelser af livskvalitet og funktionsevne blandt prostatektomipatienter i USA, England og Danmark. London School of Hygiene and Tropical Medicine arrangerede i samarbejde med CCC et møde i december, hvor instrumenter til dataindsamling koordineredes mellem de tre lande (jfr. det danske projekt nævnt under pkt. 1.1.2.2).

Newsletter: I 1987 har CCC udgivet tre numre af »International Newsletter on regional variations, in provision, utilization and outcomes of health care«. Newsletter'et har vist sig at være et effektivt redskab i opbygningen af det internationale kontaktnet omkring variationsforskningen.

Bibliografi: Efter udgivelsen af det første internationale bibliografi vedrørende variationsforskning er der fortløbende foretaget opdatering af litteraturlistebaser. Den anden bibliografiske publikation er i trykken.

Forskningskoordination: Med udgangspunkt i den omtalte publikations- og mødeaktivitet er det lykkedes CCC at iværksætte og koordinere et lovende forskningssamarbejde, som vil muliggøre sammenlignende studier af klinisk praksis i en række lande. Fra primært at være et center for informationsudveksling har det nu vist sig muligt gennem CCC's initiativ at realisere et konkret internationalt samarbejde omkring evaluering af sundhedsvæsenets indsats i en række lande.

Bestyrelse: Erik Holst (formand), 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, Robert Brook, UCLA/RAND, Leslie Roos, University of Manitoba, Noralou Roos, University of Manitoba, Klim McPherson, Oxford University.

Medarbejdere: Tavs Folmer Andersen (projektleder), Gavin Mooney, Regis Blais, Myra Lewinter, Anelise Nielsen, Maria Kapitzke.

Centret har fået tilskud fra EF, World Health Organization/Regional Office for Europe, OECD, Sygekassernes Helsefond, Statens lægevidenskabelige Forskningsråd og Indenrigsministeriets Sundhedspulje.

### 1.1.1 Hysterektomi-projektet

#### 1.1.1.1 Prævalens af hysterektomerede kvinder i den danske befolkning i 1983

Formålet med 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 metoder: Data er indsamlet i forbindelse med Socialforskningsinstituttets og Danmarks Statistiks omnibusundersøgelse i januar 1983.

Status: Undersøgelsen er offentliggjort (Tavs Folmer Andersen, Anne Loft).

#### 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 udtrukket. Der dannes patientrekutteringsområder, som hver hovedsagelig betjenes



af en hospitalsafdeling, og operationsrater estimeres for hvert område. Den statistiske analyse baseres på en multiplikativ poisson model.

Status: Undersøgelsen er offentliggjort (Tavs Folmer Andersen, Anne Loft).

#### *1.1.1.3 Validering af operationsoplysninger fra Landspatientregistret 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 afdelingens egne opgørelser.

Materiale og metode: Data fra Landspatientregistret sammenlignes med oplysninger indhentet fra uafhængige kilder fra de enkelte hospitalsafdelinger.

Status: Materialet er offentliggjort (Tavs Folmer Andersen, Anne Loft).

#### *1.1.1.4 Forløbsundersøgelse af hospitalsindlæggelser og dødelighed blandt hysterektomerede kvinder*

Formålet er at analysere forløbet af hospitalsindlæggelser før og efter hysterektomi samt at vurdere den postoperative mortalitet.

Materiale og metode: Data er indhentet fra Landspatientregistret og Dødsårsagsregistret. Kvinder, som i perioden 1977-81 fik foretaget hysterektomi, er fulgt indtil 1983 med samtlige hospitalsindlæggelser. Mortaliteten beregnes, postoperative komplikationer beskrives og sættes i relation til præoperative patientkarakteristika.

Status: Dødelighedsanalyserne er under afrapportering, hospitalsindlæggelserne og komplikationerne er klar til analyse. Delprojektet er finansieret af Sygekassernes Helsefond.

Projektgruppe: Erik Holst; John Philip, Rigshospitalet; Finn Kamper-Jørgensen, Mette Madsen og Christian Roepstorff, Henrik Brønnum, Dansk Institut for klinisk Epidemiologi (Tavs Folmer Andersen, Anne Loft).

#### *1.1.1.5 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 faktiske oplevede forløb.

Status: Et udkast til spørgeskema er udarbejdet. Dataindsamling er under planlægning.

Projektet er finansieret af Sygekassernes Helsefond.

Projektgruppe: Erik Holst; Mogens Trab Dams-

gaard; Regis Blais, Copenhagen Collaborating Center; John Philip, Rigshospitalet (Tavs Folmer Andersen, Anne Loft).

#### *1.1.1.6 »Indikationer for hysterektomi« – en spørgeskema undersøgelse blandt kliniske beslutningstagere*

Formålet er at kortlægge kliniske beslutningsprocesser 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.

Status: Spørgeskemaer er indsamlet og analyser foretaget, og artikler er under udarbejdelse (Anne Loft).

#### *1.1.1.7 Helbredsmæssige følger af hysterektomi*

Formålet er at belyse de postoperative følger af hysterektomi ud fra 1) oplysninger fra Landspatientregistret, 2) et spørgeskema primært omhandlende klimakterielle, urologiske, seksuelle og psykiske problemer samt patientens oplevelse af livskvalitet før og efter operationen.

Materiale og metode: Ud fra et naturligt eksperiment forsøges ved en slags pseudorandomisering etableret to sammenlignende 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. Gruppernes sammenlignelighed er vurderet ud fra præoperative registerdata.

Da gruppens sammenlignelighed ikke fandtes tilfredsstillende, er dataindsamlingen begrænset til registerdata.

Status: Materialet er i trykken. 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 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 tilveje-



bragt ved udtræk fra Landspatientregisteret. Samtlige kvinder og mænd, som har fået foretaget cholecystektomi i undersøgelsesperioden, er udtrukket. Der dannes patientrekrutteringsområder, som hver hovedsageligt betjenes af en hospitalsafdeling, og operationsrater estimeres for hvert område. Den statistiske analyse baseres på en multiplikativ poisson model.

Status: Analyser er færdige publikation. Projektet finansieres af Sygekassernes Helsefond.

Projektgruppe: Erik Holst; Torben Jørgensen og Jesper Bredesen, Bispebjerg hospital; Finn Kamper-Jørgensen, Mette Madsen og Christian Roepstorff, Dansk Institut for klinisk Epidemiologi (Tavs Folmer Andersen, Anne Loft).

#### *1.1.2.2 Forløbsundersøgelse af hospitalsindlæggelse og dødelighed 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, ligesom oplysninger fra dødsårsagsregisteret er indhentet. Ved analyserne beskrives potentielle komplikationer og senfølger efter operationen og sættes i relation til patientkarakteristika før operationen.

Status: Dødelighedsanalyser er under afrapportering, hospitalsindlæggelser og komplikationer er klar til analyse. Projektet finansieres af Sygekassernes Helsefond.

Projektgruppe: Jesper Bredesen og Torben Jørgensen, Bispebjerg Hospital; Mette Madsen, Christian Roepstorff og Henrik Brønnum, Dansk Institut for klinisk Epidemiologi (Tavs Folmer Andersen, Anne Loft).

### *1.1.3 Prostataktomi-projektet*

#### *1.1.3.1 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 er tilvejebragt ved udtræk fra Landspatientregisteret. Samtlige mænd, som er blevet prostataktomeret i perioden 1977-86, er udtrukket. Der er dannet patientrekrutteringsområder, som hver hovedsageligt betjenes af én hospitalsafdeling, og operationsrater er estimeret for hvert område. Den statistiske analyse baseres på en multiplikativ poisson model.

Status: Materialet er under afrapportering (Tavs Folmer Andersen).

#### *1.1.3.1.1 Forløbsundersøgelse af hospitalsindlæggelse blandt prostatektomipatienter*

Formålet er at analysere forløbet af hospitalsindlæggelser før og efter prostatektomi blandt danske patienter 1977-86.

Metode og materiale: Samtlige prostatektomerede mænd er identificeret gennem Landspatientregistret for perioden 1977-86. Samtlige hospitalsindlæggelser for denne gruppe patienter er udtrukket fra Landspatientregisteret for perioden 1977-86, ligesom oplysninger fra dødsårsagsregisteret udtrækkes. Ved analyserne beskrives potentielle komplikationer og senfølger efter operation og sættes i relation til patientkarakteristika før operationen.

Status: Data er indhentet fra Landspatientregistret og er under oparbejdelse. Projektet er finansieret af Sygekassernes Helsefond.

Projektgruppe: Erik Holst; Henning Bay-Nielsen, Torben Bilde og Torben Sejr, Glostrup amtsstyggehus; Mette Madsen og Christian Roepstorff, Dansk Institut for klinisk Epidemiologi (Tavs Folmer Andersen).

#### *1.1.3.2 Prospektiv undersøgelse af prostatektomipatienter 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.

Status: Dataindsamlings-instrumenter er under udarbejdelse i samarbejde med udenlandske forskere. Projektet finansieres af Sygekassernes Helsefond.

Projektgruppe: Erik Holst; Mogens Trab Damsgaard; Regis Blais, Copenhagen Collaborating Center, Henning Bay-Nielsen, Torben Bilde og Torben Sejr, Glostrup amtsstyggehus (Tavs Folmer Andersen).

#### *1.1.4 Den somatiske sygehussektors udvikling i Danmark 1930-85*

Projektet består af en statistisk undersøgelse af den somatiske sygehussektors organisation, specialisering og centralisering, aktivitet, udgifter m.v. i perioden 1918-84. Den anden og største del af projektet består af en analyse af debatterne og de centrale beslutninger om sygehusene i perioden 1930-85. Formålet er at finde motiver, forestillinger: den ideologi, der ligger bag udformningen af sygehusvæsenet i Danmark (Signild Vallgård).



## 1.2 Børneomsorg - børnefamilier

### 1.2.1 Sundhedsplejerskens besøgsarbejde i småbørns familierne, en evaluering af effekten

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 300 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 300 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:

1.2.1.1 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 børnegruppers forbrug af sundhedsydelser? Af hvem og hvornår har forældrene fået gode råd, vejledning og henvisning til fagpersoner, hvis de havde problemer med deres børn?

1.2.1.2 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 at 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 15.02.86-1.03.88. Rapporten forventes at være færdig ved udgangen af 1988. Projektet finansieres af Statens lægevidenskabelige Forskningsråd, Dansk Sygeplejeråd, Sygekassernes Helsefond, Indenrigsministeriets Sundhedspulje 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 er relevante for børn med andre langvarige sygdomsforløb. Undersøgelsen forventes afsluttet ved udgangen af juni måned.

Projektet er finansieret af Rosalie Petersen's Fond, Statens lægevidenskabelige Forskningsråd, Hjerterforeningen, Dansk Sygeplejeråd, Lundbeck-fonden m.fl. (Else Stenbak).

### 1.2.3 Mødrehjælpen af 1983 - klienter, medarbejdere, struktur. En dokumentation og evaluering af Mødrehjælpen's arbejde

Evalueringen af Mødrehjælpen af 1983 er afsluttet med en rapport i oktober. Formålet med projektet har været dels at dokumentere og evaluere Mødrehjælpen's indsats over for klienterne, dels Mødrehjælpen som eksperiment i løsningen af sociale problemer. Et tilfældigt udvalg på 60 kvinder (hovedsagelig eneforsørgere) er blevet interviewet to gange med ca. 9 mdr. mellemrum bl.a. om deres kontakt med Mødrehjælpen. Et hovedkendetegn ved Mødrehjælpen's klienter har vist sig at være deres lave erhvervsfrekvens (55 % mod normalt 90 %).

Hovedkonklusioner: Mødrehjælpen har hidtil satset på at kunne hjælpe så mange som muligt, eksempelvis har der i 1986 været 38 henvendelser pr. dag i Københavns-området. For derfor bl.a. at kunne fungere så rationelt som muligt har organisationen udviklet en hierarkisk struktur, en udvikling, som dog på flere måder kan være problematisk i en organisation af denne art. De mange henvendelser viser sig for de flestes vedkommende at være engangshenvendelser. Dette er ikke i sig selv problematisk, dog må det konstateres, at det er for tidligt, hvorfor kontakten mellem den enkelte og Mødrehjælpen ophører.

Undersøgelsen er finansieret af Socialstyrelsens



Forsøgsudvalg og Sygekassernes Helsefond (Anne Køppe, 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 aflønning af projektets internationale leder (Raymond Illsley). Derudover forudsættes deltagerlandene at finansiere de nationale dele. Ti fællesmarkedslande deltager. De ti lande er Belgien, Danmark, England, Frankrig, Grækenland, Holland, Irland, Italien, Skotland 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: 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 samtidig gennemføres tre beslægtede forskningsprojekter:

- 1) Forskning om det forebyggende aspekt, dvs. 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) Det sundhedspolitiske aspekt, dvs. en beskrivelse og en analyse af, hvorledes sundheds- og socialpolitikken på dette område formuleres, besluttet 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 (Erik Holst, Bjørn E. Holstein).

#### 1.3.1.1 Delprojekt 1. Uafhængighed i alderdommen

Delprojekt 1 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 opdagede 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 1986, omfatter 1.261 repræsentativt udvalgte ældre over 70 år i fire lokalområder med forskellig urbaniseringsgrad. I 1988 gennemføres en genundersøgelse af denne population med det formål at registrere livsbegivenheder og kriser i 1989 samt de ældres mestrings heraf (Erik Holst, Bjørn E. Holstein).

#### 1.3.1.2 Delprojekt 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 serviceydelser. 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 visitationen 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, 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 hjemmeplejen.
- 4) Sagsforløb hvor alment praktiserende læge spiller en afgørende rolle.

Undersøgelsen omfatter dels en statistisk beskrivelse af forbruget af ydelser for den i 1.3.1.1 beskrevne population igennem ét år, dels et detailstudie af ca. 100 sager belyst ved interviews med ældre og deres nøglepersoner.

Projektet udføres i samarbejde med lektor, dr. med.



Gert Almind, Institut for almen Medicin (Erik Holst, Bjørn E. Holstein, Pernille Due).

### *1.3.1.3 Delprojekt 3. Sundheds- og socialpolitikken for ældre i praksis*

Delprojekt 3 er et studium af, hvorledes sundheds- og socialpolitikken for de ældre omsættes i praksis. Dette projekt forudsættes gennemført hovedsageligt på baggrund af dokumentarisk materiale (love, regler, betænkninger, regnskaber, osv.) samt en kritisk gennemgang af eksisterende evalueringsforskning. Desuden påtænkes det suppleret med interviews med nøglepersoner.

Det samlede projekt finansieres af EF, Statens lægevidenskabelige Forskningsråd, Sygekassernes Helsefond og Fonden af 1870 (Erik Holst).

### *1.3.2 Forsknings- og forsøgsvirksomhed i primær sundheds tjeneste 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) 261 75+årige som bliver akut syge, B) 209 70+årige som udskrives fra sygehus og C) 51 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 udskrivning 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 resultat formidles løbende ved videreuddannelsen i almen medicin, ved efteruddannelseskurser for hjemmesygeplejersker, grundkurser for hjemmehjælpere samt ved medicineruddannelsen. Den afsluttende forskningsrapport samt flere artikler er publiceret i 1986 og 1987.

Projektet er finansieret af Det kommunale Momsfond og Sygekassernes Helsefond.

Projektet gennemføres i samarbejde med praktiserende læge, lektor, dr.med. Gert Almind, Institut for almen Medicin og hjemmesygeplejerske Birgit Skovgaard Larsen, Holbæk Kommune (Bjørn E. Holstein).

### *1.3.3 Det sociale netværks omsorg for ældre*

Undersøgelsens formål er at beskrive, hvor mange danskere, der yder omsorg for ældre slægtninge, venner og naboer, hvem det er, som yder omsorg, hvad de laver og deres holdninger til omsorgsarbejdet. Under-

søgelsen gennemføres i samarbejde med University of York, England, med henblik på at sammenligne data fra England og Danmark.

Dataindsamling: Interviews med 1.500 repræsentativt udvalgte personer over 16 år, gennemført oktober. Undersøgelsen finansieres af Statens lægevidenskabelige Forskningsråd (Bjørn E. Holstein).

### *1.3.4 Fysisk, psykisk og social funktionsevne i en ældrepopulation*

Formålene med undersøgelsen er først og fremmest at beskrive de 70-åriges funktionsevne ud fra en samlet vurdering af deres fysiske, psykiske og sociale forhold, samt at videreudvikle den traditionelle ergoterapeutiske metode til at afdække den enkeltes funktionsevne i hverdagen ved at gøre den mere følsom og specifik. Der er brug for helbredsmaal, som bedre er i stand til at forudsige psykisk og fysisk invaliditet og dødelighed samt behov for hjælpeforanstaltninger.

Materiale og metode: Som led i 70-års undersøgelsen i Glostrup blev der af projektlederen foretaget hjemmebesøg hos 734 ud af 804 deltagere. Ved hjemmebesøget blev der foretaget interview om de ældres sociale forhold samt udarbejdet en vurdering af de ældres funktionsevne omfattende deres evne til at klare de basale daglige aktiviteter (PADL) og de mere udadvendte aktiviteter (IADL). Datamaterialet er nu ved at blive analyseret omkring følgende emner: 70-årige mænds og kvinders funktionsevne ud fra hvad de gør, hvad de kan og ud fra et samlet funktionsindeks, funktionsevne i socialmedicinsk belysning, funktionssevne og boligforhold, boligpreferencer set i forhold til funktionsevne, socialt netværk og funktionsevne og brug af hjemmehjælp/hjælpe midler set i forhold til funktionsevne.

To oversigtsartikler om funktionsevne måling inden for gerontologisk forskning vil blive offentliggjort i Ugeskrift for Læger i 1988.

Projektet er finansieret af Fonden af 1870, Velux-fonden af 1981 og Indenrigsministeriets Sundhedspulje (Kirsten Avlund Frandsen).

### *1.3.5 70-års undersøgelsen i 1984, en gerontologisk undersøgelse af 1914-populationen i Glostrup*

Ved befolkningsundersøgelserne i Glostrup er der siden 1964 blevet foretaget regelmæssige enslydende screeningsundersøgelser af befolkningsgruppen tilhørende forskellige alderskohorter. 70-års undersøgelsen af 1914 populationen i 1984 blev gennemført med det sigte at beskrive aldringsudviklingen i det danske samfund i perioden 1964-84 samt at analysere faktorer ved betydning for aldring inden for biologiske, psykiske og sociale funktionsområder.

Den opstillede aldringsmodel omfatter en beskrivelse af 1914 populationens livsforløb fra 50 til 70 års alder, en sammenligning af 50-årige født i 1914 og 1933 og en sammenligning af 70-årige født i 1897 og 1914.



Projektet har fået finansiel støtte af Veluxfonden af 1981 (Kirsten Schultz-Larsen).

### 1.3.6 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 selvopfattende 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 sygdomsadfærd hos mænd og kvinder. En delanalyse har drejet sig om sociale netværks indflydelse på sundheds- og sygdomsadfærd. Projektets anden del, 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.

Projektet er finansieret af Sygekassernes Helsefond og Det kommunale Momsfond (Kathryn Dean).

### 1.3.7 Omlægning og samordning af ældreområdet i Skævinge Kommune

Den 28.10.1987 gav kommunalbestyrelsen i Skævinge Kommune »det blå stempel« til videreførelsen af et 3½ årigt udviklingsprojekt, der startede 1.06.1984.

»Egenomsorg, forebyggelse, samfundssygepleje baseret på et tværfagligt samarbejde« danner grundlag for den praksis, der udgår fra et sundhedscenter til hele den lokale befolkning i en af landets mindste kommuner på kun 5.000 indbyggere.

Forskningsprojektet startede som et ældreprojekt, men omfatter i dag hele befolkningen på tværs af aldersskel. Et nyetableret sundhedscenter er basen for alle social- og sundhedsforvaltningens sundhedsydelser.

Forskningsprojektet har omfattet de tidligere opdeltede områder: Hjemmesygeplejen, hjemmehjælp, plejehjemmet, sundhedsplejen, dele af pensions- og omsorgsafdelingen. Nu samarbejder alle disse grupper i én sundhedsafdeling ud fra fælles målsætning og ud fra WHO's intentioner om at opnå sundhed for alle år 2000 via tværfaglige teams (Lis Wagner).

### 1.3.8 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 ældreeksperter 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 »oversæt-

te« 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. Programmanager: Larry Coppard, Ph.D.

Hidtil er dannet tretten projektgrupper, heraf følgende med dansk deltagelse:

- a) The role of Professionals in Improving Late-life Health behavior.
- b) Promoting Independence among Elderly Persons »At Risk« of Institutionalization: The Role of Family Physicians and General Practitioners.
- c) Alzheimer's Disease: Diagnosis, Treatment and Supporting of the Family.
- d) Hearing Problems and the Elderly.
- e) Mental Health and the Elderly.
- f) Prevention of Falls in Later Life. Gruppen har vurderet forskellige strategier for forebyggelse af fald med deraf følgende collum femoris fraktur. På baggrund af denne vurdering er gruppen fremkommet med anbefalinger til fremtidig forskning og praksis.

Fra dansk side har deltaget overlæge, dr.med. Jørgen Worm-Petersen, Københavns amtssygehus i Gentofte, fra England professor Bernard Isaacs, Birmingham og fra USA Dr. Robert Andres, University of Michigan, Ann Arbor. Resultatet af gruppens arbejde er udgivet som et særnummer af Danish Medical Bulletin i 1987.

g) Quality of Long-term Care. Denne gruppes mål er at definere kriterier for kvalitetspleje i ældreinstitutioner. Gruppen har haft deltagere fra seks lande og fra mange faggrupper under ledelse af professor John Tropman, School of Social Work, University of Michigan, Ann Arbor. Fra dansk side har deltaget forskningschef, professor Bent Rold Andersen, AKF, og forstander cand.psych. Knud Ramian, Katrinebjergcentret, Århus. Gruppen har afholdt et internationalt symposium om emnet i Holland, som har dannet basis for en publikation, der er udgivet som et særnummer af Danish Medical Bulletin.

h) Functional Assessment in Old Age. En gruppe under ledelse af professor Brocklehurst, University of Manchester, professor Alvar Svanbord, Göteborg Universitet, og Franklin Williams, National Institute of Aging, USA, har søgt at samle og vurdere den eksisterende know-how vedrørende måling af fysisk, psykisk og social funktionsevne hos ældre. Fra Danmark deltog overlæge Marianne Schroll. Et internationalt symposium blev afholdt i Göteborg i maj med henblik på vurdering og standardisering af måleinstrumenter på dette område. Resultaterne af dette arbejde vil blive publiceret i 1988.

i) Management of Urinary Incontinence of the Elderly. En gruppe under ledelse af Chief of Urology, Ananias C. Biokno, University of Michigan, og sygeplejer-



ske Ann Kennedy, Ph.D., University of Manchester, har søgt at samle den eksisterende viden om de kirurgiske, medicinske, psykologiske, plejemæssige og sociale aspekter af incontinens blandt ældre. Et større internationalt symposium afholdtes i Toulouse i august med henblik på at diskutere problemets omfang, årsager og muligheder for behandling. Fra dansk side deltog Erik Holst og 1. reservelæge Suzanne Sanders, Kommunehospital i København. Resultatet af dette arbejde vil blive publiceret i 1988.

Planlagte grupper: j) Gerontological Education and Training. k) Diabetes and the Elderly. l) Ethical Issues in Health Care for the Elderly.

Det samlede projekt finansieres af The Kellogg Foundation, U.S.A. (Erik Holst).

### *1.3.9 To distriktspsykiatriske forsøgscentre i Københavns Kommune: Analyse og evaluering*

Københavns Kommune har besluttet at etablere to distriktspsykiatriske forsøgscentre med henblik på at indvinde erfaringer, som kan danne baggrund for tilrettelæggelse af den fremtidige distriktspsykiatri i kommunen. Projektet indebærer en løbende evaluering af de to forsøgdistrikters funktion og en analyse af faktorer af betydning for udvikling og behandling af psykiatrisk sygdom. Forholdene i de pågældende distrikter skal analyseres før og efter centrenes etablering og sammenlignes med andre distrikter i København med tilsvarende befolkningssammensætning.

Undersøgelsen omfatter således bl.a. kortlægning af sociodemografiske forhold i forsøgdistrikterne, henvendelses- og visitationsmønstre, behandlingsydelser og -konsekvenser, samarbejdsrelationer med samarbejdspartnere på sygehusene, den primære sundheds-tjeneste, socialvæsen m.v.

Projektet gennemføres i et samarbejde med de psykiatriske afdelinger ved Bispebjerg Hospital og København Kommunehospital.

Projektet finansieres af Indenrigsministeriets Sundhedspulje og Sygekassernes Helsefond (Allan Krasnik).

## *1.4 Sundhedsøkonomi*

### *1.4.1 Economic Analysis in Priority Setting*

This project has three facets to it: 1) through economic appraisal techniques, to provide guidance in setting priorities for the field of congenital malformations, 2) cost-benefit analysis in screening for antenatal care will be encouraged by demonstrating the usefulness of its application and providing guidelines for its »good practice«, 3) the project will foster debate both within and outside the health care section on ethical aspects of gene technology, ante-natal screening and genetic counselling. Projektet finansieres af Egmont H. Pedersens Fond (Gavin Mooney).

### *1.4.2 Economic Analysis in Medical Decision Making*

This project uses clinical decision making analysis to examine various choices regarding hysterectomy and examines both clinical and economic factors influencing clinicians' choices. Instruments are being developed to allow the various factors influencing decision making to be measured. This is a small pilot study on which it is hoped to develop future work on the relationship between clinical and economic decision making.

Projektet finansieres af »Sygekassernes Helsefond«. (Anne Loft, Gavin Mooney, Mogens Trab Damsgaard, Tavs Folmer Andersen).

### *1.4.3 Development of Training and Research in Health Economics*

General support, but especially for post-graduate training, for health economics.

Forskerakademiet har ydet finansiell støtte til gennemførelsen af projektet (Gavin Mooney).

### *1.4.4 Honoreringssystemets betydning for lægeadfærd i almen praksis*

Projektet har til formål at vurdere, hvorledes den besluttede overenskomstændring for almen praksis i København vil påvirke de alment praktiserende lægers adfærd. Københavns praktiserende læger har pr. 1.10.1987 fået en ny overenskomst med øget vægt på ydelseshonorering svarende til overenskomsten for det øvrige land. Derved åbner der sig muligheden for at studere forholdene i samme geografiske områder under to forskellige honoreringssystemer.

Ved hjælp af kontaktregistreringen 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.

Projektet er finansieret af Statens lægevidenskabelige Forskningsråd, Sygekassernes Helsefond og Netherlands Institute of Primary Health Care (Allan Krasnik, Gavin Mooney).

## *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 arbejdsmiljø og helbredsforhold blandt danske slagteriarbejdere. Blandt arbejdsmiljøfaktorerne lægges der specielt vægt på arbejdstempo, monotoni, maskinstyring, klima og støj. De helbredsforhold, der belyses, er



først og fremmest symptomer i bevægeapparatet samt psykiske og psykosomatiske symptomer.

Undersøgelsen benytter sig af forskellige metoder, herunder spørgeskemametode, deltagerobservation, litteraturgennemgang og analyser af dokumentarmateriale. Den vigtigste del af undersøgelsen er spørgeskemaundersøgelsen, som baseres på besvarelser fra 4.828 arbejdere (svarprocent: 83).

Spørgeskemaerne indeholder spørgsmål om arbejdsforhold, familieforhold og helbredsforhold. Undersøgelsens samlede resultater er rapporteret i bogen »Slagteriarbejde« samt den populære udgave »Fokus på slagteriarbejderne«.

Datamaterialet er i løbet af 1984 og 1985 blevet indgående analyseret ved hjælp af multivariate analyse-teknikker 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 1988 vil yderligere artikler blive publiceret.

Undersøgelsen er finansieret af Arbejdsmiljøfondet og Københavns Universitet (Tage Søndergård Kristensen).

### 2.1.2 Arbejdsmiljø og hjerte/karsygdomme

Formålet med projektet: »Arbejdsmiljø og hjerte/karsygdomme« er: 1) at opspore, indsamle, vurdere og referere den videnskabelige epidemiologiske litteratur vedrørende sammenhængen mellem arbejdsmiljø 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 linie 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 livsstilsfaktorer 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. I 1987 publiceredes rapporten: »Hjerte/karsygdomme og arbejdsmiljø«. I denne rapport konkluderes det, at følgende arbejdsmiljøfaktorer øger risikoen for hjerte/karsygdomme: fysisk inaktivitet, tempoarbejde, skifteholdsarbejde, passiv rygning, støj, bly samt en række kemiske stoffer.

I forbindelse med projektet er anvendt et specielt personligt edb-baseret litteraturklassifikationssystem, der er udviklet på instituttet.

Projektet er finansieret af Arbejdsmiljøfonden (Tage Søndergård Kristensen).

### 2.1.3 Betydning af arbejdsbetinget stress for kredsløbs sygdomme og risikofarer

I den udenlandske kardiovaskulære forskning har der i de senere år været stigende interesse for sammenhængen mellem psykosociale faktorer og kredsløbs sygdomme, – 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 1.600 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 af 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).

### 2.1.4 Arbejdsmiljø og sygefravær ved Frederiksberg postkreds

Formålet med undersøgelsen er at belyse det høje sygefravær. Sygefraværet ved Frederiksberg postkreds fremgår af fraværstatistikken. Årsagerne til sygemeldingerne fremgår ikke af denne statistik, men er belyst i Socialforskningsinstituttets publikation 129/1984: Arbejdsmiljø og sygefravær i P & T. I nærværende undersøgelse fokuseres på arbejdsmiljøet i en trivselsundersøgelse af både det fysiske og psykiske arbejdsmiljø med kortlægning af arbejdsprocesserne: arbejdets organisation, samarbejdsforhold, kompetancefordeling og ledelsesfunktioner.

Metode: Undersøgelsen foregår i tre faser: 1) enqueteundersøgelse med udsendelse af spørgeskema til alle ansatte. For at sikre anonymiteten sendes spørgeskemaet hjem til de ansatte af undertegnede forsynet med returkuvert til instituttet. I dette spørgeskema udskilles tre grupper af ansatte: administrationsgruppen, kontorgruppen og postbudsgruppen, og inden for hver gruppe udskilles personer med/uden ledelsesfunktioner. I øvrigt vil der ikke blive spurgt om individuelle karakteristika (for at sikre de skæve grupper anonymitet). Formålet med denne enqueteundersøgelse er at identificere arbejdspladsproblemer, som derefter rapporteres til medarbejderne, 2) med udgangspunkt i de identificerede problemer foretages en uddybende interviewundersøgelse af udvalgte interviewpersoner, repræsenterende de forskellige arbejds-



grupper, aldersgrupper, køn og anciennitet. Disse interviews vil foregå på neutral grund, dvs. i interviewpersonernes hjem (subsidiært på Institut for social Medicin), 3) rapportering med forslag til problemløsninger forventes udarbejdet efteråret 1988 (Ketty Kjørbye Kristensen).

## 2.2 Arbejdssphær, 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 havde 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. Efter opfordring til at medvirke til et internationalt tema-nummer vedrørende arbejdsløshed og helbredsforhold af Journal of Social Issues er der indsendt artikel om multivariate analyser af forekomst af psykiske og psykosomatiske symptomer i forhold til beskæftigelsessituation, socialt netværk m.v. Resultater er fremlagt ved konferencer i Wien, Bremen og Linköping.

Undersøgelsen gennemføres i samarbejde med lektor, cand.med. Svend Sabroe, Socialmedicinsk Institut, Århus Universitet. Projektet finansieres af Statens lægevidenskabelige og samfundsvidenskabelige Forskningsråd, Sygekassernes Helsefond og Københavns og Århus Universiteter (Lars Iversen).

### 2.2.2 Dødelighed blandt arbejdsløse

I samarbejde med Statistisk Forskningsenhed og Danmarks Statistik er der gennemført en analyse af dødeligheden 1970-80 blandt erhvervsaktive personer, der var arbejdsløse ved folketællingen i 1970. Den samlede undersøgelsespopulation udgjorde ca. 2 mill. personer.

Datamaterialet er fra Danmarks Statistiks erhvervs- og dødelighedsregister. Den multivariate analyse inddrager variable som køn, alder, fag/erhverv, civilstand, region, boligforhold og regional arbejdsløshed. Resultaterne er publiceret i British Medical Journal.

I projektgruppen er indgået fuldmægtig Otto Andersen, Danmarks Statistik, professor Niels Keiding og lektor Per Kragh Andersen, Statistisk Forsk-

ningsenhed og cand.scient. Kirsten Christoffersen. Projektet er afsluttet (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 192 malere, som i kalenderåret 1981-85 har fået diagnosticeret erhvervsbetinget organisk hjerneskade ved undersøgelse på arbejdsmedicinske klinikker eller ved neurologisk speciallægeundersøgelse, og som nu er registreret i Malerforbundet som opløsningsmiddelskadede. Der er etableret en kontrolgruppe bestående af 342 malere, som ikke har fået diagnosticeret hjerneskade. I foråret 1986 udsendtes et spørgeskema om bl.a. erhvervsmæssig baggrund, beskæftigelse, socialt netværk, fritidsaktiviteter, boligforhold, medicin- og alkoholforbrug, helbredssymptomer og forbrug af ydelser fra sundhedsvæsen.

I samarbejde med Statistisk Forskningsenhed er der i 1987 gennemført og publiceret multivariate analyser af forekomst af psykiske og psykosomatiske symptomer, netværk og beskæftigelse. Som delprojekt er gennemført en reproducerbarheds-test af svar på udvalgte spørgsmål. Resultaterne er under publikation.

Projektet vil være endeligt afsluttet i 1988. Undersøgelsen udføres i samarbejde med læge Hans Klausen, Arbejdsmedicinsk Klinik, Rigshospitalet. Projektet er finansieret af Arbejdsmiljøfonden (Lars Iversen, Mogens Trab Damsgaard).

### 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 bistandslovssystem 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

Projektet har til formål at oparbejde et forskningsregister til overvågning af reproduktionsskader, at undersøge validiteten af registeroplysningerne samt at



benytte registeret til at identificere lokalområder og befolkningsgrupper med høj risiko for spontan abort. Registeret vil derudover kunne benyttes i den videre udforskning af sammenhængen mellem reproduktionsskader og omgivelsesfaktorer.

Forskningsregisteret vil omfatte alle graviditetsudfald i Danmark 1978-84 tillige med baggrundsoplysninger i form af alder, bopæl, erhverv m.m. Dette materiale fremkommer ved at samkøre data fra Det medicinske Fødselsregister, Landspatientregisteret, Sundhedsstyrelsens abortregister og Arbejdsklassifikationsmodulet fra Danmarks Statistik.

På grundlag af registeret beskrives den geografiske og erhvervsmæssige risiko for spontan abort i Danmark. Disse risikoestimer er ved en nyudviklet metode korrigeret for provokerede aborter. Endvidere vil registeroplysningerne om spontane aborter, der har medført hospitalsindlæggelse, blive valideret ved en undersøgelse af hospitalsgraden af spontane aborter i Danmark (Jens Modvig, Lone Schmidt).

### 2.3.2 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 virkningsmekanismen bag den veldokumenterede sammenhæng mellem socialt netværk/social støtte og helbredsvariabler (sygelighed, funktionsevne, dødelighed). Det er hensigten at analysere samspillet mellem to variablersæt, psykosocial støtte og sygdoms- og sundhedsadfærd (forebyggende adfærd, reaktion på sygdom, stresskontrol) og vurdere, hvorledes disse variablersæt i forening eller hver for sig påvirker udviklingen i helbred og funktionsevne.

Datagrundlaget er tre befolkningsundersøgelser i henholdsvis Danmark, Finland og USA, som blev fundet velegnede til formålet i et WHO-projekt, hvis formål var at vurdere den aktuelle viden på området. Der er gennemført parallelle sekundære analyser af de tre datasæt samt tværnationale sammenligninger.

Projektet finansieres i USA af National Center for Health Statistics og har i Danmark fået støtte fra Statens lægevidenskabelige Forskningsråd (Kathryn Dean, Erik Holst).

### 2.3.3 Undersøgelse af befolkningens arbejds- og omsorgsmønstre

Projektet er en opfølgende analyse, der sammenkæder data fra to egenomsorgsundersøgelser, som belyser virkningen af arbejdsbyrde, pasningsmønstre ved børns sygdom, fritagelse fra den normale ansvarsforpligtelse under sygdom og nødvendig støtte fra andre personer end det nærmeste familie- og venne-netværk, familie- og vennenetværkets funktion under sygdom og beskæftigelse. Det er hensigten at analysere følgende afhængige variabler: selvpfattelse af stress, selvop-

fattelse af helbredstilstand og forbrug af lægehjælp under sygdom.

Til projektet ydes der delvis støtte fra WHO/EURO (Kathryn Dean).

## 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 ti 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 selv-medicinering. I den danske del af projektet har vi yderligere indsamlet data om sociale kontakter og socialt netværk, selvgættelse, fritidsaktiviteter, selvvalueret helbred og selvvalueret 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 publiceret (om selvvalueret 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 1987/88 med op til 3.000 skoleelever.

Projektet i 1987/88 er finansieret af Indenrigsministeriets Sundhedspulje (Hirombumi Ito, Bjørn E. Holstein).

### 3.1.1 Family Planning Services Delivery: Danish Experience

The purpose of the project is to investigate: 1) family planning needs of underserved groups, 2) rural family planning service delivery, 3) family planning staffing arrangements, 4) family planning counseling provision, 5) integration of family planning with other health services, 6) infertility service, 7) male involvement in family planning, 8) lessons learned from other developed countries.

A literature search and analysis of relevant literature was made in two main areas: 1) History of Family Planning Services in Denmark the past 100 years. This includes: a) a review of legislation and guidelines effecting fertility and family planning in Denmark,



b) a review of the voluntary organizations who initiated activities and gave family planning counseling prior to a formalization of services (due to legislation), c) a review of fosical policy in areas close to but not directly involved with family planning. 2) Situation Analysis of Family Planning in Denmark as per 1985. This includes a critical review of the present situation.

Following the review of family planning delivery services in Denmark and previously conducted Danish research related to Family Planning Programs, we have developed a procedure for conducting focused group discussions with (a) clients selected through representative service providers and b) with service providers. A brief questionnaire is being administered after the focused group discussions to obtain additional information.

The focused group discussion are taped (with permission) and content analyzed. The results will be discussed with service providers and policy makers, who will be invited to make additional rating and to suggest changes they would recommend in family planning services delivery.

A report would be prepared in Danish and English. If funding permits, a small conference would be convened for U.S. and Danish policy makers to review the Danish experience and its generalizability to the United States.

This project is funded for a period of two years by the Office of Family Planning Services, Washington D.C., and the Transnational Family Research Institute, Bethesda, USA (Janine Morgall).

### 3.2. Unges indbyrdes påvirkning af sundhedsadfærd

Dette projekt er et forskningseksperiment, som har til formål at belyse effekten af teenageres indbyrdes påvirkning til opnåelse af bedre viden om og holdning til sundhedsadfærd.

Eksperimentet er iværksat med henblik på at teste effektiviteten af skoleåret 1987-88. Projektet bygger på diskussioner og øvelser med skoleelever i 7., 8. og 9. klasse i foråret 1987. På grundlag af resultaterne af diskussionerne i klasserne og spørgeskemaerne er der udviklet et kursus, der sætter fokus på emner, som eleverne selv identificerer, selv finder undervisningsmateriale til og selv præsenterer.

»International Junior School« i København har – ud over at stille lokaler og materiale til rådighed – givet en bevilling til projektets gennemførelse (Kathryn Dean).

### 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. Formålet er endvidere at måle befolkningens viden før og efter Sundhedsstyrelsens store oplysningskampagne 1986/87.

Materiale og metode: Undersøgelsen gennemførtes først ved telefoninterviews af 1.500 repræsentativt udvalgte personer over 16 år, anden gang ved personlig interviewing af 1.000 personer (Bjørn E. Holstein).

#### 3.3.1 Udbredelse 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 i risiko eller erkendt smittet.

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 spørgeskemaundersøgelse blandt 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 1987 i analyse- og formidlingsfasen, hvad angår den første delundersøgelse, og i data-indsamlingsfasen for de øvrige delundersøgelser vedkommende.

Projektet har fået økonomisk støtte fra Statens lægevidenskabelige Forskningsråd (Allan Krasnik, Lars Iversen).

#### 3.3.2 Nordisk samarbejdsprojekt om AIDS-prævention og kontrol

Projektet har til formål at give et billede af AIDS-situationen i de nordiske lande og den aktuelle indsats til forebyggelse og kontrol af sygdommen.

Ved hjælp af dokumentarisk, postenqueter og interviews med relevante nøglepersoner i hver af de nordiske lande analyseres følgende delområder: a) udbredelsen af HIV-smitte og AIDS, b) organisationsstrukturer, c) lovgivning og aktuelle retningslinier, d) aktiviteter og handlingsplaner, e) kulturelle forhold samt f) særlige nordiske samarbejdsinitiativer.

Projektet er initieret af Nordisk Ministerråd og gennemføres som et samarbejde med Nordiska Hälsovårdhögskola og Dansk Institut for Sundheds- og Sygeplejeforskning.



Projektet er finansieret af Nordisk Ministerråd (Allan Krasnik).

### 3.3.3 Viden, holdning og adfærd blandt ansatte i sundhedssektoren i forbindelse med pleje og behandling af homoseksuelle mænd, HIV-smittede og AIDS-patienter

Ansatte overalt i det danske sundhedsvæsen må i stigende grad være forberedt på konkrete situationer, hvor der skal tages imod patienter med AIDS og AIDS-relaterede sygdomme – og HIV-inficerede personer, som indlægges af anden årsag.

Projektets mål er at vurdere behovet for oplysning og undervisning blandt personalegrupper inden for sundhedssektoren. Ved hjælp af et postspørgeskema til en stikprøve af læger, sygeplejesker og sygehjælpere beskrives viden, holdning og adfærd i forhold til homoseksuelle mænd, HIV-smittede og AIDS-patienter.

Undersøgelsen gennemføres i et samarbejde med epidemiologisk afdeling ved Statens Seruminstitut (Allan Krasnik).

### 3.3.4 AIDS-epidemiens indflydelse på yngre københavnske homo- og heteroseksuelles seksualpraktik, adfærd og holdninger

Formålet med undersøgelsen er 1) at få et første indtryk af, hvorledes risikoen for AIDS-smitte påvirker befolkningens seksualvaner og -holdninger og 2) at belyse, hvilke adfærds-, videns- og holdningsmønstre, der er associeret med ændringer af seksualvanerne.

Metode: Undersøgelsen er gennemført oktober 1986 ved hjælp af anonyme spørgeskemaer uddelt til yngre københavnere i to populationer: en afgrænset gruppe uddannelsessøgende (svarprocent: 67,5/ $n = 332$ ), og en gruppe homo- og biseksuelle identificeret via klinikker, Landsforeningen for bøsser og lesbiske, Radio Rosa, og på anden vis (svarprocent 47,6/ $n = 159$ ). I alt 482 svarpersoner fordelt på 293 mænd og 189 kvinder eller 301 homoseksuelle, 110 homoseksuelle og 71 biseksuelle. Svarene er oparbejdet til edb-analyse, som fremdeles pågår.

Resultater: Det fandtes, at mange homoseksuelle mænd har ændret deres seksualvaner som følge af AIDS-epidemien i retning af ændrede sexformer og færre seksualpartnere. Derimod synes de fleste biseksuelle mænd og heteroseksuelle mænd og kvinder at besidde sikkerhedsfølelse over for at blive smittet med AIDS-virus.

En rapport er under udarbejdelse til udgivelse i bogform og samtidig gennembearbejdes resultaterne til publicering i form af 3 artikler i danske og internationale fagtidsskrifter (Marianne Wangel).

### 3.4 Health Promotion in Denmark and Japan

Dette projekt er et samarbejdsprojekt mellem Københavns Universitet, University of Tokyo og University

of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan.

Der er i 1987 afholdt en række symposier og seminarer med henblik på udviklingen af et tværnationalt samarbejde: 1) Occupational Health and Health Policy, 2) Primary Health Care, 3) Care of the Elderly, 4) Life Style and Health, 5) Health Promotion: Towards a New Public Health, 6) Appropriate Health Technology, 7) Health Behavior and Health Education.

Projektet er delvis finansieret af the Scandinavia-Japan Sasakawa Foundation (Erik Holst, Hirobumi Ito).

### 3.5 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 Egmose).

## 4. Metodestudier

### 4.1 Indeks-konstruktion 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 af og til en enkelt, uvejlet summation af enkeltresultater, i andre tilfælde benyttes vejede sammmentællinger. 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 indekser, som er anvendt i instituttets ældreforskning.

Projektet gennemføres på baggrund af eksisterende datafiler. Det er finansieret af Statens lægevidenskabelige Forskningsråd (Ole Olsen, Bjørn E. Holstein).

## 5. Ulandsforskning

### 5.1 A Socio-economic study of the utilisation patterns of antenatal and family planning services in Kisii District, Kenya

The main purpose of the study is to determine the major differences in the use of the two services. Several data sources were used, including a random cluster sample for the whole district, the health services statistics as well as in-depth household interviews, carried out by an anthropologist. The data on use patterns was analyzed using a determinants model, looking at the predisposing factors, the enabling factors and the health systems factors.

The project is financed by Forskningsrådet for Udviklingsforskning, Danida (Alanagh Raikes).



Allan Krasnik: »Strengthening Community Action«. International Symposium on Health Promotion, University of Tokyo, 24.05.; 10th International Conference on the Social Sciences and Medicine, Sitges, Spanien, 26.-30.10.

Tage Søndergård Kristensen: »Arbejds miljøet i fiskeindustrien«. Nordatlantisk konference, Torshavn, 22.-24.09.

Anne Loft: »Towards Transnational Utilization of Administrative Data Bases«. International Workshop on Longitudinal Research on Outcomes of Health Care, CCC, København, 22.-23.04.; »Hysterektomi og regionale variationer«, Dansk selskab for obstetrik og gynækologi, København, 24.04.; »Regional Variations in Hysterectomy in Denmark: Are clinicians aware of their own performance?« 32nd Computer Workshop, København, 22.05.; »Hysterectomy – Regional Variations: are the clinicians aware of their own performance?«. Oxford University, Dept. of Community Medicine and General Practice, Oxford, 20.06.; »Hysterectomy and Medical Decision Making«, World Conference on Surgical Efficiency and Economy, Lund, 31.08.-4.09.

Gavin Mooney: »Resource Allocation and Ethics«. Conference on Ethics and Values in Health Care, University of Glasgow, Glasgow, 6.03.; »Equity and Efficiency: An Inevitable or Unethical Conflict?«. Australian Public Health Association Conference, Sydney, 24.-27.08.; »A Review of European Policies for Reducing Health Inequalities«, Workshop on Policy for Equity, Sydney, 24.-27.08.; »Can we talk about Demand for Health Care?«. Fourth International Hospital Conference, København, 15.-18.09.; »Economic Aspects of Regional Variations«. World Conference on Efficiency in Surgery, Lund, 31.08.-4.09.

Signild Vallgård: »Varför hamnar kvinnor så ofta på sjukhus?«. IX nordiske kongres i socialmedicin, Linköping, 15.-17.06.; »Sjukhus, specialisering och ideologi«. 5. nordiske socialpolitiske forskerseminar, Karlslunde, 23.-25.09.

Marianne Wangel: »Sexual Habits of 482 Young Adults in Copenhagen, before and after the start of the AIDS Epidemic«. »10th International Conference on the Social Sciences and Medicine, Sitges, Spanien, 26.-30.10.

#### *Kollegiale organer:*

Else Guldager Christensen: Medlem, Statens lægevidenskabelige Forskningsråd's sygeplejegruppe.

Kathryn Dean: Adjungeret Assistant Professor ved Center for Health Services Research, University of Minnesota; medlem af WHO-arbejdsgruppe om Health Promotion Indicators; medlem af planlægningsgruppe til dannelsen af et netværk af WHO samarbejdscenter mellem Institut for social Medicin, Institut for Socialmedicin, Universitetet i Bern Schweiz, og Forskningsenheden for Sundhedsadfærd, Edin-

burgh University, Scotland, vedrørende forskning af sundhedsfremmende virksomhed.

Tage Egsmose: Formand, kursusudvalget i International sundhed (tropemedicin og hygiejne); formand, Landsforeningen Røgfrit Miljø; faglig konsulent for de lokale foreninger i landet.

Kirsten Avlund Frandsen: Medlem, Fagrådet i Dansk gerontologisk Selskab.

Erik Holst: Medlem, Copenhagen Collaboration Center's (CCC) bestyrelse, (formand siden september); medlem, Registrerrådet og af Fagligt Råd, Dansk Institut for Sundheds- og Sygeplejeforskning; institutbestyrer 1.05.-31.12.

Bjørn E. Holstein: Bestyrelsesformand, i European Society of Medical Sociologists, i Dansk gerontologisk Selskab, i European Social Science Section of the International Association of Gerontology; formand, Komitéen for Sundhedsoplysning's sagkyndige udvalg, for Forskningsudvalg I, Socialforskningsinstituttet (udpeget af Statens samfundsvidenskabelige Forskningsråd), for Fagstudienævn 2 ved Det lægevidenskabelige Fakultet; medlem, Det lægevidenskabelige Fakultets stipendieudvalg; fagkonsulent, Statens lægevidenskabelige Forskningsråd.

Lars Iversen: Medlem, Tilsynsrådet for Institut for Arbejds miljø, Danmarks tekniske Højskole; formand, Dansk selskab for social og administrativ's efteruddannelsesudvalg; medlem af fakultetsstudienævnets koordinationsgruppe for fase II af studieplanen, af Det lægevidenskabelige Fakultets lokaleudvalg; institutbestyrer 2.01.-30.04.

Allan Krasnik: Medlem af bestyrelsen, Dansk Selskab for social og administrativ medicin.

Tage Søndergård Kristensen: Medlem, Det lægevidenskabelige Fakultets udvalg vedrørende obligatorisk, selvstændig, valgfri opgave (OSVAL); formand, Sikkerhedsudvalget for Arvebiologisk Institut, Institut for social Medicin og Statistisk Forskningsenhed.

Ketty Kjærbye Kristensen: Medlem, Konsistoriums arbejdsgruppe vedrørende minoritetsstudier.

Birgit Pallesen: Sikkerhedsrepræsentant, medlem af Sikkerhedsudvalget for Arvebiologisk Institut, Institut for social Medicin og Statistisk Forskningsenhed.

Birgit Petersson: Medlem, Psykiatrisk Selskabs bestyrelse og efteruddannelsesudvalg; af studenterrådgivningens bestyrelse; koordinator, Den medicinske kvindeforskning og kvindeforskningsgruppe.

#### *Gæster:*

William J. Curran, professor, Harvard University, School of Public Health, Department of Health Policy and Management, Boston (1.04.-31.07).

#### *Publikationer:*

Damsgaard, M.T., Iversen, L., Kringelbach, M., Larsen, J., Olsen, O.: Kvindelige og mandlige læge-



- studerendes forventninger til studium og karriere. Ugeskrift for Læger 3, s. 182-85, København 1987.
- Egsmose, L., Egsmose, T.: Changing Attitudes towards Traffic Speed? Proceedings. 12th World Conference on Health Education, Vol. 1, Health Education Bureau (udg.), s. 461-63, Shannon, Ireland 1987.
- Egsmose, T.: Tobakksituationen i Danmark. Mot Tobakk 2, s. 6-7, Norge 1987.
- : Sundhed fordrer pression og strategi. Aktuelt 7/4, s. 10-11, København 1986.
- Guldager, E.: Sundhedsplejerskernes besøgsarbejde i småbørnsfamilierne – en evaluering af effekten. Sygeplejersken Særtryk Nr. 21, s. 1-23, København 1987.
- , Vallgård, S.: Det "Omvandrende Kvindenetværk" og fagets udvikling. Sygeplejersken 14, s. 18-23, København 1987.
- Holst, E.: Udviklingsstrategier for vækstzoner i grænseområder. Forskningspolitik. En debatbog om forskning og samfund, M. Bundgaard-Nielsen, K. B. Dillum (red.), s. 131-38, København 1987.
- : Maintaining professional quality through innovation and changes in health care. Soc. Sci. Med. Vol. 24, No. 9, s. 705-08, London 1987.
- , Sørensen, B.: Doctors, Ethics, and Torture. Proceedings of an International Meeting, Copenhagen 1986. (Preface, Recommendations, Opening Comments, (Panel Discussion), Conclusion and Summation). Danish Medical Bulletin Vol. 34, No. 4, s. 6+6S., København 1987.
- , Philip, J.: Regionale forskelle i behandleradfærd – en klinisk udfordring. Ugeskrift for Læger Vol. 49, nr. 36, s. 2412, København 1987.
- Holstein, B.E., Almind, G., Larsen, B.S.: Syge gamle mennesker i eget hjem. København 1987, 308 s.
- , Ito, H.: Selvrapporteret helbred og lægemiddelforbrug blandt skoleelever. Ugeskrift for Læger Vol. 149, nr. 5, s. 311-14, København 1987.
- , Ito, H.: Livsstil og helbred blandt skoleelever. Ugeskrift for Læger Vol. 149, nr. 5, s. 315-17, København 1987.
- , Ito, H.: Kendetegn ved børn med hyppigt forbrug af alkohol. Ugeskrift for Læger Vol. 149, nr. 7, s. 467-69, København 1987.
- : Afvigende adfærd. Micro Publications Social Science Series Vol. 4, s. 43, København 1987.
- , Olsen, J.: Befolkningens viden om AIDS. Ugeskrift for Læger Vol. 149, nr. 18, s. 1215-18, København 1987.
- , Olsen, J.: Befolkningens viden om AIDS. Udviklingen fra oktober 1986 til april 1987. Ugeskrift for Læger Vol. 149, nr. 38, s. 2553-55, København 1987.
- : Sundhedsadfærd hos unge mennesker. Biofag Vol. 9, nr. 5, s. 23-32, Århus 1987.
- Ito, H., Holstein, B.E., Ibsen, K.K.: Skoleelevers rygevaner og -holdninger i sociologisk belysning. Ugeskrift for Læger Vol. 149, nr. 6, s. 396-400, København 1987.
- , Holstein, B.E., Mathiesen, J.: Sundhedsadfærd blandt danske skoleelever. Ugeskrift for Læger Vol. 149, nr. 6, s. 400-406, København 1987.
- Iversen, L., Andersen, O., Andersen, P.K., Christoffersen, K., Keiding, N.: Unemployment and mortality in Denmark, 1970-80. British Medical Journal 295, s. 879-84, London 1987.
- : Bevægeapparatsymtomer hos personalet på institutioner for klienter med vidtgående fysiske og psykiske handicap. Ugeskrift for Læger Vol. 149, nr. 2, s. 110-14, København 1987.
- : Ny læge-studieplan med arbejdsmedicin. Arbejdsmiljø og Samfund 1, s. 14, København 1987.
- , Nielsen, H.: Rygskader med og uden årsag? Ugeskrift for Læger 12, s. 817-18, København 1987.
- , Sabroe, S.: Plant Closures. Unemployment, and Health: Danish Experiences from the Declining Ship-Building Industry. Unemployment Social Vulnerability and Health in Europe, D. Schwefel, P. G. Svensson, H. Zöllner, s. 31-47, Berlin, Heidelberg, New York 1987.
- : Some Health Effects of the Closure of a Danish Shipyard a Three-Year Follow-Up Study. Unemployment: Theory, Policy and Structure, P. J. Pedersen, R. Lund, s. 305-20, Berlin 1987.
- Klausen, H., Iversen, L.: Senvirkninger af erhvervsbetinget organisk hjerneskade hos malere. Ugeskrift for Læger 43, s. 2929-35, København 1987.
- : Chronic toxic encephalopathy in solvent exposed painters in Denmark 1976-1980: Clinical cases and social consequences after a 5-year follow-up. American Journal of Industrial Medicine 11, s. 399-417, USA 1987.
- Krasnik, A.: Distriktpædiatri – en tværsektoriel indsats. Distriktpædiatri – Modeller, formål, rammer, indhold, Eva Thune Jacobsen (red.), s. 86, København 1987.
- : Nye opgaver på vej inden for administrativ medicin. Nordisk Medicin Vol. 102, 6-7, s. 208-09, Stockholm 1987.
- : Distriktpædiatri – Et nyt perspektiv for sundhedsarbejdet med børn. Nordisk Medicin Vol. 102, s. 276, Stockholm 1987.
- : Evaluerings erfaringer fra forsøgsprojektet i Lægerne Hus i Billund. Evaluering af forsøgs- og udviklingsarbejder vedrørende forebyggelse og sundhedsfremme – Problemer og erfaringer, Forbyggelsesrådet (udg.), s. 103, København 1987.
- : Sundhedsovervågning i lokalområdet. (Leder). Ugeskrift for Læger 149/52, s. 3561-62, København 1987.
- Kristensen, K.K.: Klinisk Social Medicin II. København 1987, 184 s.
- Kristensen, T.S., Damsgård, M.T.: Hjerter/karsyg-



- domme og arbejdsmiljø. Bd. 1: Bibliografisk oversigt med resuméer. København 1987, 450 s.
- , Damsgaard, M.T.: Hjerter/karsygdomme og arbejdsmiljø. Bd. 2: Oversigtskapitler og konklusioner. København 1987, 162 s.
- Mcquire, A., Henderson, J., Mooney, G.: The Economics of Health Care. London 1987, 286 s.
- Modvig, J., Espeland, A., Kristensen, K.K., Nielsen, J.: Studieavbrott och experimentellt nätverksarbete. Socialmedicinsk Tidsskrift 9, s. 4, Bromma, Sverige 1987.
- Mooney, G.: What Does Equity in Health Mean? World Health Statistics Quarterly 40 (4), s. 296-303, Geneva 1987.
- , Stuart, P.: Economic Aspects of health Care in the Twentieth Century. Improving the Common Weal, Gordon McLachlan (udg.), s. 595-612, Edinburgh 1987.
- , Mcquire, A.: Distributive Justice with Special Reference to Geographical Inequality and Health Care. Health and Economics, Alan Williams, s. 68-81, London 1987.
- : Educational Aspects of the Economics of Medical Technology. The Economics of Medical Technology, Frans Rutten, Stanley Reise (udg.), s. 127-34, Berlin 1987.
- Morgall, J.: New Office Technology. Waged Work – A Reader, Feminist Review (ed.), s. 114-29, London 1986.
- : Towards a Feminist Assessment of Reproductive Technology. Acta Sociologia 2, (30), s. 173-91, Helsinki 1987.
- : Family Planning Services and the Mentally Ill: an Interview with Psychiatric Personnel. Sexuality and family planning: perspectives for the mentally ill and handicapped, Mogens Oslen, David P. Heniby, København 1987.
- Møllgaard, K., Sohl, P.: Scientific and moral aspects of using human embryos and fetuses in modern biotechnology. Le Triomphe des Biotechnologies: la domestication de l'animal humain, P. Kemp, G. Thiel, s. 1-17, Naumur 1987.
- hSohl, P.: Financing of medical services and medical ethics. Medical Ethics and Economics in Health Care, G. Mooney, A. McQuire, s. 74-79, Oxford 1987.
- : Public participation in the biotechnology debate. La Triomphe des biotechnologies: la domestication de l'animal humain, P. Kemp, G. Thiel, s. 1-7, Naumur 1987.
- Vallgård, S.: En anmeldelse af Jørn Henrik Petersen: Den danske alderdomsforsørgelseslovgivnings udvikling. I Oprindelsen. Historisk Tidsskrift Bd. 87, hft. 1, s. 142-48, København 1987.

Allan Krasnik



## Retsmedicin

### 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 ydeligere 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:

TAP: Antal årsværk: 2.

Karin Vendelbo, Margot Birthe Grandjean.

Med hensyn til de af retsvæsenet og andre rekvirerede retsmedicinske undersøgelser overgik de retsmedicinske institutter pr. 1/1-1986 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.

Fra begyndelsen af 1980'erne har man været opmærksom på, at indførelse af informationsteknologi meget væsentligt ville øge tilgængeligheden af de retsmedicinske institutters talrige og mangfoldige informationer af general videnskabelig og samfundsmedicinsk art. Anskaffelse af EDB-udstyr er først blevet mulig efter de retsmedicinske ydelsers bevillingsmæssige omlægning i 1986. Der blev i samarbejde med Administrationsdepartementet i 1985-86 gennemført en forundersøgelse. Denne fortsatte i 1986-87 i form af et

internt udredningsarbejde. Udredningen resulterede i »Rammeplan for Det retsmedicinske Centralinstituts EDB-aktiviteter«, april 1987. Arbejdet har dannet grundlag for en bevilling til anskaffelse af en minidatamat (DDE/SUPERMAX) som i udbygget form kan betjene ca. 100 arbejdspladser. Anskaffelsesproceduren er gennemført i slutningen af 1987, og installationen er under gennemførelse. Anlægget skal benyttes i institutternes sagsadministration, økonomiske administration samt i institutternes behandling af videnskabelige data.

Hans Gürtler

### 1. 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: 10,5.

Sekretærer: Liselotte Bahn, Else Giannini, Lilian Grete Jensen, Lise Madsen, Lizzie Nielsen, Rut Svanberg Nielsen, Åse Schmidt Rasmussen, Birte Ryge, Lone Harriet Thomsen, Vivi Thinghuus.

Laboranter: Bodil Bojsen, Sys Jørgensen, Aase Lindballe (ledende laborant).

Den altoverskyggende begivenhed for Retspatologisk Institut – og for Det retsmedicinske Centralinstitut som helhed – var professor Voigts pludselige død den 30. december 1987. Der henvises til Jørgen Voigts nekrolog foran i denne bog.

Med kalenderåret 1987 har instituttet endnu haft et år til at leve sig ind i den pr. 1. januar 1986 nyindførte økonomiske struktur (dvs. overgang fra leverandør- til brugerbevilling, såkaldt privatisering). Denne nyordning blev naturligvis imødeset med betydelig usikkerhed og skepsis, men udviklingen har vist, at instituttet med hensyn til det rekvirerede – meget omfattende – arbejde fungerer praktisk taget uforandret, efterhånden som såvel instituttets medarbejdere som politiets repræsentanter har fundet ud af, hvorledes systemet kan bruges på en fornuftig måde i hverdagen. De udarbejdede budgetter har vist sig i store træk at holde stik, der er styr på økonomien, og på mange måder er



denne nye, for et gammelt konservativt institut helt uvante livsform, ikke blevet til nogen større ulempe, men tværtimod har det betydet en opfriskning og en udfordring. Det er formentlig ikke så ringe at blive belært om, hvad tingene koster, og det har været en letelse at blive frigjort fra tidligere tiders spekulative bevillingssystem.

Priserne for instituttets forskellige ydelser af rekvireret arbejde er i årets løb blevet ændret i samråd med det mellem Justitsministeriet og Københavns Universitet i sagens anledning nedsatte samarbejdsudvalg og udgør nu følgende:

|                                  |           |
|----------------------------------|-----------|
| Obduktion . . . . .              | 5.150 kr. |
| Mikroskopi . . . . .             | 3.393 kr. |
| Personundersøgelse . . . . .     | 3.379 kr. |
| Findestedsundersøgelse . . . . . | 3.379 kr. |
| Ligsyn . . . . .                 | 1.251 kr. |

Efterhånden som den økonomiske nyordning er kommet på plads, er det blevet stedse mere klart, at ordningen på ét punkt betegner et klart – og meget alvorligt – tilbageslag for dansk retsmedicin. Eftersom vor største rekvirent, politiet, nu skal betale betydelige summer for at få udført de ønskede undersøgelser, er det forståeligt, at politiet (Justitsministeriet) er meget påpasselig med udelukkende at rekvirere sådanne undersøgelser, som har klar politimæssig relevans. Det er ikke længere muligt under noget som helst påskud at overtale politiet til at rekvirere (og dermed betale for) andre undersøgelser, end de, der har ren politimæssig interesse, uanset instituttets motiv til at øve pres og uanset, at politiet ofte fuldt ud forstår de hensyn – til den enkelte pårørende eller til almenvælden – som dikterer instituttets ønske om at få gennemført en undersøgelse. Der tænkes her ganske særligt på det ofte udtalte behov hos pårørende for at få klarhed over, hvorvidt deres nærmeste er død en naturlig død eller evt. selv har berøvet sig livet. For mange familier er der tale om et betydeligt, livsvarigt traume, som instituttet meget gerne ville hjælpe de pågældende med at få aflastet. Og det kan i mange tilfælde kun ske ved en obduktion resp. omfattende retskemiske undersøgelser. Et andet forhold er, at medicinalstatistikken har lidt et alvorligt afbræk, fordi et stor antal personer under den nye ordning bliver utilfredsstillende undersøgt ved deres død, således at rubriceringen »ukendt dødsårsag« er blevet langt hyppigere end tidligere, og usikkerheden med hensyn til dødsmåderne naturlig død og selvmord er blevet langt større end tidligere.

Eftersom instituttet er nået til den holdning, at de nævnte ulemper – som i sidste instans har sin rod i et økonomisk problem – ikke kan eller bør løses af politiet (Justitsministeriet), er instituttet nødt til at søge spørgsmålet løst ad anden vej. I det kommende år vil instituttet forelægge disse problemer for f.eks. Sundhedsministeriet resp. Sundhedsstyrelsen i håb om, at de nødvendige økonomiske forudsætninger kan tilvebringes.

Instituttets aktivitet har i 1987 omfattet følgende:

|                                  |      |
|----------------------------------|------|
| Obduktion . . . . .              | 879  |
| Mikroskopi . . . . .             | 4360 |
| Personundersøgelse . . . . .     | 188  |
| Findestedsundersøgelse . . . . . | 8    |
| Ligsyn . . . . .                 | 1251 |

#### *Forskningsvirksomhed:*

Instituttets videnskabelige aktivitet har – som altid – også i det forløbne år været præget af de relativt begrænsede muligheder, som omfanget af det rekvirerede arbejde dikterer.

1.1 Undersøgelse af cadmium-indholdet i nyre- og levervæv i den danske befolkning og cadmiumindholdets eventuelle betydning for nyreforandringer i samarbejde med Hygiejnisk Institut ved Århus Universitet, Retsmedicinsk Institut ved Odense Universitet og Miljøstyrelsen (Jørgen Voigt).

1.2 Anatomiske og pato-anatomiske undersøgelser af Glomus Caroticum, specielt med henblik på aldersvariationer og forandringer hos patienter med kronisk hjerte- og lungesygdomme (Jørgen Voigt).

1.3 En retrospektiv opgørelse af hjertevægtens variationer i instituttets obduktionsmateriale (Jørgen Voigt).

1.4 Opgørelse og nøje analyse af tilfælde af pludselig, uventet død blandt unge og yngre mennesker i Københavns Kommune (fra 1-49 år) (Jørgen Voigt).

1.5 Fortsat analyse af et materiale af hyperostosis frontalis interna (Jørgen Voigt).

1.6 Opgørelse af autoerotiske dødsfald ved stud. med. Nille Behrendt (Jørgen Voigt).

2.1 Pludselig uventet spædbarnsdød og skizofreni i samarbejde med professor Eric Strömgren og adjunkt Peter Theilade (Preben Geertinger).

2.2 Pludselig død hos skizofrene under behandling med neuroleptica sammen med Peter Theilade (Preben Geertinger).

2.3 HIV-antistoffer (AIDS) i ligsyns- og obduktionsmaterialet (Preben Geertinger).

3.1 Forsøg på at belyse skæbnen af asbestfibre i lungevæv. En histologisk og kromatografisk undersøgelse.

3.2 De retslige og sociale følger hos børn udsat for incestuøse overgreb. En kombineret kriminalistisk, retsmedicinsk og socialmedicinsk undersøgelse (Stig Asnæs).



4.1 Cancer Incidence in Greenland 1975-1987. I samarbejde med det danske cancerregister udføres en undersøgelse over forekomsten af cancer i Grønland i en 12 års periode. Der sammenlignes med tidligere undersøgelser af samme art og variationer over tid og sted undersøges og analyseres (Nils Højgaard Nielsen).

4.2 En undersøgelse over den cervixcytologiske screeningsaktivitet på Grønland 1976-1986 med effekt på incidensen af invasiv cervixcancer og forstadier (Nils Højgaard Nielsen).

5.1 Koordinator på en landsomfattende undersøgelse af pludselig uventet spædbarnsdød i samarbejde med Preben Geertinger og Statsobducenturet i Århus og Odense. I det forløbne år er ca. 80 tilfælde af pludselig uventet spædbarnsdød vurderet med en ensartet metodik. Der er indledt et samarbejde med forskere indenfor andre lægevidenskabelige discipliner, så som mikrobiologi, obstetrik og medicinsk genetik. Projektet er berammet til 2 år og har bl.a. som formål at af- eller bekræfte tidligere påviste regionale forskelle i incidensen af pludselig uventet spædbarnsdød af uforklarlig årsag.

Sideløbende med det landsomfattende projekt foretages fortsat en retrospektiv vurdering af Sundhedsstyrelsens data vedrørende postneonatal dødelighed med en analyse af den registrerede regionale forskel i incidensen af bl.a. kongenitte hjertesygdomme og incidensen af pludselig uventet spædbarnsdød af uforklarlig årsag (Karin Helweg-Larsen).

5.2 Der foretages i samarbejde med fuldmægtig, sociolog Lisbeth Knudsen, Sundhedsstyrelsens medicinalstatistiske afdeling, en analyse af pludselig uventet spædbarnsdød ud fra fødselsregisterets oplysninger om graviditet og fødsel (Karin Helweg-Larsen).

5.3 Deltager som ekspert i børnepatologi og retsmedicin i et tværfagligt panel, som vurderer alle perinatale dødsfald i en 2-årig periode i 3 danske amter. I samarbejde med forskningsspiciant Karen Vitting Andersen, Institut for almen Medicin, foretages en registrering af disse perinatale dødsfald ud fra såvel en obstetrisk som en pædiatrisk klassifikation og en kodning af alle dødsfaldene efter WHO's klassifikation, ICD, 8. revision. Klassifikationen vil derefter blive sammenlignet med klassifikationen i Sundhedsstyrelsens dødsårsagsregister med henblik på en evaluering af validiteten af den perinatale dødsårsags registrering (Karin Helweg-Larsen).

5.4 De retslægelige undersøgelser af ofre til voldtægt og voldtægtsforsøg har siden 1986 været foretaget i lokaliteter på Rigshospitalets psykiatriske afdeling. Der ydes nu et tilbud om gratis psykologisk behandling af

eventuelle senfølger af voldtægten. I et samarbejde med de kliniske psykologer på Rigshospitalets psykiatriske afdeling foretages en løbende registrering af behovet for psykologisk behandling og af arten af psykiske senfølger. I samarbejde med læge Tine Kaiser-Nielsen foretages en vurdering af voldtægt og voldtægtsforsøg i årene 1970-1987 på basis af de retslægelige undersøgelser af voldtægtsofferne. Analysen har som formål at vurdere dels arten af voldtægt, herunder gerningsmandens relation til offeret, voldens art og offerets egen undvigelsesstrategi. På basis af allerede indhøstede data er i samarbejde med lektor Bernt Kuthinski, Kriminalistisk Institut, udarbejdet en informationsfolder i det Kriminalpræventive Råds publikationsserie. Folderen vil blive udsendt foråret 1988 (Karin Helweg-Larsen).

5.5 En transkulturel undersøgelse af vold i Danmark og i Argentina baseret på skadestuehenvendelser ved 3 danske skadestuer og argentinske skadestuer er afsluttet (Karin Helweg-Larsen).

5.6 Fortsat samarbejde med nyoprettede danske centre for menneskerettigheder og er blandt andet medarrangør af en høring om straffeprocessuelle legemsundersøgelser og de lægetiske aspekter ved politirekvirerede legemsundersøgelser (Karin Helweg-Larsen).

6.1 Fortsatte undersøgelser af forekomsten af Y-kromosomer i svulster fra urinblæren og af fluorescerende legemer i lymfocytter fra patienter med kronisk lymfatisk leukæmi (Jørgen L. Thomsen).

6.2 Fortsatte undersøgelser af forekomsten af silicone i vævet omkring indopererede brystproteser.

I samarbejde med kirurg Søren B. Albrechtsen foretages en undersøgelse af et større materiale af skudlæsioner (Jørgen L. Thomsen).

6.3 I samarbejde med psykiater Marianne Kastrup og intern mediciner Hans Draminsky Petersen foretages en vurdering af somatiske og psykologiske »rating scales« til anvendelse ved undersøgelse for torturofre (Jørgen L. Thomsen).

7.1 Undersøgelse af histologiske forandringer i hud (stikmærker) og endokrine organer (Birgitte Kringsholm).

7.2 Epidemiologisk opgørelse af samtlige narkomandødsfald i Danmark i 1968-1986 incl. (Birgitte Kringsholm).

8.1 Epidemiologisk vurdering af forgiftningsdødsfald i Danmark over en flerårig periode (Peter Theilade).

8.2 Farmakoepidemiologisk vurdering af sammen-



hængen mellem »medicinskabets indhold« og den dødelige medicinforgiftning (Peter Theilade).

8.3 Ketonstofskiftets betydning ved dødelige alkoholforgiftninger (udføres i samarbejde med lektor Søren Felby, Retskemisk Institut) (Peter Theilade).

8.4 Ketonstofskiftets betydning for aktiviteten i hjertets ledningssystem (udføres i samarbejde med lektor Jørgen Vinten, Panuminstituttet) (Peter Theilade).

9.1 Det thymusafhængige immunforsvars betydning for patogenesen ved infektiøse tilstande. Eksperimentelle studier på athymiske nøgne rotter.

Athymiske nøgne rotter egner sig på grund af deres manglende T-lymfocytfunktion godt til immunologiske studier. I tidligere arbejder har jeg beskrevet forsøgsdyret og afprøvet forskellige modeller for immunologisk rekonstituering. Den mest egnede rekonstrueringsmodel udnyttes i eksperimentelt fremkaldte infektiøse tilstande, hvor man så selv kan bestemme hvornår og i hvilken grad det thymusafhængige immunsystem skal aktiveres. Der vælges forskellige infektiøse agentia, hvor infektionsforløbet anses for at være mere eller mindre thymusafhængigt (Hans Petter Hougen).

9.2 Bilateralt studium over værdien af komplementær undersøgelse med henblik på postmortel diagnostisering af myocardiinfarkt. Undersøgelsen foretages i samarbejde med Retsmedicinsk Institut, universitetet i Granada. I København foretages der patoanatomiske undersøgelser fra hjerter fra autopsimateriale, hvor man mistænker pludselig uventet død af kardiel genese. I Granada bliver der foretaget forskellige biokemiske undersøgelser på samme materiale (Hans Petter Hougen).

9.3 Recidiverende aphtøs stomatit: psykiske årsager, immunologiske konsekvenser og terapeutiske muligheder. Da stress anses for en af de vigtigste faktorer til recidiverende aphtøs stomatit, undersøges en gruppe patienter med social reajudgment rating scale og en visuel analog skala, og der tages biopsier og blodprøver i såvel aktiv som inaktiv fase af sygdommen.

Biopsier og blod undersøges immuncytokemisk for T-hjælper- og supressorlymfocytter og effekten af et nyt præparat Carbenoxolen undersøges samtidig i et dobbelt blindt kontrolleret forsøg.

#### *Anden virksomhed:*

Jørgen Voigt har til sin død (den 30. december 1987) fortsat været 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-länder

deltaget i yderligere forhandlinger med den arbejdsgruppe, der blev etableret i Sevilla, Spanien, september 1986, og der er udarbejdet forslag til fælles regler for et ideelt retsmedicinsk system for EF-länderne.

Stig Asnæs har fortsat været formand for fagstudienævn, og Karin Helweg-Larsen har været medlem af Det lægevidenskabelige Fakultetsråd, herunder medlem af Fakultetsrådets Legatudvalg, hun er medlem af bestyrelsen af 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.

#### *Gæster:*

Dr. Aurora Valenzuela, lektor ved Det retsmedicinske Institut ved universitetet i Granada, Spanien, var tilknyttet instituttet i en 3-måneders periode i foråret 1987. Formålet med hendes ophold var: 1: At deltage i den daglige rutine, da vores institut har et i international målestok stort antal retslægelige obduktioner. 2: At foretage et studium over post-mortel diagnose af diabetes mellitus ved kvantitering af froctosamin og glycocyleret hæmoglobin (dette studium blev udført i samarbejde med Retspatologisk Institut og Rigshospitalets klinisk-kemiske afdeling). 3: At sondere mulighederne for et eventuelt fremtidigt forskningssamarbejde mellem hendes og vort institut.

Som resultat af hendes ophold udkommer der nu et arbejde i Forensic Science International og et forskningsmæssigt samarbejde er i fuld gang, hvor vi supplerer hinanden med forskellige metoder på samme væv.

#### *Undervisning:*

Instituttet varetager – som vanligt – den overvejende del af de lægevidenskabelige studerendes undervisning i retsmedicin og alle eksaminationerne. Der er herudover fortsat i betydeligt omfang undervisning af politiskolens forskellige klasser, politifuldmægtige, sygeplejersker, Falck-redere, brandfolk, militærlæger m.v.

Jørgen Voigt har været del-koordinator for retsmedicin ved speciallægekurset i samfundsmedicin og varetog den væsentligste del af undervisningen af retsmedicin ved kursus.

#### *Publikationer:*

Geertinger, P., Helweg-Larsen, K., Thomsen, J.L.: Retsmedicinske undersøgelser for tilstedeværelsen af narkotiske stoffer i rectum og vagina. Ugeskrift for Læger 5, vol 149, s. 317-19, Danmark 1987.

–, Helweg-Larsen, K., Thomsen, J.L.: Retsmedicinske hulrumsundersøgelser. Nordisk Tidsskrift for Kriminalvidenskab 74, No.4, s. 325-30, København 1987.

Helweg-Larsen, K.: Menneskerettighedskonventio-



- ner med relation til lægeligt arbejde. Lægelige aspekter af menneskerettighedsproblematikken herunder specielt om torturen af dens følger, I. Voigt (red.), s. 4-9, København 1987.
- Lægen og menneskerettighederne. Menneskerettigheder, Viden og Handling, Adam Rehoff (red.), s. 139-45, København 1987.
- Hjortsø, E., Bud, J.M.I., Thomsen, J.L., Jensen, N.K., Qvist, J.: Zinkkloridforgiftning. Ugeskrift for Læger 149, s. 2381-84, Danmark 1987.
- Hougen, H.P., Theilade, P.: Kulilte dødsfald på grund af forkert installeret naturgasfyr. Ugeskrift for Læger 149, s. 1563-64, København 1987.
- Klausen, B.: The Thymus reconstituted nuderat: lymphocyte subpopulations and immunological characteristics. Thymus 10, s. 207-17, Holland 1987.
- Klausen, B., Stenvang, J.P., Kræmer, J., Rygaard, J.: Effect of xenogeneic allogeneic and isogeneic thymus grafts on lymphocyte populations in peripheral lymphoid organs of the nude rat. Laboratory Animals 21, s. 103-11, Oxford 1987.
- Klausen, B.: Effects of thymus grafts on the distribution of lymphocyte subpopulations in peripheral lymphoid organs of the nude rat. Immune-Deficient Animals in Biomedical Research, J. Rygaard, N. Brünner, N. Græm, M. Spang-Thomsen, s. 93-96, Basel 1987.
- Jensen, B.T., Theilade, P., Kaa, E.: Paracetamolforgiftninger med letalt forløb. Ugeskrift for Læger 149/20, s. 1360-62, København 1987.
- Klausen, B., Hougen, H.P.: Effect of thymus grafts on lymphocyte numbers in peripheral lymphoid organs and thoracic duct lymph of the nude rat. Immune-Deficient Animals in Biomedical Research, J. Rygaard, N. Brünner, N. Græm, M. Spang-Thomsen, s. 97-100, Basel 1987.
- Kringsholm, B., Christoffersen, P.: The nature and the occurrence of birefringent material in different organs in fatal drug addiction. Forensic Science International 34, s. 53-62, Irland 1987.
- Christoffersen, P.: Lung and heart pathology in fatal drug addiction. A consecutive autopsy study. Forensic Science International 34, s. 39-51, Irland 1987.
- Christoffersen, P.: Lymph-node and thymus pathology in fatal drug addiction. Forensic Science International 34, s. 245-54, Irland 1987.
- Kampe, B., Thomsen, J.L.: Aluminium in organs from person exposed for an aluminium-bomb. Proceedings of the 23rd International Meeting August, 24-27. 1986 Ghent. Belgium, B. Heyndrickx (ed.), s. 314-21, Belgien 1987.
- Madsen, J.K., Glenthøj, A., Kringsholm, B.: Sektionsfund ved pludselig død med særlig vægt på kardielle dødsårsager. Ugeskrift for Læger 44, s. 2961-63, København 1987.
- Prener, A., Nielsen, N.H., Hansen, J.P.H., Jensen, O.M.: Cancer pattern among Greenlandic Inuit migrants in Denmark, 1968-1982. British Journal of Cancer 56, s. 679-84, London 1987.
- Theilade, P., Kringsholm, B.: Death caused by DF-2, following a dog bite. Forensic Science International 34, s. 255-56, Irland 1987.
- Thomsen, J.L.: Retsmedicinsk undersøgelse af falske anmeldelser i sager om voldtægt og anden vold. Ugeskrift for Læger 149/38, s. 2564-66, København 1987.
- Kringsholm, B.: Death caused by DF-2, following a dog-bite. Forensic Science International 34, s. 255-56, Irland 1987.
- Dextroproxyfen-dødsfald i Østdanmark. Ugeskrift for Læger 149/38, s. 2560-64, København 1987.
- Thomsen, J.L., Lisse, I.M., Hollænder, N.H.: Y-body detection in formalin-fixed lymph nodes, using proteolytic enzymes and oxidative deamination. Acta path. microbiol. immunol. scand. Sect. A. Vol. 95, s. 103-06, Skandinavien 1987.
- Torture: Definitions and Prohibitions. Danish Medical Bulletin Vol. 34, No. 4, s. 190-91, Danmark 1987.
- Lægers medvirken ved brud på menneskerettigheder ("doctors at risk"). Lægelige aspekter af menneskerettighedsproblematikken herunder specielt om torturen og dens følger, J. Voigt (red.), s. 10-13, København 1987.
- Retsmedicinske aspekter. Lægelige aspekter af menneskerettighedsproblematikken herunder specielt om torturen og dens følger, J. Voigt (red.), s. 28-32, København 1987.

Preben Geertinger

## 2. Retsgenetisk Institut

Stab:

VIP: Antal årsværk: 8.

Instituttleder: Ubesat.

Lektorer: Poul Brix, Jørgen Dissing, Birthe Eriksen, Hans Gürtler, Hanna E. Hansen, Ole Svensmark, Mariann Thymann.

TAP: Antal årsværk: 18.

Sekretærer: Birgit Baagdan, Gylna Christensen, Bente Fischer, Annette Jacobsen og Glory Rønne.

Laboranter: Susanne Billesbølle, Tove Danå, Karen Haagendal, Lene Saksvold Jensen, Katrina Maria Johannessen, Erna Larsen, Jane Hellung Lauridsen, Pia Lythcke, Grethe Masumba, Annie Søndervang Olsen, Aase Palvig, Lis Ravat, Winnie Ruben, Lis Bundgaard Skibsbj, Susanne Solstad, Ruth Støttrup, Ulla



Kirsten Sørensen, Karen Tarbersen, Birgit Tønnesen, Birthe Slot Vilmann, Margrethe Melchior Vinther.

#### *Retslig-social 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 1987 har omfattet:

|                                         |      |
|-----------------------------------------|------|
| Standardblodtypebestemmelser . . . . .  | 3825 |
| Udvidede blodtypebestemmelser . . . . . | 1453 |
| Antropologiske undersøgelser . . . . .  | 104  |
| Sporundersøgelser . . . . .             | 8579 |
| Antal effekter . . . . .                | 1375 |

Hertil følger sig ca. 1.000 standardblodtypebestemmelser, ca. 500 udvidede blodtypebestemmelser samt ca. 200 antropologiske undersøgelser, for hvilke erklæring først udstedes i første kvartal af 1988.

Justitsministeriets Samarbejdsudvalg vedrørende retsmedicinske ydelser har tiltrådt, at der med virkning fra 1/1-1988 sker en ajourførende udvidelse af instituttets praksis i faderskabssager. Justitsministeriet har til dækning af den hermed forbundne øgede arbejdsbyrde udvidet instituttets bevilling med 4 laborantårsværk, at hvilke de 3 udløses pr. 1/1-1988 og det 4. pr. 1/1-1989.

Instituttets standardblodtypebestemmelser i faderskabssager vil herefter omfatte 12 vel indarbejdede blod-, serum- og enzymtypesystemer, hvorved faderskab udelukkes for 95 % af typebestemte ikke-fædre, og samtidig erholdes vægtig indikation for faderskab for et flertal af de biologiske fædre til børnene.

Forinden erklæring vedrørende standardblodprøvebestemmelse afgives, sikres typeresultaterne ved undersøgelse af fornyede blodprøver af sagsparterne.

I faderskabssager, i hvilke retten ønsker muligheden for en mands faderskab ydeligere belyst, kan foretages udvidet blodtypebestemmelse omfattende vævs-typebestemmelse efter HLA-systemet samt typebestemmelse efter Gm- og Km-systemerne m.v., hvorved faderskab udelukkes for 94 % af de resterende ikke-fædre, og samtidig erholdes vægtig positiv indikation for faderskab for nær samtlige biologiske fædre til børnene.

Supplerende kan foretages antropologisk undersøgelse omfattende fluorescensmikroskopisk kromosomundersøgelse og undersøgelse for etniske særpræg og andre særlige kendetegn samt typebestemmelse efter yderligere et antal blod-, serum- og enzymtypesystemer.

#### *Udviklingsarbejde:*

Ultimo 1986 blev påbegyndt et udviklingsarbejde med henblik på anvendelsen af DNA fraklenterings-teknik som led i instituttets rekvirerede undersøgelser

for retsvæsenet. Der forventes her en epokeskabende effektivisering såvel af sporundersøgelser som på lidt længere sigt også i faderskabssager. For at kunne holde trit med den hurtigløbende udvikling har instituttet i forståelse med universitetets økonomiske sekretariat ansøgt Undervisningsministeriet om bevilling til tre års aflønning af en lektor med særligt indseende på dette felt, idet det forudsiges, at aflønningen af pågældende lektor i de derpå følgende år vil kunne dækkes af instituttets indtjening ved rekvirerede DNA-fraklenteringsundersøgelser for retsvæsenet. Samtidig har instituttet ansøgt Justitsministeriet om tilskud til dækning af udviklingsarbejdets øvrige omkostninger med kr. 410.000 årligt i tre år, idet instituttet derudover forventer at kunne købe nødvendigt scanningudstyr til ca. 150.000 kr. over den særlige apparaturbevilling, som er stillet instituttet til rådighed af Justitsministeriet, og som indgår i instituttets indtjening ved rekvireret arbejde for retsvæsenet.

#### *Forskningsvirksomhed:*

##### *1. Antropologisk afdeling*

1.1 Der foretages en ajourføring af instituttets erfaringsmateriale vedrørende typefordeling og arvegang indenfor de forskellige anvendte typesystemer til brug ved en ajourføring af den gældende nordiske vejledning vedrørende den retslige vurdering af blodtyperesultater i faderskabssager. Der udarbejdes samtidig en samlet fremstilling af den tilgrundsliggende teori og praksis (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 fortsat en systematisk zygotidiagnostik af tvillingpar (Hans Gürtler).

1.3 Der er foretaget en undersøgelse af den faktiske effektivitet af vævs-typebestemmelser efter HLA systemet i faderskabssager. Ved optælling i 818 faderskabssager med danske sagsparter er fundet, at faderskab herved udelukkes for 91,2 % af typebestemte ikke-fædre. Der er samtidig foretaget beregning af den teoretiske udelukkelsesprocent for 778 mor/barn-par i materialet, hvorved er fundet en gennemsnitsværdi af den teoretiske udelukkelsesprocent på 91,5, hvilket er overensstemmende med resultater i udlandet (Hanna E. Hansen).

1.4 I samarbejde med overlæge Fritz Gundolf, Blodtypeserologisk afdeling, blodbanken, Centralsygehuset, Esbjerg, er foretaget undersøgelse for lymfocyto-toksiske antistoffer i serum for ialt 1.609 gravide kvinder med henblik på oparbejdning af HLA testreagenser (Hanna E. Hansen).



1.5 Den udviklede teknik til HLA vævstypetestning af celler fra fostervand og villusbiopsier har i to tilfælde været udnyttet til prænatal HLA typebestemmelse med henblik på, om fostret var bærer af congenit hydroxylase-21-defekt (Hanna E. Hansen).

## 2. Serologisk afdeling

2.1 Der er indført og foretaget omfattende afprøvnin-  
ger af erythrocyt-typebestemmelser i mikrotiterplader. Videre er indført og afprøvet en computerstyret robot til automatisk opdrypning af antistoffer og blodlegemer i mikrotiterplader (Poul Brix).

2.2 Der er foretaget yderligere undersøgelser over den molekylære struktur af sure fosfatase isoenzymer i røde blodlegemer hos mennesket. Aminosyresammensætningen er bestemt og en sekvensbestemmelse af peptidfragmenter er foretaget. Oligonucleotidprober kan herefter konstrueres til sporing af fosfatasesens gen i et c-DNA bibliotek (J. Dissing i samarbejde med G. Sensabaugh, University of California, Berkeley).

2.3 Der er foretaget indledende forsøg vedrørende DNA fragmenteringsteknikkens anvendelse som led i retsgenetiske sporundersøgelser og senere også i faderskabssager (Birthe Eriksen).

2.4 Der udarbejdes algoritmer til beregning af faderskabsindices, udelukkelsesindices og identitetsindices til brug i faderskabssager og kriminalsager, hvilket i særlig grad er påkrævet i forbindelse med udvidelsen af instituttets praksis i faderskabssager fra 1/1-1988. Der er indledt præliminære undersøgelser vedrørende kvantitering af data fra DNA finger-printing (Ole Svensmark).

2.5 I samarbejde med Rigshospitalets vævstypelaboratorium og epidemifdeling samt epidemifdelingen, Hvidovre Hospital, er foretaget undersøgelse af muligheden for en association mellem  $Gc^{1F}$ -genet og forekomst af AIDS. Undersøgelsen omfattede 82 AIDS-patienter, og der blev ikke fundet holdepunkt for en association (Mariann Thymann).

2.6 Undersøgelser af haptoglobin-subtyper, bestemt ved isoelektrisk fokusering i agarosegeler er fortsat med henblik på anvendelse i faderskabssager (Mariann Thymann).

## Anden virksomhed:

Der er ved instituttet i dagene 17.-20. november 1987 afholdt kursus for Rigspolitiets tekniske afdeling med henblik på undersøgelse af biologiske spor (Birthe Eriksen).

## Publikationer:

Larsen, S.O., Hansen, H.E.: Antigen sharing in a two-locus ABO-likesystem. *Ann. Hum. Genet.* 51, s. 177-80, England 1987.

Thymann, M., Dickmeiss, E., Svejgaard, A.: AIDS and the Gc Protein. *Lancet* 2, s. 1378, London 1987.

Vejerslev, L.O., Dissing, J., Hansen, H.E., Poulsen, H.: Hydatiform Mole: Genetic Markers in Diploid Abortuses with Macroscopic Villous Enlargement. *Cancer Genet. Cytogenet* 26, s. 143-55, New York 1987.

Vejerslev, L.O., Dissing, J., Hansen, H.E., Poulsen, H.: Hydatiform mole: genetic origin in polyploid conceptuses. *Hum. Genet* 76, s. 11-19, Heidelberg 1987.

Hans Gürtler

## 3. Retskemisk Institut

### Stab:

VIP: Antal årsværk: 8.

Instituttleder: Bent Kæmpe.

Lektorer: Jørgen Mørkholdt Andersen, Hanne Christensen (orlov), Søren Felby, Erik Nielsen, Anni Sten-  
entoft (orlov), Jens M. Toft, Karen Worm.

TAP: Antal årsværk: 22 3/4.

Sekretærer: A. Borgstrøm, E. Ekholm, I. Frederiksen, M. Hjorthede (orlov).

Laboranter: H.K. Bæk (orlov), N. Christiansen, I. Dige, B. Drehn, M. Haxthausen, H. Hvenegaard, J. L. Jensen (orlov), O. M. L. Jensen, L. Junggren (orlov), A. Jørgensen, V. F. Møller, I. Nielsen, S. Nielsen (orlov), M. Nordland, M. S. Petersen, A. Raschke-  
witz, V. Roggenkamp, Z. J. Rusin, I. Schou, B. Simonsen, B. Sørensen, A. Thiesen.

Laboratoriebetjent: B. K. Thirsgaard.

Laborantpraktikanter: M. R. Andersen, L. Christensen, L. S. Eriksen.

### 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 undersøgelse 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 1987 er opgjort til:

Alkoholbestemmelser: 26.985.

Retskemiske undersøgelser: 5.799.

Narkotika-effektundersøgelser: 1.269.



Instituttet skal fortolke sine analyseresultater samt afgive sagkyndig vurdering til retsvæsenet i rets toksikologiske spørgsmål.

Instituttet har nu på andet forsøgsår fungeret under den nye, påtrykte brugerbevillingsordning af 1.1.1986. Instituttets omkostninger i forbindelse med dets pålagte, monopoliserede retslig-sociale funktioner skal herefter udredes af Justitsministeriet via Rigspolitichefens administration.

Det positive i ordningen er, at instituttets nedslidte og forældede analyseudstyr er udskiftet med nyt, moderne EDB-styret apparatur. Der bevilges tillige dækning af en løbende udskiftning af apparatur, ligesom det videnskabelige personales forskningsandel er øget fra de tidligere ca. 3 % til 25 % i gennemsnit.

Det negative i ordningen er politiets restriktive holdning, der er kommet frem ved trafik kemiske sager (analyse for medicin hos »sprittrafikanter«) i Københavnsområdet, hvorfor muligheden for løbende at vurdere dette problems omfang herhjemme og i sammenligning med vore nabolande er blevet alvorligt invalideret.

Samtidig er der sket et omtrent totalt stop for kemiske undersøgelser af ligsynssager, idet disse ikke har politiets interesse. Herved kommer instituttet desværre til at mangle erfaringsmateriale til vurdering af de retskemiske resultater i fremtidige sager. Manglende kemisk undersøgelse af ligsynssager vil også virke invaliderende på opgørelsen af forgiftningsdødsfald, hvad der er beklageligt i samfundsmæssig sammenhæng.

Trods mange problemer har det vist sig, at instituttets oparbejdede store ekspertise i all round undersøgelser for gifte i post mortem materiale har haft styrke til at bevare undersøgelser ved instituttet.

#### *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 analytiske 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. Retskemisk og anden analytisk kemisk virksomhed*

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 lægemid-

ler og narkotika samt disses metabolitter i små blodmængder udtaget fra trafikanter (Hanne Christensen, Anni Steentoft, Karen Worm, Jørgen Mørkholt, Jens Toft).

1.2.1 Specielt er gas- og højtryksvæskeskromatografiske metoder til bestemmelse af markedsførte danske benzodiazepiner i levende og døde under udvikling (Karen Worm).

1.2.2 Indenfor narkotika-gruppen har der især været lagt vægt på morfinbestemmelse i terapeutiske koncentrationer (Anni Steentoft).

1.2.3 Samt forekomsten af metadon hos narkomaner (Karen Worm).

1.3 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).

1.4.1 Udvikling af metode til påvisning af amfetamin og beslægtede stoffer ved arbejdsprocedurer, der indebærer reduceret udsættelse for kemikalier ved arbejdet (Jørgen Mørkholt).

1.4.2 Forsøg på at øge følsomhed og specificitet ved tyndtlagskromatografisk metode til påvisning af cannabis i urin og evt. blod kombineret med immunbaseret analysemetode, samt i almindelighed udvidet anvendelse af immunbaserede analysemetoder (Jørgen Mørkholt, Jens Toft).

1.5 Betydningen af lægemiddelforbruget for trafik-sikkerheden i Danmark søges belyst ud fra undersøgelser udført på blod og organmateriale (Hanne Christensen, Anni Steentoft, Karen Worm).

1.6 Fastlæggelse af en radioreceptormetodes anvendelighed til undersøgelse for benzodiazepiner på obduktionsmateriale (Hanne Christensen, Anni Steentoft, Karen Worm).

1.7 Opgørelse over dødsfald, der ud fra instituttets toksikologiske vurderinger, foretaget på grundlag af politirapport og de opnåede analyseresultater, må betragtes som værende forgiftningsdødsfald (Hanne Christensen, Anni Steentoft, Karen Worm).

1.8 Opgørelse over narkomandødsfald i Øst-Danmark i 1982 og 1983 (Hanne Christensen, Anni Steentoft, Karen Worm).

1.9 Undersøgelse af administrationsvejens betydning for organkoncentrationer hos døde efter indtagelse af



lægemidler i overdosis (Hanne Christensen, Anni Steentoft, Karen Worm).

1.10 Hyppigheden af hypnotika, sedative og morfine i blodprøver udtaget til alkoholbestemmelse, stammende fra sundhedssektoren (Hanne Christensen, Anne Steentoft, Karen Worm).

1.11 Sammenligning mellem forskellige biologiske materials egnethed til screening for basiske stoffer ved hjælp af gas- og tyndtlagskromatografi (Karen Worm).

1.12 Opgørelse over dødelige forgiftninger med cycleriske antidepressiva over en 5-årig periode (Anne Steentoft, Karen Worm).

1.13 Bearbejdning af barbitursyrepositive fund analyseret ved Retskemisk Institut (Hanne Christensen).

1.14 Bearbejdning af positive kuliteresultater opnået på blod og/eller organer (Hanne Christensen).

Samarbejde indledt på nordisk plan støttet af NAD (Nordiska nämnden för Alkohol- och Drogforskning) med henblik på en sammenlignende retstoksikologisk undersøgelse over narkomandødsfald i de nordiske lande (Anni Steentoft).

1.16 Metodeudvikling til bestemmelse af 6-monoacetylmorfin i urin efter indtagelse af heroin (Anni Steentoft).

1.17 Lægemiddelkoncentrationer i fuldblod udtaget med forskellige tidsintervaller fra lig (Karen Worm, Hanne Christensen, Birgitte Kringsholm, Anni Steentoft).

## 2. Alkoholsektionen

Alkoholsektionen arbejder fortsat med udvikling af analysemetoder for undersøgelse af flygtige stoffer i blod og andet biologisk materiale.

2.1 Fortsatte undersøgelser over ændringer af alkoholkoncentrationen i blodet efter dødens indtræden, herunder især undersøgelser over sammenhængen mellem ændringen i blodets tørstofindhold og ændringen i blodalkoholkoncentrationen. Ligeledes forsøges at finde en sammenhæng mellem dannelse af andre flygtige stoffer i blodet ved forrådnelse og ændringen i blodets alkoholkoncentration (S. Felby, E. Nielsen).

2.2 Undersøgelse over afgivelse af silikonepolymere fra brystproteser til det omliggende væv (S. Felby).

2.3 Der er påbegyndt udvikling af metode til undersøgelse af blod for indhold af ledsagestoffer fra forskellige

alkoholholdige drikkevarer. Rådighed over sådanne metoder vil muliggøre, såvel undersøgelser af ledsagestofferne skæbne i organismen, som i den retsmedicinske hverdag til afgørelse af hvilken art spiritus, der er indtaget (S. Felby).

## 3. Narkotikasektionen

3.1 I narkotikasektionen er automatiske kapillargaskromatografiske metoder til analyse af heroin, morfin og fyldstoffer stadig under udvikling (S. Felby, E. Nielsen).

3.2 Udvikling af kapillargasmetode til kokain (S. Feldby, E. Nielsen).

3.3 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 gennemprøvning af analysemetoder til bestemmelse af metaller i fuldblod og andet biologisk materiale ved dødelig forgiftning og for litium i små mængder i blod udtaget fra trafikanter. Sektionen fortsætter desuden samarbejdet med at udvikle utraditionelle metoder, herunder bestemmelse af genuine, biogene fenylaminer og deres nekrogene omdannelsesprodukter i hjernevæv til en mulig fremtidig bestemmelse af dødsårsåge (B. Kæmpe).

4.2 Institutet samarbejder med de retskemiske laboratorier i Århus og Odense for at standardisere analysemetoder og analysestatistikker samt centralisere analyse af gifte, der forekommer sjældent eller kræver særligt kostbart apparatur (B. Kæmpe, K. Worm).

## Anden virksomhed:

Søren Felby har været teknisk rådgiver med hensyn til anvendelse af alkometre for rådet for trafiksikkerhedsforsknings projekt vedrørende undersøgelse af hyppigheden af forekomsten af spirituspåvirkede bilister i trafikken.

Søren Felby er medlem af rigspolitichefens arbejdsgruppe vedrørende apparatur til måling af alkoholkoncentrationen i udåndingsluft.

Bent Kæmpe har fortsat været sagkyndig under retslægerrådet og dansk delegeret i ekspertgruppe under EF for samordning af retstoksikologiske analysemetoder.

Anni Steentoft er formand for en ekspertgruppe under NAD vedrørende narkotika i Norden.

## Gæster og rejser:

Institutet har leveret bidrag til følgende kongresser m.v.:

The International Association of Forensic Toxicology



logists 24th international meeting i Banff, Canada. Nordisk retskemiker kollokvium i Sabro ved Århus.

#### Undervisning:

Ud over den obligatoriske studenterundervisning var retager instituttet på politiskolen narkotikakursus I og II samt undervisning for kriminalassistenter og politifuldmægtige i retskemi.

#### Publikationer:

Christensen, H., Steentoft, A.: Forensic chemistry on "post-mortem" material from fire victims. Proceedings of the 23rd International Meeting August 24.-27., 1986 Ghent, Belgium, B. Heyndrickx (ed.), s. 203-211, Belgien 1987.

-, Steentoft, A., Worm, K.: Drug Concentrations in Autopsy Material after Death by Injection. Reports on Forensic Toxicology. Proceedings of the 22nd International Meeting August 25.-30., 1985 Rigi Kaltbad, Switzerland, H. Brandenberger, R. Brandenberger (eds), s. 261-72, Schweiz 1987.

Hée, P., Sørensen, S.S., Bock, J.E., Fernandes, A., Steentoft, A.: Intrathecal administration of morphine for the relief of pains in labour and estimation of maternal and fetal plasma concentration of morphine. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 25, T. K. A. B. Eskes (ed.), s. 195-201, Amsterdam 1987.

Kæmpe, B., Thomsen, J.L.: Aluminium in organs from person exposed for an aluminium-bomb. Pro-

ceedings of the 23rd International Meeting August, 24-27. 1986 Ghent, Belgium, B. Heyndrickx (ed.), s. 314-21, Belgien 1987.

-, Arends, B.: Sagkyndige under Retslægerådet. Farmaceutisk Tidende Årg. 97, nr. 19, s. 406, København 1987.

Lomholt, B.E., Toft, J.M.: The effect of pH on silver staining of nucleolus organizer regions. Stain Technology Vol. 62, No. 2, s. 101-05, USA 1987.

Steentoft, A.: Confirmation of Heroin Intake by Determination of 6-monoacetylmorphine in Urine Samples. Reports on Forensic Toxicology. Proceedings of the 22nd International Meeting August 25.-30., 1985 Rigi Kaltbad, Switzerland, H. Brandenberger, R. Brandenberger (eds), s. 245-53, Schweiz 1987.

Worm, K., Steentoft, A.: Maprotiline intoxications. Proceedings of the 23rd International Meeting August 24.-27., 1986 Ghent, Belgium, B. Heyndrickx (ed.), s. 153-62, Belgien 1987.

-, Screening Materials for Basic Compounds. Report on Forensic Toxicology. Proceedings of the 22nd International Meeting August 25.-30., 1985 Rigi Kaltbad, Switzerland, H. Brandenberger, R. Brandenberger (eds), s. 171-81, Schweiz 1987.

-, Steentoft, A., Christensen, H.: Dødelige forgiftninger med cykliske antidepressiva. Ugeskrift for Læger 149, s. 3568-70, Danmark 1987.

Bent Kæmpe



## Eksperimentelle områder

### 1. Institut for eksperimentel Immunologi

#### Historie:

Instituttets historie blev kort beskrevet i Årbog 1983.

I Årbog 1986 berettes om reallokeringen af lektor O. Werdelin til instituttet og om aftalen med Det naturvidenskabelige Fakultet, ifølge hvilken lektoren i immunologi, B. Rubin, blev overflyttet til Institut for eksperimentel Immunologi, omend han dog fortsat hører ind under Det naturvidenskabelige Fakultet.

Instituttet fik i 1987 fordoblet sit laboratorie- og kontorareal. Dette skete ved en overtagelse af 3. etage i institutbygningen samt arealer på 4. etage. Arealerne er blevet malet og istandsat. Lektor Ole Werdelin og medarbejdere flyttede ind i vestlige ende af 3. etage primo april, og lektor Bent Rubin og medarbejdere flyttede ind i den østlige ende af 3. etage primo august. For midler stillet til rådighed af Det lægevidenskabelige Forskningsråd er indrettet en ny musestald, i hvilken huses og avles 20 indavlede musestammer.

#### Stab:

VIP: Antal årsværk: 9.

Professor: M. Simonsen.

Lektorer: O. Werdelin, B. Rubin.

Rekrutteringsadjunkter: J. Schøller, K. Skjødt.

Stipendiater: S. Mouritsen, B. Laub Petersen, J. Salomonsen, S. Verland.

Gæsteforsker: Wang Jin.

Specialestuderende: Jan W. Rasmussen, Majken Arnulf, Lisbeth B. Møller, Rolf Andersen, Susanne Sparholt, Suzanne Møller, Benny Winther, Birgitte G. Nielsen, Niels Lorentsen, Anne M. Wegener, Jan K. Andersen, Cecilie Boysen.

TAP: Antal årsværk: 4,28.

H. Andersen, K. Holm, B. Nielsen, Sussie Schreiber, Birgit Rumler.

#### Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsvirksomhed er fremdeles koncentreret om udviklingen, strukturen og funktionen af de stærke vævstypemolekyler også kaldet MHC («major histocompatibility complex») molekylerne. I overensstemmelse hermed studerer vi MHC molekylerne hos fisk, fugle og pattedyr. MHC molekylerne blev oprindeligt opdaget p.g.a. deres evne til at forårsage afstødning af transplantater, men de sidste 20 års forskning har vist, at de tillige regulerer en række basale funktioner i immunsystemet, såsom evnen til at give et immunrespons mod et givet antigen, evnen til at nedkæmpe infektioner med visse virus og chancen for at udvikle autoimmun sygdom. Det er imidlertid

efterhånden blevet klart, at MHC molekylerne tillige regulerer vigtige funktioner uden for immunsystemet. Her kan nævnes cellers evne til at optage insulin og mus' valg af parringspartnere.

Foruden denne pleiomorfi med hensyn til funktion udmærker MHC kompleksets gener sig ved at være de mest polymorfe af alle kendte gensystemer. To nylige gennembrud i MHC forskningen, nemlig opdagelsen af, at MHC molekylerne fungerer som primitive receptorer for fragmenter af proteinantigener og klarlæggelsen af MHC molekylernes tre-dimensionale struktur, anviser nye veje for udforskningen af dette molekylære system.

Instituttet er blevet medlem af to bioteknologiske centre. Det kan forudses, at der med aflønning fra de bioteknologiske bevillinger vil blive ansat 1 seniorforsker og 4 yngre kandidater (licentiatstuderende) for en periode på 3 år.

#### Biotechnologisk Center for Fiskebiologi

I december 1987 blev der undertegnet aftale mellem Undervisningsministeriet og Danmarks Fiskeri- og Havundersøgelser (DFH) om oprettelse af et Bioteknologisk Center for Fiskebiologi. Aftaleperioden er fra 1. oktober 1987 til 31. december 1990. Morten Simonsen og medarbejdere indgår som delcenter i ovennævnte bioteknologiske center sammen med Danmarks Fiskeri- og Havundersøgelser, Charlottenlund Slot (der som bevillingshaver er den økonomiske ansvarlige institution); Statens Seruminstitut; Statens veterinære Serumlaboratorium, Århus; Teknologirådets Gensplejningsgruppe, DTH; Odense Universitet; Forsøgsdambruget, Brøns.

De videnskabelige aktiviteter i Bioteknologisk Center for Fiskebiologi ledes og koordineres af en Styringsgruppe bestående af: Afdelingsleder Steen G. Bruun (DFH); Afdelingsleder Claus Christiansen (DTH); Dambrugskonsulent Viggo Hørlyck (Forsøgsdambruget); Forsøgsleder P.E. Vestergaard Jørgensen (SVS); Overlæge Claus Koch (SSI); Lektor Lis Olsen Larsen (KU); Professor Morten Simonsen (KU). Sidstnævnte er udpeget til centerleder og formand for Styringsgruppen. Claus Koch er gruppens sekretær, og Steen G. Bruun repræsenterer den bevillingshavende institution (DFH).

Instituttets deltagelse i dette center har som videnskabeligt hovedformål at beskrive og karakterisere MHC hos regnbueørred.

#### Biotechnologisk Center »Immunologi i Sygdomsforebyggelse og Sygdomsbekæmpelse«

I december 1987 blev der undertegnet aftale mellem Undervisningsministeriet og Rigshospitalet om et Bioteknologisk Center for Immunologi. Aftaleperioden er fra 1. januar 1988 til 31. december 1990. Ole Werdelin og Bent Rubin samt deres medarbejdere indgår i dette center, der omfatter instituttet, en række



afdelinger under Rigshospitalet, Hagedorn Forskningslaboratorium og Allergologisk Laboratorium.

En styringsgruppe på 8 medlemmer med forskningsprofessor Klaus Bendtzen som leder vil lede og koordinere arbejdet.

Af de nedenfor beskrevne projekter vil »Den biologiske betydning af bindingen mellem klasse II MC molekyler og antigener« og »Immunitet mod T celle receptorer kan yde beskyttelse mod T celle tumorer« komme til at indgå i dette centers virksomhed.

### *1. Molekylærbiologiske undersøgelser af vævstyper hos høns*

Det genetiske kompleks af stærke vævstyper betegnes i den internationalt anvendte sprogbrug som MHC (Major Histocompatibility Complex), og omfatter hos pattedyr 2 genfamilier kaldet klasse I og klasse II.

MHC hos hønen omfatter i hvert fald forskellige og meget polymorfe klasser af genprodukter, nemlig klasse I, kaldet B-F molekylerne, der er associeret med beta2-mikroglobulin, og klasse II, kaldet B-L molekylerne. Begge sæt af molekyler ligner i henseende til struktur og vævsfordeling de tilsvarende molekyler hos pattedyrene. Endelig er der en for hønen indtil videre unik klasse af membranmolekyler, der udtrykkes på de røde blodlegemer, og hvis funktion ikke kendes. Dette system af molekyler kaldes B-G eller hønsens MHC klasse IV molekyler.

Ved hjælp af monoklonale antistoffer, som vi har produceret mod disse tre slags MHC genprodukter, har det været muligt at oprense de antigene membranmolekyler. Formålet har især været dels at foretage en grundig biokemisk karakterisering af disse og dels at anvende de oprensede molekyler til fremstilling af polyklonale kanin antistoffer til brug ved biokemisk analyse og til screening af genbiblioteker (S. B. Møller, J. W. Rasmussen, J. Salomonsen, K. Skjødt).

### *2. Proteinkemiske undersøgelser*

Biokemisk er det lykkedes at opnå den fulde aminosyresekvens af både hønsens og kalkunens beta2-mikroglobulin molekyler. Desuden er N-terminal sekventering af klasse I molekylets tunge kæde blevet udført, således at vi nu kender de 30 N-terminale aminosyrer. Foruden disse resultater med primærstrukturen, er der inden for de sidste 2 år blevet foretaget biokemisk karakterisering af hønsens 3 slags genprodukter med hensyn til antal, størrelse, glycosylering og ontogenese. Aminosyre-sekventering af klasse II og klasse IV molekylerne er endnu ikke foretaget (L. B. Møller, J. W. Rasmussen, J. Salomonsen, K. Skjødt, K. Welinder).

### *3. Genteknologiske undersøgelser*

Hovedindsatsen i udforskningen af hønsens MHC har i 1987 været lagt på anvendelsen af genteknologiske metoder. Således er c-DNA biblioteker fra både knog-

lemarv og milt fra anæmiske høns blevet fremstillet. Grunden til at gøre hønsene anæmiske var ønsket om, ud over de klassiske MHC gener (klasse I, klasse II samt beta2-mikroglobulin) også at få fat i generne for det ovennævnte B-G molekyle, hvad der nødvendigvis gør mRNA fra de røde cellers forstadier. Disse biblioteker, indsat i ekspressionsvektoren lamda gtl, er i første omgang blevet screenet med en blanding af de monoklonale anti høns MHC antistoffer. Dette har voldt store problemer, idet det viste sig, at de kloner, der havde reaktivitet med de førnævnte monoklonale antistoffer, ikke havde noget med MHC at gøre.

Strategien blev derfor lagt om, således at der i stedet blev screenet med polyklonale kanin antistoffer. Disse antistoffer blev fremstillet ved at immunisere kaniner med højt oprenset antigen, der udover affinitetsoprensning på monoklonale antistofsøjler tillige var igennem en række fysisk/kemiske oprensningstrin. Dette har resulteret i en række særdeles gode antisera, der i Western-blot reagerer meget specifikt. På nuværende tidspunkt er c-DNA bibliotekerne blevet screenet med antistoffer rettet mod det ovennævnte B-G molekyle, samt mod den tunge kæde af klasse I molekylet. Herved er en række kloner blevet fundet, som potentielt indeholder de søgte gener eller fragmenter deraf. For yderligere at sikre, at de positive kloner virkelig var kandidater for MHC gener er de enkelte positive kloner blevet vokset op til høj tæthed, fikseret på nitrocellulose, og derefter inkuberet med de relevante polyklonale antistoffer. Disse antistoffer er derefter blevet elueret ved lavt pH, og deres reaktivitet er dernæst blevet undersøgt i Western-blot.

Flere kloner har ved denne metode fået bekræftet deres specificitet mod B-G, og mindst en mod klasse I. Begyndende sekventering og restriktions mapning af 9 B-G kloner og af 1 klasse I klon har som resultat givet, at vi nu med sikkerhed har en klasse I klon. Denne koder for samme aminosyresekvens som er opnået ved N-terminal aminosyresekventering og er sandsynligvis af fuld længde. Desuden har vi 6 forskellige B-G kloner, der alle har åbne læserammer. For at vise, at disse 6 kloner virkelig er B-G kloner (det har indtil nu været umuligt at opnå aminosyresekvens på grund af N-terminal blokering af B-G) er Southern-hybridisering nyligt blevet foretaget med prober fra 2 af B-G klonerne samt som kontrol med ovennævnte klasse I klon over for genomisk DNA fra høns af forskellige vævstyper. På nuværende tidspunkt er der foretaget Southern-hybridisering med et udvalg af 12 forskellige hønsestammer, der både repræsenterer forskellige vævstyper på samme baggrund og identiske vævstyper på forskellig baggrund samt endelig rekombinante vævstyper, der adskiller B-G fra klasse I og klasse II. Disse forskellige hønsestammers DNA er blevet skåret med en række forskellige restriktionszymer. Resultatet af hybridisering med de 2 radioaktivt mærkede B-G prober har været, at samtlige restriktionszymer



gav forskellige båndmønstre med de forskellige B-G vævstyper.

Efter således at have fået bekræftet, at vi virkelig har med MHC koblete kloner at gøre, er vi gået igang med at sekventere og undersøge samtlige forskellige B-G kloner, der udviser MHC kobling. Dette arbejde er kun i sin begyndelse, men det har allerede vist en overraskende stor forskel mellem de forskellige kloner. Vores nuværende overvejelser går i retning af, at vi måske har at gøre med en helt ny genfamilie, idet der i de gængse data genbanker ikke er fundet homologi med kendte gener.

Hvad angår de andre MHC gener, er vi i øjeblikket ved at sekventere hele klasse I (B-F) klonen. Southern blot med denne klon som probe tyder foreløbig på langt færre kopier i genomet, end hvad der kendes fra pattedyr. Desuden har vi kun med et enkelt restriktionsenzym foreløbig kunnet afsløre polymorfi af B-F generne. Dette uagtet, at B-F i serologiske analyser er fundet at være lige så polymorft som B-G.

Med hensyn til genet for beta2-mikroglobulin, der indgår som den lette kæde i B-F molekylet, har vi isoleret dette fra c-DNA biblioteket ved hjælp af syntetiske prober, lavet ud fra den aminosyresekvens vi havde fundet ved sekventering af hønse beta2-mikroglobulin. En isoleret klon omfatter hele den kodende del af beta2-mikroglobulin hos hønen. Vi er nu i gang med tillige at undersøge den genomiske struktur.

Desuden er det lykkedes at finde kloner for beta-kæden af klasse II molekylet ved hjælp af en krydsreagerende human probe fra Uppsala. De fundne kloner er ved hjælp af RFLP analyse fundet at følge det serologisk kendte MHC-mønster. Sekventering af disse kloner er på nært forestående.

Endelig er screening af knoglemarvsbibliotekerne med polyklonale antistoffer rettet mod komplement-faktorerne faktor B og C3 lige blevet startet og har allerede givet adskillige sandsynlige kandidater for faktor B.

Det er naturligvis hensigten også at undersøge de klonede geners praktiske anvendelighed i vævstypning af høns ved at anvende dem som mærkede prober for den polymorfi i genomisk DNA, der kan afsløres ved hjælp af restriktionszymer (RFLP). Dette vil først og fremmest blive udført som led i vort mangeårige samarbejde med Statens Husdyrbrugsforsøg (R. Andersen, M. Arnulf, L. B. Møller, B. G. Nielsen, J. W. Rasmussen, J. Salomonsen, M. Simonsen, K. Skjødt. Samarbejdspartnere: J. Kaufmann, Basel Institute for Immunology, J. Engberg, Panum Institut, P. Sørensen, Statens Husdyrbrugsforsøg).

#### *4. Immunitet mod T celle receptorer kan yde beskyttelse mod T celle tumorer*

Formålet med projektet er at undersøge, om man kan udnytte immunitet mod klonotypiske eller allotypiske determinanter på T celle antigen-receptorer (Tcr)

som beskyttelse mod T celle tumorer. En sådan undersøgelse har betydning for forståelsen af det forhold, at man hos musen har observeret og isoleret meget få T celle lymfomer, som repræsenterer modne perifere T lymfocytter. Hvis det immunologiske »network« opererer også på T celle-niveau, så burde der eksistere både cellulær og humoral immunitet mod antigene determinanter på Tcr. Det er muligvis denne »medfødte« immunitet, som er årsagen til det lave antal muse T cellelymfomer. Hvis denne antagelse er korrekt, burde det være relativt simpelt at manipulere dette immunologiske network i retning af øget immunitet mod Tcr. En nærmere karakterisering af det immunologiske forvarssystem mod T-celle-lymfomer er derfor af stor betydning, ikke mindst på grund af de muligheder, som derved kan ligge i bedre behandling af patienter med T-celle-lymfomer.

T celle-lymfomer er opnået i vort laboratorium fra antigen-specifikke T celle-linier ved »spontan« transformation in vitro. Det transformerende agens er endnu ukendt, men det synes tilstede i supernatanter fra de isolerede tumorer. I samarbejde med Dr. Daniel Birenbaum, Marseille, undersøger vi for tiden, om T lymfom cellerne indeholder oncogen-ækvivalent mRNA.

Nogle af T celle-tumorerne er kloneret og gjort HAT-sensitive. Alle disse T celle tumor kloner er af hjælper T celle-fænotype: Thy-1<sup>+</sup>, CD-4<sup>+</sup>, Lyt-1<sup>+</sup>, CD-8<sup>-</sup>, Ig<sup>-</sup> og Ia<sup>-</sup>. De synes imidlertid at være forskellige, idet de producerer interleukiner og inducerer delvis ikke-krydsreagerende protektions-immunitet.

Udvalgte T celle lymfom-kloner er undersøgt for udtryk af Tcr. Den indtil nu bedst undersøgte T-lymfom klon, L12R4 samt klon L12R5 og T lymfom-populationerne 59.F1, 59.B6 og 59.CBA har alle rearrangerede Tcr beta-gener, og de indeholder alle Tcr-alfa gen mRNA. Desuden producerer L12R4 og 59.CBA store mængder af gamma-IFN.

L12R4 celler vokser progressivt i syngene mus; ved injektion af fra 10<sup>2</sup> til 10<sup>6</sup> tumor celler dør værtsmuse- ne efter 13-35 dage. Hvis de syngene værtsmus imidlertid præimmuniseres med mitomycin-C behandlede L12R4 celler, er overlevelse komplet selv efter injektion af 10<sup>6</sup> levende L12R4 celler. Den inducerede immunitet er specifik for L12R4 cellerne, idet andre T celle-lymfomer (E1-4 eller RBL-5) af samme H-2 haplotype som L12R4 gror progressivt i de immuniserede mus. Antiser fra præimmuniserede syngene mus, som har afstødt levende L12R4 celler, synes at indeholde antistoffer, som immunopræcipiterer Tcr-liggende molekyler med MW = 85.000 og 44.000-41.000 ved henholdsvis ikke-reducerende og reducerende undersøgelsesbetingelser.

Vor gruppe undersøger følgende parametre:

1) Skyldes den klon-specifikke immunitet overfor T celle-lymfomerne klon-specifikke antistoffer eller T celle-immunitet? Hvis det skyldes T celle-immunitet,



er det da Th kloner og/eller Tc kloner, som er ansvarlige for dette respons. 2) Er den klon-specifikke immunitet forårsaget af klonotypiske determinanter på T celle-lymfomerne Tcr? 3) Kan man inducere immunitet mod T celle-lymfomer ved præimmunisering med klonotypiske eller allotypiske Tcr-præparationer, eller med syntetiske peptider, som repræsenterer allotypiske determinanter? (Bent Rubin, Jan Kuhlman, Anne Marie Wegener, Jørgen Schøller).

#### 5. Molekylær biologiske undersøgelser over MHC og T celle receptor molekylers betydning for induktion af autoimmune sygdomme

Udvikling af autoimmune sygdomme skyldes en fejl i reguleringen af autoreaktive T celler. Cand. scient. Jørgen Schøller og medarbejdere undersøger gen-strukturen af 1) MHC molekyler involveret i insulin-afhængig diabetes mellitus hos rotter samt 2) T celle receptor molekyler fra autoreaktive T celler samt fra de T celler, som regulerer de autoreaktive T cellers funktion (i en T celle tumor model og i en diabetes mellitus model) (Jørgen Schøller, Bent Rubin).

#### 6. Den biologiske betydning af bindingen mellem klasse II MHC molekyler og antigener

Arbejdshypotesen er, at MHC klasse II molekylerne fungerer som primitive receptorer for antigener og beskytter bundet antigen imod proteolytisk nedspaltning. Kandidatstipendiat, cand.med. Søren Mouritsen fremstiller store mængder af klasse II 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 af Ia molekyler.

I en særskilt forsøgsrække er Berzofskys amphipathihypotese blevet undersøgt eksperimentelt. Vi har fremstillet forskellige peptider ud fra de samme 15 aminosyrer. Det ene er maksimalt amphipatisk og alfa-helicisk. De to andre er non-amphipatiske og non-heliciske. I de muestammer, som vi til nu har afprøvet, er kun det første peptid immunogent (Søren Mouritsen, Ole Werdelin).

#### 7. Den positive allogene effekt

Den positive allogene effekt er det fænomen, at der i kulturer indeholdende B lymfocytter og makrofager af een MHC klasse II type og T lymfocytter af en anden opstår langt flere antistofdannende celler imod færebloodlegemer (som også skal være til stede) end i kombinationer af celler med samme MHC klasse II type. Det er tidligere lykkedes os at vise, at der i sådanne kulturer produceres autoantistoffer mod dobbeltstregen DNA og et T lymfocytoverflade antigen og muligvis imod museinsulin. Vi har tillige vist, at der produceres antistoffer mod musens røde bloodlegemer.

Dette bekræfter vor arbejdshypotese, som er, at der i sådanne kulturer sker et brud på den normale autotolerans, hvilket bekræfter vor arbejdshypotese (Lisa Helmer Nielsen, Søren Mouritsen, Ole Werdelin).

#### 8. 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). Det lykkedes ikke helt i løbet af 1987 at fremstille antigen-specifikke celleinteraktioner ved anvendelse af celler fra mus, som skulle anvendes af hensyn til markøranalysen. Projektet, som blev udført af en specialstuderende hvis tid løber ud, blev lagt på hylden (Benny Winther, Ole Werdelin).

#### 9. Cancer og immunresponsgener

Formålet med dette projekt er at opklare om spontane og kemisk carcinogen-inducerede tumorer, der opstår i »nøgne« mus, d.v.s. T lymfocyt-defekte 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. Det 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. Mens vi afventer udviklingen af spontane tumorer hos gamle nøgne mus, har vi behandlet 40 mus med lave doser af carcinogenet methylcholantren. 7 mus har udviklet tumorer, der afventer transplantation, når de er vokset til passende størrelse (Bodil Laub Pedersen, Ole Werdelin).

#### 10. Naturen af alloreaktivitet

Vi har fremstillet flere hundrede alloreaktive T celle hybridomer. Disse er rettet imod cellelinien A20, som er transfekteret med genet for myelomproteinet lamda 2<sup>315</sup>. Vi ønsker at undersøge, om nogle af hybridomerne er specifikke for myelomproteinet. Dette vil blive gjort ved at teste hybridomerne mod A20 celler, som enten er, eller ikke er, transfekteret med genet for myelomproteinet. Projektet har til formål at undersøge, om alloreaktivitet involverer genkendelse af et peptid på målcellen (Bodil Laub Pedersen, Ole Werdelin).

#### Publikationer:

Andersson, L., Lundberg, C., Rask, L., Gissel-



- Nielsen, B., Simonsen, M.: Analysis of class II genes of the Chicken MHC (B) by use of human DNA probes. *Immunogenetics* 26, s. 79-84, Berlin 1987.
- Crone, M., Simonsen, M.: Avian Major Histocompatibility Complex. *Avian Immunology: Basis and Practice. Volume II*, Auli Toivanen, Paavo Toivanen, s. 25-41, Boca Raton, Florida 1987.
- Kaastруп, P., Hørlyck, V.: Development of a simple method to optimize the conditions for producing gynogenetic offspring, using albino rainbow trout, *Salmo gairdneri* Richardson, females as an indicator for gynogenesis. *J. Fish Biol.* 31 (Supp. A), s. 29-33, England 1987.
- Lernmark, Å., Leslie, R.G.Q., Werdelin, O.: Mechanisms of clearance and processing of protein molecules. *Immunology Today* Vol. 8, No. 12, s. 353-56, Cambridge 1987.
- Salomonsen, J., Skjødt, K., Crone, M., Simonsen, M.: The chicken erythrocyte-specific MHC antigen. Characterization and purification of the B-G antigen by monoclonal antibodies. *Immunogenetics* 25, s. 373-82, Berlin 1987.
- Simonsen, M.: Anders Jahre's medicinske pris 1986. *Medicinsk Forum* 2, s. 49-52, København 1987.
- : Immunobiology and Immunogenetics Synopsis. *Transplantation Proceedings* Vol. XIX, No. 1, s. 2765-69, Stratton 1987.
- Werdelin, O.: T cells recognize antigen alone and not MHC molecules. *Immunology Today* Vol. 8, No. 3, s. 80-84, Cambridge 1987.
- : T cells recognize antigen alone and not MHC molecules. *Immunology Today* Vol. 8, Nos. 7-8, s. 202-03, Cambridge 1987.

Ole Werdelin

## 2. Institut for eksperimentel kirurgisk Forskning

### Historie:

Der har helt fra begyndelsen af dette århundrede været fremsat tanker om at oprette et laboratorium for eksperimentel kirurgi. Således i 1913 blev det foreslået oprettet i forbindelse med professoratet i operativ kirurgi, men sagen nød ikke fremme i fakultetet. Eksperimentel kirurgisk forskning var således henvist til at foregå på universitetets eksisterende institutter og på de enkelte hospitaler.

Først med Danske Forsikringsselskabers Fond af 1952's tilbud om at finansiere opførelsen af en bygning til at huse et institut for eksperimentel medicinsk og kirurgisk forskning mod, at staten indvilligede i at stille grund til rådighed og at påtage sig udgifterne ved drift og aflønning af personale, var vejen banet for op-

rettelsen af et eksperimentelt kirurgisk forskningsinstitut. Tilbudet blev accepteret, og i foråret 1957 stod bygningen på Nørre Alle 71 færdig til officiel indvielse.

Institut for eksperimentel kirurgisk Forskning fik til huse på 1. sal og rådighed over værksteds- og staldfaciliteter i de tilhørende annexbygninger. Til dets leder udnævntes Dr.med. H. H. Wandal (1956-1983).

I december 1986 flyttede instituttet fra Nørre Alle 71 til Panum Institutet. Det får rådighed over kontor-, laboratorier-, værksteds- og operationsfaciliteter i bygning 16 og tilstødende dele af bygning 10 og 12.

Instituttets formål var foruden at drive selvstændig forskning at bistå og samarbejde med kirurgiske afdelinger tilknyttet fakultetet med eksperimentelle undersøgelser på dyr. I instituttets første år var thorax- og transplantationskirurgiske emner dominerende. I de senere år har gastroenterologiske, kardiovaskulære, koagulationsfysiologiske, mikrokirurgiske, ortopædkirurgiske undersøgelser og eksperimenter haft en central plads i instituttets forskning.

### Stab:

VIP: Antal årsværk: 3.

Lektorer: H. P. Olesen, E. Sjøtoft, U. Sivertsen Weis-Fogh.

Licentiatstuderende: E. Schroeder.

TAP: Antal årsværk: 6,5.

P. Friis, T. Grønbek, T. Linvald, I. Mundberg, J. Smith, K. Wagner, T. Wandall. 1 laborantelev.

### Forskningsvirksomhed:

#### 1. Vævslim fremstillet ud fra små mængder af blod tappet fra recipienten selv

En tokomponent vævslim, hvor den ene komponent er en koncentreret human fibrinogen opløsning, og den anden er en thrombinopløsning indeholdende  $Ca^{2+}$ , er efterhånden alment kendt og vinder større og større indpas indenfor kirurgien.

I det kommercielt fremstillede vævslim er fibrinogenet separeret fra plasma samlet fra mange forskellige donorer, og risikoen for virus infektioner og for immunologiske reaktioner vil altid være til stede. En ml færdig vævslim indeholder ca. 40 mg fibrinogen, og da normalt humant plasma indeholder fra 2 til 5 mg/mL vil fibrinogenindholdet i 50 mL blod være nok til fremstilling af 1 til 3 mL vævslim. De fleste patienter har således rigeligt fibrinogen til fremstilling af vævslim til eget brug, og ved at fremstille fibrinogenet fra patientens eget blod elimineres de overfor omtalte risici.

#### 1.1 En metode til simpel og hurtig fremstilling af fibrinogen ud fra små mængder blod er udviklet

Ved fremstillingsprocessen fælder fibrinogenet ud fra plasma, ved tilsætning af ethanol efterfulgt af incubering ved 0°C. Bundfaldet der – foruden fibrinogen –



består af koagulationsfaktor XIII, der har betydning for stabiliteten af selve fibrinkoaglet, og fibronectin, der fremmer fibroblast væksten opløses i ethanolfrit plasma.

Til sammenligning med ethanolfældning er udført forsøg med ammoniumsulfat-fældning og cryoprecipitering, metoder der andre steder anvendes til separering af fibrinogen til anvendelse i vævslim. Ved ammoniumsulfat-fældning kan nedkøling til 0°C undgås, og processen bliver dermed nemmere og hurtigere at udføre. Ved cryoprecipitering skal plasmaet nedkøles til -20°C, hvorefter det optøes ved 0°C. Dette medfører at fremstillingsprocessen bliver langsommelig, og at blodet skal tappes fra patienten senest dagen før operationen. Cryoprecipitering har dog den fordel, at der ikke tilsættes kemikalier til plasmaet, men på grund af den langsomme fremstillingsmåde og det ringe udbytte, ca. 35% af plasmafibrinogenet fældes, vil metoden være uegnet til kirurgisk brug. Ammoniumsulfatfældningen er hurtig, men det færdige produkt indeholder ca. 0,6 M ammoniumsulfat hvilket resulterer i en ufysiologisk høj jonstyrke i fibrinkoaglet. Udbyttet ved fældningen er ca. 50%. Ethanolfældningen giver et udbytte på ca. 80%, er relativt hurtig – det færdige produkt kan leveres til kirurgerne indenfor en time efter blodtapningen – og den mængde ethanol der bliver tilbage efter fældningen forsvinder hurtigt ved anvendelsen (U. S. Weis-Fogh).

### *1.2 Vurdering af autologt fremstillet fibrinklæber til reanastomose af tuba uterina på kaniner*

Tidligere forsøg med reanastomosering af kanintuba med autologt fremstillet vævslim gav en høj graviditetsfrekvens, sammenlignet med konventionel mikrosuturering. Adhærencedannelsen sås i 23% af de konventionelt opererede anastomoser medens der ikke observeredes adhærencer ved anvendelsen af autologt vævslim. Til histologisk vurdering af helingsprocessen, blev et antal kaniner opererede og aflivet efter 2 og 8 timer, 1, 3, 7, 14, 21 og 28 døgn. De foreløbige resultater viser et klart bedre helingsforløb ved anvendelsen af autologt vævslim (U. S. Weis-Fogh, ovl. E. Schroeder, Luftværnsgruppen, Flyvestation Skalsstrup, ovl. H. Pedersen, Frederiksberg Hospital, H. P. Olesen).

### *1.3 Vurdering af autologt fremstillet fibrinklæber's anvendelse i leverkirurgi*

Ved en på instituttet udviklet dyreekperimentelle model på gris indlægges permanente katetre bl.a. i v. Hepatica. En ca. 5 cm dyb gennemgående incision lægges fra kanten af en leverlap mod midten. Venerne lokaliseres og katetrene indlægges. Hæmostase og lukning af incisionen udføres ved hjælp af vævslimen. Ingen postoperative komplikationer observeres, og histologiske undersøgelser har vist fuldt tilfredsstillende heling (U. S. Weis-Fogh, H. P. Olesen).

### *1.4 Vurdering af autologt fremstillet fibrinklæber's anvendelse ved knogletransplantationer på gris*

Autologt knoglevæv transplanteres til udborede standardiserede kaviteter på basis mandibulae i hver side. Knoglevævet, der er udtaget fra grisens sternum, decortikeres og tilpasses kaviteterne. På den ene side anbringes transplantaterne ved hjælp af fibrinklæber, medens den anden side anvendes som kontrol, idet knoglevævet anbringes uden fibrinklæber (K. Daaugaaard, stud.lic.odont. S. Hillerup, lektor, Københavns Tandlægehøjskole, U. S. Weis-Fogh, H. P. Olesen).

### *2. 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 saturmaterialer og vævslim giver disse indgreb bedre muligheder. Eksperimentelle undersøgelser foretages på kaniner, som får reanastomoseret begge tubae. Fertilitetsprocenten efter indgrebet, ligesom pasageforholdene i tubae og adhærencedannelsen til tubacicatricerne 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. Sammenlignede eksperimentelle studier af den nye og konventionelle operationsteknik danner grundlag for et igangværende licentiatstudie ved instituttet (Ovl. E. Schroeder, Luftværnsgruppen, Flyvestation Skalsstrup, H. P. Olesen).

### *3. 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 cicatriceområdet. 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 klæbende anastomoser vurderes i forhold til konventionelt suturerede. Som parameter anvendes de kliniske observationer, det makroskopiske sektionsfund, herunder adhærencedannelsen, samt bursting-strength, breaking-strength og histologisk undersøgelse. De hidtil opnåede resultater har været så lovende, at klinisk anvendelse af princippet er under planlægning (Ovl. J. Kjærsgaard, I. reservel. A. Hjortrup, reservel. P. Nordkild, Bispebjerg Hosp., H. P. Olesen, E. Sjøtoft).



#### 4. Hæmodynamiske, elektrokardiografiske 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, elektrokardiografiske, kardiovaskulære og respiratoriske ændringer under akut, fremadskridende forgiftning med dextropropoxyphen. Desuden undersøges – hos grise med kredsløbssvigt – den behandlingsemæssige effekt af Dopamin, Prenalterol og Naloxone (Ovl. M. Bredgaard Sørensen, Kommunehospitalet, 1. reservelæge J. Strøm, KAS Glostrup, reservelæge S. Høgskilde og J. Wagner, Bispebjerg Hospital, H. P. Olesen, E. Sjøntoft).

#### 5. Kardiovaskulære og respiratoriske ændringer under anæstesi med pregnanolone

Pregnanolone er et anæstetisk aktivt steroid, som naturligt forekommer i den humane organisme. Det deltagers sandsynligvis i den normale regulation af hjerneaktiviteten gennem modulering af den inhibitoriske neurotransmitter GABA. Undersøgelser på dyr (mus, rotter og hunde) foretaget på instituttet i samarbejde med anæstesiafdelingen på Københavns Kommunehospital tyder på at pregnanolones anæstetiske egenskaber er ideelle sammenlignet med kendte anæstetika til intravenøs brug.

Aktuelt undersøges pregnanolones anæstetiske, kardiovaskulære, hæmatologiske og respiratoriske effekt på en ved instituttet udviklet dyreeksperimentel model (gris).

Ved et operativt indgreb på dyrene indlægges permanentkatetre til truncus pulmonalis (Swan-Ganz), venstre hjerteventrikel, aorta og central vene. Modellen gør det muligt at måle parametre til belysning af de nævnte forhold dels på vågne ustressede dyr, dels under den indledende anæstesi og dels under stigende anæstesidybde. Organblodflow følges under forløbet ved hjælp af radioaktive mikrosfærer der indsprøjtes i blodbanen (S. Høgskilde, P. Eliassen, M. Bredgaard Sørensen, KH., E. Sjøntoft, U. Sivertsen Weis-Fogh, H. P. Olesen).

#### 6. Undersøgelse af den hepatiske og perifere glukosemetabolisme

Til undersøgelse af bl.a. den insulinafhængige glukose-

seomsætning i henholdsvis lever og muskulatur er der ved instituttet udviklet en dyreeksperimentel model (gris), der gør det muligt at injicere og 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 perifere arterie og vene, i v. Portae og v. Hepatica samt anlæggelse af Gastrostomi.

Undersøgelserne af insulins virkning gennemføres ved hjælp af en dobbelt glucose tracer teknik og forsøg med endogent insulin har vist at modellen fungerer. Der er nylig opdaget en række nye insulinmolekyler med andre egenskaber end eksisterende insulinpræparater. Modellen vil blive anvendt til at undersøge virkningen af disse nye insuliner sammenlignet med virkningen af endogent og humant exogent insulin på den totale og hepatiske glucoseomsætning (cand.scient. Bente Tronier, NOVO Research Institute, H. P. Olesen, E. Sjøntoft).

#### 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 protesedelene. 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 overfalde, hvor fikseringen 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 ucementerede 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, ovl. J. Steen Jensen, 1. reservelæge E. Tøndevold, Rigshospitalet, H. P. Olesen).



### 8. Autologe knogletransplantaters indheling

I den orale rekonstruktionskirurgi, hvor knogletransplantater anvendes, er hurtigt revascularisering af disse afgørende for så vel den optimale indheling som re-modelleringsprocessen.

Med henblik på at undersøge revasculariserings-hastigheden af autolog donorknogle fra sternum til mandiblen, gennemføres en serie transplantationer med gris som forsøgsdyr. Der anvendes dels blokke og dels chips af spongøs knoglevæv, som overføres til standardiserede kaviteter i dyrets underkæbe. Desuden undersøges om fiksatoren af knogletransplantatet med autolog fibrin klæber er af betydning for vascularisering m.v.

Resultaterne vurderes gennem mikroangiografiske og histologiske undersøgelser (Stud.lic.odont. K. Daugaard, lektor S. Hillerup, Københavns Tandlægehøjskole, U. Sivertsen Weis-Fogh, H. P. Olesen).

### 9. Behandling af menisklæsioner

Total eller partiel fjernelse af menisken er stadig den hyppigste behandling ved menisklæsion, selv om stadig flere studier viser betydningen af meniskens tilstedeværelse, både af hensyn til knæleddets biomekanik og til på længere sigt at undgå degenerative ledforandringer. Heling af perifert beliggende læsioner i menisken må formodes at være mulig, da denne er velvasculariseret svarende til den perifere trediedel, hvorimod centrale læsioner ikke heler spontant på grund af svag eller ingen vaskularisation. Centralt beliggende menisklæsioner synes at kunne hele, såfremt de har kontakt med velvasculariseret væv som f.eks. ledkapselen.

Med kanin som forsøgsdyr gennemføres eksperimentel studie til belysning af de nævnte forhold. Dyrene får ved kirurgisk indgreb påført forskellige meniskincisioner. Heling og vaskulariseringen vurderes ved isotopscintigrafiske og histologiske undersøgelser (reservelæge A. Hede, Rigshospitalet, lektor E. Svalastoga, Den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole, H. P. Olesen).

### 10. 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 klinikkens 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 ny-

resten indopereret i nyrebækkenet på grise og dels at kortlægge eventuelle akutte og kroniske skader på nyrerne 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, Ovl. dr.med. J. Kvist Kristensen, RH, Prof. L. Bjørnø DTH, Institutleder A. Northeved Medicoteknisk Institut, Civ.ing. Gert Toftkjær, Ntech A/S, H. P. Olesen).

### Publikationer:

Abildgaard, U., Christensen, N., Sjøntoft, E.: Renal Vascular Adjustments to Partial Renal Venous Obstruction in Dog Kidney. Circulation Research Vol. 61, No. 2, s. 194-202, New York 1987.

Borgeskov, S., Balslev, E.: Anvendelse af fibrin klæber Tisseel i pacemakerlommer. Ugeskrift for Læger 16, s. 1059, København 1987.

Daugaard, G., Abildgaard, U., Larsen, S., Holstein-Rathlou, N.H., Amtorp, O., Olesen, H.P., Leyssac, P.P.: Functional and histopathological changes in dog kidneys after administration of cisplatin. Renal Physiology, Vol. 10, s. 54-64. Basel 1987.

Miskowiak, J., Burchart, F., Olesen, H.P.: Implantation of a pressure cuff around the subphrenic oesophagus. Br. J. Surg. Vol. 74, August, s. 683-84, England 1987.

Nordkild, P., Kjærgaard, J., Hjortrup, A., Sjøntoft, E.: The intraindividual variation in small intestinal strength in the pig. Scand. J. Lab. Anim. Sci. 4, 14. årg, s. 163-65, København 1987.

Pedersen, V.M., Olesen, H.P., Worning, A.M.: Acute appendicitis in the Rabbit. Acta Chir. Scand. 153, s. 603-05, Stockholm 1987.

Schroeder, E., Sørensen, S.S., Olesen, H.P.: Fibrin Sealant in Experimental Tubal Microsurgery. Int. J. Fertil 32 (3), s. 250-53, USA 1987.

Sjøntoft, E., Edmund, C.: In vivo determination of Young's Modulus for the Human Cornea. Bulletin of Mathematical Biology Vol. 49, No. 2, s. 217-232, England 1987.

H. P. Olesen

### 3. Institut for eksperimentel Medicin

#### Historie:

Det første laboratorium for eksperimentel medicin blev oprettet af professor Carl J. Salomonsen i begyn-



delsen 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 »Forsikringselskabernes Fond af 1952« for at styrke forskningen i 1955 donerede bygningen Institut for eksperimentel Medicin og Kirurgi, Nørre Alle 71 som rent forskningsinstitut til Københavns Universitet, som universitetet til gengæld forpligtede sig til at drive. Fra den officielle indvielse d. 25. april 1957 til februar 1987 havde Institut for eksperimentel Medicin til huse i denne bygning's 3. sal. Som instituttets første leder i perioden 1955-77 skabte Jens Bing skole og en tradition inden for den basale udforskning af reninsystemet og den eksperimentelle hypertension. Udforskningen af årsagerne til og følgerne af forhøjet blodtryk er fortsat instituttets hovedformål. I februar 1987 flyttede instituttet til Panum Institut, hvor det fik plads i et samlet areal i bygning 10, 5. sal.

#### Staf:

VIP: Antal årsværk: 5.

Lektorer: P. Christensen, O. Frederiksen, P. P. Leysac.

Forskeradjunkt: N.-H. Holstein-Rathlou.

Forskningsstipendiat: O. Skøtt.

TAP: Antal årsværk: 2.2.

Universitetsansatte, 1,5 fondslønnede laboranter, 1 laborantpraktikant: A. M. Brendle, I. Godfrey, Chr. Ravn, A. Salomonsson, B. Sørensen, C. Temdrup, 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 hypertensionssygdommen (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.

Nyrebevæts væsentligste arbejde er aktivt at tilbagereabsorbere det 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 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 kaningaldeblære 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

1.1.1 En sammenlignende undersøgelse over virkningerne af Naproxen og Sulindac på nyrefunktionen og den renale udskillelse af prostaglandiner hos patienter med kronisk glomerulær nyresygdom er afsluttet i samarbejde med A.-L. Kamper, Sv. Strandgaard (Nefrologisk afd. KAS Herlev) og U. G. Svendsen (afd. TA, Rigshospitalet) og et arbejde herom er publiceret (P. Christensen).

1.1.2 I samarbejde med E. Bjerregaard Pedersen (Århus Kommunehospital) er undersøgelser over prostaglandinudskillelsen i urinen hos patienter 1) før og efter nyretransplantation; 2) hos patienter med nefrotisk syndrom; og 3) hos patienter med tidlig levercirrhose afsluttede.

1.1.2.1 Resultaterne viste en øget udskillelse af prostaglandiner, som kunne tolkes som en kompensatorisk mekanisme for den reducerede nyremasse til opretholdelse af adækvat vandudskillelse (diuretisk effekt). Et arbejde herom er publiceret i år (P. Christensen, P. P. Leyssac).

1.1.2.2 Der er påvist en nedsat prostaglandinudskillelse ved nefrotisk syndrom, som kunne være medvirkende faktor for natrium- og vandretentionen og dermed ødemdannelsen hos disse patienter. Et manuskript herom er i trykken (P. Christensen, P. P. Leyssac).

1.1.2.3 Undersøgelserne viste, at responset på en vandbelastning var ændret ved levercirrhose idet prostaglandin-E2 udskillelsen var større, og vandudskillelsen mindre end normalt, og der kom ikke det normale fald i vasopressinkoncentrationen i plasma. Den større prostaglandin-E2 udskillelse (der afspejler nyrens dannelse af PGE2) kunne repræsentere et forsøg på at kompensere for en defekt i nyrens kapacitet for at eliminere en vandbelastning (diuretisk effekt). Et manuskript herom er i trykken (P. Christensen, P. P. Leyssac).

1.1.3.1 Der er lejlighedsvis foretaget bestemmelser af



prostaglandinudskillelsen på formodede Bartter patienter før og efter indomethacin-behandling som led i den diagnostiske udredning. En artikel herom er tidligere blevet publiceret (jvf. Årbog 1980) (P. Christensen).

1.1.3.2 En kasuistisk meddelelse om et tilfælde af Bartter's sygdom er i år indsendt til publikation (i samarbejde med H. Verder, Holbæk Sygehus, M. Damkjær Nielsen og J. Giese, Klinisk-fysiologisk afd., KAS Glostrup). Der meddeles sygdomsforløbet hos en 13-årig pige og den gavnlige effekt af behandling med angiotensin-konverterende enzyhmæmmer (captopril) over 12 måneder (P. Christensen).

1.1.4 Udviklingsarbejde i form af produktion og substrat til ultramicro-radioimmuno assay (RIA) af renin er fortsat. Tilsvarende er der gennemført en produktion og gennemprøvelse af nye antistoffer til RIA af PGE<sub>2</sub>, Thromboxan B<sub>2</sub>, og 6-keto-PGF-1-alfa (P. Christensen).

1.1.5 I samarbejde med Else K. Hoffmann og I. Lamberth, August Krogh Instituttet, er et studie over prostaglandin- og leucotrienproduktionen i Ehrlich ascites tumorceller afsluttet. Det viste at PGE<sub>2</sub>-produktionen falder under den volumenregulatoriske celledrumpning medens leucotrienproduktionen følger det modsatte mønster. En øgning af natrium permeabiliteten efter tilsætning af PGE<sub>2</sub> til hypotont svulmede celler resulterer i en hæmning af volumenreguleringen, medens omvendt tilsætning af leucotrien D<sub>4</sub> accelererer volumenreguleringen ved åbning af Kalium og Chlorid kanaler. Et manuskript herom er antaget til publikation i år (P. Christensen).

1.1.6 Nyere undersøgelser tyder på at pathogenesen af insulin-afhængig diabetes mellitus skyldes en HLA-(Major Histocompatibility Complex) associeret mekanisme specifikt for beta-cellerne i de Langerhanske øer. Monokinet interleukin-1 (hormonlignende peptid) er i picomolære koncentrationer selektivt cytotoxisk overfor pancreas' betaceller. Denne effekt forstærkes af et andet monokin TNF (Tumor Necrosis Factor). På denne baggrund og med muligheden for, at locus D i HLA-komplekset kan påvirke produktionen af monokiner, herunder PGE<sub>2</sub>, og dermed udviklingen af HLA-associerede autoimmune sygdomme, incl. insulin-afhængig diabetes mellitus, er der gennemført en undersøgelse over den mulige eksistens af interindividuelle forskelle i interleukin-1, TNF og PGE<sub>2</sub> produktionen i monocytter fra raske personer som svar på lave koncentrationer af endotoxin. Undersøgelsen viste udtalte interindividuelle forskelle og endvidere, at HLA-DR2 positive individer gav lave interleukin-1 svar. Den relativt lave risiko hos DR2-positive individer for at pådrage sig Type-1 (insulin-

afhængig) diabetes kunne være forbundet med dette fænomen. Et manuskript herom er indsendt til publikation i samarbejde med J. Mølvig og J. Nerup, Niels Steensens Hospital, samt L. Bæk m.fl., Statens Seruminstitut (P. Christensen).

1.1.7 I samarbejde med L. D. Wogensen, J. Mølvig, J. Nerup (Niels Steensens Hospital), P. Svendsen, M. Jensen (Hvidovre Hospital) og L. Bæk (Statens Seruminstitut) er der påbegyndt et projekt, hvis målsætning er 1) dels at etablere en immunologisk metode til kvantitering af interleukin-1 og TNF; 2) dels hos patienter med brandsår at undersøge en eventuel sammenhæng mellem prostaglandin, IL-1, TNF og endotoxæmi, samt det kliniske forløb, for dermed at afgøre om en monitorering af IL-1, TNF og/eller endotoxinæmi kunne have prognostisk værdi og være vejledende for behandlingen; 3) dels at undersøge om der er en sammenhæng mellem prostaglandin, IL-1, TNF og/eller endotoxæmi og udvikling af sekundær Type 1 diabetes hos disse patienter (P. Christensen).

## 1.2 Eksperimentelle og kliniske undersøgelser med lithium clearance-metoden over nyrens tubulære funktion

Baggrunden for undersøgelserne er omtalt nøjere i årbogen for 1979 og 1980. Resultaterne har vist at lithium udelukkende reabsorberes proximalt, og at lithium clearance-metoden giver mindst lige så korrekte og præcise resultater som mikropunktur-metoden, 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 forsøgdyr og patienter, hvilket ikke tidligere har været muligt.

Med denne metodologi undersøger vi nyre- og tubulusfunktionen hos forskellige patientkategorier og i dyreforsøg.

En serie undersøgelser i samarbejde med de kliniske afdelinger ved KAS, Glostrup (Sv. Strandgaard), KAS Gentofte (U. Abildgaard og O. Amtorp), Finsen Instituttet (G. Daugaard), og KAS Herlev (A.-L. Kamper) er dels afsluttet, dels videreført.

1.2.1 En eksperimentel undersøgelse på rotter over den akutte virkning af cisplatin med både lithium-metoden og micropunkturteknik er afsluttet i år i samarbejde med G. Daugaard. Resultaterne har vist, at cisplatin har samme akutte virkning på rotterne som tidligere vist på hunde med lithium-metoden. Resultatet validerer tolkningen af de tidligere undersøgelser på hunde, og antyder at andres afvigende fund på rotter med micropunkturteknik nok skyldes anvendelse af anden anæsthesi-metodik. Et manuskript herom er i trykken (P. P. Leyssac, N.-H. Holstein-Rathlou).



1.2.2.1 En undersøgelse over nyre- og tubulusfunktionen på patienter med levercirrhose er fortsat i år i samarbejde med G. Daugaard, U. Abildgaard og J. M. Henriksen (N.-H. Holstein-Rathlou, P. P. Leyssac).

1.2.2.2 Samarbejdet med H. Dieperink, Nefropatologisk afd., Odense Sygehus, over virkningen af cyclosporin på rotter er afsluttet i år. 3 artikler er i trykken (P. P. Leyssac).

1.2.3 Kliniske arbejder over virkningen af cyclosporin dels på patienter med diabetes mellitus, i samarbejde med Nefropatologisk afd., Odense Sygehus (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. De foreløbige resultater tyder på, at cyclosporin A har samme nefrotoksiske effekt på menneskenyren som det har på rottenyren (P. P. Leyssac).

1.2.4 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, er afsluttet i år. Undersøgelsen blev udført i samarbejde med Sv. Strandgaard (med. afd. C, KAS Glostrup og kandidatstipendiat A.-L. Kamper (Nefrologisk afd., KAS Herlev). Undersøgelsen har vist, at nyrens filtrationshastighed, lithium clearance og udskillelse af beta-2-microglobulin stiger initialt hos donor efter fjernelsen af den ene nyre. Sekundært kommer der, efter ca. 14 dage, en stigning i proximale tubulære reabsorption af salt, vand og beta-2-microglobulin, som udtryk for en sekundær hypertrofi. Et manuskript herom er indsendt til publikation i år (N.-H. Holstein-Rathlou, P. P. Leyssac).

1.2.5 I samarbejde med Sv. Strandgaard og A.-L. Kamper har vi gennemført et metodestudie over lithium clearance-metoden af klinisk og 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 Hypertensions Selskabs workshop om lithium clearance-metoden i november i år. De viste, at der ikke kom ændringer i lithium clearance ved overgang fra liggende til siddende stilling, men et moderat signifikant fald, når patienterne fik lov at gå omkring på afdelingen. Konklusionen er at det ikke generer undersøgelsen at patienterne indtager siddende stilling. Et manuskript herom er indsendt til publikation i år (N.-H. Holstein-Rathlou, P. P. Leyssac).

1.2.6 I samme samarbejde har vi påbegyndt en undersøgelse over virkningen af behandling af patienter med kronisk nefropati med angiotensin-konverteren-

de enzym hæmmer (Captopril) med henblik på at bremse progressionen af nyresvigt (uræmien). Et basis-materiale på 72 patienter med varierende og betydeligt nedsat nyrefunktion, blev fremlagt ved Dansk Hypertensions Selskabs workshop om lithium-metoden i november i år. Disse foreløbige resultater har vist, at lithium metoden synes at være anvendelig selv ved svært nedsat nyrefunktion. Et manuskript herom er under udarbejdning (N.-H. Holstein-Rathlou, P. P. Leyssac).

1.2.7 I samarbejde med P. Skøtt, Hvidøre Hospital, og prof. Allan Alfrey, Vet. Adm. Hosp., Denver, Colorado, USA, har vi påbegyndt et micropunkturstudie på rotter over lithium, natrium og vandreabsorptionen i proximale tubuli før og under osmotisk diurese, med henblik på at afsløre om lithium clearance under disse forhold er et mål for vandpassagen eller natriumpassagen ud af de proximale tubuli (P. P. Leyssac, N.-H. Holstein-Rathlou).

### *1.3 In vivo-undersøgelser over renin-systemet og den tubuloglomerulære feedback (TGF) mekanisme*

1.3.1 Vi har tidligere vist, at en ændring i strømningshastigheden gennem Henles slynge og distale tubuli udløser et oscillerende intratubulært trykrespons med en frekvens på 2-3 cykler pr. minut. 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 for 1985, har godtgjort at dette oscillerende trykresponse er resultatet af den negative tubuloglomerulære feedback (TGF) mekanisme, og skyldes oscillerende tonusændringer i den tilførende (afferente) arteriole. Signalet er en funktion af saltreabsorptionen over macula densa cellerne, muligvis en ændring af interstitsets 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. Sammenholdt med vore resultater fra reninmålinger på plasma fra blod opsamlet fra individuelle fraførende arterioler og data fra litteraturen, samt fra nyligt opnåede resultater fra stop-flow trykresponse-mønstret, er der skabt holdepunkt for en ny opfattelse. I følge denne er der 2 særskilte TGF mekanismer, som overleverer hinanden, og som begge har til formål at sikre, at nefronets tryk og strømningsforhold holdes stabile selv under extreme forhold. Den eksperimentelle afprøvning af denne opfattelse er påbegyndt i år. De foreløbige resultater, som synes at støtte opfattelsen, blev fremlagt i et overblikforedrag ved Fernström Symposiet »The Juxtaglomerular Apparatus and the Tubuloglomerular Feedback Mechanism« i Lund, juli 1987. Det fortsatte arbejde er blevet en del forsinket p.g.a. overflytning-



gen af instituttet til Panum Institutet (P. P. Leyssac, N.-H. Holstein-Rathlou).

1.3.2 Vi har afsluttet undersøgelser 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). 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 salt-transporten 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. Dette sidste kunne forklare en række tilsyneladende uoverensstemmelser i litteraturen. Et revideret manuskript er i år genindsendt til publikation (N.-H. Holstein-Rathlou, P. P. Leyssac).

1.3.3 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 væsentligste spørgsmål i denne sammenhæng er hvordan denne regulation opnås mest optimalt. Dvs. 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. Vi har på nuværende tidspunkt opbygget en foreløbig matematisk model af de dynamiske forhold ved den intratubulære trykregulation, som beskriver de funktionelle variable kontinuerligt 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 publiceret i år.

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. Simuleringen har indtil videre vist, at en internefronal kobling fører til en øget grad af kaos i de intratubulære trykoscillationer. Et manuskript herom er publiceret i år.

Ligeledes arbejder vi på problemer forbundet med analyse af eksperimentelle data for kaotiske systemer overlejret med støj (N.-H. Holstein-Rathlou, P. P. Leyssac i samarbejde med cand.polyt. Klaus S. Jensen og dr.scient Erik Mosekilde, Fysisk Laboratorium 3, DTH).

1.3.4 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 + 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 koblede. 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 veldefi-



nerede frekvenskomponenter i området 30-40 mHz, dvs. der hvor de regelmæssige oscillationers frekvens normalt er beliggende. Et manuskript om de hidtil opnåede resultater er publiceret i år (N.-H. Holstein-Rathlou).

## 2. Undersøgelser over reninfrigørelsen fra det juxtaglomerulære apparat in vitro

Med en elektromagnetisk teknik kan rotteglomeruli (Hårkarnøgler) isoleres og reninfrigørelsen fra de renindannede celler i den vedhængende stump af det tilførende blodkar studeres. Denne teknik giver en ren præparation af reninholdige celler uden brug af celled nedbrydende enzymer. Fordelen med denne præparation er fraværet af ydre påvirkninger (nervøse, signalmolekyler i blodet), som vides at påvirke reninfrigørelsen in vivo, og der er således mulighed for at studere frigørelsesmekanismen (-erne) uden disse faktors indblanding. Ved at overskylle sådanne-isolerede glomeruli med saltvandsmedier af forskellige sammensætning og derefter måle den pr. tidsenhed frigjorte reninmængde kan reninfrigørelsen følges efter forskellige stimuli (O. Skøtt).

### 2.1 Betydning af intracellulær/intragranulær pH, calcium og osmotiske vandbevægelser for renin frigørelsen

2.1.1 Induktion af granulum svulmning ved hjælp af behandling med permeable svage baser (ammoniumklorid, methylamin) giver primært en stimulation af renin frigørelsen, som kan hæmmes med sucrose. Sekundært hæmmes frigørelsen. Undersøgelser med monovalente cation/ionoforer tyder på at dissipering af intracellulære proton gradienter er ansvarlig for den hæmmende virkning. Efter behandling med disse ionoforer er reninfrigørelsen stadig fuldt følsom for ændringer i den ekstracellulære osmolalitet, medens følsomheden for ændringer i calcium-koncentrationen er forsvundet. Disse resultater er forenelige med en hypotese om at en granulær protongradient er af betydning for reninfrigørelsen. Protongradientens virkning kan være at udløse en svulmning af granula i frigørelsesprocessen. Disse resultater blev fremlagt ved American Society of Nephrology's møde i Washington D.C. i december 1986 og ved International Society of Nephrology's møde i London i juli 1987; et manuskript er publiceret i Pflügers Archiv i 1987, og yderligere et er indsendt (O. Skøtt).

2.1.2 En undersøgelsesrække angående virkningen af kat- og anioner med forskellig permeabilitet er igang (O. Skøtt).

2.1.3 Der er gennemført en række ultrastrukturelle undersøgelser af reninholdige JG-celler ved forskellige osmolaliteter. Undersøgelserne viste at sænkning i den ekstracellulære osmolalitet medfører at de sekretoriske granula svulmer op, kommer i kontakt med og

fusionerer med cellemembranen. Efter stigning i osmolaliteten er de sekretoriske granula ikke svulmede og er ikke i kontakt med cellemembranen. Disse resultater støtter hypotesen at ændringer i osmolaliteten påvirker reninfrigørelsen ved at indvirke på granulumvolumen. Resultaterne blev fremlagt ved FASEBs møde i Washington D.C. i marts 1987, og er publiceret i Cell and Tissue Research i 1987 i samarbejde med prof. R. Taugner, I. Physiologisches Institut, Heidelbergs Universitet (O. Skøtt).

### 2.2 Angiotensin II virkning på reninfrigørelse og membranpotentialer

Ved direkte intracellulære målinger af elektriske membranpotentialer på juxtaglomerulære celler fra afferente arterioler fra mus, glatte muskelceller fra mesenteriale arterier, dyrkede glatte muskelceller og dyrkede mesangialceller er der påvist taktyfylaksi overfor angiotensin II. Taktyfylaksien skyldes ikke interferens med receptor recycling, idet stoffer som interfererer med denne ikke påvirker taktyfylaksien. Der forekommer også taktyfylaksi med hensyn til angiotensin II's virkning på vasokonstriktion i den isolerede perfunderede nyre. I modsætning til disse fund, ses ikke taktyfylaksi overfor angiotensin II's hæmning af reninfrigørelsen, hverken i isolerede perfunderede nyre, isolerede stykker hydronefrotisk nyre fra mus eller isolerede, mikrodisssekerede afferente arterioler fra rotter. Et manuskript er publiceret i Pflügers Archiv i 1987 i samarbejde med C. P. Bührle, R. Nobiling og R. Taugner, I. Physiologisches Institut, og E. Hackenthal, Pharmakologisches Institut, alle Heidelbergs Universitet (O. Skøtt).

### 2.3 Undersøgelser af reninfrigørelse fra isolerede perfunderede og superfunderede juxtaglomerulære apparater

En in vitro metode blev udviklet til at undersøge om renin frigørelse fra det juxtaglomerulære apparat påvirkes af ændringer i natrium klorid koncentrationen af tubulusvæsken ved macula densa. Juxtaglomerulære apparater blev mikrodisssekeret fra kaniner og tubulus stykket som indeholder macula densa blev perfunderet medens hele det juxtaglomerulære apparat samtidig blev superfunderet og væsken samlet op til renin bestemmelse. I denne præparation, hvor påvirkning fra nyrens nerver og lokal hæmodynamisk indflydelse kan udelukkes resulterer en sænkning af den tubulære natriumklorid koncentration ved macula densa i en stigning i renin frigørelsen. Resultater fra disse forsøg blev præsenteret ved symposiet »The Juxtaglomerular Apparatus and Tubuloglomerular Feedback« ved Lunds Universitet i juli 1987. Yderligere resultater, omhandlende dosisrespons sammenhæng mellem ændringer natriumklorid og reninfrigørelse samt virkningen af furosemid præsenteredes ved Central Soc. for Clinical Research's møde i Detroit, september 1987,



og ved American Soc. of Nephrology's møde i Washington D.C. i december 1987. Et manuskript er publiceret i Science i 1987, 2 er i trykken som bidrag til en monografi og et manuskript er indsendt. Alle i samarbejde med J. P. Briggs, Dept. of Internal Medicine, University of Michigan, Medical Center, Ann Arbor, Michigan, USA (O. Skøtt, under ophold ved Univ. Michigan som Nephrology Research Associate, lønnet af National Kidney Foundation og med støtte fra Statens lægevidenskabelige Forskningsråd).

### 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 absorption 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). Vore tidligere resultater har vist, at den paracellulære passagevej er uden kvantitativ betydning som transportvej for netto absorption af salt og vand i kanin galdeblæreepithellet. Undersøgelserne tager sigte på at karakterisere den transcellulære transports mekanisme og regulation. Vi har tidligere vist (jfr. Årbog 1982), at den isosmotisk koblede transport af salt og vand synes at foregå ved en transport af isosmotiske væskevolumina igennem et sekvestreret kompartment i cellerne.

#### 3.1 Effekter af transport-inhibitorer på Na-transport i kanin galdeblæren

Den i dag herskende opfattelse af NaCl- og vandtransport i isosmotisk absorberende epitheler, som er fremkommet ved studier af især epitheler fra laverestående dyr (bl.a. *Necturus* galdeblæren), involverer en elektroneutral optagelse af NaCl over den luminal cellemembran (ved en Na/Cl co-transport mekanisme eller ved koblede antiport mekanismer for Na/H og Cl/HCO<sub>3</sub>) 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, og vand skulle følge netto NaCl transport ved osmotisk ækvilibrering.

En række af vore senere resultater har imidlertid vist, at formodet specifikke hæmmere af de nævnte carriere og kanaler er uden virkning på Na absorptionen (jfr. Årbog 1985-86). Vi har i år undersøgt effekter af kulsyre-anhydrase (CA) hæmmere på den transcellulære salt transport i kanin galdeblæren. Ifølge den ovenfor nævnte hypotese skulle en intracellulær lokalisering af dette enzym være nødvendig. Vore resultater

tyder på, at enzymet er tilstede, og at max. hæmning af enzymet fører til en ca. 55 % hæmning af netto salt absorptionen. Imidlertid viser resultaterne, at enzymet synes lokaliseret udelukkende til den luminal cellemembran. Omend enzymets funktion i denne lokalisering ikke er klarlagt, så støtter ej heller disse fund den nævnte hypotese. Vi har yderligere vist, at det diuretisk virkende stof Furosemid, hvis cellulære angrebepunkt er lokaliseret til den luminal cellemembran, synes at virke udelukkende ved en CA-hæmning, og ikke – som antaget – ved en hæmning af en Cl/HCO<sub>3</sub> udveksling. Resultaterne understøtter således (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 transport hastigheder, der observeres i visse pattedyr epitheler, repræsenterer en anden transportmekanisme end de, der findes i laverestående dyrs epitheler (O. Frederiksen).

#### 3.2 Regulation af den transepitheliale salt- og vandabsorption i kanin galdeblæren

##### 3.2.1 Intracellulære regulatorsubstansers funktion

En oversigtartikel er publiceret i år (C. Pilebæk Hansen, O. Frederiksen).

3.2.2 Vi har tidligere vist (C. Pilebæk Hansen, N.-H. Holstein-Rathlou, O. Frederiksen, 1986), at kanalaktivatoren BAY K 8644 (en nifedipin analog) fremkalder 1) et fald i galdeblærens netto Na absorption, og 2) regelmæssige oscillationer i galdeblærens transepitheliale potentialforskel (Pd). Disse effekter udløses ved koncentrationer på 1-10 mikromol/l i blodside mediet. Dette tyder på, at en øget Ca influx og en stigning i den intracellulære Ca konc. fremkalder en hæmning af den cellulære netto absorption, i overensstemmelse med tidligere resultater (jfr. Årbog 1984).

I forlængelse af dette arbejde har vi i år gennemført en undersøgelse af BAY K 8644 virkningernes afhængighed af den extracellulære Ca konc. Resultaterne har vist, at fremkomsten og graden af de ovenfor omtalte effekter er direkte relaterede til den extracellulære Ca konc. De Bay K 8644 inducerede Pd oscillationer kan desuden ophæves ved tilsætning af 1-3 mM Ba, der lukker cellemembraners K-kanaler. Resultaterne underbygger således den tidligere konklusion, at epithelcellerne har aktiverbare Ca kanaler; at aktiveringen fører til øget Ca influx over cellemembranen; og at den resulterende cellulære Ca konc. hæmmer den transcellulære absorption og inducerer Pd oscillationer. Disse oscillationer kan skyldes Ca-inducerede cykliske variationer i cellernes K-permeabilitet, efter-



som Ba ophæver oscillationerne. Resultaterne er med-delt ved ESCPB's møde »Transport in Cells and Epithelia« i København i august i år, og et manuskript er ved at være færdiggjort (C. Pilebæk Hansen, O. Frederiksen).

3.2.3 Enkelte fortsatte forsøg er i årets løb gjort vedrørende måling af intracellulære Ca kontrationer ved hjælp af fluorescens indikatoren Fura-2, spec. med henblik på teknikken til isolering af epithelceller (jfr. Årbog 1986). Yderligere er udviklingen af en opstilling til måling af den intracellulære Ca konc. i det intakte galdeblære-epitel med Fura-2 fortsat (P. Bouchelouche, KAS Herlev, O. Frederiksen).

### 3.3 Lithium-transport over galdeblæreepithelet

De i Årbog 1986 omtalte undersøgelser over Li transport og effekter af Li på Na og vandtransport i kanin galdeblæreepithelet er i år udvidet med undersøgelser af Li transport ved lave Li konc. når den extracellulære Na konc. sænkes ved varierende osmotisk konc. Resultaterne understøtter den tidligere konklusion, at det er sænkningen i den extracellulære Na konc. og ikke variationer i extracellulærmediets osmotiske konc., der inducerer en transcellulær absorption af Li. En samlet rapport er nu ved at være færdiggjort (C. Pilebæk Hansen, N.-H. Holstein-Rathlou, P. P. Leyssac, O. Frederiksen).

### Redaktionel virksomhed o.l.:

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 har været medlem af kongres-komiteen for det internationale symposium: Transport in Cells and Epithelia, der blev afholdt af European Society for Comparative Physiology and Biochemistry i København 16.-21. august 1987.

### Publikationer:

- Bührle, C.P., Hackenthal, E., Nobiling, R., Skøtt, O., Baumbach, L., Taugner, R.: Tachyphylaxis of juxtaglomerular epithelioid cells to angiotensin II. Differences between the electrical membrane response and renin secretion. *Pflügers Arch.* 410, s. 55-62, Heidelberg 1987.
- Bouchelouche, P.N., Frederiksen, O.: Measurement of cytosolic free calcium concentration in isolated epithelial cells from the rabbit gall-bladder. *Acta Physiol. Scand* Vol. 129, No. 3, s. 60A, Oxford 1987.
- Daugaard, G., Abildgaard, U., Holstein-Rathlou, N.-H., Amtorp, O., Leyssac, P.P.: Acute and subacute hemodynamic and tubular effect of cisplatin in dogs. *Contr. Nephrol* Vol. 56, s. 7-11, Basel 1987.
- , Abildgaard, U., Holstein-Rathlou, N., Amtorp, O.,

Leyssac, P.P.: Effect of cisplatin on renal haemodynamics and tubular function in the dog kidney. *International Journal of Andrology* Vol. 10, s. 347-51, London 1987.

- , Abildgaard, U., Larsen, S., Holstein-Rathlou, N.H., Amtorp, O., Olesen, H. P., Leyssac, P.P.: Functional and histopathological changes in dog kidneys after administration of cisplatin. *Renal Physiology*, vol. 10, s. 54-64. Basel 1987.
- , Strandgaard, S., Holstein-Rathlou, N.-H., Frederiksen, P.L., Svendsen, U.G., Munck, O., Leyssac, P.P.: The renal handling of sodium and water is not affected by the standard-dose Cisplatin treatment for testicular cancer. *Scand. J. Clin. Lab. Invest* Vol. 47, s. 455-459, London 1987.
- Dieperink, H., Leyssac, P.P., Kemp, E., Starklint, H., Frandsen, N.E., Tvede, N., Møller, J., Frederiksen, P.B., Rossing, N.: Nephrotoxicity of cyclosporin A in humans: effects on glomerular filtration and tubular reabsorption rates. *European Journal of Clinical Investigation* Vol. 17, No. 6, s. 493-96, London 1987.
- , Leyssac, P.P., Starklint, H., Jørgensen, K.A., Kemp, E.: Antagonist capacities of nifedipine, captopril, phenoxybenzamine, prostacyclin and indomethacin on cyclosporin A induced impairment of rat renal function. *European Journal of Clinical Investigation* Vol. 16, s. 540-48, Oxford 1986.
- Hansen, C.P., Frederiksen, O.: Effect of lithium on sodium and water absorption in the rabbit gall-bladder. *Acta Physiol. Scand.* Vol. 129, No. 3, s. 14A, Oxford 1987.
- Holstein-Rathlou, N.-H., Leyssac, P.P.: Oscillations in the proximal intratubular pressure: a mathematical model. *Am. J. Physiol* Vol. 252, s. F560-F72, Bethesda, USA 1987.
- , Synchronization of proximal intratubular pressure oscillations: evidence for interaction between nephrons. *Pflügers Arch.* Vol. 408, s. 438-43, Heidelberg 1987.
- Jensen, K.S., Holstein-Rathlou, N.-H., Leyssac, P.P., Mosekilde, E., Rasmussen, D.R.: Chaos in a system of interacting nephrons. Chaos in biological systems, H.Degn, A. V. Holden, L. F. Olsen, s. 23-32, New York 1987.
- , Mosekilde, E., Holstein-Rathlou, N.-H.: Self-sustained oscillations and chaotic behavior in kidney pressure regulation. *Mondes en Développement* Vol. 54-55, s. 91-109, Bruxelles 1986.
- Kamper, A.L., Strandgaard, S., Christensen, P., Svendsen, U.G.: Effects of Sulindac and Naproxen in Patients with Chronic Glomerular Disease. *Scandinavian Journal of Rheumatology Suppl.*, s. 26-31, Stockholm, Sverige 1986.
- Lambert, I.H., Hoffmann, E.K., Christensen, P.: Role of Prostaglandins and Leukotrienes in Volume Regulation by Ehrlich Ascites Tumor Cells. *Jour-*



- nal of Membrane Biology 98, s. 247-56, New York 1987.
- Pedersen, E.B., Christensen, P., Danielsen, H., Eiskjær, H., Jespersen, B., Knudsen, F., Kornerup, H.J., Leyssac, P.P., Nielsen, A.H., et al: Relationship between urinary prostaglandin-E2 and prostaglandin-F2-alpha excretion and plasma arginine vasopressin during renal concentrating and diluting tests in renal transplant recipients. European Journal of Clinical Investigation Vol. 17, s. 429-34, Oxford, England 1987.
- Skøtt, O.: Effects of amines, monensin and nigericin on the renin release from isolated superfused rat glomeruli. Pflügers Archiv Vol. 409, s. 93-99, Berlin, Heidelberg 1987.
- , Briggs, J.P.: Direct Demonstration of Macula Densa-Mediated Renin Secretion. Science 237, s. 1618-20, Washington D. C. 1987.
- , Taugner, R.: Effects of extracellular osmolality on renin release and on the ultrastructure of the juxtaglomerular epithelioid cell granules. Cell and Tissue Research 249, s. 325-29, Heidelberg 1987.
- Skøtt, P., Bruun, N.E., Giese, J., Holstein-Rathlou, N.-H., Leyssac, P.P.: What does lithium clearance measure during osmotic diuresis? Clinical Science Vol. 73, s. 126-27, London 1987.
- Thomsen, K., Leyssac, P.P.: Effect of a Sodium-poor Diet on Lithium Clearance at Different Dietary Potassium Contents in Rats. Pharmacology & Toxicology Vol. 61, No. 4, s. 260-64, København 1987.

Paul P. Leyssac

#### 4. Institut for eksperimentel Hormonforskning

##### Historie:

Ved Institut for eksperimentel Medicin blev der ved oprettelsen i 1957 indrettet en endokrinologisk afdeling ledet af Dr.med. Eigil Bojesen. Afdelingen havde til huse i bygningen Institut for eksperimentel Medicin og Kirurgi, Nørre Allé 71, som i 1957 doneredes af Forsikringsselskabernes Fond af 1952, som et rent forskningsinstitut ved Københavns Universitet. Afdelingen fik i 1972 status som institut og flyttede ved udgangen af 1986 til Panum Institut.

##### Stab:

VIP: Antal årsværk: 3.

Lektorer: E. Bojesen, I. N. Bojesen, M. Engelhardt.

TAP: Antal årsværk: 3.

Aa. Frederiksen, H.S. Hegelund, I.M. Jørgensen, K. Olsen.

##### Forskningsvirksomhed:

Institutets nuværende forskningsprojekter har alle deres oprindelse inden for udforskningen af hormoners fysiologiske virkninger og virkningsmekanismer, og bærer præg af at instituttets forskere har set det som deres opgave at følge med de spor, som deres forskningsresultater afslørede. Et centralt forskningsområde var i mange år vekselvirkningen mellem nyrefunktion og hormoner, hvilket med prostaglandinernes opdagelse førte til studier af nyremarvens lipogenese og prostaglandinproduktionen. To af instituttets nuværende forskningsprojekter har sin oprindelse i disse studier, hvis resultater rejste spørgsmålet om hvordan udveksling af kolesterol mellem cellemembraner og lipoproteiner foregår, herunder mekanismen for kolesterolsterdannelsen, og samtidig pegende på betydningen af at forstå mekanismen for transport af fede syrer over cellemembranen. Institutets tredje forskningsprojekt har sit udgangspunkt i studier over glucocorticoidernes virkningsmekanisme, som var et andet af instituttets større arbejdsområder gennem mange år. Resultater af disse studier har således peget på betydningen af et mere detaljeret kendskab til strukturen af chromatin og cellekerner, herunder behovet for udvikling af nye metoder til chromatin fraktionering.

##### 1. Cholesterolsterdannelsen i rottesera. Kinetik og thermotropi

I forrige årsberetning (1986) præsenteredes en teori der gør rede for kolesterolsterdannelsens hastighed og begrænsning i rottesera. Teorien adskiller sig principielt fra tidligere opfattelser af reaktionen ved at antage at de to substrater, kolesterol og lecithiner for enzymet Lecithin Cholesterol Acyl Transferase (LCAT) tilbydes i den monomere form (enkelte molekyler) hvoraf der forekommer meget lave koncentrationer i serums vandfase.

I det forløbne år er teorien anvendt på reaktionens temperaturafhængighed. Andre forskere har med rent enzym og kunstige substrater fundet en meget betydelig temperaturafhængighed af reaktionens begyndelseshastighed for temperaturvariationen mellem 15°C og 37°C, men de har ikke kunnet forklare dette fænomen. Sammen med flere andre ejendommeligheder ved reaktionen rimer det godt med min teori, idet det er velkendt at den hastighed hvormed de to substrater omdannes til vandfasens monomere, »går i opløsning« fra serums lipoproteiner, netop udviser denne kraftige temperaturafhængighed.

Forsøg med rottesera tydet i lyset af den udarbejdede kinetiske model viser at en temperaturøgning fra 32°C til 44°C har to virkninger. Dels mindskes den fraktion af lipoproteinerne lecithiner som kan blive til monomere i vandfasen og dels øges den beregnede hastighedskonstant for reaktionen i serum lige så stærkt som andre har fundet for lavere temperaturintervaller med kunstige veldefinerede substrater og



rent enzym. Den førstnævnte virkning er helt eller delvis reversibel.

Arbejdet har således ført til opdagelsen, at lecithinernes vandopløselighed er begrænset til en fraktion, der mindskes stærkt med stigende temperaturer fra 32°C til 44°C. Fundet er nyt, men i og for sig ikke uventet, idet man længe har vidst at en varmebehandling af serum til ca. 50-55°C, som inaktiverer enzymet irreversibelt, bevirker at serum bliver et ringere substrat for LCAT.

Temperaturens indflydelse på lipidernes tilstande er grundigt undersøgt og giver en forklaring på det nye fund. Den går ud på, at serums lipoproteiner består af mosaikker af vekslende »flydende« og »faste« domæner hvoraf kun de »faste« domæners lecithiner afgiver monomerer til vandfasen.

Resultaterne tyder således på, at man kan opnå nye informationer om serums lipoproteiner ved at måle LCAT reaktionen i hele dens forløb og ved forskellige temperaturer. Om disse informationers betydning kan man naturligvis endnu kun have formodninger, men meget tyder på, at den kan blive vidtrækkende. Den opløselige lecithin og kolesterol står i vekselvirkning med tilsvarende komponenter i cellemembraner og det betyder at de faktorer, f.eks. kosten, der påvirker lipoproteinerne lipidsammensætning indirekte vil præge lipidene i cellemembraner, især i de celler, der som blodets og karrenes celler er »badet« i serum. Der kan måske her være tale om en vigtig faktor i udviklingen af åreforkalkning.

Projektet har således åbnet nye perspektiver, men vigtigst er det dog at få undersøgt om den fundne temperatureffekt på lipoproteinerne lecithiner vil kunne påvises med andre metoder (Eigil Bojesen, Aase Frederiksen).

## 2. Fedtsyre transport

Mekanismen for transport af fede syrer over biologiske membraner kendes ikke. Publikationer fra de seneste år peger på såvel simpel diffusion som mekanismer, der involverer forskellige membranproteiner. Vi har fortsat vore undersøgelser af denne transportproces med de tre fede syrer, palmitinsyre, oliesyre og arachidonsyre. Som biologisk membran har vi brugt »tætte« blodlegememembraner, såkaldte ghosts, som er ideelle til rene transportstudier, da der ingen omsætning finder sted af de fede syrer.

Ghosts er fremstillet med varierende indhold af albumin og fede syrer og den hastighed hvormed de fede syrer transporteres over membranen til det omgivende medium er studeret. Indflydelsen af flere forskellige medier er studeret, såsom KCl-medium,  $K_2SO_4$ -medium og medier med citrat og sucrose, alle med eller uden calcium, idet fjernelse af calcium med EDTA/EGTA har været anvendt i såvel preparationen af ghosts som i medierne. Sådanne forsøg kan give oplysninger om hvorvidt fedtsyretransporten kræver trans-

port af modioner af den ene eller anden slags og om membranpotentialen spiller en rolle. Transportens pH afhængighed har været undersøgt for at se om de fede syrer transporteres som anioner eller som uioniserede forbindelser. Endvidere er flere stoffer blevet undersøgt for deres eventuelle hæmmende virkning af transportsystemet, deriblandt mælkesyre og dets salte samt den organiske forbindelse 4,4'-di-isothiocyano-stilbene-2,2'-disulfonsyre (DIDS).

På basis af disse undersøgelser har vi været i stand til at opstille en model, der beskriver transportens kinetik. Den involverer tre intracellulære puljer af fede syrer og beskriver udvekslingen af syrerne mellem disse og til en fjerde extracellulær pulje.

En vis afklaring af problemerne angående fedtsyretransportsystemet er opnået, idet der ikke synes at være tale om simpel diffusion, men heller ikke om det velkendte DIDS afhængige aniontransportsystem. Der er således uvished med hensyn til hvilket system, der er ansvarlig for transporten af fede syre over blodlegememembranen.

Desuden har vor nye model (omtalt i forrige årsberetning) til direkte bestemmelse af ligevægtskonstanterne for fede syrer binding til albumin været benyttet på alle tre syrer. Dette arbejde er blevet afsluttet og resultaterne samlet i en artikel, som er udarbejdet til publikation (Inge N. Bojesen, Irene M. Jørgensen).

## 3. Chromatins opløselighed i relation til cellekernens struktur

Fragmentering af chromatin med endonucleaser er blevet et vigtigt trin i studiet af cellekernens struktur, idet kløvning af DNA molekylet gør det muligt at adskille chromatinet fra et residualt kerneskelet ved opløsning i lav ionstyrke. Nuclease følsomhed og ionafhængig opløselighed er derfor blevet vigtige egenskaber til karakterisering af chromatins struktur og funktion. Vi har fortsat de senere års undersøgelser over opløseligheden af chromatin fragmenter i relation til ionafhængige strukturerændringer (decondensering) i rotte thymocytkerner og de resultater, der er opnået i det forløbne år, har muliggjort afslutningen af en væsentlig del af dette arbejde, som nu søges publiceret. Resultaterne af vores undersøgelser, som er sammenfattet nedenfor, har dannet basis for udarbejdelsen af et praktisk laboratoriekursus »Chromatin and the Structure of the Cell Nucleus«, som blev afholdt i november måned i Bahia Blanca, Argentina.

Fordøjelse af cellekerner med endonucleaser gennemløber 3 faser, som er karakteriseret ved forskelle i ekstraktionseffektivitet og opløselighed af de dannede chromatin fragmenter. Opløsning af chromatin og decondensering af cellekerner har vist sig at være stærkt temperaturafhængig, og kan induceres ved et fald i  $Mg^{2+}$ - og/eller stigning i  $Na^+$ -ioner. Stigningen i opløseligheden af chromatin fragmenter fra fordøjelsens første og anden fase har vist sig at være lig med faldet i



cellekernernes lysbrydning som følge af decondensering over et bredt ion koncentrationsinterval ved 0°C og 20°C. Opløseligheden kan derfor betragtes som en intrinsic egenskab, forstået således, at de dannede chromatin fragmenter ved begrænset kløvning har bevaret overfladeegenskaber, som de havde i den intakte cellekerne, hvor de var kovalent bundet til hinanden, og derfor forhindret i at gå i opløsning.

Fraktionering af chromatin viser at opløseligheden af et givet chromatin fragment ikke kan være bestemt alene af DNA fragmentets længde, indholdet af non-histon protein eller af kovalente modifikationer af histonerne, og ej heller af forholdet mellem antallet af histon H1 molekyler og antallet af nucleosomer, et forhold som er tæt ved 1 i ufraktioneret chromatin. Da chromatinet tilsyneladende går i opløsning som en heterogen samling af partikler indeholdende et stort antal nucleosomer, er det sandsynligvis yderst beskedne forskelle i disse partiklers overfladeegenskaber som er bestemmende for deres opløselighed.

Maximalt 75 % af chromatinet kan frigøres fra kernerne ved endonuclease behandling, og det resterende chromatin adskiller sig fra det opløste ved at dets følsomhed for DNase I øges i tilstedeværelse af dithiothreitol. Ved decondensering som følge af et fald i koncentrationen af  $Mg^{2+}$ -ioner antager en del af det uopløselige chromatin form af stærkt lysbrydende partikler, normalt kaldet heterochromatin. Disse adskiller sig fra det øvrige chromatin ved kun at kunne opløses ved tilsætning af monovalente kationer. Fordøjelse af sådanne kerner med DNase I har vist sig at føre til en fuldstændig disintegration af kernestrukturen (Mogens Engelhardt, Hanne S. Hegelund).

#### *Anden virksomhed:*

Eigil Bojesen: Referent for Det lægevidenskabelige Forskningsråd.

#### *Rejser:*

Mogens Engelhardt har efter invitation, med ophold betalt, afholdt et kursus med titlen »Chromatin and the Structure of the Cell Nucleus«, omfattende 5 forelæsninger og et praktisk laboratoriekursus for 10 deltagere ved Instituto de Investigaciones Bioquímicas, Universidad del Sur, Bahia Blanca, Argentina, og har herudover afholdt gæsteforelæsninger ved Ingebi-Conichet, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales og ved Centro para el Estudio de las Hormonas Hipofisarias, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, samt besøgt Instituto de Investigaciones Bioquímicas, Fundacion Campomar, Buenos Aires, Argentina.

#### *Publikationer:*

Bojesen, E.: The six equilibrium binding parameters

of two antibodies in competitive radioimmunoassays. *Scandinavian Journal of Immunology* 25, s. 69-82, Oxford 1987.

Mogens Engelhardt

## 5. Proteinlaboratoriet

### *Historie:*

Analyse af serumproteiner med elektroforetiske metoder påbegyndtes ved Københavns Universitet i 1949 på initiativ af Niels Harboe, daværende assistent ved Institut for almen Patologi. 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 kælderens til Institut for almen Patologi, Juliane Mariesvej 22. Her voksede et frugtbart videnskabeligt miljø op omkring Niels Harboe. I 1964 blev Proteinlaboratoriet et universitetsinstitut med selvstændigt annuum. I 1967 blev Proteinlaboratoriet overflyttet til Ryesgade 27 o.g., hvor midlertidige lokaler var blevet indrettet til instituttets medarbejdere. I 1970 fik laboratoriet sin endelige placering i stuen og 1. sal af Sigurdsgade 34. Ved blodtypeserologisk afdelings fraflytning i 1977 fik Proteinlaboratoriet rådighed over hele huset.

Proteinlaboratoriet har i de senere år øget sin forskningsaktivitet indenfor moderne bioteknologi. Således er fakultetets proteinsekvenator i 1986 blevet overflyttet til Proteinlaboratoriet, ligesom der er indrettet faciliteter for peptidsyntese. I 1987 er Proteinlaboratoriet blevet et delcenter i forskningscentret for Medicinsk Bioteknologi, som desuden omfatter Kemisk Laboratorium II (H. C. Ørsted Institut), Statens Seruminstitut og Genteknologi-gruppen (BK-B, Panum Institut). Proteinlaboratoriet har i 1987 desuden fået to professorater, idet lektor Elisabeth Bock er udnævnt til professor i cellebiologi, og forskningsleder dr.med. Jesper Zeuthen, NOVO, er blevet adjungeret professor ved Proteinlaboratoriet.

### *Stab:*

VIP: Antal årsværk: 5 (universitetsansatte), 8 ½ (fondsansatte o.a.).

Professor: E. Bock.

Adjungeret professor: J. Zeuthen (NOVO).

Lektorer: T. C. Bøg-Hansen, O. J. Bjerrum (orlov).

Adjunkt: T. Særmark.

Kandidatstipendiater: F. Hinnerfeldt, D. Linnemann.

Fondslønnede: O. C. Hansen, P. Heegaard, N. Horn, H. Ipsen, J. Nedergaard Larsen, P. Lind, H. Löwen-



stein, F. Matthiesen, N. Moran (EMBO-stipendiat), O. Nybroe.

Scolarstipendiater: A.-M. Dalseg, H. Gårdsvoll.

Specialstuderende: A.-M. Andersson, P. Holm Hansen, C. Jacobsen, J. Sommer Knudsen, L. Krog, A. Lihme, M. Olsen.

Surnumerære: K. Edvardsen, I. Elmelund Larsen, Niels H. H. Heegaard, C. Møller.

*TAP:* Antal årsværk: 15 ¼ (universitetsansatte), 8 (fondsansatte).

Universitetsansatte: H. Andersen, I. Vaarst Andersen, B. Bardenfleth, I. Fridberg, H. Heldberg, K. Hjorth, U. Holm, J. Holmberg, P. Jensen, A. D. Knudsen, H. Kure, K. Pii Larsen, V. Larsen, J. Herlev Madsen, H. Mortensen, B. Nielsen, V. Gram Nielsen, H. Skov Nielsen, H. Renee Olsen, S. Poulsen, C. Schwartz, B. Sørensen, J. Tullberg.

Fondsansatte m.v.: K. B. Billesbølle, L. Fink, L. Friberg, A. Giselsson, G. Nordskov Hansen, B. Iversen, B. Jacobsen, L. Burke Madsen, I. Svenstrup.

#### *Forskningsvirksomhed:*

##### *1. Glykosylering og akut-fase respons*

Der forskes i nyere metodologier til fast-fase peptidsyntese, affinitetskromatografi og i metoder til beskrivelse af glykoprotein glykosylering. Desuden undersøges det murine akut-fase respons med særlig henblik på glykosyleringsmønstre af akut-fase proteiner og med henblik på karakterisering af interleukin 1s rolle i dette respons såvel som strukturfunktionsundersøgelser af interleukin 1 i humane systemer.

Undersøgelse af akut-fase respons i et murint modelsystem med særlig henblik på karakterisering af virkningen af interleukin 1 og fragmenter af interleukin 1.

Interleukin 1 er et vigtigt cytokin, produceret af (bl.a.) aktiverede macrophager og med centrale roller i immunologiske og inflammatoriske responser hos en lang række arter, inklusive mennesket.

Interleukin 1 er et lille, sekvensbestemt protein, som imidlertid ikke forekommer i biologiske væsker i koncentrationer, der tillader oprensning og karakterisering i større stil på det native molekyle. Een, postuleret effekt af interleukin 1 er dets induktion under akut-fase tilstande (hvor macrophager er aktiveret) af hepatocytter til forøget syntese af en række serumproteiner benævnt akut-fase proteiner.

I projektet karakteriseres (kvantitering, glykosylering) akut-fase proteiner i serum og lever hos mus under kunstigt induceret inflammation, og interleukin 1s rolle i dette respons undersøges ved injektion af forskellige former af humant interleukin 1 og af interleukin 1-fragmenter fremstillet ved fast-fase peptidsyntese og karakterisering ved veletablerede metoder af det resulterende akut-fase respons. Sideløbende fremstil-

les epitopspecifikke antistoffer ved immunisering med peptider, og disse samt de fremstillede interleukin 1 peptider testes i en række humane in vitro systemer for bl.a. lymphocyt-aktiverende evne til karakterisering af de molekylære krav for interleukin 1 aktivitet. Dette er interessant, da interleukin 1 er et meget potent molekyle med meget forskelligeartede effekter på forskellige celler.

P. Heegaard har sammen med firmaet Kem-En-Tec modtaget en pris for interleukin 1/peptid projektet (Peter Heegaard, Klaus Bendtzen).

##### *2.1 Reproduktionsbiologi*

Ufrivillig barnløshed forekommer hos ca. 15 % af alle faste forhold. Man definerer barnløsheden som ufrivillig, hvis graviditet ikke er opnået efter 2 år. Denne gruppe af individer er særdeles heterogen, både hvad angår årsager til og graden af nedsat fertilitet. I mange tilfælde er årsagen blokerede æggeledere eller en stærkt nedsat sædcelleproduktion. Hos andre må man ofte opgive at påvise en årsag til den nedsatte fertilitet p.g.a. manglende eller ufuldstændige diagnostiske assay's (bl.a. til detektion af antistoffer mod sædceller). Behandlingsmulighederne er begrænsede, eftersom vores viden om en række af de basale mekanismer, som er forudsætningen for en normal konception og implantation, endnu er mangelfuld.

Det skønnes, at ufrivillig barnløshed i ca. 10 % af tilfældene skyldes udviklingen af antistoffer mod sædcelleoverfladen. Antistofferne findes i blod og vævs-væsker. Disse antistoffer kan in vitro medføre immobilisering, cytotoxitet og agglutination. Vi ønsker at identificere og karakterisere de overfladeantigener, som serumantistofferne er rettet imod, og undersøge sammenhængen mellem de biokemiske parametre og forekomsten af barnløshed uden kendt årsag. Metoderne er i det væsentlige som beskrevet i 1986 årbogen, d.v.s. anvendelse af 2 D IEF-SDS-PAGE, polyklonale og monoklonale antistoffer, lektiner i kombination med proteinblotting. Som funktionelt assay for isolerede immunglobuliner rettet mod sædcelleantigener kan anvendes hamsterægcellepenetrationstest med humane spermatozoer (i samarbejde med G. H. Zeilmaker, Erasmus Universitetet i Rotterdam).

Resultater opnået med sera fra refertiliserede mænd (tidligere vasectomerede) og fertile bloddonorer har vist, at også den sidste gruppe har antistoffer mod spermatozoantigener ved anvendelse af immunblotting. Forsøg med varierende serumfortyndinger tyder dog på, at sera fra infertile generelt har en højere titer og hyppigere positive reaktioner. For at kunne følge en evt. udvikling af antistoffer mod sædcelle antigener er en prospektiv undersøgelse af 325 sera fra 65 vasectomerede mænd påbegyndt.

Ved simpel detergentekstrahering solubiliseres andre end membranproteiner, bl.a. cytosolproteiner. For at sandsynliggøre, at de detekterede sædcelle anti-



gener stammer fra membranen, er der udført overflademærkning af intakte sædceller med laktoperoxidase og dansylklorid. Desuden har absorption af positive sera med intakte sædceller vist overfladeeksponering af flere af de detekterede antigener (Frank R. Hinnerfeldt, Ole J. Bjerrum).

## 2.2 Immunblotting

Er velegnet til identifikation og karakterisering af specifikke proteiner i komplekse blandinger. Metoden søges fortsat videreudviklet. Således er det ved anvendelse af polyklonale antistoffer mod kommercielt tilgængelige molekylvægtsmarkører lykkedes at forenkle proceduren og samtidig øge nøjagtigheden af molekylvægtsbestemmelsen, idet man herved kan undgå størrelsesændringer af nitrocellulosemembranen forårsaget af farveopløsninger og affarver.

Indledende forsøg med refleksdensitometri af immunblots har vist, at det er muligt at kvantitere resultater opnået ved anvendelse af monospecifikt antistof mod et antigen. Hvis lignende resultater kan opnås med et heterogent antigen/antistof system, vil det være muligt at kvantitere antistoffer mod individuelle proteiner i en heterogen blanding. Der udvikles stadig nye varianter af immunblottingteknikken. En metode, der kombinerer immunelektroforese med detektion af glykoproteiner ved hjælp af lektinkonjugater efter blotting, er blevet udviklet. Metoden tillader samtidig fysisk-kemisk, immunkemisk og strukturel karakterisering af proteinblandinger, herunder membranproteiner. Endelig arbejdes der på at udvikle detektions-systemer, som muliggør anvendelse af monoklonale antistoffer mod konformationelle epitoper på blots fra denaturerede separationssystemer (Frank R. Hinnerfeldt, Jesper Hald, Niels H. H. Heegaard, Ole J. Bjerrum).

## 2.3 Erythrocytære aldringsantigener

Humane røde blodlegemer har en forudbestemt levetid i cirkulationen på omkring 120 dage. På det tidspunkt tilbageholdes og destrueres de gamle celler af mononukleære fagocytter i milt, lever og knoglemarv. En række morfologiske og kemiske ændringer er specifikke for de ældste erythrocytter (røde blodlegemer), men det er stadig uklart, hvorledes de genkendes. Det er blevet foreslået, at de aldersrelaterede modifikationer skulle give anledning til specifikke overflademærkørs fremkomst (senescent cell antigen(s)). Disse genkendes af cirkulerende IgG autoantistoffer og derved tilbageholdes og destrueres cellen. Opståelsesmetoden for disse alders-relaterede autoantigene determinanter er omdiskuteret, og det er endnu ikke endegyldigt bevist, at reaktionen har fundamental betydning in vivo. Vi har med immunelektroforetiske metoder vist, at autologt IgG reagerer med detergent-former af membranproteinet bånd 3, og der arbejdes videre med at karakterisere den molekylære basis for

interaktionen, med at oprense antigenet, efterviser relevansen for in vivo-fjernelse af ældede erythrocytter hos normale, samt karakterisere den eventuelle betydning af sådanne præmaturt aktiverede mekanismer for opståelsen af visse blodmangeltilstande (Niels H. H. Heegaard, Hans Karle, Hvidovre Hospital, Ole J. Bjerrum).

## 3. Molekylær Neurobiologi

Den neurobiologiske gruppe beskæftiger sig med karakterisering af celleadhæsionsmolekyler. Specielt interesserer vi os for celleadhæsionsmolekylerne NCAM (Neutral cell adhesion molecule) og L1 fra hjernevæv samt cell CAM 105 fra lever.

Karakteriseringen foregår ved hjælp af biokemiske, cellebiologiske og molekylærbiologiske teknikker. Molekylernes struktur og betydning for celle-celle genkendelse og organdannelse undersøges. Endvidere undersøges specifikke celleadhæsionsmolekylers betydning for kræftcellers evne til at metastasere.

### 3.1 Karakterisering af de opløselige former for NCAM og L1

NCAM findes på cellemembranen som tre polypeptider, som adskiller sig fra hinanden ved deres membranspændende og cytoplasmatiske del. To af dem er integrale membranproteiner, mens det tredje, C polypeptidet er bundet til membranen med et fosfatidylinositol anker. C polypeptidet kan tidligt i udviklingen vaskes af membranen og således optræde i opløselig form. Vi har undersøgt de opløselige former af NCAM og fundet, at der udover C polypeptidet findes et NCAM polypeptid, som vanskeligt kan forklares med afklipping af membranformerne. Vores undersøgelse tyder på, at opløseligt NCAM findes i kulturmediet fra monolagskulturer af føtale rotteneuroner før eller lige så hurtigt som membranformerne optræder af plasmamembranen. Vi undersøger nu, hvorvidt der er tale om en reel sekretion af NCAM former, og desuden har vi påbegyndt oprensning af polypeptidene med henblik på en karakterisering af deres funktion. Ligesom NCAM findes L1 i en opløselig form, som imidlertid højst sandsynligt skyldes en afklipping af membranformen. De opløselige former af celleadhæsionsmolekylerne er hovedsageligt beskrevet for neurale celler. Vi har indledt undersøgelser af deres forekomst i andre væv og vævsvæsker (Elisabeth Bock, Anne-Marie Dalseg, Klaus Edvardsen, Ann Gibson, Lisbeth Krog, Dorte Linnemann, Ole Nybroe).

### 3.2 L1 celleadhæsionsmolekylet i rottehjerne under udvikling

I forlængelse af vore studier af udviklingsmæssig regulation af celleadhæsionsmolekylet NCAM har vi i år undersøgt ekspresionen af L1 celleadhæsionsmolekylet i hjerne under udvikling. Vi har fundet, at L1, ligesom NCAM, ekspresionen moduleres under ontoge-



nesen. L1 syntetiseres i hjernen som et 200 kd glykoprotein, der sulfateres og fosforyleres. Fosforyleringen af proteinet mindskes med alderen, mens sulfatering synes uændret. Mængden af L1 per g hjerne stiger til en maksimumsværdi omkring postnatal dag 15 og falder derefter. Denne udviklingsmæssige ændring i L1 mængde svarer stort set til ændringen af NCAM mængde. Resultaterne støtter teorien fremsat af G. M. Edelman, at cellers adhæsivitet kan modificeres ved ændringer i celleadhæsionsmolekylernes biokemiske struktur og mængden af celleadhæsionsmolekyler, der er tilgængelige på celleoverfladen (Elisabeth Bock, Klaus Edvardsen, Dorte Linnemann).

### 3.3 Ektofosforylering af celleadhæsionsmolekyler

Celleoverfladeproteiner kan fosforyleres på deres ekstracellulære domæner af ATP-afhængige protein kinaser. Vi har tidligere vist, at antistoffer mod celleadhæsionsmolekylet NCAM hæmmer ektofosforyleringen af adskillige højmolekylære overfladeproteiner i den neurale tumorcellelinie NG 108-15. Vi har påvist, at ektofosforylering også foregår i primær kulturer af føtale rottehjerne neuroner, og at NCAM polypeptiderne kan mærkes med ekstracellulær  $^{32}\text{P}$ -ATP i dette kultursystem.

Mærkningen kan fjernes med ekstracellulært trypsin og alkalisk fosfatase, hvilket understøtter, at der er tale om en ekstracellulær mærkning. Forsøgene er foretaget i samarbejde med dr. Y. H. Ehrlich, University of Vermont, USA (Elisabeth Bock, Ole Nybroe).

### 3.4 NCAM og L1 under metastasering

Tumorcellers adhæsivitet og migratoriske egenskaber er af betydning i flere trin af metastaseringsprocessen. Vi har derfor undersøgt ekspresionen af de neurale celleadhæsionsmolekyler, NCAM og L1, i tumorceller med og uden metastatisk kapacitet. Vi har fundet, at NCAM udtrykkes i mindre grad i metastaserende melanom- og glimoceller end i deres ikke-metastaserende modparter. Derimod har vi fundet, at metastaserende melanomceller udtrykker L1, mens L1 ekspresion ikke er fundet i ikke-metastaserende melanomceller. Ved in vivo forsøg, hvor tumorceller behandlet med antistoffer mod celleadhæsionsmolekylerne indsprøjtes i syngene dyr, har L1 antistoffer en tendens til at hæmme metastasering af melanomceller (Anna-Maria Andersson, Elisabeth Bock, Anne-Marie Dalseg, Inge E. Larsen, Dorte Linnemann).

### 3.5 Karakterisering af cDNA kloner for NCAM og det neuronale membranprotein, synaptin

Som led i karakteriseringen af celleadhæsionsmolekyler både i normale celler og i metastaserende tumorceller har vi indledt fremstilling af cDNA kloner for NCAM. Et kommercielt tilgængeligt cDNA bibliotek fra rottehjerne klonet i lambda gt 11 er blevet screenet immunologisk med antistoffer mod NCAM og to posi-

tive kloner er foreløbig isoleret. Klonernes identitet forsøges i øjeblikket verificeret ved ekspresion af beta-galaktosidase-fusionsprotein i E.Coli efterfulgt af Western blotting. De pågældende cDNA kloner ønskes brugt til at undersøge ekspresionen af NCAM i tumorceller med lav versus høj metastaseringssevne.

Synaptin er et integralt membranprotein, som findes på udsiden af transmitterholdige vesikler samt på indsiden af den neuronale plasmamembran. Vi ønsker at sekventere og karakterisere genet for synaptin, bestemme kopiantal i genomet, mRNA antal, størrelse og forekomst. Det ovennævnte cDNA bibliotek er screenet immunologisk med antistofrettet mod synaptin. Herved er 20 cDNA kloner blevet isoleret. Isolerede kloner, der indeholder DNA sekvenser for synaptin, kan producere et fusionsprotein, som påvises ved Western blotting. cDNA insert i lambda gt 11 er skåret ud, og der foretages nu restriktionsenzymanalyse på inserts. Udvalgte cDNA kloner sekventeres og endelig bruges relevante kloner til hybridiseringsstudier på relevante væv og cellekulturer (Elisabeth Bock, Henrik Gårdsvoll, Ole Nybroe).

### 3.6 Aminosyresekventering af cell CAM 105

Celleadhæsionsmolekylet cell CAM 105 er et højmolekylært membranglykoprotein, som findes på hepatocytter og visse epitelceller. Udviklingsmæssige undersøgelser tyder på, at molekylet har sin funktion i terminalt differentierede celler.

Med henblik på at opnå sekvensdata for dele af proteinet har vi, i samarbejde med B. Øbrink m.fl., Karolinska Institutet, Stockholm, fremstillet tryptiske peptidfragmenter af proteinet og sekventeret peptiderne ved gas-fase mikrosekventering. Hidtil er ca. 50 aminosyrerester identificeret, svarende til ca. 10 % af den totale sekvens. De fremkomne sekvensdata ventes at kunne belyse proteinets beslægtethed med andre celleadhæsionsmolekyler. De hidtil opnåede data har dog ikke givet grundlag for med sikkerhed at afgøre sekvensens lighed med andre kendte proteinsekvenser (Elisabeth Bock, Ole C. Hansen).

### 3.7 Fremstilling af epitop-specifikke peptidantistoffer mod celleadhæsionsmolekyler

Projektets formål er at bidrage til karakteriseringen af celleadhæsionsmolekyler ved a) syntese af peptider med sekvens svarende til udvalgte regioner i celleadhæsionsmolekyler og b) fremstilling af antistoffer rettet mod de syntetiske peptider. Peptiderne og deres respektive antistoffer vil derefter kunne anvendes til undersøgelse af de pågældende proteinregioners betydning for molekulernes funktion.

Hidtil har vi syntetiseret i alt 7 peptider med sekvenser, der udgør dele af N-CAM, L1, cell Cam 105, samt N- og E-cadherin, som er to calciumafhængige celleadhæsionsmolekyler. Vi har desuden indarbejdet en procedure til kobling af peptiderne til carrier-prote-



in (keyhole limpet hæmocyanin). Kanin-antistoffer mod petiderne er for tiden under fremstilling. Peptidsyntese foregår i samarbejde med A. Holm og M. Meldahl, Kem. Lab. II, H. C. Ørsted Institut (Elisabeth Bock, Ole C. Hansen, Marianne Olsen).

#### 4. Downstream Processing

Den bioteknologiske gruppe har arbejdet med downstream processer (proteinfractionering) 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: Affinitetskromatografi med immobiliserede gruppesspecifikke 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 koncentrering 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 De igangværende arbejder omfatter enzym- og lektinstudier, hvor vi metodeudvikler, håndterer og anvender lektiner, antistoffer og derivater samt konjugater deraf med enzymer, protein A og avidiner. På baggrund af tidligere studier af glykoproteineres mikroheterogenitet undersøges den diagnostiske værdi af mikroheterogenitetsmålinger og glykokonjugat-lokalisering. Vi har for eksempel udarbejdet en simpel metode til identifikation af rhabdovirus-infektion i planter med lektinelektroblotting. 13 forskellige biotinyle-rede plante-lektiner blev testet for deres evne til specifik erkendelse af glykoproteiner på forskellige plante-rhabdovirus: bl.a. potato yellow dwarf virus og eggplant mottled dwarf virus, der blev dyrket på den samme vært (*Nicotiana rustica* L.). Metodeudviklingen omfattede oprensning af virus, elektroforese, elektroblotting af virusproteiner, reaktion med biotin-lektinderivater og avidin-HRP. En del lektiner reagerede foruden med virusprotein også med værtsproteiner, men to lektiner (STA og WGA, begge specifikke for N-acetylglukosamin) reagerede kun med virusprotein og ikke med værtsprotein. Denne metode er 6-16 gange mindre sensitiv end reaktionen med specifikke antistoffer, men tjener som model for analyse af virus, som man ikke har antistoffer imod. Dette studium udføres i samarbejde med G. Adam, Stuttgart.

4.2 Vi er specielt interesserede i specifikke oprensningsmetoder og har studeret aktivering af bærematri-

cer og kobling af ligander som parametre for udbyttet. Vi er 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. 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. Non-covalent oprensning af immunglobulin er mulig med derivater af divinylsulfon-aktiveret gel, og mercaptoethanolderivatet af divinylsulfon-aktiveret gel, også kaldet »T-gel«, kunne vise sig at være et værdifuldt alternativ til protein A. Vi undersøger T-gelen for at se dens potentiale som adsorbent for specifik separation af immunglobuliner, herunder har vi fundet, at T-gelen binder og frigør proteiner ved forskellige saltkoncentrationer.

4.3 Aktivering af bærematricer og kobling af ligander, ligesom applikation af simpelt udstyr, studeres i samarbejde med bl.a. P. Heegaard og C. Schafer Nielsen med henblik på peptidsyntese. Peptider af mæslingevirus glykoprotein er syntetiseret i samarbejde med Ib Rode Pedersen og P. Heegaard.

4.4 I et samarbejde med Bioteknologisk Institut på DTH udvikles downstream processer i forbindelse med to projekter støttet af Mønsted Fonden (lektiner og HRP). I et samarbejde med Kem-En-Tec I/S diskuteres og udvikles affinitetsmatricer og andre bioteknologiske reagenser og elektroforetisk udstyr, og i samarbejde med Patologisk afdeling på Herlev Hospital, Patologisk afdeling på Bispebjerg Hospital og Rigshospitalets Øjenpatologiske afdeling afprøves og beskrives lektiners histokemiske anvendelser. Vi samarbejder iøvrigt med J. Prause, K. Porsdal Poulsen, Jens Sommer Knudsen, J. E. Stig Hansen, K. P. Larsen, J. Breborowicz, D. Breborowicz, U. Engel og C. Schafer Nielsen. Gruppen indgår i Forskningscenter for medicinsk Bioteknologi (Allan Lihme, T. C. Bøgh-Hansen).

#### 5. Endocytosis membranbiologi

Optagelse af receptorer for hormoner og vækstfaktorer fra celleoverfladen (endocytose) har været kendt læn-



ge, men de faktorer, der kontrollerer denne proces, er ukendte ligesom processens mekanisme. Ved Proteinlaboratoriet udføres en række projekter med sigte på at belyse, hvorledes receptorerne fjernes fra celleoverfladen, og hvilke faktorer, der regulerer denne proces.

Forskningsgruppen indgår i Det bioteknologiske center for Neuropeptider, som desuden omfatter grupper på Rigshospitalet, Bispebjerg Hospital, Landbohøjskolen og Panum Institut (Torben Særmark, Carsten Jacobsen, Phillip Larsen, Søren Mau, Steen Laugesen Hansen).

### 5.1 Neutronsprædningsundersøgelser (SANS) af Clathrin polymerisering

Coatede mikrovæsikler er en membranstype, som regulerer antallet af hormonreceptorer på cellers overflade 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 dissociere 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 undersøges vi formen af Clathrin og de strukturer, der dannes af det, samt dets interaktion med membranen (T. Særmark, R. Bauer, Steen Laugesen Hansen, Bioteknologiske center for Neuropeptider og K. Mortensen, Risø).

### 5.2 Receptormedieret endocytose i adenohipofyse celler

Optagelse af receptorer for væksthormon frigørelsesfaktor (GRF) og corticotropin frigørelsesfaktor (CRF) samt neuropeptiderne VIP og Substans P finder sted i adenohipofysens celler. For at belyse denne optagelses regulation undersøges (1) betydning af intracellulære regulatorer (second messengers) (2) acyleringsprocesser og (3) egenskaber ved liganden.

Vi har kunnet vise, at stimulation af CRF receptorer øger endocytosen af en ellers helt uafhængig receptorer, vasopressin receptoren, uden at dette kan tilskrives en general effekt på membranomsætningen. 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, phosphoinositoler og calcium.

For GRF receptorens vedkommende har vi kunnet vise, at stoffer, der hæmmer det intracellulære signalmolekyle Calmodulin, også hæmmer endocytosen af GRF. Vi har tidligere vist, at Calmodulin findes bun-

det til coatede mikrovæsikler, en vesikeltype involveret i endocytose. Vi forsøger nu at vise, at disse effekter afspejles i cellernes følsomhed for GRF. I samarbejde med Jens Damsgård og Morten Møller, Panum Institut (MAIB) undersøger vi effekten af inhibitorer af de såkaldte »G-binding proteins« på endocytosen af neuropeptiderne, Substans P og VIP (Phillip Larsen, Torben Særmark, Søren Mau).

### 5.3 Transferrinreceptoren: Model for den biologiske betydning af fedtsyreindbygning i membranproteiner

Transferrinreceptoren tilhører en gruppe af membranproteiner, der er karakteriseret ved en covalent indbygning af fedtsyrer i deres struktur (acylering). Betydningen 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 af 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 (Carsten Jacobsen, Torben Særmark, Proteinlaboratoriet, A. Magee, National Institut for Medical Research).

### 5.4 Syntetiske peptider som substrat for enzymer involveret i fedtsyreindbygningen i hormonreceptorer og virusoncogener

Fedtsyrer indbygges covalent i flere vigtige hormonreceptorer, f.eks. insulin-receptoren. Den funktionelle betydning af denne indbygning (acylering) er ukendt. Vi har kunnet vise, at hæmning af fedtsyreindbygningen i receptorer hæmmer deres normale internalisering, en proces nødvendig for deres funktion. Vi har fremstillet syntetiske analoger af visse acylerede virusproteiner og hormonreceptorers aminosyre-sekvenser og bruger disse som substrater for at undersøge involveret i acylering. Kendskab til disse enzymer er væsentlig for forståelsen af membranproteiner så som hormonreceptorers og virusproteiners cellebiologi.

Vores arbejde har vist, at mange proteiner i normale celler er acylerede med fedtsyrerne palmitat og myristat. Flere virusproteiner vides også at have fedtsyrer indbygget. Vores forsøg viser, at sådanne proteiners funktion hæmmes, hvis fedtsyrerne ikke indbygges. Dette åbner terapeutiske muligheder ved virusinfektioner, bl.a. AIDS hvor orfproteinet er acyleret. Vi forsøger nu at karakterisere det enzym, der udfører fedtsyreindbygningen i proteiner, for at kunne forbedre de hæmmere, vi har. Vi håber, at denne vil bane vej for nye terapeutiske muligheder (Carsten Jacobsen, Torben Særmark).



### 5.5 *Peptidsyntese: Struktur- og funktionsundersøgelse af hormoners virkningsmekanisme*

Et væsentligt element i gruppens arbejde er syntetisk fremstilling af hormonanaloger til brug for de ovenfor beskrevne receptorstudier. 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. Vi har syntetiseret NPY og visse analoger, som nu afprøves for biologisk aktivitet. Arbejdet udføres i samarbejde med Thue Schwartzs, Rigshospitalet (Torben Særmark).

### 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 (Henning Løwenstein, Peter Lind, Nina Horn, Finn 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 Østerballe, 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. Molekylvægtfordelingen af de fremkomne peptider er blevet undersøgt.

Metodeudvikling til bestemmelse af disses antigenicitet, samt til måling af mælkeallergiske patienters antistoftitre med mælkeprotein er i gang. Klinisk pilotstudium på fremstillet hypoallergent mælkeprodukt er heldigt udført (Henning Løwenstein, Jørgen Nedergaard 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 allergenekstrakt standarder, at anbefale metoder, der er velegnede til kontrol af allergenekstrakter, samt at angive internationale arbitrære enheder for allergenekstrakter. Arbejdet sker som et samarbejde mellem nationale kontrolmyndigheder, allergenekstraktproducenter, kliniske allergologer og allergenekstraktspecialister. Proteinlaboratoriet er det internationale koordineringscenter for disse standardiseringsbestræbelser. De fem første standarder er nu accepteret af WHO (Timote pollen, Ragweed pollen, husstøvmide – *Dermatophagoides pteronyssinus*, birkepollen og hundehår og skæl) (Henning Løwenstein, Jørgen Nedergaard Larsen).

6.4 For at øge potentialet i forbindelse med epitopka-



rakterisering og udvikling af specifikke præparater til hyposensibilisering arbejdes der med at opstille teknikker til kloning af generne for de vigtigste allergener. Vi har udvalgt gruppen af træpollen og arbejder specielt med at klonе genet for det vigtigste allergen fra birkepollen (Jørgen Nedergaard Larsen).

### 7. *In vitro* immunisering

Indenfor området diabetes immunologi arbejdes med cellulær immunologi og molekylær biologi til belysning af immunsystemets rolle for ætiologi af diabetes. Der arbejdes delvist med humane celler, hvor der bliver benyttet humane B-cellelinier til præsentation af relevante antigener i forbindelse med kloning og karakterisering af autoreaktive humane T-celler.

Indenfor de to førstnævnte områder arbejdes primært med anvendelse af monoklonale antistoffer til udvikling af enzym-immunoassays til klinisk kemi. Til fremstilling af monoklonale antistoffer arbejdes med videreudvikling af metoder til *in vitro* immunisering.

Det er nu muligt ved enkle teknikker *in vitro* at producere murine monoklonale antistoffer ved primær, antigen-specifik immunisering af B-lymfocytter i kultur med passende blandinger af lymfokiner (fra mixed lymphocyte culture (MLC) og fra EL-4 thymoma celler, men uden tilsætning af polyklonale aktivatorer) efterfulgt af hybridisering med udvalgte parentalceller.

Denne metodik udmærker sig ved en kort antistofproduktionstid (der immuniseres i 5 dage, hvorefter der hybridiseres), ved kun at hæve meget små mængder antigen (ned til omkring 1 ng), ved at muliggøre produktion af antistoffer mod ellers nonimmunogene substanser, f.eks. substanser, der ellers kræver kobling til carrier-protein for at være immunogene, og også homologe proteiner.

Det nærværende projekt har som mål at udvikle systemet med udvalgte modelproteiner og senere at undersøge systemet i forbindelse med syntetiske peptid fragmenter og analoger heraf. I dette projekt deltager forskningsstipendiat, cand.scient. Peter M. H. Heegaard og to specialestuderende stud.scient. Philip K. Ahning og stud.scient. Peter Ifversen (J. Zeuthen).

### *Administrativt arbejde:*

Elisabeth Bock er medlem af Statens lægevidenskabelige Forskningsråd. Elisabeth Bock har været medlem af Program and Organizing Committee: NATO Advanced Research Workshop: Cellular and molecular aspects of neural development and regeneration, Bal Harbour, Florida, maj.

Jesper Zeuthen er medlem af Biologisk Selskabs bestyrelse og Nordisk Industrifonds referencegruppe vedrørende projekt om udvikling af humane monoklonale antistoffer.

Jesper Zeuthen er censor ved Odense Universitet i videregående cellebiologi, den naturvidenskabelige overbygning, og ved hovedfagseksamen i biokemi,

Københavns Universitet. Endvidere censor ved erhvervsforskeruddannelsen, Akademiet for de tekniske Videnskaber.

Henning Løwenstein har været opponert ved disputats ved Bergen Universitet.

### *Postgraduat virksomhed:*

Elisabeth Bock og Dorte Linnemann har arrangeret Kursus i Neurokemi, 23.-24. marts. Kurset var en del af Det lægevidenskabelige Fakultets Postgraduate kursus i Neurobiologi, 2.-31. marts 1987.

Peter Heegaard og Allan Lihme har været arrangører af et postgraduat kursus (februar 1987) i affinitets-kromatografi til oprensning og karakterisering af proteiner, arrangeret for Dansk Forening for Postgraduat Undervisning.

T. C. Bøg-Hansen har i et samarbejde mellem Proteinlaboratoriet og Danmarks naturvidenskabelige Akademi arrangeret et postgraduat kursus i Immunokemiske Teknikker, 9.-13. juni for 21 deltagere. Som lærere deltog udefra: O. J. Bjerrum, U. Løvborg, J. Selmer (NOVO), S. Blirup og K. J. Pluzek (DAKOPATTS), C. H. Brogren (KVL), K. Dalsgaard (SVIVF), og T. Schwartz (RH). Kursus blev delvist afholdt på Københavns Forskerby, Symbion.

Jesper Zeuthen og P. Heegaard har forelæst ved Kursus i Immunokemiske Teknikker, Danmarks naturvidenskabelige Akademi.

P. Heegaard, A. Lihme og T. C. Bøg-Hansen har i et samarbejde mellem Danmarks naturvidenskabelige Akademi, Dansk Forening for postgraduat Undervisning og Forskningscenter for medicinsk Bioteknologi på Proteinlaboratoriet afholdt et kursus i Affinitets-teknikker til oprensning og karakterisering af proteiner 2.-6. november for 29 deltagere. Som lærere deltog udefra: Per Larsen og K. J. Pluzek (DAKOPATTS), J. Selmer og O. J. Bjerrum (NOVO) og C. Schafer Nielsen (KAS, Herlev). Kursus blev delvist afholdt på Københavns Forskerby Symbion.

T. C. Bøg-Hansen har efter invitation forelæst på Københavns Forskerby Symbions konference om Erhvervsorienteret Forskning – Forskningsorienteret Erhverv.

### *Udgivervirksomhed:*

Elisabeth Bock er deputy chief editor ved Journal of Neurochemistry, og medredaktør af Ugeskrift for Læger og FEBS Letters.

T. C. Bøg-Hansen er senior-editor af »Lectins, Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry« og medredaktør af Bioscience og Electrophoresis.

### *Gæster og rejser:*

Dr. C. Zomzely Neurath, London, februar.

Dr. Magnus Hansson, Uppsala, august.

Dr. Monique Sensenbrenner, Strasbourg, november.



P. Heegaard har deltaget i IXth Int. Symp. Glycoconjugates, Lille, Frankrig, i 7th. Int. Symp. Affinity Chromatography and interfacial macromolecular interactions, Oberramergau, Vesttyskland, samt i Biokemisk Forenings Årsmøde, Fuglsø.

Elisabeth Bock har været inviteret foredragsholder ved: Nordiskt Likvorsymposium, Lunds Universitet, 4.-6. marts. Konference »The cell in contact«, The Neurosciences Institute, Rockefeller University, New York, 26.-29. april. NATO Advanced Research Workshop. Cellular and molecular aspects of neural development and regeneration, Bal Harbour, Florida, 17.-24. maj. FEBS kongres, Ljubljana, Jugoslavien, 28. juni-3. juli, Symposium i Neurobiologi. Symposium on Neural regeneration, Asilomar, sponsored by NIH, VA and PVA, Monterey, Californien, USA, 6.-10. december.

Ole Nybroe har deltaget i Joint Meeting of the International Society for Neurochemistry and the American Society for Neurochemistry, 31. maj-5. juni, La Guira, Venezuela, samt i FEBS Course on Intracellular Protein Transport, 22.-29. juni, Uppsala, Sverige.

Dorte Linnemann har deltaget i UCLA symposium »Tumor Progression and Metastasis«, 6.-12. april, Colorado, USA.

Ole Nybroe og Dorte Linnemann har forelæst ved Dansk Selskab for Neurovidenskabs 1. Sandbjerg symposium, 26.-28. april, Sandbjerg.

Ole Nybroe har forelæst ved Biokemisk Forenings Symposium om Celledyrkning, 7. maj, København, samt ved Biokemisk Forenings og Biologisk Selskabs seminar om cellulær sortering af membranproteiner, 30. sept., København.

T.C. Bøg-Hansen har deltaget i IXth Int. Symp. Glycoconjugates, Lille.

Torben Særmark har gæsteforelæst ved følgende møder: 1st International meeting on  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  Exchange, juli. LBX Biochrome, Cambridge Science Park, Cambridge, november. Kings Coll., London, juni.

Henning Løwenstein har gæsteforelæst ved følgende møder: American Academy of Allergy and Immunology, Washington. European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Mallorca. XVI Nordiske Allergologiske Kongres, Tromsø, Norge. WHO møde i Bad Kreuznach, V.Tyskland. Paul Ehrlich Seminar, Frankfurt, V.Tyskland. Henning Løwenstein har været delegationsleder og gæsteforelæser ved Vesteuropæiske Allergologers rejse til fire forskningscentre i Kina, inviteret af The Chinese Medical Association.

Nina Horn har deltaget i følgende møder: Annual Meeting of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 22.-26. april, Palma, Mallorca. 35th Meeting of the European Tissue Culture Society (ETCS) 20.-24. sept., Athen, Grækenland.

Mite Allergy. A World-wide Problem. Bad Kreuznach, 1.-2. september.

Jesper Zeuthen har deltaget i: International Symposium on »In Vitro Immunization in Hybridoma Technology«, Tylosand, Sverige, 6.-9. september. International Research Symposium »The Immunology of Diabetes«, Marine Biological Laboratory, Woods Hole, Massachusetts, USA, 27.-30. oktober. Jesper Zeuthen har forelæst ved: Symposium on Tumor Biology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sverige, 20.-21. august. Symposium on »Immunological Dysbalances«, Tashkent, USSR, 17.-20. november. Jesper Zeuthen har været på studiebesøg på The Biomembrane Institute, Seattle, USA, november.

#### Arrangør af internationalt møde:

T.C. Bøg-Hansen har sammen med D.L. Freed, Manchester, afholdt det 9. internationale lektinmøde »Interlec 9« i Cambridge, juli.

#### Publikationer:

Adam, G., Heegaard, P., Bøg-Hansen, T.C., Mundry, K.: Lectins as probes for the assay of rhabdovirus infections in plants. *Journal of Virological Methods* 17, s. 263-75, Amsterdam 1987.

Albrechtsen, M., Møller, S.P.C.J., Bock, E.: Biosynthesis of the neural cell adhesion molecule (N-CAM). Glial, muscle and neuronal forms of N-CAM studied in primary rat cell cultures. *Glial-Neuronal Communication in Development and Regeneration*. Nato ASI Series H. Cell biology, Vol. 2, H. H. Althaus, W. Seifert, s. 147-57, Berlin 1987.

Andersen, M.M., Lihme, A., Noack, S., Bøg-Hansen, T.C.: Neither ferritin nor its con a-binding fraction are tumor markers for renal carcinoma. *Lectins-Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry*, T. C. Bøg-Hansen, J. Breborowicz, s. 241-52, Berlin 1985.

Behrendt, N., Hansen, O.C., Ploug, M., Barkholt, V., Koch, C.: Localization and functional significance of a polymorphic determinant in the third component of human complement. *Molecular Immunology* 24, s. 1097-1103, England 1987.

Bjerrum, O.J., Hinnerfeldt, F.R.: Visualization of molecular weight standards after electroblotting: Detection by means of corresponding antibodies. *Electrophoresis* 8, s. 439-44, Weinheim, Vesttyskland 1987.

-, Selmer, J.C., Lihme, A.: Native immunoblotting: Transfer of membrane proteins in the presence of non-ionic detergent. *Electrophoresis* 8, s. 388-97, Weinheim, Vesttyskland 1987.

-, Editing: Paper Symposium: Protein Blotting. Weinheim, Vesttyskland 1987, 87 s.

Bjerrum, O.W., Bjerrum, O.J., Borregaard, N.: B2-microglobulin in neutrophils: An intragranular



- protein. The Journal of Immunology 138, s. 3913-17, USA 1987.
- Bock, E.: Forskningsbedømmelse. Ugeskrift for Læger 149/14, s. 921-22, København 1987.
- , Massaro, A., Albrechtsen, M.: Measurement of the neural cell adhesion molecule (N-CAM) and the glial fibrillary acidic protein (GFAP) in cerebrospinal fluid. Metabolism and Development of the Nervous System, S. Tucek, s. 389-92, Prag 1987.
- , Linnemann, D., Nybroe, O.: Biosynthesis of the cell adhesion molecules N-CAM and L1. Metabolism and Development of the Nervous System, S. Tucek, s. 8-11, Prague 1987.
- , Edvardsen, K., Gibson, A., Linnemann, D., Lyles, J.M., Nybroe, O.: Characterization of soluble forms of NCAM. FEBS Letters 225, s. 33-36, Holland 1987.
- Breborowicz, J., Franz, H., Caron, M., Faure, A., Gryszk, K., Kint, J., Sabbe, L., Kohn, J., Bøg-Hansen, T.C., et al: Third report of the International Working Party-IUIS-WHO Subcommittee on Standardization of Lectins for Diagnosis. Progress in the standardization of concanavalin A. Lectins - Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry. Vol. 4, T. C. Bøg-Hansen, J. Breborowicz, s. 637-48, Berlin 1985.
- Bøg-Hansen, T.C., Breborowicz, J.: Lectins-Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry. Berlin 1985, 680 s.
- Børsum, T., Hagen, I., Bjerrum, O.J.: Electroimmunochemical characterization of endothelial cell proteins: Antigenic relationship with platelet and erythrocyte membrane proteins. Thrombosis and Haemostasis 58, s. 686-93, Stuttgart 1987.
- Cunnington, A.M., Lind, P., Spijksma, F.T.: Taxonomic and immunochemical identification of two house dust mites Dermatophagoides farinae and D. microceras. J. Allergy Clin. Immunol. 79 (2), s. 410-11, St. Louis, USA 1987.
- Hald, J., Naaby-Hansen, S., Bjerrum, O.J.: Autoantibodies against spermatozoal antigens detected by immunoblotting and agglutination. A longitudinal study of vasectomized males. J. Reprod. Immunology 10, s. 15-26, Dublin 1987.
- Halken, P., Bøg-Hansen, T.C., Prause, J.U.: Differences between glycoprotein profiles of normal tear fluid and of tear fluid from patients with primary Sjögren's Syndrome. Scand. J. Rheumatology Suppl. 61, s. 234-36, Stockholm, Sverige 1987.
- Hansen, J.S., Iversen, J., Lihme, A., Bøg-Hansen, T.C.: Acute phase reaction, heterogeneity, and microheterogeneity of serum proteins as nonspecific tumor markers in lung cancer. Cancer 60, s. 1630-35, 1987.
- Heegaard, P., Bendtzen, K.: Mouse Acute-Phase Proteins: Induced by Recombinant Human Interleukin 1. Prot. Biol. Fluids 34, s. 239-42, 1986.
- Horn, N., Lind, P.: Selection and characterization of monoclonal antibodies against a major allergen in D. pteronyssinus. Species-specific and common epitopes in three dermatophagoides species. Int. Archs. Allergy. appl. Immun. 83 (4), s. 404-09, Schweiz 1987.
- Jones, P.M., Særmærk, T., Howel, S.: A small scale method for the isolation of insulin-containing secretory granules from islets of Langerhans. Analytical Biochemistry 166, s. 142-49, New York 1987.
- Jørgensen, M., Philips, M., Thorsen, S., Selmer, J., Zeuthen, J.: Plasminogen activator inhibitor-1 is the primary inhibitor of tissue-type plasminogen activator in pregnancy plasma. Thrombosis and Haemostasis 58, s. 872-78, Stuttgart, New York 1987.
- Lind, P., Ingemann, L., Brouvez, M.: Demonstration of Species-Specific Sensitization to Major Allergens of Dermatophagoides Species by Solid-Phase Absorption of Human IgE Antibodies. Scand. J. Immunol 25, s. 1-10, Oxford 1987.
- , Løwenstein, H., Schwartz, B.: The prevalence of indoor allergens in the Baltimore area: House dust-mite and animal-dander antigens measured by immunochemical techniques. Journal Allergy & Clinical Immunology Vol. 80, Nr. 4, s. 541-47, St. Louis, USA 1987.
- Linnemann, D., Nybroe, O., Gibson, A., Rohde, H., Jørgensen, O.S., Bock, E.: Characterization of the biosynthesis, membrane association and function of the cell adhesion molecule L1. Neurochemistry International Vol. 10, s. 113-20, England 1987.
- , Bock, E.: Expression of the cell adhesion molecules N-CAM and L1 in B16 melanoma cells. Medical Biology 64, s. 345-49, Helsinki 1986.
- Løwenstein, H., Hedlin, G., Graff-Lonnevig, V., Heilborn, H., Lilja, G., Norrlind, K., Pegelow, K., Sundin, B.: Immunotherapy with Cat and Dog Dander Extracts. II. In vivo and in vitro immunological effects from a 1-year double blind placebo study. J. Allergy Clin. Immunol. 77, s. 488-96, USA 1986.
- , Helm, R., Squillace, D.: Production of an International Reference Standard Alternaria Extract. Int. Archs. Allergy Appl. Immunol. 82, s. 178-89, New York 1987.
- , Schwartz, B., Lind, P.: Level of Indoor Allergens in Dust from Homes of Allergic & Non-Allergic Individuals. Int. Archs. Allergy Appl. Immunol 82, s. 447-449, New York 1987.
- , Ipsen, H., Lind, P., Matthiesen, F.: The Physicochemical and Biological Characteristics of Allergens. Allergy: An International Textbook, Lessof, Lee, Kemeny (eds), s. 87-104, London 1987.
- , Albrechtsen, M., Bock, E.: N-CAM in cerebrospinal fluid: a marker of synaptic remodelling after acute phases of multiple sclerosis? Ital. J. Neurol. Sci. Suppl. 6, s. 85-88, Milano 1987.



- Massaro, A.R., Albrechtsen, M., Bock, E.: Determination of the neural cell adhesion molecule (N-CAM) in cerebrospinal fluid from patients with multiple sclerosis. Cellular and Humoral Immunological Components of Cerebrospinal Fluid in Multiple Sclerosis, A. Lowenthal, J. Raus, s. 397-402, New York 1987.
- Mogensen, N., Særmark, T., Vilhardt, H.: Endocytosis of the vasopressin receptor by anterior pituitary cells is increased by Corticotropin Releasing Factor (CRF). *Regulatory Peptides* 35, s. 552-62, New York 1987.
- Nissen, M.H., Bjerrum, O.J., Plesner, T., Wilken, M., Rørth, M.: Modification of beta-2-microglobulin in sera from patients with small cell lung cancer: evidence for involvement of a serine protease. *Clin. Exp. Immunol* 67, s. 425-32, USA 1987.
- Norn, S., Skov, P.S., Jensen, C., Bøg-Hansen, T.C., Koch, C., Permin, H., Espersen, F., Højby, N.: Lectin-mediated reactions: A new mechanism in bronchial hyperresponsiveness. Bronchial hyperresponsiveness, J. A. Nadel, R. Pauwels, P. D. Snashall, s. 331-36, London 1987.
- Rasmussen, A.G., Sorensen, K., Selmer, J., Zeuthen, J., Bjerrum, O.J., Brodbeck, U., Nørgaard-Pedersen, B.: Immunochemical determination of acetylcholinesterase in amniotic fluid. An evaluation of eleven monoclonal antibodies. *Clinica Chimica Acta* 166, s. 17-25, Amsterdam 1987.
- , Selmer, J., Sørensen, K., Bjerrum, O.J., Zeuthen, J., Brodbeck, U., Nørgaard-Pedersen, B.: Immunochemical determination of acetylcholinesterase in amniotic fluid. An evaluation of eleven monoclonal antibodies. *Clin. Chim. Acta* 166, s. 17-25, Amsterdam 1987.
- Særmark, T., Mogensen, N., Vilhardt, H.: Corticotropin releasing factor (crf) increases endocytosis of the vasopressin receptor in anterior pituitary cells. *Acta Physiologica Scandinavica* 129, s. 12A, Oxford 1987.
- :  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$  Exchange in secretory Vesicles.  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$  Exchange, T. J. A. Allen, D. Noble, H. Reuter (eds), s. 153-73, London 1987.
- Tønnesen, T., Horn, N., Jensen, O.A., Søndergaard, F.: Experience with first trimester prenatal diagnosis of Menkes disease. Current Problems in Dermatology Vol. 16, s. 175-84, Basel 1987.
- Zeuthen, J.: Applications of monoclonal antibodies in clinical chemistry. *Proc. 4th European Congress on Biotechnology* 1987. Vol. 4, O. M. Neijssel, R. R. van der Meer, Ch. A. M. Luyben, s. 611-18, Amsterdam 1987.
- : Monoclonal antibodies and their radionuclide conjugates: Practical and regulatory aspects. Safety and Efficacy of Radiopharmaceuticals 1987, K. Kristensen, E. Nørbygaard, s. 127-60, Boston 1987.

T. C. Bøg-Hansen



# Øvrige lægevidenskabelige områder

## 1. Arvebiologisk Institut

### Historie:

Institut for Human Arvebiologi og Eugenik blev indviet 14. oktober 1938, i en bygning rejst ved midler fra The Rockefeller Foundation, på en byggegrund (Tagensvej 14), ydet af den danske stat, 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 Instituttet (1983) blev det institutnavn, som gennem en årrække havde været »daglignavnet«, nemlig »Arvebiologisk Institut« gjort til det officielle navn.

### Stab:

VIP: Antal årsværk: 11,3.

Professor: Jan Mohr.

Lektorer: Hans Eiberg, Kirsten Fenger, Lis Hasholt, Jørgen Hilden, Bodil Lomholt, Erik Niebuhr, Søren Nørby, Jørgen Schultz-Larsen, Sven Asger Sørensen, Annelise Wandall.

Lægelig assistent: Lillian Staub Nielsen.

Forskningsstipendiat: Yang Huanming.

Scholarstipendiater: Marie Louise Bisgaard, Annette Møller Jensen.

Fondslønnet: Lone Bachmann Andersen, Niels Møller, Li Shen.

TAP: Antal årsværk: 19,8.

Pia Bahnsen, Minna Becher, Anja Boesen, Elsebeth Lund Christensen, K. Maria Christensen, Jorun

Christophersen, Lis Frandsen, Lizzie Hansen, Kirsten Heerup, Susan Holm, Bjarne Høy, Minni Jensen, Jens Klausen, Mona Kristensen, Elsa Meirum, Anita Niebuhr, Doris Nielsen, May-Britt Nielsen, Anne Olsen, Kirsten Winther, Monica Vesselbo, Ingrid Kryhlmand.

### 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 genetisk betingede sygdomme.

En af forudsætningerne for forståelse og forebyggelse af arvelige sygdomme er kendskab til den normale genetiske variation. Instituttets forskningsprojekter drejer sig derfor om såvel normale egenskaber som om sygdomme hos mennesket. Fælles for flere af disse projekter er bestræbelsen på at karakterisere den sygelige proces på celleniveau og muliggøre diagnose på celler hentet f.eks. fra fostervand (prænatal diagnostik). 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 genetiken er et fag i voldsom ekspansion, kan en nødvendig stadig 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.

Endelig huser instituttet en statistisk afdeling som foruden undervisning og forskning yder statistisk rådgivning til medicinske forskere.

### 1. Lys- og elektronmikroskopiske undersøgelser af dicentriske kromosomer

Lysmikroskopiske undersøgelser af humane celler med dicentriske kromosomer viser generelt, at det ene centromer er permanent inaktivt. Dette skulle være en selektiv fordel for cellerne, idet »centromer-konflikter« og dermed evt. dannelse af anafasebroer forhindres. Der er imidlertid tilfælde, hvor begge centromerer kan aktiveres, hvilket må betyde, at begge centromerer kan modnes til aktive kinetochorer med påfø-



gende tilhæftning af mikrotubuli. Da også disse celler er stabile, må et af de 2 centromerer favoriseres på et tidspunkt i celledelingen. Seriesnittede mitoser er blevet undersøgt elektronmikroskopisk (EM), og der er opstillet EM karyotyper efter relative kromosomvoluminer og efter centromerindeks. To forskellige dicentriske kromosomer er identificerede på EM niveau, begge viste kun ét udviklet kinetochor. Sideløbende lysmikroskopiske undersøgelser med et fluorescensmærket antistof mod centromerproteiner skal påvise, om der er sammenhæng mellem den morfologiske udvikling af centromer/kinetochor funktionen og tilstedeværelsen af disse centromerproteiner (Annelise Wandall).

## 2. Afklaring af kromosomfejlens oprindelse samt belysning af den molekylære defekt ved *cri du chat* syndromet («kattedrådelidelsen»)

*Cri du chat* syndromet skyldes tab (en deletion) af en større eller mindre del af den korte arm på menneskets kromosom nr. 5. Selv om lidelsen er sjælden, er det den hyppigste kromosomfejl, hvor der foreligger tab af kromosommateriale; i Danmark fødes der hvert år mindst et barn med denne lidelse. Langt de fleste personer med en deletion af kromosom 5's korte arm har mere eller mindre alvorlige, medfødte misdannelser samt svær mental retardering, således at den endelige udvikling svarer til et 2-3 års barn. Det kritiske område for *cri du chat* syndromets udvikling blev i 1978 afgrænset til et område, der udgør ca. 10 % af kromosom 5's korte arm.

Med baggrund i den rivende udvikling indenfor den bioteknologiske teknik samt det faktum, at der her i landet er et efter forholdene stort og velundersøgt materiale af *cri du chat* familier, indledtes i 1986 et samarbejde med professor John J. Wasmuth, University of California, Irvine. Dette samarbejde har til formål at afklare, hvor kromosomdefekten er opstået (maternel/paternel), at medvirke til en kortlægning af kromosom 5's korte arm med hensyn til de enkelte DNA-probers absolutte og relative placering (godt 100 DNA-prober) samt nærmere at afgrænse og karakterisere det område, som er af betydning for *cri du chat* syndromets opståen. Herved åbnes der muligheder for en væsentlig forbedret arvebiologisk rådgivning og forebyggelse af denne alvorlige lidelse.

Til dette formål er der i 1987 sendt blodprøver af de mest informative familier til USA samt påbegyndt en indsamling af materiale fra de resterende knap 50 familier. Fra disse er der isoleret DNA, etableret lymfocyttransformerede cellelinier og foretaget specialdyrking af lymfocytter med henblik på en revurdering af kromosomfejlens udstrækning. Desuden er der påbegyndt opformering af DNA-prober fra USA.

Endelig er det planen – i samarbejde med professor, dr.med. Lars Bolund, Århus Universitet, og ved anvendelse af kromosomsortering – at søge at isolere den

del af kromosom 5's korte arm, som ved tab er årsag til udvikling af det kliniske billede. Såfremt man opnår en tilstrækkelig ren kromosomsortering, vil der åbnes mulighed for en fremstilling af yderligere DNA-prober (Li Shen, Huanming Yang, E. Niebuhr).

## 3. Detailkortlægning af X-kromosomet i familier med øjensygdommen *choroideremi*

Samarbejdet med overlæge Thomas Rosenberg, Statens Øjenklinik og lic.scient. Marianne Schwartz, Rigshospitalets afsnit for klinisk genetik er fortsat med undersøgelse af yderligere en familie, hvor 2 brødre lider af den alvorlige, X-bundet nedarvede øjensygdom *choroideremi*; de to drenge har desuden svær hørenedsættelse og er mentalt retarderede. Kromosomundersøgelse hos de to brødre samt deres mor (som er anlagsbærer for øjenlidelsen) viste tab af kromosommateriale fra den øverste del af X-kromosomets lange arm; det manglende område udgør ca. 5 % af X-kromosomets samlede længde. Materialet er herudover udvidet med en engelsk familie. Ved at sammenholde de foreløbige resultater af DNA-analyser i disse nye familier samt deletionens fysiske udstrækning, kan det med ret stor sikkerhed vises, at sygdomsanlægget for øjenlidelsen *choroideremi* er lokaliseret indenfor området Xq21.1-Xq21.31 (Huanming Yang, E. Niebuhr).

## 4. Bidrag til kortlægning af X-kromosomets lange arm

Forskningsstipendiat Huanming Yang har afsluttet ovennævnte projekt. Baseret på en detaljeret kromosomundersøgelse af 5 familier med tab af varierende mængder materiale fra delvis forskellige områder af X-kromosomets lange arm samt gennem anvendelse af ca. 50 X-kromosomale DNA-sonder er der opnået følgende resultater: 1. Finlokalisering af ca. 30 DNA-sonder, herunder genet for et af centralnervesystemets vigtigste æggehvistoffer: proteolipid protein (PLP), til relativt afgrænsede områder af den øverste halvdel af X-kromosomets lange arm. 2. Lokalisation af genet for den alvorlige øjensygdom *choroideremi* til området Xq21.31 samt udelukkelse af genlokalisering for 8 andre X-bundne sygdomsgener fra området Xq21.

Projektet er udført under vejledning af civ.ing. Torben Lund, lic.scient Marianne Schwartz, E. Niebuhr og Søren Nørby (Huanming Yang).

## 5. Cytogetiske og biokemiske analyser af en stor Færø-familie med 2/6 translokation

Indsamlingen af materiale og oplysninger om en stor slægt på Færøerne er fortsat. Slægten omfatter nu flere end 125 medlemmer fordelt over 9 generationer. Familien skal analyseres, fordi der er påvist såkaldte 2/6 translokationsbærere, hvorved forstås individer, hvor en del af kromosom 2 og kromosom 6 har byttet plads. En sådan defekt videregives gennem generationer. De pågældende individer er klinisk normale, fordi de



har den rette mængde af arvemasse; men deres børn kan blive ubalancerede, d.v.s. at de ikke har den rette mængde af arvemasse, og det kan medføre, at de kan blive svært mentalt retarderede. Det er derfor vigtigt, at man finder de forældrepar, hvor den ene er en balanceret translokationsbærer, fordi disse har 50 % risiko for at få børn, der er ubalancerede. En fostervandsprøve kan afsløre kromosomabnormiteten. Da familien indeholder mange medlemmer vil der formentlig være mulighed for beregninger af skøn over risikoen for, at en translokationsbærer føder et barn med en ubalanceret translokation og risikoen for, at et klinisk normalt barn er en translokationsbærer. Udover de nævnte kromosomanalyser, som især har rådgivningsmæssig betydning, analyseres de levende familiemedlemmer også for markørsystemer, som vi ved sidder på kromosom 2 og 6; det gælder visse enzymsystemer, HLA-systemer og DNA-markører. Herved er der mulighed for nøjere at bestemme beliggenheden for de pågældende markørsystemer på de to kromosomer. Projektet er et samarbejde med cand.med. Heedin Thomsen, cand.med. Bjørn Mathiasen og overlæge, dr.med. Margareta Mikkelsen (Erik Niebuhr, Hans Eiberg, Kirsten Fenger).

#### 6. *Cytogenetiske og biokemiske analyser af en stor familie med en inversion af kromosom 6*

En 5-generationer stor familie med en såkaldt inversion af kromosom nr. 6 er under udredning. Kromosomfejl, der nedrives fra generation til generation, er kendetegnet ved at der p.g.a. brud på henholdsvis den korte og den lange arm er sket en 180 grader omrokering af det mellemliggende kromosommateriale. Bærerne af denne kromosomfejl er klinisk set upåfaldende, men kan – ved overkrydsning med det normale kromosom ved kønscelledannelsen – danne mindst to forskellige, ubalancerede gamettyper. Disse vil indeholde for lidt/for meget genetisk materiale fra henholdsvis den korte og den lange arm af kromosom 6; disse børn vil blive svært mentalt retarderede. I familien er der to nulevende børn med moderate til svære handicaps samt flere dødfødt eller småbørnsdøde, alle med svære misdannelser. For et forældrepar, hvor den ene er klinisk normal, men bærer af inversionen, er der stor risiko (50 %, teoretisk set) for, at de får børn, der er syge. Derfor er det vigtigt, at sådanne forældre får tilbudt fostervandsundersøgelser ved graviditet, så der kan tages stilling til eventuel abort, hvis undersøgelsen afslører en kromosomabnormitet.

Udover de rådgivningsmæssige aspekter har arbejdet et forskningsmæssigt sigte, idet de nulevende familiemedlemmer skal testes for de markørsystemer, der vides at være beliggende på de involverede områder af kromosom 6 (bl.a. HLA-systemerne og forskellige DNA-markører). Herved kan familien danne grundlag for en nærmere lokalisation af de pågældende markørsystemer (E. Niebuhr, Kirsten Fenger).

#### 7. *Lokalisation af 5S RNA og U3 RNA generne på humane kromosomer*

Generne for 5S RNA og U3 RNA lokaliseres ved hjælp af in situ hybridisering til humane kromosomer med radioaktivt mærkede RNA prober. Styrken af signalerne fra in situ hybridiseringsområderne er svag, fordi der foruden områderne svarende til de funktionelle gener findes et stort antal pseudogener, som proberne også kan hybridisere til.

Pseudogener har DNA sekvenser, hvor der kun er delvis overensstemmelse med sekvensen for de funktionelle gener. Desuden er der få U3 gener, og generne for 5S RNA og U3 RNA er små. Det er derfor nødvendigt at optimere signalets styrke, bl.a. ved at opnå den optimale denatureringsgrad af det kromosomale DNA. Med henblik på at kunne checke de enkelte trin i in situ hybridiseringsproceduren fremstilles radioaktivt mærkede ribosomale RNA prober, idet generne for de ribosomale RNA forekommer talrigt på velafgrænsede områder. De radioaktivt mærkede ribosomale prober fremstilles ud fra 18S RNA og 28S RNA generne, som i dette tilfælde er klonet i plasmidet pUC 9 og derfra overført til plasmidet pSP 65. De nævnte arbejder udføres i samarbejde med lektor, dr.phil. Sune Frederiksen og cand.scient. Pernille Dissing Sørensen, Biokemisk Institut B, samt med 1. reservelæge Niels Tommerup, Kennedy Instituttet (Bodil Lomholt).

#### 8. *Kromosomkortlægning*

En central humangenetisk forskningsopgave er kortlægning 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 kortlægning ved de klassiske metoder, d.v.s. 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, når der er opdaget et nyt genetisk system, som da hurtigt kan undersøges i hele materialet og sættes i relation til alle de systemer, som tidligere er undersøgt i de samme familier. I det forløbne år er typning af serumproteiner FH, C2 og C1R foretaget. Ud fra typeresultaterne er det bevist, at FH og blodstørkningsfaktor F13B er tæt kobled til hinanden og kan kortlægges til kromosom 1 i bånd 1q32. Desuden er øjenfarve, hårfarve samt ordblindhed undersøgt med henblik på kortlægning. Typeresultater for disse egenskaber har vist at grøn øjenfarve og brun hårfarve kan henføres til kromosom 19 bånd 19q13, rød hårfarve til kromosom 4 i området 4q28-4q33. Ordblindhed har kunnet udelukkes for 70 % af genomet. Der er endvidere analyseret DNA-markører, idet



DNA er isoleret ud fra permanente celler linier fra nedfrosne lagrede lymfocytter (Hans Eiberg, Lillian Staub Nielsen, Marie Louise Bisgaard, Erik Niebuhr, Jan Mohr).

#### 9. Læbe-ganespalte-koblingsanalyse

I en række danske familier, undersøgt af Dr. Bixler og Dr. Fogh Andersen, hvor ganespalte forekommer, 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. Vi har nu analyseret blodprøveresultaterne og fundet at denne anomali sandsynligvis er styret fra et gen på kromosom 6's korte arm (Hans Eiberg, Lillian Staub Nielsen, Jan Mohr).

#### 10. Kortlægning af sygdommen Friedrichs ataxi

I et samarbejde med engelske og amerikanske forskere (Susan Chamberlain, Robert Williamson, P. Tippet, Bronya Keats m.m.) med henblik på kortlægning af sygdommen Friedrichs ataxi er første etape overstået. Blodprøver fra 25 familier er bestemt for genetiske polymorfier, hvorved sygdommen kan udelukkes for ca. 75 % af genomet. Undersøgelserne er nu udvidet med DNA polymorfier (Hans Eiberg).

#### 11. Kortlægning af sygdommen Groenouw's corneale granulære dystrofi

I en stor slægt med denne sygdom er familiesammenhængene undersøgt og ca. halvdelen af blodprøverne indsamlet. Det er derfor hensigten at undersøge så mange markørsystemer som muligt på blodprøverne med hensyn til en senere koblingsanalyse og kromosom bestemmelse af sygdommen. Undersøgelsen er i samarbejde med læge Hans Ulrik Møller fra Århus Universitet (Hans Eiberg).

#### 12. Kortlægning af sygdommen juvenil cataract

I en stor slægt med denne sygdom er familiesammenhængene undersøgt og ca. halvdelen af blodprøverne indsamlet. Det er derfor hensigten at undersøge så mange markørsystemer som muligt på blodprøverne med henblik på en senere koblingsundersøgelse og kromosom bestemmelse af sygdommen. Undersøgelsen er i samarbejde med lægerne Else Marner og Thomas Rosenberg fra Statens Øjenklinik (Hans Eiberg).

#### 13. Celletransformation

En forenkling af laboratoriearbejdet ved etablering af EBV-transformerede permanente B-lymfocytlinier er udført. Det har vist sig, at navnlig cyclosporin er særdeles velegnet, fordi det overflødig 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

Et samarbejde med dr. N. Milman (Amtssygehuset i Gentofte) og dr. N. Graudal (Bispebjerg Hospital) vedrørende primær haemochromatose, en arvelig sygdom, der giver et abnormt jernstofskifte, er fortsat. Der er foretaget vævstypebestemmelser på ialt 70 ubeslægtede danske patienter, og resultaterne er sammenlignet med tilsvarende vævstypebestemmelser hos 1.967 normalpersoner. Vi fandt en association mellem sygdommen og allelerne HLA-A3, -B7, -B14 og -B47. En sådan viden om en sammenhæng mellem haemochromatose og HLA-systemet kan bruges i en udredning af den genetiske status for personer i en sygdomsramt familie – hvorved behandling eventuelt kan iværksættes allerede på et tidspunkt, hvor der endnu ikke har vist sig symptomer hos en disponeret (Lillian Staub Nielsen, Hans Eiberg, Kirsten Fenger).

#### 15. Interleukin-1 produktion i relation til HLA-DR typer

Med anvendelse af frisktappede blodprøver fra udvalgte, vævstypede unge mænd, der for ca. 15 år siden indgik i den såkaldte »familiebank« (oprettet af H. Eiberg og J. Mohr) er udført undersøgelser over monocytters produktion af interleukin-1 i relation til forskellige HLA-DR vævstyper. Arbejdet er udført af læge Jens Mølvig på Niels Steensens Hospital. Det ser ud til, at personer med vævstypen HLA-DR2 har lav produktion af interleukin-1, hvorimod personer med HLA-DR4 har en høj produktion. Det undersøges om dette forhold har betydning for opståen af diabetes mellitus (Lillian Staub Nielsen).

#### 16. Herpes genitalis

I samarbejde med læge Susanne Kroon, Bispebjerg Hospital (dermato-venerologisk afdeling A) er indsamlet blodprøver fra personer med recidiverende Herpes simplex type 2 med henblik på vævs- og serumtypebestemmelse, for eventuelt at påvise association til visse HLA- og complement typer (Lillian Staub Nielsen, Hans Eiberg).

#### 17. Hemofili

Registret over hæmofile i Danmark er videreført, som grundlag for undersøgelser over denne sygdoms populationsgenetik og for forebyggelse. Man har udvidet registret med forlængst afdøde personer, med sigte på undersøgelse af dødelighedsforholdene igennem årene. Resultaterne af DNA-markør undersøgelserne indlemmes nu i registret. Der er udviklet et program for automatisk opstilling af stamtræer med indskrevne resultater på basis af CPR numre (Jan Mohr, Erik Niebuhr).

#### 18. Familier cancerpolypose

Der er indsamlet et omfattende materiale af blodprøver fra patienter og raske i slægter med familier can-



cerpolypose. Disse slægter er, med klinisk sigte, tidligere undersøgt af dr. Steffen Bülow. Hensigten var at opdage sygdomsgenets kromosomtilbøjelighed og nærmere lokalisation, via koblingsundersøgelser med klassiske og DNA-markører. Undersøgelsens sigte er efterhånden blevet noget forandret, fordi andre grupper (først og fremmest Bodmers gruppe, Imperical Cancer Inst., London) nu har fundet sygdomsgenets kromosomtilhørighed. Vort videre arbejde med dette projekt vil være, dels at søge bekræftelse af de udenlandske resultater i det meget omfattende danske materiale (herunder at påvise eventuel genetisk heterogenitet), dels, at i samarbejde med de udenlandske grupper at komme nærmere, og efterhånden helt frem til selve sygdomsgenet. Et centralt formål er at skabe bedre muligheder for forebyggelse (Marie Louise Bisgaard, Steffen Bülow, Hans Eiberg, Jan Mohr).

#### 19. Kortlægning af polycystisk nyresygdom ved hjælp af DNA-markøranalyse af danske cystenryrefamilier

Arveanlægget for den dominant nedarvede polycystiske nyresygdom (cystenyrer) er beliggende på den korte arm af kromosom nr. 16, i en kromosomregion hvor udenlandske forskergrupper har påvist et antal DNA-markørsystemer, som er tæt koblet til cystenryregenet. Et udvalg af de DNA-molekyler (DNA-prober eller -sonder), som er nødvendige for typebestemmelse i de pågældende markørsystemer, er velvilligt blevet stillet til rådighed for analyse af bl.a. de danske familier, hvori denne sygdom forekommer.

Formålet med den igangværende undersøgelse er at bidrage til den nærmere kortlægning af cystenryresygdommens genetiske grundlag, herunder belysning af spørgsmålet om genetisk heterogenitet (flere forskellige sygdomsanlæg, samme kliniske diagnose), dels til udvikling af et tilbud om tidligt diagnostik (herunder fosterdiagnostik) i de sygdomsramte familier, med henblik på en forbedret behandling og forebyggelse af nye sygdomstilfælde (Søren Nørby).

#### 20. Kortlægning af von Hippel-Lindaus sygdom

Von Hippel-Lindaus sygdom er en autosomt dominant nedarvet sygdom, der er karakteriseret ved svulstdannelse i forskellige organer, især nethinden, lillehjernen og nyrerne. Sygdommen giver sig sædvanligvis først til kende i voksenalder, og dette forhold, samt sygdommens alvorlige karakter, gør det meget ønskeligt, at opnå et nærmere kendskab til det genetiske grundlag og de biokemiske forandringer ved von Hippel-Lindaus sygdom. Arveanlæggets beliggenhed kendes endnu ikke.

Kortlægning og udredning af danske familier, hvori sygdommen forekommer, er fortsat, og koblingsanalyser ved hjælp af DNA-markører er påbegyndt (Annette Møller Jensen, Søren Nørby).

#### 21. Neurogenetik

Det er fastslået, at arveanlæg spiller en væsentlig rolle for udviklingen og den normale funktion af nervesystemet, men man har kun ringe viden om disse normale arveanlæg. Ændringer – mutationer – i sådanne arveanlæg kan medføre forskellige neurologiske sygdomme, som har været kendt i mange år. En del af disse sygdomme beror på de dominante arveanlæg og er endvidere karakteriserede ved, at de starter i den sene barnealder eller hos voksne, hvilket blandt andet indebærer, at sygdommen optræder gennem flere generationer med mange familiære tilfælde. Bortset fra at man ved, at tilstandene beror på ændrede arveanlæg, har man kun ringe kendskab til de processer, der medfører sygdom, og dette er en væsentlig årsag til, at man ikke har nogen effektiv behandling.

Udvikling af nye metoder indenfor såvel neurologien som genetikken har givet bedre muligheder for undersøgelser af disse sygdomsanlæg og de forandringer, de medfører. Betydningen heraf er, at man nu i stigende grad får mulighed for at forebygge og behandle disse ofte alvorlige sygdomme. Studier af abnorme arveanlæg har yderligere den betydning, at de kan give oplysninger om de normale arveanlæg, hvilket vil give en bedre forståelse af det normale nervesystems udvikling og funktion.

##### 21.1 Huntingtons chorea

Dette er en af de alvorligste sygdomme, der følger en simpel dominant arvegang. Den giver oftest først symptomer omkring 30-40 års alderen. Arveanlægget er lokaliseret til enden af den korte arm på kromosom 4 og gennem et internationalt arbejde har alle hidtil undersøgte tilfælde vist sig at bero på samme arveanlæg, således at der ikke synes at være genetisk heterogenitet.

Over 200 familier er nu registreret i Danmark. I disse findes der et betydeligt antal tilfælde af risikoindivider, d.v.s. mulige anlægsbærere, hvoraf nogle eventuelt vil være interesserede i fosterundersøgelse med henblik på at undgå, at anlægget overføres til kommende generationer. En nu afsluttet undersøgelse har vist, at de praktiserende læger kun i relativt få tilfælde har kendskab til sådanne risikoindivider, således at forebyggelse af nye tilfælde formentlig vil være afhængig af opsøgende virksomhed.

Metoden for bestemmelse af DNA-markører, der er tæt beliggende ved anlægget for Huntingtons chorea på kromosom 4 er indarbejdet, og man har nu indledt undersøgelser af flere familier.

Sammen med Neurologisk afdeling på Rigshospitalet (Allan Andersen) har vi begyndt en undersøgelse over blodgennemstrømningen i hjernen hos patienter med Huntingtons chorea. Formålet er at undersøge om man ved CBF-metoden (cerebral blood flow) med anvendelse af en radioaktiv technetiumforbindelse kan påvise forandringer, der kan siges at være karakter-



ristiske ved chorea Huntington. Sådanne forandringer vil være udtryk for abnorme stofskifteprocesser i hjernen hos disse patienter. Endvidere vil man undersøge, om metoden kan anvendes til diagnose af anlægsbærere, hvilket vil være et vigtigt supplement til markørundersøgelser (S. A. Sørensen, Kirsten Fenger).

### 21.2 *Neurofibromatose*

Denne sygdom er en af de hyppigste enkeltgensygdomme der forekommer med en hyppighed på ca. 1 per 3.000 nyfødte. Omtrent halvdelen af tilfældene anses for at være nymutationer. Sygdommen varierer overordentligt i manifestationsgraden selv inden for samme familie, hvor der kan være subkliniske tilfælde til svære, invaliderende tilfælde. Der kendes mindst to former: en perifer, der er langt den hyppigste og en central, der blandt andet ytrer sig ved svulster på hørenerven. Den perifer type er nyligt blevet lokaliseret til kromosom 17, mens anlægget for den centrale form synes at være placeret på kromosom 22. En undersøgelse af familier med neurofibromatose blev udført ved instituttet i 1940'erne af Allan Borberg. Disse familier er blevet efterundersøgt og opdateret, og danner grundlag for en undersøgelse, hvis formål er at lokalisere genet mere nøjagtigt og eventuelt at påvise genetisk heterogenitet, d.v.s. om der findes andre arveanlæg end de på kromosomerne 17 og 22, der kan medføre neurofibromatose (Lone Bachmann Andersen, Kirsten Fenger, S. A. Sørensen).

### 21.3 *Charcot-Marie-Tooths sygdom*

Dette er en betegnelse for forskellige sygdomme, idet det er fastslået, at nogle tilfælde skyldes et gen på X-kromosomet, mens andre tilfælde udviser autosomal recessiv arvegang og yderligere andre tilfælde en autosomal dominant arvegang. Blandt de sidstnævnte er det tidligere vist, at nogle, men ikke alle tilfælde, beror på et anlæg på kromosom 1. Klinisk er de forskellige typer vanskelige at skelne fra hinanden. Sammen med Neurologisk afdeling, Rigshospitalet (Lene Werdelin) er der startet en undersøgelse med henblik på, at lokalisere generne for de autosomal dominante tilfælde, der ikke skyldes et gen på kromosom 1 (S. A. Sørensen, Hans Eiberg, Kirsten Fenger).

### 21.4 *Præsenil demens*

Tidligt indtrædende senilitet (før 60 års alderen) er en tilstand der er hyppigt forekommende. Man har tidligere skelnet mellem to former, Alzheimers sygdom og Picks sygdom, men det er nu den almindelige opfattelse, at der findes flere former. Denne antagelse bygger blandt andet på, at arvegangen kan være forskellig fra familie til familie. En form er nyligt blevet lokaliseret til kromosom 21. I et forsøg på nærmere at karakterisere præsenil demens, har vi, sammen med I. reserve-læge Susanne Gydesen, udført en omfattende undersøgelse af en familie, hvor tilstanden følger en domi-

nant arvegang og hvor patologisk-anatomiske undersøgelser har udelukket såvel Alzheimers som Picks sygdomme. Ved anvendelse af CBF-metoden (cerebral blood flow) har vi vist, at forandringerne i hjernens blodgennemstrømning hos patienterne i denne familie klart afviger fra, hvad man finder ved de to andre lidelser.

Endvidere har undersøgelser af førstegrads slægtninge til patienterne hos nogle vist abnorm blodgennemstrømning i hjernen. Disse individer er nu ved at blive genundersøgt for at forsøge at belyse, om den tidligere fundne abnorme CBF er udtryk for en tidlig sygdomsproces. DNA-markører er ved at blive undersøgt med henblik på at vise, om sygdommen i denne familie skyldes et gen på kromosom 21. Flere familier, hvor tilstanden udviser en klar dominant arvegang er nu ved at blive undersøgt (S. A. Sørensen).

### 22. *Fabry's sygdom*

Fabry's sygdom er en arvelig stofskifteanomali, der tilhører gruppen af lysosomale enzymmangelsygdomme. I lysosomerne foregår normalt nedbrydning af en lang række makromolekyler. Disse processer katalyseres af sure hydrolaser, som fungerer optimalt ved lysosomernes sure pH. Mangel på et af disse enzymer,  $\alpha$ -galaktosidase A ( $\alpha$ -galA), er årsagen til Fabry's sygdom. Genet, der koder for  $\alpha$ -galA, er beliggende på X-kromosomet. Som følge af manglen på dette enzym ophobes glykosphingolipider i lysosomerne i mange væv og celletyper, hvor de kan påvises elektronmikroskopisk som karakteristiske inklusioner med tætpakket lamelmateriale; specielt er ophobning af lipidmaterialet i karendotelcellerne årsag til de alvorligste symptomer – nyresvigt og hjerte-karsygdomme – som ofte medfører døden i 40-50 års alderen. Der kendes ingen effektiv behandling af Fabry's sygdom, men det har i lang tid været anset for sandsynligt, at enzymterapi vil blive en mulig behandlingsform. Denne mulighed er nu rykket et væsentligt skridt nærmere, idet det er lykkedes at isolere og analysere DNA, som koder for  $\alpha$ -galA, og en kloning af genet er undervejs. Herefter vil det kunne anvendes til fremstilling af enzymet i stor skala. Vi har i en årrække studeret Fabry's sygdom in vitro, specielt med henblik på enzymkorrektur, og et disputatsarbejde, der bygger på en serie publikationer inden for dette emne, er under udarbejdelse (L. H.).

I det forløbne år har vore undersøgelser især været koncentreret om studier af dyrkede karendotelceller fra en Fabry patient, fordi denne celletype, som anført, har stor klinisk betydning. Det er forsøgt at tilføre cellerne »high uptake«  $\alpha$ -galA oprenset fra placenta-væv, d.v.s. at enzymet indeholder mannose 6-fosfat (man 6-P) som er den specifikke markør for receptormedieret endocytose af sure hydrolaser i fibroblaster. Det har imidlertid ikke været muligt på grundlag af kvantitative enzymmålinger at afklare, om endotelcellerne optager enzymet. Ved hjælp af et antistof, rettet



mod man 6-P receptoren, er det derfor undersøgt, om receptoren overhovedet findes i karendotelcellerne. Vore resultater viser, at receptoren findes i cytoplasma, medens der kun er få eller slet ingen på celleoverfladen. En evt. endocytose af sure hydrolaser i disse celler må derfor foregå via andre receptorsystemer end i fibroblaster.

Kendskab til, hvor tidligt glykolipidakkumuleringen sker, er af betydning for, hvornår en evt. enzymterapi skal påbegyndes. Ved elektronmikroskopisk undersøgelse af Fabry endotelcellerne, der var fra et 22 uger gammelt foster, fandt vi karakteristiske lysosomale inklusioner. Der synes dog at være ret få i cellekulturens første passager, medens der sker en ophobning med cellernes alder i kultur. Elektronmikroskopiske undersøgelser af et Fabry embryo aborteret i ca. 10. uge viste ingen inklusioner i udyrkede væv, medens de forekom i tre forskellige typer af dyrkede celler.

Det er ligeledes af betydning for en vurdering af mulig enzymbehandling, at der inden for gruppen af Fabry patienter findes en betydelig klinisk variation, som til dels kan skyldes forskellige genmutationer. I et samarbejde med R. J. Desnick (New York) søges den genetiske heterogenitet blandt danske Fabry patienter belyst (Lis Hasholt, Annelise Wandall, S. A. Sørensen).

### 23. Befolkningsundersøgelse af lænderygbesvær

Lænderygbesvær er en folkesygdom. I forlængelse af en disputats af F. Biering-Sørensen (Rigshospitalet) har vi i samarbejde med N. Raun (UNI.C) set på spillet mellem de faktorer, der disponerer for opståen eller tilbagefald af sådanne gener (Carsten Thomsen, Jørgen Hilden).

### 24. Gulsot hos nyfødte

En statistisk analyse af et materiale indsamlet af H. E. Nielsen (Rigshospitalet) m.fl. er offentliggjort. Her forudsiges forekomst af behandlingskrævende gulsot hos nyfødte på grundlag af barnets egne data, moderens data og oplysninger om søskendes nyfødthedsperiode. Hertil er benyttet en særlig, af stud.scient. Henrik Styhln, nyudviklet statistisk teknik (Jørgen Hilden).

### 25. 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. (Rot-

terdam), 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 vi at forbedre vore diagnoseregler i henseende til både skelneevne og praktisk anvendelighed ved sygesengen. Det er vigtigt, ud fra enkle kliniske oplysninger og simple blodprøver, at kunne anvise den bedst egnede videre diagnostiske strategi under hensyntagen til, at de definitive undersøgelsesmetoder (leverbiopsi, endoskopi, operation) er kostbare og risikable.

I samarbejde med J. Damgaard Andersen (Datalogisk Institut) vil vi endvidere forsøge at anvende moderne teknikker af den type, der ofte henregnes til kunstig intelligens, til mere raffineret differentialdiagnostik baseret på en kombination af ekspertviden og data om vore godt 1.000 patienter. Herunder vil vi forsøge at karakterisere samspillet mellem disse to kilder til viden. På den ene side kan data bruges til at bekræfte og kvantificere sammenhænge, som eksperter (lever-specialisten) ud fra sin patofysiologiske viden formoder må findes mellem de forskellige symptomer indbyrdes og mellem symptomer og deres årsager. På den anden side kan data bruges til at foreslå sammenhænge, som viser sig biologisk rimelige, men som eksperter ikke har tænkt på. Hvis denne planlagte udvidelse af vort instrumentarium viser sig at fungere, er det meningen at gå videre med en udvidet analyse af de europæiske gulsotdata efter 1990.

Vort teknologiske arbejde er videreført med fokusering på det beslutningsteoretiske nyttebegreb (utility), på praktiske metoder til udregning af optimale diagnostiske strategier, på grafisk fremstilling af sådanne overvejelser, og endelig på evaluering (kvalitetsvurdering) af medicinske ekspertsystemer. Her deltager J. Hilden i en nordisk arbejdsgruppe (SYDPOL-projektet under Nordisk Ministerråd), der i 1988 vil barsle med en oversigt og rekkommendation.

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.

Offentliggjort er en teoretisk analyse af, hvordan man bedst rapporterer resultaterne af et klinisk forsøg, når man anerkender brugernes ret – altså i sidste ende den fremtidige patients ret til selv individuelt at afveje bivirkningsrisici imod chancen for helbredelse. Et kirurgisk forsøg, hvor afvejning af vansir mod helbredelse var helt afgørende for valget af forsøgsplan, er beskrevet i artikelform.

Dette arbejde foregår i samarbejde med adskillige udenlandske grupper: J. D. F. Habbema (Rotterdam), P. Glasziou (Sydney), C. Ohmann (Düssel-



dorf), G. Lindberg (Stockholm), m.fl., ligesom vi forbereder European Society for Medical Decision Making's 2. konference 1.-4. juni 1988 i København (Carsten Thomsen, Jørgen Hilden).

## 26. *H. H. Ussing's flux-ratio lov*

Vi har vist, at en af Ussing formodet relation mellem visse af de størrelser, man kan observere ved membrantransportforsøg, er gyldig under overraskende generelle betingelser (i samarbejde med L. Bass og A. J. Bracken, University of Queensland); og der er håb om præcist at karakterisere, hvornår en transportproces følger »Ussing's lov«. Afklaringen af dette spørgsmål giver os et sikrere grundlag for at fortolke sådanne forsøg, kombineret med resultater af f.eks. cellekemiske og elektronmikroskopiske undersøgelser. Arbejdet afventer færdiggørelse (Jørgen Hilden).

## 27. *Analyse af begrebet censurerede observationer*

Ved studier af forløbet af kroniske sygdomme taler man om et censureret forløb, hvis patienter, fra en vis dato at regne, glider ud af observation. F.eks. er alle patienter, der er i observation på projektets opfølgingsdag, at betragte som censurerede fra da af. Vi har påbegyndt en teoretisk analyse af, hvordan man skal stille sig til patienter, der ikke er hørt fra i en vis periode, men som muligvis ville være dukket op igen, hvis der var tilstået dem noget. Det er ukorrekt, men ikke ualmindeligt, at anse dem for censurerede fra sidste kontakt at regne (Jørgen Hilden).

## 28. *Kortlægning af spontane aborter i Danmark*

Til brug i et projekt om dette emne (J. Modvig, Lone Schmidt) er udviklet statistiske metoder, der korrigerer for den varierende brug af abortus provocatus i de forskellige kommuner (Jørgen Hilden).

## 29. *Faldgrupper i opsporing af sygdomsårsager*

Inspireret af undersøgelser af lænderygbesvær (se punkt 23) er en statistisk fejlkilde analyseret. Under ugunstige omstændigheder kan man komme til at frikende en sygdomsfremkaldende miljøfaktor hvis man benytter gængse epidemiologiske principper. Problemet opstår, når befolkningens modtagelighed varierer stærkt og næsten alle de modtagelige udsatte allerede har fået sygdommen på det studerede tidspunkt, hvorfor der nu forekommer flere nye tilfælde hos dem, der ikke er udsatte for miljøfaktoren (Jørgen Hilden).

## 30. *Den udadrettende virksomhed*

### 30.1 *Den klinisk orienterede genetiske rådgivning*

Genetisk 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 samtidig et stigende krav til instituttets personale og økonomiske ressourcer.

### 30.2 *Biostatistisk rådgivning og uddannelse*

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. Der er ydet konsultativ bistand til forskellige læger i forbindelse med deres forskningsprojekter (Jørgen Hilden, Kirsten Fenger).

### *Redaktionshverv:*

Jan Mohr har redigeret tidsskriftet *Clinical Genetics* og Sven Asger Sørensen er redaktør ved tidsskriftet *Neurofibromatosis*.

### *Gæster og rejser:*

R. Boom (Mexico City) besøgte instituttet i maj 1987 med henblik på samarbejdet om leverdiagnostik.

Georg Klaus Hinkel (Dresden) besøgte instituttet i november 1987.

Sven Asger Sørensen har deltaget i konferenceskonference vedrørende Neurofibromatose, afholdt af NIH, Bethesda, juli 1987.

### *Publikationer:*

Bisgaard, M.L., Eiberg, H., Møller, N., Niebuhr, E., Mohr, J.: Dyslexia and chromosome 15 heteromorphism: negative lod score in a Danish material. *Clinical Genetics* 32, s. 118-19, København 1987.

—, Eiberg, H., Mohr, J.: Human gene mapping workshop no. 9. *Ugeskrift for Læger* 149, s. 3119, København 1987.

Eiberg, H., Mohr, J.: Major locus for red hair color linked to MNS blood groups on chromosome 4. *Clinical Genetics* 32, s. 125-28, København 1987.

—, Mohr, J.: Major genes of eye color and hair color linked to LU and SE. *Clinical Genetics* 31, s. 186-91, København 1987.

—, Bixler, D., Nielsen, L.S., Cornnealy, M., Mohr, J.: Suggestion of linkage of a major locus for nonsyndromic orofacial cleft with F13A and tentative assignment to chromosome 6. *Clinical Genetics* 32, s. 129-32, København 1987.

Fenger, K., Sørensen, S.A.: Pedigree-plot: a computer program for plotting pedigrees. *Clinical Genetics* 32, s. 284-86, København 1987.

Frentz, G., Wulf, H.C., Munch-Petersen, B., Niebuhr, E.: Normal sister chromatid exchange in lymphocytes from patients with multiple epidermal cancer. *Acta Dermatol. Res* 279, s. 180-83, Tyskland 1987.



- Gydesen, S., Hagen, S., Klinken, L., Abelskov, J., Sørensen, S.A.: Neuropsychiatric studies in a family with presenile dementia different from Alzheimer and Pick disease. *Acta Psychiatr. Scand* 76, s. 276-84, København 1987.
- Hilden, J., Bock, J.E., Andreasson, B., Visfeldt, J.: Ethics and decision theory in a clinical trial involving severe disfigurement. *Theor. Surg* 1, s. 183-89, Heidelberg 1987.
- , Habbema, J.D.F.: Prognosis in Medicine: An analysis of its meaning and roles. *Theoretical Medicine* Bd. 8, s. 349-65, Dordrecht 1987.
- , Utility Analysis. *Theoretical Surgery* Vol. 2, s. 133-37, Heidelberg 1987.
- , Reporting clinical trials from the viewpoint of a patient's choice of treatment. *Statistics in Medicine* Vol. 6, Nr. 7, s. 745-52, Chichester 1987.
- , On expert pre-assessment of prospects in clinical trials. *Statistics in Medicine* Vol. 5, s. 669, Chichester 1986.
- Lindberg, G., Thomsen, C., Malchow-Møller, A., Matzen, P., Hilden, J.: Differential Diagnosis of Jaundice: Applicability of the Copenhagen Pocket Chart proved in Stockholm Patients. *Liver* Bd. 7, s. 43-49, København 1987.
- Lomholt, B.E., Frederiksen, S.: Detection of a Few Picograms of DNA on Polyacrylamide Gels by Silver Staining. *Analytical Biochemistry* Vol. 164, s. 146-49, USA 1987.
- , Toft, J.M.: The effect of pH on silver staining of nucleolus organizer regions. *Stain Technology* Vol. 62, No. 2, s. 101-05, USA 1987.
- Lykkelund, C., Seidlitz, G., Rasmussen, V., Søndergaard, F., Fenger, K., Ahrens, P., Sunde, L., Albertsen, H., Güttler, F.: An assay for iduronate sulphatase and its use for pre- and postnatal diagnosis of Hunter syndrome and for carrier detection. *Proc. of 7th Int. Congr. Human Genetics* Part 1, s. 346, Vestberlin 1986.
- Malchow-Møller, A., Mindeholm, L., Rasmussen, H.S., Rasmussen, B., Wilhelmsen, F., Petersen, J.S., Jørgensen, S., Hilden, J., Thomsen, C., et al.: Differential diagnosis of jaundice: junior staff experience with the Copenhagen pocket chart. *Liver* Vol. 7, s. 333-38, København 1987.
- Nielsen, H.E., Haase, P., Blaabjerg, J., Stryhn, H., Hilden, J.: Risk factors and sib correlation in physiological neonatal jaundice. *Acta Pædiatrica Scandinavica* Bd. 76, s. 504-11, Danmark 1987.
- Nørby, S.: Arvematerialet og dets evolution. Det genetiske grundlag for biologisk variation. *Naturens historie-fortællere. Udviklingsideens historie. Bind 2: Fra Darwins syntese til nutidens krise*, Niels Bonde, Jesper Hoffmeyer, Henrik Stangerup (red.), s. 60-96, København 1987.
- , Schwartz, M.: Assignment of the locus order DXS28-DXS67-DMD as a spin-off from diagnostic DNA marker analysis in a family with Duchenne muscular dystrophy. *Clinical Genetics* Vol. 31, s. 192-97, København 1987.
- , DNA marker analysis of Danish polycystic kidney disease families. *Protides of the Biological Fluids* 35, s. 55-58, Oxford 1987.
- , Autosomal dominant polycystisk nyresygdom. Tidlig diagnostik ved DNA-markøranalyse. *Ugeskrift for Læger* Vol. 149, s. 2715-18, København 1987.
- , Genterapi. Rapport fra De samvirkende Invalideorganisationers konference om Medicinsk teknologi og handicappede "Retten til en tilværelse uden handicap", De samvirkende Invalideorganisationer (udg.), s. 17-22, København 1987.
- , Genmanipulation - aktuelle og fremtidige aspekter. Børn med medfødte handicap. Egmont Fondens konference den 28.-30. november 1986, Charlotte Bøgh (red.), s. 190-97, København 1986.
- Rosenberg, T., Schwartz, M., Niebuhr, E., Yang, H., Sardemann, H., Andersen, O., Lundsteen, C.: Choroideremia in interstitial deletion of the X chromosome. *Ophthalmic Paediatrics and Genetics* 7, 3, s. 205-10, Amsterdam 1986.
- Wulf, H.C., Niebuhr, E., Lundgren, K.: Extremely high sister chromatid exchange baseline levels in normal, healthy individuals. *Hereditas* 106, s. 115-18, Sverige 1987.

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 den første del af medicinstudiet. Konsistorium tiltrådte indstillingen i december 1985, og sagen fremsendtes i juni 1986 til Direktoratet for de videregående Uddannelser, men endnu i slutningen af 1987 manglede den endelige beslutning.

### Stab:

VIP: Antal årsværk: 11½ (ekskl. gæsteforskere).  
Forskningsprofessor: Niels Keiding.  
Lektorer: Per Kragh Andersen, Lene Theil Skovgaard.  
Adjunkt: Dorte Kronborg.  
Forskningsstipendiat under PRF: Merete Jørgensen.  
Kandidatstipendiat: Peter Dalgaard, Gert Nielsen.  
Projektfinansierede statistikere: Jens Henrik Badsberg, Thomas Bayer, Claus Holst, Kim Knudsen,



Gert Nielsen, Eva Seim, Birthe Lykke Riegels Thomsen.

Gæsteforskere: Janusz Bejnarowicz, Halina Frydman, John P. Klein.

*TAP: Antal årsværk: 5.*

Marc Andersen, Kirsten Christoffersen, Marianne Danielsen, Allan Deis, Bettina E. Hansen, Birthe D. Hansen, Lars Sommer Hansen, Gitte Heltborg, Thomas Henningsen, Claus Holst, Nanny Holst, Kathe Jensen, Susanne Kragsskov, Henrik Bach Madsen, Anna-Lise Petersen.

### *Forskningsvirksomhed:*

Statistisk Forskningsenheds forskningsaktiviteter kan groft opdeles i tre grupper: Teoretisk-statistisk forskning, metodeudvikling i tilknytning til konkrete anvendte 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) overlevelses- og forløbsdata; statistiske modeller for gentagne målinger på samme forsøgsobjekt (»repeated measurements designs«) og vækst, epidemiologisk metodik og statistisk metodik i eksperimentel medicin.

### *1. Statistisk teori for (censurerede) overlevelses- og forløbsdata*

Ved »censurerede« overlevelsesdata 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 arbejdsmedicin, 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 En fremstilling af den statistiske teori for ven-*

stretrunkerede observationer på basis af Markovprocesser og tælleprocesser er blevet udarbejdet. I samarbejde med Thomas Bayer er denne teori blevet udmøntet i et forslag til konfirmatorisk analyse af et sporadisk fund ved interim-analyse af en randomiseret klinisk undersøgelse, illustreret ved brystkræftdata (Niels Keiding, Richard Gill, Amsterdam).

1.2 Et studium af, hvor stabilt et prognoseudsagn gives ud fra Cox regressionsmodel er over for valget af »slutmodel« er blevet afsluttet. Den anvendte metode er den såkaldte bootstrap teknik (Per Kragh Andersen, Douglas Altman, Clinical Research Centre, Middelsex).

1.3 En monografi om statistiske modeller baseret på tælleprocesser er under udarbejdelse. I beretningsåret er en detaljeret matematisk-statistisk teori for censurering, trunkering og filtrering afsluttet og forberedt til separat publikation i lighed med en række case-studies om kerneudglatning af intensiteter og ikke-parametrisk estimation af overgangssandsynligheder i simple Markovprocesser (Per Kragh Andersen, Niels Keiding, Ørnulf Borgan, Universitetet i Oslo, Richard Gill, Center for Matematik og Datalogi, Amsterdam).

1.4 I forbindelse med et studium af overdødeligheden for arbejdsløse er valg af den skala, hvori overdødeligheden måles blevet studeret, samt mulighederne for i en sådan skala at indføre overspredningsparametre (Per Kragh Andersen, Kirsten Christoffersen, Niels Keiding).

1.5 I forbindelse med et EF-projekt om forløbsstudier er udarbejdet en kortfattet oversigt over statistiske metoder til analyse af effekten af eksponeringsvariable, der ændrer sig i tiden (Per Kragh Andersen).

1.6 Arbejdet med additive og multiplikative overdødelighedsmodeller er videreført. Specielt er studeret generaliseringer af klassiske metoder som den korrigerede overlevelseskurve og indirekte standardisering (Per Kragh Andersen, Michael Væth, Matematisk Institut, Aarhus Universitet og RERF, Hiroshima, Japan).

1.7 En revurdering af livsforsikringsforholdene for insulinkrævende diabetikere er blevet afsluttet. Den ændrede vurdering er blevet indført af de danske livsforsikringsselskaber pr. januar 1987 (Per Kragh Andersen, Henrik Ramlau-Hansen, Københavns Universitets Forsikringsmatematiske Laboratorium, Niels Christian Bang Jespersen, Codan Liv).

1.8 Arbejdet med flerdimensionale modeller for venstretrunkerede overlevelsesdata, herunder modeller, der tillader heterogenitet i den betragtede population



(frailty-modeller) er fortsat. Modellerne anvendes indenfor studiet af dødsalderens afhængighed af genetiske og miljømæssige faktorer (Gert Nielsen, Per Kragh Andersen).

1.9 Et arbejde med sammenligning af overlevelseshæftninger med ikke-proportionale hazards er afsluttet og variansen på overlevelseshæftningen fra Cox regressionsmodeller studeret (Dorte Kronborg).

1.10 Modeller for konkurrerende afgangsårsager (»Competing risks«) og med sædvanlige levetidsanalysemetoders egenskaber i små stikprøver er blevet studeret (John P. Klein).

1.11 En undersøgelse af en algoritme til estimation af fordelingen af en ikke eksakt observerbar intermediær hændelse, f.eks. udvikling af metastase er gennemført (Halina Frydman).

1.12 En dokumentation af en metode til evaluering af hvorledes en kontinuert målt variabel bør indgå i en Cox-model er udarbejdet (Birthe Lykke Riegels Thomsen).

1.13 Et simulationsstudie af Cox-modellen for grupperede observationstider og flere afgangsårsager er påbegyndt (Birthe Lykke Riegels Thomsen).

## 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 Studier af modeller og analysemetoder for »repeated measurements« er fortsat, specielt med henblik på modeller indenfor medicin, hvor de gentagne målinger sædvanligvis vil afspejle en (eller flere) tidsudviklinger. Det er her af speciel interesse at kunne fastlægge det tidspunkt, hvor effekten af en behandling indtræder, vurderet ved en begyndende afvigelse i forløbet hos individer i en behandlingsgruppe, sammenlignet med tilsvarende individer i en kontrolgruppe (Lene Theil Skovgaard).

2.2 I forbindelse med bestemmelse af drenges spermarche er der arbejdet videre med et metodologisk udviklingsarbejde i forbindelse med beskrivelse af risikoen for »falske negative« observationer af spermatur. Anvendelsen af en model med stokastiske koeffici-

enter med hensyntagen til censurerede observationer har ført til ikke blot et pålideligt estimat for den enkelte drengs spermarche, men også udsagn om populationsfordelingen (Merete Jørgensen).

2.3 Der er arbejdet med validering af en standardiseringsmetode i et konkret tilfælde, hvor ellers oplagte regressionsmetoder brød sammen på grund af tilfældig variation i de beskrivende variable (Peter Dalgaard).

## 3. *Epidemiologisk metodik*

3.1 Der er arbejdet med teknikker til retrospektiv incidensberegning på basis af oplysningerne i en tværsnitsstikprøve fra den prævalente population af syge, med retrospektiv oplysning om sygdomsdebutalder. Metoderne illustreres på danske diabetikerdata (Niels Keiding, Claus Holst).

3.2 Et metodologisk arbejde med modeller til beskrivelse af epidemiers udvikling i forbindelse med analyse af individdata for mæslingeepidemien i Sydgrønland 1951 er påbegyndt (Dorte Kronborg).

3.3 Sammenligning af døds- og invaliditetsrater for en række lande er fortaget (Janusz Bejnarowicz).

## 4. *Statistiske metoder i eksperimentel medicin*

4.1 I et konkret eksempel vedrørende fluorofotometri er der arbejdet med samspillet mellem numeriske metoder til løsning af partielle differentialligninger og statistiske fittealgoritmer (Peter Dalgaard).

4.2 Arbejdet med metoder til bestemmelse af snittykkelser ud fra målinger af næsten kugleformede legemers diameter, diameteren i successive snit gennem legemet samt antallet af successive snit, der indeholder udsnit af legemet er fortsat. Der er fortaget en sammenligning af resultater opnået ved to forskellige estimationsmetoder (Dorte Kronborg).

## *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 efter et semikolon de deltagende samarbejdspartnere, i almindelighed lægevidenskabelige forskere.

## 5. *Fysiologi og biokemi*

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, Peter Dalgaard; 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 succesive 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 (Jens Henrik Badsberg, Gert Nielsen; P. F. Høilund-Carlsen, Niels Gadsbøll, KAS Glostrup).

7.2 I et studie af drenges spermarche er sandsynligheden for sperm-positive 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 I fortsættelse af et tidligere samarbejde er den intrauterine vækst i sidste del af 3. trimester (skønnet ud fra ultralydbaserede vægtskøn i 32. uge og 37. uge samt fødselsvægten), beskrevet for en population af ca. 1.700 graviditeter, og relationen mellem den skønnede vækst og den perinatale morbiditet er vurderet (Birthe Lykke Riegels Thomsen; N. J. Secher, Århus Kommnehospital).

8.2 Effekten af biosyntetisk væksthormon hos voksne patienter med væksthormonmangel søges klarlagt gennem et dobbeltblindt overkrydsningsforsøg. Virkning og evt. bivirkning ved tidligere behandling søges afklaret gennem opfølgning af samtlige tidligere eller

aktuelt væksthormonbehandlede patienter i Danmark (Merete Jørgensen; Søren Anker Pedersen, Hvidovre Hospital).

8.3 Med henblik på et senere studium af udviklingen af relativ vægt hos børn i skolealderen fra fødselsårgangene 1931-1956 er et pilotprojekt omhandlende 7-13 årige drenge fra fødselsårgangene 1941 og 1953 blevet færdiggjort (Thomas Bayer; Thorkild I. A. Sørensen, Hvidovre Hospital).

8.4 I et forløbsstudie af drenges pubertet studeres udviklingen af højdemål, objektive pubertetstegn, indholdet af døgnsurinprøver 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, C. Thøger Nielsen, Hvidovre Hospital).

8.5 Et større projekt vedrørende spædbørnsernæring er planlagt. En række forundersøgelser (analyse af bankmodermælk samt validering af et instrument til måling af længdevækst ved spædbørn) er udført (Jens Henrik Badsberg, Merete Jørgensen, Niels Keiding; Kin Fleischer Michaelsen, Hvidovre Hospital).

## 9. *Anæstesiologi*

9.1 I et permanent samarbejde med nuværende og tidligere medarbejdere ved Anæstesiaafdelingen, Københavns Amts Sygehus i Herlev, diskuteres løbende de igangværende forskningsprojekter, ligesom der planlægges nye (Lene Theil Skovgaard; Jørgen Viby Mørgensen, 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 er en række forskellige analysemetoder blevet undersøgt og sammenlignet (Lene Theil Skovgaard; Helle Ørding, Rigshospitalet).

9.3 Ved monitorering af patienter, der har fået en intens neuromuskulær blokade efter kontinueret infusion af atracurium, er post tetanic count (PTC) og train-of-four (TOF) blevet relateret til den nødvendige reverteringstid (Lene Theil Skovgaard; Jens Engbæk, KAS Herlev).

9.4 Baseret på recovery index resp. tid til 90 % twitch højde, er effekten af anæstesitipe og prækurarisering blevet undersøgt, for patienter med forskellige kolinesterase-genotyper. Desuden er der foretaget studier til bestemmelse af halveringstiden for plasma kolinesterase (Lene Theil Skovgaard; Doris Østergaard, KAS Herlev).



## 10. 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 (Claus Holst; 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 Ud fra tidligere beregnede incidenser af persisterende proteinuri blandt diabetikere, er der etableret en model for udviklingen af denne tilstand, baseret på den tidsmæssige udvikling i urinalbuminudskillelsen efter diabetes debut (Lene Theil Skovgaard; Torsten Deckert og Knut Borch-Johnsen, Niels Steensens Hospital).

10.4 En opfølgning af »sessionsmaterialet« til vurdering af diabetesincidensen blandt 0-20-årige mænd er påbegyndt (Per Kragh Andersen; Anders Green, Odense Sygehus).

## 11. Fysiurgi

11.1 Et større projekt vedrører måling af rygdutætning 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 rygdutætningen. 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; Finn Biering-Sørensen, Rigshospitalet).

11.2 Med henblik på senere studier af muskelstyrken hos patienter med reumatoid arthritis, er muskelstyrken i et normalmateriale, såvel for kvinder som for mænd beskrevet (Lene Theil Skovgaard; Bente Danneskiold-Samsøe, Hvidovre Hospital).

11.3 I et longitudinelt studium af den dynamiske muskelstyrke hos patienter med reumatoid arthritis ønskes en sammenligning med et tidligere udført arbejde omhandlende raske personer. Desuden søges muskelstyrkens afhængighed af sygdommens udviklingssta-

dium belyst (Thomas Bayer; Bente Danneskiold-Samsøe, Frederiksborg Hospital).

## 12. Ophthalmologi

Et større projekt går ud på at måle gennemtrængeligheden af øjets blod-nethinde barriere ved hjælp af fluorofotometri, 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 WHO's subklassifikation af adenokarcinom er sammen med andre prognostiske faktorer undersøgt ved såvel inoperable som operable patienter med bronkogen adenokarcinom (Jens Henrik Badsberg, Per Kragh Andersen; Jens Benn Sørensen, Finsen Institut).

13.1.3 Samarbejdet med Danish Breast Cancer Cooperative Group er videreført. Aktiviteten i beretningsåret har dels vedrørt konkrete analyser af den prognostiske værdi af hormontreceptorkoncentration i tumoren samt af resttumorræv i operationskaviteten, dels en betydelig kollegial konsulentaktivitet (Niels Keiding, Thomas Bayer; Danish Breast Cancer Cooperative Group).

13.1.4 Prognosen for patienter med tyktarmskræft vurderes på grundlag af et materiale fra Regionsykehuset i Trondheim, Norge. I denne forbindelse er der også gennemført et studium af reproducerbarheden af den histologiske vurdering af kræftsvulsten (Eva Seim; Tore Halvorsen, Regionsykehuset i Trondheim).

13.1.5 Overlevelse efter operation for malignt melanom (Halina Frydman, Per Kragh Andersen; K. T. Drzewiecki, Rigshospitalet).

### 13.2 Prognosestudier af hjertesygdomme

For patienter indlagt på mistanke om akut myokardieinfarkt (AMI), hvor diagnosen blev afkræftet, under-



søges 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 AIDS

På basis af et materiale bestående af 130 HTLV-III inficerede mænd vurderes betydningen af en klasseinddeling af en lymfeknudebiopsi for prognosen med hensyn til udvikling af AIDS, idet der tages hensyn til kliniske, biokemiske og immunologiske faktorer af betydning for prognosen (Birthe Lykke Riegels Thomsen; Lars Mathiesen, Hvidovre Hospital).

### 13.4 Prognosestudier af diabetes

13.4.1 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 er gældende her i landet fra 1. januar 1987 (Per Kragh Andersen i samarbejde med Niels Christian Bang Jespersen, Codan Liv, Henrik Ramlau-Hansen, Forsikringsmatematisk Lab., K.U.; Knut Borch-Johnsen og Torsten Deckert, Niels Steensens Hospital).

13.4.2 På basis af en tværsnitsundersøgelse blandt 60-74 årige i Fredericia er forekomsten af tegn på iskæmisk hjertesygdom dels blandt kendte diabetikere dels blandt personer med forhøjet fastende blodsukterniveau sammenlignet med forekomsten blandt en kontrolgruppe bestående af personer uden forhøjet blodsukterniveau under hensyntagen til andre kendte risikofaktorer (Birthe Lykke Riegels Thomsen; Else Marie Damsgaard, Odense Universitet).

### 13.5 Prognosestudier af leversygdomme

13.5.1 Resultaterne fra en tidligere opgørelse af en randomiseret klinisk undersøgelse af prednisonbehandling af levercirrhose danner grundlag for en ny prospektiv vurdering af cirrhosepatienters prognose (Per Kragh Andersen; Erik Christensen).

13.5.2 Hovedresultaterne fra opgørelsen af en randomiseret klinisk undersøgelse af testosteronbehandling af levercirrhose er publiceret. Endvidere er behandlingens indflydelse på leverfunktionen og på patienternes seksuelle funktion undersøgt (Gert Nielsen; Christian Gluud, KAS Herlev).

13.5.3 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 interobservatørvariationen (Lene Theil Skovgaard; Thorkild I. A. Sørensen, Flemming Bendtsen, Hvidovre Hospital).

13.5.4 Forskningsenheden samarbejder 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.

### 13.6 Prognosestudier i odontologien

Samarbejdet om opgørelsen af traumatiserede permanente tænders prognose er genoptaget. På grundlag af forskellige faktorer, der beskriver skadens omfang, studeres prognosen for tre helingstyper efter rodfraktur (Thomas Bayer; Frances M. Andreasen, Københavns Tandlægehøjskole).

### 13.7 Andre prognosestudier

13.7.1 På basis af et adoptionsregister undersøges dødsalderens afhængighed af genetiske og miljømæssige faktorer. Foruden den totale dødelighed betragtes grupperede dødsårsager som cancer, hjertekarsygdomme o.a. (Gert Nielsen; Thorkild I. A. Sørensen, Hvidovre Hospital).

13.7.2 Prognosen for patienter med cystisk fibrose (CF) vurderes ud fra et materiale af alle tilfælde af CF i Danmark siden 1945 (Birthe Lykke Riegels Thomsen; Ole Haagen Nielsen, KAS Herlev).

13.7.3 En undersøgelse af operationsprognosen for patienter fra Københavns Amt med mb. Chrohn er under planlægning (Per Kragh Andersen; Ole Haagen Nielsen, KAS Herlev).

### 14. U-landsepidemiologi

14.1.1 Analyse af dødeligheden blandt børn i Guinea-Bissau, der eksponeres for mæslinger i de første seks levemåned er afsluttet (Dorte Kronborg; Peter Aaby, Institut for Etnologi og Antropologi, Københavns Universitet).

14.1.2 En analyse af dødeligheden blandt børn, der eksponeres for mæslinger i føtaltiden er fortsat, specielt er den perinatale dødelighed belyst (Eva Seim; Peter Aaby).

14.2 Af flere kohortestudier foretaget på baggrund af alment sundhedsarbejde i Bandim, Guinea-Bissau, er dødeligheden blandt børn analyseret for at vurdere virkningen af forskellige vaccinationsstrategier mod mæslinger (Kim Knudsen; 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 dødeligheden blandt arbejdsløse (Niels Keiding, Kirsten Christoffersen, 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«) er dødelighedens multifaktorielle afhængighed af alder, køn, uddannelsesniveau og indtægtsniveau beskrevet dels for den totale dødelighed, dels for den kardiovaskulære dødelighed (Birthe Lykke Riegels Thomsen; Østerbrounderøgelsen ved Peter Schnohr, Hjerteforeningen).

15.3 En undersøgelse af nyrsecancerincidensen i Fyns Amt er afsluttet (Per Kragh Andersen; Anders Green, Odense Universitet).

15.4 Alternative muligheder for beregning af prævalens ud fra incidensstudier illustreres i en undersøgelse af hereditære ataksier (Niels Keiding; Lene Werdelin, Rigshospitalet).

15.5 Retrospektiv diabetesincidensberegning (Niels Keiding, Claus Holst; Anders Green, Odense Universitet).

## 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. I denne forbindelse er undersøgt konsekvenserne af den stratificerede dataindsamlingsmetode. 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).

16.3 En socialmedicinsk efterundersøgelse af malere, som havde fået diagnosticeret arbejdsbetinget organisk hjerneskade (samt en sammenligningsgruppe) er blevet opgjort (Eva Seim; Lars Iversen, Institut for social Medicin, Hans Klausen, Arbejdsmedicinsk Klinik, Rigshospitalet).

## 17. Socialodontologi

På grundlag af oplysninger fra sygesikringens tandabonnentregister og oplysninger fra postspørgeskemaundersøgelser er tre ungdomstandplejesystemer sammenlignet. Efter korrektion for indflydelse af en række socio-demografiske faktorer er dels de unges forbrugsmønster over en treårig periode og dels de unges udvikling med hensyn til viden, holdning og selv-vurderet adfærd i forbindelse med tandpleje sammenlignet for tandplejesystemer i offentligt og privat regie (Dorte Kronborg; Eli Schwarz, Sundhedsstyrelsen og Københavns Tandlægehøjskole).

## 18. Socialmedicin

På basis af svar fra postomdelte »Spørgeskema angående børnefamiliers forhold i de nordiske lande« er betydningen af danske børnefamiliers levevilkår for børns trivsel og helbred blevet belyst (Thomas Bayer; Aino Torsson, Rigshospitalet).

## 19. Sygeplejeforskning

En række supplerende statistiske analyser er udført i et projekt om motivationspsykologisk baseret sygepleje (Eva Seim; Anne-Lise Salling Larsen, Hvidovre Hospital).

## 20. Veterinærvidenskabelige projekter

20.1 På basis af erfaringer fra et pilot-projekt er der indsamlet et større materiale bestående af 8 malkekøvsbesætninger til belysning af diagnostiske metoder ved eksperimentelle studier af subklinisk mastitis. Ved inddragelse af en række fysiske og biokemiske målinger er det undersøgt, hvordan mastitis-diagnostikken kan præciseres (Kim Knudsen; N. E. Jensen, SVS Ringsted).

20.2 Til at undersøge effekten af miljø- og driftsfaktorer på forekomsten af mastitis hos malkekøvg er der analyseret resultater fra 152 besætninger i et case-control design. Materialet stammer dels fra interview og teknikerbesøg og dels fra målinger foretaget af kontrolforeninger (Kim Knudsen; J. F. Agger, KVL).

20.3 For alle svineavlsbesætninger indenfor SPF-systemet (Specifik Patogen Fri) undersøges det hvorledes tiden fra oprettelse til der konstateres mykoplasma-infektion i besætningen afhænger af en række faktorer, bl.a. årstiden, ved hjælp af en multivariat Cox-model med tidsafhængige forklarende variable (Birthe Lykke Riegels Thomsen; Sven Erik Jorsal, Slagteriernes Forskningsinstitut).

## 21. 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 selv-hjælp. Eksempler:



- 21.1 Komplikationer ved reumatoid arthritis (Per Kragh Andersen; Erik Krogh Rasmussen, KKH).
- 21.2 Randomiserede kliniske undersøgelser af kræftsygdomme: kronisk lymfatisk leukæmi (Per Kragh Andersen; Christian Geisler, Finseninstitutet), Hodgkin's sygdom (Per Kragh Andersen; Lena Specht, Finsensinstitutet), non-smallcell lungekræft (Niels Keiding; Christian Mouritzen, Århus Kommunehospital).
- 21.3 Centralt placerede kerner i muskelfibre fra tyggemusklér hos mus (Dorte Kronborg; Anders Vilmann, Københavns Tandlægehøjskole).
- 21.4 Inferens om change-points i forbindelse med analyse af autoregulationskurver (Dorte Kronborg; Gunhild Waldemar, Neuromedicinsk afd. R.H.).
- 21.5 Bestemmelse af nedre detektionsgrænse for en semi-automatisk celletællingsprocedure (Dorte Kronborg; Sven Thorén, Hygiejnisk Institut).
- 21.6 Planlægning af undersøgelse af diabetikeromsorg i almen praksis (Dorte Kronborg; Niels Olivarius, Central forskningsenhed for almen Praksis).
- 21.7 Undersøgelse af effekten af akupunktur ved behandling af angina pectoris (Dorte Kronborg; Søren Ballegaard, Medicinsk afd. P, Rigshospitalet).
- 21.8 Sammenligning af vasopressin-koncentrationen ved forskellige påvirkninger (Dorte Kronborg; Karen Allesøe, Med. Fys. C).
- 21.9 Migrænemodeller (Dorte Kronborg; Martin Lauritzen, Neurofysiologisk afdeling, Rigshospitalet).
- 21.10 Algeaktivitet (Dorte Kronborg; Eva Kjær, Kemisk Laboratorium 2, Københavns Universitet).
- 21.11 Planlægning af opgørelse af randomiseret studium af panikreaktioner (Niels Keiding; Raben Rosenberg, Rigshospitalet).
- 21.12 Tilpasning af Michaelis-Menten relation (Niels Keiding; Bodil Lomholt, Arvebiologisk Institut).
- 21.13 Dosisafhængighed af sekundær leukæmi (Niels Keiding i samarbejde med S. Olesen Larsen, Statens Seruminstitut; Jens Pedresen-Bjergaard, Finseninstitutet).
- 21.14 Monoklonalt antistofs affinitet overfor humant angiotensionogen (Niels Keiding; Martin Ballegaard, Biokemisk Institut A).

21.15 Kardiovaskulære effekter af pregnanolon emulsion (Peter Dalgaard; Steffen Høgskilde, Institut for eksperimentel Kirurgi).

21.16 En sammenlignende undersøgelse af den infektionsfri periode ved anvendelse af to katetertyper på rygmarvsskadede er blevet planlagt som et cross-over forsøg, og data er under indsamling (Per Kragh Andersen; Fin Biering-Sørensen, Rigshospitalet).

21.17 Lungefunktion i forbindelse med anæstesi (Lene Theil Skovgaard; Charlotte Ringsted, KAS Herlev).

21.18 Analyse af arbejdsskader (Dorte Kronborg; Vibeke Andersen, Biokemisk Institut C).

21.19 Planlægning af interventionsstudier til at klarlægge sammenhængen mellem kost og kolesterolindholdet i blodet. Bl.a. rådgivning omkring valg af stikprøvestørrelse (Merete Jørgensen, Niels Keiding; Bjørn Isakson, Forskningsinstitutet for human Ernæring).

21.20 Kronisk malersyndrom (Merete Jørgensen, Niels Keiding; Anders Gade, Erik Lykke Mortensen, Peter Bruun, Rigshospitalet).

21.21 Forsøg på bestemmelse af fraktionen af 2 typer glucosetransportører på baggrund af målinger af glucoseindhold i membranvesikler fra blended rottemusculatur under forskellige belastninger (ingen, insulinbelastning, elektrostimulation) af musklen (Merete Jørgensen; Thorkil Ploug, Med. fys. Institut B).

21.22 Biomekaniske egenskaber ved parodontalligamentet (Peter Dalgaard; Ulla Mandel, Københavns Tandlægehøjskole).

#### *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.

#### *Dataregistrering og dataadministration:*

Niels Keiding er formand for en arbejdsgruppe, som på en bevilling fra Statens lægevidenskabelige Forskningsråd har gennemgået mulighederne for, at lægevidenskabelige forskere i højere grad selv varetager dataregistrering og dataadministration på mikrodata-mat.



*Licentiatvejledning:*

Niels Keiding er vejleder ved to medicinske licentiatprojekter (cancerepidemiologi, flouorotometri) og Per Kragh Andersen ved et (flerdimensional analyse af overlevelseshdata).

*Redaktions- og bedømmelsesvirksomhed:*

Forskningsenhedens medarbejdere er i betydeligt omfang engageret i redaktionel virksomhed, dels som medredaktører og bedømmere af artikler i statistiske og lægevidenskabelige tidsskrifter (navnlig Per Kragh Andersen, Niels Keiding og Lene Theil Skovgaard), dels i akademiske sager (doktorafhandlinger m.v., videnskabelige stillinger: Per Kragh Andersen, Niels Keiding og Lene Theil Skovgaard).

*Kollegial rådgivning:*

Det indgår i stigende omfang i Forskningsenhedens senior-bemandings arbejdsopgaver at rådgive biostatistiske kolleger.

*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 12 sådanne Research Reports.

*Gæster og rejser:*

Douglas G. Altman, London, Janusz Bejnarowicz, Warszawa, Ørnulf Borgan, Oslo, Halina Frydman, New York, Richard Gill, Amsterdam, John P. Klein, Columbus, Ohio, A. John Petkau, Vancouver, 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.

*Publikationer:*

- Altman, D.G., Andersen, P.K.: Bootstrap investigation of the stability of a Cox regression model. (Research Report 87/10). København 1987, 46 s.
- Andersen, L.I., Madsen, P.V., Dalgaard, P., Jensen, G.: Validity of clinical symptoms in benign esophageal disease, assessed by questionnaire. *Acta Med. Scand* 221, s. 171-77, Stockholm 1987.
- Andersen, P.K.: Conditional power calculations as an aid in the decision whether to continue a clinical trial. *Controlled Clinical Trials* 8, s. 67-74, New York 1987.
- , Væth, M.: Simple parametric and non-parametric models for excess and relative mortality. (Research Report 87/7), Statistisk Forskningsenhed, s. 40, København 1987.
- , Analysis of change over time. Research Report,

- Statistisk Forskningsenhed 87/11, s. 19, København 1987.
- Andreasen, F.M., Yu, Z., Thomsen, B.L., Andersen, P.K.: Occurrence of pulp canal obliteration after luxation injuries in the permanent dentition. *Endod. Dent. Traumatol* 3, s. 103-15, Danmark 1987.
- Bisgaard, H., Dalgaard, P., Nyboe, J.: Risk factors for wheezing during infancy. A study of 5953 infants. *Acta Pædiatr. Scand* 76, s. 719-26, Uppsala 1987.
- Dalgaard, P.: Standardization of Laboratory Variables and Statistical Analysis: A Case Study Concerning the Biomechanical Properties of the Human Periodontal Ligament. (Research Report 87/6). København 1987, 20 s.
- , Johansen, S.: The Asymptotic Properties of the Cornish-Bowden - Eishenthal Median Estimator. *Journal of Statistical Planning and Inference* 15, s. 279-99, Amsterdam, Holland 1987.
- , Larsen, M., Barker, V.A.: Fitting models given as numerical solutions to systems of differential equations: A case study on vitreous fluorophotometry. Research Report, Statistisk Forskningsenhed 87/12, s. 23, København 1987.
- Edwards, D.: A guide to MIM. (Research Report 87/1). København 1987, 29 s.
- , A heuristic estimation algorithm for hierarchical mixed interaction models. (Research Report 87/4). København 1987, 9 s.
- Engen, S., Seim, E.: Virkefelter for statistikere i dag og i fremtiden. Statistisk sett, Bo Lindqvist, Jostein Lillestøl (udg.), s. 151-60, Trondheim, Bergen 1987.
- , Seim, E.: Uniformly best invariant stopping rules. *Journal of Applied Probability* 24, s. 77-87, Sheffield, England 1987.
- Gjørup, T., Agner, E., Jensen, L.B., Jensen, A.M., Møllmann, K.: Accuracy of radiologic and endoscopic diagnosis of gastric ulcer. *Acta Radiologica* 28, s. 421-23, Skandinavien 1987.
- , Agner, E., Jensen, L.B., Jensen, A.M., Møllmann, K.M.: The endoscopic diagnosis of gastric ulcer. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 20, s. 554-58, Oslo 1985.
- , Nielsen, H., Nielsen, L.B., Jensen, A.M.: Interobserver variation in the radiographic diagnosis of gastric ulcer. *Acta Radiologica Scandinavia* Vol. 26, s. 289-92, Stockholm 1985.
- , Kelbæk, H., Stenbygaard, L., Sørensen, F., Godtfredsen, J., Jensen, A.M.: Effect of knowledge of serum enzyme concentration on doctors' interpretation of electrocardiographic manifestation in suspected acute myocardial infarction. *British Medical Journal* 292, s. 27, England 1986.
- , Bugge, P., Hendriksen, C., Jensen, A.M.: A critical evaluation of the clinical diagnosis of anemia. *American Journal of Epidemiology* 124, s. 657-65, USA 1986.



- Gluud, C., Nielsen, G.G.: Serum testosterone concentrations in men with alcoholic cirrhosis: Background for variation. *Metabolism* 36, s. 373-78, Texas, USA 1987.
- , Christoffersen, P., Eriksen, J., Wantzin, P., Knudsen, B.B., Nielsen, G.G., et al: No effect of long-term oral testosterone treatment on liver morphology in men with alcoholic cirrhosis. *The American Journal of Gastroenterology* 82, s. 660-64, USA 1987.
- , Christoffersen, P., Eriksen, J., Wantzin, P., Knudsen, B.B., Nielsen, G.G., et al: Influence of ethanol on development of hyperplastic nodules in alcoholic men with micronodular cirrhosis. *Gastroenterology* 93, s. 256-60, USA 1987.
- Halvorsen, T.B., Seim, E.: Tumour site: A prognostic factor in colorectal cancer? *Scand. J. Gastroenterol.* 22, s. 124-28, Skandinavien 1987.
- Iversen, L., Andersen, O., Andersen, P.K., Christoffersen, K., Keiding, N.: Unemployment and mortality in Denmark, 1970-80. *British Medical Journal* 295, s. 879-84, London 1987.
- Jacobsen, N., Lönnqvist, B., Ringdén, Rajantie, J., Siimes, M.A., Volin, L., Ryder, L., Andersen, H.K., Keiding, N., et al: Graft-versus-leukaemia activity associated with cytomegalovirus seropositive bone marrow donors but separated from graft-versus-host disease in allograft recipients with AML. *Eur. J. Haematol* 38, s. 350-55, England 1987.
- , Keiding, N., Ryder, L., Ringdén, O., Lönnqvist, B., Gahrton, G., Rajantie, J., Siimes, M., Volin, L., et al: Graft-versus-leukaemia activity associated with cytomegalovirus antibody positive bone marrow donors in acute myeloid leukaemia. *Lancet* 21. February, s. 456-57, London 1987.
- Keiding, N., Gill, R.D.: Random truncation models and Markov processes. (Report MS-R8702). Amsterdam 1987, 55 s.
- , Bayer, T., Watt-Boolsen, S.: Confirmatory analysis of survival data using left truncation of the life times of primary survivors. (Research Report 87/5). København 1987, 13+4 s.
- , Gill, R.D.: Random truncation models and Markov processes. (Research Report 87/3). København 1987, 57 s.
- , Matching som confounderkontrol. *Ugeskrift for Læger* Vol. 149, No. 14, s. 946, København 1987.
- , The method of expected number of deaths, 1786-1886-1986. *International Statistical Review* 55, s. 1-20, Haag 1987.
- , Holst, C., Green, A.: Retrospective calculation of diabetes incidence from information in a current prevalent population and historical mortality. *Bull. Internat. Statist. Inst. (Contributed papers)* 52, s. 255-26, Tokyo 1987.
- , Andersen, P.K.: Nonparametric estimation of transition intensities and transition probabilities: a case study of a two-state Markov process. (Research Report 87/8). København 1987, 34 s.
- , Discussion of C. R. Muirhead and S. C. Darby: Modelling the relative and absolute risks of radiation-induced cancers. *Journal of the Royal Statistical Society, Series A* 150, s. 108-09, London 1987.
- , Holst, C.: Retrospective estimation of diabetes incidence: some model experiments (Research Report 87/9). København 1987, 28 s.
- , Bayer, T., Watt-Boolsen, S.: Confirmatory analysis of survival data using left truncation of the life times of primary survivors. *Statistics in Medicine* 6, s. 939-44, Chichester, England 1987.
- , Discussion of D. R. Brillinger: "The natural variability of vital rates and associated statistics". *Biometrics* Vol. 42, s. 721-24, USA 1986.
- , Statistical Analysis of Semi-Markov Processes Based on the Theory of Counting Processes. *Semi-Markov Models. Theory and Applications*, Jacques Janssen (ed.), s.301-15, New York 1986.
- Kronborg, D., Jensen, F.P., Keiding, K., Heidam, N.Z.: Determination of Sources of Atmospheric Aerosol in Copenhagen based on Receptor Models. *Atmospheric Environment* Vol. 21, No. 9, s. 1877-89, England 1987.
- , Aaby, P.: Comparison of survival functions in hazard regression models with non-proportional hazards. Research Report, Statistisk Forskningsenhed 87/2, s. 1-19, København 1987.
- Larsen, S.F., Dalgaard, P., et al: Prediction of cardiac risk in non-cardiac surgery. *European Heart Journal* 8, s. 179-85, London 1987.
- Lund-Andersen, H., Larsen, M., Dalgaard, P., Olsen, W.: Fluorescein and fluorescein glucuronide in the vitreous body of diabetic patients. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol* 225, s. 173-76, Heidelberg 1987.
- Madsen, J.K., Thomsen, B.L., Sørensen, J.N., Kjeldgaard, K.M., Kromann-Andersen, B.: Risk factors and prognosis after discharge for patients admitted because of suspected acute myocardial infarction with and without confirmed diagnosis. *The American Journal of Cardiology* 59, s. 1064-70, New York 1987.
- Malling, B., Skovgaard, L.T., Strunge, P.: Urinævtælfyde bestemt med kolorimetrisk reagensstrimmel. *Ugeskrift for Læger* 148, nr. 18, s. 1086-89, København 1986.
- Ploug, T., Galbo, H., Vinten, J., Jørgensen, M., Richter, E.A.: Kinetics of glucose transport in rat muscle: effects of insulin and contractions. *American Journal of Physiology* 253, s. E12-E20, USA 1987.
- Ramlau-Hansen, H., Jespersen, N.C.B., Andersen, P.K., Borch-Johnsen, Deckert, T.: Life insurance for insulin-dependent diabetics. *Scandinavian Actuarial Journal* 87, s. 19-36, Stockholm 1987.



- Rank, F., Dombernowsky, P., Jespersen, N.C.B., Pedersen, B.V., Keiding, N.: Histologic malignancy grading of invasive ductal breast carcinoma. *Cancer* 60, s. 1299-305, USA 1987.
- Schultz, H.B., Ersbøll, J., Hougaard, P.: Prognostic significance of architectural patterns in non-Hodgkin lymphomas. *Scandinavian Journal of Haematology* 35, s. 270-83, Skandinavien 1985.
- Secher, N.J., Hansen, P.K., Lenstrup, C., Eriksen, P.S., Thomsen, B.L., Keiding, N.: On the evaluation of routine ultrasound screening in the third trimester for detection of light for gestational age (LGA) infants. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 66, s. 463-71, Skandinavien 1987.
- , Hansen, P.K., Thomsen, B.L., Keiding, N.: Growth retardation in preterm infants. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 94, s. 115-20, England 1987.
- , Djursing, H., Hansen, P.K., Lenstrup, C., Eriksen, P.S., Thomsen, B.L., Keiding, N.: Estimation of fetal weight in the third trimester by ultrasound. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 24, s. 1-11, Amsterdam 1987.
- Thorpe, S.M., Rose, C., Rasmussen, B.B., Mouridsen, H.T., Bayer, T., Keiding, N.: Prognostic value of steroid hormone receptors: multivariate analysis of systemically untreated patients with node negative primary breast cancer. *Cancer Research* 47, s. 6126-33, USA 1987.
- Ørding, H., Skovgaard, L.T.: In vitro diagnosis of susceptibility to malignant hyperthermia: evaluation of tests with halothane-caffeine, potassium chloride, suxamethonium and caffeine-suxamethonium. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 31, s. 462-65, Skandinavien 1987.
- , Skovgaard, L.T.: In vitro diagnosis of susceptibility to malignant hyperthermia: comparison between dynamic and static halothane and caffeine tests. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 31, s. 458-61, Skandinavien 1987.
- Østerlind, K., Hansen, H.H., Dombernowsky, P., Hansen, M., Andersen, P.K.: Determinants of complete remission induction and maintenance in chemotherapy with or without irradiation of small cell lung cancer. *Cancer Research* 47, s. 2733-36, USA 1987.

Niels Keiding

### 3. Panum Institutts Fællesafdeling

Til Panum Institutttet og Rockefellerkomplekset er knyttet en række virksomheder, der er fælles for følgende institutter ved Københavns Universitet:

Institut for almen Fysiologi og Biofysik, Antropologisk Laboratorium, Arvebiologisk Institut, Biokemisk Institut A, B og C, Institut for eksperimentel Hormonforskning, Institut for eksperimentel Kirurgi, Institut for eksperimentel Medicin, Medicinsk-fysiologisk Institut B og C, Neurofysiologisk Institut, Proteinlaboratoriet (Sigurdsgade 34), Institut for social Medicin og Statistisk Forskningsenhed.

De fælles funktioner omfatter endvidere følgende institutioner og skoler, der har til huse i Panum Institutttet:

Københavns Tandlægehøjskole, Skolen for Klinikassistenter og Tandplejere, Tandteknikerskolen, Hospitalslaborantskolen og Laboratorium for Cancerbiologi.

#### Stab:

Der er til Fællesafdelingen knyttet 1 inspektør, 1,5 dyrlæger, 6,5 heltids HK-stillinger, fordelt på 8 assistenter, 3 rengøringsledere, 130 rengøringsassistenter, 8 betjente, 1 fotograf, 1 fotografelev, 1 deltidsbibliotekar og 3 EFG-elever.

Til drift og vedligeholdelse af Panum Institutts bygninger findes en driftsafdeling under ledelse af en driftsingeniør, hørende under universitetets tekniske forvaltning.

#### Bestyrelse:

Lektor, dr.med. Morten Møller (formand), Medicinsk-fysiologisk Institut B; mag.scient. Bodil Lomholt, Arvebiologisk Institut; afdelingsleder, dr.med. C.J. Hedeskov, Biokemisk Institut A; teknikumingeniør H. Andersen, Biokemisk Institut B; professor Lars Josefsson, Biokemisk Institut C; lektor, dr.med. C. Garbarsch, Medicinsk-anatomisk Institut A; lektor P. Rømert, Medicinsk-anatomisk Institut C; lektor, cand.med. N. Bindslev, Institut for almen Fysiologi og Biofysik; lektor, dr.med. J. Vinten, Medicinsk-fysiologisk Institut B; professor, dr.med. N. A. Thorn, Medicinsk-fysiologisk Institut C; lektor J. Christoffersen, Medicinsk-kemisk Institut; lektor, cand.med. P. Dyhre-Poulsen, Neurofysiologisk Institut; lektor T.C. Bøg-Hansen, Proteinlaboratoriet; dyrepasser Emma Nielsen, dyrepasser Gunnar Larsen, dyrepasser Conny Hansen, dyrepasser Ulla Dansberg, dyrepasser Jørgen Olsen, dyrepasser Klaus Bang; betjent Oscar G. Petersen, betjent F. Dombernowsky, rengøringsassistent Lene Løgstrup, rengøringsassistent K. B. Olsen, rengøringsassistent Conny Sørensen, assistent W. Adolph og assistent B. Kolind. Københavns Tandlægehøjskole: lektor, dr.odont. Erik Dahl.

#### Gæster:

Panum Institutttet modtager mange gæster fra ind- og udland, og der har i 1987 været 14 aftenrundvisninger for større grupper fra foreninger, private virksomheder, læreanstalter o.m.a. Mindre grupper vises rundt i



dagtimerne i de åbne områder, hvor der ikke foregår undervisning.

Instituttets auditorier, teorilokaler og åbne områder er meget benyttede til afholdelse af kongresser og møder, der har tilknytning til Det lægevidenskabelige Fakultet og til Københavns Tandlægehøjskole.

*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 lokalene 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.

Betjent: Stillingen ubesat.

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 opgave 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 åbne tirsdag, torsdag og søndag kl. 11-15 og har været besøgt af 9.129 gæster, hvortil kommer specialgrupper med 2.100 personer, i alt: 11.229.

Samarbejdet med andre museer er fortsat, og der er ydet bidrag til udstillinger i bl.a. Arbejdermuseet samt Jagt- og Skovbrugsmuseet, ligesom museet har opretholdt permanente udstillinger på Apoteksassistentens skolen og i Tandlægeforeningen. Desuden har museet internt haft særudstillinger i forbindelse med jordemødrenes 200 års jubilæum samt om emnerne handicap og lægegerningen på Struense's tid.

I oktober fejrede museets hovedbygning, Kirurgisk Akademi 200 år og samlingerne 80 år, i hvilken anledning museet arrangerede tre særudstillinger over emnerne: Kirurgien i Akademiets første år, Livet i Akademiet omkring år 1900 og Akademiet som museum.

Museet har udført undersøgelser for og afgivet udtalelser til en lang række institutioner og forskere i ind- og udland, ligesom mange forskere, studerende og andre har benyttet museets billedsamling, bibliotek og arkiv.

Museet har i årets løb haft en tilvækst af videnskabeligt materiale, modtaget dels som gaver, dels som indkøb: 173 genstande og 525 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 spørgeskemaer.



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« skrifers indflydelse på folkemedicinen (Anna-Elisabeth Brade).

## 2. Det kgl. chirurgiske Akademi'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

## 2. Medicinsk afdeling B

Basal og klinisk forskning i kardielt hjertesystem er hovedopgaven for med. afd. B i de kommende år. Med. afd. B fortsætter derfor sit samarbejde med afdelingen Medicinsk-fysiologiske Institut. De dyreste eksperimentelle undersøgelser af reguleringen af hjertets muskels generel blodgennemstrømning og den regionale blodtransport i myokardiet. Man er påbegyndt undersøgelser af de vækstkader som forekommer under reperfusionsperioden efter midlertidig afblikning af koronararterier. Mænd til bestemmelse af Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup> ATPase-koncentration og aktivitet er opstillet hvert år, med henblik på studier af myokardiecelers funktion under forskellige patofysiologiske forhold. Der er indledt et samarbejde med medicinsk afd. TTA, om udvikling af nye og mindre detekterbare til bestemmelse af udvaskningen af radioaktive isotoper i myokardiet. I med. afd. B's lab. arbejder man med studier af trombosegenese, og man har opstillet et metalboks laboratoriem, hvor man ved hjælp af HPLC-metoden vil bestemme metabolitter under rekami og reperiusion. Det kliniske arbejde med at finde nye markører for iskemi, reperiusion, nekrose og myokardiehealing ved myokardinfarkt med og uden trombolytisk behandling fortsættes. Endvidere studeres trombocyttageregulation ved stabil og ustabil angina pectoris og værdien af QRS- og ST-scores ved diagnose af akut myokardinfarkt. De videnskabelige undersøgelser vedrørende den diagnostiske værdi af endomyokardbiopsi ved kardiomyopater og akut myokardinfarkt. Igangværende undersøgelser af værdien af kardiostimulation af svære klapstenner fortsættes og evalueres under ekkokardiografisk og hemodynamisk kontrol.

## 3. Medicinsk afdeling TTA

Medicinsk afdeling TTA er en internmedicinsk specialafdeling, gastroenterologi i medicinsk allergologi, medicinsk og fysiologisk ernæring og immunklinisk medicin. De vigtigste forskningsaktiviteter falder inden for disse felter.

## 3.1 Ernæring og ernæring

### 3.1.1 Ernæring

Der udføres en række projekter omkring opretholdelse

Det lægevidenskabelige fakultets Sektion III består af en række afdelinger på Rigshospitalet, hvor der gives studentundervisning, samt enkelte afdelinger på Frederiksberg Hospital.

## 1.1 Rigshospitalet

### 1. Medicinsk afdeling A

#### 1.1.1 Hepatologisk afdeling

1.1.1.1 Der er udført følgende kontrollerede multikenter undersøgelser over behandling af primær bilier cirrhose med cyklosporin A og af alkoholisk leverdysfunktion med metadoxin, og undersøgelser af kronisk B og non-A non-B-hepatitis med interferon er begyndt. Indices for prognosen ved kroniske lever sygdomme ud fra kliniske, biokemiske og histologiske variable er udviklet på grundlag af avancerede statistiske modeller, specielt med henblik på indikation for levertransplantation.

1.1.1.2 Metoder til kvantitative leverfunktionsbestemmelser vurderes, heriblandt den prognostiske værdi af hepatitid bestemmelse af antipyrin clearance ved primær bilier cirrhose. Urinstofsyntesen måles på nogle forsøgspatienter og patienter med lever sygdomme til bestemmelse af blandt andet leverfunktions og på reguleringens indflydelse herpå, og leverens optagelse af frig. aminosyrer og deres carnitinhindhold bestemmes. Der foretages en analyse af leveren hos patienter med alkoholisk lever sygdom, og virkningen af hyperalbuminæmi på ernæringstilstand, leverfunktion og cerebral funktion undersøges.

1.1.1.3 Der foretages dyrekkeperimentelle undersøgelser over urinstofsyntesens regulation, specielt med henblik på hormonal regulation og leverregeneration og ernæringens betydning. Leverens reaktion på toksiske stoffer vurderes ud fra metaboliske og morfologiske ændringer. Ændringer i leverens stofskifte og orga-



## 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 Hepatologisk afsnit

1.1.1 Der er udført løbende kontrollerede multicenter undersøgelser over behandling af primær biliær cirrhose med cyclosporin A og af alkoholisk leverlidelse med malotilat, og undersøgelser af kronisk B og non A non B-hepatitis med interferon er begyndt. Indices for prognosen ved kroniske leversygdomme udfra kliniske, biokemiske og histologiske variabler er udviklet på grundlag af avancerede statistiske modeller, specielt med henblik på indikation for levertransplantation.

1.1.2 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 ernæringstilstand, leverfunktion og cerebral funktion undersøges.

1.1.3 Der foretages dyreeksperimentelle undersøgelser over urinstofsyntesens regulation, specielt med henblik på hormonal regulation og leverregenerations og ernæringens betydning. Leverens reaktion på toksiske stoffer vurderes udfra metaboliske og morfologiske forandringer. Ændringer i leverens stofskifte og orga-

nismens aminosyreomsætning ved eksperimentel diabetes undersøges.

###### 1.2 Hæmatologisk afsnit

Inden for hæmatologisektoren er der udført fortsatte kontrollerede multicenter-undersøgelser over behandling af akut myeloid leukæmi og kronisk lymfatisk leukæmi. Endvidere undersøgelser over effekten af interferon ved myelomatose og hårcelleleukæmi. Evalueringsarbejde er udført som hovedredaktør for »Leukemia Research« og »Leukemia«.

##### 2. Medicinsk afdeling B

Basal- og klinisk forskning i iskæmisk hjertesygdom er hovedopgaven for med. afd. B i de kommende år. Med. afd. B fortsætter derfor sit samarbejde med universitetets Medicinsk-fysiologiske Institut B i dyreeksperimentelle undersøgelser af regulationen af hjertemuskulens gennemblødning og den interstitielle stoftransport i myokardiet. Man er påbegyndt undersøgelser af de vævsskader, som forekommer under reperusionsperioden efter midlertidig aflukning af koronararterie. Metoden til bestemmelse af Na,K-ATPase-koncentration og aktivitet er opsat i vort lab. med henblik på studier af myokardiecellens funktion under forskellige patofysiologiske forhold. Der er indledt et samarbejde med medicoteknisk afd., TH, om udvikling af nye og mindre detektorer til bestemmelse af udvaskningen af radioaktive isotoper i myokardievæv. I med. afd. B's lab. arbejder man med studier af trombogeneresen, og man har netop etableret et metabolisk laboratorium, hvor man ved hjælp af HPLC-metoden vil bestemme metabolitter under iskæmi og reperfusion. Det kliniske arbejde med at finde nye markører for iskæmi, reperfusion, nekrose og myokardiehealing ved myokardieinfarkt med og uden trombolytisk behandling fortsættes. Endvidere studeres trombocytaggregationen ved stabil og ustabil angina pectoris og værdien af QRS- og ST-scores ved diagnosen akut myokardieinfarkt. De videnskabelige undersøgelser vedrørende den diagnostiske værdi af endomyokardiebiopsi ved kardiomyopati og akut myokardit er afsluttet. Igangværende undersøgelser af værdien af ballondilatation af svære klapstenoser fortsættes og evalueres under ekkokardiografisk og hæmodynamisk kontrol.

##### 3. Medicinsk afdeling TTA

Medicinsk afdeling TTA er en intern-medicinsk specialafdeling, grenspecialiseret i medicinsk allergologi, medicinsk- og fysiurgisk reumatologi og immunologisk medicin. De vigtigste forskningsaktiviteter falder inden for disse 3 områder.

###### 3.1 Fysiurgisk reumatologi

###### 3.1.1 Rygsygdomme

Der udføres en række projekter omkring optræning



med intensive dynamiske rygmuskeløvelser. Inspirationen har i almindelighed været den aktuelle holdningsændring på internationalt plan, at man går fra mange års ret passiv behandling til nu mere aktiv behandlingsform. Der udføres dels omfattende kontrollerede kliniske undersøgelser, hvor nævnte behandlingsmetoder sammenlignes med traditionel fysioterapi og en placebo lignende let traction og varmebehandling; dels forskellige biomekaniske belysninger af effekten af nævnte intensive træning. Således måles rygbelastningen bl.a. ved højdereduktion under et træningsforløb, – en meget nøjagtig og moderne metode, som har vist sig at være et rimeligt objektivt mål for rygbelastning. Yderligere foretages biomekaniske undersøgelser af ryggen ved siddende stilling, dels uden ryglæn, dels med forskellige typer ryglæn.

### 3.1.2 Muskel- og kredsløbsfysiologi

I Laboratoriet for klinisk Arbejdsfysiologi udføres analyser af muskelbiopsier og CT-scannogrammer i forbindelse med immobilisering og genoptræning.

### 3.1.3 Knoglemineralmålinger

Knoglemineralindholdet hos raske, hos patienter med forskellige kroniske sygdomme og patienter i behandling med visse medikamina undersøges i forskningssammenhæng ved hjælp af dual photonabsorptiometri.

### 3.1.4 Kombinationsbehandling af smerter

Kombinationen morfin/dextropropoxifen kan muligvis hæmme eller hindre absorptionen af Paracetamol eller ikke-steroidt antireumatikum. Absorptionsforholdene i forbindelse med kombineret smertebehandling undersøges med henblik på belysning af dette.

## 3.2 Medicinsk reumatologi, immunologisk medicin

### 3.2.1 Medikamentel behandling

Der udføres prospektive, sammenlignende undersøgelser af virkningen af farmaka på reumatoid arthritis og Sjögrens sygdom og forskellige autoimmunsygdomme. Der afprøves nye former for medikamentel kombinationsterapi ved reumatoid arthritis. Der udføres patogenesestudier med immunkemiske og immunhistologiske metoder ved Sjögrens sygdom. Der udføres undersøgelser af den immunregulerende og sygdomskorrigerende effekt af Ciclosporin på udvalgte patienter med alvorlige bindevævssygdomme og autoimmunsygdomme, herunder kronisk uveitis. De kontrollerede kliniske undersøgelser udføres i snævert samarbejde mellem klinisk arbejdende læger og videnskabeligt ansatte læger i afdelingens Laboratorium for medicinsk Immunologi.

### 3.2.2 B-lymfocytter, autoimmunsygdomme og immundefekter

B-lymfocytter er ansvarlige for produktionen af antistoffer (immunglobuliner) i organismen. I laboratoriet dyrkes B-lymfocytter, og deres funktion i cellekulturer fra blod og væv undersøges og måles. Der arbejdes med teknikker udviklet i TTA's laboratorium til påvisning og nøjere karakterisering af B-lymfocytter, som producerer antistoffer med bestemt specificitet. Efter vaccination af raske voksne med bakterielt polysakkarid ses i blodet en bølge af aktiverede B-lymfocytter som producerer anti-polysakkarid-antistoffer. Immunglobulin-klasse og -subklasse af disse celler bestemmes. Regulationen af deres funktion undersøges, såvel den fysiologiske (T-lymfocytter, makrofager) som den farmakologiske styring. Med henblik på at påvise B-lymfocytter, der producerer autoantistoffer, undersøges antigener som DNA i tilsvarende studier. B-lymfocytfunktionen hos patienter med immundefekter karakteriseres, og virkningen af substitutionsterapi hos patienter med hypogammaglobulinæmi måles; hidtil er disse patienter blevet underbehandlet, men med nye administrationsteknikker er mere effektiv behandling blevet mulig.

### 3.2.3 Lymfocythormoner, monocythormoner og celledsamarbejde

T-lymfocytter og monocytter/makrofager udskiller, når de stimuleres og samarbejder, biologisk aktive polypeptider af hormonkarakter. Afdeling TTA har en flerårig tradition med metodeudvikling og basal biologisk forskning af disse hormoner biokemi, funktionsmåde og betydning som styrende og regulerende faktorer i forskellige afsnit af immunsystemet. Forsøg af denne art belyser både suppression og stimulation, regulation af antistofsvær og af andre cellepopulationer. Stofferne har betydning i forbindelse med immuninduceret betændelse bl.a. ved gigtsygdomme og visse endokrine sygdomme, f.eks. diabetes mellitus. Peptiderne har ligeledes betydning for immundefekttilstande, f.eks. AIDS. De bedst undersøgte af disse bioaktive polypeptider er monocythormonerne, interleukin 1 og tumornekrotiserende faktor (TNF). Det førstnævnte indtager en nøgleposition i forbindelse med celledsamarbejde i organismens immunsvær, men herudover har interleukin 1 en lang række andre potente biologiske funktioner, f.eks. aktivering af osteoklaster medført af knoglenedbrydning, inhibition af insulinproducerede beta-celler fra den Langerhanske ø og inhibition af TSH-induceret thyrocytfunktion. Interleukin 1 menes bl.a. derfor at være involveret ved udviklingen af visse erosive knoglelidelser som det ses ved visse gigtsygdomme samt ved udviklingen af insulinafhængig diabetes mellitus og visse skjoldbruskkirtelsygdomme. Tumornekrotiserende faktor benævnes også cachectin på grund af hormonets potente evne til at fremkalde appetitløshed og ændringer i fedt- og mu-



skelproteinstofskiftet. Cachectin menes centralt involveret ved en række kakektiske tilstande f.eks. ved akutte og kroniske infektioner og ved visse cancertilfælde. Andre immunologiske aktive peptidhormoner er interleukin 2, der er en lymfocyt vækstfaktor, og interferon gamma, der bl.a. er en kraftig aktivator af fagocyt-funktion. Laboratoriet beskæftiger sig med basal immunologiske undersøgelser over virkning og funktion af samtlige disse immunhormoner, herunder en karakteristisk af receptorer, biomolekylært og funktionelt. En vigtig del af laboratoriets funktion er immunfarmakologiske undersøgelser over immunregulerende midlers indflydelse på detalierede immunfunktioner samt bl.a. på interleukin 1's mange funktioner udenfor immunsystemet. Det immunregulerende middel, Ciclosporin A, synes således reversibelt at hæmme interleukin 1' virkning på T-lymfocytter og på insulinproducerende celler. Samme funktion har vitamin D3. Forsøg af denne type er velegnet til at undersøge nye farmakas muligheder og benyttes i laboratoriet til en række projekter.

Afdelingen har et nært samarbejde med Vævstype-laboratoriet og andre afdelinger på Rigshospitalet samt Kommunehospitalet, Frederiksberg Hospital og den danske medicinalindustri vedrørende udforskningen af patogenese og terapeutiske muligheder ved bl.a. insulin-afhængig diabetes mellitus og thyreoideasygdomme.

### 3.2.4 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 aktiveringstilstand og kan dermed belyse cellernes patogenetiske rolle på undersøgelsestidspunktet, f.eks. under sygdomsforløb og efter medikamentel terapi.

### 3.2.5 Natural killer celler (NK-celler)

NK-celler udgør en særlig population af lymfocytter, som har vist sig at have en væsentlig rolle i forbindelse med immunsystemets regulerende og selvregulerende funktion og i forbindelse med patogenetiske processer ved immunsygdomme. Laboratoriet har i række forsøg gennemført undersøgelser, som belyser NK-celleres funktioner, fordeling i organismen, aktivering og påvirkelighed af farmaka og fysisk anstrengelse.

### 3.2.6 Undersøgelser af immunkomplekser

Den kliniske betydning af immunkomplekser ved inflammatoriske bindevævssygdomme bedømmes ved en række forskellige inflammatoriske bindevævssygdomme i prospektive longitudinelle undersøgelser, først og fremmest i forbindelse med den transport og clearing mekanisme som er knyttet til komplement C3b-receptor funktionen på erythrocytmembranerne.

## 3.3 Medicinsk allergologi

På Medicinsk afdeling TTA, der omfatter et allergiambulatorium, en sengeafdeling med 16 senge, et fødemiddellaboratorium samt et forskningslaboratorium for medicinsk allergologi, udføres der klinisk og basal forskning inden for diagnose og behandling af allergiske sygdomme. Forskningsaktiviteterne i 1986-87 har koncentreret sig om følgende områder:

### 3.3.1 Diagnostiske metoder

En række metodestudier omkring diagnosen asthma, rhinitis, fødemiddelallergi og insektallergi er udført i disse år. Tilstandene er karakteriseret ved hyperreaktivitet, hvilket blandt andet viser sig ved en øget reaktion ved provokation med histamin og andre kemiske mediatorer. Reproducerbarhed af de diagnostiske metoder er undersøgt på patienter dels med histamin og allergen, men også med leukotrien og andre mediatorer. Opsamling af sekret til undersøgelse for inflammation og allergi udføres løbende. Et stort diagnostisk studium omkring den diagnostiske værdi af de forskellige allergitest gennemføres hos mere end 200 patienter. Der udføres sygehistorie, hudtest, RAST-analyse på serum, histaminliberering for basofile granulocytter og provokationer i øjne, næse og lunger, og alle disse data indkodes på et nyudviklet EDB-system, medicinsk, allergologiske data samling (MADS-system). Fiberbronchoscopisk metode bliver nu indført til opsamling af bronchial sekret til undersøgelse af mediatorer og celler.

### 3.3.2 Ny medicin til behandling af allergi

En række kliniske studier er gennemført med nye, ikke-søvndyssende antihistaminer ved rhinitis og asthma, leukotrienhæmmere ved astma, nye aerosoler til lokalbehandling af rhinit og asthma med blandt andet nye Lomudal-lignende stoffer og nye lokale steroider. Mange af disse undersøgelser er endt op med rekommandationer til patienterne og bedring af behandlingen fremover.

### 3.3.3 Fødemiddelallergi

Et nyoprettet fødemiddelallergilaboratorium har udviklet metoder til udredning af fødemiddelallergi. En kostdiætdagbog er med til at kortlægge symptomernes relation til fødeindtagelse, forskellige diæter og blindkoster kan bedre patienterne, og ved provokationer i karton, i pulverform i kapsler eller skjult i mad kan patienterne blindet provokeres. Behandlingen af fødemiddelallergi med tabletter og diæter er gennemprøvet. Vurdering af tarmens følsomhed for histamin og vurdering af permeabiliteten ved hjælp af polyæthylenglycol er også udført i kontrollerede undersøgelser. Endoskopi af tarmen skal udføres nu i den næste tid.

### 3.3.4 Laboratorieanalyser

I Laboratoriet for medicinsk Allergologi er der udvik-



let følsomme metoder til bestemmelse af allergen-specifikt IgE i blodprøver, sekreter eller cellekulturer. Også bestemmelse af IgG-subklasser kan nu udføres i de samme væsker, og en vurdering af disses prognostiske betydning under hyposensibiliseringen gennemføres i en række kontrollerede undersøgelser. Der er sat cellulære modeller op til vurdering af immunsystemets reaktion på hyposensibilisering samt inflammationens grad ved allergi bedømt ved hjælp af de eosinofile celler.

Miljøanalyser er gennemført ved hjælp af bærbar filtre til opsamling af støvbårne allergener. En række fødemiddelallergener er vurderet ved hjælp af nye analyseteknikker (isoelektrisk fokusering og immuno-blotting).

### 3.3.5 Hyposensibilisering i kontrollerede opsæt

Omkring 200 patienter har gennemgået forskellige hyposensibiliseringer med ekstrakter af birk, græs, bynke, cladoporium, husstøvme, alternaria, bi- og hvepsegift. Det kliniske forløb er beskrevet, og analyse af en række blodprøver vil nu vise, om der er faktorer, der kan forudsige et godt udfald af denne behandling.

Fremstilling af individuelle allergener ud fra patienternes IgE og IgG er nu så langt, at det kan afprøves på patienter. Dyreforsøg har vist, at de individuelle allergener er virksomme ved hyposensibilisering. Mange multiallergiske patienter vil få glæde af dette princip.

### 3.3.6 Allergi og psyke

I samarbejde med psykologer er der gennemført flere undersøgelser over psykens indflydelse på allergisymptomer, specielt fødemiddelallergi. Psykologiske tests, korttidsbehandling ved hjælp af hypnose er gennemført i kontrollerede opsæt.

## 4. Medicinsk afdeling P

### 4.1 Nefrologisk afsnit

4.1.1 Fysiologisk og patofysiologisk regulation af vasopressin (Mogens Hammer).

4.1.2 Immunologiske forhold hos uræmiske patienter før og efter transplantation (Erik Langhoff).

4.1.3 Metabolismen af parathyreoideahormon belyst eksperimentelt i den isolerede, perfunderede nyre, lever og koblede isolerede, perfunderede lever og nyre (Henrik Daugaard).

4.1.4 Metabolismen af glukog- og mineralokortikoider ved uræmi belyst eksperimentelt i tilsvarende modeller (Martin Egfjord).

4.1.5 Betydningen af steroidfølsomhed og MLC-for-

lig for resultatet hos nyretransplanterede patienter (Erling Tvedegaard).

4.1.6 Forekomst og specificitet af lymfocytstimulerende antigener (klasse II antigener) i isolerede, dyrkede nefronsegmenter fra mennesker og dyr i relation til konventionel MLC-undersøgelse (Hanne Blæhr).

4.1.7 PTH som er muligt uræmisk toksin i ikke normalt PTH relaterede endokrine systemer, belyst eksperimentelt (Klaus Ølgaard).

4.1.8 Medicinsk behandling af hyperparathyreoidisme med D-vitamin i.v. (Lisbet Brandt).

4.1.9 Evaluering af den »knoglebesparende« effekt af et nyt steroidpræparat (Deflazacort) (Klaus Ølgaard).

4.1.10 Erythropoietinbehandling ved uræmi (Ove Juul Nielsen).

4.1.11 Effekten af calciumkanalblokker ved CyA-nefrotoxicitet (Dorte Toftdahl).

4.1.12 En klinisk opgørelse over effekten af den kombinerede nyre- og pancreastransplantation ved overlæg Klaus Ølgaard.

### 4.2 Gastroenterologisk afsnit

4.2.1 Ca-bindende protein i tyndtarmsslimhinden ved forskellige malabsorptionssyndromer og relationen til Ca-absorptionen (Michael Staun).

4.2.2 Antistoffer i serum mod forskellige fraktioner af gluten hos ptt. med ikke-tropisk sprue (Steffen Friis).

4.2.3 Undersøgelser over colons betydning for Ca-absorptionen ved sammenligning af Ca-absorptionen hos normale personer og patienter efter colectomi.

4.2.4 Longitudinelle undersøgelser over trabeculært og cortikalt knoglevævs mineralindhold hos ptt. med kroniske malabsorptionssyndromer.

4.2.5 Galdesyremalabsorption hos ptt. efter colectomi med ileostomi, med Kock's reservoir eller med kontinuitetsbevarende indgreb i form af enten ileorectalanastomose eller J-pouch.

4.2.6 Betydningen af et ileoanalt reservoir (J-pouch) for absorption af galdesyre, Na, K, Ca, Kg, oxalat.

4.2.7 Knoglemineralstofskiftet hos patienter i permanent parenteral ernæring (Terje Rannem, S. Jarnum).



4.2.8 Samme hængen mellem på den ene side kostens fedt- og kalkindhold og på den anden side fæcesmasse, fæcesfedtudskillelse og Ca-absorption ved kroniske malabsorptionssyndromer.

Angående yderligere detaljer henvises til artikler anført i universitetets postgraduate udvalgs publikationsnøgle for 1986.

## 5. 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 gastro-intestinale tumorer.

Behandling af øsophaguscancer.

Operativ behandling af gastroesophageal reflux.

Anvendelse af isolerede organer til undersøgelse af fysiologiske styringsmekanismer for ventrikel, duodenum og pancreas.

Virkning af eksperimentel hyperinsulinæmi på sen-diabetiske komplikationer.

Patofysiologi og behandling ved intestinale stråleskader.

Miltimplantationsteknikker.

## 6. Kirurgisk afdeling D

### 6.1 Klinisk cancerforskning

Behandling af patienter med urologisk cancer foregår i samarbejde med Radiumstationen. Desuden samarbejdes med en række internationale og skandinaviske onkologiske centre om løbende behandlingsprojekter.

### 6.2 Blærecancer

Behandlingseffekten på overfladiske svulster af kemoterapi og LASER-stråler søges belyst, og en sammenlignende undersøgelse af højvoltagebehandling versus radikal operation ved dybdevoksende svulster er afsluttet. Opfølgende patientkontrol fortsættes.

### 6.3 Prostatacancer

Behandlingen af tidlige (lokaliserede) svulster foretages i samarbejde med skandinaviske centre, medens de mere fremskredne former behandles med en prospektiv forsøgsprotokol med hormoner, antiandrogener eller orkiektomi.

### 6.4 Nyresten

Et i samarbejde med Urologisk afd., Amtssygehuset i Herlev, udviklet apparatur til knusning af nyresten med extrakorporale, fokuserede shockbølger er under afprøvning i klinisk rutinebrug.

### 6.5 LASER-behandling

Behandling af condylomer, cancer penis og cancer vesicae urinariae med LASER-stråler er under afprøvning.

### 6.6 Mandlig impotens

Afprøvning af et klinisk screeningsprogram til vurdering af ætiologi og specifik behandling af mandlig impotens udføres i samarbejde med Sexologisk klinik, R.H.

### 6.7 Urologisk laboratorium

En nyudviklet feltgradientsonde anvendes til at undersøge urethras funktion. I det forløbne år er 2 disputatser om dette emne indleveret og antaget 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 blæreledelser og prognostisering af blæretumorer.

### 7. Thoraxkirurgisk afdeling RT

Løbende forskningsprojekter som foretages i samarbejde med andre laboratorier og afdelinger på Rigshospitalet og Københavns Universitet:

7.1 Undersøgelser over dyriske materials præparation med henblik på anvendelse i den menneskelige organisme.

7.2 Dyreeksperimentelle og kliniske undersøgelser over hjernens blodgennemstrømning og stofskifte under og efter ekstrakorporal cirkulation. Komplement aktivering under ekstrakorporal cirkulation.

7.3 Epidemiologiske og patofysiologiske undersøgelser af øsophaguslidelser samt anvendelse af reflux- og manometriske øsophagusundersøgelser.

7.4 In vitro undersøgelser af lungecancerkulturer og en epitops (43-9F) betydning for maligniteten.

7.5 Dyreeksperimentelle og humane undersøgelser af



totalcholesterol og lipoproteinerne VDL, LDL, HDL bevægelse ind og ud af karvæggen, bl.a. i transplanter.

7.6 Sammenhængen mellem hyperinsulinisme og arteriosclerose belyst ved dyreeksperimentelle og humane undersøgelser.

Herudover er der foretaget kliniske undersøgelser af thoraxkirurgiske lidelser.

Arbejder indenfor de nævnte områder er anført i afdelingens publikationsliste.

## 8. Plastikkirurgisk afdeling S

### 8.1 Cancerforskning

Afdelingen administrerer indsamlingen og bearbejdelsen af materiale fra »Danish Melanoma Group«, som er en landsdækkende registrering af parametre vedrørende epidemiologi og behandling af maligne melanomer. Blandt de øvrige projekter kan nævnes:

- Prospektiv vurdering af resultaterne af kirurgisk behandling af patienter med melanomer i høj risiko-gruppe.

- Måling af tumortykkelse ved hjælp af ultralyd A-scanning evalueres.

- Kutan lymfoscintigrafi udføres til kortlægning af lymfedrænegens retning og udbredning fra det hud-område, som er sæde for malignt melanom.

- Klinisk og histologisk beskrivelse af det dysplastiske nævussyndrom.

- Indsamling og analyse af patientdata til belysning af årsagen til den bedrede prognose for malignt melanom igennem de sidste 20 år.

- Det nevoide basalcellesyndrom (Gorlin's syndrom). Prænatal diagnostik og carcinogenese. Lymfocytter viser ved Gorlin's syndrom forøget følsomhed for røntgenbestråling. Dette cellulære respons søges udnyttet til prænatal diagnose af syndromet.

### 8.2 Misdannelser

Læbeganespaltetpatienternes knoglevækst i maxilområdet registreres røntgenografisk, præoperativt og i vækstperioden.

### 8.3 Mikrokirurgi

Dyreeksperimentelle mikrokirurgiske transplantationer af skeletmuskulatur med pacemaker til hjertet som alternativ til hjertetransplantation.

### 8.4 Patofysiologi

Undersøgelser over den vaskulære tonus hos paraplegikere.

Dyreeksperimentelle og kliniske undersøgelser af følgerne efter paravenøs injektion af cytostatica (Adriamycin) ved hjælp af fluorescensmikroskopi.

## 9. Føde- og gynækologisk afdeling Y

9.1 Rigshospitalets Føde- og gynækologiske afdeling arbejder såvel med obstetriske som gynækologiske forskningsprojekter. Et væsentligt område er reproduktionsbiologi. Denne forskning varetages af to reproduktionsbiologiske laboratorier. Det ene arbejder med andrologiske problemstillinger, herunder præcancer i testis. Det andet udfører basalvidenskabelige undersøgelser over ovarieudvikling, follikelvækst, æggets modning og befrugtning samt implantationsprocessen. Det varetager endvidere den forskning, som er knyttet til afdelingens in vitro fertilisationsprogram.

9.2 Et andet område er forebyggelse af medfødte misdannelser. Til dette driver afdelingen et cytogenetisk laboratorium. Der foretages undersøgelser over komplikationshyppigheden ved chorionbiopsier, der udvikles nye metoder til screening for misdannelser. Der foretages screeningsevaluering. Videreudvikling af det af afdelingen udviklede semi-automatiske kromosomanalyseudstyr pågår. Der foretages cancercytogenetiske undersøgelser i forbindelse med den økologiske forskning, der foregår ved afdelingen. Afdelingen er involveret i undersøgelser over præcancer i cervix uteri. En evaluering af en ændret behandling af præcancer i vulva er i gang.

9.3 Afdelingen forsker endvidere inden for subspecialt 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 kontraception hos diabetiske kvinder undersøges, ligesom insulinreceptorundersøgelser ved gestationel diabetes er genstand for studier. Børn af mødre med gestationel diabetes følges efter fødslen. Til brug for denne forskning findes et diabeteslaboratorium.

9.4 Afdelingens ultralydlaboratorium er involveret i såvel screening som diagnostik af medfødte misdannelser som med forskellige nye former for prøvetagning og behandling af fostre in utero.

9.5 Der foregår også forskningsarbejde inden for anti-conceptionsområdet og incontinensområdet samt vedrørende kontrol af graviditet og af syre-base parametre under fødslen.

## 10. Neuromedicinsk afdeling

Forskningen har primært omhandlet hjernens regionale gennemblødning, cerebrovaskulære sygdomme, blod-hjerne barrieren, rygmarvblod-hjerne barrieren, rygmarvskompression ved cancer, dissemineret sclerose og myastenia gravis.



10.1 Forskning om hjernens regionale gennemblødning har specielt omhandlet metologisk vurdering af Tc-99m lipofile isotopforbindelser, som let passerer blodhjerne barrieren for derefter at »sidde fast« i hjernen. Andre forskningsaktiviteter vedrørende hjernens gennemblødning har bl.a. været udforskning af »converting enzyhmæmmers« indvirkning på hjernens regionale gennemblødning og dennes autoregulation, herunder interaktion med det sympatiske nervesystem. Dette har stor betydning for sygdomsgrupper med forhøjet blodtryk og med hjertesygdom.

10.2 Forskningsaktivitet om cerebrovaskulære sygdomme har videreført en stor (1.000 patienter) prospektiv undersøgelse af hjerterytmeforstyrrelser og cerebrovaskulære sygdomme. Undersøgelsens hovedformål er at vurdere den profylaktiske virkning af henholdsvis antikoagulation og trombocytantiaggregationsbehandling over for cerebrovaskulære komplikationer hos patienter med atrieflimren.

10.3 Atrialt natriuretisk peptid er fundet forhøjet hos patienter med atrieflimren med normaliserings-tendens efter DC-konvertering til sinusrytme. Ved ekkocardiografi er der påvist forstørret diameter i venstre atrium tilgængende med varigheden af atrieflimren.

10.4 Forskningen om blod-hjerne barrieren har videreført etablering af en ny metode til klinisk måling af blod-hjerne barrieren med anvendelse af intravenøs injektion af radioaktivt mærkede isotoper. Den nye metode åbner mulighed for klinisk bestemmelse af blodhjerne barriere permeabiliteten hos langt større patientgrupper, end det tidligere har været muligt. Anden forskning om blod-hjerne barrieren har belyst ioner og aminosyrepassagen ved henholdsvis eksperimentel sukkersyge og eksperimentel leversvigt.

10.5 Forskningen om rygmærskompression ved cancer er nyligt påbegyndt og tilsigter bl.a. at belyse værdien af tidlig behandling med kirurgisk indgreb eller stråleterapi.

10.6 Forskningen om dissemineret sclerose er meget omfattende med beskrivelse af symptomer fra det autonome nervesystem, beskrivelse af forandringer ved magnetisk resonans scanning, og evaluering af flere former for medikamentel behandling.

10.7 Forskningen om myastenia gravis omhandler undersøgelser af antistoffer rettet mod patientens egne motoriske endeplader, det sted hvor nerveimpulserne går over til muskelcellerne, samt heraf afledt behandlingsmæssige konsekvenser. Desuden udforskes en række forhold vedrørende forløb og epidemiologi.

## 11. Neurokirurgisk afdeling NK

Den basale og kliniske forskning er overvejende videreførelse af de tidligere års aktiviteter, men der er igangsat nye forskningsprojekter og afsluttet andre. Forskningen har primært omhandlet undersøgelser af det intrakranielle tryk, hjernens trykvolumenforhold og cerebrospinalvæskens dynamik.

### 11.1 Cerebrospinalvæskens dynamik, det intrakranielle tryk, hjernens trykvolumenforhold og undersøgelser over den intrakranielle pulstrykbølge

Forskningen omhandler patofysiologiske undersøgelser af hjernens og det intrakranielle rums trykvolumenforhold, måling af den intrakranielle pulstrykbølge og måling af cerebrospinalvæskens dynamik, specielt undersøgelser over resistancen mod cerebrospinalvæskens resorption. De tidligere års undersøgelser har specielt koncentreret sig om tilstande med hydrocephalus og forhøjet intrakranielt tryk, medens forskningen i 1987 specielt har koncentreret sig om reproducerbarheden af metoder til undersøgelse af liquors resorptionsmodstand.

### 11.2 Neurotransmittere og neurohormoner i cerebrospinalvæsken

De foregående års forskning har især koncentreret sig om vasopressinindholdet i cerebrospinalvæsken (CSF), medens den de senere år har koncentreret sig om en lang række neurotransmittere og neurohormoner i cerebrospinalvæsken både hos neurokirurgiske og delvis hos psykiatiske patienter i samarbejde med psykiatrisk afdeling O, samt andre institutter.

### 11.3 Centralnervesystemets svulster

Forskningen har koncentreret sig om epidemiologiske studier, specielt ved tumorer i centralnervesystemet hos børn i samarbejde med landets øvrige neurokirurgiske, radioterapeutiske og neuropatologiske afdelinger. Der foregår behandlingsmæssig og prognostisk forskning for patienter med maligne hjernetumorer, og en opgørelse over cancermetastaser i columna og medullært tværsnitssyndrom er afsluttet. Der løber en række forskningsprojekter over billeddiagnostisk vurdering (CT- og MR-scanning) i samarbejde med neuroradiologisk afdeling, RH og afdelingen for magnetisk resonans på KKH Hvidovre.

Omkring hypofysens sygdomme, specielt hypofysetumorer, løber der fortsat patofysiologisk og operativ forskning, og det samme gælder for acusticusneurinom.

### 11.4 Degenerative sygdomme i columna

En væsentlig ny forskningsaktivitet omkring degenerative columnasygdomme, specielt diskusprolaps i cervikal- og lumbalcolumna er igangsat i 1987 med en klinisk, billeddiagnostisk og operativ vurdering. Der foretages sammenlignende undersøgelser mellem kli-



niske fund, myelografi, CT-scanning og MR-scanning, og samtidig foretager Dansk Sygehus Institut en økonomisk og teknologisk vurdering.

### *11.5 Undersøgelse af ICP og CBF under behandling med antihypertensiva*

En forskning omkring ICP og hjernens blodgennemstrømning under behandling med antihypertensiva er igangsat i 1987 i samarbejde med neuromedicinsk afdeling RH og vil kunne give en lang række oplysninger om forskellige antihypertensive farmakas påvirkninger af CBF og ICP, hvad der har betydning for den medicinske behandling af hypertension og for planlægningen af neurokirurgiske operationer i kontrolleret hypotension.

### *11.6 Andet*

Forskningsprojekter omkring subaraknoidalblødning er afsluttet, men herudover løber der fortsat en række mindre kliniske forskningsprojekter, og den igangsatte sygeplejeforskning fortsætter.

### *12. Børnepsykiatrisk afdeling*

Rigshospitalets børnepsykiatriske afdeling har i 1987 publiceret arbejder, der ligger i fortsættelse af det store efterundersøgel sesprojekt i anorexia nervosa-patienter, som har løbet siden 1979.

De aktuelle publikationer angår højde-vækstforholdene, især ved tidlige tilfælde af anorexia nervosa og sammenhængen mellem diabetes mellitus og anorexia nervosa.

## *13. Børneafdeling G*

### *13.1 Pædiatri*

Hospitalets to børneafdelinger, børneafdeling G og neonatalafdelingen GN beskæftiger sig med et bredt udsnit af pædiatrien blandt børn i alle aldersklasser. Fagets bredde har nødvendiggjort en omfattende specialisering.

13.1.1 Inden for neuropædiatrien arbejdes med forekomsten af subkliniske epileptiske anfald samt med patogenesen ved feberkrampe samt behandling af disse. Lennox-Gastaut anfaldene behandles med ketogen diæt, desuden foretages IgG subklassebestemmelse og der forsøges behandling med i.v. immunglobulin.

13.1.2 Der er fortsat undersøgelser i gang over den patientgruppe, hvor et fuldstændig klinisk sikkert cerebral paresebillede ledsages af normalt CT-fund. Neuropsykologisk vurdering og andre delprojekter er ved at være færdige.

13.1.3 På klinikken for cerebral parese og neuropædi-

ati i Borgervænget arbejdes fortsat med problemer i relation til børn med sansedysintegrationer.

13.1.4 På afdelingens myelomeningoceale-ambulatorium undersøges de sociale problemer for børnene samt pubertas praecox og hydrocephalusproblematikken.

13.2.1 Afdelingens hæmatologisk/onkologiske afsnit er engageret i intensiv nordisk samarbejde om registrering, behandling og forskning i maligne og hæmatologiske sygdomme.

Herudover deltager afdelingen i kontrollerede behandlingsforsøg i internationalt regi 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 med henblik på senfølger af behandlingen. Blandt afdelingens større forskningsområder skal i øvrigt nævnes ernæringens betydning for malignt syge børn, vedligeholdelsesbehandlings betydning for recidivrisiko ved akut lymfoblastær leukæmi, den predictive værdi med MR-scanning af knoglemarv hos patienter med ALL og en psykologisk efterundersøgelse af familier til børn med leukæmi. Dertil kommer en række mindre igangværende projekter om hæmatologiske såvel som onkologiske emner.

13.2.2 Til de hæmatologiske afsnit er knyttet det østdanske hæmofilicenter, hvor forskningen for tiden centrerer om AIDS og hæmofi li samt om prænatal diagnostik og om den særlige behandling af patienter med inhibitor imod faktor VIII.

13.3 Børnekardiologisk arbejdes med noninvasiv bestemmelse af venstre/højre shunt ved atriaseptumdefekter, idet korrelationen mellem ekkokardiografi, isotopundersøgelse og hjertekateterisation (i samarbejde med kardiologisk laboratorium og nuklearmedicinsk afdeling) belyses. Et nyt felt er prænatal kardiologi med udgangspunkt i fosterekkokardiografisk diagnose af hjertemisdannelser og arytmier (i samarbejde med ultralydlaboratoriet og fødeafdelingen).

13.4 Afsnittet for cystisk fibrose og kroniske lungesygdomme er i gang med udvidelsen af tidligere kliniske afprøvninger af diverse nyudviklede antipseudomonasmidler. Betydningen af fordelingen af subklasse specifikke pseudomonas antistoffer undersøges. Forekomsten og betydningen af atypiske mykobakterier hos cystisk fibrose patienter er udvidet til at omfatte andre patientkategorier samt et normalmateriale. Cielaboratoriet har nyligt etableret et nyt omfattende normalmateriale hos børn. Samme laboratorium arbejder med effekten af ATP og ATPase ved primær cili edyskinesi. Den kliniske effekt af forbedret administration af inhalationsaerosol af kolistin til cystisk fi-



brose patienter med kronisk pseudomonasinfektion vil blive afprøvet.

13.5 Afsnit for klinisk genetik arbejder med problemer omkring præ- og postnatal diagnostik af arvelige stofskiftesygdomme samt deres behandling. I det forløbne år har man især koncentreret sig om følgende defekter: fytansyre hydroxylase defekt (Refsums sygdom), peroxisomale defekter, fumarase defekt, methyltetrahydrofolat reduktase defekt, adenosylfosforibosyl transferase defekt samt urinstofcyclus defekter.

Afsnittet leder desuden den somatiske og psykiske efterundersøgelse af børn med kongenit hypothyreose, diagnosticeret ved neonatal screening, som blev etableret i 1977. Opgørelsen af undersøgelserne ved 5 års alderen er afsluttet og efterundersøgelse af børn ved 9 års alderen er i gang.

Udviklingen af DNA-analyserne er fortsat og afsnittet råder nu over mulighed for prænatal diagnostik og anlægssbærer-diagnostik af praktisk talt alle kendte X-bundne defekter. Desuden flere autosomale defekter, herunder cystisk fibrose.

Undersøgelserne over iontransporten i det reabsorptive afsnit af svedkirtlens udførselsgang, fører til en stadig klarere karakteristik af forholdene hos normale og hos patienter med cystisk fibrose.

13.6 Den social-pædiatriske forskning omfatter kårerne for afdelingens patienter med hæmofili og cystisk fibrose som led i et større nordisk samarbejde med etablering af reference-population. Der foregår fortsat efterundersøgelser af den population, der blev født på Rigshospitalet 1959-61, senest af skoleforløbet med beskrivelse af specialundervisningsbehovet. Desuden er et distriktpædiatrisk udviklingsprojekt, dels omfattende en epidemiologisk undersøgelse af børnepopulationen i RH's optageområde, dels er et sygeplejeforskningsprojekt med undersøgelse af indlæggelser på afdeling G af den samme gruppe børn under afslutning. Der foretages en efterundersøgelse af en gruppe voksne, der som børn fik taleundervisning ved daværende Statens Taleinstitut.

13.7 Det reumatologiske afsnit arbejder fortsat med vævstypfordelingen hos patienter med rheumatoid arthritis, patienternes kæbevækst samt afprøvningen af nye antirheumatica.

13.8 Allergiklinikken undersøger den diagnostiske specificitet og sensitivitet af conjunctivalprovokation i udredning af extrinsic asthma. I samarbejde med Farmakologisk Institut arbejdes fortsat med betydningen af ikke-allergene substanser (lektiner)'s betydning ved forskellige atopiske lidelser. Der etableres normalværdier for serum immunglobulin E hos børn og unge og der indsamles normalværdier for lungefunktionen.

#### 14. Neonatalafdelingen

14.1 På neonatal afdeling GN har vi fortsat undersøgelser af cerebralt blood flow hos præmature børn med speciel interesse for at kortlægge betydningen af de forskellige determinanternes betydning indenfor det første levedøgn. Dette gælder især variationer af blodets syre-baseforhold, ilttension, blodsukker og blodtryk. Formålet med disse undersøgelser er forsøg på at finde en sammenhæng mellem ændringer i cerebralt blood flow og opståen af hjerneskade i perinatalperioden. Resultaterne forsøges relateret til fund ved ultralydscanning af cerebrum.

14.2 Herudover er der udviklet en metode der tillader kontinuerlig estimation af den cerebrale funktion hos præmature børn ved hjælp af lysudløste EEG potentialer.

14.3 EEG undersøgelser hos nyfødte med henblik på at kortlægge indflydelsen af præmaturitet, asfyksi og medikamina.

14.4 Desuden udføres værdien af at bestemme blodets indhold af kreatin fosfokinase, fraktion BB som asfyksimarkør.

14.5 Indenfor den kontinuerlige blodgasmonitering har man sammenlignet transcutant udstyr med pulse-oximetri. Endvidere er det undersøgt, hvorvidt valide transcutane blodgasværdier kan opnås ved lavere elektrode temperatur end den nuværende anvendte (44°C).

14.6 Ligeledes er et mindre antal børn, som har været udsat for sværere hypocapni blevet testet for evt. neurologiske sequelae.

14.7 På afdelingen er man også begyndt at undersøge hjernens energi tilstand hos nyfødte ved hjælp af en ny teknik som består af at undersøge hjernens absorptions spektre når den gennemlyses med Nær-infrarødt laserlys.

14.8 For at bedømme sammenhængen mellem neonatale sygdomme og senere udvikling, har man foretaget en efterundersøgelse ved 4 års alderen af ca. 500 børn med lav fødselsvægt (mindre end 1.500 g), med fødselsvægt 1.501 g til 2.300 g, børn af diabetiske mødre, samt raske kontrol grupper.

14.9 Audiologisk efterundersøgelse af nyfødte med lav fødselsvægt og gestationsalder.

14.10 Sammenligning af effekten af peroral versus intramuskulær K-vitamin – profylakse til fuldbårne nyfødte.



14.11 Undersøgelser af nyrefunktionen hos nyfødte børn, som behandles med kontinuerlig intravenøs infusion af ampicillin og aminoglykocid.

14.12 Undersøgelse af forældres reaktion på dødsfald hos deres nyfødte barn.

14.13 Endelig har vi på afdelingen fortsat undersøgelse af hvorledes åreforkalkning kan forebygges fra barnealderen ved følgende analyser:

14.13.1 Ændringer i serum-VLDL-IDL-LDL og dehydroepiandrosterolsulfat hos nyfødte børn.

14.13.2 Screening for familiær hyperkolesterolemie, familiær hyperbetalipoproteinæmi og familiær hypoalphalipoproteinæmi ved hjælp af filtrerpapir – blodprøve (PKU-filtrerpapir) hos nyfødte og 7 års skoleelever.

14.13.3 Undersøgelse af serum-lipoproteiner og vækst hos børn med familiær hyperkolesterolemie, som behandles med diæt + Colestipol (Lestid).

14.13.4 Afprøvning af et nyt kolesterolsænkende middel: HMG-coenzym A-reduktasehæmmer (Lovastatin) hos børn med udtalt hyperkolesterolemie fra kornære højrisikofamilier.

### 15. Øre-næse-halsafdeling F

15.1 Inden for Oto-neurologi (vestibularis) foretages basalfysiologiske studier af balancefunktionen nu også med computer nystagmografi i samarbejde med fysiologer og flyvemedicinere, herunder specielt undersøgelse af den vestibulære funktion under vægtløshed i samarbejde med ESA.

Sammen med arbejdsmedicinsk afdeling undersøges patienter for toksisk encefalopati efter især organiske opløsningsmidler.

15.2 Inden for Audiologien udføres et stort forskningsprogram inden for objektive høreundersøgelser hos specielt børn og nyfødte ved hjælp af lydudløste, auditive svarmønstre. Metoderne anvendes også ved tidlig diagnostik af cerebellopontine tumorer samt aftektioner i hjernestammen.

15.3 Ved Oto-patologisk laboratorium fortsættes undersøgelser over allergisk og vasomotorisk rhinitis, specielt mastceller i næseslimhinden samt ved undersøgelser over nasal applikation af medikamenter. Ligeledes fortsætter undersøgelser over forkølelse i samarbejde med et rhinovirus center i Charlottesville i U.S.A. Også ciliefunktionen samt luftvejenes biokemi, specielt slimhindens fysisk/kemiske egenskaber undersøges. Et større arbejde om påvisning af antistofbestemmelse ved Wegeners granulomatose er i fuld gang. Ligeledes immunhistokemiske og lysmikro-

skopiske undersøgelser af labyrintens knoglevæv ved forskellige ørelidelser, specielt otosclerose.

15.4 Inden for Onkologien arbejdes især med nasopharynxcarcinom og spytkteltumorer, herunder undersøgelse over Epstein-Barr virus' betydning som onkogen agens ved nasopharynx carcinom. Undersøgelserne foretages ved celledyrkning samt ved transplantation til nøgne mus.

15.5 Ved Foniatrisk laboratorium arbejdes med udvikling og anvendelse af fonetogrammer til systematisk belysning af stemmelidelser.

### 16. Øjenafdeling E

16.1 Sukkersyge, der er den største årsag til svagsynethed og blindhed i arbejdsdygtig alder, udgør en væsentlig del af afdelingens forskningsaktiviteter. Et omfattende arbejde over de patofysiologiske ændringer i øjet ved lysbehandling (laser og xenon) af sukkersyge i øjets nethinde er blevet afsluttet. – Et andet stort forskningsområde vedrørende sukkersygeforandringer i øjnene drejer sig om blod-nethindebarrierens permeabilitet hos normale og hos sukkersygepatienter. Undersøgelserne sker ved måling af udsivning af sporstoffet fluorescein fra blod til glaslegeme. – Et tredje sukkersygeprojekt med prospektiv undersøgelse af stor patientgruppe handler om graviditet og sukkersyge i øjnene.

16.2 De såkaldte alderspletter i nethinden (senil maculadegeneration), der medfører ca. 700 nye registrerede blinde per år her i landet, udgør et andet stort forskningsområde. En epidemiologisk undersøgelse og en klinisk behandlingsserie med laser er blevet gennemført.

16.3 Andre forskningsprojekter drejer sig om såkaldt »dynamisk synsstyrke«, om hornhindens form og tykkelse og om undersøgelse af venetrykket hos patienter med sygdomme i øjenhule og århinde. Den dynamiske synsstyrke omhandler synsfunktionen over for genstande i bevægelse, d.v.s. at det drejer sig om synsfunktionen i trafik og i mange arbejdssituationer. Hornhindeundersøgelserne behandler sammenhængen mellem form og tykkelse med henblik på de patofysiologiske mekanismer i udviklingen af sygdommen »pyramidehornhinde« (keratoconus). Undersøgelserne over venetrykket omfatter metode, normalværdier og diagnostisk betydning af forhøjet tryk hos forskellige patientgrupper.

16.4 Øjenafdelingens andre forskningsaktiviteter omfatter undersøgelser af synlige axondfejer i øjenbaggrunden ved grøn stær, immunbetinget transplantat-svigt ved hornhindesygdomme, amøbebetinget hornhindebetændelse, udvikling af retinabiopsi, vurdering



af langtidseffekten af glaslegemeoperationer, ph-målinger i glaslegemer og nethinde i dyreforsøg.

### 17. Afdelingen for dermatologi og venerologi

Progressiv systematisk sklerodermi: Klinik, patologi, biokemi og behandling.

Lokaliseret sklerodermi: Klinik, patologi, biokemi og behandling.

Kollagens og glykosaminoglykaners patogenetiske betydning for bindevævs- og hudsygdomme.

Kerneantistofmønstre ved bindevævssygdomme.

Immunologiske studier af svampesygdomme.

Sårhelings: Biokemiske og morfologiske studier med nye eksperimentelle metoder.

Ultralydundersøgelser af maligne hudtumorer.

Ultralyd A- og A-scanning i klinisk og eksperimentel dermatologi.

Irritative hudreaktioners patofysiologi belyst ved noninvasive undersøgelsesmetoder.

Elektronmikroskopiske studier af bulløse hudsygdomme og bindevævssygdomme.

Prænatal diagnostik ved hjælp af elektronmikroskopi.

Ultrastrukturen af *treponema pallidum*.

Studier in vitro af keratinocyter: Indvirkning af østrogen, cytotokeratin, virus.

Den cellulære patologi ved fibrose. Celledyrkning og elektronmikroskopiske studier.

Type IV kollagen i basalcellecarcinomer.

Studie in vitro af Langerhans celler.

Monitorering af genotoksisk eksposition af mennesker med søsterkromatid udvekslingstesten.

Tigasons indvirkning på bindevæv: Biokemiske og ultrastrukturelle studier.

AIDS.

Argonlaserbehandling af hudsygdomme, specielt vaskulære nævi.

### 18. Klinisk-kemisk afdeling KK

Afdelingens universitetsrelaterede forskning vedrører som i de foregående år hovedsagelig hormonale peptider (hormoner, neuropeptider, vækstfaktorer m.v.). På dette område arbejder afdelingens peptidgrupper vertikalt. D.v.s., 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 i 1987 vedrører cDNA og genstruktur for cholecystokinin, gastrin, neuropeptid Y (NPY) og pankreatisk polypeptid (PP); etablering af cellelinier til undersøgelse af de nævnte neuropeptiders biosyntese samt peptid-kemisk og immunkemisk karakterisering af vigtige intermediære slutprodukter i den posttranslatoriske fase af biosyntesen for cholecystokinin (CCK), gastrin,

NPY og PP. Til denne peptidkarakterisering har vi udviklet og modificeret nye analyser. I samarbejde med danske og udenlandske grupper har vi undersøgt den cellulære lokalisering og molekulære struktur af neuronalt CCK, hypofysært CCK og gastrin, NPY og PP. Vore analysemetoder for de nævnte peptider har bidraget til en lang række fysiologiske, farmakologiske og kliniske studier af peptider i væv og plasma. Peptidernes membranreceptorer har været en anden af peptidgruppens forskningslinier. Især NPY receptoren er blevet studeret, men andre peptiders receptorer vil blive karakteriseret i de kommende år.

### 19. Anæsthesiafdelingen

19.1 I 1987 publicerede afdelingen 19 arbejder. De mange arbejder fra de tidligere år om undersøgelser over halothanets mutagenitet blev afsluttet med en disputats i juni måned. Endnu et par arbejder omhandler hypovolæmisk shock er publiceret. Undersøgelser over det maksimale arbejde under partiel curarisering har ligeledes været fortsat. Det samarbejde, som for et par år siden blev etableret med den cardiologiske og cardiofysiologiske afdeling ved universitetet i Dallas, er blevet fortsat, og arbejderne fra de foretagne undersøgelser over blandt andet det cardiovascular svar på starten af arbejde ved partiel neuromuskulær blokade er nu ved at blive publiceret.

19.2 Undersøgelser over blodstrømningen ved hjælp af et Doppler-apparat er ligeledes fortsat. En meget omfattende undersøgelse over den cardiologiske risiko hos operationspatienter er søgt vurderet inden operation. Dette arbejde er sket i samarbejde med flere af de andre afdelinger. Hertil kommer så 3 mindre undersøgelser over mere praktisk anæsthesiologiske emner, ligesom nogle historiske artikler.

### 20. Radiologisk afdeling X

#### 20.1 CT-scanning

Lungeforandringer ved AIDS og hos andre immundefekte patienter, stadietinddeling af småcellet anaplastisk lungecarcinom, samt farmakokinetiske undersøgelser af røntgenkontraststoffer. Spinal CT, MR og myelografi ved lumbale prolapper og tværslæsnationer. Maligne hjernetumorer behandlet med højdosis steroid. Cerebrale infarkter efter carotis kirurgi. Højdosis kontrast til Interferonbehandlede patienter med dissemineret sclerose.

#### 20.2 Ultralyd

Korrelation mellem ultralyd og CT hos patienter med C.ovarii. Monitorering af carcinoidtumores levermetastaser under Interferon behandling. Ultralyd- og CT-vejledte mediastinum-, pleura- og lungebiopsier hos patienter med ukendte tumorer og/eller metastaser. Ultralydundersøgelser af testis med henblik på re-



cidiv hos børn med lymfoblastær leukæmi. Ultralyd-scanning af femurs muskler hos børn mistænkt for forskellige typer neuromuskulære lidelser. Korrelation mellem klinisk undersøgelse, ultralydundersøgelse og konventionel røntgen af nyfødte børns hofter ved mistanke om dysplasi eller dislokation.

### 20.3 Angiografiske undersøgelser

Korrelation mellem aorta-cervicografi og Dopplerundersøgelse.

### 20.4 Interventionel radiologi

Embolisering af carotis externa og intraarteriel cerebrovasculær thrombolyse, transhepatisk bilier drænage ved galdevejsobstruktion samt ballondilatation af oesophagus.

## 21. Patologisk afdeling

### 21.1 Mammapatologi

Undersøgelser over fibronectin, tetranectin og laminin med mammatumorer. Det medullære og det koloide mammakarcinom.

### 21.2 Nyrepatologi

Projekter i forbindelse med nyretransplanterede patienter samt vedrørende immunperoxidasefarvning af nyrevæv.

### 21.3 Respirationsvejspatologi

Projekt vedrørende subklassifikation af lungetumorer samt undersøgelser af diffuse lungelidelser. Et projekt vedrørende Wegener's granulomatose fortsætter.

### 21.4 Endokrin patologi

Undersøgelser af hypofyseadenomer (elektronmikroskopiske og immunhistokemiske undersøgelser).

### 21.5 Hudpatologi

Projekter vedrørende kutane, maligne melanoner.

### 21.6 Gynækopatologi

Undersøgelser over vulvacancerens klinik og patologi fortsættes. Corpuscancer studeres med immunhistokemiske metoder. Studier af cervixcancer.

### 21.7 Testispatologi

Udviklingsanomalier, præmaligne og maligne tilstande.

### 21.8 Knogle- og bløddeltumorer

Undersøgelser over Ewing's sarkom og chondrosarkom.

### 21.9 Gastroenteropatologi samt hepatopatologi

Ekspérimentel CCl<sub>4</sub>-cirrose hos rotter. Undersøgelser af ventrikelbiopsier ved Zolling-Ellison's syndrom.

Endokrin hyperplasi i duodenale adenomer ved colon-polypose.

### 21.10 AIDS

Undersøgelser af de pato-anatomiske forandringer hos patienter med AIDS.

### 21.11 Hæmatopatologi

Studier af primær og sekundær leukæmi. Lymfomklassifikation, specielt immunologiske undersøgelser.

### 21.12 Børnepatologi

Medfødte misdannelser; kombineret ultralydsarteriografiske- og dissektionsundersøgelser. Histiocytoser.

## 22. Klinisk farmakologisk afdeling

Videnskabeligt samarbejder afdelingen om forskellige projekter med andre afdelinger på Rigshospitalet (klinisk kemisk afd., mikrobiologisk afd., epidemisk afd., medicinsk afd.) samt med andre hospitaler. I udviklingen af »controlled release« mesalazine (5-ASA) ved inflammatoriske tarmsygdomme er en omfattende cross-over undersøgelse af tre forskellige præparater (Asacol, Claversal, Pentasa) med hensyn til topisk og systemisk tilgængelighed færdiggjort. Foreløbige resultater på både normale personer og ileostomipatienter viser karakteristiske forskelle. Andre mesalazine projekter henholdsvis i.v. applikation, absorption fra forskellige lokaliseringer i colon samt de kinetiske forhold under diarre. En kombineret klinisk/in vitro undersøgelse viste, at mesalazine ikke påvirker pladeaggregation og fibrinolyse. Yderligere en række større kliniske projekter pågår i samarbejde med bl.a. Aalborg Sygehus Nord. Sammenlagt giver forskningsaktiviteterne omkring mesalazine et betydeligt bidrag til forståelsen af den kliniske brug af stoffet, især doseringen. – Afdelingen har yderligere beskæftiget sig med sammenlignende klinisk kinetik af andre nye lægemidler. Således er to af de nye guinolonantibiotika (ciprofloxacin og ofloxacin) undersøgt på cytiske fibrose patienter og sammenlignet med hensyn til bl.a. dosis/virkningsforhold.

Proguanil (antimalariamiddel) og dens metaboliter er undersøgt hos raske frivillige forsøgspersoner med henblik på at kortlægge dette stofs humane kinetik. Endelig er et studie på plasmakonzentrationsprofiler efter henholdsvis i.v., i.m. og rectal pethidin på børn færdiggjort. Disse projekter har bl.a. til formål at fastlægge doseringen af de respektive stoffer i de forskellige ofte kinetisk dårligt undersøgte patientgrupper. – Dosis/respons-sammenhængen har også været genstand for en teoretisk/klinisk analyse. – Afdelingen har derudover arbejdet med et mere basaltfarmakologisk projekt om psykofarmakas antibiotiske virkning, specielt i lyset af disse stereo-isomeri. Et arbejde herom er indsendt. – Endelige har afdelingen medvirket i udgivelsen af håndbøger: Lægevidenskabelig Forsk-



ning, (Red.: B. Havsteen et al., 4. udg.), Lægeforeningens Medicinfortegnelse, (Red.: E. Hvidberg et al.), Side Effects of Drugs, 11. ed., (Ed.: G. Dukes). – I EF-sammenhæng er afsluttet en større rapport om »The Recommended Basis for the Conduct of Clinical Trials of Medicinal Products in the European Community«. – Herudover har afdelingen virket som konsulent/rådgiver ved adskillige projekter, hvor lægemidler er involveret. – Fra afdelingen er der på en række internationale møder fremlagt resultater fra ovennævnte projekter samt holdt foredrag om bl.a. metoder ved klinisk lægemiddelforskning i almen praksis (WHO), og om lægemiddelforskning på mennesker (CRIS). Afdelingen har medvirket ved 2 × 1 uges kurser i klinisk farmakologi i Kina.

## 2. Klinisk sektion V

### 2.1 Københavns Amts Sygehus i Gentofte

#### 1. Børneafdeling L

##### 1.1 Pædiatrisk gastroenterologi

Som landets eneste børneafdeling med lands-/landsdelsfunktion i mave-tarmsygdomme af børn er en væsentlig del af afdelingens forskning koncentreret indenfor dette område:

1.1.1 Kroniske diarétilstande med malabsorption f.eks. forårsaget af svære følgetilstande efter akut betændelse i mave-tarmkanalen eller som følge af intolerance overfor forskellige fødemidler (f.eks. gluten (morbus coeliacus). Disse undersøgelser foregår endvidere i nært samarbejde med afdelingens allergifunktion omkring fødemiddelallergi. Hyppigheden af morbus coeliacus i Københavns Amt er ved at blive gjort op, ligesom afdelingen i samarbejde med medicinsk afdeling F, KAS Gentofte, undersøger et antal patienter, som for 30 år siden var indlagt i børneafdelingen til observation for cøliaki. Endelig er afdelingen igang med en vurdering af anvendeligheden af antistoffer mod gliadin i diagnostikken samt ved opfølgning af patienter med morbus coeliacus. Et meget stort materiale på mellem 1000 og 1500 tyndtarmsbiopsier danner udgangspunkt for afdelingens kliniske assistents disputatsarbejde.

1.1.2 Absorption af vitamin B-12 og folinsyre vurderes ved isotopteknik hos pt. med cøliaki, med kroniske inflammatoriske tarmsygdomme, ved postgastroenteritis syndromet samt hos tyndtarmsresicerede patienter.

1.1.3 Undersøgelse af malabsorption af kulhydrater – specielt sukrose og laktose – har gennem mange år været et særligt forskningsområde i afdelingen, og dette varetages i nært samarbejde med Medicinsk afdeling F, KAS Gentofte og Biokemisk afdeling C, Panuminstituttet. Bl.a. fruktosens anvendelighed i behandling af patienter med sukrosemalabsorption har været undersøgt.

1.1.4 Siden 1976 har afdelingen interesseret sig meget for akut mavetarmkatarr hos børn og specielt koncentreret forskningen om det såkaldte rotavirus, som første gang opdagedes i 1973. Denne forskning er foregået i tæt samarbejde med afdelingen for klinisk virologi, Institut for medicinsk Mikrobiologi, Københavns Universitet. Herudover har hyppigheden af gastroenteritisbakterien *clostridium difficile* også været efterforsket i intensivt samarbejde med Statens Serum-instituts mikrobiologiske afdeling, Rigshospitalet. Denne kombination af klinisk og teoretisk forskning har kunnet bidrage ret så væsentligt til forståelsen af de immunologiske mekanismer, som udspiller sig, når et lille barn pådrager sig en akut gastroenteritis.

1.1.5 Siden 1971 har vi haft et tæt samarbejde med Medicinsk gastroenterologisk afdeling C, KAS Herlev, vedrørende inflammatoriske tarmsygdomme. Dette samarbejde har haft stor betydning for at kunne tilvejebringe et repræsentativt udtryk for denne sygdoms udbredelse, symptomer m.v. i både voksen- og barnealderen.

##### 1.2 Pædiatriske lungesygdomme

Afdelingen er netop påbegyndt et samarbejde med Serum-instituttet vedrørende en ny mikrometode til hurtig bestemmelse af lungeinfektion med mikroorganismen mycoplasma.

##### 1.3 Astma, allergologi, immunologi

Som led i børneafdelingens amtsfunktion med hensyn til allergi foregår også en væsentlig del af forskningen indenfor dette område. Det drejer sig dels om forskellige dobbeltblind kontrollerede undersøgelser af bl.a. ventoline, spirocort, lumoforte og flutacason propionat i behandlingen af asthma bronchiale. Effekten af inhalationssteroid i behandling af svær astma i spædbarnsalderen er også undersøgt. Hertil kommer bestemmelse af IgG-subklasser på navlesnorsblod i relation til alvorlige infektioner i barnealderen. Der foretages kortlægning af et normalområde af lungefunktionen hos børn i alderen 4-15 år. Endelig pågår en undersøgelse af hyppigheden af penicillinallergi i barnealderen bedømt ved kutantestning og provokation, ligesom man har undersøgt behandlingseffekten af recidiverende furunculose i børnefamilier.

1.4 I samarbejde med Gynækologisk afdeling G, Gen-



tofte, er børneafdelingen i gang med en prospektiv undersøgelse af den profylaktiske betydning af amning forudvikling af infektioner i første leveår. I alt 500 mødre og børn følges 1 år efter fødslen.

### 1.5 Neurologi

I ca. 20 år har afdelingen specielt interesseret sig for småbørnsalderens hyppigste krampeform – feberkrampene. Undersøgelser over disse krampers prognostiske betydning pågår fortsat på et meget stort materiale på mellem 1000 og 1500 patienter.

*P. A. Krasilnikoff*

## 2. Kirurgisk afdeling H

Afdelingens forskning falder for hovedpartens vedkommende i 5 hovedområder, hvori – for alle 5 områders vedkommende – deltager universitetstilknyttede personer i afdelingen.

2.1 Venelidelser, kliniske vurdering og fysiologisk måling af de forskellige behandlingsmetoder og forholdsregler mod følger af venelidelser. Dette har været et centralt interesseområde gennem 25 år.

2.2 Målemetoder til registrering af arterielle kredsløbsslidelsers sværhedsgrad og behandlingseffekten ved operative og ikke operative behandlingsmetoder samt spontanforløbet. Endvidere undersøgelse over de sociale virkninger af operation for kredsløbsslidelse.

2.3 Klarlægelse af urodynamiske målemetoder og deres kliniske anvendelighed ved urinvejslidelser. Specielt har man beskæftiget sig med nervøst betinget forstyrrelser samt lejeændringer af blæren hos kvinder og effekten af forskellige behandlingsmetoder herfor.

2.4 Klinisk forskning af betydningen af blod i urinen som symptom på urologiske lidelser.

2.5 Undersøgelser over årsagerne til mandlig impotens samt indarbejdelse af nye operative behandlingsmetoder.

2.6 Kontrollerede kliniske undersøgelser af behandlingsmuligheder indenfor det urologiske speciale, først og fremmest blærehalskræft og urinrørsforsnævring, men også – i samarbejde med andre universitetsafdelinger – blærekræft og nyrekræft.

### 3. Øre-næse-halsafdelingen

3.1 Epidemiologi af sekretorisk otitis.

3.2 Sequelae efter sekretorisk otitis og deres progression.

3.3 Reversibilitet af tympanosklerose.

3.4 Hørenedsættelse ved tympanosklerose af trommehinden.

3.5 Tympanosklerose efter behandling med tubulus.

3.6 Patogenese af kronisk otitis og kolesteatom.

3.7 Studier af perceptiv hørenedsættelse af recidiverende akut otitis kronisk sekretorisk otitis og forskellige former for kronisk otitis og kolesteatom.

3.8 Langtidsresultater efter behandling af kolesteatom.

3.9 Langtidsresultater ved homograft stapes protese.

3.10 Studier af pneumatisationsprocessen hos normale børn og efter behandling for sekretorisk otitis.

3.11 Diagnostik og behandling af acusticus neurinomer.

3.12 Forekomst af bakterieflora i vegetationes adenoides.

3.13 Studier over næsepolyppernes genese.

3.14 Studier over lactoferrin i næse-svælgsekreter og mellemøresekreter.

3.15 Infektionsimmunologiske studier i de øvre luftveje hos børn med varierende grader af infektion.

3.16 Forekomst og fordeling af IgD immunocytter i vegetationes adenoides.

3.17 Kvantitative studier over bægerceller og mukøse glandler i slimhinder hos nøgne og normale rotter.

3.18 Effekt af langtidsantibiotikabehandling ved sekretorisk otitis.

3.19 Dobbelt blind undersøgelse af shunt-behandling ved Mb. Meniere.

3.20 Finnålsaspiration ved hoved- og halstumorer.

3.21 Langtidsundersøgelser efter laser-glossektomi.

### 4. Øjenafdelingen

Øjenafdelingens forskning falder hovedsageligt inden for 4 områder. I alle disse områder deltager universitetstilknyttede personer:

4.1 Diabetisk retinopati: undersøgelse over den diabetiske retinopati har i en lang årrække været afdelin-



gens hovedinteresseområde. Af større videnskabelige projekter kan nævnes:

4.1.1 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 kontinuerligt i 8 år, hvorved det spontane forløb i denne gruppe har kunnet beskrives. Arbejdet er publiceret i *Acta ophthalmologica*. Arbejdet vil blive fulgt op ved en 10-års undersøgelse i 1988.

4.1.2 Fortsatte undersøgelser med Macular Recovery Time (nyktometri) hos diabetikere. Flere arbejder er publiceret og slutarbejdet vil blive publiceret i *Acta Ophthalmologica* i 1988.

4.1.3 Afdelingen fortsætter et kontrolleret studie vedrørende cyclosporinbehandlingseffekt på diabetiske retinopati. Resultaterne vil først kunne forventes efter en 5-10 årig periode.

4.2 Afdelingen har afsluttet teoretiske og praktiske undersøgelser over keratokonus. Adskillige publikationer er kommet og oversigtsarbejde til disputats er under udarbejdelse.

4.3 Afdelingen fortsætter undersøgelserne over senil maculadegeneration, dels med behandlingsforsøg med Dye-laser og dels med flurofotometriske undersøgelser. Undersøgelsen vil strække sig over en årrække.

4.4 Afdelingen fortsætter på 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. De foreløbige resultater publiceres i *Acta Ophthalmologica* i 1988.

*Hans-Walther Larsen*

## 5. Neuromedicinsk afdeling

5.1 Danske krigssejleres skæbne undersøges fortsat.

5.2 Eksperimentelle og klinisk farmakologiske undersøgelser over migrænemidlers biologiske effekt.

5.3 Analyse af beta-endorphin i plasma og spinalvæske appliceret på forskellige smerteproblematikker.

5.4 Patienter med spændingshovedpine gennemgår et omfattende undersøgelsesbatteri med henblik på belysningen af ekstrakraniel smertekilde og funktionen i det endorphinerge antinociceptive system. Endvidere undersøges søvnmønstret polygrafisk.

5.5 Undersøgelser af peptidholdige perivaskulære nerver og af disse nervers funktion samt af de nævnte

peptidtransmitterers indflydelse på ekstrakraniel blodgennemstrømning og lokal ømhed samt smerte.

5.6 Undersøgelser af hjernens blodgennemstrømning under migræneanfald, aktuelt differentialdiagnosen migræne vs. transitorisk cerebral iskæmi m.v. Endvidere undersøges en ny technitium-forbindelse, som giver bedre rumlig opløselighed.

5.7 Eksperimentel nitroglycerin hovedpine udforskes (tærskel hos pt. med og uden migræne, mekanismer). Neuropsykologisk udforskning af afasi og neglect, rehabilitering af patienter med hjerneskade.

5.8 Magnetisk resonansundersøgelse af patienter med dissemineret sclerose. Omfattende testbatteri til undersøgelse af synsbanernes funktion. Kontrolleret undersøgelse af idiopatisk eensidig opticusneuritis.

5.9 Udvikling af VEP med farvet stimulus.

5.10 Eksperimentelt smertelaboratorium under opbygning.

## 6. Patologisk-anatomisk Institut

### 6.1 Gastroenterologisk patoanatom

De patoanatomiske forandringer i tyndtarmsreservoir efter colectomi og ved anvendelse af Coloplast-prop, en ny lukningsmetode ved colostomi, undersøges.

### 6.2 Urogenital patoanatom

Urotelderiverede tumorer og prostatacancere er genstand for morfometriske undersøgelser. Endvidere foretages histologiske og immunhistokemiske undersøgelser af germinalcelletumorer med henblik på histogenese og subklassifikation, cytologiske undersøgelser af testistumorer samt undersøgelse af histologiske parameters betydning for recidiv hos patienter, opereret for testiscancer stadium I.

### 6.3 Gynækologisk patoanatom

Der deltages i undersøgelse af forekomsten af infektion med herpesvirus ved uventet intrauterin fosterdød (immunhistokemi), og der udføres en immunhistokemisk undersøgelse af blodtypeantigener og deres forstadier på portio uteri. Forekomsten af adenocarcinoma cervicis uteri i Københavns Amt 1976-85 undersøges med histologisk klassifikation og immunhistokemiske undersøgelser.

### 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 Andet

Der udføres morfometrisk udviklingsarbejde med anvendelse af elektronisk databehandling. I samarbejde med Lungemedicinsk afdeling undersøges endvidere forskellige biopsimetoders diagnostiske egnethed til påvisning af lungefibrose, og der udføres studier med henblik på subklassifikation af lungefibrose. Afdelingen deltager i et skandinavisk projekt vedrørende diagnose og behandling af præleukæmi (myelodysplasi) og deltager endvidere i en undersøgelse af clavicular blodforsyning med henblik på plastikkirurgisk knogletransplantation.

*J. P. Hart Hansen*

## 7. Medicinsk-hæmatologisk afdeling C

### 7.1 Biokemiske og patofysiologiske undersøgelser af hæmatopoietiske celler

De neutrofile granulocytters granula-proteiner studeres biokemisk og funktionelt med relation til fysiologiske og patofysiologiske forhold. Der foregår selvstændige projekter omkring Beta-2-mikroglobulin og laktoferrin samt interferon induktionsstudier. Endvidere fortsættes studiet af de patofysiologiske mekanismer ved myelofibrose.

### 7.2 Metodeudvikling

Der er nu opsat metoder til kvantitativ bestemmelse af Beta-2-mikroglobulin, laktoferrin, transcobalamin isopeptider, mono- og oligoklonale M-komponenter, myeloperoxidase, interferon og erythropoitin. De to sidstnævnte metoder er baseret på isotop fortyndingsmetodik med monoklonale antistoffer udviklet mod rekombinatproteinerne. I årets løb er anskaffet nedfrysingsapparat til opbevaring af knoglemarvsceller. Der foregår i øjeblikket kontroldyrkninger og funktionstest på de nedfrosne celler. Apparatet er specielt anskaffet med henblik på iværksættelse af autolog knoglemarvstransplantation.

### 7.3 Klinisk kontrollerede undersøgelser

Afdelingen deltager i nordiske multicenterundersøgelser vedrørende behandling af myelodysplastisk syndrom, myelomatose og hårcelleleukæmi. Afdelingen er hovedansvarlig for de to sidstnævnte nordiske protokoller. Endvidere deltager afdelingen i danske multicenter undersøgelser af patienter med kronisk lymfatisk leukæmi og akut myeloid leukæmi.

*Erik Hippe*

## 8. Dermatologisk afdeling

Afdelingens forskning er universitetsrelateret og der henvises derfor til sektionens officielle publikationsliste, omfattende 38 artikler og 1 disputats.

*Niels Hjorth*

## 2.2 Københavns Amts Sygehus i Glostrup

### 1. Børneafdeling L

#### 1.1 Pædiatrisk endokrinologi

1.1.1 På afdelingens laboratorium er der i året 1986/1987 foretaget en bestemmelse af glykosyleret hæmoglobin Alc på samtlige børn og unge med diabetes i Danmark. Samtlige pædiatriske afdelinger i landet har medvirket i denne undersøgelse, hvor følgende parametre er indgået: diabetes-varighed, insulinforbrug, højde- og vægtændringer, sygdommens sværhedsgrad hos de omkring 1.000 børn og unge med diabetes i Danmark. Undersøgelsen viste, at insulinforbruget lå højere hos piger og at diabetesregulationen udtrykt ved glykosyleret hæmoglobin Alc var noget ringere hos piger over 12 år. Der var ingen korrelation mellem den aktuelle insulindosis, antallet af injektioner og diabetesregulationen udtrykt ved glykosyleret hæmoglobin Alc. Andre faktorer synes derfor også at spille ind på den metaboliske regulation.

1.1.2 Afdelingen deltager fortsat i den kliniske afprøvning af biosyntetisk væksthormon. Under behandlingen med dette dansk fremstillede præparat følges børnenes vækst og der måles antistoffer rettet mod væksthormon og coli-bakterie-proteiner. Afdelingen indgår nu i en undersøgelse af væksthormonens effekt hos piger med Turner's syndrom. Det er tidligere vist, at dette med små doser østradiol er muligt at fremkalde en næsten normal pubertetsudvikling hos disse piger, medens en sådan behandling ikke påvirker sluthøjden. Det er håbet, at man ved væksthormonbehandling kan ændre sluthøjderesultatet.

#### 1.2 Krampetilstande i barnealderen

Afdelingen har netop pr. 1.12.87 afsluttet en ny prospektiv randomiseret klinisk kontrolleret undersøgelse af knapt 200 børn med feberkrampe. Den ene halvdel af børnene fik den rutinemæssige anvendte feberkrampeseprofylakse, den anden fik natriumvalproat ved feber over 38,5 grader. Resultaterne bliver i øjeblikket bearbejdet. Undersøgelsen er den første af sin art, idet man ikke tidligere har undersøgt den profylaktiske værdi af intermitterende valproatbehandling.

#### 1.3 Voldsramte børn og deres familier

Der er i en periode fra 1981-1987 registreret indlæggelsesomstændigheder, fysiske fund hos ialt ca. 180 børn, som har været udsat for vold eller seksuelle overgreb. Der foregår nu en samlet opgørelse af disse fund med henblik på disputats-arbejde ved 1. reservelæge Tony Olesen. Den tidligere nævnte aktionsforskning i Koordinationsgruppens regi pågår fortsat.



### 1.4 Pludselig uventet spædbarnsdød

Projektet pludselig uventet spædbarnsdød (vuggedød) er videreført, der er nu undersøgt ialt 120-140 børn, enten børn med såkaldt »near-miss«-tilfælde eller børn, hvis søskende har lidt vuggedøden. Hos en række spædbørn har man fundet åndedrætsabnormiteter, og peroral behandling med teofyllamin samt monitorering i hjemmet har fundet sted hos mange børn. Det gælder fortsat, at alle behandlede børn er i live og udvikler sig normalt.

### 1.5 Perinatal forskning

1.5.1 Den prospektive undersøgelse af omkring 500 nyfødte børn, der i løbet af graviditeten ved ultralyd-scanning får målt fostervægt, forventes afsluttet omkring 1.4.88. Undersøgelsen er foretaget i samarbejde med obstetrisk afdeling, KAS Herlev og ultralyd-afdelingen, KAS Herlev. Med en nyudviklet mikrometode er der foretaget en undersøgelse af ioniseret calcium hos for tidligt fødte børn på neonatalafdelingen, her. Undersøgelsen er foretaget for at fastlægge de diagnostiske kriterier for kalkmangel hos sådanne børn (hypocalcaemia).

1.5.2 Vi har i børneafdelingen taget initiativet til ned-sættelse af en perinatal arbejdsgruppe, bestående af Københavns amts 3 obstetriske chefer, embedslægeinstitutionen, overjordemoderen samt overlæge F. U. Knudsen, børneafdelingen, her. Formålet er en løbende vurdering af kvaliteten af den perinatale omsorg, belyst ved den perinatale mortalitet.

1.5.3 Afdelingen deltager desuden i en såkaldt »Medical audit«-undersøgelse, som foretages samtidig i både Københavns amt, Odense amt og Århus amt, og som ledes af Karen Witting Andersen. Undersøgelsen, som gennemgår en række perinatale dødsfald i de 3 amter, skal belyse om den perinatale omsorg – forstået i videste forstand – er optimal eller man kan påpege ting eller forhold, der kunne være mere hensigtsmæssige.

### 1.6 Handicappede børn

Med henblik på bedre koordinering af indsats omkring handicappede børn har der været afholdt en tema-dag, hvor den tværfaglige bedømmelse og behandling af børnene diskuteredes.

### 1.7 Andre undersøgelser

Herudover er der foretaget eller iværksat en række undersøgelser i børneafdelingens regi.

1.7.1.2 multicenter-undersøgelser vedrørende behandling af urinvejsinfektioner er afsluttet.

1.7.2 Der er foretaget en undersøgelse ved dr. P. Daugbjerg af hyppigheden af astmatisk bronkitis,

astma og nældefeber hos børn, som bor i boliger med stort indhold af spånplader.

1.7.3 Desuden har man undersøgt allergistoffer i navlesnoren hos nyfødte børn af rygere og ikke-rygere.

1.7.4 Endelig foretages der flere retrospektive opgørelser af antibiotika-behandling ved knoglebetændelse og svære infektioner i nyfødthedsperioden.

### 2. Medicinsk afdeling F

2.1 Ulcus sygdommens patofysiologi, undersøgt især ved måling af den intraluminale aciditet i ventriklen og i proximale duodenum.

2.2 Undersøgelse over mavesårsmidlers indflydelse på ventriklens syresekretion og den intraluminale aciditet i proximale duodenum.

2.3 Den humane pancreas's normalfysiologi undersøgt ved hjælp af peptidstimulation og under fødestimulation.

2.4 De inflammatoriske pancreaslidelsers epidemiologi, diagnostik, forløb og behandlingsmuligheder.

2.5 De endokrinologiske forhold hos patienter med inflammatoriske pancreaslidelser specielt undersøgt i forhold til diabetes mellitus af type I.

2.6 Den patogenetiske sammenhæng mellem inflammatoriske tarmsygdomme og morfologiske og funktionelle forandringer i den eksokrine og endokrine pancreas.

2.7 Kontrollerede kliniske undersøgelser vedrørende behandling af mavesår sygdommen og kronisk pancreatitis.

2.8 Klinisk farmakologiske undersøgelser over pancreas substitutionspræparaterne.

*Helge Worning*

### 3. Kirurgisk gastroenterologisk afdeling D

Afdelingens forskning falder indenfor følgende hovedområder:

3.1 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. Undersøgelserne sker i tæt samarbejde med en række aktive peptidforskere, og den peptiderge regulation af ventrikelfunktionen har været et centralt punkt i denne forskning i de sidste 5-6 år.



### 3.2 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. En licentiatstuderende har været tilknyttet dette projekt indtil november 1986.

### 3.3 Undersøgelse af analinkontinens

Afdelingen har et laboratorium, hvor der udføres anorektal manometri og elektromyografi med henblik på at studere såvel den fysiologiske som den patologiske defækationsproces.

### 3.4 Kontrollerede kliniske undersøgelser af kirurgisk gastroenterologiske behandlinger

Herunder behandling af perforeret ulcus duodeni, blødende ulcus duodeni og ventriculi, ventralherniekirurgi samt hæmragisk pancreatitis.

### 4. Neurokirurgisk afdeling H

Forskning fra Neurokirurgisk afdeling H foregår specielt inden for 4 områder:

4.1 Intrakranielle trykforhold ved forskellige former for hydrocephalus.

4.2 Cerebral blood flow og metabolisme ved kranietraumer.

4.3 Cerebral blood flow og neuropatologiske ændringer ved brug af selvholdende hjernespatler. Både humane og dyreksperimentelle undersøgelser.

4.4 Kliniske aspekter vedrørende både rumperede og ikke-rumperede intrakranielle, sakkulate aneurysmer.

### 5. Fysiurgisk/reumatologisk afd. U

4.1 Reumatoid artrit, specielt med henblik på sygdomskontrollerede medicinering, herunder kombinationsbehandling med flere sygdomskontrollerende stoffer.

4.2 Karakterisering af funktionsniveau hos patienter med reumatoid artrit ved hjælp af veldefineret funktionstest som led i forløbsstudier.

4.3 Teknik til decentralisering af sygdomskontrollerende behandling til primærsektoren med henblik på ensartet behandling i større populationer.

4.4 Sygdomskontrollerende medicinering af reaktiv artrit.

4.5 Sygdomskontrol af morbus Bechterew-patienter, specielt med henblik på sygdomskontrollerende medi-

cinering og karakterisering af patientens funktionsniveau ved hjælp af veldefineret funktionstest som led i forløbsstudier.

4.6 Forløbsstudier af patienter med halvsidige lammelser ved hjælp af funktionstest.

4.7 Karakterisering af forskellige collagenoseformer og behandling af disse.

Pekka Helin

## 2.3 Københavns Amts Sygehus i Herlev

### 1. Medicinsk-gastroenterologisk afdeling C

Afdelingens videnskabelige aktivitet falder stort set inden for 5 områder:

#### 1.1 Betændelsesprocessens biologi hos normale og patienter med inflammatoriske tarmsygdomme

Undersøgelserne omfatter den inflammatoriske proces' cellulære bestanddele, de humorale mediatorer på området, prostaglandiner, leukotriener og andre arakidonsyrederivater.

#### 1.2 Klinisk-epidemiologisk udforskning af colitis ulcerosa og mb. Crohn

Afdelingen viderefører sin omfattende og totale registrering af de to sygdomme i sygehusets optageområde. Fra denne database kan der fortsat høstes væsentlige epidemiologiske resultater.

#### 1.3 Forskningsetik og -metodologi, almen lægelig etik samt videnskabsteori

Publikation på de nævnte felter er også udgået fra afdelingen i 1986, både nationalt og internationalt.

#### 1.4 Kontrollerede kliniske undersøgelser inden for gastroenterologien

Undersøgelserne omfatter mb. Crohn, colitis ulcerosa og ulcussygdommene. Central i afdelingens nuværende aktivitet på dette felt er en stor international kontrolleret undersøgelse af ciklosporin A's virkning ved svære tilfælde af mb. Crohn. Undersøgelsen er planlagt af og koordineres af afdeling C.

#### 1.5 Kombinerede kliniske-socialmedicinske undersøgelser

Afdelingen er fortsat aktiv i samarbejdet med primær lægetjeneste og de sociale myndigheder. Således udføres den store Rødovre-undersøgelse med fælles udgangspunkt i Rødovre Kommune og medicinsk afdeling C. Et andet eksempel er en større kontrolleret undersøgelse mellem primær lægetjeneste, fysiurgisk af-



deling og afdeling C, til belysning af styrketrænings mulige effekt ved kroniske lændesmerter.

*Poul Riis*

## 2. Patologisk-anatomisk Institut

### 2.1 Nefro-urologisk patologi

2.1.1 De cellemedierende immunmekanismer ved nyre-graftrektion. De involverede celleepopulationer, deres aktivering og interaktion ved produktion af lymfokiner og lymfokinreceptorer m.m. samt ekspresion af vævstypeantigener (HLA-DR og HLA-ABC). Disputats.

2.1.2 I samarbejde med nefropatologisk laboratorium, Odense, lys- og immunmikroskopiske studier af rejektionsmekanismer ved eksperimentel allo- og xenonnyretransplantation.

2.1.3 Den antistofmedierede immunmekanismes relation til makrofag- og T-celleepopulationer ved primær glomerulonephritis (GN) og GN sekundær til »systemiske sygdomme«.

2.1.4 Fortsat opfølgning af morfologiske og immunhistokemiske undersøgelser i blærebiopsier og blærespektater ved abakteriel cystitis/interstitiel cystitis.

2.1.5 Morfologiske studier af nefrotoksitet hos patienter i behandling med cyclosporin A.

2.1.6 Prospektive studier af uroteldysplasi og uroteliale tumorer med henblik på behandling og prognose.

2.1.7 Morfologisk undersøgelse af testisbiopsier med henblik på mulig udvikling af carcinoma in situ hos infertile mænd.

### 2.2 Gastro-intestinal patoanomi

2.2.1 Studier af cytokiner i blod og tarmbiopsier ved kronisk inflammatorisk tarmsygdom.

2.2.2 Undersøgelse af epiteldysplasi ved langvarig colitis ulcerosa.

2.2.3 Kvantitativ mastcellebestemmelse i tarmvæg ved mb. Crohn.

### 2.3 Elektronmikroskopiske studier

2.3.1 Morfologisk karakteristik af dyrkede svedkirtler.

2.3.2 Knogle-metalinteraktion i knæproteser.

2.3.3 Karakteristik af hårfollikler ved androgen alopecia.

2.3.4 Karakteristik af membrantransport i kemoterapiresistente og -følsomme Ehrlich-celler. Disputats.

2.3.5 »Blindstudie« vedr. diagnostisk sikkerhed af ultralydsvejledt aspirationscytologi (korreleret til histologi) fra abdominale organer og retroperitoneum.

### 2.4 Gynækologisk/obstetrisk patologi

2.4.1 Morfologisk undersøgelse af chorioamnionitis, dens behandling og forløb.

2.4.2 Undersøgelse af human papillom virus (typerne 6, 11, 16 og 18) ved cervikal dysplasi.

2.4.3 Follow up-undersøgelse af carcinoma in situ med henblik på udviklingen af invasivt mammacarcinom.

*Svend Larsen*

## 3. Gynækologisk/obstetrisk afdeling

### 3.1 Obstetrik

3.1.1 Undersøgelse af fordele og ulemper ved stimulation/ikke stimulation i tilfælde af for tidlig vandafgang.

3.1.2 Undersøgelse af et specielt proteinstofs betydning for udvikling af svangerskabsforgiftning.

3.1.3 Vurdering af forskellige metoder til igangsættelse af fødsler.

3.1.4 Påvisning af hæmmet fostervækst ved hjælp af ultralyd.

3.1.5 Betydning af hæmmet fostervækst for barnets senere udvikling.

3.1.6 Vurdering af forskellige smertestillende midler under fødsler.

3.1.7 Undersøgelser af moderkagens kredsløb i forsøgsmodel ved hjælp af Doppler ultralyd.

### 3.2 Gynækologi

3.2.1 Vurdering af forskellige behandlingsmetoder ved kræft i æggestokkene (DACOVA-projekt).

3.2.2 Landsdækkende registrering og behandling af kræft i livmoderhulheden (DEMCA-projekt).

3.2.3 Multicenter undersøgelse vedrørende behandling af endometriose.

3.2.4 Virusinfektioners relation til livmoderhalskræft og forstadier.



- 3.2.5 Medikamentel behandling til provokeret abort.
- 3.2.6 Lokal hormonbehandling ved ufrivillig vandladning.
- 3.2.7 Screening for forstadier til testikelkræft.
- 3.2.8 Undersøgelse af cystevæske i diagnostik af svulster i æggestokkene.
- 3.2.9 Undersøgelse på urin med henblik på fastlæggelse af ægløsning.
- 3.2.10 Vurdering af livmoderhulhedens slimhinde ved hjælp af ultralyd.
- 3.2.11 Undersøgelse af ufrivillig vandladning ved hjælp af nye undersøgelsesmetoder.
- 3.2.12 Ultralydundersøgelse af livmoderhulheden efter abortindgreb.

*Jørgen Falck Larsen*

#### *4. Kirurgisk gastroenterologisk afdeling D*

Der henvises til sektionens officielle publikationsliste.

#### *5. Urologisk afdeling*

5.1 Den danske nyrestensknuser (NITECH) er afprøvet i klinikken og fundet effektiv. Færdiggøres nu med henblik på rutinebrug fra medio 1988.

5.2 Klinisk-eksperimentelle undersøgelser af prostata sekretion, specielt efter vasktomi, er ved at afsluttes.

5.3 Klinisk undersøgelse over interstitiel cystitis fortsættes.

5.4 Blæresubstitution ved colon eller ileum. Undersøgelser over geometri, tensionsforhold og væsketransport.

5.5 Interleukin-2, stimulerede humane leucocyters effekt på blæretumorer (samarbejde med Fibiger Laboratoriet). – Klinisk anvendelse planlagt til primo 1988.

5.6 Elektromyografi af corpus cavernosums glatte muskulatur.

5.7 Fortsatte undersøgelser vedrørende penile proteser.

5.8 Intern splintning af prostata ved intrakabel prostatisk obstruktion.

5.9 On-line blodtabsmåling ved transurethral prostataresektion.

5.10 Cavernosometriens og -grafiens betydning for udredning af erektil dysfunktion og vejledning til lukning af venøse lækager i corpora cavernosae.

5.11 Ultralyd-farve doppler til vurdering af organperfusion.

5.12 Undersøgelse over detrusormuskulaturens kontraktabilitet efter behandling af infravesikal obstruktion.

#### *6. Ortopædkirurgisk afdeling T*

##### *6.1 Skulderled*

Udvikling af diagnostik med henblik på terapeutiske muligheder hos patienter med skuldersmerter ved kliniske undersøgelser suppleret med ultralydsscanning, artroskopi, knoglescintigrafi og intramuskulære trykmålinger samt eksperimentelle undersøgelser.

##### *6.2 Knæled*

6.2.1 Udvikling af diagnostik ved hjælp af artroskopi og ultralydsscanning.

6.2.2 Fortsat udarbejdelse af lymfoscintigrafi med henblik på vurdering af resorptionsforholdene af ledvædsken ved kronisk synovitis. Sideløbende eksperimentelle studier på kaninknæled i samarbejde med den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole.

##### *6.3 Infektioner*

6.3.1 Fortsatte studier over bakteriers evne til at vokse på implanteret metal ved hjælp af scanning elektronmikroskopi og eksperimentelle studier.

6.3.2 Videre udarbejdelse af metode til infektionsregistrering.

##### *6.4 Implantater*

I samarbejde med Danmarks tekniske Højskole udarbejdelse og anvendelse af teknik til vurdering og knoglevævs evne til at danne en solid kontakt med implantater, specielt ved anvendelsen af cementløse knæproteser.

##### *6.5 Artroseforskning*

I samarbejde med den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole videreførelse af patogenetiske studier af dyrek eksperimentelle modeller, specielt med henblik på initiale forandringer i brusk, knogle og synovialvæv, samt undersøgelser over muligheden for reversibilitet af disse forandringer. Vurdering af den muligt patogenetiske relevans af forskellige former for arbejdsmæssig belastning ud fra oplysninger tilgæet arbejdsskadeforsikringen.



## 6.6 Diverse

Kliniske opgørelser behandlingsresultater af collum femoris frakturer, crusfrakturer, claviculafrakturer og frakturer af os scaphoideum med henblik på ændringer i behandlingsregimet samt forskellige studier i relation til hofte- og knæleds alloplastikoperationer.

*Bent Ebskov*

## 7. Røntgenafdelingen

Afdelingen udfører en lang række forskningsprojekter i samarbejde med hospitalets kliniske og tværgående afdelinger. Blandt de vigtigste kan nævnes:

7.1 Udvikling og forbedring af metoder til røntgenvejledet indlæggelse af protese i galde- og urinveje.

7.2 Radiologisk vurdering af forskellige former for urinafledning efter cystektomi samt kunstige urethralosphinctere.

7.3 Ballondilatation af stenoser i galdegange, ureteres og nyrearterier.

7.4 Udvikling af radiologiske undersøgelsesmetoder til vurdering af patienter med erektiv dysfunktion.

7.5 Vurdering af operabilitet hos patienter med galdevejs- og pancreascancer ved hjælp af digital subtraktionsangiografi.

7.6 Radiologisk vurdering af graftnyrens funktion med intravenøs digital subtraktionsangiografi.

7.7 På det eksperimentelle område har afdelingen et løbende samarbejde med Løvens Kemiske Fabrik, Centrallaboratoriet i Nykøbing Falster og Biophysics Foundation, Californien. Der udføres en række undersøgelser på kaniner og rotter af forskellige ældre og nyere røntgenkontraststoffers nefrotoksicitet.

## 8. Anæstesiaafdelingen

### 8.1 Anæstesi

8.1.1 Neuromuskulær transmission: korrelation imellem mekanisk og elektromyografisk response på indirekte muskelstimuli. Fortsatte genetiske og morfologiske studier over den enzymatiske nedbrydning af suxamethonium.

8.1.2 Udarbejdelse af metoder til vurdering af nytte-virkning af monitorering under anæstesi og i opvågningsfasen, afprøvning af diverse nyere intravenøse anæstetika.

8.1.3 Landsfunktion for diagnostisering af disposition for malign hypertermi, med deraf følgende studier.

### 8.2 Intensiv terapi

8.2.1 Gaskromatografisk bestemmelse af forstyrrelser i lungens ventilations/perfusions forhold under akut og kronisk lungeinsufficiens med henblik på metodens prognostiske værdi.

8.2.2 Langtidsstudier af senstadiet i kronisk obstruktiv lungelidelse, et 5-års prospektivt studie.

8.2.3 Multicenterundersøgelse af registreringsformer i intensiv terapi med henblik på prognose og sammenlignelighed imellem afdelinger.

8.2.4 Studier over diverse ventilationsformers betydning under svær akut lungeinsufficiens hos voksne.

### 8.3 Smertebehandling

8.3.1 Farmakokinetiske studier i ketogan's biotilgængelighed under diverse administrationsformer.

8.3.2 Prospektive studier af toleransudvikling (eller mangel på samme), under langtidsbehandling med opiatier.

8.3.3 Registrering af incidensen af amputation- og fantomsmerter og deres påvirkelighed af diverse behandlingsformer.

## 9. Medicinsk endokrinologisk afdeling

### 9.1 Thyreoidea

9.1.1 Undersøgelse af skjoldbruskkirtlens størrelse ved hjælp af ultralyd med henblik på virkningen af forskellige behandlingsformer af struma.

9.1.2 Undersøgelse om tilskud af skjoldbruskkirtelhormon kan hindre recidiv postoperativt.

9.1.3 Undersøgelse af recidivfrekvens efter tømning af cyster i skjoldbruskkirtlen og installation af saltvand eller tetracyklin.

9.1.4 Undersøgelse af ændringer i skjoldbruskkirtlens størrelse gennem året, under menstruation og ved graviditet.

9.1.5 Undersøgelse af effekten af indsprøjtning af alkohol i adenomer i biskjoldbruskkirtlen.

9.1.6 Rifampicins påvirkning af skjoldbruskkirtelhormonsætningen.

### 9.2 Kardiologi

9.2.1 Nuclear-kardiologiske studier af hjertets pumpefunktion ved alkoholpåvirkning og ved kronisk alkoholisme.



9.2.2 Kliniske studier af relationen mellem atrieflimren og apoplexia cerebri.

9.2.3 Multicenterstudie af verapamils mulige profylaktiske effekt efter overstået myokardieinfarkt.

9.2.4 Klinisk studie af magnesiums effekt ved myokardieinfarkt.

9.2.5 Non-invasiv vurdering af hjertets pumpefunktion hos kvindelige sportsudøvere.

9.2.6 Klinisk epidemiologisk studie af forekomsten af infektiøs endokardit.

### 9.3 Katekolaminer

9.3.1 Udviklingen af en teknik til bestemmelse af dopa med HPLC og dihydroxyphenylglykol.

9.3.2 Opsætning af en mikroneurografisk teknik til måling af impulsaktiviteten i de sympatiske nerver.

9.3.3 Kinetiske undersøgelser af omsætningen af katekolaminer i organismen.

9.3.4 Computerassistede undersøgelser af især glykoses indvirkning på hjernefunktionen.

9.3.5 Undersøgelser af katekolaminer i hjernen og cerebrospinalvæsken.

9.3.6 Andet: Undersøgelse af patienter efter pancreastransplantation.

Der henvises til publikationsliste fra Københavns Amt.

### 10. Klinisk-kemisk afdeling

10.1 Studier af blodets syre-base-forhold og oxygenparametre er stadig afdelingens hovedemne. Sammenhængen mellem de forskellige variable er sammenfattet i forskellige nomogrammer og matematiske funktioner for såvel syre-base-forholdene som hemoglobins oxygen-dissociationskurve. 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 anesthesiafdelingen, KAS Gentofte, evalueres de såkaldte »optoder« til continuerlig måling af pH, pCO<sub>2</sub> og pO<sub>2</sub> under extracorporal circulation. I forbindelse med den spectrometriske måling af iltmætning, kulilte-hæmoglobin og methemoglobin har Peter Wimberley afsløret en hidtil upåagtet pH effekt på hæmoglobinspektrene. De nye ion-selektive elektroder til måling af Ca<sup>2+</sup>, K<sup>+</sup> og Na<sup>+</sup> anvendes i forskellige

kliniske studier, f.eks. i forbindelse med Ca<sup>2+</sup> regulationen i neonatalperioden.

10.2 En metode til måling af den intracellulære Ca<sup>2+</sup>-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 biologiske aktive stoffer på den intracellulære Ca<sup>2+</sup>-aktivitet.

10.3 Ved hjælp af afdelingens nye udstyr til automatiseret affinitetskromatografi (FPLC) og højtryks-væskeskromatografi (HPLC) er der udviklet metoder til måling af forskellige modificerede nucleosider, metoder der nu evalueres med henblik på anvendelsen som tumormarkører til klinisk brug. Endvidere arbejdes der med analyse og fremstilling af forskellige peptider med henblik på udviklingen af nye kliniske assays, f.eks. neuropeptid-Y og forskellige peptider med aminosyre-sekvenser homologe med sekvenser fra HTLV-III gen produkter.

## 2.4 Københavns Amts Sygehus Nordvang

### 1. Psykiatrisk afdeling R

1.1 Arbejdet med personlighedsvurdering (DSM-III, akse 2) ved hjælp af questionnaires fortsættes, og der samarbejdes med en række kliniske afdelinger om den praktiske udvikling af metoden og dens anvendelse til specifikke evalueringer, f.eks. på smerteklinikker og i misbrugsbehandling.

1.2 Projektet vedrørende en efterundersøgelse af tvangsindlagte personer, der har været indlagt på gule papirer i amtets psykiatriske afdelinger, er under afslutning, og der planlægges en række publikationer herom.

1.3 Afdelingen deltager fortsat i et internationalt forskningsprojekt vedrørende paniktilstande og dataanalysen er nu i gang. Vi har været særligt engagerede i udforskningen af forandringer i symptom billedet over tid, og vi er nu ved at forberede en speciel analyse af placebo-response på det samlede internationale materiale, der omfatter i alt ca. 1.200 personer.

1.4 En række psykofarmakologiske projekter er stadig aktive. Det drejer sig specielt om en afprøvning af nye neuroleptika med færre bivirkninger, og om udviklingen af depotpræparater, der tillader en mere hensigtsmæssig ordinationspraksis.



1.5 Et basalt orienteret arbejde vedrørende psykiatrisk sygdomsklassifikation og syndromformulering fortsættes.

1.6 I samarbejde med universitetets Institut for klinisk Psykologi udarbejdes en praksis vedrørende behandling af svære angsttilstande, og et forskningsarbejde på angstklinikken er under udvikling.

Der henvises i øvrigt til den af Københavns Amts Sygehushæsen udarbejdede publikationsliste.

### 3. Klinisk sektion IV

#### 3.1 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 trombose ved akut myokardieinfarkt.

1.4 Desuden udføres klinisk fysiologiske og elektrofysiologiske undersøgelser herunder Holtermontoring over nyre medicaminas effekt ved hjerteinsufficiens og hjertearytmier.

1.5 Der foretages undersøgelser med nye medikamenter til behandling af hypertensio arterialis og angina pectoris.

##### 2. Hepatologisk afsnit

Afdelingen har i 1987 forskningsmæssigt været engageret i forskellige behandlingsmetoder (endoskopisk sclerosering og propranololbehandling) til forebyggelse af blødning fra varicer hos patienter med cirrose, samt i forbindelse hermed deltaget i patofysiologiske

studier af den portale hypertension og indvirkningen af beta-blokade. Desuden har afdelingen bl.a. beskæftiget sig med udredningen af ascitespatogenese, antifibrotiske medikamenters funktion ved alkoholisk leverskade, antiviral terapi ved kronisk aktiv hepatitis, testosteronbehandling af cirrose, østrogenreceptorer i leveren, HBV-DNA analyser ved akut hepatitis, penicillaminbehandling af primær biliær cirrose og fede syrs betydning for udvikling af hepatisk encefalopati.

##### 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. Behandlingerne er ernæringspædagogiske, medikamentelle og kirurgiske, eller kombinationer heraf. Afdelingen beskæftiger sig også med ernæringspædagogisk behandling af anorexia nervosa.

3.1.1 Desuden foregår i samarbejde med klinisk fysiologisk/nuklearmedicinsk afdeling 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, KKHH, omfattende nuværende og tidligere medarbejdere ved afdelingen. Gruppens aktuelle forskningsprojekter omfatter:

- Non-invasive metoder til vurdering af mineralomsætningen ved metaboliske knoglesygdomme, (osteomalaci, primær hyperparathyreoidisme, Paget's sygdom, C. mammae).
- Osteoporose-epidemiologi, herunder risikofaktorer.
- Hyperkalcæmi-epidemiologi og -differentialdiagnostik.
- Calcium-clamp teknik i studiet af de calciumregulerende hormoners sekretionsforhold.
- I.v. og oral magnesiumbehandlings letalitetsspræventive effekt under og efter akut myokardieinfarkt.



#### 4. Medicinsk-hæmatologisk afdeling

Forskningsaktiviteten ved hæmatologisk afdeling har været centreret om henholdsvis patientrelateret basalforskning og regulær klinisk forskning.

4.1 Den patientrelaterede basalforskning omfatter følgende områder:

4.1.1 Magnetiske resonansundersøgelser af knoglemarv ved leukæmi og andre benigne/maligne hæmatologiske sygdomme.

4.1.2 Magnetiske resonansundersøgelser med spektroskopi af lymfomer med mere i relation til behandling med cytostatika.

4.1.3 In vitro undersøgelser af myelomcellers vækst-mønster på cellulært niveau og cellegiftes indflydelse herpå.

4.1.4 In vitro undersøgelser af interaktion mellem humane stromale knogleceller og hæmopoietiske celler.

4.1.5 In vitro undersøgelser af humane knogleoverfladeceller som immunsystem-stimulerende celler.

4.1.6 Cellulære immunologiske undersøgelser (NK-celler, monocytter etc.) ved kronisk lymfatisk leukæmi og myelomatose – og farmakologisk modulering heraf.

4.1.7 Undersøgelser over fibrinolyseaktiviteten i leukæmiske celler.

4.2 Den kliniske forskning omfatter:

4.2.1 Deltagelse i en række prospektive randomiserede fase-II- og fase-III-undersøgelser vedrørende akut og kronisk leukæmi, myelomatose og malignt tymfom.

4.2.2 Undersøgelse af effekten af subcutan infusion af immunglobulin ved behandling af primær og sekundær hypogammaglobulinæmi hos patienter med hæmatologiske sygdomme.

#### 5. Reumatologisk afdeling

Afdelingens forskningsaktiviteter i 1987 falder inden for følgende områder:

##### 5.1 Bindevævsforskning. Klinisk. Eksperimentel

Studier af ændringer i serumkoncentrationen af bindevævsmetabolitter (kollagenmetabolitter, hyaluronsyre) hos patienter reumatiske sygdomme og patienter med forskellige typer kroniske leverlidelser. Formålet med studierne har været en vurdering af metabolitternes værdi som markør for sygdomsaktivitet og fibrogenese samt deres prognostiske betydning. De direkte eksperimentelle studier belyser korrelationen mellem

bindevævsnydannelsen i eksperimentelt fremkaldte inflammatoriske foci og serumkoncentrationen af de korresponderende bindevævsmetabolitter. Endvidere er kollagenkomponenternes metabolisme undersøgt i direkte eksperimentelle studier. I andre direkte eksperimentelle modeller er der foretaget en analyse af de reparative processer i blodkarvæggen med hovedvægten på en sammenligning af helingsprocesser i små muskulære arterier og i elastiske arterier.

5.2 Kliniske og parakliniske analyser af patienter med systematiske bindevævsygdomme med henblik på klassifikation, sygdomsforløb og prognose. Studier af korrelationen mellem kliniske fund og parakliniske, immunologiske og ikke-immunologiske laboratoriefund med henblik på fastlæggelse af egne markører for sygdomsaktivitet.

5.3 Elektronmikroskopiske, histokemiske og immun-histokemiske studier af arterievæggen hos patienter med kæmpecellearteriitis.

5.4 Undersøgelser af muskelfunktionen hos patienter med reumatoid arthritis i relation til sygdomsaktivitet og forskellige former for antireumatisk behandling.

5.5 Immunologiske, infektionsmedicinske og epidemiologiske samt kliniske studier af patienter med AIDS.

5.6 Analyse af prognostiske variable hos patienter med glomerulære nyresygdomme.

#### Publikationer:

Der henvises til Københavns Hospitalsvæsens udsendte oversigt over videnskabelige publikationer.

#### 6. Afdeling for plastikkirurgi og brandsårsbehandling

##### 6.1 Forebyggende arbejde

Der foregår en konstant monitorering af årsagerne til ulykker med brandsår og skoldninger. Analyserne fører til forslag til aktionsprogrammer, der senere evalueres.

##### 6.2 Vævsbank

Der henvises til »Universitetets Årbog for 1986«: Det multicentriske projekt mellem Aachen, Beverwijk og København fortsætter planmæssigt. De indtil nu opnåede resultater fra København er endog særdeles lovende.

##### 6.3 Kunstig hud

Som følge af AIDS-problematikken, der begrænser anvendelsen af nekroskin, er startet en række undersøgelser i projektform om kunstig hud. De forskellige



præparaters forskellige egenskaber vurderes på forskellige anvendelsesområder.

6.4 En omfattende forskning om Interleukin-1, Tumor necrosis factor og endotoxin og væksthormoner og sammenhæng mellem brandsårs størrelse, udstrækning, patientalder og sårhelingsmuligheder er påbegyndt i samarbejde med børneafdelingen her, Niels Steensens Hospital, Rigshospitalet og Panum-Institutet.

6.5 Forskning i den mandlige potens. Kortlægning af årsager og muligheder for behandling fortsætter.

### 7. Urologisk afdeling

7.1 Evaluering af ekstrakorporal trykbølgebehandling af nyre/uretersten ved det nyetablerede stencenter i Københavns Kommune. Dette arbejde foregår i samarbejde med urologisk afdeling, Bispebjerg Hospital.

7.2 Dyrkning af blærecancerceller – i samarbejde med Fibigerlaboratoriet, til påvisning af malignitetspotentialitet hos den enkelte patient.

7.3 Prospektiv randomiseret undersøgelse af effekten af orchiektomi versus kombinationsbehandling med LH-RH-analog + antiandrogen ved avanceret cancer prostatae.

7.4 Studier over de tidlige stadier af cancer prostatae med henblik på eventuel radikal behandling.

7.5 Prospektiv undersøgelse af prostataspiral som akut og permanent behandling ved urinretention. Dette arbejde foregår i samarbejde med urologisk afdeling, Københavns Amtssygehus i Herlev.

7.6 Prospektiv undersøgelse af etiologien til detrusor instabilitet ved obstruktiv prostatahypertrofi (lidocain projekt).

7.7 Prospektiv undersøgelse af effekten af lokal østrogenbehandling versus placebo ved stress- og bladdersinkontinens hos postmenopausale kvinder. Denne undersøgelse er et multicenterprojekt og foregår i samarbejde med de andre specialafdelinger i Danmark.

7.8 Klinisk afprøvning af Terodiline (kombineret calcium antagonist og anticholinergikum) hos mænd med hyppig vandladning og/eller ufrivillig vandladning.

7.9 Urodynamisk undersøgelse af blærefunktionen hos patienter med dystrophia myotonica. Dette arbejde foregår i samarbejde med neuromedicinsk afdeling og klinisk neurofysiologisk afdeling, KKH.

7.10 Evaluering af peroperativ og postoperativ morbiditet/mortalitet ved transurethral resektion af patienter med prostata større end 80 gram.

7.11 Studier over antibiotikaproylaksis ved Tur P. (Mirazef-projektet).

7.12 BCG-installationer ved carcinoma in situ per se i blæren.

7.13 En række mindre projekter til produktionskontrol af visse urologiske standardbehandlinger.

*Hans-Georg Iversen*

### 8. Ortopædkirurgisk afdeling

8.1 Undersøgelser over luftkoncentrationen af metylmetakrylat monomer fra knoglecement omkring et operationsleje, idet dampene i større koncentrationer virker toksiske.

8.2 Koncentrationen er målt efter blanding i forskellige gængse cementblandingssystemer ved såvel gaskromatografi som ved mere simpel gennemsug i prøverør. Koncentrationen er fundet betydeligt under den toksiske grænse ved den blandeteknik, der anvendes på Hvidovre Hospital og kan ikke nedsættes yderligere ved anvendelse af feltsug i operationsfeltet.

8.3 Der foretages dobbeltblind randomiseret undersøgelse til påvisning af naprosyns hæmmende virkning på paraartikulær knogledannelse i forbindelse med hoftealloplastik.

8.4 Et sammenlignende analgetisk- og sikkerhedsstudium af intramuskulært samt oralt administreret ketorolac, tromethamine og ketogan til patienter med smerter efter ortopædkirurgisk indgreb i knæ- og fodled.

8.5 En undersøgelse over nedsættelsen af det distale blodtryk efter hofte- og knæalloplastikker og den prognostiske betydning ved dette fald hos patienter med i forvejen nedsat distalt tryk.

8.6 Patienter med hofte-nære femurfrakturer har en betydelig overdødelighed i det postoperative forløb. Årsagen: thrombose-emboli kan måske skyldes ikke-erkendt dehydrering. Der foretages undersøgelser for at vise den ikke-invasive impedansmålings pålidelighed som udtryk for dehydreringsgrad hos akut indlagte ældre dehydrerede patienter.

8.7 Biosyntetisk væksthormon har betydelig knoglestimulerende virkning i dyreforsøg. Væksthormonets virkning på helingen af tibiapseudoarthroser undersøges i tilfælde, der ikke viser heling efter konventionel kirurgisk behandling.



## 9. Kirurgisk gastroenterologisk afsnit

### 9.1 Fortsatte undersøgelser over det kirurgiske stress-respons, frisætningsmekanismer og modificerende faktorer

Det er nu vist, at optimering af den postoperative smertebehandling med total smertefrihed til følge ikke nødvendigvis har betydende hæmmende indflydelse på stress-responset, men afhænger af smertebehandlingsprincippet. Multipel farmakologisk blokade med prostaglandin-syntese-hæmmere, histamin-receptor-antagonister og serotoninblokade giver ikke betydende hæmning, udover hvad der gives med afferent nerveblokade. Kvaliteten af afferent neurogen blokade med lokal anæstetika/opiater/andre neurotransmittere er objektiviseret ved bl.a. evoked potentials registrering og nye metoder til optimering af den afferente blokade og postoperative smertebehandling er udviklet. Andre undersøgelser har fokuseret på den posttraumatiske histaminmedierede immunsuppression og den præventive effekt af H<sub>2</sub>-blokker-behandling mod forskellige aspekter af den postoperative immun-depression.

Henrik Kehlet

### 9.2 Fortsatte undersøgelser over patofysiologien ved kronisk og akut pancreatitis

Det er nu sandsynliggjort, at det forhøjede vævstryk i pancreas spiller en væsentlig rolle for udløsning af smerter. Vævstrykmålinger, som tidligere blev foretaget peroperativt, kan nu foretages percutant i lokal anæstesi. Patientantallet er endnu ikke så stort, at et endeligt bevis kan gives, men de foreløbige resultater taler herfor. Samtidig med disse undersøgelser udføres der simulante tryk og blodflow-undersøgelser i forbindelse med operation for kronisk pancreatitis. Undersøgelserne er ikke afsluttede, men der synes at være omvendt proportionalitet. Der udføres tillige en række basalfysiologiske undersøgelser vedrørende muskeltonus i ductus choledochus og i den proximale del af ductus pancreaticus. Formålet med disse er at vurdere hvilken betydning en eventuelt tonusforhøjelse har for patofysiologien ved akut og kronisk pancreatitis. Noget definitivt svar herpå foreligger ikke. I forsøg på at afdække patofysiologien bag smerter ved pancreatitis undersøges patienterne med epiduralblokade og der foretages Minnesota personality inventory test.

Poul Madsen

### 9.3 Klinisk kontrolleret undersøgelse over H<sub>2</sub>-blokker-behandlings mulige effekt ved cancer ventriculi

På basis af en engelsk observation i 1980, der viste at patienter med cancer ventriculi, som af forskellige grunde havde fået behandling med H<sub>2</sub>-blokkere forud for diagnosen havde en dobbelt så lang overlevelsestid som patienter, der ikke havde fået denne behandling. Dette overraskende behandlingsresultat, der ikke står tilbage for resultaterne af kemoterapi ved mange can-

cerformer, men som er bivirkningsfri, krævede en kontrolleret undersøgelse, der som det eneste sted blev startet fra afdelingen som en københavnsk multicenterundersøgelse. De endelige resultater af langtidsundersøgelsen foreligger først om 4 år, men allerede nu synes den kontrollerede undersøgelse at vise de samme positive resultater som den primære observation. P.g.r.a. ny viden om tidspunktet for påvirkningen af immunresponset, er det indiceret at gentage undersøgelsen både indenfor denne og andre gastrointestinale cancerformer med ændret behandlingsteknik.

P. M. Christiansen

## 10. Øjenafdelingen

10.1 Afdelingens forskning vedrørende glaukom og katarakt fortsætter. En databaseret glaukomjournal udarbejdes bl.a. med henblik på senere videnskabelige opgørelser. Ny lokal glaukombehandling evalueres. Resultater af nyere kataraktoperationer opgøres (bagkammerlinse, astigmatisme, patienttilfredshed) og nye metoder vurderes (indopereret blød intraocularlinse).

10.1.1 Amotiooperation med profylaktisk laserbehandling af det raske øje opgøres.

10.1.2 Opgørelse vedrørende dissemineret sclerose fortsættes.

10.1.3 Panretinal laserbehandling forsøges ved glaukom og ved nethindedeforkalkning (degen. maculae senilis) for at bedre den centrale blodforsyning (vurderes ved fluorescensangiografi).

10.1.4 Tåre-undersøgelser fortsættes (lactoferrin, fibronectin, leucotriener, bakteriers celleadhærence), tåre-krystallisation (kvantitativ metode, kliniske undersøgelser), tåre-pH (sideforskel, kliniske undersøgelser), forekomst af blod, albumen, nitrit og leucocytetesterase i tårer (stix-metode).

10.1.5 Arbejdsmiljøundersøgelser er planlagt: ultraviolet-lysbeskadigelse hos svejsere (corneaskader, kemisk sferoid degeneration).

10.1.6 En undersøgelse af blinkerefleks og dets relation til udtørring af præcornealfilmen er afsluttet. Undersøgelser af fedtparametre i det ydre øje er netop publiceret.

10.2 Oftalmologiske undersøgelser på Grønland fortsættes (idiopatisk hæmolakri hos eskimoer).

### Gæster m.v.:

Afdelingen har haft studiebesøg fra bl.a. Italien og Sverige. En græsk læge har studeret på afdelingen en dag pr. uge i et halvt år. Afdelingen har deltaget aktivt



i og arrangeret kurser for optikere, læger, vordende øjenlæger, øjenlæger og farmaceuter. Afdelingen har haft åbent hus for borgerne.

#### *Redaktionsvirksomhed m.v.:*

Erik Krogh er Sundhedsstyrelsens sagkyndige rådgiver i oftalmologi. Redaktionsmedlem i Den danske Lægeforenings medicinfortegnelse.

M. S. Norn er chefredaktør for Acta Ophthalmologica, redaktør for Oftalmolog, forfatter Lægemiddelkatalogets øjenafsnit. Medlem af bestyrelsen Grønlandsmedicinsk Selskab. Øjenkonsulent i Grønland (Thule og Angmagssalik aug.-sept.). Inviteret foredragsholder Nordisk allergologisk Kongres, Tromsø og i lægeforeningen på Færøerne.

*Mogens S. Norn*

#### *11. Øre-, næse-, halsafdelingen*

Histologiske usr. af slimhinder i de øvre luftveje.  
Klinisk effekt af antibiotisk beh. af tonsillitis.  
Halsglandelmetastaser fra testistumorer.  
Kemiske usr. af mellemørecholesteatom.  
Rapport om spytkirtelblandingstumorer i næsen.  
Rapport om dødsfald forårsaget af brudt trachealkanyle.  
Forekomst af kongenit døvhed i Saudi Arabien.  
Kronisk mellemøreinfektion i Gizan, Saudi Arabien.  
Hjernerestammediometri hos nyfødte.  
Afd. skal medvirke i en stort anlagt amerikansk finansieret kohorteundersøgelse af nyfødte.

#### *12. Børneafdelingen*

##### *12.1 Ernæring og vækst i første leveår*

90 normale spædbørn følges med månedlige kostregistreringer og målinger af vækst, bl.a. elektronisk knæhæl-måling, der giver et nøjagtigt udtryk for længdevækst, og HFEA-målinger af kropssammensætningen. Begge metoder er udviklet i samarbejde med Medikoteknisk Institut. Plasma-somatomedin C og plasma-bone GLA protein korreleres til både ernæring og vækst.

##### *12.2 Normal pubertetsudvikling*

I en longitudinel undersøgelse af en gruppe normale drenge, som er fulgt fra pubertetens begyndelse til voksenalderen, udforskes spermarchen (tidspunkt for frigørelse af de første sædceller) og sammenhængen mellem spermarchen og andre udviklingstegn. I en tværnsnitsundersøgelse af danske skolebørn undersøges spermarchealderen. Undersøgelsen foretages i samarbejde med forskere fra Edinburgh Universitet og Statistisk Forskningsenhed, Panum Institut.

##### *12.3 Abnorm, tidlig pubertetsudvikling*

Effekten af behandlingen af pubertas præcox med cyproteronacetat og LHRH-analog undersøges i en gruppe

pe på ca. 20 børn i alderen 1-8 år. I undersøgelsen lægges bl.a. vægt på behandlingens effekt på pubertetsudvikling og på sluthøjden.

##### *12.4 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 ufrugtbarhed.

##### *12.5 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.

##### *12.6 Væksthormon*

Effekten af biosyntetisk væksthormon hos børn med konstitutionelt betinget væksthormonmangel undersøges i en dobbeltblind, kontrolleret, klinisk undersøgelse.

*Niels E. Skakkebæk*

#### *13. Neuromedicinsk afdeling*

13.1 På nogle Parkinsonpatienter undersøges i øjeblikket effekten af re-uptake hæmmer GBR 12909. Det drejer sig foreløbig om et åbent forsøg. Langtidsforsøget med Nøle-madopar og langtidsforsøget med parlodol initialt til Parkinsonpatienter fortsætter.

13.2 Et dobbelt-blind forsøg med intravenøs indgift af akineton eller rivotril til dystonipatienter er netop afsluttet i dyskinesiklinikken.

13.3 På neurologisk laboratorium er et forsøg med MPTP til mus og undersøgelse af dopaminindholdet i forskellige regioner i hjernen netop afsluttet i samarbejde med endocrinologisk laboratorium på Herlev Sygehus. Et langtidsforsøg med indgift af Haloperidol til mus og undersøgelse af deres uridinoptagelse er under afvikling. Et langtidsforsøg med inhalation af toluen til rotter og efterfølgende bestemmelse af cortexvolumen og totalcelletal i cortex er igang i samarbejde med Toxikologisk Inst.

13.4 På epilepsiforskningens område afsluttedes en skandinavisk dobbelt-blind randomiseret multicenterundersøgelse af oxcarbazepine sammenlignet med karbamazepin. Et nyt antiepileptikum (IPOCE) er færdigundersøgt på patienter med fotosensitiv epilepsi. I en farmakokinetisk undersøgelse er en standardopløsning af phenytoin til intravenøs mætning sammenlignet med konventionel intravenøs bolusindgift. 2 retard-formuleringer samt en standard formulering af karbamazepin er sammenlignet i en farmakokinetisk undersøgelse. I en klinisk undersøgelse



sammenlignes daglig enkelt indgift af karbamazepin som retard-formulering med normal 2-3 gange daglig dosering af standard formulering. Med henblik på mulig temporallapsresection på patienter med behandlingsresistent epilepsi foretages, MR-scanning, SPECT-scanning, WADA-test, neuropsykologisk undersøgelse, psykiatrisk undersøgelse samt Magnetencephalografi på denne gruppe patienter. En lignende undersøgelse foretages på kandidater til callosotomi.

13.5 I en fortsat neurologisk/neuropsykologisk undersøgelse evalueres antiepileptikas bivirkninger på epilepsipatienter, der påbegynder eller afslutter en monoterapi eller skifter fra eet antiepileptikum til et andet. Paroxetin, et nyt dansk antidepressivum, undersøges for interaktioner med antiepileptika.

13.6 Til afklaring af effekten af carotis endarterektomi hos patienter med mindre udtalte carotisstenoser og ulcererende plaques deltager afdelingen i en europæisk multicenterundersøgelse. En multicenterundersøgelse i Storkøbenhavn til bedømmelse af den profylaktiske effekt af fibrinolysestimulerende behandling er planlagt. Patienter med kliniske fokale neurologiske udfald, der helt eller overvejende er af hysteriform karakter, underkastes grundig klinisk og paraklinisk undersøgelse med henblik på optimal opsporing af eventuel organisk kerne som grundlag for symptomatologi. Patienter med et akut attack i dissemineret sclerose indgår i en multicenterundersøgelse, der i dobbeltblind-regi bedømmer effekten af intravenøs støddosisbehandling med Metylprednisolon i 1 uge. Neurologiske blæreforstyrrelser undersøges i samarbejde med henværende urologiske afdeling. Trådløs monitorering af det intravesikale tryk hos patienter med dissemineret sclerose har vist sig værdifuld.

13.7 En longitudinel undersøgelse af HIV-positive personer, mennesker med AIDS-relateret kompleks samt AIDS-patienter er startet. I samarbejde med infektionsmedicinsk-, MR- og røntgenafdelingerne kortlægges de strukturelle og funktionelle forstyrrelser i nervesystemet. Opløsningsmiddelskader vurderes løbende ved almindelig klinisk bedømmelse af patienter. Desuden foretages autonom screening af patienter med præsenil demens, toksisk encephalopati og KZ-syndrom samt human patologisk undersøgelse af afdøde opløsningsmiddeleksponerede, dels ved traditionel neuropatologi, dels ved standardiseret tælling af neuroner og glia-celler samt volumenbestemmelse af hjernen.

13.8 Kohorteundersøgelse af litograffaget omfattende svært og minimalt eksponerede personer udføres med henblik på intensiv klinisk, radiologisk, neurofysiologisk og psykologisk undersøgelse samt supplerende CBF-måling og MR-scanning. I 1987 er undersøgel-

ser vedrørende blodtryks- og gennemblødningsforhold hos patienter med lidelser i det autonome nervesystem fortsat. Undersøgelserne vedrørende hjertets funktion og gennemblødningen i hud- og muskellvæv hos patienter med Parkinsons sygdom er afsluttet. Undersøgelser vedrørende aldersforandringer i gennemblødningen i underhud og muskellvæv hos raske i forskellige aldersgrupper er afsluttet.

#### 14. Neurokirurgisk afdeling

14.1 Prospektiv follow-up undersøgelse af patienter opereret for lumbal rodkompression, idet et konsekutivt materiale undersøges præ- og postoperativt med henblik på at identificere faktorer, der kan have prognostisk betydning med hensyn til forløb og resultat af behandlingen.

14.2 Undersøgelse af serumphosphatkoncentrationen hos patienter, der erklæres hjernedøde.

14.3 I samarbejde med medicinsk-endokrinologisk afdeling undersøges cerebrale aminosyrens betydning for appetitregulationen.

14.4 Undersøgelse af undgåelige faktorer ved behandling af patienter med hovedtraumer øst for Storebælt i perioden 1977-1981.

14.5 Undersøgelse af pneumonifrekvens ved respiratorbehandling med varmemåltighedsfilter af neurokirurgiske patienter.

14.6 Deltagelse i multicenterundersøgelse af patienter med subarachnoidalblødninger indlagt i perioden 1978-1983.

14.7 Deltagelse i retrospektiv multicenterundersøgelse af behandlingsresultater af patienter med hjerne-metastaser.

#### 15. Klinisk kemisk afdeling

Forskning omfatter udviklingsarbejde, patientrelateret forskning og basal forskning med klinisk sigte.

##### 15.1 Udvikling, evaluering og forbedring af analysemetoder

Der er udviklet analyser af IgE, hepatitis B, antigen og antistof. Udvikling af analyse af væksthormon i urin pågår. Endvidere udvikles og forbedres analyser af »tissue«-type plasminogenaktivator og dennes specifikke inhibitor (PAI-1) samt af komplekset mellem t-PA og PAI-1. Endelig er metode under udvikling til påvisning af dybe venøse tromber efter binding af infunderet <sup>99</sup>Tc-mærket t-PA.

##### 15.2 Patientrelateret forskning

Undersøgelser over t-PA og PAI-1 ved arteriel og ve-



nøs trombose. Den mineralmetaboliske forskning omfatter (1) undersøgelse af endokrinologiske/mineralmetaboliske ændringer af potentiel betydning for patogenesis til post-monopausal osteoporose; (2) identificering af simple undersøgelser med henblik på prædiktation 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 især det fibrinolytiske systems molekylære biologi. Aktiviteter omfatter (1) karakterisering af urokinase (u-PA), t-PA og specifikke PA-inhibitorer (PAI-1 og PAI-2); (2) strukturfunktionsundersøgelse af sammensillet mellem PA, plasminogen og fibrin under plasminogens aktivering og den efterfølgende plasmin-betingede nedbrydning af fibrin; (3) undersøgelser over kinetikken og mekanismen for reaktionen mellem PA og PAI-1 eller PAI-2; (4) undersøgelser over fibrins regulerende virkning på reaktionskinetikken mellem t-PA og PAI-1 eller PAI-2; (5) undersøgelser over cellereceptorer for t-PA.

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

Formålet med afdelingens væsentligste forskningsprojekter har været at belyse årsagen til udvikling af akut tolerance overfor lokalanæstetika givet epiduralt til postoperativt smertebehandling.

Forsøgene er udført i samarbejde med kirurgisk gastroenterologisk afdeling samt med gynækologisk og klinisk fysiologisk afdeling i de enkelte projekter.

16.1 Betydningen af epidural blodgennemstrømning er søgt belyst med Xenon-udvaskningsteknik. Resultatet var, at øget blodgennemstrømning kan have betydning for den aftagende effekt af lokalbedøvelse postoperativt.

16.2 Det er yderligere søgt belyst ved hjælp af udvaskning af Technesium DTPA som markør for lidokain, kombineret med måling af se-koncentrationer ved gentagen indgift af lidokain både præ- og postoperativt i forbindelse med mindre kirurgi. Resultatet er ik-

ke færdiganalyseret, men preliminært synes en øget udvaskning i denne situation ikke at have større betydning for den aftagende virkning af lidokain.

16.3 Betydningen af koncentrationen af lokalanæstetika er blevet belyst ved langvarige infusionsforsøg med lav dosis i lav koncentration. Resultatet er, at der ved disse omstændigheder ikke ses akut tolerance.

16.4 Det er blevet gentaget, at tilsætning af morfin til lokalanalgetika kan forhindre akut tolerance. Samtidig er det konstateret, at man trods smertefrihed og effektiv lokalbedøvelse ikke kan forhindre det kirurgisk-metaboliske stressrespons.

Vi har endvidere forsøgt smertebehandling med lokalanalgetika administreret på alternative metoder: intraperitonealt og interpleuralt. Resultatet har været skuffende spc. for den intraperitoneale metode, men vi arbejder videre med disse metoder.

### 17. Røntgenafdelingen

Forskningsaktiviteten har ved røntgenafdelingen i 1987 ligget på et rimeligt niveau; et niveau, som næsten udelukkende baserer sig på de henvisende kliniske afdelingers patientmateriale og til en vis grad afspejler disse afdelingers interesseområder og derved initierer, men også limiterer røntgenafdelingens virkeområde.

#### 17.1 Projekter under afslutning

Det tidligere beskrevne projekt vedrørende sammenligning af lumbal myelografi og CT-scanning af lænderyggen med henblik på CT's diagnostiske sikkerhed nærmer sig sin afslutning, idet de praktiske undersøgelser er ophørt. Tilsvarende er resultaterne omkring myelopathier i medulla spinalis, bedømt ved CT- og MR-scanning samt ved myelografi nu under udarbejdelse. Resultatet af det første projekt synes at bekræfte CT-scanningens diagnostiske sikkerhed, mens der endnu ikke foreligger resultater om bedømmelighed af myelopathierne ved de tre nævnte undersøgelsesmetoder. Patienter med forhøjet blodtryk forårsaget af nyrearterienose og som i røntgenafdelingen er behandlet med nyrearteriedilatation, er i fortsat kontrol og materialet skal evalueres i den kommende tid.

#### 17.2 Løbende projekter

Bedømmelse af grad og årsag til obstruktiv icterus (COMIC IV) ved UL-scanning af lever-galdeveje sammenlignet med klinisk-fysiologiske og rent kliniske parametre er fortsat gennemført i 1987. Undersøgelser af børn og unge med insufficient væksthormonproduktion fortsætter med udredning af de anatomiske forhold i og omkring sella turcica og hypothalamus ved CT-scanning.

Multicenter-undersøgelsen af den fysiske og psykiske udvikling hos børn af schizofrene mødre pågår



fortsat med CT-scanning af hjernen og den forlængede marv med henblik på medfødte defekter. Desuden fortsætter et multicenterarbejde om vurderingen af korsbåndsskader i knæleddet med MR-undersøgelse sammenlignet med klinik og traditionelle radiologiske undersøgelser.

### 17.3 Tilkommende projekter

Med klinisk-fysiologisk og gastroenterologisk afdeling er der påbegyndt et projekt vedrørende pancreatitis, bedømt klinisk og klinisk-fysiologisk og korreleret til trykmålinger i pancreasvæv, i cyster og udførselsgang under UL-vejledt punktur.

I 1987 har røntgenafdelingen og urologisk afdeling påbegyndt projekt vedrørende UL-vejledt oplægning af prostata-spiral ved hypertrophia prostatae sammenlignet med gængs transurethral operationsbehandling til opretholdelse af blæretømningsfunktionen.

Røntgenafdelingen deltager også i et nyt projekt med tapning af cerebrospinalvæske ved lumbalpunktur hos patienter henvist til myelografi til bestemmelse af aminosyreindhold, der skal korreleres til patienternes kostvaner, pancreasyreoptagelse og bedømmelse af psykisk adfærd.

Endelig er der i afdelingen påbegyndt sammenlignende undersøgelser mellem klinik og radiologiske fund hos dialyserede patienter med henblik på renal osteodystrofi.

En ny behandlingsmetode af ustabile Colles-frakturer er genstand for en klinisk og radiologisk bedømmelse i et nylig påbegyndt projekt.

## 18. Patologisk afdeling

Forskningsaktiviteten er centreret om følgende hovedområder:

### 18.1 Lever

I samarbejde med en række kliniske afdelinger i hovedstadsområdet udnyttes bioptisk 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 biptiske materiale, der omfatter alle trin i bindevævsudviklingen undersøges ultrastrukturelt ved transmissions- og scanningselektronmikroskopi, samt lysmikroskopisk. Endvidere arbejdes med histokemiske un-

dersøgelser, samt immunperoxidaseundersøgelse 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 tidlige sinusoidforandringer i levervæv hos alkoholikere. I vævskulturer af leverceller og Ito-celler undersøges de(n) triggermekanisme(r), der stimulerer til fibrogenese.

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. I samarbejde med klinisk-fysiologisk afdeling, Hvidovre Hospital vurderes korrelation mellem levervenetryk og den biptiske cirroseform og grad.

18.1.4 I samarbejde med MR-afdelingen, Hvidovre Hospital forskes inden for MR-scannerens diagnostiske muligheder vedrørende strukturelle og funktionelle forandringer i levervævet ved forskellige leversygdomme.

### 18.2 AIDS

I samarbejde med infektionsmedicinske afdeling, Hvidovre Hospital, arbejdes der med in situ hybridisering med henblik på identifikation af HIV i vævssnit og korrelation til morfologiske forandringer. Der arbejdes med ætiologiske og patogenetiske problemer ved den disseminerede lungefibrose hos disse patienter samt på grundlag af biopsimateriale med en kortlægning af morfologiske forandringer i lever, lymfeknuder og knoglemarv og korrelation til stadie, behandling, remission og relaps.

### 18.3 Hæmatologi

I samarbejde med hæmatologisk afdeling, forskes inden for kromosomanomalier ved myelomatose og de forskellige leukæmiformer med henblik på at korrelere til stadie, behandling, remission og relaps. Der er endvidere et samarbejde inden for vævsdyrkning bl.a. med henblik på autotransplantation af knoglemarv hos patienter med leukæmi. Afdelingen varetager morfologiske opgaver for en protokol til behandling af hårcelleleukæmi med gen fremstillet interferon. I samarbejde med MR-afdelingen, Hvidovre Hospital, forskes inden for MR-scannerens diagnostiske mulighed vedrørende strukturelle og funktionelle knoglemarvsforandringer.

### 18.4 Histokæmi

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.

### 18.5.1 Ventrikel

I samarbejde med gastromedicinsk afdeling, Hvidovre Hospital, undersøges forekomst og ætiologisk betydning af *campylobacter* i et meget stort materiale af ventrikelbiopsier fra patienter, der er fulgt klinisk, endoskopisk og med rebiopsier gennem 4-6 år.

18.5.2 Afdelingen indgår som referencecenter i en multicenterundersøgelse vedrørende alternative behandlingsprincipper ved colitis ulcerosa.

### 18.6 Koronar

I samarbejde med kardiologisk afdeling, Hvidovre Hospital, forskes indenfor sammenhængen mellem morfologiske forandringer, symptomer og forløb med henblik på fastlæggelse af behandlingsindikationer og nye behandlingsprincipper.

### 18.7 Retsmedicin

I samarbejde med Retsmedicinsk Institut arbejdes med kortlægning af organforandringer hos narkomaner og korrelation mellem morfologiske fund og stofmisbrugets type og varighed.

## 19. Gynækologisk-obstetrisk afdeling 537

### 19.1 Endometrie-cancer, endometriehyperplasi, præcancerose

Det drejer sig om et meget omfattende projekt med prospektiv anvendelse af afdelingens patientmateriale. Man ønsker at kortlægge en mulig sammenhæng mellem sexualhormonernes koncentration i plasma, endometrieforandringernes histologiske type og steroidhormonreceptoraktiviteten hos kvinder med disse sygdomme. Resultaterne skal sammenholdes med tilsvarende data for en gruppe matchende normale kvinder.

Formålet er at belyse, at informationerne kan anvendes til en mere rationel diagnostik og behandling (H. C. Nyholm).

### 19.2 Cancer vulvæ

1) Betydningen af tumors volumen for prognosen.

2) Klinisk vurdering af et patientmateriale.

Ad 1: I samarbejde med patologisk afdeling er præparater taget op til reevaluering med henblik på at belyse forskellige faktorer, herunder størrelsen af tumors volumen. De fundne parametre sættes i relation til kliniske data og til sygdommens forløb.

Ad 2: Materialet består af patienter, der har fået fore-

taget radikal operation under standardiserede forhold. Det er nu taget op til evaluering (Gerd Detlefsen, Finn Lundvall, Hemming Poulsen).

### 19.3 Cancer ovarii

1) Postoperativ behandling med cisplatin-carboplatin hos patienter under 70 år.

2) Postoperativ behandling med VP 16 hos patienter over 70 år.

Efter afslutningen af et randomiseret projekt med kombinationskemoterapi (offentliggjort 1987) er ovenstående projekter sat i gang med disse relativt nye stoffer.

Formålet er at klarlægge effekten af de nævnte behandlinger samt bivirkningerne.

Det drejer sig om en undersøgelse, der foregår på onkologisk og gynækologisk afdeling på Bispebjerg Hospital, Hvidovre Hospital og Rigshospitalet (Forfatterne bliver de læger fra de pågældende afdelinger, der har deltaget i undersøgelsen med Birthe Lund som projektleder).

### 19.4 Borderlinetumor i ovariet

En undersøgelse af afdelingens patientmateriale er under fortsat udvikling. To oversigtsartikler over emnet er mulig offentliggjort, og formålet med undersøgelsen er at vurdere sygdomsbilledet, samt hvilke behandlingsmetoder man med fordel kan anvende i sygdommens forskellige stadier (Lene Lundvall).

### 19.5 Undersøgelse af celleprøvetagning fra cervix uteri med vatpind eller Ayre's spatel

Igennem tre år har man på lige respektive ulige datoer anvendt celleprøvetagning med vatpind respektive Ayre's træspatel.

Prøvetagningsperioden er nu afsluttet, og en analyse af resultaterne er påbegyndt.

Patientmaterialet tillader tillige en vurdering af andre ting, blandt andet vurdering af forløbet af de forskellige typer af kræftforstadier samt forløbet under og efter graviditet, idet samtlige patienter vil blive fulgt i op til 2 år (Lise Lotte Højgaard, Lene Lundvall, Knud Højgaard, Finn Lundvall).

### 19.6 Evaluerig af risiko ved første trimester fosterdiagnose (CVS) sammenlignet med amniocentese

I den tidlige graviditet kan lidt væv fra moderkagen suges ud med et lille kateter – såkaldt villusbiopsi. Den væsentligste fordel ved metoden er, at svaret kan foreligge tidligt i graviditeten.

Metoden og resultaterne samt komplikationerne søges klarlagt med henblik på senere deltagelse i et internationalt, randomiseret projekt, hvor der skal foretages sammenligning mellem denne metode og den hidtil anvendte med undersøgelse af celler fra fostervandet. Indtil nu er metoden på afdelingen anvendt på 74 kvinder, der skulle have foretaget legal abort, samt på



45 tidligt gravide kvinder med særlig høj risiko for kromosomanomalier hos det ventede barn.

Spontan abort er set hos én kvinde. Aborten indtrådte en uge efter prøvetagningen og direkte forbindelse mellem abort og prøvetagning kunne ikke sikkert påvises (Finn Søndergaard).

### 19.7 Gravide stofmisbrugere og deres børn

En retrospektiv undersøgelse af børnenes udvikling. Projektet påbegyndtes 1/10-85 og varetages af et tværfagligt team, som forestår al behandling af gravide stofmisbrugere og deres børn.

Patienterne følges under graviditeten i et tæt integreret samarbejde, der også omfatter forholdene udenfor hospitalet. Selve fødslen og kontakten mellem mor og barn samt behandling af barnet og familiære relationer indgår ligeledes i arbejdet, og børnene følges til de er 3 år gamle. Til dato er 78 gravide kvinder indgået i projektet, som planlægges afsluttet 31/12-1988 (May Olofsson).

### 19.8 Regulatoriske peptider og reproduktion

Coexistensen af peptiderne PHM og VIP i nerver i hunlige genitalia og deres indbyrdes fysiologiske betydning.

Polypeptidet VIP har betydning ved overførsel af nerveimpulser, der i de kvindelige indre kønsorganer kontrollerer aktiviteten i karmuskelaktivitet. Hos manden har VIP betydning for erektionsmekanismen. PHM er blevet isoleret for få år siden og synes at være funktionsmæssigt beslægtet med blandt andet VIP.

Formålet med projektet er at påvise tilstedeværelsen af både VIP og PHM i de kvindelige kønsorganer, samt at klarlægge funktioner og indbyrdes virkninger af de to stoffer.

Undersøgelserne foretages immunkemisk og immunhistokemisk, og den biologiske aktivitetsundersøgelse foretages på muskelstrip in vitro. Endvidere måles peptidhormonkoncentrationerne under elektrisk muskelstimulation (Connie Palle, Jan Fahrenkrug, Bent Ottesen).

### 19.9 Neuropeptid Y (NPY)

Relation til patologisk svangerskab og fødsel.

Peptidet har relation til stress. Det har især betydning for funktionen af den glatte muskulatur i blodkarrene.

Undersøgelsens formål er at belyse en mulig sammenhæng mellem NPY og svangerskabsforgiftning, idet forfatterne tidligere har påvist, at NPY findes i resistenskar i de kvindelige genitalia, og at NPY har sammentrækkende virkning på blodkar.

Endvidere ønskes belyst, om der findes en sammenhæng mellem forløsningsmåde, det nyfødte barns syre-basebalance og NPY-frigørelsen hos barnet (Jørgen Jørgensen, Bent Ottesen, Helle Ejdrup).

## 20. Børnepsykiatrisk afdeling

### 20.1 Psykisk sygelighed hos børnepsykiatriske patienters forældre

Undersøgelse af sammenhæng mellem psykiske symptomer hos børn, undersøgt ambulant eller indlagt på børnepsykiatrisk afdeling i 1987 og forekomst af psykiske forstyrrelser hos deres forældre (Anne Mette Skovgaard, Helga Jansen).

### 20.2 Nordisk børne- og ungdomspsykiatrisk diagnosestudie 1987

Case-cirkulationsundersøgelse blandt nordiske børne- og ungdomspsykiatere med henblik på sammenligning af ICD 10 og DSM-III-R. Der foretages en vurdering af »face-validity« og en undersøgelse af diagnostisk reliabilitet (Anne Mette Skovgaard, Torben Isager, Ole Sylvester-Jørgensen).

### 20.3 Barnets position i skilsmissefamilien

Kvalitativ analyse af barnets position i skilsmissefamilien ud fra en familieteoretisk referenceramme (Rikke Schwartz).

## 3.2 Bispebjerg Hospital

### Dermato-venerologisk afdeling A/Københavns veneraalklinik

Den kliniske og basale patientrelaterede forskning er videreført i 1986 på Bispebjerg Hospitals dermato-venerologiske afdeling, inkl. Københavns veneraalklinik på Rudolph Berghs hospital.

Bedømt ud fra antallet af publikationer er forskningsaktiviteten øget i 1986. I 1985 udgik fra afdelingen 42 arbejder, i 1986 var antallet steget til 56 videnskabelige publikationer. Hertil kommer en række foredrags-abstracts inden for emnekredsen eksperimentel dermatologi, herunder inflammationsbiokemi, -patologi, -immunologi og hudfarmakologi. Afdelingens komplette publikationsliste er udsendt af Københavns hospitalsdirektorat.

1. Forskningen vedrørende prostaglandinernes og leukotrienernes rolle ved betændelsestilstande i huden og ved type I allergiske reaktioner er videreført. I Ugeskrift for Læger nr. 48 er i oversigtsform beskrevet: leukotrienerne ved allergiske og inflammatoriske tilstande. Dette oversigtsarbejde er baseret på en række originalarbejder udført i afdelingen, og disse arbejder er nu samlet og indleveret som disputatsarbejde.

2. Sporstoffers betydning for hudsygdomme er et område, som forskningsmæssigt er belyst i en serie artikler



samlet i et oversigtsarbejde med titlen: Metabolic and Nutritional Disorders. The skin and systemic disease, publiceret i Textbook of Dermatology.

3. En række nyudviklede farmakologiske og hudfysiologiske målemetoder har været anvendt til at beskrive glucocorticosteroiders effekt på hudorganet, registrering af smerte og måling af hudgennemblødning hos patienter med Raynauds fænomen og hos patienter med skinnbenssår.

4. En anden serie publikationer omhandler bredt ve-

nerologiske emner, herunder AIDS, hvor specielt de venerologiske aspekter er belyst i flere epidemiologiske undersøgelser. De dermatologiske manifestationer ved AIDS/HIV infektioner er samlet og publiceret, og en tekstbog/billedatlas forventes publiceret i nær fremtid.

5. Afdelingens professor har revideret egen studenterlærebog i dermatologi, som udsendes i 3. udgave, og sammen med 2 af afdelingens lektorer er udarbejdet manuskript til »lærebog i venerologi«, der udsendes på Munksgaards forlag oktober 1987.

Humanistisk forskning har som genstand menet sig og den menneskelige verden i dens bredeste forstand. Dette betyder, at de enkelte fag og discipliner må anvende et meget bredt spektrum af metoder og strategier til at nå til og tyde og nye sammenhænge. Der anvendes således filologiske, historiske og fildehistoriske metoder jævnes med opstilling af kompleksitetsmodeller og idealtyper, underinddeling efter materiale, problemstilling og for en systematisk behandling osv. via en, underinddeling af spørgsmålet om repræsentativitet afgøres ved en anden afvejning af de regionale data. Der er imidlertid ingen tvivl om, at alle disse tilgange der skal vi få betydelig også for humanerne. I de i samarbejdet med det kongelige Biblioteks overgang til elektronisering af bøger, der er humanistisk vigtige arbejdsredskaber. Det må her betones, at nedskrivninger har været meget hårdt på bibliotekssiden, alle bogpriserne stigning, ingenlunde nedfaldet af stigning i bevilgninger. Dette gælder selv institutternes indtækt som de overfliggende bibliotekets vigtige anerkendelse af en humanist. På længere tid kan det blive en væsentlig hindring for at dyrke humanistiske studier i Danmark.

Den systematiske forskeruddannelse i form af en udførelse af licentiatstudiet er nu lagt i faste rammer for yngre humanister, men den årlige uddeling af kandidatstipendier svarer ikke til den store interesse der er blandt de yngre forskerspiranter, og kun en lille del af de velvalificerede kan tildeles et stipendium. Fakultetet mødes med forventning samarbejdet med Forskerakademiet om levering af en række pårøgende-

de opgaver nærmest med henblik på de yngste forskeres start i en forskerkarriere. Dette vil ses i sammenhæng med det faktum, at universiteter kun boder med indtækt, forskerrekruiteringsplanen, læseplaner, På kort sigt medfører dette faktisk en faglig komplicitet, og på lang sigt medfører det en yderligere skævhed i allokeringerne af forskere, men ved fakultetets institutter i løbet af kort tid vil sandsynligvis ordnet ansatte være midlertidige, sandsynligvis til at være skrive. Der er ganske vist tradition for, at dykket af humanister kan blive bedre forskere, men de og bevare kreativitet og evne til nytænkning ikke med i pensionsstaten, men for at fakultet skal kunne fungere også i det næste årtusind er det nødvendigt med tilførsel af nye talenter. Dette sker kun i begrænset omfang, gennem forskerrekruiteringsplanen, men fakultet arbejder meget grundigt med at sikre adfærdsmæssige og lektorer efter de faglige behov og frelse, tion til de krav, der stilles til humanistisk forskning fra samfundets side. De stadigt ændrede forhold i den moderne industrialiserede verden stiller betydelige krav også til humanistiske forskere, der hele tiden må afveje aktuelle krav over for den grundforskning, der til stadighed må skabes for at forskningsmiljøerne ikke skal tørre ind. Derfor foregår der til stadighed en række overvejelser vedrørende vægtningen af de traditionelle forskningsrammer over for nydannelse med henblik på at nå til den bedst mulige, men ingenlunde ideelle, anvendelse af de ressourcer, der er til rådighed.

Jørgen Skifte Jensen