

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 kommunitets- og auditoriebygning ved Nørregade, og undervisningen blev genoptaget i 1744. Fra 1736 havde kirurgen Simon Crüger, udgået fra bartskrærfaget, 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 Tietgen'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, 20½ 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 Institutet (Peter Ludvig Panum, 1820-1885, professor i fysiologi og komparativ anatomi ved Københavns Universitet i 1864-1885). I takt med færdiggørelsen blev bygningen taget i brug, og De medicinsk-anatomiske Institutter A, B og C, Antropologisk Laboratorium og Fællesafdelingen flyttede ind i årene 1980 til 1983. De anatomiske institutter blev herved etableret i moderne og velegnede forskningslaboratorier og undervisningslokaler.

I forbindelse med overflytningen har institutterne endvidere fået mulighed for at forny nedslidt undervisnings- og forskningsapparatur. 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 indefrysning af ledigblevne stillinger har institutterne ikke kunnet nyansætte én eneste yngre forsker siden 1975. Den helt manglende tilgang af yngre forskere er stærkt foruroligende og er et truende problem for de medicinsk-anatomiske institutters fremtid og for fagområdets fortsatte virke til gavn for dansk lægevidenskab og lægeuddannelse.

De medicinsk-anatomiske Institutter består af en Fællesafdeling og 3 sideordnede institutter betegnet Medicinsk-anatomisk Institut A hhv. B og C, hver med sin bestyrer og stab med egne bevillinger. Siden januar 1986 er Antropologisk Laboratorium et laboratorium under Medicinsk-anatomisk Institut B. Institutterne og Fællesafdelingen har lokaler på Panum Institutet.

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) bygningsmæs-

sige forhold, dog undtaget indretning og anvendelse af lokaler, 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 1988 var: Lektor, cand.med. Poul Erik Høyer, institut A, lektor, cand.med. Steen Seier-Poulsen, institut B, lektor, cand.med. Hanne Mikkelsen, institut C, laboratoriebetjent Leif Hildebrandt, histolaborant Ulla Hjortenborg, histolaborant Sussi Forchhammer.

Stillinger under fællesafdelingen:

2 assistenter, 1 ekstern lektor i røntgenanatomi, 1 overassistent, 2 laboranter (heraf 1 deltids), 1 fotograf (deltids), 1 laboratoriebetjentformand og 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:

Forårssemestret:

6 instruktører med embedseksamen.

4 studenterinstruktører.

Efterårssemestret:

4 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.

Poul Erik Høyer

1. Medicinsk-anatomisk Institut A

Stab:

VIP. Antal årsværk: 11.

Lektorer: K. Borum (afg. ved døden 17.10.88), M. H. Claesson, C. Garbarsch, P. E. Høyer, M. E. Matthiesen, K. Møllgård, C. Röpke, B. van Deurs, F. von Bülow.

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

Kandidatstipendiater: M. Stagaard, L. Kayser.
 Scholarshipstipendiater: S. H. Hansen, T. Moos, O. Terkelsen, L. Ryde Pedersen.
 Specialestuderende: V. Voss-Jensen, H. Mathiesen, N. Quirin Hansen.

TAP: Antal årsværk: 9,25.

H. Algreen-Ussing, Y. Balslev, B. Iversen (orlov, fratrådt 1.10.88), K. Krogh, P. Jensen, B. Lauritzen (orlov, fratrådt 1.7.88), I. Madsen, B. Olsen, K. Ottosen, K. Pedersen, A. M. Rulykke.

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, immunocytokemi og kvantitativ enzymcytokemi. Instituttets personale er grupperet i laboratorier omkring fælles forskningsinteresser, men da disse ofte er sammenfaldende for forskellige grupper, er grænserne mellem laboratorierne flydende. Instituttets enkelte forskningsområder er omtalt nedenfor.

1. Cellulær immunologi

1.1 Klasse I, MHC molekylnes betydning for celleaktivering

En række helt nye undersøgelser tyder på, at optimal aktivering af T cellen via dennes specifikke receptor for antigen (TCR) forudsætter, at denne associerer sig med et ud af flere såkaldte adhæsionsmolekyler (CD4, CD8, LFA-3). Disse TCR-associeringsundersøgelser har nu også inddraget MHC klasse I molekylerne, hvis ekspression på T celle overfladen, vi har fundet af afgørende betydning for disse cellers specifikke aktivering. Vi måler aktiveringssignalerne som: a) stigning i intracellulær calcium, b) interleukinsekretion, c) interleukin-2 receptorekspression, d) celleproliferation og e) serinesterase produktion. Vi har fundet, at alle disse aktiveringsparametre ændrer sig i MHC klasse I negative T cellevarianter, når disse forsøges specifikt aktiveret med antistof rettet mod TCR. Krydsbindingsstudier med antistoffer rettet mod MHC klasse I og TCR molekylerne tyder på, at disse molekyler er funktionelt koblede i aktiverede celler.

Vores biokemiske undersøgelser sigter mod, at præcipitere bio-mærket TCR fra T celle overfladen efter kemisk krydsbinding af cellens overfaldemolekyler. Disse undersøgelser vil vise, om den ovennævnte funk-

tionelle kobling mellem TCR og klasse I molekylerne kan skyldes en strukturel sammenhæng mellem disse molekyler (M.H. Claesson, M.H. Nissen, A. Pedersen i samarbejde med S. Dissing, Institut for almen Fysiologi og Biofysik).

1.2 Klasse I, MHC molekylnes betydning for veto-suppression

Disse undersøgelser (se tidl. årbøger) fortsætter og har i 1988 resulteret i tre publikationer (M. H. Claesson, M. H. Nissen, A. Pedersen i samarbejde med S. Dissing, Institut for almen Fysiologi og Biofysik).

1.3 Interaktionen mellem β_2 mikroglobulin og C1q komplement komponenten

Proteinet β_2 mikroglobulin bliver ved spaltning med komplement C1 biologisk aktivt. Vi har vist, at det er C1s komplement komponenten, der spalter proteinet. I litteraturen er det tidligere beskrevet, at β_2 mikroglobulin har affinitet for C1q komplement komponenten, som udgør den centrale del i C1 komplement komplekset. Denne komponent har dog ingen proteolytisk aktivitet. Det er derfor tænkeligt, at β_2 mikroglobulins binding til C1q komplement bringer proteinet i associering med C1s komplement komponenten, som så kan omdanne β_2 mikroglobulin til en biologisk aktiv form. Undersøgelserne har til formål at fastlægge det 'motiv' i β_2 mikroglobulin og i C1q komplement komponenten, det associerer (V. Voss-Jensen, J. Tranum-Jensen, M. Holst Nissen).

1.4 Struktur af β_2 mikroglobulin dannet ved proteolytisk spaltning med C1s komplement komponenten

β_2 mikroglobulin spaltes af enzymet C1s komplement komponenten C² terminalt til Lysin-58 resten med efterfølgende deletion af Lysin-58 grundet en carboxypeptidase B-lignende aktivitet tilstede i komplement præparationen. Da disse kan modulere et allogent eller lektin induceret cellulært respons, er det formålet at afklare, om der findes en receptor for de kløvede former. β_2 mikroglobulin derivaterne ændrer sig afgørende, bedømt ud fra circular dichroisme analyser, efter kløvning i forhold til det native protein. Derfor ønskes ændringerne i den sekundære struktur samt bestemmelse af den 3-dimensionale struktur af disse former, nærmere undersøgt (M. Holst Nissen, V. Voss-Jensen, S. Melberg, J. Findlay).

1.5 Biologisk funktion af β_2 mikroglobulin dannet ved proteolytisk spaltning med C1s komplement komponenten

Proteinet β_2 mikroglobulin er associeret til og udgør en del af vævstypeproteinet HLA-ABC. Gennem laboratoriets egne resultater har det vist sig, at β_2 mikroglobulin og proteolytiske derivater heraf er biologisk aktive. I forskellige bioassays undersøges proteinets specifikke funktion med henblik på en nøjere kortlægning af

de funktionelle mekanismer hvorved β_2 mikroglobulin virker (T. Tscherning, M. Helweg Claesson, M. Holst Nissen).

1.6 T-celle differentiering i thymus

Undersøgelser af modne T cellers proliferative evne bl.a. målt ved T-celle kolonidannelse i methylcellulose (se tidl. årbøger) har været koncentreret omkring de tidligste T-celle forstadier i thymus, da denne population formentlig er den, der via interaktion med thymustromaet – specielt thymusepithelcellerne – modnes til funktionelle T-celler (C. Röpke).

1.7 Dyrkning af thymusepithel i serumfrit medium

Samvirke mellem thymusepithel og umodne T-celler af betydning for den funktionelle modning af T-celler i thymus. For at få indsigt i betingelserne for denne modning ønskes samvirket mellem T-celle forstadier og epithelceller undersøgt in vitro. Vi har udviklet en dyrkningsmetode for thymusepithel i serumfrit medium. Kun i et sådant medium kan opnås veldefinerede betingelser for epithelcelle-T-celle forstadie interaktion. Tidligere metodologiske undersøgelser er fortsat og mediet synes nu optimeret således, at en brugbar og reproducerbar kulturmetode for muse thymusepithel er opnået. De dyrkede celler er blevet karakteriseret histokemisk og elektronmikroskopisk (C. Röpke i samarbejde med O. W. Petersen og B. van Deurs).

1.7 Diabetes mellitus immunologi

Fordeling af blodlymfocytpopulationer fra sukkersygepatienter undersøges fortsat, i det der suppleres med undersøgelser af diabetespatogenesen i forsøgsdyrmodeller (C. Röpke i samarbejde med K. Buchard, Bartholin Institut, Kommunehospitalet, København, m.fl.).

2. Dyrkning og karakterisering af humant brystepithel

Vi undersøger fortsat effekten af vækstfaktorer på mammaepithelcellers vækst og differentiering. Speciel vægt lægges på rendyrkning og karakterisering af myoepithelceller. myoepithelcellens differentierede egenskaber kommer hyppigst ikke til udtryk i invasive mammacarcinomer. Extendede kulturer søges etableret af normalt mammaepithel under serum-fri dyrkningsbetingelser herunder dyrkning på semipermeable filtre. Desuden arbejder vi med at definere kriterier for en diskrimination i kultur mellem differentierede myoepithelceller og glatte muskelceller. Vi undersøger endvidere mulighederne for etablering af nye mammacarcinomcellelinier fra primære mammacancer (O. W. Petersen og B. van Deurs i samarbejde med P. Briand, Kræftens Bekæmpelse, Fibiger Institut).

3. Endocytose og intracellulær transport af proteiner i epithelceller

Vi undersøger fortsat endocytose og intracellulær pro-

teintransport og -sortering i en række dyrkede (epithel)celler ved hjælp af kombinerede lys- og elektronmikroskopiske og biokemiske metoder (jvf. tidligere årbøger). Speciel interesse knytter sig p.t. til proteiners binding til receptorer på celleoverfladen og selve internalisationsprocessen, samt til forbindelsen mellem cellens endocytoseapparat og proteinsynteseapparat. Endvidere lægger vi særlig vægt på binding, optagelse, intracellulær transport og cytotoxisk effekt (hæmning af cellens proteinsyntese) af en række toksiske proteiner (ricin, shigella toksin m.fl.) med henblik på terapeutisk udnyttelse af kendskabet til endocytose. Vi tilstræber endvidere at optimere vores celledyrkningsmodel for endocytose af toksiner og andre proteiner ved at dyrke epithelceller på permeable filtre, hvorved cellerne i højere grad udtrykker differentierede egenskaber, end hvis de dyrkes på impermeable (faste) substrater (B. van Deurs og O. W. Petersen i samarbejde med K. Sandvig og S. Olsnes, Institut for Kræftforskning, Det norske Radiumhospital, Oslo).

4. Embryologi og neurobiologi. Den normale og ikke-normale hjerneudvikling

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.

4.1 Embryonale cellers differentiering og vækst er afhængig af både interne (genetiske) og eksterne faktorer. Ved hjælp af præembryoner (fra mus), der udgør et simpelt manipulerbart system, er det muligt at undersøge vækstfaktorer (bl.a. fetuin og transferrin) og embryonale 'compartments' betydning for cellers differentiering. Formålet med dette in vitro projekt er at undersøge basale differentieringsmekanismer samt de udviklingsmæssige forhold, der går forud for og leder frem til dannelsen af hjerneanlægget (neuroektodermen) (O. Terkelsen, Y. Balslev, F. v. Bülow, K. Møllgård).

4.2 Nerve- og gliacellers normale udvikling fra det enlagede, flættede neuroepithel (neuroektodermen) undersøges i humane embryoner og fostre. Sammenlignende undersøgelser foretages i får, kænguru, mus, rotte og pungrotte med henblik på at finde de bedst egnede forsøgsdyr til de planlagte eksperimenter. Cel-lepopulationers udviklingsmønstre søges kortlagt med immunocytochemisk påvisning af en lang række markør- og plasmaproteiner. Specielt undersøges udviklingen af radiale gliaceller og deres rolle som »guidelines« for migrerende unge neuroner. De forskellige celletyper i de områder i menneskefosterhjernens, som kan tænkes anvendt til »transplantation« kortlæg-

ges og analyseres for produktion af plamaprotein/vækstfaktorer (M. Stagaard, K. Møllgård).

4.3 Hjernebarriere-systemer, vækstfaktorer og plamaproteiner. Vi har vist at hjernebarrieresystemerne er komplekse og veludviklede allerede i den tidlige fosterudvikling; bl.a. er de tætte for plamaproteiner. En CSF-hjernebarriere er baggrund for, at ventrikelsystemet fungerer som et særligt 'compartment' på et meget tidligt tidspunkt i hjerneudviklingen. Disse strukturelle forhold bevirker at makromolekylære faktorer, der har betydning for vækst og differentiering kun kan virke på celler indenfor et givet kompartment. Vi har vist at plamaproteiner, hvoraf nogle (bl.a. fetuin, transferrin) kendes som vækstfaktorer, produceres intracerebralt i den tidlige fosterudvikling. I egnede forsøgsdyr undersøges hvorledes plamaproteiner eller plamaproteinlignende stoffer fordeles, dels extracellulært til de forskellige 'compartments', dels intracellulært. Forsøg på at eftervise den specifikke funktion af plamaproteinerne involverer injektion i de forskellige 'compartments' af de enkelte plamaproteiner eller af antistoffer rettet mod disse, samt af hybridomceller, der producerer monoklonale antistoffer rettet mod plamaproteinerne. Tilstedeværelse af visse plamaproteiner i afsnit af medulla spinalis og i forskellige hjerne nervekerner kan, især i voksne dyr, skyldes retrograd axonal transport i perifere nerver. Med in situ hybridisering og nye elektronmikroskopiske teknikker undersøges forholdet mellem optagelse og produktion af plamaproteiner i CNS (Y. Balslev, T. Moos, M. Stagaard, K. Møllgård i samarbejde med N.R. Saunders, Southampton og H. Soreq, Hebrew University, Jerusalem).

4.4 Den ikke-normale hjerneudvikling («Two-hit» hypotesen). Etiologien til mange sygdomme i centralnervesystemet omfatter sandsynligvis både interne (genetiske) og eksterne faktorer. Det antages, at mange eksterne faktorer (f.eks. virusinfektioner, stråling, tungmetaller) har særlig stor skadevirkning tidligt i hjerneudviklingen, især i forbindelse med proliferation og migration af nerveceller. I et pilotprojekt »Developmental neurobiology and schizophrenia« undersøges hjerneudviklingen i andet trimester. Hjerner fra fostre i højrisikogrupper for at udvikle skizofreni (moder og fader har erkendt skizofreni selv eller i nærmeste familie) sammenlignes med hjerner fra fostre uden kendt familær disposition for skizofreni med henblik på nerve- og gliacelledifferentiering, migrationsmønstre, og fordeling af plamaproteiner/vækstfaktorer (pilotprojekt godkendt af central etisk komité) (K. Møllgård, M. Stagaard i samarbejde med S. Mednick, University of Southern California, og E. Jones, University of California, Irvine).

4.5 Ethiske problemer i forbindelse med medicinsk og eksperimentel embryologi.

De videnskabelige 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 fortsat belyst i et tværfagligt samarbejde med etikere, filosoffer, jurister og politikere (K. Møllgård, M. Stagaard, B. Pakkenberg, P. Sohl, P. Kemp m.fl.).

5.1 Studier over granulationsvæv

5.1.1 Der foretages en sammenligning af morfometriske og biokemiske bestemmelser af kollagenindholdet i viscose-cellulose svampe implanterede på rotter (L. Ryde Petersen, C. Garbarsch, K. Hørslev, I. Lorenzen).

5.1.2 Der fortsættes med at undersøge farmakas indvirkning på granulationsvæv i viscose-cellulose svampe (L. Torbjørn Jensen, Charly Garbarsch, Ib Lorenzen).

5.2 Karstudier

5.2.1 Der undersøges hvorledes endotelceller reagerer overfor akutte blodtryksstigninger. Studierne er kvantitative og foretages på basis af elektronmikroskopi (Niels Thorball, Charly Garbarsch, Jørgen Tranum-Jensen).

5.2.2 På basis af ballondilaterede kaninhalspulsårer foretages immuncytokemiske undersøgelser af helingsprocesserne i karvæggen (L. Herluf Rasmussen, J. Chemnitz, C. Garbarsch, B. Collatz Christensen).

6.1 Metabolisme af glucose i gonaderne fra føtale mus

Andre har tidligere vist, at metabolismen af glucose i ovarier fra nyfødte hamstere nedsættes med en faktor 10, når ovariets kønsceller går i meiose. Man konkluderede, at denne ændring havde noget at gøre med meiosens start.

Vi har undersøgt musegonaders nedbrydning af ^{14}C -glucose in vitro. Vi har også kunnet vise en nedsættelse svarende til en faktor 10, når kønscellerne i ovariet går i meiose. Et markant fald blev imidlertid også fundet i testiklen. Da meiosen foregår på vidt forskellige tidspunkter hos de to køn, synes den metaboliske ændring derfor ikke at være relateret til meiosens start, men snarere til gonadernes kønsdifferentiering. Endvidere viste vi, at testiklens glucosemetabolisme under hele differentieringsprocessen er signifikant lavere end ovariets. Parallele undersøgelser på tarmvæv viste hverken et fald eller en kønsforskel.

Vi søger nu at klarlægge årsagen til denne drastiske metaboliske ændring i gonaderne under kønsdifferentieringen (P. E. Høyer i samarbejde med A. G. Byskov og T. Roed, Reproduktionsbiologisk Lab. II, Rigshospitalet).

6.2 Kvantitative cytokemiske studier af det intermediære stofskifte i thyroideaceller

In vitro undersøgelser har vist at cytokiner har en hæmmende effekt på humane thyroideaceller i sekundær kultur samt på en kontinuert voksende delvis differentieret cellelinie (FRTL-5) fra rottens skjoldbruskkirtel. Vi undersøger nu disse celletypers intermediære stofskifte med udgangspunkt i thyreoglobulins omsætning. Der udføres kvantitativ cytokemisk bestemmelse af en række enzyms aktivitet samt immuncytokemisk påvisning af thyreoglobulin før og efter stimulation med thyreotropin. Endvidere undersøges på hvilken måde cytokinerne IL-1 β , TNF- α og g-IFN indvirker på de undersøgte enzymer (L. Kayser og P. E. Høyer i samarbejde med H. Pejrild, Å. Krogh Rasmussen, K. Bech, U. Feldt-Rasmussen, Medicinsk-endokrinologisk afd. E, Frederiksberg Hospital, samt K. Bendtzen, Medicinsk-immunologisk Lab., Rigshospitalet).

6.3 Kvantitativ cytokemisk påvisning af nukleinsyrer

Vi har i tidligere arbejder optimeret en metode til samtidig påvisning af DNA og RNA i vævssnit og celtekulturer. Vi har bl.a. fundet, at simultan farvning med Methyl Green og pyronin Y giver det bedste resultat. Ved hjælp af billedanalyse har vi endvidere påvist en udtalt positiv korrelation mellem Feulgen farvning og Methyl Green farvning af kerner. Ved hjælp af billedanalyse undersøges det nu, hvilken sammenhæng der er mellem bindingen af Pyronin og indholdet af RNA (P. E. Høyer i samarbejde med H. Lyon, Hvidovre Hospital og E. Schulte, University of Freiburg).

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 levervæv fra gravide minipigs og deres half-term fostre er påbegyndt en bearbejdning af et materiale vedrørende æthanols virkning efter en længerevarende indgift, der svarer til perioden fra begyndelsen af 2^o 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 Elektronmikroskopisk evaluering af den zonespecifikke celledestruktion ved digitoninperfusion af rottelever

Der foretages en undersøgelse over de strukturelle ændringer af levervæv, der induceres ved digitoninperfusion som led i et studie over den metaboliske zonation i leveren (M. E. Matthiessen i samarbejde med B. Quostorff, Biokemisk Institut A og P. Rømert, Medicinsk-anatomisk Institut C).

Særlige hverv:

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

K. Møllgård er dekan for Det lægevidenskabelige Fakultet og medlem af Det faglige Landsudvalg for Sundhedsuddannelserne.

B. van Deurs er medlem af Det lægevidenskabelige Fakultets stipendieudvalg; medlem af bestyrelsen for Weimanns Legat samt formand for bestyrelsen i Biologisk Selskab.

Rejser:

O. W. Petersen har deltaget i kongres med foredrag i Washington D.C., USA.

B. van Deurs har efter invitation holdt foredrag i The Hungarian Academy of Sciences; ved Skandinavisk Forening for Elektronmikroskopi's årsmøde SCAND-DEM; ved The Gulbenkian Institute of Science, Lab. Cell Biology, Oeiras, Portugal (samt medarrangør, International Workshop on »Current Problems in Endocytosis«); ved Institute of Histology and embryology, university medical Center, Geneva. Endvidere kongresdeltagelse m. foredrag i Washington, USA samt en uges studieophold i Oslo.

Redaktionsvirksomhed:

B. van Deurs er medredaktør af Journal of submicroscopic Cytology and Pathology.

K. Møllgård er medredaktør af Journal of Neurocytology.

Publikationer:

Byskov, A.G., Høyer, P.E.: Embryology of Mammalian Gonads and Ducts. The Physiology of Reproduction, E.Knobel, J. Neill (eds), s. 265-302, New York 1988.

Celis, A., Madsen, P., Nielsen, H.V., Rasmussen, H.H., Thiessen, H., Lauridsen, J.B., Deurs, B.v., Celis, J.E.: Human proteins IEFs 58 and 57a are associated with the Golgi apparatus. FEBS Letters, Federation of European Biochemical Societies 227, s. 14-20, Holland 1988.

Claesson, M.H., Sørensen, L.P., Malte, L.: Studies of the MHC class I molecules of veto active and veto-inactive lectin-stimulated spleen cell populations. APMIS 96, s. 618-26, København 1988.

—: Suppression by APC. The Tolerance Workshop. Proc. EMBO Workshop on Tolerance Vol. II, P. Matzinger, M. Flajnak, D. Hemazee, H.-G. Rammensee, T. Rolink, G. Stockinger, L. Hicklin (eds), s. 153-58, Basel, Schweiz 1987.

—: Veto cell H-2 antigens: veto cell activity is restricted by determinants encoded by K,D, and I MHC regions. Cellular Immunology 109, s. 360-70, USA 1987.

Deurs, B.v., Sandvig, K., Petersen, O.W., Olsnes, S., Simons, K., Griffiths, G.: Estimation of the amount

- of internalized ricin that reaches the trans-Golgi network. *The Journal of Cell Biology* 106, s. 253-67, USA 1988.
- Dziegielewska, K.M., Hinds, L.A., Møllgård, K., Reynolds, M.L., Saunders, N.R.: Blood-brain, blood-cerebrospinal fluid and cerebrospinal fluid-brain barriers in a marsupial (*Macropus Eugenii*) during development. *J. Physiol* 403, s. 367-88, London 1988.
- Egeberg, J., Matthiessen, M.E.: *Indvoldsorganer – Hoved og Hals, Medicinsk anatomi 2. (1. udg.)*. København 1984, 359 s.
- Hørslev-Petersen, K., Kim, K.Y., Pedersen, L.R., Bentsen, K.D., Uldbjerg, N., Oxlund, H., Garbarsch, C., Hahn, E.G., Schuppan, D., Lorenzen, I.: Serum aminoterminal type III procollagen peptide. Relation to biosynthesis of collagen type III in experimentally induced granulation tissue. *APMIS* Vol. 96, s. 793-804, Danmark 1988.
- , Pedersen, L.R., Bentsen, K.D., Brocks, D., Garbarsch, C., Kim, K.Y., Hahn, E.G., Schuppan, D., Lorenzen, I.: Collagen type IV and procollagen type III during granulation tissue formation: a serological, biochemical and morphometrical study on the viscose cellulose sponge rat model. *European Journal of Clinical Investigation* Vol. 18, s. 352-59, Oxford 1988.
- Høyer, P.E.: A quantitative cytochemical study of estradiol 17 β -dehydrogenase in the human term placenta. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry* Vol. 36, No. 7a, s. 875, USA 1988.
- Kemp, T.P., Møllgård, K.: *Imanità nell'embrione. KOS – Rivista di scienza e etica* 38, s. 8-9, Milano, Italien 1988.
- Lyon, H., Schulte, E., Høyer, P.E.: Histological staining with standardized Methyl Green Pyronin Y techniques. An image analysis study. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry* Vol. 36, No. 7a, s. 873, USA 1988.
- Matthiessen, M.E., Egeberg, J.: *Basal Anatomi. (1. udg., 2. oplag)*. København 1986, 93 s.
- , Egeberg, J.: *Medicinsk Embryologi. (1. udg.)*. København 1986, 164 s.
- , Egeberg, J.: *Regionær Anatomi. (4. udg.)*. København 1987, 207 s.
- Matthiessen, M.E., Rømer, P.: Changes of Secretory Ameloblasts in Mini-Pig Fetuses Exposed to Ethanol in vivo. *J. Dent. Res.* 67 (11), s. 1402-04, USA 1988.
- Miller, R.G., Muraoka, S., Claesson, M.H., Reimann, J., Benveniste, P.: The veto phenomenon in T-cell regulation. *Annals of the New York Academy of Science* 532, s. 170-76, USA 1988.
- Møllgård, K., Balslev, Y., Saunders, N.R.: Structural aspects of the blood-brain and blood-csf barriers with respect to endogenous proteins. Peptide and amino acid transport mechanism in the central nervous system, L. Rakic, H. Davson, D. J. Begley, B. V. Zlokovic (eds.), s. 93-101, London, Belgrade 1988.
- , Dziegielewska, K.M., Saunders, N.R., Zakut, H., Soreq, H.: Synthesis and localization of plasma proteins in the developing human brain. Integrity of the fetal blood-brain barrier to endogenous proteins of hepatic origin. *Developmental Biology* 128, s. 207-21, San Diego, New York, Boston, London 1988.
- , Sohl, P.: Scientific and moral aspects of using human embryos and fetuses in modern biotechnology. The triumph of biotechnologies. The domestication of the human animal, P. Kemp, G. Thill (eds), s. 165-83, Belgien 1988.
- Nap, M., Møllgård, K., Burtin, P., Fleuren, G.J.: Immunohistochemistry of carcinoembryonic antigen in the embryo, fetus and adult. *Tumour Biol* 9, s. 145-53, Schweiz 1988.
- Röpke, C.: Suppression of the number of clonally expanding T cells by CD8+ cells as demonstrated by murine T-cell colony formation. *APMIS* 96, s. 642-48, København 1988.
- Sandvig, K., Olsnes, S., Petersen, O.W., Deurs, B.v.: Inhibition of endocytosis from coated pits by acidification of the cytosol. *Journal of Cellular Biochemistry* 36, s. 73-81, USA 1988.
- , Olsnes, S., Petersen, O.W., Deurs, B.v.: Mechanisms involved in intracellular routing and membrane penetration of protein toxins. *Bacterial Protein Toxins. (Zbl. Bakt. Suppl. 17)*, Fehrenbach et al. (eds), s. 135-142, Stuttgart, New York 1988.

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.

Kandidatstipendiater: J. N. Brink Larsen J. Damsgaard Mikkelsen, L. Raaberg.

Scholarstipendiater: P. Just Larsen, K. Qvortrup.

Introduktionsstipendiat: A. 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. Houliand, U. Rentzmann, J. Schousboe, A. Sparsø.

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsvirksomhed koncentrerer sig i det væsentlige om lokalisation af proteiner og peptider i væv ved hjælp af immunhistokemi, både på lys- og elektronmikroskopisk niveau. Instituttet er, via Morten Møller og Steen Seier Poulsen, 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. Elektronmikroskopiske undersøgelser af slat- og vandtransporterende epitel

Det ultrastrukturelle apparat, der forekommer i salt- og vandtransporterende epitel, er blevet undersøgt. Undersøgelserne har fokuseret på epitelcellernes lumenale og abluminalle cellemembran og et kontinuerligt intracellulært Kanalsystem, der forbinder den lumenale og abluminalle 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 saltproducerende 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 transportepiteler i nyre, tarm, lever og i plexus choroideus i hjernen. Undersøgelserne har således skabt yderligere evidence for, at aktivt salt- og vandtransporterende epitel har et veludviklet intracellulært kanalsystem og indicerer, 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. Qvortrup (J. Rostgaard).

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

Undersøgelserne er udført på rotter, og vi har undersøgt, hvornår under fosterudviklingen ANP-hormonproduktionen indledes og hvornår den er fuldt udviklet. Endvidere pågår undersøgelser af ANP-holdige granula i hjertet under forskellige salt- og vandbelastninger. Undersøgelserne udføres i samarbejde med lektor S. Seier Poulsen og cand.med. M. Dreyer (J. Rostgaard).

3. Metode-kritiske studier af den elektronmikroskopiske præparationsteknik

Undersøgt er effekten af et nyudviklet apparatur til perfusionsfixering af forsøgsdyr, hvor perfusionstrykket 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 elektronmikroskopiske 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 »fixeret« ved en fysisk metode og hurtigt, uden anvendelse af kemiske fiksativer som aldehyder og osmiumtetroxyd. Ved hjælp af det udviklede apparatur er det lykkedes at opnå en »fysisk fixering« af celler på mindre end 0,001 sekund efter, at de fungerede normalt i den levende organisme. En kemisk fixering vil typisk kræve mere end titusinde gange længere tid. Formålet med arbejdet der udføres, er bl.a. at undersøge, om der, i den tid det tager at kemisk fixere, sker strukturelle ændringer i cellerne. (Udført i samarbejde med lektor S. Seier Poulsen (J. Rostgaard)).

4. Neuroanatomisk arbejdsgruppe

Det er karakteristisk for mange funktionelle systemer i dyriske organismer, at de udviser biologiske rytmer. Disse biologiske rytmer kan have faser af forskellig længde, e.g. døgnrytmer, månedsrytmer og årsrytmer. Studier gennem de sidste 10 år har vist, at områder i centralnervesystemet, specielt i mellemhjernen er involverede i genereringen af disse rytmer. Det hidtil mest studerede system er relateret til corpus pineale, en kirtel, som udviser en udpræget 24-timers rytme (circadian rytme) i sin sekretion af hormonet melatonin. Den circadiane rytme i corpus pineale generes fra en kærne kaldet nucleus suprachiasmaticus, som er et slags endogent ur (ofte benævnt med den klassiske tyske betegnelse »Zeitgeber«). Nucleus suprachiasmaticus er en småcellet hypothalamisk kærne, der ligger over synsbanens krydsning, tæt ved midtlinien, nær ved tredje ventrikel. Kærnens ventrale del innerveres af tråde fra retinas opticusganglieceller, der projicerer hertil via nervus opticus. Lys, der rammer retina, vil hæmme hormonsekretionen i corpus pineale via en påvirkning af generatoren for rytmen i den suprachiasmatiske kærne. Vor neuroanatomiske gruppes forskning koncentrerer sig om følgende hovedlinier i relation til ovenstående. Dels studeres ved in vivo neutrontracingteknikker neuroanatomiske forbindelser mellem områder involverede i biologiske rytmer, specielt nucleus suprachiasmaticus, corpus pineale og andre dele af hypothalamus. Endvidere kortlægges ved hjælp af immunhistokemi neurotransmittere i disse systemer. Gruppen er en del af det »Bioteknologiske

Center for Neuropeptider«, og udvikler inden for dette center specifikke antistoffer til brug for disse undersøgelser. Endvidere undersøges nogle af disse peptiders indvirkning på hormonsyntesen i corpus pineale og retina. Ligeledes studeres synsbanens projektioner til hjernen, retinas morfologi, samt neurotransmittere/modulatorer i retina og synsbanens projektioner. Endelig har vi under bioteknologiprogrammet startet in situ hybridisering for evt. at kunne kvantitere døgnvariationer i syntesen af peptiderne.

4.1 Neuroanatomiske forbindelser mellem diencephalon og corpus pineale

Vi har tidligere ved retrograd tracing fra corpus pineale hos gnave vist, at kirtlen modtager en direkte innervation (central innervation) fra hjernen gennem kirtlens stilk. Vi har udbygget disse undersøgelser ved hjælp af traceren phaseolus vulgaris leucoagglutinin (PHA-L). Vi har her kunnet vise, at foruden corpus geniculatum laterale, projicerer dele af det laterale hypothalamiske område også til corpus pineale. Dette sidstnævnte område har hidtil ikke været kendt i forbindelse med genereringen af rytmer i corpus pineale (M. Møller, A. Fink-Jensen, J. D. Mikkelsen).

4.2 Undersøgelser over peptider i corpus pineale

Flere peptider kan ved hjælp af immunhistokemi og radioimmunoassays detekteres i corpus pineale. De fleste peptider er lokaliserede i nervetråde i kirtlen. Vi har således kunnet vise tilstedeværelsen af nervetråde, der udviser positiv reaktion overfor VIP, peptid histidin isoleucin (PHI) og antistoffer rettet mod fragmenter af VIP-promolekylet. Andre grupper har kunnet vise, at pinealocyterne besidder receptorer for VIP og PHI, samt ligeledes vist, at en binding af VIP til disse receptorer giver anledning til en stimulation af hormonsyntesen i corpus pineale. Andre peptider, e.g. somatostatin, er også til stede i corpus pineale, men immunhistokemiske undersøgelser indikerer, at somatostatin kan være lokaliseret i pinealocyterne selv. For at klarlægge dette er vi i gang med in situ hybridiseringsstudier for at undersøge, hvorvidt pinealocyterne besidder mRNA, der koder for prosoma-molekylet. Ved hjælp af immuncytokemi undersøges lokalisationen af peptiderne ligeledes på elektronmikroskopisk niveau (M. Møller, J. D. Mikkelsen, J. M. Olcese, J. Fahrenkrug (Bispebjerg Hospital), J. J. Holst (MFI-C, Panum Inst.), L. Martinet (Paris), S. Webb (Barcelona)).

4.3 Undersøgelser over peptidlokalisering i den humane nucleus suprachiasmaticus

Tilstedeværelsen af nucleus suprachiasmaticus hos mennesker var længe et spørgsmål, der blev diskuteret, idet kernen er vanskelig at identificere i klassiske cresylviolet farvninger foretaget på humant autopsimateriale. Imidlertid har dr. Dick Swaab fra Amster-

dam ved hjælp af antistoffer mod vasopressin kunnet vise tilstedeværelsen af denne kærne i humant materiale. Vi undersøger nu tilstedeværelsen af peptidet, peptid histidin isoleucin (PHI) i denne kærne ved hjælp af immunhistokemi. Materialet fås fra hjernebanken under Amsterdams Brain Research Institute (M. Møller, J. Fahrenkrug, D. Swaab (Amsterdam)).

4.4 Undersøgelser over melatoninsyntesen i retina

Melatonin syntetiseres foruden i corpus pineale også i retina. Funktionen af melatonin i retinas fysiologi er dog stadig ukendt. Vi har undersøgt melatoninsyntesen i retina hos ørkenrotten ved at måle det »rate-limiterende« enzym i melatoninsyntesen, N-acetyltransferase (NAT) (EC 2.3.1.5) i en serie af dyr under en 12:12 timers lysmørke cyklus. Vi har her kunnet vise, at dette hormon, som udviser en kraftig circadian rytme i corpus pineale, også udviser en døgnrytme i retina. Den højeste aktivitet af enzymet kan ses om natten. Denne natøgning kan udslettes ved at udsætte dyrene for 10 minutters lys før kirtlerne udtages til måling (M. Møller, J. M. Olcese).

4.5 Undersøgelser over de serotoninerge raphe kærner hos skildpadden

Hos skildpadden influeres de motoriske forhornscellers elektriske aktivitet af et serotoninergt input til disse celler. Vi har immunhistokemisk kunnet vise, at forhornscellerne er omkredsede af serotoninerge nervetråde med synapseboutons. Ved retrograd neuronal tracing har vi fået indicier for, at hjernestammens raphe system rummer de serotoninerge perikarya, som projicerer til de motoriske forhornsceller. I øjeblikket studeres antallet af serotoninerge nerveceller i disse raphe kærner, samt deres anatomiske udstrækning (O. Kieh, H. Hultborn (Neurofys. Inst., Panum Inst.), M. Møller).

4.6 Undersøgelser over peptiderge nervetråde i extracerebrale hjernekar

Ved hjælp af immunhistokemi undersøges den peptiderge innervation af circulus arteriosus Willisii og dens forgreninger hos rotter og katte. Der er afsluttet en kvantitering af koncentrationen i karrene af nervetråde, der indeholder PHI, VIP, samt fragmenter af VIP-precursor molekylet (E. Zhang (Univ. of Beijing), M. Møller, J. D. Mikkelsen, J. Fahrenkrug (Bispebjerg Hosp.), M. Lauritzen (Rigshosp.)).

4.7 Neuroanatomiske undersøgelser over nucleus suprachiasmaticus

Nucleus suprachiasmaticus (SCN) er en samling af nerveceller beliggende i hypothalamus. Disse celler besidder en speciel »pacemaker« aktivitet, som varierer gennem døgnet, og flere studier har vist, at SCN er essentiel i generering af flere biologiske døgnrytmer, herunder regulationen af corpus pineales produktion

af hormonet melatonin. SCN antages at få en vigtig information om lysmørke cyklus direkte fra retina, men fysiologiske undersøgelser har vist, at andre områder også har væsentlig indflydelse på kærnsens aktivitet. De foretagne neuroanatomiske undersøgelser har haft det sigte at demonstrere andre nerveforbindelser, som kunne antages at være involveret i styringen af circadian aktivitet i SCN.

4.8 Neuroanatomiske projektioner til *nucleus suprachiasmaticus*

Der er foretaget neuronal tracing med PHA-L med det formål at studere nerveforbindelser til *nucleus suprachiasmaticus* (SCN). *Corpus geniculatum laterale*, der er det primære thalamiske målområde for retinalt input, sender en projektion til SCN, der er vist at have betydning for regulationen for døgnrytmeaktiviteten hos hamstre. Ved neuronal tracing med PHA-L er det vist, at de SCN-neuroner, som indeholder vasoaktivt intestinalt peptid (VIP) er det primære målområde for nervefibre fra *corpus geniculatum laterale*. De videre studier vil koncentrere sig om at lokalisere de neuroner i thalamus, som innervierer SCN. Derudover foretages neuronale tracingsundersøgelser fra mesencephalons raphesystem, og fra forskellige hypothalamiske områder til SCN (J. D. Mikkelsen).

4.9 Vasoaktivt intestinalt peptid (VIP) i *hypothalamus* og *circumventrikulære organer*

Foreløbige undersøgelser har vist, at VIP-holdige neuroner i *nucleus suprachiasmaticus* sandsynligvis modtager et direkte input fra *corpus geniculatum laterale* og retina, og de derfor er centralt placeret i styringen af døgnrytmer. VIP-neuronernes forbindelser til andre områder er derfor undersøgt, idet disse forbindelser må formodes at formidle information om lys/mørkecyklus videre til disse områder. Det har specielt været formålet at undersøge, om VIP-holdige forbindelser kunne følges fra SCN til *circumventrikulære organer*, herunder *corpus pineale*. En nøjere undersøgelse af VIP's tilstedeværelse i *hypothalamus*, *circumventrikulære organer* og *adenohypofyse* er gennemført. Konklusionen har været, at VIPerge projektioner fra SCN kunne følges til andre hypothalamiske områder, her spec. nucl. *paraventricularis*, men ikke til *circumventrikulære organer* (J. D. Mikkelsen).

4.10 VIP. Co-lokalisation med andre transmittere

VIP er som andre regulatoriske peptider dannet ved en enzymatisk fraspaltning fra et større forstadium. Dette forstadium, *preproVIP*, indeholder foruden VIP et andet regulatorisk peptid, peptid histidin isoleucin (PHI). Isolering af sekretoriske granula fra det perifere nervesystem på marsvin er foretaget ved ultracentrifugering. Det er ved koncentrationsmåling vist, at VIP og PHI var indeholdt i samme type sekretoriske granula, som indikation for at VIP og PHI fri-

sættes samtidig og antages at indgå i samme fysiologiske funktioner (J. D. Mikkelsen i samarbejde med D. Agoston, Lab. of Cell Biology, NIH, U.S.A., V. P. Whittaker, Dept. Neurochem., Göttingen, Vesttyskland, J. Fahrenkrug, klin.-kem. afd., Bispebjerg Hosp.). Derudover undersøges ved immunhistokemiske teknikker om VIP er co-lokaliseret med klassiske transmittere i centralnervesystemet. Der fokuseres på mulig co-lokalisation med acetylcholin, noradrenalin og dopamin (J. D. Mikkelsen i samarbejde med M. Geoffroy, Forskningslaboratoriet, Sct. Hans Hosp., J. Arnt, Lundbeck A/S, H. Groenewegen, Vrije Universiteit, Amsterdam).

4.11 Receptorer og funktion af regulatoriske peptider i *hypothalamus* og *hypofyse*

Det er demonstreret, at VIP ud fra et anatomisk synspunkt er et hypothalamisk peptid, der kan influere på adenohypofysens sekretion. VIP og substans P stimulerer begge prolaktinsekretionen fra adenohypofysen. Gennem immunhistokemiske studier har vi sandsynliggjort, at substans P ligesom VIP kan frigøres til de portale blodkar, der forbinder adenohypofysen med *hypothalamus*. Efterfølgende receptorbindingsstudier med ioderede substans P analoger har vist tilstedeværelsen af et specifikt substans P bindingssted på såvel membranmateriale som cellekulturer fra adenohypofysen. På cellekulturer fra adenohypofysen undersøges nu den cellulære internalisering af dette receptor-ligand kompleks (P. J. Larsen, J. D. Mikkelsen i samarbejde med T. Særmark, Proteinlaboratoriet). Mens VIP stimulerer cyklisk AMP i hypofysen, er second-messenger systemet involveret i substans P's funktion ukendt. Preliminære undersøgelser har kunnet vise, at substans P stimulerer aktiviteten af phospholipase C. De videre undersøgelser vil omfatte arbejde med eventuel potentiering af VIP og substans P over phosphoinositolsystemet (J. D. Mikkelsen, P. J. Larsen i samarbejde med S. Mau og T. Særmark).

4.12 Anterograd tracing med PHA-L i kombination med immunhistokemi

Anterograd tracing med *phaseolus vulgaris* leucoagglutinin (PHA-L) har vist sig at være en meget velegnet anterograd tracer (se Årbog 1987). Ved dobbelt immunhistokemiske teknikker er det nu formålet på lysmikroskopisk niveau at kombinere PHA-L-tracing med demonstration af en endogen transmitter. Metoden bygger på en immunhistokemisk dobbeltreaktion på samme hjernesnit med to forskellige farvemærker. Der er eksperimenteret med kombinationer af forskellige non-fluorecerende kromagener, henholdsvis diaminobenzidin og glucoseoxidase (J. D. Mikkelsen, P. J. Larsen i samarbejde med F. Wouterlood og H. Groenewegen, Vrije Universiteit, Amsterdam).

4.13 Immunhistokemi på humant hjernevæv

Forbedringen af den immunhistokemiske metode gennem de seneste år har øget interessen for at forsøge teknikkerne på humane hjernesnit. På operationsbiopsier eller sektionsmateriale foretages en analyse af optimale immationsfixeringsprocedurer til visualisering af neuropeptider ved immunhistokemi. Resultaterne indtil nu tyder på, at det er muligt at foretage immunhistokemiske analyser på humant hjernevæv for enkelte neuropeptider, hvilket rummer muligheder for post mortem undersøgelser af neurologiske sygdomme (M. Blinkenberg i samarbejde med J. D. Mikkelsen og M. Møller).

4.14 Produktion og karakterisering af antistoffer

Til demonstration af to transmittere på samme snit er det en stor fordel at have antistoffer fra to forskellige species til sin rådighed. Vi er derfor gået ind i produktion af antisera mod NPY på ged (J. D. Mikkelsen i samarbejde med T. W. Scharztz, molekylært endokrinologisk lab., Rigshospitalet) og mod VIP på marsvin (J. D. Mikkelsen i samarbejde med J. Fahrenkrug, klin.-kem. afd., Bispebjerg Hospital). Præliminære undersøgelser har vist, at dobbeltreaktioner kan foretages med disse antistoffer. Mange neuropeptider udviser homologe sekvenser, hvorfor en eksakt karakterisering af neuropeptidernes antigene sites er absolut nødvendig forud for immunhistokemiske undersøgelser. Gennem immunoblotting- og immunhistokemiske teknikker har vi karakteriseret antistoffer rejst mod gastrin releasing peptid (GRP). Det har ved disse analyser kunnet udledes, at GRP-celler er indeholdt i store dele af basalgangliesystemet (P. J. Larsen, J. D. Mikkelsen).

4.15 Undersøgelser over retinale neurotransmittere- og modulatorer

Gennem de senere år har der samlet sig større interesse omkring indholdet af transmittere og modulatorer i retina. Retinale studier kan således i vid udstrækning tjene som modelstudier for hjernen. Dette skyldes, at den retinale morfologi er velkendt og karakteriseret med sin klare og distinkte laminære struktur. Dernæst indeholder retina et begrænset antal celletyper, hvor lokaliseringen af perikarya og mønstret i dendrittræets forgrening er velkendt. Ydermere har ultrastrukturelle studier demonstreret cellernes synaptiske organisation og indbyrdes relationer. Elektrofysiologiske undersøgelser efter lysstimulation har vist responset for de enkelte retinale celler og for retina som helhed. Desuden er retina let tilgængelig for biologisk manipulation og kan således anvendes in vivo såvel som in vitro med henblik på farmakologiske, fysiologiske og biokemiske studier. Det er med baggrund i disse faktorer, at udviklingen og forfiningen af de immunhistokemiske teknikker kommer som et væsentligt bidrag til yderligere forståelse af cellernes funktionelle rolle i forbin-

delse med de neuronale processer. I laboratoriet har vi derfor gennem det seneste år arbejdet med henblik på at beskrive indholdet af retinale transmittere og modulatorer hos gnave.

4.16 Undersøgelser over somatostatin i retina

Ved at anvende den såkaldte »whole-mount-teknik«, hvor retina adskilles fra det øvrige væv i øjet, er det muligt at inkubere retina in toto. Der er således skabt grundlag for cellekvantitering i den enkelte retina, samtidig med at man kan visualisere cellernes indbyrdes lokalisation. Vi har kortlagt rottens retinale celleindhold af somatostatin ved hjælp af specifikke antistoffer rettet mod såvel promolekylet som mod selve somatostatin'et. Desuden har vi bestemt mængderne af disse peptider i retina ved hjælp af radioimmunoassay (J. N. B. Larsen, M. Møller i samarbejde med J. J. Holst, MFI-C, Panum Inst.).

4.17 Undersøgelser over dopamin i retina

Med henblik på kvantitering og anatomisk lokalisering af neurotransmitteren dopamin har vi foretaget immunhistokemiske undersøgelser af gerbilens retina. Dels er der anvendt antistoffer mod Tyrosin Hydroxylase (TH), som er det hastighedsbegrænsende enzym i dannelsen af dopamin, dels mod dopamin selv. De foreløbige resultater tyder på, at der hos ørkenrotten er ca. 1.000 (+/- 10 %) celler placeret med deres perikarya i det indre nukleære lag og udløbere gående, såvel horisontalt som vertikalt i retina med hovedvægten på den horisontale distribution. Forsøg med henholdsvis dopamin-betahydroxylase (DBH) og Phenylethanolamine-N-methyltransferase (PNMT) har i første omgang været negative, tydende på at de retinale cellers indhold af, såvel noradrenalin som adrenalin er beskedent, eller slet ikke til stede. Ved disse forsøg er der ligeledes anvendt whole-mount-teknik (J. N. B. Larsen, J. Olcese).

4.18 Anterograd tracing i synsbanen hos ørkenrotten

Med ørkenrotten som hovedforsøgsdyr har laboratoriet gennem de senere år interesseret sig for at beskrive de overordnede neurohormonale strukturer i hypothalamus. Lys optaget via retina vides at en direkte indvirkning på neurohormonale forhold, og specielt er det vist, at den retinohypothalamiske bane med direkte innervation af nucleus suprachiasmaticus influerer på produktionen af hormonet melatonin i corpus pineale. Selv om nucleus suprachiasmaticus synes at være den overordnede generator af flere biologiske rytmer, tyder flere studier på, at også andre kærnekomplekser i hypothalamus besidder væsentlige funktioner i det samlede biologiske ur. Vore tidligere studier med in vivo tracing i synsbanen hos ørkenrotten med Horseradish Peroxidase (HRP) er nu bekræftet ved anvendelsen af den specifikke anterograde tracer Phaseolus vulgaris (PHA-L). Med denne tracer er der skabt mu-

lighed for en nøjere beskrivelse af de enkelte cellers terminalområde. Vi undersøger derfor, om synsbanen skulle projicere direkte til andre hypothalamiske områder (J. N. B. Larsen, J. D. Mikkelsen, M. Møller).

4.19 Innervationen af de extraoculære muskler

De fleste motoriske kranienervkerner besidder ipsi- og contralateral perifer innervation, således også de motoriske øjenmuskler. Med de nye retrograde in vivo neurontracingmetoder er der skabt mulighed for at kortlægge, hvilke neuroner i kærnerne, der projicerer, dels ipsi- dels contralateralt. N. oculomotorius er den væsentligste nerve for innervation af de extraoculære muskler, den udspringer fra sin kerne i mesencephalon., Nucleus oculomotorius. Nerven innervierer mm. rectus sup., med., inf., samt m. obliquus inf. Med henblik på en nærmere morfologisk og anatomisk beskrivelse af ipsi- og contralateral innervation af de enkelte extraoculære muskler har vi, ved hjælp af Horseradish peroxidase (HRP) foretaget injektioner og applicering af tracerkrystaller på de extraoculære muskler hos rotten med henblik på retrograd mærkning af de enkelte kerneafsnit i oculomotorius komplekset (J. N. B. Larsen i samarbejde med J. Boberg-Ans, øjenafld., Rigshospitalet).

5. Epidermal Growth Factor (EGF)

Epidermal growth factor hører til den stadigt voksende gruppe af peptider, som er af betydning for cellulær vækst og differentiering. Dets virkning er receptormedieret, og epithelceller i de fleste organsystemer har receptorer for EGF. EGF har en række potente biologiske effekter, men man kender kun i meget ringe omfang den fysiologiske betydning af EGF (S. Seier Poulsen, L. Raaberg).

5.1 Lokalisation og ontogenese af epidermal growth factor

Hos rotter har vi immunhistokemisk og biokemisk vist, at EGF først er til stede i nyre og lunger nogle dage før fødslen. Varierende tid efter fødslen ses EGF endvidere i duodenum og i gld. submandibularis. Hos det humane foster er vi igang med et parallel studie. Vi har undersøgt andentrimester aborter immunhistokemisk. Preliminært kan siges, at EGF hos det humane foster kan ses i de distale nyretubuli fra 15. uge, i Hassals legemer i thymus fra 16. uge, i kirtler i mund og trachea fra 17. uge og i Brunners kirtler i duodenum og i tyndtarmens Paneth celler fra 18. uge. I alle tilfælde kunne EGF ses i decidua celler i placenta.

5.2 EGF i mælk

EGF er påvist i mælk fra både mennesker og flere dyrearter. Vi har oprenset EGF fra rottemælk og vist, at EGF i rottemælk adskiller sig fra EGF i mælk hos andre species, idet der hos rotten er tale om en Big-EGF på ca. 35 kD. Det er vist i visse arbejder, at EGF i mælk

skulle komme fra gld. submandibularis (det organ, der har det højeste EGF indhold). Hos rotten har vi ikke fundet holdepunkter for denne hypotese. EGF fra gld. submaxillaris har formentlig betydning for udviklingen af mamma hos visse species, bl.a. hos mus. Vi har undersøgt forholdene hos rotten og finder ingen effekt på mammaudviklingen af sialoadenectomi.

5.3 Omsætning af EGF hos rotten

I forlængelse af vores undersøgelser af omsætningen af intravenøst indgivet EGF hos rotten, hvor vi har vist, at EGF på få minutter fjernes fra cirkulationen af lever og nyrer, er vi igang med at undersøge, hvordan lever og nyrer håndterer det optagne EGF. Undersøgelserne udføres med ¹²⁵I-EGF, dels ved autoradiografi, og dels ved kvantitering og genfindning af det mærkede peptid. Der er hidtil lavet en del omsætningsarbejder med peroralt indgivet EGF til unger af mus og rotter. Da vi har fundet, at mælke-EGF hos rotten er større end EGF fra gld. submandibularis og fra urin (EGF fra gld. submandibularis er hidtil brugt til de perorale omsætningsstudier), er vi gået igang med at oprense big-EGF fra rottemælk med henblik på at undersøge omsætningen af den naturligt forekomne mælke-EGF.

5.4 Cytoprotektiv effekt af EGF i mave-tarm-kanalen

Der er en del holdepunkter for at EGF i spyt har en beskyttende og sårhelende effekt i mave-tarmkanalen. Mekanismen bag dette fænomen er ikke kendt. Vi er igang med at undersøge dannelsen og opheling af ventrikulær ulcera, samt EGF's rolle i dette.

5.5 EGF og EGF-receptoren i tumorer

Både EGF og EGF-receptoren er overeksprimeret i mange tumorer. Vi er igang med at undersøge EGF og EGF-receptoren i lunge-nyrer og mamma-tumorer. Undersøgelsen udføres ved hjælp af immunhistokemi, autoradiografi, radioimmuno- og radioreceptorassay, samt membranpreparationer.

5.6 Transforming growth factor-α

Transforming growth factor-α (TGF-α) tilhører samme familie af vækstfaktorer som EGF og TGF-β bindes til EGF-receptoren. De hidtidige arbejder tyder på, at TGF-α hovedsageligt dannes i det tidlige svangerskab, mens EGF hovedsageligt findes i sidste del af svangerskabet. Vi har for nylig fået, såvel TGF-α som antistof mod TGF-α. Det er planen, dels at undersøge lokalisering af TGF-α hos fostre, og dels at undersøge den cytoprotektive effekt i mave-tarmkanalen. Arbejdet udføres i samarbejde med E. Nexø, P. Jørgensen, T. Norre Rasmussen, N. Kryger-Baggesen, L. Tolund, S. Brix Christensen og M. Spangsborg Christensen (S. Seier Poulsen, L. Raaberg).

5.7 Cobalamin og dennes bindingsproteiner hos rotten

Som en udløber af vores undersøgelse af rottemælk har

vi undersøgt mængden af cobalamin i rottemælk, samt påvist et cobalaminbindende protein i rottemælk. Denne cobalaminbinder har vi klassificeret som et haptocorrin. Immunhistokemisk finder vi haptocorrin i såvel mammavæv som i talgkirtler på papillen. Arbejdet udføres i samarbejde med E. Nexø og L. Tølund (S. Seier Poulsen, L. Raaberg)

6. Kromosomundersøgelser og organmorfologiske studier

Undersøgelser af dyrekromosomer, spec. af forsøgs-, zoo- og husdyrs kromosomer er videreført, og materialet til fortsatte undersøgelser er nedfrosset. Med støtte fra Statens jordbrugs- og veterinærvidenskabelige Forskningsråd (SJVF) er der i årets løb indkøbt apparatur til oprensning og analyse af DNA. Indledende undersøgelser med oprensning af DNA fra dyresæd er under udførelse. Anvendelsen af husdyr som forsøgsdyrsmateriale i laboratoriet, og spec. af kvæg, der familiemæssigt er kendt i generationer, er fortsat. Erkendelse af en internationalt betragtet ukendt arvelig kvægsygdom, af laboratoriet betegnet Liggekalvesyndromet (Recumbent Calf Syndrome), har medført indsamling af et meget stort materiale til bl.a. histologisk undersøgelse. Liggekalve-syndromet synes at være en bovin form af »The Floppy Baby Syndrome« hos mennesket og formentlig af den type, der betegnes Werdnig-Hoffmanns syndrom. Liggekalvesyndromet er en arvelig nerve-muskel sygdom, hvis kliniske symptomer er muskelsvind og deraf følgende nedsat bevægelighed indtil fuldstændig lammelse. Sygdommen forårsages af død af nervecellerne i rygmargens forreste horn. Følgesygdommene er flere, men først og fremmest er sygdommen ledsaget af lungebetændelse. Liggekalvesyndromet er en særdeles velegnet model for studiet af »The Floppy baby Syndrome«. Efter erkendelsen af sygdommen reagerede Landbrugets kvægorganisationer og Veterinærdirektoratets nyetablerede udvalg for arvelige kvægsygdomme ved at udelukke laboratoriet fra dyrematerialerne, siden genåbnedes der for indsendelserne. Da instituttets kapacitet til histologisk præparation er yderst lille, ansøgte SJVF om midler til bl.a. dette formål, og Forskningsrådet bevilgede kr. 108.966,00 til en omfattende undersøgelse af sygdommen. En sideløbende bakteriologisk og virologisk undersøgelse af dyrematerialerne er udført af Statens veterinære Serumlaboratorium (SVS). De omfattende materialer til histologisk undersøgelse, der er udtaget ved talrige sektioner foretaget af projektlederen, er under oparbejdning. Sygdomsanlægget for Liggekalve-syndromet synes spredt til alle verdens kvægbrugslande (K. M. Hansen).

6.1 En opdatering af dyrematerialerne vedrørende den arvelige nerve-muskel kvægsygdom Weaver-syndromet er fortsat med samme formål som ovenfor skitseret for Liggekalve-syndromets vedkommende. Pro-

jektet støttes fortsat af SJVF. Materialer indsamlet fra Recto-Vaginal-Constriction syndromet hos Jerseykvæg (RVC-syndromet), hvis kliniske symptomer bl.a. er manglende opblokning under fødslen, er ligeledes under oparbejdelse. Dette projekt er også støttet af SJVF. Ved et frugtbart samarbejde med Jersey-racens ledelse er anlægsspredningen for RVC-syndromet standset og forekomsten af kliniske tilfælde af sygdommen ophørt i Danmark på mindre end 3 år. Sygdomsanlæggene for Weaver-syndromet og Liggekalve-syndromet spredtes fortsat. Netop disse forhold har kompliceret opklaringsarbejdet, idet kvægbrugsorganisationerne selv ønsker at styre oplysningerne og informationerne om arvelige kvægsygdomme. Laboratoriets mulighed for at anvende kvæg-dyrematerialer som basismateriale til forskning kan dermed vanskeliggøres i fremtiden (K. M. Hansen).

7. Diabetesforskning

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).

7.1 Morfologiske og histokemiske undersøgelser af sekretionsprocessen i isolerede Langerhanske Øer fra rotter og fra mennesker.

7.2 Undersøgelser af de forandringer, der optræder i cellerne i de Langerhanske Øer i forbindelse med deres isolation og dyrkning uden for organismen.

7.3 Undersøgelser af virkningen af humant interleukin-1 på de hormondannende celler i bugspytkirtlen (J. Egeberg).

Redaktionsvirksomhed:

Morten Møller medredaktør af »Journal of Pineal Research«.

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

J. Rostgaard er medredaktør af »Acta Morphologica Neerlandica-Scandinavica«.

Særlige hverv:

J. N. B. Larsen medlem af bestyrelsen og kasserer i »Foreningen af yngre Oftalmologer«.

J. Rostgaard er medlem af Det lægevidenskabelige Fakultetsråd og Det lægevidenskabelige Fakultets Forskningsudvalg.

S. Seier Poulsen sidder i Det lægevidenskabelige Fakultetsstudienævn, i dettes forretningsudvalg, samt i fagstudienævnet.

Morten Møller medlem af bestyrelsen for »European Pineal Study Group«.

Morten Møller medlem af Scientific Committee for

»5th Colloquium of the European Pineal Study Group«, Guildford 1990.

Morten Møller sekretær i »Dansk Selskab for Neurovidenskab«.

Foredrag og rejser:

Morten Møller har været inviteret foredragsholder og chairman ved symposiet »Melatonin and the Pineal Gland«, 25.-27. juli 1988 i Hong Kong. Morten Møller har 4.-20. maj, 1988, været gæsteforsker på neurofysiologisk afdeling, Max-Planck-Institut für Hirnforschung, Frankfurt a.M. Har samme sted holdt foredrag om corpus pineale.

K. M. Hansen har medvirket ved symposier vedrørende arvelige dyresygdomme afholdt i Veterinærdirektoratet, Biologisk Selskab og flere dyrlægeforeninger.

Gæster:

James Michael Olcese, Ph.D., University of Memphis, har arbejdet med in situ hybridisering af somatostatiner ved Det bioteknologiske Center for Neuropeptider.

Dr. Entan Zhang, University of Beijing har arbejdet med immunhistokemiske undersøgelser af peptider i de extracerebrale kar under Det bioteknologiske Center for Neuropeptider.

Cand.med. Anders Fink-Jensen, Novo Industri A/S, har arbejdet med neuronal tracing fra hypothalamus.

Cand.med. Ole Kiehn, Neurofysiologisk Institut, Københavns Universitet, har arbejdet med kortlægning af raphe kærnerne hos skildpadder.

Publikationer:

Bülow, S., Olsen, P.S., Poulsen, S.S., Kirkegaard, P.: Is Epidermal Growth Factor Involved in Development of Duodenal Polyps in Familial Polyposis Coli? The American Journal of Gastroenterology 83 (4), s. 404-06, USA 1988.

Bendtzen, K., Rasmussen, Å.K., Bech, K., Feldt-Rasmussen, U., Egeberg, J.: Cytokines in autoimmunity. Immunology Today 8, s. 203, Amsterdam 1987.

Bennike, P., Bro-Rasmussen, F.: Dislocation and/or congenital malformation of the shoulder joint. VI European meeting of the Paleopathology Ass. 1986, F. Gomez Bellard, J. A. Sanchez, s. 153-61, Madrid 1988.

Cozzi, B., Møller, M.: Indications for the presence of two populations of serotonin-containing pinealocytes in the pineal complex of the Golden hamster (*Mesocricetus auratus*). An immunohistochemical study. Cell Tissue Res. 252, s. 115-22, Heidelberg 1988.

Egeberg, J., Matthiesen, M.E.: Indvoldsorganer – Hoved og Hals, Medicinsk anatomi 2. (1. udg.). København 1984, 359 s.

–: Feneis' Anatomiske Billedordbog. (2.udg., 2.oplag). (Oversat og bearbejdet af J. Egeberg). København 1986, 451 s.

Gehl, J., Jeppesen, J.L., Poulsen, S.S., Holst, J.J.: The gastric acid secretagogue, GRP (Gastrin Releasing Peptide), and the inhibitor, Oxyntomodulin, do not exert their effect directly on the parietal cell in the rat. Digestion 40, s. 144-52, Schweiz 1988.

Gustavsson, I., Hansen, K.M., et al: Standard karyotype of the domestic pig. Committee for standardized karyotype of the domestic pig. Hereditas 109, s. 151-57, Lund, Sverige 1988.

Hansen, K.M., Krogh, H.V., Møller, J.E., Elleby, F.: Liggekalve-syndromet hos RDM. En ny arvelig kvægsygdom. The Recumbent calf syndrome in red Danish Milkbreed – A new hereditary disease. Dansk Vettidsskr. 71, s. 128-32, København 1988.

Holst, J.J., Ørskov, C., Buhl, T., Schwartz, T.W., Kofod, H., Thim, L., Olsen, J., Poulsen, S.S.: Naturally occurring products of the glucagon/glicentin precursor. Highlights on Endocrinology, Claus Christiansen, B. Juel Riis, s. 181-86, Danmark 1987.

–, Knuthsen, S., Ørskov, C., Skak-Nielsen, T., Poulsen, S.S., Nielsen, O.V.: GRP-producing nerves control antral somatostatin and gastrin secretion in pigs. Amer. J. Physiology 253, s. 767-75, Baltimore 1987.

Holst, J.J., Baldissera, F.G.A., Bersani, M., Skak-Nielsen, T., Poulsen, S.S., Nielsen, O.V.: Processing and secretion of prosomatostatin by the pig pancreas. Pancreas 3, s. 653-61, New York 1988.

Jørgensen, P.E., Poulsen, S.S., Nexø, E.: Distribution of i.v. administered epidermal growth factor in the rat. Regulatory Peptides 23, s. 161-69, Holland 1988.

Knuthsen, S., Holst, J., Baldissera, F.G.A., Skak-Nielsen, T., Poulsen, S.S., Jensen, S.L., Nielsen, O.V.: Gastrin-releasing Peptide in the porcine pancreas. Gastroenterology 92, s. 1153-58, San Francisco 1987.

Larsen, J.N.B., Møller, M.: The Presence of Retinopetal Fibres in the Optic Nerve of the Mongolian Gerbil (*Meriones unguiculatus*): A Horseradish Peroxidase in Vitro Study. Exp. Eye Res. 45, s. 763-68, London 1987.

Long, S.E., Hansen, K.M., et al: Standard nomenclature for the G-band karyotype of the domestic sheep (*Ovis aries*). Committee for standardized karyotype of *Ovis aries*. Hereditas 103, s. 165-70, Lund, Sverige 1985.

Mandrup-Poulsen, T., Egeberg, J., Nerup, J., Bendtzen, K., Nielsen, J.H., Dinarello, C.: Interleukin-1 effects on isolated islets: Kinetics and specificity of ultrastructural changes. Acta Endocrin. 112 (275):29, København 1986.

–, Bendtzen, K., Nerup, J., Egeberg, J., Nielsen, J.H.: Mechanisms og pancreatic islet destruction: Dose-

- dependent cytotoxic effect of soluble blood mononuclear cell mediators on isolated islets of Langerhans. *The Journal of Allergy* 41, s. 250-59, St. Louis 1986.
- , Egeberg, J., Nerup, J., Bendtzen, K., Nielsen, J.H., Dinarello, C.A.: Ultrastructural studies of time-course and cellular specificity of interleukin-1 mediated islet cytotoxicity. *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. Sect. C* 95, s. 55-63, 1987.
- Matthiessen, M.E., Egeberg, J.: *Basal Anatomi*. (1.udg., 2.oplag). København 1986, 93 s.
- , Egeberg, J.: *Medicinsk Embryologi*. (1.udg.). København 1986, 164 s.
- , Egeberg, J.: *Regionær Anatomi*. (4.udg.). København 1987, 207 s.
- Mikkelsen, J.D., Korf, H., Møller, M.: Vasoactive intestinal peptide (VIP) in the pineal gland of the rat. *Fundamentals and Clinics in Pineal Research*, G. P. Trentini, C. De Gaetani, P. Pévet, s. 87-90, New York 1988.
- Mikkelsen, J.D., Møller, M.: Vasoactive Intestinal Peptide in the Hypothalamohypophyseal System of the Mongolian Gerbil. *The Journal of Comparative Neurology* 273, s. 87-98, Philadelphia 1988.
- , The presence of serotonin-immunoreactive nerve fibers in the optic nerve of the mouse. *Neuroscience Letters* 94, s. 253-58, Amsterdam 1988.
- Møller, M., Cozzi, M., Schröder, H., Mikkelsen, J.D.: The peptidergic innervation of the mammalian pineal gland. *Fundamentals and Clinics in Pineal Research*. Serona Symposia Publication, nr. 44, G. P. Trentini, C. De Gaetani, P. Pévet, s. 71-77, New York 1987.
- Nerup, J., Mandrup-Poulsen, T., Mølvig, J., Helqvist, S., Vogensen, L., Egeberg, J.: Mechanisms of pancreatic B-cell destruction in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 11, s. 16-23, New York 1988.
- Nexø, E., Poulsen, S.S.: Does epidermal growth factor play a role in the action of sucralofate? *Scand. J. Gastroent.* 22, suppl. 127, s. 45-49, Oslo 1987.
- Olsen, P.S., Therkelsen, K., Poulsen, S.S.: Effect of Omeprazole and Cimetidine on Healing of chronic gastric ulcers and gastric acid secretion in rats. *Tohoku J. Exp. Med* 155, s. 305-10, Japan 1988.
- , Kirkegaard, P., Rasmussen, T., Magid, E., Poulsen, S.S., Nexø, E.: Adrenergic Effects on Secretion of Amylase from the Rat Salivary Glands. *Digestion* 41, s. 34-38, Schweiz 1988.
- , Boesby, S., Kirkegaard, P., Therkelsen, K., Almdal, T., Poulsen, S.S., Nexø, E.: Influence of Epidermal Growth Factor on Liver Regeneration after Partial Hepatectomy in Rats. *Hepatology* Vol. 8, No. 5, s. 992-96, USA 1988.
- , Therkelsen, K., Poulsen, S.S.: Effect of Omeprazole and Cimetidine on Healing of chronic gastric ulcers and gastric acid secretion in rats. *Tohoku J. Exp. Med.* 155, s. 305-10, Japan 1988.
- Poulsen, S.S., Therkelsen, K., Raaberg, L., Olsen, P.S., Kirkegaard, P.: The effect of omeprazole and cimetidine on healing of "chronic" cysteamine-induced duodenal ulcers in the rat. *New pharmacology of ulcer disease*, Sandor Szabo (ed.), s. 116-27, New York 1988.
- Raaberg, L., Nexø, E., Mikkelsen, J.D., Poulsen, S.S.: Immunohistochemical localisation and developmental aspects of epidermal growth factor in the rat. *Histochemistry* 89, s. 351-56, Berlin 1988.
- 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. 183-96, Holland 1987.
- , Poulsen, S.S., Holst, J.J.: Immunohistochemical detection of ganglia in the rat stomach serosa, containing neurons immunoreactive for gastrin-releasing peptide and vasoactive intestinal peptide. *Histochemistry* 87, s. 47-52, Berlin 1987.
- Spreckelsen, S.v., Møller, M., Treiman, M.: Low-affinity uptake of (³H)choline by rat neurointermediate lobe in vitro. *Acta Physiologica Scand* Vol. 133, s. 239-46, Cambridge 1988.
- Warnock, G.L., Dwayne, E., Rajotte, R.V., Dawidson, I., Baekkeskov, S., Egeberg, J.: Studies of the isolation and viability of human islets of Langerhans. *Transplantation* 45, s. 957-63, Baltimore 1988.
- Ziegler, M., Tenneberg, S., Witt, B., Ziegler, B., Hehmke, B., Dohnert, K.D., Egeberg, J., Karlsson, K.A., Lernmark, A.: Islet β -cytotoxic monoclonal antibody against glycolipids in experimental diabetes induced by low dose streptozotocin and Freund's adjuvant. *J. Immunol.* 140, s. 4144-50, Baltimore 1988.
- Ørskov, C., Holst, J.J., Poulsen, S.S.: Pancreatic and intestinal processing of proglucagon in man. *Diabetologia* 30, s. 874-81, Berlin 1987.

S. Seier Poulsen

3. Medicinsk-anatomisk Institut C

Stab:

VIP: Antal årsværk: 9,25.

Professorer: O. Behnke, H. Moe (fratrådt 31/3 1988).

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

TAP: Antal årsværk: 9,9.

B. G. Andersen, M. Juhl Christensen, B. Christensen, K. Christensen, 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 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.

1. Peptiderge nerveceller

Det hypothalamiske neurohypofysære system er en klassisk model til undersøgelse af disse nerveceller. Systemet består bl.a. af nerveceller i nucleus supraopticus med udløbere til neurohypofysen, hvor cellernes sekretionsprodukt, det antidiuretiske hormon og oxytocin, udskilles i blodet. Med tilførsel af varierende mængder vand til dyrene reguleres nervecellernes aktivitetsniveau.

1.1 Lysmikroskopisk undersøges hvorledes kernelegemernes antal og størrelse varierer med den sekretoriske aktivitet (Lars Andersen).

1.2 Med en kombination af elektronmikroskopi og morfometri bestemmes i hvilket omfang volumenet af kernelegemernes bestanddele varierer med cellernes sekretoriske aktivitet (Lars Andersen).

1.3 Det er påvist, at størrelsen af kernelegemernes fibrillære centre er afhængig af aktivitetsniveauet. Disse centre fremtræder i elektronmikroskopet som lyse områder omgivet af en mere elektrontæt fibrillær komponent. Det undersøges, hvor store de fibrillære centre er, når der tages hensyn til Schweizer-ost-effekten (Lars Andersen, i samarbejde med Niels Keiding, Statistisk Forskningsenhed).

2. Blodplademembranens funktionelle dynamik

2.1 Undersøgelser over blodpladers spredningsmekanismer på kunstige overflader er publiceret. Fortsatte undersøgelser har givet holdepunkter for den opfattelse, at »friske« blodplader, som reagerer med allerede spredte blodplader, er afhængige af et sekretionsprodukt afgivet af den spredte plade. Forsøg pågår for at identificere den eller de secererede substanser, som er af betydning for den sekundære reaktion (O. Behnke).

2.2 En ny bedre kontrasteringsteknik har resulteret i påvisning af såkaldte coatede pits og coatede vesicler i blodplader. Dette viser, at blodplader optager en eller flere substanser fra omgivelserne ved en såkaldt receptor-medieret endocytose. Endocyteret materiale afgives til blodpladens specifikke granula. Undersøgelser pågår for at identificere de substanser, som optages i

blodpladen, ligesom det undersøges, om den receptor-medierede endocytose spiller en rolle i blodpladeaktivering (O. Behnke).

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

3.1 Energirestitution og effektforstærkning i humane sener: Ved faldprøver og ved langsom udspring 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 effektforstærkning. På grund af musklernes funktion kan energien også lukkes ud af systemet, og der kan da være tale om en styret kritisk dæmpning. Fænomenet undersøges i isolerede sener og i sammensatte bevægelser som afsæt og nedspring (F. Bojsen-Møller, E. Simonsen, M. Voigt, og R. V. Edgerton, Dept. Kinesiology, University of California, Los Angeles).

3.2 Stress relaxation i biologiske materialer og sammensatte strukturer: Med kraftplatformen ombygget til en kraft-tid-måler registreres stress relaxationen under en fastholdt deformation i biologiske materialer og i sammensatte strukturer som fodbue og rygsøjle. For levende fødder fandtes en henfaldskonstant for spændingen på 0.08 ved en gennemsnitlig belastning på 450 N (K. Misevich, E. Simonsen, F. Bojsen-Møller).

3.3 I præparater af lænderygsøjlen fandtes stress relaxationen i de bageste ledbånd at medføre et kraftigt fald i rygsøjlen stabilitet. Stabilitetsnedsættelsen blev udløst ved 1 times fiksering af præparatet i samme stilling som rygsøjlen indtager under den almindelige siddestilling. Forholdene normaliseres på 20-30 minutter efter fikseringens ophør (M. H. Olsen, K. Wachtell, F. Bojsen-Møller).

3.4 Sammensatte strukturer med eksponentielt stigende elastisk stivhed: Bevægeapparatets sammensatte strukturer som rygsøjle og fodbue fandtes ved måling med materialeafprøvningsmaskinen at have en eksponentielt stigende elastisk stivhed. Der etableres herved en ydergrænse for bevægelserne, som er afgørende for de nævnte strukturers integritet (F. Bojsen-Møller, K. Misevich, E. Simonsen, M. Voigt).

4. 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. Scanningelektronmikroskopiske undersøgelser af tarmvæggen

Tarmvæggens naturlige overflader og grænsefladerne mellem dens forskellige lag undersøges ved hjælp af scanning elektronmikroskopi. Opmærksomheden er særlig rettet mod tyndtarmens pacemakerceller, de såkaldte Cajal's interstitialceller, lokaliseret mellem tarmvæggens to muskellag. Interstitialcellerne har hidtil næsten udelukkende været undersøgt ved hjælp af lysmikroskopi og transmissionselektronmikroskopi. Scanning elektronmikroskopi forventes at kunne bidrage væsentlig til belysning af interstitialcellernes overflademorfologi, indbyrdes relationer og relationer til plexus myentericus og glat muskulatur (H. Jessen, i samarbejde med L. Thuneberg).

6. Macrophag-lignende interstitialceller

6.1 I samme lokalitet som Cajal's interstitialceller, og intimt associeret med denne celletype, har vi påvist en macrophag-lignende celletype (MLC), der optræder med regelmæssig fordeling og stor celletæthed i hele tarmens længde. Med udgangspunkt i de to celletypers specifikke topografiske relationer, samt i ovennævnte pacemakerhypotese, undersøger vi, om MLC kan karakteriseres som primært phagocyterende, resp. antigen-præsenterende celler, eller om de snarere har en primær sekretorisk funktion (H. B. Mikkelsen, L. Thuneberg).

6.2 Det er vist, at visse prostaglandiner secernerer af (uidentificerede) celler i tarmmuskulatur, og har en regulerende effekt på frekvens og amplitude af pacemaker-aktiviteten (slow waves), samt secernerer af macrophager i visse sammenhænge (fx inflammation). Ved immun- og enzymhistokemiske metoder søger vi at gennemføre en sammenligning af tarmmuskulaturens MLC med macrophager med »erkendt« funktion, samt at undersøge, hvilke celler i tarmmuskulaturen der producerer og frigør prostaglandin (H. B. Mikkelsen, L. Thuneberg, i samarbejde med P. Christensen, Institut for eksperimentel Medicin).

7. Det cellulære grundlag for reguleringen af fordøjelseskanalens muskulære aktivitet, med specielt henblik på funktionen af de s.k. Cajal's interstitialceller

7.1 Cajal's interstitialceller (ICC) er stærkt forgrenede celler, beskrevet af Ramón y Cajal for tæt ved 100 år siden som et bindeled mellem nerver og glatte muskelceller i tarmens ydre muskellag. ICC har i disse 100 år været ophav til voldsomme kontroverser, idet cellerne skiftevis er blevet (og stadig af og til bliver) udlagt som, eller forvekslet med så forskellige celletyper som nerveceller, fibroblaster, macrophager og Schwann'ske celler. Vore undersøgelser viser, at ICC strukturelt afviger fra de nævnte celletyper, og sandsynliggør, at ICC er specialiserede glatte muskelceller.

Med vor nuværende viden samler interessen sig om

ICC i to lokaliteter i fordøjelseskanalen: a) Et netværk af celler imellem de to ydre muskellag, og b) celler i det cirkulære muskellags interstitier. De sidstnævnte er tæt innerverede og danner specialiserede cellekontakter (nexus-kontakter) med de glatte muskelceller i det cirkulære muskellag.

Vi har tidligere på detaljeret form beskrevet disse forhold i musens tyndtarm og har ud fra fysiologiske overvejelser foreslået, at ICC mellem de to muskellag er tyndtarmens pacemakerceller, en hypotese, der forener en række tilsyneladende modstridende fysiologiske fund. Vi har senere underbygget hypotesen med en påvisning af, at en lokal, selektiv destruktion af dette ICC-netværk medfører et lokalt bortfald af tarmens pacemaker-aktivitet (slow waves). Hypotesen støttes nu af udenlandske undersøgelser og er udvidet til også at omfatte mavesæk og tyktarm. På dette institut er gennemført en detaljeret lys- og elektronmikroskopisk undersøgelse af ICC i rottens mavesæk (O. Hussein, L. Thuneberg, S. Peters).

7.2 På initiativ af, og i samarbejde med, professor G. Burnstock, University College London, har vi siden 1983 arbejdet på at udvikle en metode, der tillader os at dyrke isoleret tarmmuskulatur i vævsdyrkningskamre på en sådan måde, at spontane, rytmiske kontraktioner opretholdes under samtidig vækst og spredning af glatte muskelceller. Metoden er nu brugbar, og de vigtigste fund, registreret på videotape, kombineret med lys- og elektronmikroskopiske studier, udgør en kraftig støtte for ovennævnte pacemaker-hypotese: Opretholdelsen af den spontane, rytmiske kontraktilitet af såvel vævs-eksplantatet som bundter af glatte muskelceller dannet ved udvækst herfra, er betinget af tilstedeværelsen af ICC.

Til støtte for de Cajal'ske cellers slægtskab med glatte muskelceller tjener den iagttagelse, at ICC er spontant, rytmisk kontraktile celler (iagttaget i vævskultur). Disse observationer er gjort på ikke-trypsineret væv. Efter trypsinbehandling er også isolerede glatte muskelceller, uden kontakt med andre celler, spontant kontraktile. En nærliggende årsag er den i andre laboratorier målte langvarige nedsættelse (halvering) af membranpotentialer efter trypsinering. En planlagt fortsættelse af dette projekt indebærer derfor en registrering ved mikroelektrode målinger, dels af hvilepotentialer og deres afhængighed af dyrkningsomstændighederne, dels af pacemakerpotentialer (slow waves), om muligt ved direkte afledning fra ICC (L. Thuneberg, S. Peters).

7.3 Som en udløber af den iagttagelse, at tarmens formodede pacemakerceller udviser en spontan, rytmisk kontraktile aktivitet i vævskulturer, undersøger vi, om de nodale celler i hjertets sino-atrialknude udviser lignende aktivitet under samme dyrkningsomstændigheder. Vi har herunder påvist en hurtig kontraktionsryt-

me af de nodale celler i musehjerter, en rytme, der vedligeholdes i adskillige uger i vævskultur (stud.med. I. Barat, L. Thuneberg).

7.4 Den specifikke anordning af ICC i relation til tarmens cirkulære muskellag – som celler, der danner bindeled mellem nerver og muskelceller – undersøger vi hos marsvin og i reseceret væv fra human tarm (J. J. Rumessen, L. Thuneberg).

7.5 I lyset af de nyeste data vedrørende ICC tegner der sig et billede – omend hypotetisk – af et regulatorisk system af pacemakerceller (ICC), genererende en rytmisk elektrisk aktivitet (slow waves), der for den cirkulære muskulaturs vedkommende selektivt kan undertrykkes/ophæves ved en hyperpolarisation af ICC, via non-adrenerg, non-cholinerg nervøs inhibition.

Organisationen: Nerve/ICC/glat muskelcelle i relation til den cirkulære muskulatur i mavemunden (nedre esophagussphincter) hos pungrotten (og mennesket) er påvist og udforsket siden 1979 af prof. E. E. Daniel og medarbejdere, McMaster University, Canada, og senere af prof. J. Christensen og medarbejdere, University of Iowa, U.S.A. Begge grupper arbejder ud fra den hypotese, at ICC er indskudt som et (regulatorisk?) led i den non-adrenerge, non-cholinerge inhibitoriske innervation af sphincteren. Da NANC-inhibitionen synes at være den dominerende innervation i denne region (hos pungrotte og menneske), kan disse undersøgelser være afgørende for forståelsen af reguleringsmekanismen for sphinctertonus.

Som en udløber af et samarbejde med ovennævnte grupper er aftalt et canadisk/hollandsk/dansk projekt, bestående i en lys- og elektronmikroskopisk identifikation af celler med registreret elektrisk aktivitet (L. Thuneberg, i samarbejde med L. Jager, Lelystad, Holland, og E. E. Daniel, McMaster University, Canada).

8. Histologisk evaluering af den zonespecifikke celledestruktion ved digitoninperfusion af lever

Perfusion af rottelever med digitalisglycosidet digitonin gør cellemembranerne permeable, hvorved der frigøres intracellulært materiale (b.l.a. enzymer). Ved at variere perfusionsretning, digitoninkoncentration og perfusionstid er det vurderet ud fra markerenzymer tilsyneladende muligt at opnå intracellulært materiale fra forskellige levercellepopulationer (periportale og perivenøse) fra samme lever. Denne metode kaldes dual-digitonin-pulse perfusion og er udviklet af B. Quistorff og N. Grunnet (Biokemisk Institut A). De strukturelle ændringer af væv og celler, som fremkaldes ved digitonin perfusionen, undersøges med forskellige lys- og elektronmikroskopiske teknikker. Herved skabes der mulighed for at vurdere det strukturelle grundlag for de biokemiske fund og dermed den

rumlige opbygning af leverens stofskifte (den metaboliske zonering). De foreløbige histologiske undersøgelser viser, at de digitonin-inducerede vævsforandringer er meget veldefinerede og med stor sikkerhed kan kontrolleres. Biokemisk intracellulært materiale kan således opnås fra bestemte cellepopulationer. Yderligere er forandringerne af de enkelte leverceller meget specifikke, hvorved en mere nøjagtig lokalisation af det opnåede biokemiske intracellulære materiale muliggøres.

Da de histologiske leverforandringer er meget veldefinerede, kan digitoninperfusionsmetoden tillige anvendes til at anskueliggøre, hvorledes blodforsyningen til levercellerne og dermed blodgennemstrømningen igennem leverens kapillærsystem (sinusoiderne) finder sted. Herved kan metoden muligvis bidrage til en afklaring af teorierne for opbygningen af leverens mikrocirkulatoriske enhed (acinus vs. lobulus) beroende på undersøgelse af blodgennemstrømningen. Til dette formål fremstilles serier af snit som grundlag for en tredimensional rekonstruktion. De korrelerede biokemiske og histologiske undersøgelser (P. Rømert, i samarbejde med B. Quistorff, Biokemisk Institut A).

De elektronmikroskopiske evalueringer (P. Rømert, i samarbejde med M. E. Matthiessen, Medicinsk-anatomisk Institut A).

9. Æthanols virkning på lever- og pancreasceller

Som en fortsættelse af tidligere publicerede undersøgelser af æthanols indflydelse på levervæv fra gravide minipigs og deres half-term fostre er påbegyndt en bearbejdning af et materiale vedrørende 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 (P. Rømert, i samarbejde med M. E. Matthiessen, Medicinsk-anatomisk Institut A).

10. Cholesterol- og lipoproteinstofskiftet i humane celler

Udvikling af åreforkalkning er betinget af kolesterolaflejring i karevæggen. Cholesterol stammer fra et lipoprotein LDL i blodet. Jo højere blodets indhold af LDL, jo højere risikoen for udvikling af åreforkalkningssygdomme som blodprop i hjertet og angina pectoris. Derimod har lipoproteinet HDL en beskyttende rolle. Jo højere blodets indhold af HDL, jo mindre risikoen for udvikling af åreforkalkning. Niveaut af LDL og HDL i blodet afhænger af arvelige faktorer, og påvirkes også af ydre faktorer. På det cellulære niveau regulerer mange af organismens celler deres optagelse og afgift af kolesterol ved hjælp af cellulære lipoproteinreceptorer.

10.1 Regulation af cellulære lipoproteinreceptorer

Vi har undersøgt regulationen af cellulære lipoprote-

inreceptorer i celler fra patienter med en arvelig receptordefekt i sammenligning med celler fra normale. Undersøgelsen er udført hos patienter i ubehandlet tilstand og efter intens cholesterolsænkende behandling. Under behandling stiger den abnormt lave LDL-receptoraktivitet til normalt niveau, hvorimod den receptor-uafhængige LDL-optagelse går ned. Da den samlede LDL-optagelse også går ned, mens både cholesterolsyntese og kolesterolindhold i cellerne forbliver uændret, tyder disse iagttagelser på, at eliminationen af kolesterol er væsentligt højere i ubehandlet end i behandlet tilstand. Da elimination af kolesterol fra cellerne muligvis sker via afgift til HDL under binding af HDL til en cellulær HDL-receptor, undersøger vi nu, om vi kan påvise en sådan binding, og om der er tegn på, at den reguleres in vivo (K. Nilausen, i samarbejde med H. Meinertz, Rigshospitalet og M. A. Rizack, Rockefeller University, New York).

10.2 Effekter af planteprotein og af dyrisk protein i kosten på blodets lipoproteiner og isolerede blodcellers lipoprotein-receptorer hos normale

Vi har sammenlignet virkningen af sojabønneprotein og kasein på koncentration og sammensætning af blodets lipoproteiner. Når de to proteiner indgår i en kost som er praktisk taget kolesterolfri, har de identiske effekter. Når kosten derimod har et sædvanligt indhold af kolesterol, bevirker sojaprotein et væsentligt lavere indhold i blodet af det åreforkalkningsfremmende LDL, og et væsentligt højere indhold af det beskyttende HDL. Under disse omstændigheder har sojaprotein i kosten en langt gunstigere virkning på 1) binding af HDL og optagelse og degradering af LDL in vitro hos hvide blodlegemer, 2) optagelse af kostens kolesterol i tarmen og 3) LDL-produktion og degradering af LDL in vivo (K. Nilausen, i samarbejde med H. Meinertz, Rigshospitalet, J. Shepherd og C. Packard, University of Glasgow).

10.3 Optagelse af kostens kolesterol i tarmen samt kolesteroltransport i tarmens lymfe undersøgt hos individer med chyluri

Hos chyluriske patienter udskilles tyndtarmens lymfe delvis i urinen, således at en urinprøve muliggør analyse af tarmlymfens lipoproteiner, og dermed af de lipoproteiner, som dannes i tyndtarmen. Vi har anvendt denne experimentelle mulighed til at måle optagelsen af kostens kolesterol i tarmen uden anvendelse af radioaktivt-mærket kolesterol. Vi har derved haft mulighed for at validere de sædvanligt anvendte isotop-afhængige procedurer til måling af tarmens kolesterol-optagelse. På det sidste har vi undersøgt i hvilken udstrækning lipoproteiner fra blodet bidrager til kolesterol-transporten i den intestinale lymfe, og vi har fundet, at clearance af plasma-HDL er væsentligt højere end clearance af plasma-LDL (K. Nilausen, i

samarbejde med H. Meinertz, Rigshospitalet og E. Quintao, Sao Paulo, Brasilien).

11. Elektronmikroskopiske undersøgelser af fedtcellemembraner, glucosetransportør og insulinreceptor

I fortsættelse af tidligere rapporterede undersøgelser (se årbøgerne 1986 og 1987) og med det sigte at bidrage til forståelsen af de basale cellebiologiske mekanismer, der ligger til grund for den insulinafhængige regulation af cellers glucosetransport, har vi i forgangne år:

11.1 Videreudviklet en metode til elektronmikroskopisk undersøgelse af fedtcellemembraner adsorberede til poly-lysin coatede kulfilm, således at vi har kunnet studere fedtcellens cytoplasmabrømme i dens helhed i negativ farvning under udnyttelse af elektronspektroskopisk afbildning. Ved disse undersøgelser har vi opnået en overbevisende fremstilling af et udbredt tubulocisternet system associeret med fedtcellens plasmamembran og med dens fedtvacuole.

11.2 Yderligere indkredset omstændigheder under hvilke en fraspaltning af membrancaveolae fra fedtcellemembraner kan opnås med fysisk-kemiske midler, og hertil udviklet et apparat med hvilket vi søger at isolere caveolae i mængder, der tillader identifikation og karakterisering af denne membranstrukturs bestanddele.

11.3 Udført en række elektronmikroskopiske undersøgelser af insulinreceptor oprenset fra humane placentae med henblik på at bestemme molekylets kvartærstruktur og mulige konformationsændringer ved ligandbinding og fosforylering.

11.4 Indledt forsøg på elektronmikroskopisk karakterisering af glucosetransportør, oprenset fra erythrocytmembraner (J. Tranum-Jensen, i samarbejde med J. Venten og T. Ploug (Medicinsk-fysiologisk Institut B) samt K. Christiansen og J. Carlsen (Biokemisk Institut C)).

12. Hjertet

I fortsættelse af tidligere undersøgelser (se årbøgerne 1974-1986) har vi i forgangne år fortsat en større korreleret elektrofysiologisk og morfologisk undersøgelse af kanin-, hunde- og grisehjerter med det sigte at opnå præcis identifikation af de celler, der forbinder Purkinje-fibre med det ventrikulære myocardium (J. Tranum-Jensen, i samarbejde med M. J. Janse, Dept. of Experimental Cardiology, University of Amsterdam, Holland).

Anden virksomhed:

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

F. Bojsen-Møller er medlem af Team Danmarks videnskabelige komité, samt medlem af Landsforeningen for rygsundhedsvidenskabelige Udvalg.

L. Thuneberg har for fakultetet været opponert ved cand.med. Peter Klarskov's disputatsarbejde: »Lower urinary tract smooth muscle inhibiting nerves responses«.

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 *European Journal of Cell Biology*.

Gæster:

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

Rejser:

F. Bojsen-Møller har efter invitation deltaget med foredrag ved symposium om læsioner af ankelledbånd afholdt af det tyske selskab for kirurgi, Philips Universitet Marburg, Tyskland, sept. 1988.

L. Thuneberg har efter invitation undervist ved og deltaget i et postgraduat kursus: »Gastrointestinal motility disorders: the science and the practice«, i Palm Springs, California, februar 1988.

K. Nilausen har som medlem af »The adjunct faculty« været gæsteforsker på Rockefeller University, New York, august 1988.

J. Trantum-Jensen har efter invitation deltaget med foredrag om komplementlæsioner i cellemembraner ved Biochemical Society's møde i London, december 1988.

Publikationer:

Andersen, L., Keiding, N.: Size Distribution of Neurosecretory Granules in the Supraoptic Nucleus and the Neurohypophysis of Water-Loaded, Normal and Water-Deprived Rats. *Acta Anatomica* Vol. 132, s. 89-95, Basel 1988.

Andreasen, E., Bojsen-Møller, F.: Bevægeapparatets Anatomi. 423 s., 8. udg., København 1988, 423 s.

Behnke, O., Bray, D.: Surface movements during the spreading of blood platelets. *European Journal of Cell Biology* 46, s. 207-16, Stuttgart 1988.

Bhakdi, S., Trantum-Jensen, J.: Damage to Cell Membranes by Pore-forming Bacterial Cytolysins. *Progress i Allergy* Vol. 40, s. 1-43, Basel 1988.

-, Menestrina, G., Hugo, F., Seeger, W., Trantum-Jensen, J.: Pore-forming bacterial cytolysins. *Zentralblatt Bakteriologie Suppl.* 17, s. 71-77, Stuttgart, New York 1988.

Bhakdi, S., Trantum-Jensen, J.: Bacterial Cytolysins

that form transmembrane pores. *Molecular Basis of Viral and Microbial Pathogenesis*, 38. Colloquium Mosbach (eds), s. 132-40, Berlin, Heidelberg 1987.

Bojsen-Møller, F.: Sacroiliacaledets funktionelle anatomi. Måndsskrift for praktisk Lægegerning April, s. 211-15, København 1988.

Bojsen-Møller, F., Midttun, A.: Longterm effect of manual traction on sacrotuberous ligament pain syndrome. Institutpublikation 1988, 1 s.

-, Om biomekanik og sportsmedicin. Måndsskrift for praktisk Lægegerning Marts, s. 145-51, København 1988.

Füssle, R., Trantum-Jensen, J., Sziegoleit, A., Bhakdi, S.: Incorporation of Toxin pores into liposomes. *Methods in Enzymology* Vol. 165. *Microbial Toxins: Tools in Enzymology*, S. P. Colowick, N. O. Kaplan, S. Harshmann (eds), s. 285-93, San Diego, Californien, USA 1988.

Jørgensen U., Bojsen-Møller, F.: Effect of trauma and external support on shock absorbance in the human heel pad. (Abstract). *Acta Orthopaedica Scandinavica* 59, s. 101, København 1988.

Kirkeby, S., Mikkelsen, H.: Macrophages and mast cells in dystrophic masseter muscle: a light and electron microscopic study. *Br. J. exp. Path.* 69, s. 597-603, London 1988.

Matthiessen, M.E., Rømer, P.: Changes of Secretory Ameloblasts in Mini-Pig Fetuses Exposed to Ethanol in vivo. *J. Dent. Res.* 67 (11), s. 1402-04, USA 1988.

Meinertz, H., Faergeman, O., Chapman, M.J., Nilausen, K., Goldstein, S., Laplaud, P.M.: Effects of soy protein and casein in low cholesterol diets on plasma lipoproteins in normolipidemic subjects. *Atherosclerosis* 72, s. 63-70, Irland 1988.

Mikkelsen, H.B., Mirsky, R., Jessen, K.R., Thuneberg, L.: Macrophage-like cells in muscularis externa of mouse small intestine: Immunohistochemical localization of F4/80, M1/70, and Ia-antigen. *Cell Tissue Res.* 252, s. 301-06, Heidelberg, Vesttyskland 1988.

-, Thuneberg, L., Wittrup, I.: Selective double staining of interstitial cells of Cajal and macrophage-like cells in small intestine by an improved supravital methylene blue technique combined with FITC-dextran uptake. *Anatomy and Embryology* 178, s. 191-95, Heidelberg 1988.

Moe, H.: Niels Stensen. En billedbiografi. Hans utrættelige søgen. Hans geni. Hans stræben mod det absolutte. København 1988, 184 s.

-, Kirurgisk Akademi 1842-1942. Hundrede år i Det lægevidenskabelige Fakultets tjeneste. *Academia Chirurgorum Regia 1787-1987*, Medicinsk-historisk Museum (udg.), s. 74-200, København 1988.

Olsen, M.H., Wachtell, K., Bojsen-Møller, F.: En

- statisk undersøgelse af stressrelaxation i columna lumbalis. Institutpublikation 1988, 1 s.
- Olsson, L., Behnke, O.: Emergence of a retrovirus in a cloned cell line established from a lesion of Hodgkin's Disease. *Hematological Oncology* 6, s. 213-22, USA 1988.
- Tranum-Jensen, J.: Electron microscopy: Assays involving negative staining. *Methods in Enzymology*, Vol. 165. *Microbial Toxins: Tools in Enzymology*, S. P. Colowick, N. O. Kaplan, S. Harshmann (eds), s. 357-74, San Diego, Californien, USA 1988.
- : Electron microscopy: Assays involving freeze-fracture and freeze-etching. *Methods in Enzymology*, Vol. 165. *Microbial Toxins: Tools in enzymology*, S. P. Colowick, N. O. Kaplan, S. Harshmann (eds), s. 374-89, San Diego, Californien, USA 1988.
- Wachtell, K., Olsen, M.H., Bojsen-Møller, F.: En dynamisk undersøgelse af stressrelaxation i columna lumbalis. Institutpublikation 1988, 1 s.

Hanne B. Mikkelsen

4. Antropologisk Laboratorium

Stab:

VIP: Antal årsværk: 1,7.

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

Seniorstipendiat: P. Bennike.

Forskningsstipendiat: B. Frøhlich.

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 og professor emeritus, dr. odont. P.O. Pedersen.

Endvidere har laboratoriet med støtte fra Carlsbergfondet påbegyndt en omfattende EDB-registrering af laboratoriets knoglesamlinger med registrering af såvel antropologiske som arkæologiske data. Denne registrering finder sted i samarbejde med Nationalmuseet og Grønlands Landsmuseum.

1. Dental-antropologisk forskning

Antropologisk Laboratoriums mangeårige odontologiske medarbejder, professor emeritus, dr. odont. P.O. Pedersen har fortsat sine undersøgelser af tæ-

der og tandsygdomme hos grønlandske eskimoer samt danske historiske personer. Han har yderligere været forskningsvejleder for tandlæge, stud.lic.odont. J.E. Gejlager, hvis igangværende studium er en odontologisk undersøgelse af et skeletmateriale fra hvalfangergrave på Svalbard fra første halvdel af det 17. århundrede. Endvidere har han i udstrakt grad ydet bistand til de udenlandske og indenlandske forskere, som har besøgt laboratoriet (P.O. Pedersen, J.E. Gejlager).

2. Det sørsamiske projekt

I samarbejde med forskere ved Statens Historiske Museum (Stockholm) og Historiska Museet (Lund) vurderes den biologiske afstand mellem en svensk/(samisk) middelalderpopulation og udvalgte samiske og nordiske populationer (V. Alexandersen).

3. Tandforhold i dansk-svenske neolitiske kulturer

I samarbejde med Stockholms og Lunds Universiteter foretages undersøgelse af tandforhold med særligt henblik på stridsøkse/enkeltgravstid (V. Alexandersen).

4.1. *M. interosseus dorsalis*. Fysisk antropologi og funktionel anatomi

I samarbejde med lektor, dr.med. F. Bojsen-Møller foretages undersøgelser ved dissektion og røntgenoptagelser (P. Faber).

5.1 Knogleporositet og ernæringsforhold i forhistorien

Som led i et omfattende forskningsprojekt om knogleporositet og eventuelle ernæringsmæssige forhold blandt fortidens befolkning foretages en række systematiske undersøgelser af i alt 300 femora fra arkæologiske udgravninger samt et retsmedicinsk kontrolmateriale fra 50 personer med kendt alder og køn. Desuden vurderes de anvendte metoders egnethed til studier af denne art (P. Bennike).

5.2 Røntgenundersøgelser

Røntgenoptagelse af de 300 lårbensknoglers proksimale del er sket med henblik på vurdering af det såkaldte Singh-index, som inddeler den trabekulære struktur i collum femoris i faser med henblik på knogleporositet. Røntgenoptagelser af lårbenenes diafyse er sket med henblik på studier af de såkaldte Harris Lines, som er transversale fortætninger af det kompakte væv. Linierne menes at skyldes vækstforstyrrelser på grund af utilstrækkelig/forkert ernæring eller sygdom og kan opstå under opvæksten, hvorved tidspunktet for liniernes dannelse kan beregnes. Der undersøges blandt andet for eventuelle kønsforskelle, som kan have betydning for vores analyser af de forhistoriske befolkninger. Ved den foreliggende undersøgelse er der fundet talrige linier i det arkæologiske materiale, som sammenholdes med tværgående linier (hypoplasi) på tændernes emalje, men en tilbundsgående

analyse er endnu ikke færdig (P. Bennike, i samarbejde med J. Boesen, Rigshospitalet).

5.3 Photonabsorptiometri

Lårbenenes diafysen og collum blev målt for BMC (Bone Mineral Content) på BMC-laboratoriet, Rigshospitalet. De mange målinger er netop afsluttet, og BMC-værdierne på collum sammenlignes med Singh-index fra røntgenoptagelserne. BMC målinger viser klare kønsforskelle, som blandt andet sammenlignes med nutidige værdier med henblik på begyndelsestidspunktet for den proces, der fører til osteoporose (osteopeni) blandt fortidens mennesker (P. Bennike, i samarbejde med H. Bohr, Rigshospitalet).

5.4 Mikroskopi af knoglestrukturer med henblik på aldersbestemmelse af skelettet

Efter de afsluttede antropologiske målinger samt røntgenoptagelser og BMC-målinger er sket af de mange lårben, udtages nu et tværsnit fra diafysens midte med henblik på mikroskopi af knoglestrukturer, primært osteoner, osteonfragmenter, resorptionsområder samt det interstitielle lamelområde. Metoden er forholdsvis ny og har endnu ikke været anvendt systematisk i Danmark. Den benyttes til bestemmelse af alderen ved døden, og der forventes en højagtighed på ± 6 år. Forud for den rutinemæssige procedure ved præparering af knogleprøverne er der blevet foretaget en række forskellige eksperimenter på DTH. De har nu resulteret i udvikling af en ny og meget tidsbesparende fremstillingsmetode, som kolleger på et internationalt plan har vist stor interesse for (P. Bennike, i samarbejde med E. Buchwald, DTH).

6.1 Menneske og miljø i fortidens Grønland

I fortsættelse af undersøgelserne af mumiefundet fra Qilakitsoq foretages en EDB-registrering og katalogisering af antropologisk materiale fra Grønland, såvel eskimoisk som norrønt, i laboratoriets samlinger og i andre institutioner i Danmark, Grønland og udlandet. Arbejdet udføres i samarbejde med Grønlands Landsmuseum og Nationalmuseet (B. Frøhlich, N. Lynnerup, P. Homø, V. Alexandersen, J. P. Hart Hansen).

6.2 Odontologisk registrering

I forbindelse med ovenstående foretages en odontologisk registrering af det foreliggende skeletmateriale samt en vurdering af odontologiske kriterier til kønsbestemmelse af eskimokranier (V. Alexandersen, B. Frøhlich).

6.3 Knoglemineralindhold

Ændringer af BMC (Bone Mineral Content) og resultaterne af histomorfometriske undersøgelser af kæber fra forskellige danske og grønlandske skeletpopulationer er sammenlignet med normalværdierne i en nutidig dansk population. Disse undersøgelser blev forud-

gået af en analyse til bestemmelse af den faktor, hvorved de målte knoglemineralværdier skal korrigeres for at kunne sammenlignes med de nævnte normalværdier, som er bestemt in vivo (N. von Wowern).

6.4 Spondylolysis columnae lumbalis (hvirvelbuedefekt)

Ved tidligere undersøgelser er verdens højeste hyppighed af spondylolysis columnae lumbalis (arcusdefekter) blevet konstateret i eskimoiske skeletter. I fortsættelse heraf er morfologi og lokalisation af de spondylolytiske defekter studeret nærmere og sat i relation til kliniske symptomer hos patienter med spondylolyse. der foretages en sammenlignende undersøgelse af morfologiske karakteristika og patologiske forandringer i columnae lumbalis fra hhv. eskimoiske og danske skeletter (L. Simper).

6.5 Knoglehistomorfometriske undersøgelser

Ved lysmikroskopi samt knoglehistomorfometri og måling af knoglemineralindhold foretages individualdersbestemmelse samt vurdering af knoglestatus, især med henblik på osteoporose, i grønlandsk skeletmateriale (B. Meinecke).

Redaktionsvirksomhed:

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

Gæster:

Følgende udlændinge har haft længerevarende studieophold i laboratoriet: dr. Raoul Murguia Rosete, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, Unidad Mérida, Yucatan, Mexico.

Rejser:

V. Alexandersen, har som inviteret holdt foredrag ved Lunds Universitet, 13. januar, Uppsala Universitet, 23-25. marts, Norsk Tandlægeforenings landsmøde i Oslo, 21.-23. september og ved Lunds Universitet 1. november.

P. Bennike har som inviteret holdt foredrag ved International Congress of Anthropological and Ethnological Sciences, Zagreb, Jugoslavien, 24.-31. juli, ved 6th Congress of the European Anthropology Association, Budapest, Ungar, 5.-8. september og ved Johannes Gutenberg Universität, Mainz, Tyskland, 5.-6. december.

J. P. Hart Hansen har som inviteret holdt foredrag ved The Peary MacMillan Arctic Museum/Bowdoin College, Brunswick, Maine, USA, 17. april, XVII International Congress of the International Academy of Pathology, Dublin, Irland, 4. september, XX Meeting of the Scientific Commission on Antarctic Research, Hobart, Tasmania, Australien, 7. september, University of Tasmania, Hobart, Tasmania, Australien, 14. september, McGill University, Montreal, Ca-

Fysiologi

1. Institut for almen Fysiologi og Biofysik

Historie:

Der henvises til Årbogen for 1987.

Stab:

VIP: Antal årsværk: Universitetsansatte 24 (heraf 2 på orlov), fondsansatte 3.

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

Lektorer: N. Bindslev, J. Brahm (orlov), H. E. Brøndsted, M. Bundgaard, M. Colding-Jørgensen, M. Folke, J. Funder, A. Gjedde (orlov), J. Jensen-Holm, B. G. Munck, J. Hedemark Poulsen, J. M. Skyds-gaard, M. Suenson, T. Zeuthen.

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

Civing & ing.: O. Christensen, S. Christoffersen, H. P. Nissen-Petersen.

Seniorstipendiat: M. Nedergaard.

Kandidatstipendiater: M. Dornonville de la Cour, P. Gasbjerg.

Forskningsstipendiater: A. Bækgaard, J. Frøkjær-Jensen.

Scholarstipendiat: M. Hansen.

TAP: Antal årsværk: Universitetsansatte 16,5 (heraf 2,5 på orlov), fondsansatte 1.

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

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsindsats er rettet mod at redegøre for fysiske og kemiske betingelser for nogle elementære livsprocesser som kontraktilitet, excitabilitet og transport af ioner og molekyler (herunder vand) over organismens cellemembraner. Til dette formål foretages undersøgelser på vævsfragmenter, på enkelte cel-lelag og på isolerede celler. Desuden søger man at belyse visse forhold i hjernen under normale og sygelige tilstande, herunder hjernens afhængighed af tilførsel af oxygen og sukker, bindingen af visse specifikke molekyler til hjernecellernes overflade, samt fordelingen af vand og ioner mellem nervecellerne og deres om-givende vævsvæske.

Undersøgelserne falder i følgende grupper:

1. Neurobiologisk arbejdsgruppe

Gruppens arbejdsområder omfatter dels kemisk ka-rakterisering af enzymer involveret ved synaptisk akti-

vitet, og dels studiet af regulering af hjernens stofskifte og ionhomeostase ved forskellige patologiske tilstande hos forsøgsdyr samt undersøgelser af stofskiftet og synapsefunktionen ved forskellige patologiske tilstan-de hos mennesket.

1.1 Iskæmiske celleskader i hjerne

Hjernen lider et selektivt tab af nerveceller efter en periode uden blodforsyning. Således vil hovedparten af pyramidecellerne i hippocampus (CA1 regionen) hos rotten gå til grunde efter 10 min cerebral iskæmi. Vi har undersøgt hypotesen om calcium influx i for-bindelse med iskæmi er ansvarlig for celledøden. Det vides, at glutamat, som er den væsentligste excitatori-ske transmitter i hjernen, frigives til interstitialrum-met i forbindelse med iskæmi. Endvidere vides det, at receptorerne for N-methyl-D-aspartat (NMDA) – der er beslægtet med glutamatreceptorer – kontrollerer en ionkanal, der tillader Ca^{2+} at passere.

Den væsentligste, excitatoriske afferente forbindel-se til CA1 neuroner udgøres af de såkaldte Schaffer-kollateraler, der kommer fra nervecellerne i CA3 regi-onen. Destrueres disse nerveceller, er CA1 cellerne uden excitatorisk »input«. Destruktionen medfører en komplet beskyttelse mod iskæmisk celleskade i CA1. Endvidere udviser den interstitielle Ca^{2+} koncen-tration hos disse dyr ikke det sædvanlige, markante fald som udtryk for cellulær Ca^{2+} -influx under iskæmipe-rioden. Yderligere bevis for betydningen af glutamat-styrede receptorer fandtes ved at indgive 2-amino-5-phospho-valerat (APV), en kompetitiv antagonist til NMDA-receptorerne, hvorved det iskæmiske Ca^{2+} koncentrationsfald blev signifikant mindsket. Vi konkluderer, at Ca^{2+} -influx i forbindelse med glutamat-receptoraktiviering er et væsentlig led i udviklingen af iskæmiske celleskader i hjernen (H. Benveniste, M. B. Jørgensen, A. J. Hansen).

1.2 B₁-vitaminmangel og hjerneskader

Alkoholikere, dialysepatienter og intravenøst ernære-de patienter frembyder af og til karakteristiske neuro-logiske symptomer, som skyldes mangel på B₁-vita-min. Indgift af glucose hos disse patienter kan provo-kere Wernickes encephalopati, d.v.s. bevidsthedsfor-styrrelser, øjenmuskelpareser og ataxi. B₁-vitamin er en cofaktor for visse enzymer, der varetager hjernens glukoseomsætning, og en mangel på vitaminet inducere-fokale skader i hjernen. Vi har ad diætisk vej påført rotter en B₁-vitaminmangel, hvilket giver sig udtryk i neurologiske symptomer. Vore foreløbige resultater viser, at disse rotter har få cellehenfald i thalamus, hvorimod rotter udsat for en glucosebelastning udviser et markant cellehenfald (R. Sturlason (Rigshospitalet), A. J. Hansen).

1.3 Bestemmelse af interstitialrummets størrelse

Vi har videreudviklet en metode til en hurtig regional

måling af interstitialrummet. Den er baseret på iontoforetisk indgift af en extracellulær markør i vævet og samtidig bestemmelse af markørens koncentration v.h.a. en ion-selektiv mikroelektrode anbragt i en given afstand fra kilden. Som markør kan bl.a. benyttes tetramethylammonium. Tilpasning af koncentrationens variation med tiden til den teoretisk beregnede tidsvariation tillader bestemmelse af fordelingsrummet og diffusionkoefficienten for stoffet. Kendes tillige diffusionskoefficienten for stoffet i et homogent medium som f.eks. saltvand kan tortuositetsfaktoren for vævet bestemmes. Vi har afprøvet metoden i en suspension af vaskede røde blodlegemer. Der fandtes en meget nær overensstemmelse mellem interstitialrummet størrelse bestemt dels ved hæmatocritværdien og dels ved brug af ovennævnte metode.

Metoden er anvendt på hippocampusnit, inkuberede ved 35°C i en kunstig oxygeniseret vævsvæske. Her viste målingerne en markant variation i interstitialrummets størrelse, som varierede fra ca. 25 % i hvid substans (alveus) ned til 5 % i cellelegemlaget (stratum pyramidale) (A. J. Hansen, U. Heinemann, J. A. Lundbæk).

1.4 Bestemmelse af interstitielle koncentrationer med mikrodialyse

Mikrodialyse repræsenterer et nyt princip til bestemmelse af interstitielle soluter, som ikke lader sig måle ved f.eks. ion-selektive elektroder (f.eks. glutamat). Selve proben består af en porøs cylinder (ca. 500 µm i diameter), der gennemskyldes med en Ringeropløsning uden den ønskede substans.

Diffusionsprocesser sørger for at soluter bevæger sig fra interstitialrummet ind i proben, hvorefter udløbskoncentrationen kan bestemmes. Det væsentligste problem er, hvorledes koncentrationer i udløbet relaterer sig til den interstitielle koncentration. Hidtil har man kalibreret proben i saltvand og bestemt den procent (recovery) af koncentrationen, som findes i probens udløb. Denne genfinding har man så benyttet til at finde interstitielle koncentrationer ud fra udløbskoncentrationen fra hjernen. Diffusionsforholdene i hjernens interstitialrum og i saltvand er forskellige, idet soluter i hjernen har lavere diffusionskoefficient p.g.a. tortuositeten. Vi har ved modellforsøg i suspensioner af røde blodlegemer og ved måling af ionkoncentration i hjernen med ion-selektive mikroelektroder og med mikrodialyseproben fundet en procedure, som tager hensyn til de specielle forhold i vævet. Det væsentligste fund er, at de hidtidige resultater opnået med mikrodialyse giver for lave koncentrationer. Værdierne skal multipliceres med forholdet mellem tortuositetsfaktoren λ og interstitialrummets fraktionelle størrelse α , en størrelse som for en række soluter er ca. $1,6/0,2 = 8$ (H. Benveniste, A. J. Hansen, N. S. Ottosen).

1.5 Hjernens regionale glukosefosforilyeringshastighed under akut ethanolintoksikation

Tidligere undersøgelser tyder på, at hjernens forbrug af dens vigtigste næringsstof, glukose, nedsættes under akut alkoholintoksikation. Bestemmelserne har været foretaget ved brug af enten hele rottehjerner eller enkelte hjerneafsnit. De sidste undersøgelser vides nu at være behæftede med betydelige fejlkilder, i hvert fald under patologiske forhold. Formålet med vores forsøg har været gennem en mere pålidelig måling af glukoseomsætningshastigheden i flere hjerneafsnit at undersøge, om visse hjerneområder er mere påvirkelige af akut alkoholintoksikation end andre.

Vi har undersøgt rottehjernens regionale glukoseomsætningshastighed med vores metode, hvor de nævnte fejlkilder undgås, idet man efter intravenøs injektion af glukose mærket med ^{14}C bestemmer akkumuleringshastigheden af radioaktiviteten i hjernen. Under forsøgene påføres dyrene en betydelig akut alkoholintoksikation (6 g/l plasma) vedligeholdt gennem 60 min ved intravenøs infusion af ethanol. Efter forsøgenes afslutning uddissikeredes 14 hjerneafsnit til aktivitetsbestemmelse.

Ved sammenligning med kontroldyr, som fik NaCl-opløsning intravenøst, har vi fundet, at glukoseomsætningshastigheden i 9 hjerneafsnit var nedsat med 8 % - 61 %, og at det overvejende skete i fylogenetisk yngre områder, mens dybereliggende strukturer var mindre eller slet ikke påvirkede. De ramte områder svarede kun delvis til de områder i rottehjernen, som fik nedsat glukoseforbrug under kronisk alkoholintoksikation (H. E. Brøndsted, J. Reith, A. Gjedde).

1.6 Styringen af nervecellers impulsudsendelse

Mønstret for impulsudsendelsen fra en nervecelle er bestemt af depolariseringen af det initiale segment, som udgør stammen af det efferente axon. Denne depolarisering er igen resultatant af aktiveringen af de synaptiske knuder, som dækker neurosomas membran. Aktivering afhænger igen dels af antallet af nervetråde, som danner synaptiske forbindelser med cellen og dels af impulsmønstret i hver af disse nervetråde. Forskellige typer af nerveceller vil behandle et givet stimulus forskelligt, hvorfor det resulterende impulsmønster i et efferente axon kan variere betydeligt fra celle til celle.

Som omtalt i tidligere rapporter er impulsmønstret i mange nerveceller styret af en kaliumionstrøm, der varierer betydeligt langsommere end de strømme, der betinger selve impulsen. Dette har muliggjort en beskrivelse af impulsudsendelsen uden et nøjere kendskab til selve nerveimpulsens ionstrømme. I de senere år er der imidlertid fremkommet oplysninger om mere komplekst fungerende nerveceller, hvor mekanismerne bag selve impulsen spiller afgørende ind i impulsmønstret. Ud fra simple modeller har det kunnet vises, at minimale ændringer i cellens funktion, der ikke

medfører tydelige ændringer i impulsens udseende, kan ændre impulsmønstret så meget, at det ser ud, som om cellen skifter type (M. Colding-Jørgensen).

1.7 Sammenhængen mellem elektrofysiologisk og mekanisk aktivitet i hulorganer

Projektet belyser samspillet mellem et hulorgans fysiske (elastiske, kontraktile) egenskaber og dets neurogene aktivitet, når væggenes strækreceptorer påvirkes under hulorganets opfyldning. I samarbejde med amtssygehuset i Herlev foretages undersøgelser af patienter, hvor urinblæren er erstattet med et stykke tyndtarm formet til et urinreservoir (M. Colding-Jørgensen, K. Steven og S. Dorph (KAS Herlev)).

1.8 pH-ændringer under cerebral iskæmi

Jeg har i 1988 fortsat gæstet »Laboratory of Cerebral Metabolism, Dept. Neurology, Cornell Medical Center«. En undersøgelse af intracellulære pH-ændringer under fokal iskæmi in vivo er afsluttet (M. Nedergaard, R. Kraig).

1.9 Celledød in vitro

Siden april har jeg sat et cellekultur-laboratorium op. Mixede primære korticale kulturer fra cortex af rotte-embryon dyrkes til konfluens. Ved mikrofluorometrisk måling af intracellulært pH har vi forsøgt at karakterisere individuelle cells respons på anoxi. Det er fundet, at mælkesyre, der hovedsageligt produceres i gliaceller, under iskæmi »instantant« translokteres over cellemembraner og at nerveceller, der ikke er mælkesyre-producerende, under iskæmien passivt acidificeres. Histologiske undersøgelser af cellekulturerne peger på, at individuelle faktorer, som depolarisering, acidificering og glutamat ikke er skadelige som enkeltfaktorer (M. Nedergaard, S. Goldman, B. Pulsinelli).

1.10 Positrontomografisk bestemmelse af enzymaktiviteter og receptortæthed i menneskehjernen in vivo

Fortolkningen af isotopoptagelse i den levende menneskehjerne hviler på vor viden om menneskehjernens fysiologi og patofysiologi. I det forløbne år har den neurobiologiske arbejdsgruppe, som jeg har grundlagt under mit ophold ved Montreal Neurological Institute, koncentreret sit arbejde om den tracerkinetiske analyse af vekselvirkningen mellem radioligander og neuroreceptorer og bestemmelsen af enzymaktiviteter i den levende hjerne, begge med positrontomografi. Vi har sidste år fuldstændt beskrivelsen af adrenoceptorliganden HEATs optagelse i hjernen, og vi har nu udvidet dette arbejde til også at omfatte radioaktivt mærket nimodipin (en calciumkanal-blokker), prazosin (en alfa-1 adrenoceptor-blokker), og flumazenil (en neutral benzodiazepin-antagonist). Grundlaget for bestemmelsen af enzymaktiviteter i den levende hjerne har længe været Sokoloffs 2-deoxyglukose-metode

(2DG). Vi har nu udvidet princippet bag denne metode til også at omfatte bestemmelsen af dopa decarboxylase i hjernen med radioaktivt mærket dopa, og bestemmelsen af monoaminoxidase-aktivitet med radioaktivt mærket deprenyl. Vi har offentliggjort en modifikation af 2DG-metoden med henblik på PET, så glukose-stofskiftet nu også kan bestemmes i patologiske tilfælde, hvor »lumped constant« ikke er kendt med sikkerhed. Det har muliggjort bestemmelsen af glukosestofskiftet i hippocampus hos patienter med domoinsyre-forgiftning. Domoinsyre er en kainsyreanalog, som bl.a. forekommer hos forgiftede muslinger. Glukoseomsætningen i hippocampus var stærkt reduceret og patienternes kort- og langtidshukommelse var udsluttet. Vi har indledt bestemmelsen af dopa decarboxylase aktivitet i foci hos patienter med temporal-lapsepilepsi, og i striatum hos patienter med skizofreni. I det epileptiske focus er aktiviteten øget, mens der ikke er nogen målelig ændring hos medicin-behandlede skizofrene (A. Gjedde, S. Dyve, P. Etienne, A. C. Evand, M. Hogan, H. Kuwabara, E. Meyer, J. Reith i Montreal, D. Wong, R. Parker i Baltimore, G. Firnau i Hamilton, Ontario).

2. Kapillærfysiologisk arbejdsgruppe

Mikrokarrenes (hårkarnettets) struktur, fysiologi og biofysik er i en lang årrække blevet studeret v.h.a. teknikker, der spænder fra forsøg på hele organer til undersøgelser af endotelet på cellulært niveau, herunder receptor-aktivering og ultrastrukturel karakterisering af en række organeller. Fra at arbejde med »makroskopiske« metoder arbejdes der nu med metoder, »Patch clamp teknikken«, der tillader studium af molekyllære mekanismer i endotelcellens membran. Denne celle er særdeles vigtig for blodcirkulationen, idet den beklæder hele karsystemets indside og bl.a. fremkalder eller forhindrer koagulation i karrene (blodproppdannelse).

2.1 Molekyllære mekanismer i endotelcellemembranen

Ved hjælp af »patch clamp teknikken« har vi undersøgt den dominerende ionkanal, der udelukkende lader kalium passere ind og ud af cellen. Kaliumionens evne til at passere gennem specifikke ionkanaler er medbestemmende for det elektriske potential over cellemembranen – en størrelse, der indgår i regulationen af en række cellulære processer. Når et blodkar tilstoppes, medfører den manglende blodforsyning af selve blodkarret, at endotelcellerne bliver beskadiget, evt. går til grunde. Disse processer må antages at være centrale for kredsløbsfunktionen i beskadigede områder og for evnen til at genvinde normal funktion. Vi har vist, at standsning af disse cells stofskifte med kendte cellegifte (jodeddikesyre og cyanid) fremkalder en langsom udslukning af kaliumkanalaktiviteten (tidrum ca. 20-30 minutter). Imod slutningen af dette forløb åbnes calciumkanaler, der formentlig er medvirkende ved celledød. Med denne teknik har vi mulig-

hed for at studere, hvad der evt. kan udsætte celledødens indtræden (C. Crone, J. A. Hansen, M. Bundgaard).

2.2 Kapillærendotelets glatte endoplasmatiske reticulum

Der er holdepunkter for, at en række af endotelcellens funktioner reguleres via cytoplasmaets koncentration af Ca^{2+} . Det mulige strukturelle grundlag for denne regulation er ikke tidligere belyst.

Elektronmikroskopiske undersøgelser, baseret på meget tynde seriesnit, har vist, at kapillære endotelceller er forsynet med et system af invaginationer og »glatte cisterner«, som nøje svarer til det Ca^{2+} -regulerende system i glatte muskelceller (caveolae og sarcoplasmatiske reticulum). På basis af denne strukturelle analogi er det nærliggende at antage, at de ovennævnte strukturer er involveret i endotelets Ca^{2+} -regulerende funktioner.

En del af endotelcellernes glatte, endoplasmatiske reticulum afgiver lange, ekstremt tynde, forgreninger, som forløber parallelt med og meget tæt (ca. 100 nm) på kontaktområderne (tight junctions) mellem naboceller. Muligvis formidler disse udløbere det signal, som giver anledning til de velkendte, fokale forandringer (f.eks. ved inflammation) af passageforholdene for hydrofile stoffer gennem kapillærmembranen (M. Bundgaard).

2.3 Kardilationsmekanismen i skeletmuskulatur

Denne er blevet yderligere belyst i det forløbne år, med frøens hudmuskel (m. cutaneus pectoris) som anvendt præparation. Tidligere studier har vist, at adenosin er en vigtig faktor i regulationen af arterioletonus – såvel i hvile som i tilslutning til arbejde. Adenosin bevirker en udvidelse af arteriolerne, dels ved at hæmme frigørelsen af sympatisk transmitter, dels ved en direkte virkning på blodkarrene.

Vasodilatation via adenosin-medieret præsynaptisk inhibition er blevet undersøgt tidligere, og fokus har herefter været på den postsynaptiske glatte muskelcelle i arteriolevæggen. Især er forskellige second-messenger-systemers rolle for vasodilationsmekanismen blevet undersøgt.

En øgning i den intracellulære koncentration af cyklisk AMP bevirker en markant relaxation af arteriolenes glatte muskelceller. Desuden tyder resultaterne på, at cyklisk AMP bliver hydrolyseret via en calciumafhængig phosphodiesterase. Der har ikke kunnet dokumenteres nogen særlig rolle for cyklisk GMP i vasodilationsmekanismen (A. Fuglsang).

2.4 In vivo undersøgelser af det plasmalemmale vesikelsystem og de interendoteliale kløfter i dyrkede endotelceller

Foregående års undersøgelser af den ultrastrukturelle, tredimensionale organisation af vesikelsystemet i ka-

pillærvæggens endotelceller har vist, at praktisk talt alle vesikulære profiler i elektronmikroskopiske snit repræsenterer invaginationer fra cellens overflade. Denne organisation er uforenelig med den udbredte opfattelse, at hydrofile makromolekyler overføres imellem blod og væv ved vesikulær transport. Den fysiologiske hovedfunktion af det plasmalemmale vesikelsystem står derfor uafklaret. Med elektronmikroskopisk teknik kan man kun iagttage fixeret, dødt materiale. Med udviklingen af en ny video-kontrast-enhancement teknik er det nu for første gang blevet muligt – i levende celler – at undersøge strukturer som det endoteliale vesikelsystem, der har dimensioner under lysmikroskopets opløsningsevne. Vi er færdige med opstillingen af apparaturet, og celledyrkningen er i gangsat. Følgende forhold ønskes først undersøgt: 1) Er vesikelsystemet under normalomstændigheder stationært, eller er det et dynamisk system, i stadig bevægelse? 2) Hvad er mekanismen bag ændringer i vesikelsystemets organisation (f.eks. ved påvirkning af endotelceller med trypsin, mekanisk påvirkning eller ved tilsætning af Ca^{2+} -ionophoren A23187, der ændrer den intracellulære Ca^{2+} -koncentration samt under naturlig bevægelse af endotelceller under udvækst til konfluens).

Under inflammatoriske betingelser ses en øget passage af makromolekyler fra blod til væv igennem intercellulære kløfter, der åbnes. Mekanismerne bag denne lækdannelse vil blive undersøgt under en samtidig måling af cellernes Ca^{2+} -koncentration i vores VCEM-system m.h.p. at øge forståelsen af kapillærvæggens permeabilitetsregulering (J. Frøkjær-Jensen).

3 og 4. Stoftransport gennem cellemembraner

Organismens celler er alle omgivet af en cellemembran, der virker som en selektiv barriere for hydrofile molekyler og ioner. Det intracellulære miljø holdes konstant gennem et kompliceret – og kun delvis – kortlagt samspil af aktive og passive transportprocesser. Det er i dag klarlagt, at de aktive og en række af de passive transportprocesser er knyttet til integrale membranproteiner, der er indlejret i cellemembranens lipidfase, og som strækker sig fra membranens indside til udsiden. Inden for de senere år er det blevet muligt at identificere enkelte transportproteiner således, at vejen nu er åbnet for undersøgelser af transportprocessernes molekulære mekanismer.

Organismens forskellige væv er sammensat af celler, der indbyrdes er forbundne. For epitelvæv gælder det, at epitelcellernes sammenhæftning, som bl.a. etableres ved hjælp af såkaldte »tight junctions«, medfører en funktionel polarisering, hvori de enkelte cellers membraner kan opdeles i en luminal komponent, som typisk danner en afgrænsning mod legemets hulheder, og en basolateral komponent, som vender mod det karførende bindevæv.

Undersøgelserne af stoftransport gennem celle- og vævsmembraner udføres især med elektrofysiologiske teknikker og radioaktive isotoper. Ved elektrofysiologiske målinger bruges ofte mikroelektroder til måling af potentialforskel og modstand over en cellemembran, til måling af ionstrømme over et isoleret membranfragment eller intakte, isolerede epitelceller (patch-clamp) og til måling af intra- og ekstracellulære ionkoncentrationer. Med radioaktive isotoper er det muligt at måle en transport (flux) af såvel ioner som uladende molekyler gennem cellemembraner. De to typer teknikker kan i en række eksperimentelle situationer med udbytte supplere hinanden.

3. Eptelialtransport og muskelfysiologi

3.1 Levercellers alaninomsætning og kaliumtransport

Som nøjere omtalt i Årbog 1987 fører levercellers Na^+ -koblede opkoncentrering af aminosyren alanin til øget gennemtrængelighed af cellemembranen for K^+ , sandsynligvis som udtryk for en nedregulation af cellevoluminet. Vi undersøger nu om en stigning i den intracellulære calciumkoncentration aktiverer »åbner« (en volumenregulatorisk kaliumkanal i denne situation.

Der er udført to slags forsøg med suspensioner (opslæmninger) af isolerede leverceller fra rotter. (1) Måling af den intracellulære (frie) calciumkoncentration med fluorescerende indikator i fravær og nærvær af alanin. Uvist af hvilke årsager er der vanskeligheder med at få målemetoden til at virke efter hensigten. Man ville umiddelbart forvente at teknikken kunne appliceres på leverceller, men det ser ud som om cellerne ikke optager og/eller omdanner indikatorstoffet til den »calciumaktive« form. Vi søger for øjeblikket en årsag af forsøgsteknisk art. (2) Med radioaktivt mærkede kaliumioner blev det påvist, at levercellemembranens gennemtrængelighed for K^+ er upåvirket af den extracellulære kaliumkoncentration i området 0,5-20 mmol/l. En afklaring af dette spørgsmål indgår i fortolkningen af de øvrige undersøgelser (M. Folke, L. Ø. Kristensen (KAS Herlev), L. Sestoft, (KAS Gentofte)).

3.2 Leverens kalium- og brintionbalance under forbigående hypoperfusion

Under anvendelse af den intakte, isolerede, perfunderede rottelever anskuer vi i dette projekt levercellemembranens transportmekanismer fra en patofysiologisk synsvinkel: i bughulens organer sker der ved kredsløbschock en særlig markant nedsættelse af perfusionshastigheden (blodstrømningshastigheden).

Når perfusionshastigheden i den isolerede lever nedsættes til en trediedel af det normale i en 20 minutters periode, observerer vi en vedholdende syreproduktion og et kaliumtab, der overraskende nok finder sted i to faser. Den med mikroelektroder målte elektri-

ske spændingsforskel over leverens cellemembraner formindskes brat (depolarisation), men genopbygges derefter næsten helt i løbet af de 20 minutter. Denne observation støtter følgende fortolkning: Kaliumtabets første, kortvarige fase skyldes en hæmning af Na,K -pumpen, men modvirkes i nogen grad af en H^+ -induceret nedsættelse af kaliumpermeabiliteten, som bidrager væsentligt til depolarisationen. Hæmning af Na,K -pumpen fører desuden til cellulær akkumulation af Na^+ og vand, og da pumpen stimuleres af intracellulære natriumioner, bliver hæmningen og dermed kaliumtabet kun forbigående. Kaliumtabets anden fase kan opfattes som et værn mod cellevulmen, altså som et volumenregulatorisk respons. Kaliumtabet, der også vil kunne forklare den aftagende depolarisation, fremkommer ved en stigning i kaliumpermeabiliteten.

Når perfusionshastigheden gøres normal igen, indtræder der straks en periode med cellulær kaliumoptagelse og hyperpolarisation, idet de intracellulært akkumulerede natriumioner stimulerer den nu helt u-hæmmede, elektrogen arbejdende Na,K -pumpe (M. Folke, L. Sestoft (KAS Gentofte)).

3.3 Iontransport i oksefrøens pigmentepitel

Pigmentepitelet udgør det yderste lag i øjets nethinde og adskiller fotoreceptorerne fra choriokapillærerne. Transport af vandopløselige stoffer over pigmentepitelet spiller en afgørende rolle for regulationen af det extracellulære miljø, som omgiver fotoreceptorerne. Formålet med projektet er at undersøge pigmentepitelets transport af ioner, samt denne transports regulation.

Transport af Na^+ og HCO_3^- er blevet undersøgt i en isoleret præparation af oksefrøens pigmentepitel ved hjælp af dobbeltløbende ionselektive mikroelektroder. Disse undersøgelser har givet viden om den intracellulære Na^+ -aktivitet og det intracellulære pH i disse celler. Endvidere er der opnået evidens for tilstedeværelsen af et $\text{Na}^+:\text{HCO}_3^-$ -cotransportsystem i pigmentepitelets retinale membran. Cotransportsystemet er strømbærende (rheogen) med et $\text{HCO}_3^-:\text{Na}^+$ koblingsforhold, som er større end én. Transportsystemet hæmmes af 0,5 mM SITS, men det påvirkes ikke af 1 mM amilorid.

Foreløbige undersøgelser tyder på, at det rheogene $\text{Na}^+:\text{HCO}_3^-$ cotransportsystem i steady state transporterer Na^+ og HCO_3^- i retningen fra choroidea mod retina. Det kan således tænkes at være af betydning for regulationen af nethindens aciditet ved at medvirke til neutralisationen af den af fotoreceptorerne producerede mælkesyre.

De fortsatte undersøgelser skal fastlægge støchiometrien af den rheogene $\text{Na}^+:\text{HCO}_3^-$ cotransport og betydningen af dette transportsystem for den intracellulære pH-regulation i pigmentepitelets celler (M. Dornonville de la Cour, T. Zeuthen, J. U. Prause

(Rigshospitalet), H. Lund-Andersen (KAS Gentofte)).

3.4 K^+ -transport over epiteliale (basolaterale) cellemembraner

K^+ -følsomme mikroelektroder anbringes intracellulært i celler fra plexus chorioideus og K^+ -influx måles, når den ydre K^+ -koncentration øges abrupt. I Cl^- -frie opløsninger og celler er denne influx tilnærmelsesvis identisk med den elektrodifusive influx via K^+ -kanaler. Hvis den ydre koncentration af såvel Cl^- som K^+ øges, stiger K^+ -influx med 60-70 %, et bidrag, der kan tilskrives elektroneutral KCl cotransport. Denne konklusion underbygges af, at dette elektroneurale transportsystem blokeres af de vanddrivende midler bumetanid ($K_{1/2} \approx 10^{-7}$ mol/l) og furosemid ($K_{1/2} \approx 20^{-4}$ mol/l), hvilket netop er de koncentrationer som hæmmer dette transportsystem, når det findes i andre vævstyper (T. Zeuthen).

3.5 Genteknologiske studier

Vi har oprenset det furosemid-følsomme KCl -transportsystem fra Ascites tumorceller ved hjælp af en furosemid-affinitets-gel. Proteinet består hovedsagelig af to mindre enheder på 40.000 og 90.000 Dalton. Vi agter at bestemme aminosyresekvensen af disse subunits dels for at undersøge ligheden med andre membranproteiner, dels for gennem punktmutatnsstudier at bestemme de aminosyrer, som er af væsentlig betydning for funktionen (T. Zeuthen, A. Bækgaard, E. Hoffmann (August Krogh Inst.), J. Engberg (Biochemisk Inst.)).

3.6 Hjertemuskelcellers membranegenskaber (hjertets elektrofysiologi)

I fortsættelse af arbejdet med elektrisk aktivering og impulsudbredning i intakt hjertemusculatur arbejder jeg med membranmekanismer i enzymatisk isolerede hjertemuskelceller under anvendelse af patch-clamp-pipette-teknikken. Denne tillader måling af ionstrømme enten gennem hele cellens membran eller gennem enkeltkanaler.

3.6.1 Betydningen af magnesiumioner for hjertemuskelcellers kaliumkanaler

Vi kan kontrollere den intracellulære fri magnesiumkoncentration med en anordning, der tillader udskiftninger af pipettevæsken, mens pipetten er vedhæftet den isolerede celle, hvorved cellens indre kan påtrykkes den ønskede ionsammensætning (»intracellulær perfusion«). Dialyse med ATP-holdig, men Mg^{2+} -fri pipettevæske fører til, at cellen mister sin evne til at tilbageholde K^+ intracellulært. Vi søger Mg^{2+} -terskelkoncentrationen for denne patofysiologisk set vigtige effekt, der har betydning for rytmeforstyrrelser i hjertet.

3.6.2 Hjertemuskelcellers pH-regulation

Denne er ufuldstændigt forstået. Vi har udviklet en modifikation af patch-pipette-teknikken (pH-følsom resin i pipettemundingen) til pH-måling i isolerede celler og vist, at hjertemuskelcellen besidder en amilorid-hæmmbar Na^+ - H^+ -udvekslingsmekanisme, der er nødvendig for cellens evne til at skille sig af med syreoverskud. Vi undersøger regulation fra alkalisk pH og cellens bufferkapacitet.

3.6.3 Betydningen af valg af enzymer for de isolerede cellers membranegenskaber

Vi har uventet fundet, at collagenase-isolerede celler har højere kaliumkonduktans end pronase-isolerede celler. Yderligere forskelle mellem membranegenskaber i celler isoleret med enten pronase eller collagenase agtes uddybet (M. Suenson).

3.7 Elektrolyt- og aminosyretransport fra tarmen

Min forskning vedrører passagen af aminosyrer, til dels monosaccharider og af natrium-, kalium- og kloridioner gennem tarmslimhinder.

Aminosyrearbejdet drejer sig dels om de involverede transportsystemers specificitet, hvor det har vist sig nødvendigt at inddrage flere arter af forsøgsdyr i undersøgelserne, dels om det særpregede forhold, at der ved fysiologiske koncentrationer ses en udtalt fremmende virkning af visse neutrale aminosyrer på passagen af basiske aminosyrer.

Jeg har påvist, at N-methylsubstituerede aminosyrer benytter en af kaninileums prolintransportører, og at neutrale aminosyrer her også transporteres af det vigtigste transportsystem for basiske aminosyrer. Det er blevet hævdet, at disse relationer ikke gælder i kaninens jejunum. Dette ville betyde, at man foruden betydende speciesrelaterede forskelle i aminosyretransporten må regne med intraindividuelle topografiske forskelle i de enkelte transportsystemers specificitet. Min aktuelle aktivitet består i et forsøg på at udrede disse topografiske spørgsmål (B. G. Munck, L. Munck).

3.8 Regulation af kloridsekretion i epitelier og moleky-lær transport i cancerceller

3.8.1 Vi studerer intracellulære formidlere af serotonin-induceret kloridsekretion i tarmceller m.h.p. en bedre forståelse af diaré-sygdommens patofysiologi. Vi kan nu udelukke prostaglandiner, leukotriener, ekstracellulært calcium og fosforinositoler som second messengers. Vi er i færd med at måle cyklisk-AMP og cyklisk-GMP i de serotonin-stimulerede væv. Foreløbige resultater tyder på at c-AMP ikke er en second messenger i den serotonin-inducerede kloridsekretion (N. Bindslev, M. B. Hansen, A. Geisler (Farmakol. Inst.)).

3.8.2. Trakealslimhindens kloridsekretion studeres

med acetylcholin (ACh) som en potent transmitter, $K_m = 0,75 \mu\text{M}$, på serosiden. Vi har klassificeret ACh-receptoren, der viser sig at være en såkaldt muskarin-type-3-receptor (M_3) idet 4-diphenylacetoxy-N-metyl piperidine methobromide (4-DAMP) er en højpotent hæmmer, $K_1 = 25 \text{ nM}$, mens M_1 og M_2 hæmmerne pirenzepine og AF-DX 116 er ca. $1000 \times$ mindre effektive (N. Bindslev, B. Winding).

3.8.3. Optagelse af cytostatika i isolerede cellemembraner er blevet undersøgt. Membranerne er fra daunorubicin-(DNR)-resistente og -følsomme Ehrlich ascites tumor celler. De DNR-følsomme cellemembraner udviser en øget ATP-afhængig binding af epipodophyllotoxiner og vinkaalkaloider, men ingen ændring over for bl.a. antracycliner (N. Bindslev).

3.9 Studier af kloridkanaler i epitelceller

Hos patienter med cystisk fibrose er epitelcellernes kloridtransport defekt. For udredningen af sygdommens patogenese er det vigtigt at klarlægge de molekylære mekanismer, der udfører denne transport. Som cellemodel er valgt plexus choroideus hos den amerikanske salamander, *Necturus maculosus*.

Jeg har fundet 3 typer kloridkanaler i den ventrikulære membran hos disse celler. Kanalerne er karakteriseret ved patch-clamp teknikken, hvorved man direkte observerer den elektrisk fremkaldte strøm ved ionbevægelse i kanalen.

Den største Cl-kanal har en konduktans på ca. 400 pS. Den er styret af membranpotentialt således, at den er åben, når potentialt er numerisk mindre end ca. 20 mV, men lukker inden for sekunder, når potentialt overskrider denne værdi. Denne type kanal har været foreslået som en halv-kanal, der kan sammenskabe celler elektrisk. Det er svært at se en mulig transportfunktion af kanalen.

Den oftest forekommende Cl-kanal har en non-lineær sammenhæng mellem membranpotential og enkeltkanalstrøm. Konduktansen er 28 pS ved 0 mV og bliver mindre ved negative potentialer og større ved positive potentialer. Denne kanal leder bikarbonationer halvt så godt som kloridioner. I andre celletyper bliver denne kanal åbnet, når cellen udefra stimuleres af farmaka, der øger intracellulært cAMP. Dette er imidlertid ikke tilfældet her. Ved stimulation med sådanne farmaka ses derimod aktivitet af en mindre, ny kanaltype med en konduktans på 2-3 pS.

Konklusionen af dette arbejde er, at en meget lille del af cellens kloridtransport foregår gennem ionkanaler. For kaliumkanaler i samme væv fandt jeg tidligere at kun en lille del af K^+ -transporten er båret af kanaler. Jeg foreslår derfor, at K^+ og Cl^- kommer ud samtidigt gennem en neutral cotransport-mekanisme (O. Christensen).

3.10 Ionkanaler i Ehrlich ascites tumorceller

Vi har anvendt patch-clamp teknikken til at undersøge ionkanaler i cellemembranen hos EAT-celler. Disse celler indeholder de samme to typer kloridkanaler (400 pS og 28 pS) som beskrevet ovenfor i epitelcellen hos salamanderen. Yderligere har vi fundet en stor tæthed af K^+ -kanaler med en konduktans på ca. 70 pS. Disse kanaler åbner ved tilstedeværelse af Ca^{2+} -ioner på membranens inderside. De har en meget indviklet kinetik og deres forhold undersøges fortsat. Membranen indeholder også en Na^+ -kanal med en konduktans på omkring 30 pS og med et langsomt (sekunder) åbne-lukke mønster. Tilsyneladende åbnes både K^+ -kanalen og 28 pS Cl^- -kanalen, når cellen tilbageregulerer sit volumen efter et hypotont shock (O. Christensen, stud. K. B. Jacobsen og E. K. Hoffmann, August Krogh Inst.).

3.11 Regulation af ion- og vandtransport i spytkirtel-acinusceller

Den for spytksekretion grundlæggende transport af Cl^- etableres ved et samspil mellem et cotransportsystem og en Cl^- -kanal i den basolaterale og i den luminal cellemembran. Transporten drives af Na^+ -gradienten, som opretholdes ved primær aktiv transport af Na^+ ved hjælp af Na, K-ATPasen. Vi har tidligere vist, at dette transportenzym findes i den basolaterale cellemembran. Således recirkulerer Na^+ gennem denne del af acinuscellemembranen, K^+ recirkulerer også, idet denne ion optages ved hjælp af Na, K-ATPasen og cotransportsystemet, mens transporten i modsat retning sker ved elektrodifusion via K^+ -kanaler. Den transcellulære Cl^- -transport skaber en lumen-negativ, transepitelial spændingsforskel, som udgør drivkraften for en paracellulær transport af kationer.

Meget tyder på, at en stigning i den intracellulære koncentration af frit, ioniseret calcium indgår i stimulations-sekretionskoblingen ved at bidrage til åbningen af de luminal Cl^- -kanaler (samt de basolaterale K^+ -kanaler). Imidlertid kan Cl^- -kanalerne også åbnes uden en stigning af den fri calciumkoncentration. Det er derfor søgt belyst, hvorvidt diacylglycerol-protein kinase C systemet sammen med calcium er involveret i åbningen af de luminal Cl^- -kanaler. På en præparation af isolerede parotis acini er der blevet tilsat en ufysiologisk aktivator af protein kinase C, forbolesteren. Dette stof har imidlertid ikke medført signifikante ændringer af Cl^- -transporten, hverken når det blev givet alene eller sammen med submaksimale koncentrationer af den fysiologiske agonist, acetylcholin, eller den ufysiologiske agonist, A23187 (der er en calciumionofor). På denne baggrund er det lidet sandsynligt, at protein kinase C er »the missing link« i stimulus-sekretionskoblingen.

Muligheden for at foretage rimelige sammenligninger, dels mellem spytkirtelcellemembraner og andre cellemembraner, og dels mellem »patch-clamp«-re-

sultater og flux-målinger udført på hele acinusceller, begrænses af de meget upræcise estimater af disse cellers membranarealer. Derfor foretages en elektronmikroskopisk, morfometrisk undersøgelse for at bestemme de luminal og de basolaterale cellemembraners areal i relation til acinuscellevolumen (J. Hede-mark Poulsen, M. Bundgaard).

3.12 Rumlige fordeling af intracellulært, frit Ca^{2+} i isolerede acinusceller fra spytkirtler

Et digitalt billedbehandlingsudstyr bestående af fluorescensmikroskop, videokamera og computer er blevet opstillet og udviklet til kontinuerte målinger af den frie Ca^{2+} -koncentration i enkeltceller. Princippet bygger på at et fluorescerende stof, hvis lysemission afhænger af den frie Ca^{2+} -koncentration, inkorporeres i cellerne. Cellerne anbringes på et tyndt objektglas i et fluorescensmikroskop ved 37°C og et yderst lysfølsomt videokamera optager billedet fra mikroskopet og sender det til et særligt billedbehandlingssystem, som kontinuerligt kan beregne den rumlige fordeling af den frie Ca^{2+} -koncentration i en enkelt celle. Med denne teknik kan Ca^{2+} -koncentrationer beregnes i områder som er ned til $0,3 \mu\text{M}$ fra hinanden.

Vi har undersøgt den frie Ca^{2+} -koncentration i acinusceller isoleret fra rottens ørespytkirtel for at kunne karakterisere mekanismer, som ligger til grund for sekretionen af K^+ , Cl^- og vand fra cellerne. I ustimulerede acinusceller er den frie Ca^{2+} -koncentration ca. 150 nM over hele cellen. Efter maksimal kolinerg stimulation stiger koncentrationen til ca. 800 nM i løbet af 2-3 sekunder ved både de basolaterale (blodnære) membraner og de luminal membraner, hvorfra Cl^- og muligvis K^+ tabes til udførselsgangen. Stigningen i intracellulært Ca^{2+} skyldes både Ca^{2+} -influx fra ydermediet og Ca^{2+} -mobilisering fra intracellulære Ca^{2+} -depoter. Efter 10 sekunder aftager Ca^{2+} -koncentrationen jævnt og når næsten præstimulatoriske værdier efter 30 sekunder. Disse fund tyder på, at forøgede Ca^{2+} -koncentrationer nær den luminal membran kan være et vigtigt led i aktivering af salttabet fra cellerne.

Hvis en acinuscelle derimod suspenderes i et Ca^{2+} -frit medium eller ved varierede agonistkoncentrationer ses efter kolinerg stimulation repetitive Ca^{2+} -koncentrationsforøgelse af ca. 1 sekunds varighed med pauser på 2-4 sekunder med Ca^{2+} -koncentrationer nær præstimulatoriske værdier. Disse fund sandsynliggør, at under fysiologiske omstændigheder kontrolleres det sekretoriske svar på cellulært niveau af hurtige, repetitive begivenheder, som involverer bl.a. stigninger i intracellulært Ca^{2+} (S. Dissing, O. Sten-Knudsen, B. Nauntofte (KTH)).

3.13 Karakterisering af Na^+ -transportmekanismer i acinusceller isoleret fra rottens ørespytkirtel

For at karakterisere mekanismer, som ligger til grund

for acinuscellernes pH- og volumenregulation, har vi målt ændringer i det cellulære Na^+ -indhold som følge af kolinerg stimulation. I ustimulerede celler var den intracellulære Na^+ -koncentration 18 mM og steg 20 sekunder efter kolinerg stimulation til 65 mM – en stigning, som fulgte efter et hurtigt tab af K^+ og Cl^- . Denne forøgelse af det intracellulære Na^+ -indhold hæmmedes ikke af en inhibitor af Na , K , Cl_2 co-transport bumetanid, men derimod af et andet diuretikum, amilorid, som vides at være en hæmmer af Na^+/H^+ -udveksling over membraner såvel som af Na^+ -kanaler. Na^+ -optagelsen var også delvist hæmmbar af en Na^+ -kanalhæmmer, tetrodotoxin (TTX). Hvis acinuscellerne blev surgjorte til et intracellulært pH omkring 6,3, genoptog cellerne Na^+ samtidig med at intracellulært pH blev reguleret tilbage til et fysiologisk pH omkring 7,3 ved en mekanisme, som var hæmmbar af amilorid. De tre dominerende transportveje for Na^+ formidledes af: 1) Na , K -pumpen (efflux), 2) Na^+/H^+ exchange (influx) og 3) Na^+ -kanaler som var delvis ansvarlige for den hurtige Na^+ -optagelse som efterfølger det stimulationsinducerede tab af K^+ , Cl^- og vand (S. Dissing, B. Nauntofte (KTH)).

3.14 Undersøgelser over surhedsgradens (pH) indflydelse på kloridtransportmekanismerne i skeletmusklers cellemembran hos frøen

3.14.1 Indflydelsen af det ydre pH på kloridtransportmodus

Kloridtransporten i skeletmuskulatur er pH-følsom. Et fald i det ydre pH medfører en gradvis ændring fra strømbærende kloridtransport til en elektroneutral klorid-bikarbonat-udveksling, der er af betydning for cellernes indre pH-regulation. Formålet med undersøgelseerne er at belyse mekanismerne bag denne ændring af transportmodus.

Det undersøges, om den elektriske konduktive transporttype for klorid og den elektroneutral kloridudveksling formidles af samme eller af adskilte transportsystemer. Ændringen af dominerende transporttype er gradvis mellem pH 5,5 og 8,5 og kunne derfor i lighed med pH-afhængigheden af muskelcellemembranens kloridkonduktans og anionspecificitet tænkes at bero på en brintiontitrering af et ydre pH-følsomt område ($\text{pK} \sim 7$) af en type transportprotein. Denne hypotese er blevet efterprøvet ved hjælp af aniontransporthæmmeren DNDS (di-nitrostilben-disulfonat), som hæmmer den totale kloridtransport kompetitivt og pH-afhængigt (tilsyneladende $\text{pK} \sim 7$).

Ved måling af totaltransporten med isotopen ^{36}Cl under overgang fra kloridligevægt til en situation med indadrettet nettotransport af klorid, vil reaktionen af en udadrettet ^{36}Cl -transport afsløre den dominerende transportmodus (jvf. Årbog 1985). Den dominerende non-konduktive udveksling (lavt pH) kan således æn-

dres til dominerende konduktiv transporttype ved hæmning med DNDS i koncentrationer, som næsten eliminerer udvekslingstypen uden at hæmme den konduktive transporttype væsentligt. At forholdet mellem bidragene fra de to transporttyper således kan ændres er i modstrid med, at konduktive og non-konduktive former af samme transportprotein findes i et simpelt pH-afhængigt forhold.

Vi har derfor undersøgt hæmningskinetikken ved samme pH-værdi (6.9) under kloridligevægt og en kloridkoncentration på 20 mM, hvor de to transportmodi er omtrent ligeligt repræsenteret. I modsætning til tidligere undersøgelser ved højere (7,2) og lavere (6,0) pH fandtes en hæmningskinetik, som afviger fra simpel Michaelis-Menten kinetik (reversibel reaktion mellem hæmmer og et transportsystem) og som bedre kan beskrives med en model, hvori (mindst) to Michaelis-Mentenfunktioner indgår.

Vore undersøgelser tyder på, at konduktiv og nonkonduktiv aniontransport i skeletmuskulatur formidles af funktionelt separate DNDS-følsomme systemer. Undersøgelserne giver ikke oplysning om, hvorvidt systemerne er knyttet til samme eller forskellige proteiner (J. Skydsgaard, M. Hansen).

3.14.2 Indflydelse af pH i ydermediet på den konduktive fraktion af ^{36}Cl transport

^{36}Cl -effluxhastighedens pH-afhængighed er blevet målt under net-efflux af klorid, fremkaldt ved at fjerne klorid fra mediet omkring ^{36}Cl -ladede celler. Under denne betingelse, langt fra kloridligevægt, viste klorid-permeabiliteten sig at blive markant forøget under surgøring og markant nedsat under alkalisering af mediet. Disse fund svarer kvalitativt til hvad der vides om kloridkonduktansens (G^{Cl}) spændingsafhængighed i skeletmuskler: Ved hyperpolarisering aktiveres G^{Cl} fra et lavt ligevægtsniveau i surt medium og inaktiveres fra et højt ligevægtsniveau i alkalisk medium. Den fremsatte hypotese om, at denne aktivering og inaktivering ved afvigelser fra kloridligevægt skulle fremkaldes af selve kloridstrømmen snarere end af membranpotentialændringen, søges afprøvet med de nævnte fluksforsøg, som kan udføres ved relativt små potentialændringer nær ved 0 mV (J. Skydsgaard, M. Hansen).

3.14.3 Hæmning af ^{36}C -efflux med salicylat

Det er fra anden side beskrevet, at salicylat aktiverer en non-konduktiv kloridudveksling i frømuskler, hvilket er i modsætning til salicylats hæmning af klorid/bikarbonat-udvekslingen i røde blodlegemer. Imidlertid har vi vist, at salicylat hæmmer ligevægtsfluxen af klorid i både neutralt og surt medium. Den foreløbige konklusion er, at salicylat hæmmer både den konduktive og den non-konduktive kloridtransport, og at stoffet ikke synes at have forskellig virkning på anionud-

vekslingen i muskler og røde blodlegemer (J. Skydsgaard, M. Hansen).

4. Transportprocesser i blodceller

4.1 Aniontransport i røde blodlegemer

Som tidligere omtalt er erythrocytmembranens permeabilitet for klorid og bikarbonat ca. 1 million gange større end for kalium og natrium. Den høje aniontransport gennem blodlegememembranen, som er et vigtigt reaktionstrin under blodets optagelse og transport af CO_2 fra væv til lunger, udføres som en tæt koblet 1:1 udveksling, hvorunder transport af anioner den ene vej modsvares af en lige så stor transport af anioner den anden vej. Transporten formidles af ca. 1 million kopier pr. cellemembran af transportproteinet capnophorin, hvis aminosyresekvens er kortlagt. Alle capnophorinmolekyler er lejret på samme måde i membranen, idet visse af peptidkædens grupper altid vender ind mod cellens cytosol, og andre grupper altid vender mod den ekstracellulære fase. Sådanne mærkningsforsøg tyder på, at proteinets transportfunktion udføres gennem lokale konformationsændringer af en eller flere grupper, og ikke gennem en rotation (»Flip-flop«) af hele molekylet.

Capnophorin udviser også en funktionel asymmetri, idet dets evne til at transportere en anion er afhængig af den retning, hvori anionen transporteres gennem membranen. I følge »ping-pong«-modellen skyldes den funktionelle asymmetri, at proteinets affinitet for en anion er forskellig på membranens to sider, og /eller at anion-transportsted-komplekset translokteres med forskellig hastighed i de to retninger. Den funktionelle asymmetri kan udtrykkes i en asymmetrifaktor, A, der angiver forholdet mellem ubesatte transportsteder på membranens ind- og udside, når der er samme anionkoncentration på membranens ud- og indside.

A bestemmes ved udførelse af adskillige kombinationer af forsøgstyper (selvudvekslingsforsøg, hvor koncentrationen af anionen i en forsøgsrække varieres ligeligt på begge sider af membranen, kombineret med en forsøgsrække, hvor den intracellulære koncentration af anionen holdes konstant, mens anionkoncentrationen på udsiden varieres). Bestemmelser af A ud fra forskellige kombinationer af forsøgstyper kan derfor danne grundlag for at vurdere såvel analysernes anvendelighed som »ping-pong«-modellens gyldighed, idet modellen er uafhængig af hvilken ion der transporteres.

Vi har undersøgt bikarbonattransport gennem erythrocytmembranen, idet vi har overvundet de tekniske problemer, som er knyttet specielt til bikarbonattransport. Vore undersøgelser af bikarbonattransport viser, at asymmetrien er væsentlig mindre end de hidtidige resultater med klorid tyder på. Dette kan skyldes, at en selvhæmning, der viser sig i form af aftagen-

de flux ved stigende anionkoncentration og som påvirker bestemmelsen af asymmetrien, er væsentlig mindre udtalt under transport af bikarbonat end klorid. I lyset af vore resultater med bikarbonat er vi begyndt at foretage bestemmelser af A for kloridtransport med hidtil ubrugte kombinationer af forsøgstyper. De foreløbige resultater med klorid tyder på, at asymmetrien er betydelig mindre i vore studier end i tidligere undersøgelser fra andre laboratorier (P. Gasbjerg, J. Brahm).

4.2 Residualtransport af anioner over erythrocytmembranen efter maksimal irreversibel hæmning med den specifikke aniontransporthæmmer 4,4'-diisothiocyano-2,2'-stilbenedisulfonsyre (DIDS)

I isoleringen og karakteriseringen af aniontransport-systemet i blodlegemembranen har anvendelsen af DIDS indtaget en central rolle. Stoffet er en specifik hæmmer af aniontransportprocessen. Hæmning kan være dels akut og reversibel, dels irreversibel efter en vis tids inkubation ved legemstemperatur. Det er ikke muligt at hæmme aniontransporten gennem transportsystemet fuldstændigt ved irreversibel binding af DIDS. Den residuale kloridtransport efter maksimal irreversibel inhibition kan imidlertid hæmmes reversibelt således, at erythrocytmembranens permeabilitet for klorid ved en kombineret irreversibel og reversibel hæmning er lige så lav, som den, der kan måles i kunstige, bimolekylære lipidmembraner uden indbyggede transportsystemer. Vi undersøger denne residuale kloridtransport nærmere m.h.t. dens DIDS-følsomhed, pH- og temperaturafhængighed, samt dens følsomhed for andre hæmmere af aniontransporten. Vores arbejdshypotese er, at den residuale flux formidles af en mindre fraktion af integrale membranproteiner, og at den repræsenterer den konduktive del af aniontransporten (J. Funder, J. Brahm).

4.3 Er der en arvelig disposition til forhøjet blodtryk og forhøjet erythrocyt Na^+/Li^+ -udvekslingsdiffusion hos patienter med insulinkrævende sukkersyge (IDDM)?

Omkring 30-40 % af patienter med IDDM får nyresygdom og forhøjet blodtryk inden de har haft sukkersyge i 20 år. Det er blevet foreslået (Krolewski et al og Mangeli et al, begge i N. Engl. J. Med., 1988) at en genetisk disposition til forhøjet blodtryk (og en dermed forbundet tendens til forhøjet Na^+/Li^+ -udvekslingsdiffusion) kunne disponere til udvikling af diabetisk nyresygdom. For at undersøge dette, er Na^+/Li^+ -udvekslingsdiffusion og blodtryk blevet undersøgt hos 49 IDDM-patienter med og 49 IDDM-patienter uden nyresygdom (alle under 31 år) og hos forældrene til patienterne i de to grupper.

Begge patientgrupper havde significant forhøjet Na^+/Li^+ -udvekslingsdiffusion såvel i forhold til forældrene som i forhold til raske personer i samme alder. Begge forældregrupper udvekslingsdiffusion var nor-

mal sammenlignet med en normalgruppe med samme aldersfordeling men uden sukkersyge i familien. Blodtryk og disposition til forhøjet blodtryk var også identisk i de to forældregrupper. Kun i patientgruppen med nyresygdom var der en højsignifikant korrelation mellem blodtryk og Na^+/Li^+ -udvekslingsdiffusion.

Undersøgelsen viser, at der tilsyneladende ikke findes nogen arvelig disposition til forhøjet blodtryk eller Na^+/Li^+ -udvekslingsdiffusion hos sukkersygepatienter med nyresygdom, og at dette transportsystem i de røde blodlegemer ikke kan bruges som en markør for disposition til udvikling af nyresygdom (Jan Skov Jensen, Jørgen Funder, Jesper Brahm i samarbejde med Niels Steensens Hospital og Hvidøre Hospital).

4.4 Na^+/Li^+ -udvekslingsdiffusion i erythrocytter hos ikke-insulinkrævende sukkersygepatienter med og uden proteinuri

For yderligere at kunne af/bekræfte en mulig sammenhæng mellem forhøjet blodtryk og Na^+/Li^+ -udvekslingsdiffusion og diabetisk nyresygdom blev følgende ikke-insulinkrævende sukkersygepatienter undersøgt: a) patienter med biopsiverificeret diabetisk glomerulosklerose med proteinuri, b) patienter uden proteinuri og c) patienter med proteinuri, hvor nyrebiopsi viste at nyrelidelse ikke var betinget af sukkersygen. Alle tre grupper havde forhøjet Na^+/Li^+ -udvekslingsdiffusion uden signifikant forskel mellem grupperne. Denne undersøgelse bekræfter således yderligere at dette transportsystem i de røde blodlegemer ikke kan bruges som prognostisk eller diagnostisk hjælpemiddel ved undersøgelse af sukkersygepatienter.

Det skal dog samtidigt bemærkes, at årsagen til den større transporthastighed hos sukkersygepatienterne stadig ikke kendes (J. Skov Jensen, J. Funder, J. Brahm, samt H.-H. Parving og M.-A. Gall, Hvidøre Hospital).

4.5 Erythrocytmembranens permeabilitet for vand og nonelektrolytter

Man kan, afhængig af forsøgets art, bestemme to permeabilitetskoefficienter for vand: Under osmotisk ligevægt bestemmes en diffusionspermeabilitet (P_d), og under betingelser, hvor der foregår en nettotransport af vand, bestemmes en osmotisk vandpermeabilitet (P_f). Tidligere målinger har vist, at $P_f > P_d$. Det er blevet foreslået, at $P_f > P_d$ hidrører fra porer i membranen, at den »ækvivalente« poreradius var proportional med forholdet (P_f/P_d), og at porediameteren skulle være 9 Å. Det blev antaget, at små, hydrofile molekyler som f.eks. formamid, acetamid og urinstof med en diameter < 9 Å også kunne permeere membranen via de vandtransporterende porer. Dermed blev der givet en tilsyneladende forklaring på, at disse små molekyler permeerer membranen væsentlig lettere end antaget ud fra Overton's regel om, at jo mere lipidopløselig et molekyle er, jo lettere kan det permeere membra-

nen. Vi har sat spørgsmålstegn ved denne hypotese. En alternativ forklaring på, at $P_i > P_d$ i humane røde blodlegemer er, at porerne er så snævre, at vandmolekylerne transporteres ved »single-filing«, da de ikke har plads til at passere hverandre. Diametern må derfor være lidt større end vandmolekylets diameter ($>3 \text{ \AA}$), men mindre end radius for to vandmolekyler ($<6 \text{ \AA}$). I »single filing«-hypotesen angiver (P_i/P_d) antallet af vandmolekyler på rad og række i poren, som dermed skulle indeholde ca. 15 vandmolekyler på række, d.v.s. en mindste porelængde på ca. 50 $\text{\AA}$.

Vores konklusioner er for nyligt blevet anført med henvisning til, at der foreligger forskelle i forsøgsomstændigheder, som kan forklare den tilsyneladende inkonsistens mellem de to hypoteser. Vi har derfor videreført vore undersøgelser med henblik på at afklare dette spørgsmål. I Dr. Galeys laboratorium er »stop-flow«-metoden, som anvendes til måling af P_i indarbejdet, og Nuclear Magnetic Resonance metoden, som i de senere år har været anvendt til måling af P_d , er etableret. Jeg har udviklet en transporttabel version af min »continuous flow tube« metode, som er den eneste forsøgssætning med en tidsopløsning på 2-3 millisekunder til måling af transportprocesser ved hjælp af radioaktive isotoper. Jeg har medbragt mit udstyr til Dr. Galeys laboratorium således, at det for første gang er blevet muligt at bestemme både P_i og P_d på samme donors blodlegemer behandlet på samme måde. Vore foreløbige resultater viser, at forholdet (P_i/P_d) fortsat er for stort til at kunne være et udtryk for porernes vidde (J. Brahm i samarbejde med W. R. Galey, University of New Mexico, USA, og R. I. Macey, University of California, Berkeley, USA).

4.6 Malariainficerede blodlegemers permeabilitet for vand og urinstof

I malariaparasittens cyclus indgår et stadium, hvor parasitten invaderer røde blodlegemer og formerer sig, indtil cellerne sprænges. De inficerede blodlegemers membran har ændrede permeabilitetsegenskaber, idet visse større molekyler, som under normale forhold kun vanskeligt gennemtrænger membranen, efter parasittens invasion kan permeere membranen væsentlig lettere. Det er blevet postuleret, at den øgede permeabilitet skyldes dannelsen af uspecifikke porer. Vi er påbegyndt undersøgelser af vand- og urinstoftransport gennem inficerede cells membran. Vore foreløbige resultater viser, at vandpermeabiliteten er øget noget, mens urinstofpermeabiliteten er uændret. Dette tyder ikke på, at der ved parasittens invasion i røde blodlegemer dannes de postulerede, uspecifikke porer, idet sådanne porer måtte forventes også at transportere det lille urinstofmolekyle (J. Brahm i samarbejde med W. R. Galey og D. Vander Jagt, University of New Mexico).

4.7 Måling af thrombocyters intracellulære kloridkoncentration

Formålet med undersøgelsen er at belyse de humane blodpladers regulering af den intracellulære kloridkoncentration. Preliminære undersøgelser viser, at kloridkoncentrationen i blodplader er ca. 35-40 mM. Denne koncentration er væsentlig højere end forventet, hvis kloridionen skulle være passivt fordelt over cellevæggen ved et membranpotential på -50 mV og ved en extracellulær kloridkoncentration på ca. 100 mM. Med en isotopteknik, som er gennemprøvet på laboratoriet bestemmes kloridtransporten over cellevæggen for at belyse, hvilke transportmekanismer, der er ansvarlig for opretholdelsen af den høje intracellulære koncentration, samt hvorledes ændringer i pH, membranpotential og extracellulær kloridkoncentration påvirker denne.

Interessen for transportprocesser over blodpladevæggen skyldes at den kaskade af stofskifteprocesser, der ledsager blodpladernes aggregering, er ledsaget/betinget af membranlokaliserede transportprocesser. Foreksempel er det beskrevet at transporten af serotonin skulle være knyttet til en transport af klorid. Aggregering af blodplader er nøje forbundet med blodets evne til at størkne (S. Dissing, J. Funder, A. Livne (Dept. of Biology, Ben Gurion University of the Negev, Beer Sheva, Israel)).

4.8 Kationers indflydelse på cholinesterase-aktivitet

In vitro undersøgelse af kationers indflydelse på den specifikke cholinesterase-aktivitet (AChE) og den uspecifikke's (ChE) er udført med det formål at forsøge at karakterisere en forskel mellem de to enzymsystemers opførsel. Det viste herved, at langt de fleste kationer aktiverer AChE op til tre gange, vurderet ved stuetemperatur, pH 7,4 (for Al^{3+} dog pH 6,8 $\rightarrow$ 7,0). Det er en forudsætning for de opnåede resultater, at der ved processens start ikke findes kationer til stede i nævneværdige koncentrationer. For ChE er der som regel tale om en inhibering på indtil 50-60 %. Såvel aktivering som inhibering er for begge forhold koncentrationsafhængige.

Til undersøgelsen af AChE-aktiviteten er valgt humane erythrocytter, mens ChE stammer fra et rensat plasma-præparat.

En af vanskelighederne ved de anstillede forsøg består i, at der nødvendigvis må være en anion til stede, men dette er søgt elimineret ved at variere kategorien heraf (f.eks. Cl^- , NO_3^-) med fastholdt koncentration af kationkomponenten. Herudover er der foretaget forskellige pK-analyser. Det ser ikke foreløbigt ud til, at koncentrationen af de involverede anioner på væsentlig måde influerer på de målte cholinesterase-aktiviteter (J. Jensen-Holm).

Anden virksomhed:

O. Sten-Knudsen har været medlem af studieplanud-

valget »vedrørende humanbiologi/bioteknologi-udannelsen under Det lægevidenskabelige Fakultet, K.U.

Redaktionsvirksomhed:

C. Crone er medlem af redaktionskomiteen for J. Physiology (London), Microcirculation Research (USA) og News in Physiological Sciences (USA).

A. Gjedde er medlem af redaktionskomiteen for J. Cerebral Blood Flow and Metabolism og Int. J. of Neural Systems.

A. J. Hansen er medlem af redaktionskomiteen for Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism.

J. Frøkjær-Jensen er medlem af redaktionskomiteen for Int. J. Microcirc. Clin. Exp. og consulting editor ved Tissue & Cell.

Gæster og rejser:

Entan Zhang fra Beijing Medical University har opholdt sig ved instituttet i hele 1988.

Desuden: N. Andersen (RH), stud.med. A. Fuglsang, J. Gyiring (RH), cand.med. M. B. Hansen, stud.scient. K. B. Jacobsen, stud.med. Jan Skov Jensen (Niels Steensens Hospital), F. Kaiser (RH), L. Ø. Kristensen (KAS Herlev), M. Lauritzen (RH), stud.med. J. A. Lundbæk, B. Nauntofte (KTH), H. S. Petersen (RH), J. Reith (Frederiksberg Hospital), stud.med. M. U. Rømer, M. Sehested (KAS Herlev), R. Sturlason (RH), stud.med. B. Winding, J. Waaben (RH).

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

A. Gjedde arbejder fortsat ved Montreal Neurological Institute, Canada.

M. Nedergaard opholder sig fortsat ved Laboratory of Cerebral Metabolism, New York Hospital, USA.

Forelæsninger efter indbydelse:

J. Brahm ved Univ. California, Davis, og Univ. New Mexico, Albuquerque, USA.

M. Bundgaard ved symposium »Growth, differentiation and pathology of vascular endothelium« i München, BRD.

O. Christensen ved symposium »Cell Volume Control Processes«, Crans-sur-Sierre, Schweiz, og ved det medicinske fakultet i Pozna, Polen.

J. Frøkjær-Jensen ved Gordon Research Conf. 1988 i New Hampshire, USA, og Int. Diabetes Federation Symp. i Melbourne, Australien.

A. Fuglsang ved XV. Europ. Conf. on Microcirculation, Maastricht, Holland.

A. Gjedde ved 12. Sigrd Juselius Symposium »Tracers in diagnostic imaging«, Helsinki, Finland; ved NORDPETmøde »PET in clinical cardiology and research«, Mariehamn, Sverige; ved 64. Annual Meeting Amer. Ass. Neuropathologist, USA; ved sympo-

siet »Cerebral ischemia and calcium« ved Chiemsee, BRD.

A. J. Hansen ved symposierne »Excitatory amino acids 88« i Brasilien, »Cerebral ischemia and calcium« ved Chiemsee, BRD, »2. Int. Symp. on pharmacology of cerebral ischemia«, Marburg, BRD og »6. Beaune Conf. on excitatory amino acids and brain damage«, Frankrig.

J. H. Poulsen ved »Symposium on exocrine secretion«, Hong Kong, ved Univ. i Osaka og Sendai, Japan og ved National Inst. for Physiol. Sciences, Lokazaki, Japan.

M. Suenson ved symposium »Intercellular Communication« i Lithauen.

Andet:

C. Crone er vicepræsident i International Union of Physiological Sciences (IUPS).

A. Gjedde er medlem af Commission for bioengineering in Physiology (IUPS).

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 bedømmelseskomité.

Publikationer:

Abbott, N.J., Bundgaard, M., Lane, N.J., Møllgaard, K.: Parallels between junctions in invertebrate brain and embryonic mammalian brain. J. Physiol. 400, 72 s., England 1988.

Andreasen, N., Carson, R., Diksic, M., Evans, A., Farde, L., Gjedde, A., et al.: Schizophrenia, positron tomography, and dopamine D₂ receptors in the human neostriatum. Schizophrenia Bulletin 14, s. 471-84, Washington, D. C. 1988.

Basset, G., Bouchonnet, F., Crone, C., Saumon, G.: Potassium transport across rat alveolar epithelium: Evidence for an apical Na⁺-K⁺ pump. J. Physiol. 400, s. 529-43, England 1988.

-, Saumon, G., Bouchonnet, F., Crone, C.: Apical sodium-sugar transport in pulmonary epithelium in situ. Biochim. Biophys. Acta 942, s. 11-18, Holland 1988.

Benveniste, H., Jørgensen, M.B., Diemer, N.H., Hansen, A.J.: Calcium accumulation by glutamate receptor activation is involved in hippocampal cell damage after ischemia. Acta Neurol. Scand. 78, s. 529-36, Danmark 1988.

Brahm, J.: The red cell anion-transport system: Kinetics and physiological implications. Cell Physiology of Blood. Society of General Physiologists 41st Annual Symposium, R. B. Gunn, J. C. Parker, s. 142-50, New York 1988.

-, Mortensen, H.B.: Anion transport as related to hemoglobin A_{1c} in erythrocytes of diabetic children. Clin. Chem. 34, s. 1414-16, USA 1988.

Brøndsted, H.E., Gjedde, A.: Measuring brain gluco-

- se phosphorylation with labeled glucose. *Am. J. Physiol.* 254, s. E443-E48, USA 1988.
- Buchanan, R., Wagner, R.C., Andrews, S.B., Frøkjær-Jensen, J.: Effect of section thickness on the morphological characterization of the vesicular system in endothelial cells. *Microvasc. Res.* 36, s. 191-96, USA 1988.
- , Wagner, R., Andrews, S.B., Frøkjær-Jensen, J.: Effect of section thickness on morphometric estimation of vesicle density in rapidly frozen and pre-fixed capillaries. *Fed. Proc.* Vol. 46, s. 1523, USA 1987.
- Bundgaard, M.: Functional implications of structural differences between consecutive segments of microvascular endothelium. *Microcirc. Endoth. Lymphatics* 4, s. 113-42, USA 1988.
- , Endothelial smooth endoplasmic reticulum. *Growth Differentiation and Pathology of Vascular Endothelium. Symposium Proceedings, Ringberg Castle, Vesttyskland* 1988.
- Cherkesy, B.D., Zeuthen, T.: ^3H -Bumetanide binding to the purified putative co-transporter protein. *Acta Physiol. Scand.* 133, s. 267-68, Sverige 1988.
- Crone, C., Bundgaard, M., Olesen, S.P.: Endothelial properties assessed from single-capillary methods. *Endothelial Cells, Vol. III, Una S. Ryan, s. 91-101, Florida, USA* 1988.
- Eskenes, K., Nielsen, R., Ussing, H.H.: Mechanism of isotonic solute transport in glands. *Proc. of the Physiol. Soc. Cambridge Meeting. Vol. 1, s. 100, Cambridge, England* 1988.
- Frøkjær-Jensen, J., Wagner, R.C., Andrews, S.B., Hagman, P., Reese, T.S.: Three-dimensional organization of the plasmalemmal vesicular system in directly frozen capillaries of the rete mirabile in the swim bladder of the eel. *Cell Tissue Res.* 254, s. 17-24, Vesttyskland 1988.
- Frøkjær-Jensen, J.: Stofudveksling imellem blod og væv. *Novo's Fond, Årsskrift, Novo's fond (udg.), s. 30-37, København* 1987.
- Fuglsang, A., Crone, C.: Presynaptic inhibition of sympathetic fibers participating in vasodilatation in response to K^+ -induced contraction of frog skeletal muscle. *Clin. Invest. Med.* 11, s. 357-65, Canada 1988.
- Funder, J., Hershco, L., Rothstein, A., Livne, A.: Na^+/H^+ exchange and aggregation of human platelets activated by ADP: the exchange is not required for aggregation. *Biochim. Biophys. Acta* 938, s. 425-33, Holland 1988.
- , Membrane transport pathways and essential hypertension. *Scan. J. Clin. Lab. Invest.* 46, s. 24-28, Oslo 1986.
- Gjedde, A.: Examination of organ physiology by positron emission tomography. *The Biophysics of Organ Cryopreservation, D. E. Pegg, A. M. Karow Jr., s. 461-76, New York* 1988.
- , Beil, C., Meyer, E., Evans, A.C., Hakim, A.M.: Density of capillaries in regions of the living human brain affected by stroke. *Cerebral Hyperemia and Ischemia, M. Tomita, T. Sawada, H. Naritomi, W. D. Heiss, s. 91-102, Amsterdam* 1988.
- , Concluding remarks. *Cerebral Hyperemia and Ischemia, M. Tomita, T. Sawada, H. Naritomi, W. D. Heiss, s. 277-80, Amsterdam* 1988.
- , Exchange diffusion of large neutral amino acids between blood and brain. *Peptide and Amino Acid Transport Mechanisms in the Central Nervous System, L. Rakic, D. J. Begley, H. Davson, B. V. Zlokovick, s. 209-17, New York* 1988.
- , Positron tomography, schizophrenia, and dopamine in the living human brain. *Hospemédica* 6, s. 19-27, New Haven, USA 1988.
- Hansen, A.J., Lauritzen, M.: Spreading depression of Leao. *Basic Mechanisms of Headache, J. Olesen, L. Edvinsson, s. 99-106, Holland* 1988.
- , Lauritzen, M., Wieloch, T.: NMDA antagonists inhibit cortical spreading depression, but not anoxic depolarization. *Frontiers in Excitatory Amino Acid Research. Neurology and Neurobiology, Vol. 46, E. A. Cavalheiro, J. Lehmann, L. Turski, s. 661-66, New York* 1988.
- , Effects of anoxia on nerve cell function. *Mechanisms of Cerebral Hypoxia and Stroke, G. Somjen, s. 165-73, New York, London* 1988.
- Haugen, P.: The stiffness under isotonic releases during a twitch of a frog muscle fibre. *Molecular Mechanism of Muscle Contraction, H. Sugi, G. H. Pollack, s. 461-72, New York* 1988.
- Jensen, P.K., Christiansen, J.S., Steven, K., Parving, H.: Strict metabolic control and renal function in the streptozotocin diabetic rat. *Kidney Internat.* 31, s. 47-51, USA 1987.
- Kristensen, L.Ø.: Associations between transports of alanine and cations across cell membrane in rat hepatocytes. *Am. J. Physiol.* 251, s. G575-G584, USA 1986.
- Lauritzen, M., Hansen, A.J.: Spreading depression of Leao. Possible relation to migraine pathophysiology. *Basic Mechanisms of Headache, J. Olesen, L. Edvinsson, s. 439-44, Holland* 1988.
- , Rice, M.E., Okada, Y., Nicholson, C.: Quisqualate, kainate and NMDA can initiate spreading depression in the turtle cerebellum. *Brain Res.* 475, s. 317-27, Holland 1988.
- , Blood flow and metabolism in cortical spreading depression. *Mechanisms of Cerebral Hypoxia and Stroke, G. Somjen, s. 269-77, New York* 1988.
- Moghaddam, B., Schenk, J.O., Stewart, W.B., Hansen, A.J.: Temporal relationship between neurotransmitter release and ion flux during spreading depression and anoxia. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 65, s. 1105-10, Canada 1987.
- Nauntofte, B., Dissing, S.: Cholinergic-induced elec-

- trolyte transport in rat parotid acini. *Comp. Biochem. Physiol* 90 A, s. 739-46, England 1988.
- , Dissing, S.: K^+ transport and membrane potentials in isolated rat parotid acini. *Am. J. Physiol.* 255, s. C508-C18, USA 1988.
- Nedergaard, M.: Mechanisms of brain damage in focal cerebral ischemia. (Disputats). *Acta Neurol. Scand.* 77, s. 1-24, Danmark 1988.
- , Hansen, A.J.: Spreading depression is not associated with neuronal injury in the normal brain. *Brain Res.* 449, s. 395-98, Holland 1988.
- , Diemer, N.H.: Experimental cerebral ischemia: Barbiturate resistant increase in regional glucose utilization. *J. Cerebr. Blood Flow and Metabol.* 8, s. 763-66, USA 1988.
- Okada, Y.C., Lauritzen, M., Nicholson, C.: Magnetic field associated with spreading depression: a model for the detection of migraine. *Brain Res.* 442, s. 185-90, Holland 1988.
- Olesen, S., Clapham, D.E., Davies, P.F.: Haemodynamic shear stress activates a K^+ current in vascular endothelial cells. *Nature* 331, s. 168-70, England 1988.
- Poulsen, J.H., Dissing, S., Nauntofte, B.: Is receptor-activated chloride transport in parotid acini controlled by the cytosolic, free calcium concentration? *Molecular Mechanisms in Secretion. Alfred Benzon Symposium* 25, N. A. Thorn, M. Treiman, O. H. Petersen, s. 152-64, København 1988.
- , Dissing, S., Nauntofte, B.: Control of chloride transport in rat parotid acinar cells. *Exocrine Secretion*, P. Y. D. Wong, J. A. Young, s. 149-50, Hong Kong 1988.
- Redies, C., Diksic, M., Collier, B., Gjedde, A., Thompson, C.J., Gauthier, S., Feindel, W.H.: Influx of a choline analog to dog brain measured by PET. *Synapse* 2, s. 406-11, New York 1988.
- Skydsgaard, J.M.: Inhibition of chloride self-exchange with stilbene disulphonates in depolarized skeletal muscle of *Rana temporaria*. *J. Physiol.* 397, s. 433-47, England 1988.
- Wong, D.F., Broussolle, E.P., Wand, G., Villemagne, V., Dannals, R.F., Links, J.M., Zacur, H.A., Gjedde, A., et al.: In vivo measurement of dopamine receptors in human brain by positron emission tomography. Age and sex differences. *Central Determinants of Age-related Declines in Motor Function. (Annals of the New Academy of Sciences, Vol. 515)*, J. A. Joseph, s. 203-14, New York 1988.
- Zeuthen, T., Andersen, P.M., Eskesen, K.E., Cherksey, B.D.: Characterization of a purified co-transporting protein. *J. Comp. Biochem. Physiol.* A 90, s. 687-97, England 1988.
- , Christensen, O., Bærentsen, J.H., Cour, M.I.: The mechanism of electrodiffusive K^+ transport in leaky epithelia and some of its consequences for anion transport. *Pflügers Arch.* 408, s. 260-66, Vesttyskland 1987.
- , The effects of chloride ions on electrodiffusion in the membrane of a leaky epithelium. *Studies of intact tissues by microelectrodes.* *Pflügers Arch.* 408, s. 267-74, Vesttyskland 1987.
- , Cherksey, B., Christensen, O.: The effect of chloride ions on electrodiffusion in the membrane of a leaky epithelium. *Studies of membranes reconstituted into planar lipid bilayers.* *Pflügers Arch.* 408, s. 275-81, 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 Instituttet, blok 18, 5. og 6. sal.

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

Stab:

VIP: Antal årsværk: 8.

Institutbestyrer: J. Vinten.

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

Seniorstipendiat: Th. Ploug.

Kandidatstipendiat: J. Vissing.

TAP: Antal årsværk: 9,73.

Sekretær: R. Christiansen.

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

Ingeniør: F. Neumann.

Elektr. mekaniker: O. Holm.

Finmekaniker: J. Jønson.

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsvirksomhed omfatter flere aspekter af fysiologien, såvel af basal som af mere an-

vendt 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 Nervesystemets regulation af hormonelle og metaboliske tilpasninger til fysisk arbejde

En række forsøg har været udført til belysning af centralnervesystemets indflydelse på stofskifteregulationen, specielt under fysisk arbejde.

1.1.1 Et forsøg belyste den ventromediale hypothalamus' (VMH) betydning for substratmobilisering under fysisk arbejde. Det metaboliske og hormonelle respons på arbejde blev undersøgt i løbende rotter med og uden lokalbedøvet VMH. I dyr med lokalbedøvet VMH sås lavere hepatisk glukose-produktion, lavere plasma glukose og catecholamin koncentrationer og lavere hepatisk glykogen nedbrydning end i ubedøvede kontrol dyr. Det konkluderes, at mobilisering af glukose under fysisk arbejde fremmes af VMH (J. Vissing, J. L. Wallace, A. J. W. Scheurink, H. Galbo, A. B. Steffens).

1.1.2 Et andet forsøg belyste betydningen af hjernens evne til, parallelt med aktivering af motorneuroner til arbejdende muskler, direkte at kunne udløse et hormonelt og metabolisk respons som det der ses under fysisk arbejde. Med andre ord om stofskifteregulationen under fysisk arbejde kan styres ved »central kommando«. Ubedøvede, dekortikerede katte og bedøvede katte med intakte hjerner blev stimuleret i den posteriore hypothalamiske lokomotorregion (PHLR). Lokomotion var hindret vha. neuromuskulær blokade. I både bedøvede og dekortikerede katte sås under stimulation af PHLR en forøget glukoseproduktion og en forøgelse i plasma glukose koncentration. I dekortikerede katte sås tilmed et fald i insulin og en øgning i glucagon, adrenalin og noradrenalin koncentrationen. Disse hormonelle og metaboliske forandringer under stimulation af PHLR er det hidtil stærkeste bevis for at hjernen direkte ved central kommando, parallelt med igangsætning af lokomotion, kan udløse et hormonelt og metabolisk arbejdsrespons (J. Vissing, G. A. Iwamoto, K. J. Rybicki, H. Galbo, J. H. Mitchell).

1.1.3 I tre andre forsøg undersøgt, hvorvidt nervøs tilbagekald fra arbejdende skeletmuskulatur kan være med til at initiere et neuroendokrint arbejdsrespons. 1) I bedøvede rotter blev m. triceps surae kontraheret

ved at stimulere n. tibialis ($2 \times$ motortærskel), mens sympatisk nerveaktivitet til binyrene (ASNA) blev målt. ASNA er korreleret med sekretion af adrenalin, som er et vigtigt hormon i sukkerstofskifteregulationen under fysisk arbejde. Et sekund efter kraftudvikling i m. triceps surae sås en 90 % stigning i ASNA. Det konkluderes, at muskelkontraktioner, ved en nervøs refleks, kan øge ASNA (J. Vissing, L. B. Wilson, J. H. Mitchell, R. G. Victor).

2) I bedøvede katte undersøgtes det hormonelle og metaboliske respons på stimulation af rene muskelgrene fra n. femoralis. Nerverne blev stimuleret bilateralt ved 3 forskellige intensiteter ($3x$, $20x$ og $140 \times$ motortærskel). Aktionspotentialer fra nerverne blev afledt, så rekrutterede fibertyper i nerverne kunne skelnes. Ved de højere stimulationsintensiteter ($20x$, $140x$) sås en øgning i mobiliseringen af glukose, catecholaminer og ACTH. Det konkluderes, at nervøs tilbagekald fra muskler kan initiere et hormonelt og metabolisk respons magen til det, som ses under fysisk arbejde (J. Vissing, G. A. Iwamoto, J. H. Mitchell).

3) Med tilsvarende forsøgsopstilling som netop beskrevet undersøgtes hvorvidt den øgning i plasma β -endorphin og Met-enkephalin koncentrationen, som er rapporteret under fysisk arbejde, kan udløses nervøst fra muskler. Allerede ved rekruttering af tyndt myeliniserede fibre (som sandsynligvis primært består af mekanoreceptorer) øgedes plasma koncentrationen af begge hormoner (J. Vissing, G. A. Iwamoto, I. Fuchs, J. H. Mitchell).

1.1.4 Igangværende projekter: Evnen til under fysisk arbejde at kunne kompensere hormonelt og metabolisk for manglende evne til at nedbryde muskelglukogen undersøges i patienter, som medfødt mangler muskelglykogen nedbrydningsenzymet myofosphorylase (McArdle's sygdom) (J. Vissing, S. F. Lewis, H. Galbo, R. G. Haller). Ændringer i hjernens glukoseforbrug under fysisk arbejde, målt ved 2-deoxyglukose-optagelse, undersøges i løbende rotter (M. Andersen, N. H. Diemer, J. Vissing).

1.2 Glukosetransport i skeletmuskulatur

1.2.1 Som en uddybning af vore tidligere transportkinetiske undersøgelser har vi fundet, at insulin og muskelkontraktioner accelererer glukosetransporten ved at øge aktiviteten af glukosetransportører lokaliserede i plasmamembranen.

Transportørens aktivitet hænger sammen med dens lokalisering i plasmamembranen, idet den i sin inaktive form er koncentreret i specielle plasmamembrandomæner, mens den i sin aktive form synes at være spredt ud over større membranområder. Ved hjælp af lectin chromatografi, 2-fase separation og centrifugering arbejdes der på at oprense og karakterisere plasmamembranens forskellige mikrodomæner (T. Ploug).

1.2.2 Studier over fordeling af glukosetransportører mellem T-tubuli og sarcolemma foregår i samarbejde med A. Margreth og medarbejdere fra Padova, Italien. De foreløbige resultater viser, at densiteten af glukosetransportører er ens i sarcolemma og den frie del af T-tubuli, mens transportørerne synes at være fraværende fra den junctionale del af T-tubuli systemet (T. Ploug).

1.2.3 I samarbejde med Erik Richter, August Krogh Inst., og Steve Rattigan, Australien, har vi påbegyndt undersøgelse af fosforylerings/defosforyleringsprocesser i plasma membran vesikler. Bedømt ud fra autoradiografi af Western blots findes der en Ca^{++} -afhængig defosforylering sted af et membranprotein, hvis position er identisk til glukosetransportøren. Der arbejdes på at immunoprense transportøren for at verificere, om »native« kinase/fosfataser er involveret i regulering af glukosetransporten (T. Ploug).

1.2.4 Perfusion af rottebagkropsmuskulatur med insulin og relativ høj glukosekoncentration i flere timer resulterer i nedsat glukosetransport sammenlignet med perfusion med insulin alene. I samarbejde med Erik Richter findes, at denne glukoseinducerede insulinresistens også er tilstede, når vi måler transport i plasmamembranvesikler præpareret fra muskulatur perfunderet med insulin og glukose. De membranasocierede fænomener i forbindelse med udvikling af glukoseinduceret insulinresistens er under udredning (T. Ploug).

1.2.5 Vi har tidligere fundet, at fysisk udholdenheds-træning resulterer i øget insulin og kontraktionsstimuleret glukosetransport afhængig af muskelfibertype. Via samarbejde med Oluf Pedersen, Århus, har vi fået adgang til en cDNA probe mod glukosetransportøren. På Northern blot af trænet muskulatur fås et kraftigere signal sammenlignet med utrænnet muskulatur. Udholdenhedstræning synes således at resultere i øget glukosetransport via transcriptionel øgning af glukosetransportørerne (T. Ploug, B. Stallknecht).

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

I fortsættelse af tidligere undersøgelser studeres sammenhængen mellem graden af fysisk aktivitet og evnen til at frisætte hormonet insulin. Nyligt afsluttede undersøgelser har vist, at den glukosestimulerede insulinfrisætning under spising er reduceret af træning, hvis trænedes og utrænede spiser samme mængde sukker. Hvis imidlertid man justerer sukkerindtagelsen til den gennemsnitlige daglige kalorieindtagelse forsvinder denne forskel, tydende på, at den træningsudløste »insulinbesparelse« p.g.a. trænedes større kalorieindtagelse ikke er væsentlig på døgnbasis. Samtidig er undersøgelser over dagligdagens døgnvariationer i hor-

moner, sukker- og fedtstoffer hos trænedes og utrænede afsluttet, men endnu ikke analyseret (F. Dela, K. Mikines, H. Galbo).

1.3.1 I samarbejde med med.afd. B, Bispebjerg Hospital, er der påbegyndt studier over betydningen af alkoholisk leversygdom (cirrhose) for leverens evne til at frisætte sukker under muskelarbejde (K. Mikines).

1.4 Betydning af tilbagemelding fra arbejdende muskler for kredsløbsmæssige og stofskiftmæssige ændringer under muskelarbejde

Med anvendelse af epidural anæstesi, i doser som blokerer afferente impulser fra statisk arbejdende muskler, er det vist, at nervøs tilbagemelding fra statisk arbejdende muskulatur er afgørende for den arbejdsinducerede stigning i arterielt blodtryk og hjertefrekvens. Imidlertid er nervøs tilbagemelding fra musklerne ikke afgørende for en arbejdsinduceret stigning i langt de fleste stofskifteregulerende hormoner (katecholaminer, insulin, glukagon). Udført i samarbejde med N.H. Secher, anæstesiafd., Rigshospitalet (M. Kjær).

1.5 Motions indflydelse på immunapparatet

I samarbejde med med.afd. TTA, Rigshospitalet, har vi fundet, at NK celleaktiviteten øges under sværere dynamisk arbejde, men falder under basalniveauet to timer herefter. Dette fald har vi kunnet tilskrive prostaglandin produceret af monocytter og neutrofile granulocytter. Således fandtes koncentrationen af disse celler øget to timer efter den omtalte arbejdstype, og indometacin normaliserede NK celleaktiviteten, både når dette stof blev givet in vivo, og når det blev administreret in vitro. I den anden undersøgelse har vi nærmere karakteriseret de ændringer, der under arbejde sker med de forskellige undergrupper af lymfocytter. I denne undersøgelse blev det også vist, at tidligere fundne ændringer i proliferativt respons på mitogen og antigen under arbejde ikke skyldes en ændret reaktivitet af de enkelte celler, men et ændret antal af reaktive celler (H. Galbo).

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

2.1 Plasma besidder insulinlignende virkning på isoleret fedt- og muskeltvæv, idet plasma, ganske som insulin, bevirker en øget glukoseoptagelse og fedt-, glykogen- og proteinsyntese. Kun ca. 10 procent af denne virkning skyldes tilstedeværelsen af frit insulin, lige så meget to hormonlignende stoffer somatomedin A og C, medens årsagen til resten er omdiskuteret.

Efter indsprøjtning af radioaktivt insulin på et forsøgsdyr vil størstedelen af det mærkede insulin hurtigt nedbrydes og forsvinde fra blodbanen, men omkring 15 procent af radioaktiviteten vil bindes til et serumprotein, der har en meget langsommere omsætnings-

hastighed end frit insulin. Dette proteinstof besidder insulinlignende aktivitet, når det in vitro sættes til isoleret fedt- eller muskelvæv, idet vævenes fedt- og glykogensyntese øges. Medens in vivo tilført radioaktivt insulin er fast bundet til serumproteinet, er den forbindelse, der opstår in vitro mellem proteinet og det mærkede insulin løsere, og vil spaltes under langvarige isoleringsprocedurer. Desværre umuliggør den dosis radioaktivitet, der skal tilføres et menneske som mærket insulin, af sundhedshensyn en in vivo mærkning af insulin-serumprotein-forbindelsen.

Derfor har den i årsrapporten for 1987 udviklet teknik til at fikser elektroforetisk adskilte serumproteiner til nitrocellulose efter elektroforetisk overførelse, og identificere det insulinbindende serumprotein ved hjælp af dets evne til at binde radioaktivt insulin, eller til at reagere med antistoffer mod insulin eller mod insulins A eller B kæde, været af stor værdi (F. Gjedde).

2.2 Med den i tidligere årsrapporter omtalte metode til isolering af det insulin-bindende alfa-et serumprotein er der i årets løb fremstillet adskillige præparationer af proteinet. I modsætning til tidligere er det fundet, at de fleste præparationer var urene og indeholdt en til tre andre serumproteiner. Medens udgangsmaterialet tidligere har været humant plasma, der kort efter tapningen er blevet kasseret, har i det sidste års tid kun ældre portioner plasma, ofte med hæmolyse, været tilgængelige. Under lagringen mellem tapning og oparbejdning ændrer flere glykoproteiner karakter, så de ikke frasorteres under isoleringen, men må fjernes med andre foranstaltninger. Dette har forsinket arbejdet betydeligt (F. Gjedde).

2.3 De isolerede, rene præparationer af serumproteinet søges karakteriseret fysiologisk ved deres evne til at påvirke andre væv end muskel og fedtvæv. Da serumproteinet har en meget langsommere omsætnings-hastighed end frit insulin er det sandsynligt, at det påvirker andre funktioner end frit insulin gør. I samarbejde med dr.med. Per Briand, Fibigerlaboratoriet, kunne der ikke påvises nogen sikker virkning af proteinet på epiteliale mammacancercellers delingshastighed (F. Gjedde).

2.4 Ligeledes søges serumproteinet karakteriseret med biokemiske og immunologiske undersøgelser, dels af det native protein og dels af stoffets veldefinerede nedbrydningsprodukter (F. Gjedde).

3. Nyrrens rolle i regulationen af extracellulærvolumen, herunder specielt betydningen af humorale faktorer for det renale respons på øget blodvolumen

I det forløbne år har laboratoriarbejdet været centreret som følgende delprojekter:

3.1 Akutte renale effekter af ren blodvolumenexpansion hos rotter

En tidligere forsøgsserie med thiopentalbedøvede rotter i osmotisk diurese (mannitol), hvor inulin og lithium anvendtes som indikatorstoffer, tydede på en hæmning af den proximale reabsorptions-hastighed, når blodvolumen akut øgedes med ca. 20 %. Dette fund søges bekræftet i en igangværende forsøgsserie med mebumalbedøvede rotter i en tilstand af moderat ssaltvandsdiurese, hvor $^{51}\text{Cr-EDTA}$ og lithium benyttes som indikatorstoffer. I de aktuelle forsøg fastholdes nyrearterietrykket på en værdi omkring 100 mm Hg i såvel kontroloffasen som i den efterfølgende blodvolumenexpanderede tilstand. En af os nyligt udviklet teknik til kontinuerlig, dynamisk måling af både renal gennemblødningshastighed og glomerulær filtrationshastighed (plasmaekstraktionsbaseret) er under afprøvning (M. Hansen, S. Nybo Rasmussen).

3.2 Effekten af forskellige anæstesi-midler på den sympatoadrenale aktivitet hos rotter

De bedøvede og kirurgisk præparerede forsøgsdyr adskiller sig på væsentlige punkter fra den ubedøvede og ustressede organisme. Valget af anæstesi-middel kan influere afgørende på f.eks. nyrrens funktion og på dennes reaktion på ændringer i organismens væskestatus. Idet den samlede sympatoadrenale aktivitet søges vurderes ud fra koncentrationen af cirkulerende catecholaminer (adrenalin og noradrenalin) i plasma, har vi gennemført en række forsøgsserier med anvendelse af forskellige gængse anæstesi-midler på rotter forsynet med implanterede permanente arteriekatetre. Fra det enkelte dyr er der udtaget blodprøver til catecholaminbestemmelse først i den ubedøvede (ustressede) kontrolsituation, dernæst efter induktion af anæstesi. Materialet er ikke færdiganalyseret, men foreløbige resultater tyder på betydelige forskelle i plasmacatecholaminniveauet afhængigt af det anvendte anæstesi-middel (M. K. Hansen, T. G. Nielsen, S. Nybo Rasmussen).

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

4.1 Undersøgelser over nogle indikatorstoffers fri diffusion i vand (agargel) er blevet udført. Stoffernes renhed er ligeledes bestemt ved disse undersøgelser. Der er desuden udført bestemmelser af diffusionskoefficienter for indikatorerne i væskerummet mellem cellerne i muskelvæv og hjertemusklatur. De sidste undersøgelser er udført i samarbejde med S. Haunsø, J. Hastrup Svendsen og W. Paaske.

Diffusionsforsøg med forskellige typer insuliner på agar er tillige udført i samarbejde med U. Møller, NO-VO (P. Sejrsen).

4.2 Undersøgelser over vævsskader i forb. med reperfusion efter vaskulær okklusion udført på hundehjer-

ter. Undersøgelserne er udført på Rigshospitalet i samarbejde med S. Haunso, J. Hastrup Svendsen og W. Paaske (P. Sejrson).

4.3 Undersøgelser over FITC-mærket albumins diffusionskoefficient, renhed og kapillær permeabilitet i skeletmuskulatur er blevet målt i samarbejde med L. B. Hansen (P. Sejrson).

4.4 Subkutan gennemblødning på crus under intermitterende trykbehandling, Laser-behandling og transkutan nervestimulation er blevet målt i laboratoriet af H. Lund, S. Kipper, S. Nybo Jensen og L. Friis-Hansen (P. Sejrson).

4.5 Udvikling af en metode til måling af gennemblødningen i tynd- og tyktarm er udført på gris, samt ileostomier og colostomier på patienter. Dette projekt er udført af P. E. Mortensen og J. Olsen (P. Sejrson).

4.6 Hudens metaboliske hastighed er i laboratoriet målt med en O_2 -elektrode under arteriel okklusion af H. Røgind, F. Schjødt og M. Storgaard (P. Sejrson).

4.7 Undersøgelser over albuminomsætningen hos gravide med præeklampsi, udført i samarbejde med J. Kvist Thomsen og P. Jaszczak, gyn.-obstr. afd., Herlev Amtssygehus (P. Sejrson).

5. Regulation af glukosetransport

Perifer deponering og forbrænding af glukose i organismen reguleres via fedt og muskelcellemembranens glukosepermeabilitet. Denne permeabilitet er betinget af et eller flere integrale membranproteiner, kaldet glukosetransportører. Aminosyreskvensen for flere membranproteiner, af hvilke nogle vides at have glukosetransportaktivitet, er nylig blevet offentliggjort fra anden side. For på molekylært niveau at udforske de mekanismer, som er ansvarlige for regulationen af glukosepermeabilitet, er følg. arbejde udført:

5.1 I samarbejde med O. J. Bjerrum, NOVO, har vi fremstillet en række monoklonale antistoffer mod glukosetransportør fra menneskers røde blodlegemer. Antistofferne reagerer med og anvendes til oprensning af glukosetransportør fra rottefedtceller og humane erythrocytter (J. Vinten).

5.2 I samarbejde med P. Lundahl, universitetet i Uppsala, har vi inden for 15 aminosyrer bestemt, hvilken del af transportørmolekylet antistofferne reagerer med (J. Vinten).

5.3 Ved indsættelse af immun-fraktionerede membranproteiner i kunstige lipidvesikler og måling af glukosetransport i disse (rekonstitution) har vi fundet, at hovedparten af transportaktiviteten i membranen i in-

sulinstimulerede rottefedtceller og humane erythrocytter bindes til de monoklonale antistoffer. Vi har således identificeret et stykke af den glukosetransportør, som er ansvarlig for den regulatoriske ændring af glukosepermeabiliteten i fedtvæv fra rotter (J. Vinten).

5.4 I samarbejde med J. Tranum-Jensen, Med. anat. Inst. C, og K. Christiansen og J. Carlsen, Biokem. Inst. C, Panum Inst., arbejdes på en ultrastrukturel karakterisering af det samspil mellem insulinreceptor og glukosetransportør, som er ansvarligt for regulationen af fedtcellers glukosepermeabilitet (J. Vinten).

6. Genital-fysiologiske undersøgelser

6.1 In vitro: glat muskelvæv fra dyre- og menneskepenis undersøges for mekanisk og elektrisk aktivitet samt påvirkelighed af neurotransmittere og farmakologiske præparater. I samarbejde med V. Mutt, Karolinska Inst., forsøger vi p.t. at isolere et specifikt virkende naturligt forekommende peptid (A.-M. Giralaldi, G. Wagner).

6.2 In vivo: Den nervøse styring af penis undersøges i akutte forsøg med stimulation, overskæring og farmakologiske påvirkninger på en nyligt udviklet kaninmodel. Abeundersøgelser – dels in vivo og dels anatomiske (i samarbejde med H. Schmallbruch, Neurofysiol. Inst.) – foretages, da den fine struktur ikke er tilstrækkeligt belyst og da neurotransmissionen ikke er forstået fysiologisk (G. Wagner).

6.3 Human: Udvikling af en metode til undersøgelse af den elektriske aktivitet i corpus cavernosum er foretaget her, og går nu videre i samarbejde med KAS Herlev, Urol. Afd. Metoden er i stand til at vurdere patologiske tilstande i den autonome regulation af erektionen, hvilket øger perspektiverne for diagnostik og behandling inden for impotens (G. Wagner).

7. Neurotransmittere og hjerneområder involveret i regulationen af det kardiovaskulære respons på arbejde

7.1 Forsøg i hunde har vist, at stigning i blodtryk og puls under løb er hæmmet efter destruktion af den fastigiale nucleus (FN) i lillehjernen. Vi testede i bedøvede katte, hvorvidt FN er en vigtig relæ-station for de kardiovaskulære tilpasninger til arbejde, ved at observere blodtryk og pulsændringer induceret af statisk muskelkontraktion af n. triceps surae før og efter destruktion af FN. Der sås ingen ændringer i det kardiovaskulære respons på muskelkontraktion efter – i forhold til før destruktion af FN. Det er således usandsynligt, at FN spiller en vigtig rolle i kredsløbsregulationen under arbejde (J. L. Wallace, J. Vissing, G. A. Iwamoto, J. H. Mitchell).

7.2 Blodtryks- og pulsstigninger under fysisk arbejde er, i det mindste delvist, styret fra den ventrolaterale

medulla (VLM) i hjernestammen. Den eller de transmittere, som er involveret i denne kredsløbsregulation fra VLM, kendes imidlertid ikke. Ved injektion af substance P (SP) antistof og -antagonist i det thorakale subarachnoidalrum undersøgte vi SP's rolle som evt. transmitter involveret i denne regulation af kredsløbet i bedøvede katte. Blodtryk- og pulsstigning induceret af VLM-stimulation blev accentueret af både SP antistof eller -antagonist, hvilket tyder på, at SP har en inhibitorisk indflydelse på de kredsløbsændringer, som kan udløses fra VLM (G. A. Iwamoto, J. Vissing, K. J. Rybicki).

Anden virksomhed:

G. Wagner: Præsident, Int. Soc. of Impotence Research. Medlem af bestyr. af Linex Fonden.

K. J. Mikines: ref. ved Eur. J. Appl. Physiol., Int. J. Sports Med., J. Appl. Physiol. og Acta Endocrin.

G. Ploug: Studieophold ved Inst. di Patologia Gen., Padova, Italien (juli 1988).

P. Sejrsen: Opponent ved disputatsbedømmelse, Kbh. Universitet (J. Kastrup). Opponent ved disputatsbedømmelse og mundtligt forsvar ved Kbh. Univ. (Niels Olsen).

S. N. Rasmussen: Lærerformand for fysiologifaget indtil 1.8.88.

Gæsteforelæsninger:

M. Kjær: Dallas, Toronto, New York, San Francisco.

H. Galbo: Toronto og London (Canada), Dubrovnik (Jugoslavien).

J. Vinten: Uppsala.

G. Wagner: San Francisco, Berlin, Ørebro, Boston, Sao Paolo, Bordeaux, Lund, og Da. kir. Selskab.

T. Ploug: Dallas, USA.

Gæster og rejser:

J. Vissing: Studieophold ved Dept. Int. Medicine, Moss Heart Center, Univ. of Texas, Dallas, USA (5.3.87-17.9.88).

K. J. Mikines: Eur. Ass. for Study of Diabetes (EASD), konf., Paris (sept. 1988).

Prof. J. H. Mitchell, Univ. of Texas, Dallas, har været gæsteforsker i H. Galbo's laboratorium.

G. Wagner: Studieophold ved Urolog. Res. Lab., Univ. of California, San Francisco (febr. 1988).

Prof. H. Takeda, Univ. of Kyushu, Japan; R. Levin, Ph. D., Reader, Dept. Physiol., Univ. of Sheffield, England; Mudr. Jan Zbytovskij, Karls Univ., CSSR, og dr. Ch. Stief, Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg, har været gæsteforskere hos G. Wagner.

Diana Semen (Madrid), Karin Andersson (Stockholm) og Steve Rathigan (Australien) har været gæsteforskere hos T. Ploug og J. Vinten.

Udgivervirksomhed:

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

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.

Publikationer:

Farrell, P.A., Sonne, B., Mikines, K.J., Galbo, H.: Stimulatory role for endogenous opioid peptides on postexercise insulin secretion in rats. J. Appl. Physiol. 65(2), s. 744-49, USA 1988.

Fugleholm, K., Schmalbruch, H., Wagner, G.: The vascular anatomy of the cavernous body of green monkey with special reference to shunt vessels and intimal cushions. Sixth Biennial International Symposium for Corpus Cavernosum Revascularization. Third Biennial World Meeting on Impotence, Irwin Goldstein, s. 5, Boston 1988.

Galbo, H., Nielsen, J.L., Vissing, J.: The effect of liver glycogen content on glucose production in running rats. Journal of Physiology 390, s. 168, London 1987.

Giraldi, A., Wagner, G.: The effect of K^+ -channel opener Pinacidil upon porcine, simian and human corpus cavernosum. Sixth Biennial International Symposium for Corpus Cavernosum Revascularization. Third Biennial World Meeting on Impotence, Irwin Goldstein, s. 159, Boston, USA 1988.

Gjedde, F., Gjedde, B.: Demonstration of an insulin binding alpha one globulin fraction using electrophoresis followed by blotting on nitrocellulose and reaction with antisera. A preliminary communication. Exp. Clin. Endocr. (Life Sci. Adv.) Vol. 7, No. 1, s. 29-35, Lanka, Varanasi, Indien 1988.

Haunsø, S., Sejrsen, P.: Effect of molecular size on diffusion of substances in interstitial space of ischaemic cat myocardium. European Heart J. Suppl. 9, s. 103, Wien, Østrig 1988.

Hoffmann, C., Krøigaard, M., Rask, H., Laursen, A.M., Wagner, G.: Aids - Viden og holdninger blandt en gruppe medicinske studerende. Ugeskrift for Læger 150/32, s. 1950-51, København 1988.

Juenemann, K., Lue, T.F., Wagner, G.: Significance of VIP-induced penile erection in monkeys. Journal of Urology 139, s. 251A, Baltimore, Maryland, USA 1988.

Keiding, S., Henriksen, O., Sejrsen, P.: Muscle capillary permeability for (14 C) inulin and (51 Cr) EDTA in human forearm. Acta Physiol. Scand 133, s. 335-42, Stockholm 1988.

Kjær, M., Galbo, H.: The effect of physical training on the capacity to secrete epinephrine. J. Appl. Physiol. 64, 1, s. 11-16, USA 1988.

-, Bangsbo, J., Lortie, G., Galbo, H.: Hormonal responses to exercise in man: influence of hypoxia

- and physical training. *Am. J. Physiol* 254, 23, s. R197-203, USA 1988.
- Epinephrine and some other hormonal responses to exercise in man – with special reference to physical training. (Disputats). København 1988, 108 s.
- Levin, R.J., Wagner, G.: Self-reported central sexual arousal without vaginal arousal – duplicity or veracity revealed by objective measurement? *The Journal of Sex Research* 22, s. 540-44, Lake Mills, Iowa, USA 1987.
- Mikines, K.J., Sonne, B., Farrell, P.A., Tronier, B., Galbo, H.: Effect of physical exercise on sensitivity and responsiveness to insulin in humans. *Am. J. Physiol. (Endocrinol. metabol.)* 254, s. E248-59, USA 1988.
- , Farrell, P.A., Sonne, B., Tronier, B., Galbo, H.: Postexercise dose-response relationship between plasma glucose and insulin secretion. *J. Appl. Physiol.* 64(3), s. 988-99, USA 1988.
- Mitchell, J.H., Vissing, J., Rybicki, K.J., Galbo, H., Iwamoto, G.A.: Parallel activation of locomotion metabolism and circulation from the hypothalamus. *Faseb. J.* 2, s. A 1325, USA 1988.
- Møller, U., Sejrsen, P., Hansen, J.F., Hougaard, P.: Determination of diffusion coefficients of insulin and insulin analogs in relation to physical and absorption properties. *Diabetes* Vol. 37, Suppl. 1, s. 1, New Orleans, Louisiana 1988.
- Nielsen, H.V., Staberg, B., Nielsen, K., Sejrsen, P.: Effects of dynamic leg exercise on subsutaneous blood flow rate in the lower limb of man. *Acta Physiol. Scand* 134, s. 513-18, Stockholm 1988.
- Ottesen, B., Wagner, G., Fahrenkrug, J.: Peptidergic innervation of the sexual organs. *Handbook of sexology*, Vol. 6, J. M. A. Sitsen (red.), s. 66-97, Amsterdam, Holland 1988.
- Rasmussen, S.N., Andersen, J.S., Nielsen, B.E., Knigge, U.: Noradrenaline as a possible mediator in the renal response to vascular expansion with blood in the cat. *Acta Physiologica Scandinavica* Vol. 132, s. 471-86, Stockholm 1988.
- Reduced proximal tubular reabsorption following vascular expansion with blood in the rat. *Acta Physiologica et Pharmacologica Bulgarica* Vol. 14, Suppl. 1, s. 65, Sofia, Bulgarien 1988.
- Svendsen, J.H., Haunsø, S., Sejrsen, P., Paaske, W.: Capillary permeability of ^{131}I -albumin in the myocardium. *European Heart J. Suppl.* 9, s. 104, Wien, Østrig 1988.
- , Paaske, W., Haunsø, S., Sejrsen, P.: Capillary permeability of ^{51}Cr -EDTA in open chest dog hearts: A reevaluation of the local tissue, clearance technique compared with single injection residue detection technique. *Int. J. of Microcirc. Clin. and Exp. Suppl.* 1, s. 80, Maastricht, Holland 1988.
- , Haunsø, S., Sejrsen, P., Paaske, W.: Capillary pore size in canine myocardium determined by the single injection residue detection method using ^{31}I -albumin and ^{51}Cr -EDTA. *Int. J. of Microcirc. Clin. and Exp. Suppl.* 1, s. 45, Maastricht, Holland 1988.
- Vissing, J., Iwamoto, G., Rybicki, K.: Effect of intrathecally administered Substance P antibody and Substance P antagonist on the responses to ventrolateral medullary stimulation in the cat. *FASEB Journal* 2, s. A1728, USA 1988.
- , Nielsen, J.L., Scheurink, A., Galbo, H., Steffens, A., Mitchell, J.H.: Hypothalamic control of exercise metabolism in rats. *Med. Sci. Sports Exerc.* 20 (Suppl. 2), s. 40, USA 1988.
- , Ohkuwa, T., Ploug, T., Galbo, H.: Effect of prior immobilization on muscular glucose clearance in resting and running rats. *American Journal of Physiology* Vol. 255, s. E456-62, Bethesda, USA 1988.
- Vissing, J., Sonne, B., Galbo, H.: Role of metabolic feedback regulation in glucose production of running rats. *American Journal of Physiology* Vol. 255, s. R400-06, Bethesda 1988.
- , Sonne, B., Galbo, H.: Regulation of hepatic glucose production in running rats studied by glucose infusion. *Journal of Applied Physiology* 65 (6), s. 2552-57, Bethesda, USA 1988.
- Wagner, G.: Sexuallivets fysiologi. *Seksualmedicin, Svenska Läkare Sällskapet och SPRI*, s. 50-60, Stockholm, Sverige 1988.
- Neuro-Farmacologia da Ereção. *Impotencia Sexual Masculina-Diagnosticoe Tratamento*, Ed. Marcio Sister, s. 21-30, Rio de Janeiro, Brasilien 1988.
- , Sjöstrand, N.O.: Autonomic pharmacology and sexual function. *Handbook of sexology*, Vol. 6, J. M. A. Sitsen (red.), s. 32-43, Amsterdam, Holland 1988.
- , Gerstenberg, T.: Human in vivo studies of electrical activity of corpus cavernosum (EACC). *Journal of Urology* 139, s. 327A, Baltimore, Maryland, USA 1988.
- Neurovascular regulation of penile erection. *Nishihon J. Urol.* 50 (No.1), s. 21-26, Japan 1988.
- , Levin, R.J., Bohr, L.: Diaphragm insertion increases human vaginal oxygen tension. *American Journal of Obstet. & Gynecol.* Vol. 158, no. 5, s. 1040-43, St. Louis, USA 1988.
- , Gerstenberg, T.: Vasoactive intestinal polypeptide facilitates normal erection. *Sixth Biennial International Symposium for Corpus Cavernosum Revascularization. Third Biennial World Meeting on Impotence*, Irwin Goldstein, s. 146, Boston, USA 1988.
- Electrical activity of the corpus cavernosum: Functional and pharmacological perspectives. *Sixth Biennial International Symposium for Corpus Cavernosum Revascularization. Third Biennial World Meeting on Impotence*, Irwin Goldstein, s. 7, Boston, USA 1988.

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

Stab:

Afdelingsleder, lektor, dr.med. P.-E. Paulev. Bachelor of Science Kirsten McCord og sekretær Kirsten Berg har hjulpet med årets forskningsarbejde, sammen med de gæsteforskere, der er anført i publikationslisten. To studenter har i årets løb arbejdet i Canada (University of British Columbia) og i England (Oxford Universitet). P.-E. Paulev har arbejdet på Polish Academy of Science (Warszawa), Chiba University (Tokyo) og Yamagata Technical University i Japan.

1. Funktionsregulation og eksperimentel patofysiologi

1.1 Efter professor Kjell Johansens død afsluttet et projekt vedr. hvalers hjerte- og lunge-funktion.

Gasudveksling og shunt-fænomener er yderligere behandlet af stud.med. Marianne Voldstedlund under hendes ophold hos David Jones i Canada.

1.2 Sammen med professor Hondas gruppe i Tokyo fortsat studier af hjertets minutvolumen målt ublodigt under muskelaktivitet, apnoe og svømning. Forklaringer er sjældne i dette speciale, men det er faktisk lykkedes at etablere plausible forklaringer i nogle af disse komplekse situationer v.h.a. 3 overordnede mønstre: »Exercise response, apnea & cold response«. Der henvises til publikationslisten. Desuden har en af de unge japanere disputeret på emnet »exercise response« (T. Morikawa: »Ventilatory and Circulatory Responses at the beginning of Exercise«).

1.3 Med professor Miyamotos gruppe i Yamagata og Michael Mussel (Birmingham) nåedes et afgørende punkt i forklaringen på respirationsstigningen under muskelaktivitet under ophold i juli/august 1988. Resultaterne er under publikation. Samtidig har stud.-med. Niels Vejstrup i ferierne arbejdet på University Laboratory of Physiology, Oxford, med lignende emner bl.a. med professor Honda.

1.4 Betaendorfin/opioiders rolle i smerteopfattelsen er studeret under udholdenhedsidræt. Arbejdet er afsluttet i samarbejde med professor Pokorski (Polish Academy of Sciences) og publiceres i vol. 1 af Japanese Journal of Physiology 1989.

Redaktionel virksomhed:

P.-E. Paulev har fungeret som referent for fysiologiske tidsskrifter i USA, Canada, Europa og Japan.

Videnskabelige arrangementer:

P.-E. Paulev har deltaget i organisationen af en konference, et seminar i Polen samt to forskerkurser i Japan.

Poul-Erik Paulev

Publikationer:

Paulev, P.-E., Honda, Y., Sakakibara, Y., Morikawa, T., Tanaka, Y., Nakamura, W., Nakazono, Y., and Miyamoto, Y.: Respiratory and cardiac responses to dynamic exercise in man. Japanese J. Physiol. Vol. 38, No 3, 375-386, Tokyo 1988.

Johansen, K., Elling, F., Paulev, P.-E.: Ductus arteriosus in pilot whales. Japanese J. Physiol. Vol. 38, No 3, 387-392, Tokyo 1988.

Paulev, P.-E., Honda, Y., Sakakibara, Y., Morikawa, T., Tanaka, Y., and Nakamura, W.: Brady- and tachy- cardia in light of the Valsalva and the Mueller maneuver (apnea). Japanese J. Physiol. Vol. 38, No 4, 507-517, Tokyo 1988.

Masuda, A., Paulev, P.-E., Sakakibara, Y., Ahn, B., Takaishi, S., Pokorski, M., Nishibayashi, Y., and Honda, Y.: Estimation of peripheral chemoreceptor contribution to exercise hyperpnea in man. Japanese J. Physiol. Vol. 38, No 5, 607-618, Tokyo 1988.

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 overflyttedes instituttet til lokalerne i Panum Instituttets bygning 12, etage 2 og 3.

Stab:

VIP: antal årsværk: 10,75.

Professor: N. A. Thorn. Lektorer: P. Bie, J. J. Holst, afdelingsleder J. Madsen, M. Treiman, H. Vilhardt, J. Warberg.

Kandidatstipendiater: A. Atke, B. Schjoldager, B. Bardrum.

TAP: antal årsværk: 10,06.

A. M. Bruun, B. Lynderup Christensen, I. L. Braig, 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 på cellulært og organ-organisme niveau af signalstoffer af polypeptidnatur, især a) sådanne hormoner (ekstracellulære signalpeptider), som frigøres fra hjernens hypothalamusdel eller fra mavetarmkanalen og b) intracellulære signalpeptider, der er reguleret af calciumioner. 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/receptorbinding 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 Neuropeptidforskning 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

I disse studier anvendes det længst kendte neurosekretoriske neuronsystem som model. I neuronernes kerneområde i hypothalamus produceres højmolekylære forstadier til det antidiuretiske hormon (vasopressin) og oxytocinet (som er væsentligt for livmoderens kontraktioner ved fødslen). Forstadierne indpakkes i sekretkorn, der transporteres ned til nerveenderne i neurohypofysen, hvorfra den regulerede frigørelse til blodet sker.

Der søges klarlagt, hvorledes hormonforstadiernes færdiggørelse sker i de intracellulære partikler, neurosekretkornene, ved mindst 3 trin af enzymatiske reaktioner, hvis regulation især studeres, og hvorledes hormonerne herfra i færdig form frigøres til blodbanen ved komplekse fysiologisk-biokemiske processor, der også er reguleret. Forskergruppen, der ledes af professor N. A. Thorn, indgår som en del af det bioteknologiske center for neuropeptidforskning, hvis leder også er N. A. Thorn. En stor del af det beskrevne forskningsområdes internationale status fremgår af det i 1988 publicerede Alfred Benzon Symposium bind nr. 25: »Molecular Mechanisms in Secretion« udgivet af N. A. Thorn, M. Treiman & O. H. Petersen.

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

Vi har påvist funktionelt vigtige forekomster af kobber, zink og jern-ioner i nerveenderne og deres subcellulære partikler.

Det såkaldte amideringsenzym spiller en væsentlig rolle i den sidste af en række delprocesser i færdiggø-

relsen. Ascorbinsyre er en vigtig co-faktor for amideringsenzymet og udgør sandsynligvis den faktor, over hvilken enzymaktiviteten reguleres. Vi har udført en lang række forsøg til karakterisering af ascorbinsyre (og dehydroascorbinsyre) transport over plasmamembran og sekretkornsmembran i pars neuralis og pars intermedia af hypofysen samt binyremarv og ø-celler fra pancreas. Størst interesse knytter sig til transporten over plasmamembranen.

Der er fundet en natrium- og en glucoseafhængig transport i neurohypofysen, optagelsen er specifik. Den synes at være reguleret af glucocorticoider og skjoldbruskkirtelhormon, der synes at have forskelligt angrebepunkt i transportprocesserne. Sådanne virkninger af de 2 hormoner er ikke påvist tidligere. Gennem det sidste år har vi karakteriseret amideringsenzymet i pancreasvæv, celler og subcellulære fraktioner og ascorbinsyrens transport i disse systemer. En række særlige karakteristika for systemerne er påvist (lektor O. Farver, Danmarks farmaceutiske Højskole, cand.med. C. Jeppesen, cand.med. F. Nielsen, An Zhou, Ph.D., N. A. Thorn).

1.2 Proteinkinasers betydning i frigørelsesmekanismen

Der er udført en række eksperimenter over polyaminers forekomst i neurosekretoriske nerveender og deres subcellulære fraktioner samt deres interferens med stimuleret frigørelse af vasopressin. Mekanismerne undersøges nærmere udfra en hypotese om, at polyaminer kan hæmme proteinkinaseaktivitet (stud.med. M. Kroigaard, adjunkt P. Thams, Biokemisk Institut A, N. A. Thorn).

1.3 Forekomst af forskellige neuropeptider i sekretkorn fra neurohypofysen hos køer

Det er påvist, at sådanne sekretkorn tillige indeholder små mængder af forskellige andre neuropeptider (prof. Kitabgi, Nice, ovl. Fahrenkrug, Bispebjerg Hospital, B. Bardrum, kand.stip., 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, eller om deres forekomst alene er udtryk for en produktion i nervecellerne. I en serie eksperimenter har vi påvist, at en nedbrydningsresistent encephalinanalog optages til sådanne isolerede nerveender og til sekretkorn. Mekanismerne herved og eventuel regulation undersøges nærmere (stud.med. A. 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

især koncentreret omkring »second messenger« system(er), der er væsentligt(e) for selve udløsningen af hormonfrigørelse. Det calciumbindende intracellulære protein calmodulin synes at spille en væsentlig rolle (N. A. Thorn).

3. Den presynaptiske regulation af neuropeptidfrigørelsen: Fysiologiske, farmakologiske og biokemiske undersøgelser med neurohypofysen som en sekretionsmodel

3.1 Vi har afsluttet en undersøgelse af en cAMP-mediæret regulation af vasopressinfrigørelsen fra neurohypofysen.

Tidligere studier fra vores og andre laboratorier (for en oversigt se Treiman et al.: »Dopamine receptors in the posterior pituitary gland«, i »Molecular Mechanisms in secretion«, Munksgaard, København 1988, pp. 230-247) har givet stærke holdepunkter for, at cAMP spiller en rolle som »second messenger« i hormonfrigørelsen fra neurohypofysen. Imidlertid har manipulationer in vitro af cAMP-koncentrationer i neurohypofysen ført til varierende (og til dels modstridende) effekter på vasopressinfrigørelsen. Vi har i den fornyligt afsluttede undersøgelse vist, at stimulationsbetingelserne in vitro er afgørende for om en forhøjelse af cAMP-koncentrationen vil fremme eller hæmme vasopressinfrigørelsen, samt at den sekretionsfremmende effekt dominerer under forhold der mest minder om situationen in vivo (K. Allesøe, cand.scient, S. Spreckelsen, stud.med., M. Treiman).

3.2 Selvom de presynaptiske Ca^{2+} -kanaler har afgørende betydning for aktivering af neuropeptid/neurotransmitterfrigørelsen i alle neuronale systemer, er den fysiologiske betydning af de enkelte kanal typer for sekretionen fra forskellige (derunder peptiderge) neuroner ikke kortlagt. Vi er i gang med en undersøgelse af de kanaler, som er ansvarlige for Ca^{2+} -influx under aktivering af vasopressinfrigørelsen fra neurohypofysen. Vi anvender en række farmakologisk forskellige Ca^{2+} -kanal blokerende stoffer, hvis effekt på vasopressinsekretionen in vitro undersøges under forskellige stimulationsbetingelser. Resultaterne tyder på, at ingen af de relativt velkarakteriserede kategorier af de spændingsafhængige Ca^{2+} -kanaler (N,L og T) kan forklare hele den Ca^{2+} -influx, som finder sted under aktiveringen af nerveterminalerne. Videre undersøgelser bliver nødvendige for at afgøre, om der er tale om en anden type af spændingsafhængige kanaler, eller om alternative former af Ca^{2+} -transport (f.eks. Ca^{2+} - Na^{+} udveksler) bidrager til Ca^{2+} -influxen (S. Spreckelsen, stud.med., K. Lollike, stud.med., K. Bjarnason, stud.med., M. Treiman).

3.3 I et samarbejde med Dr. R. Jahn (Max-Planck Institut für Psychiatrie, Martinsried-München) og N. A. Thorn er vi gået i gang med at fremstille monoklonale antistoffer mod membranproteiner af de sekre-

toriske granula fra neurohypofysen. Perspektivet i projektet er bl.a. at finde specifikke markørproteiner for de peptidholdige (store) vesikler som en generel klasse, og således få en mulighed for at isolere og karakterisere disse sekretoriske organeller, hvis opbygning og cellebiologi er forskellige fra de (små) neurotransmitterholdige vesikler. På længere sigt er en sådan karakterisering af peptiderge vesiklers membran-komponenter en nødvendig forudsætning for forståelsen af peptidernes sekretionsregulation (M. Treiman, N. A. Thorn).

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

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

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

Vi arbejder fortrinsvis med neuropeptidet GRP (»mammalian bombesin«); neuropeptiderne VIP/PHI; cholecystokinin (CCK) som både hormon og neuropeptid; somatostatin som både hormon, parakrin transmitter og neuropeptid; neuropeptid Y (NPY), som co-eksisterer med noradrenalin i sympatiske nerver; galanin, nyopdaget neuropeptid; og CGRP (calcitonin-relateret-peptid), et ligeledes nyopdaget neuropeptid; og substans P, det ældst kendte »brain-gut peptide«. 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. Institut 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 peptidet.

Ved hjælp af isolerede perfunderede organer med intakt autonom nerveforsyning eller isolerede vævsstykker (»strips«) under elektrisk stimulation (felt-stimulation) undersøger vi frisætning af neuropeptiderne (bl.a. 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. I det forløbne år har

vi undersøgt: de GRP-producerende nervers betydning for den »cephale fase« af den eksokrine sekretion fra bugspytkirtlen; GRP-nervernes betydning for ventriklens syresekretion; deres store betydning for pepsinsekretionen hos både svin og rotter; og deres betydning for ventrikelslimhindens histamin-frigørelse (hos rotter). Endvidere har vi undersøgt det autonome nervesystems betydning for frigørelsen af neurotensin fra tarmslimhinden (igen en sandsynlig effekt af GRP-holdige nerver). Vi har kortlagt sekretionen af PYY (et »søster-peptid« til neuropeptidet NPY) fra tarmen, herunder det autonome nervesystems betydning. Endvidere har vi kortlagt forekomsten af neuropeptidet PNY i pankreas og redegjort for både det sympatiske og det parasympatiske nervesystems betydning herfor. Vi har også undersøgt virkningen af NPY på: blod-gennemstrømningen i bugspytkirtlen; den endokrine sekretion; og den eksokrine sekretion, både basalt og CCK-sekretin-stimuleret. Vi har endvidere indledt et systematisk studie af galanin-holdige nervers forekomst og betydning, herunder: forekomst i pankreas og betydning for pankreas endokrine sekretion (ingen virkning på den eksokrine); forekomst i spiserøret og betydning for motiliteten her; samt forekomst og frisætning fra nerver i den porcine tyndtarm. Endelig har vi påbegyndt en kortlægning af den kombinerede hormonale og nervøse styring af galdeblærens motorik, herunder forekomst af receptorer, forekomst af neuropeptider og frisætning af disse under stimulation (J. J. Holst, J. Holst-Pedersen, S. Sheikh, T. Messel, J. Gehl, B. Scholdager, T. Skak-Nielsen, H. Harling, O. Vagn Nielsen, A. Sandvik).

4.2 Den fysiologiske betydning af »intervenerende peptide sequences« (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 peptidindholdet i ekstrakter af de forskellige væv. Ved passende analyse af ekstrakterne (forskellige former for kromatografi inklusive højtryksvækekromatografi (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 se-

ktion 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 og mennesker. Forstadiet, som også dannes i tarmen (tarm-glucagon), bliver behandlet forskelligt i pankreas og tarm (såkaldt differentiell processing). Fra tarmen frisættes to peptider (GLP-1 og GLP-2). Vi har renfremstillet begge peptider og bestemt deres struktur (aminosyrasekvens). 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 gen-strukturen, havde en svag hæmmende virkning på syresekretionen hos mennesker, men ingen effekt på pankreas, fandtes det naturlige peptid at være en potent fremmer af insulinsekretionen og en potent hæmmer af syresekretionen. Vi har endvidere fundet receptorer fra GLP-1 på insulin-producerende RIN-celler. Vi har også kortlagt forholdene på ventrikel-slimhinde celler, og GLP-1 påvirker her adenylat-cyklase-aktivitet. Det naturlige GLP-2 har samme størrelse som det ud fra genet forudsagte; men det porcine afviger for 4 aminosyrers vedkommende fra det humane prohormon. En undersøgelse af effekterne af naturligt GLP-2 er nu planlagt. Endelig viste genet sig at kode for yderligere et peptid, nemlig svarende til proglucagon 111-123, et peptid, vi kalder spacer-peptid-2. Dette peptid har vi isoleret fra både menneske og svinetarm, og vi har bestemt dets sekvens. Det seceres også fra menneskets tarmslimhinde, og effekten af syntetisk spacerpeptid-2 er ved at blive undersøgt. Et »alternativt« produkt af glukagonforstadiet fra tarmen er oxyntomodulin: vi har kortlagt dets sekretion in vitro fra tarm; undersøgt dets receptorer på leveren og dets virkning på den endokrine pankreas; dets virkning på ventriklens syresekretion hos mennesker; dets farmakokinetik hos mennesker; og endelig dets meget potente og betydelige virkning på ventrikeltømning, duodenal-motorik og eksokrin pankreassekretion hos mennesker.

Somatostatin-forstadiet behandles også forskelligt i ventrikel, pankreas og tarm. Vi har nu kortlagt lokaliseringen, den molekylære natur (ved isolering og sekvens-analyse) og sekretionen heraf fra både pankreas og tarmslimhinde. I pankreas dannes det klassiske somatostatin 1-14 (prosomatostatin 70-92); et kort peptid på 12 aminosyrer (proSS 65-76), og endelig et peptid på 64 aminosyrer som repræsenterer hele resten af propeptidet. I tarmen dannes det samme peptid på 64 aminosyrer (proSS 1-64) samt det såkaldte somatostatin 1-28 (proSS 65-92). Alle disse frigøres i ækvimolære mængder til blodbanen ved stimulation og er således potentielle hormoner.

Forstadiet for neuropeptidet GRP giver anledning til dannelse af, foruden GPR 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 småcellet 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.

Fra det store forstadie chromogranin A fraspaltes, har det vist sig, et fragment, det såkaldte pankreastatin, som kan påvises i ekstrakter aff.eks. pankreasvæv. Vi har nu kunnet vise, at pankreastatinet secerneret i takt med insulin fra pankreas under alle forhold, hvilket rejser spændende spørgsmål vedrørende pankreastatinets fysiologiske rolle (J. J. Holst, F. G. A. Baldissera, C. Ørskov, T. Buhl, M. Bersani, G. Östensson, T. Skak-Nielsen, O. Vagn Nielsen, RH, L. Bjørnskov, B. Scholdager).

5. Oxytocin og vasopressins regulerende rolle i myometriet og på koagulationssystemet

5.1 Funktionsregulation af myometriereceptorer

Fortsatte undersøgelser af regulationen af koncentrationen af peptidreceptorer i myometrie celler hos rotter har vist, at kontinuerlig infusion af oxytocin og bradykinin in vivo leder til reduktion af receptorkoncentrationen for oxytocin resp. bradykinin (homolog down-regulation). Infusion af en oxytocin antagonist (1-deamino-2-D-Tyr(O-ethyl)-4-Thr-8-Orn-oxytocin), som binder sig specifikt til oxytocin-receptorerne, havde derimod ingen effekt på receptorkoncentrationen, hvilket tyder på at down-reguleringen ikke udløses af receptor okkupans, men snarere af de intracellulære processer, der udløser kontraktile respons (intrinsic activity). Yderligere har vi nu bekræftet, at langtidsinfusion af oxytocin til rotter leder til en markant down-regulation af myometriets bradykinin-receptorer, skønt oxytocin ikke binder sig til disse (heterolog down-regulation). Samtidigt har vi påvist, at det kontraktile respons overfor bradykinin er nedsat under disse forhold. Dette fund tyder på, at længerevarende stimulation af myometrie cellerne leder til nedsat produktion, transport eller inkorporering af peptidreceptorer i cellemembranen (H. Vilhardt, T. Engstrøm, A. Atke).

5.2 Oxytocin analogers effekt på humant myometrium

Vi har tidligere vist, at analogen 1-deamino-1-carba-2-Tyr-(O-methyl)-oxytocin hos rotten er en svag agonist med en uteroton potens på 15 IU/mg (oxytocins specifikke aktivitet er ca. 450 IU/mg). I samarbejde

med Anders Norstrom (Gyn.-Obs. Kliniken, Sahlgrenska Sjukhuset, Goteborg) har vi påvist, at denne analog har en uteroton effekt på humant myometrium af samme størrelsesorden som oxytocin. Denne arts-forskel i kontraktilitet mellem rotte og menneske er delvist uforståeligt i og med, at analogen binder sig med samme affinitet til myometriets receptorer hos de to species (H. Vilhardt).

5.3 Isolering af myometriets oxytocin receptor

Det er vort mål at isolere og molekylært karakterisere myometriets oxytocin- og vasopressin receptorer. Indledende studier har vist, at solubilisering af myometrie cellernes membranproteiner leder til inaktivering af receptorerne (tab af ligand affinitet). Nu satser vi på at binde tritieret oxytocin og vasopressin kovalent til de intakte receptorer for derefter at solubilisere komplekset med henblik på efterfølgende oprensning (H. Vilhardt, A. Atke).

5.4 Vasopressins effekt på koagulationssystemet

Vasopressin og visse analoger deraf øger koagulationsfaktor VIII i blodet hos mennesker og hunde. Vi har kunnet påvise kvalitative forskelle i responset hos de to arter og har derfor etableret en yderligere forsøgsmodel (marmocet aben), som synes at reagere som mennesket med henblik på peptid induceret Faktor VIII frigørelse. Vi har desuden fundet, at svin overhovedet ikke frigør Faktor VIII, når de stimuleres med vasopressin og analoger deraf, hvilket bekræfter, at der eksisterer væsentlige artsforskelle i koagulationssystemet (H. Vilhardt).

6. Neuroendokrine mekanismer i forbindelse med frigørelsen af hypofyse- og hypothalamushormoner

Vi har i årets løb fortsat vore undersøgelser af de neuroendokrine mekanismer, som har betydning for frigørelsen af hormoner og neuropeptider fra hypothalamus-hypofyseområdet. I rotteforsøg har vi især studeret de cellulære og molekylære mekanismer, som er involveret i den neurotransmitter-inducerede frigørelse.

6.1 Betydningen af centrale neurotransmittorer for den histamin- og stress-inducerede frigørelse af prolaktin (PRL)

Vi har fundet, at serotonin (5-HT) spiller en ikke uvæsentlig rolle i medieringen af den histamin (HA)-inducerede frigørelse af PRL, idet forskellige specifikke 5-HT receptor-antagonister hæmmer den HA-stimulerede frigørelse af PRL. Yderligere undersøgelser gennemføres for at klarlægge, om serotoninerge neuroner også spiller en rolle i medieringen af den stress-inducerede PRL frigørelse.

Vi har endvidere fundet, at vasopressin (AVP) synes involveret i såvel den stress- som den HA-stimulerede frigørelse af PRL, idet forbehandling af rotterne

med antiserum mod AVP hæmmer PRL responset på disse stimuli.

Der er påbegyndt undersøgelser af HA's virkning på AVP frigørelsen fra hypothalamus væv og hypofysebaglafs fragmenter in vitro.

Der er indledt studier til klarlæggelse af, om hypothalamisk eller hypofysært β -endorfin (β -END) ligeledes er involveret i medieringen af PRL frigørelsen på de to stimuli.

Det er endnu ikke afklaret, om vasoaktiv intestinal polypeptid (VIP) og gamma aminosmørsyre (GABA) spiller nogen rolle for PRL responset på stress og histamin (U. Knigge, H. Jørgensen, S. Matzen, A. Kjør, I. Sleimann, J. Warberg).

6.2 Betydningen af hypothalamiske neuropeptider og neurotransmittere for stress- og histamin-induceret frigørelse af ACTH og β -endorfin

Vi har fundet, at forbehandling med antistoffer mod corticotropin releasing hormone (CRH) næsten ophever den stress- og HA-inducerede frigørelse af ACTH tydende på, at stress og HA virkningen medieres via CRH. Virkningen på β -END kendes endnu ikke, da prøverne mangler at blive analyseret for dette peptid.

Det endelige bevis for at HA virker på ACTH sekretionen via CRH er på vej, idet vi er ved at undersøge, om HA øger koncentrationen af CRH i hypofysens portale kar.

Vi har ligeledes fundet, at antistof mod vasopressin (AVP) delvist hæmmer den stress- og HA-stimulerede frigørelse af ACTH/ β -END.

Oxytocin, der stimuleres af HA, synes ikke at medvirke i medieringen af den HA-fremkaldte frigørelse af ACTH/ β -END, idet forbehandling med en specifik oxytocin antagonist ikke blokerede ACTH/ β -END responset på HA.

Betydningen af serotoninerge neuroner for den stress- og HA-inducerede frigørelse af ACTH/ β -END undersøges (U. Knigge, H. Jørgensen, S. Matzen, A. Kjør, F.W. Bach, J. Warberg).

6.3 Virkningen af histamin og stress på den posttranslateriske modificering af pro-opiomelanocortin (POMC)

Der er foretaget eksperimenter med HA-stimulation eller immobiliseringsstress af rotter, der er forbehandlet med dexamethason (hæmmer frigørelsen af POMC-deriverede peptider fra forlappen) eller bromocriptin (hæmmer frigørelsen fra mellemlappen). Resultaterne foreligger endnu ikke (U. Knigge, F.W. Bach, J. Warberg).

6.4 Betydningen af gastrin releasing peptide (GRP) for den neuroendokrine regulation af pro-opiomelanocortin (POMC)-deriverede peptider (ACTH, β -END og α -MSH)

Vore undersøgelser har vist, at GRP stimulerer frigørelsen af ACTH under såvel in vivo som in vitro omstændigheder. Endvidere synes GRP at potensere den ACTH-frigørende effekt af CRH. Der er påbegyndt en række undersøgelser til yderligere belysning af GRP's mulige rolle som regulator af ACTH-, β -END- og α -MSH sekretionen i samspil med CRH og andre hypothalamiske neuropeptider (L. Olsen, U. Knigge, J. Warberg).

6.5 Betydningen af n. opticus for den cykliske sekretion af LH og PRL samt den foto-afhængige variation i LH og PRL

I disse forsøg, der udføres i samarbejde med lektor, dr.med. Morten Møller, Medicinsk-anatomisk Institut B, har vi påvist, at både fjernelse af corpus pineale og lysrestriktion øger LH-responset på prostaglandin E_2 (PGE_2) samt at pinealektomi – men ikke lysrestriktion eliminerer døgnvariationen i LH responset.

Disse undersøgelser er suppleret med studier, hvor vi ved læsioner af synsbanerne har undersøgt, om det optiske system er involveret i de lys- og corpus pineale-medierede ændringer i LH sekretionen.

Resultaterne viser, at hunrotter med læderede nn. optici udviser normale histologiske variationer i vaginalslimhinden gennem østrus cyklus, tydende på en normal endokrinologisk østrus-rytme. Hormonanalyserne er udført, men resultaterne er endnu ikke færdig-analyseret (I. Sleimann, J. Warberg).

6.6 Hormonfrigørelse hos mennesker udsat for tyngdestress

I forsøg hvor frivillige forsøgspersoner udsættes for et veldefineret tyngdestress i form af vipning (hovedet op) til 50° på vippeleje, har vi studeret en række kardiovaskulære og endokrine variable. De foreløbige resultater viser, at den ved vipningen inducerede reduktion af det centrale blodvolumen korrelerer nøje med en forøget thorakal impedans og nedsat sekretion af atrial natriuretisk peptid, mens det centrale venetryk ikke fandtes påvirket. De øvrige endokrinologiske data afventer en nøjere analyse (S. Matzen, N.H. Secher, U. Knigge, J. Warberg).

7.1 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 plasmakapacitet 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. Med en forbedret teknik er bestemmelser af plasmas fedtsyrekoncentration og bindingskapacitet fortsat i 1988 hos normale og forskellige typer adipøse ptt. De hidtidige resultater underbygger ikke hypotesen om en sammenhæng mellem nedsat bindingskapacitet og fedmetilbøjelighed (J. Madsen, A. Astrup, J. Bülow, A. Hartkopp).

7.2 Blodforsyningens betydning for udviklingen af mavesår

Vi har tidligere på grise og hunde fundet at korterevarig ischæmi af ventriklen fremkaldt ved hypoxi eller nedsat blodforsyning fremkalder en reversibel funktionshæmning, visende sig ved en reduceret slimhindepotentialdifference (PD) uden påviselige mikroskopiske forandringer. Længere varende selektiv gastrisk ischæmi medfører blivende reduktion af PD ledsaget af blivende morfologisk slimhindeskade. Disse ændringer kan mindske ved forbehandling med allopurinol (en xantinoxidasehæmmer, der nedsætter produktionen af oxygenderiverede frie radikaler). Det er således vist, at ischæmi er væsentlig for udviklingen af slimhindeskade i ventriklen, og at denne skade kan mindske ved »fri radikal hæmning«. Det er desuden vist at pH i ventriklen afhænger af gennemblodningen, således at pH stiger ved nedsat flow (L. Højgaard, J. Bülow, J. Madsen).

7.3 Undersøgelser over lokalisation og mekanisme ved non-shivering thermogenese. Fysiologiske og kliniske aspekter

7.3.1 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 stærk øgning af arterieblodets adrenalinkoncentration. I en forsøgsrække på normale forsøgspersoner er helkrops- og muskeliltoptagelsen bestemt efter et kulhydratrigt måltid, med og uden samtidig β -blokade. β -blokaden formindskede den kulhydratfremkaldte stigning i helkrops- og muskeliltoptagelsen med ca. 25 %, hvilket bekræfter adrenalin som den udløsende faktor for fase 2 (L. Simonsen, A. Astrup, J. Bülow, N. Juel Christensen, J. Madsen).

7.3.2 I 1988 er et nyt apparatur til kontinuert måling af O_2 -optagelse og CO_2 -udskillelse på helkropsniveau taget i brug. Med dette (og relevante kateterisationer) er det ved sammenligning af normale og patienter med levercirrhose vist, at patienterne har en nedsat glucose induceret termogenese på helkropsniveau, mens den termogenetiske effekt i skeletmuskulaturen er normal. Lignende undersøgelser er i gang på vægttabende can-

cerpatienter med det formål at undersøge om den fødeinducerede termogenese kan være medansvarlig for vægttabet, og om dette i givet fald kan mindske ved β -blokade (J. Bülow, L. Simonsen, F. Bendtsen, A. Astrup, J. Henriksen, J. Madsen, N. J. Christensen).

7.3.3 Otte patienter er nu undersøgt før og under valproat behandling, og en foreløbig opgørelse viser, at valproat – muligvis ved en hæmning af ACTH og cortisol – øger insulinfølsomheden og dermed sænker blodsukkeret og fremkalder øget sult. Samtidig sænkes basalstofskiftet, formentlig gennem en hæmning af thyreoidea-aksen (L. Gram, A. Astrup, T. Andersen, N. J. Christensen, J. Madsen).

7.3.4 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 afprøvet på fede patienter i et dobbelt-blindt, placebo kontrolleret design. Resultaterne af undersøgelserne bliver for tiden analyserede (A. Astrup, L. Breum, stud.med. S. Taubro, J. Madsen).

7.4 Glukose inducerede ændringer i fedtvævs gennemblodningen

I normale forsøgspersoner er gennemblodningen i 3 forskellige subcutane fedtdepoter fundet at stige efter en peroral glucosebelastning. Stigningen synes udløst via sympatiske β -receptorer, da den kan blokeres med propranolol (J. Bülow, L. Simonsen, J. Madsen, A. Astrup).

7.5 Dykkermedicin

7.5.1 Dekompressionssyge efter dykning med ånding af luft, kan i nogle tilfælde, hvor sædvanlig behandling er uden effekt, bedres under ånding af HeO_2 . Det er tidligere på dekompressionssyge rotter vist, at N_2 -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 HeO_2 . Disse forsøg er i 1988 fortsat med studier af bobler i medulla spinalis, fremkaldt dels ved dekompression, dels ved mikroinjektion af luft (O. Hyldegaard, H. Hultborn, M. Møller, P. P. Leyssac, J. Madsen).

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

Udgivervirksomhed m.m.:

Professor N. A. Thorn er dansk redaktør af Acta Phy-

siologica Scandinavica og medlem af redaktionskomiteen for forskellige tidsskrifter.

J.J. Holst: Editorial board: fortsat medlem af Scand. J. Gastroenterol. og Regulatory Peptides.

Professor N. A. Thorn blev i oktober 1988 udnævnt til »honorary professor of physiology« ved universitetet i Canton og »visiting professor af physiology« ved universitetet i Shanghai.

M. Treiman har fået tildelt European Molecular Biology Organisation Fellowship m.h.p. samarbejdet med R. Jahn fra Max-Planck-Institut (MPI), Martinsried, Forbundsrepublikken Tyskland.

Rejser:

Professor N. A. Thorn: Gæsteforelæsninger, University of Boston, National Institute of Health, Washington DC m.m. samt en serie gæsteforelæsninger, seminarer og colloquies ved universiteter i Beijing, Xi'an, Shanghai, Canton i Kina.

Gæsteforelæsning: Swedish-Australian Symposium on Homeostasis, m.m.

Hans Vilhardt har holdt forelæsninger ved: Colloque INSERM: Absorption digestive des Peptides Medicament, Paris; International symposium on Posterior Pituitary Hormones, Hakone, Japan; Symposium on administration of Peptides, Academy of Pharmaceutical Sciences, Stockholm og International Workshop on Nocturnal Enuresis, Royal College of Physicians, London.

M. Treiman har været gæsteforsker (7/8-9/9-1988) og foredragsholder på Max-Planck-Institut, Martinsried, Forbundsrepublikken Tyskland.

J.J. Holst har i 1988 holdt gæsteforelæsninger eller større inviterede foredrag: ved Cordons-Conference (Ventura, Calif.); Göteborgs Universitet/Hassle; Internationalt glucagon-symposium (Osaka, Japan); Internationalt pankreasmøde (Verona, Italien); Chapel Hill University (North Carolina); Duke's University (North Carolina); International Conference on Gastroenteric Biology (Oxnard, Calif.); International symposium on gastrointestinal hormones (Shizuoka, Japan).

Gæster:

An Zhou, M. S., Academia Sinica, Beijing, har arbejdet som gæsteforsker og licentiatstuderende i professor Thorns laboratorium i hele 1988.

Maurizio Bersani, Italien, arbejder som gæsteforsker i J.J. Holsts laboratorium.

Publikationer:

Atke, A., Vilhardt, H., Melin, P.: Correlation between myometrial receptor affinity, lipophilicity and antagonistic potency of oxytocin analogues in the rat. Journal of Endocrinology 118, s. 187-92, England 1988.

Baerwolff, M., Bie, P.: Effects of sub-picomolar chan-

ges in vasopressin on urinary concentration. Amer. J. Physiol. 255 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 24): R940-R945, Bethesda, USA, 1988.

Baldissera, F.G.A., Holst, J.J., Knuthsen, S., Hilsted, L., Nielsen, O.V.: Oxyntomodulin (Glicentin 33-69): Pharmacokinetics; Binding to liver cell membranes; Effects on isolated perfused pancreas; secretion from isolated perfused lower small intestine of pigs. Regulatory Peptides 21, s. 151-66, Amsterdam 1988.

Bie, P., Baerwolff, M., Eiken, P., Emmeluth, C., Warberg, J.: Renal responsiveness to vasopressin. Vasopressin: Cellular and integrative functions, Jr. A. W. Cowley, J. F. Liard, D. A. Ausiello (eds), s. 177-83, USA 1988.

-, Wang, B.C., Leadley, R.J. Jr., Goetz, K.L.: Hemodynamic and renal effects of low-dose infusions of atrial peptide in awake dogs. Amer. J. Physiol. 254 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 23): R161-R169, Bethesda, USA, 1988.

Bork, E., Hansen, M., Urdal, P., Paus, E., Holst, J.J., Schifter, S., Fenger, M., Engbæk, F.: Early detection of response in small cell bronchogenic carcinoma by changes in serum concentrations of (CK-BB), (NSE), cK-BB), neuron-specific enolase (NSE), calcitonin, ATCH, serotonin and GRP. European Journal of Cancer and Clinical Oncology 24, s. 1033-38, Oxford 1988.

Buhl, T., Thim, L., Ørskov, C., Harling, H., Holst, J.J.: Naturally occurring products of proglucagon 111-160 in the porcine and human small intestine. Journal of Biological Chemistry 263, s. 8621-24, Bethesda, USA 1988.

Delgado, T.J., Arbab, M.A., Warberg, J., Svendgaard, N.Å.: The role of vasopressin in acute cerebral vasospasm. The effect on spasm of a vasopressin antagonist or vasopressin antiserum. J. Neurosurg. 68, s. 266-73, 1988.

Engstrøm, T., Atke, A., Vilhardt, H.: Oxytocin receptors and contractile response of the myometrium after long term infusion of prostaglandin F_{2α}, indomethacin, oxytocin and an oxytocin antagonist in rats. Regulatory Peptides 20, s. 65-72, Holland 1988.

-, Atke, A., Vilhardt, H.: Receptor-binding characteristics and contractile responsiveness of the myometrium following prolonged infusion of bradykinin and oxytocin in rats. Journal of Endocrinology 118, s. 81-85, Bristol, England 1988.

Gehl, J., Jeppesen, J.L., Poulsen, S.S., Holst, J.J.: The gastric acid secretagogue, GRP (Gastrin Releasing Peptide), and the inhibitor, Oxyntomodulin, do not exert their effect directly on the parietal cell in the rat. Digestion 40, s. 144-52, Schweiz 1988.

Gespach, C., Hansen, A.B., Holst, J.J.: Differential regulation of membrane receptors sensitive to hi-

- stamine (H_2 -type), isoproterenol (β_2 -type) and glucagon-like peptides by the somatostatin analogue Sandostatin in rat gastric. *Agents and Actions* 25, s. 169-72, New York, Basel 1989.
- Goetz, K.L., Wang, B.C., Bie, P., Leadley, R.J. Jr., Geer, P.G.: Natriuresis during atrial distension and a concurrent decline in plasma atriopeptin. *Amer. J. Physiol.* 255 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 24): R259-R267, 1988.
- Gordelaze, J.O., Sletholt, K., Thorn, N.A., Gautvik, K.M.: Hormone-sensitive adenylate cyclase of prolactin-producing pituitary adenoma (GH_4C_1) cells: molecular organization. *European Journal of Biochemistry* 177, s. 665-72, 1988.
- Hansen, A.B., Gespach, C., Rosselin, G., Holst, J.J.: Potent action of the truncated GLP-1 (TGLP-1) in rat gastric glands and HGT-1 human gastric cancer cells. *FEBS Letters* 236, s. 119-22, Amsterdam 1988.
- Hansen, J.E., Bie, P.: Distribution of body fluids, plasma protein, and sodium ions in dogs: A system dynamics model. *System Dynamics Review* 3: 116-35, 1987.
- Harris, A., Hedner, P., Vilhardt, H.: Nasal administration of desmopressin by spray and drops. *Journal of Pharmaceutical Pharmacology* 39, s. 932-34, England 1987.
- Holst, J.J., Ørskov, C., Buhl, T., Schwartz, T.W., Kofod, H., Thim, L., Olsen, J., Poulsen, S.S.: Naturally occurring products of the glucagon/glicentin precursor. *Highlights on Endocrinology*, Claus Christiansen, B. Juel Riis, s. 181-86, Danmark 1987.
- , Knuthsen, S., Ørskov, C., Skak-Nielsen, T., Poulsen, S.S., Nielsen, O.V.: GRP- producing nerves control antral somatostatin and gastrin secretion in pigs. *Amer. J. Physiology* 253, s. 767-75, Baltimore 1987.
- Holst, J.J., Jensen, S.L., Skak-Nielsen, T., Nielsen, S.H., Nielsen, O.V.: GRP-producing nerves in the control of gastric secretion. *Acta Chirurgica Scandinavica Suppl.* 47, s. 26-31, Stockholm 1988.
- , Baldissera, F.G.A., Bersani, M., Skak-Nielsen, T., Poulsen, S.S., Nielsen, O.V.: Processing and secretion of prosomatostatin by the pig pancreas. *Pancreas* 3, s. 653-61, New York 1988.
- : Sources and molecular moieties of glucagon in diabetes secondary to pancreatopathy. *Diabetes secondary to pancreatopathy*, Tiengo, Alberti, del Prato, Vranic, s. 63-70, Amsterdam 1988.
- : The physiological significance of duodenal stimulation of the islets of Langerhans. *Nutrition* 4, s. 161-64, USA 1988.
- : Identification of peptidergic nervous control of gastrointestinal functions. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin* 93, s. 132-36, München 1988.
- Højgaard, L., Bülow, J.B., Madsen, J., Christensen, N.J.: Gastric mucosal electric potential difference and blood flow during high FFA/albumin ratios in anaesthetized Göttingen mini-pigs. *Acta Physiol. Scand.* Vol. 134, s. 305-10, Oxford 1988.
- Knigge, U., Matzen, S., Warberg, J.: Histaminergic regulation of prolactin secretion: Involvement of tuberoinfundibular dopaminergic neurons. *Neuroendocrinology* 48, s. 167-73, Basel 1988.
- , Matzen, S., Warberg, J.: Histaminergic mediation of the stress-induced release of prolactin in male rats. *Neuroendocrinology* 47, s. 68-74, Basel 1988.
- , Sleimann, I., Matzen, S., Warberg, J.: Histaminergic regulation of prolactin secretion: Involvement of serotonergic neurons. *Neuroendocrinology* 48, s. 527-33, Basel 1988.
- , Bach, F.W., Matzen, S., Bang, P., Warberg, J.: Effect of histamine on the secretion of pro-opiomelanocortin derived peptides in rats. *Acta Endocrinol.* 119, s. 312-19, København 1988.
- Knuthsen, S., Holst, J., Baldissera, F.G.A., Skak-Nielsen, T., Poulsen, S.S., Jensen, S.L., Nielsen, O.V.: Gastrin-releasing Peptide in the porcine pancreas. *Gastroenterology* 92, s. 1153-58, San Francisco 1987.
- Kofod, H., Holst, J.J., Lernmark, Å.: Secretin uncouples glucose inhibition of glucagon producing cells resulting in simultaneous stimulation of both glucagon and insulin release. *Regulatory Peptides* 23, s. 315-22, Amsterdam 1988.
- Konturek, S., Holst, J.J., Lamers, C.B., Singer, M., Pavlik, W.: Advances in neuro-hormonal control of pancreatic secretion. *International Journal of Pancreatology* 3, suppl. 2, s. 163-71, Amsterdam 1988.
- Loud, F.B., Holst, J.J., Christiansen, J., Krarup, T., Schwartz, T.W., Rehfeld, J.F.: Effect of glucagon on vagally induced gastric acid secretion in humans. *Digestive Diseases and Sciences* Vol. 33, s. 405-08, USA 1988.
- , Holst, J.J., Rehfeld, J.F., Christiansen, J.: Inhibition of gastric acid secretion by glucagon during euglycemic, hypoglycemic and hyperglycemic clamps. *Digestive Diseases and Sciences* 33, s. 530-34, USA 1988.
- Mogensen, N., Saermark, T., Vilhardt, H.: Endocytosis of the vasopressin receptor by anterior pituitary cells is increased by corticotropin releasing factor (CRF). *Regulatory Peptides* 20, s. 223-31, Amsterdam 1988.
- Pedersen, J.H., Knuthsen, S., Bernabei, M., Ørskov, C., Holst, J.J.: Secretion of neurotensin from isolated perfused porcine ileum. *Regulatory Peptides* 21, s. 21-28, Amsterdam 1988.
- Ramsey, D.J., Thrasher, T.N., Bie, P.: Endocrine components of body fluid homeostasis. in: *Transport in Cells and Epithelia*. Eds.: E. Skadhauge & J.

- Gomme. *Comp. Biochem. Physiol.* 90A: s. 777-80, Oxford, 1988.
- Rasmussen, S.N., Andersen, J.S., Nielsen, B.E., Knigge, U.: Noradrenaline as a possible mediator in the renal response to vascular expansion with blood in the cat. *Acta Physiologica Scandinavica* Vol. 132, s. 471-86, Stockholm 1988.
- Sander-Jensen, K., Secher, N.H., Astrup, A., Christensen, N.J., Damkjær-Nielsen, M., Giese, J., Warberg, J., Bie, P.: Angiotensin II attenuates reflex decrease in heart rate and sympathetic activity in man. *Clin. Physiol* 8, s. 31-40, Oxford 1988.
- Sander-Jensen, K., Mehlsen, J., Stedager, C., Christensen, N.J., Fahrenkrug, J., Schwartz, T.W., Warberg, J., Bie, P.: Increase in vagal activity during hypotensive lower-body negative pressure in humans. *Am. J. Physiol* 255, s. R149-56, Bethesda, USA 1988.
- Sandvik, A., Kofstad, J., Holst, J.J., Waldum, H.I.: Different perfusate colloids and ionized calcium – the effect on baseline and gastrin stimulated acid secretion and histamin release in the totally isolated perfused rat stomach. *Acta Physiologica Scandinavica* 134, s. 443-48, Oslo 1988.
- Schjoldager, B., Baldissera, F.G.A., Holst, J.J., Christiansen, J.: Oxyntomodulin, a potential hormone from the distal gut. Pharmacokinetics and effects on gastric acid secretion and insulin secretion in man. *European Journal of Clinical Investigation* 18, s. 499-503, Marburg, Vesttyskland 1988.
- , Mortensen, P., Christiansen, J., Ørskov, C., Holst, J.J.: GLP-1 (Glucagon-like peptide 1) and truncated GLP-1, fragments of proglucagon, inhibit gastric acid secretion in man. *Digestive Disease and Sciences* 35, s. 703-8, USA 1989.
- Sheikh, S.P., Holst, J.J., Nielsen, T.S., Knigge, U., Warberg, J., Theodorsson-Nordheim, E., Hökfelt, T., Lundberg, J., Schwartz, T.W.: Release of NPY in pig pancreas: dual parasympathetic and sympathetic regulation. *American Journal of Physiology* 255, s. G46-G54, Washington 1988.
- Simonsen, L., Bülow, J.B., Astrup, A., Madsen, J., Christensen, N.J.: Undersøgelse af stofskifte og fødeudløste stofskiftetegnninger ved afmagring af kræftpacienter. Perspectives and recent Developments in Cancer Research, Kræftens bekæmpelse, s. 150-51, København 1988.
- 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. 183-96, Holland 1987.
- , Poulsen, S.S., Holst, J.J.: Immunohistochemical detection of ganglia in the rat stomach serosa, containing neurons immunoreactive for gastrin-releasing peptide and vasoactive intestinal peptide. *Histochemistry* 87, s. 47-52, Berlin 1987.
- Skak-Nielsen, T., Holst, J.J., Christensen, J.D., Fjalland, B.: Role of gastrin Releasing Peptide in pepsinogen secretion from the isolated perfused rat stomach. *Regulatory Peptides* 23, s. 95-104, Amsterdam 1988.
- , Holst, J.J., Nielsen, O.V.: Gastrin Releasing Peptide in the neural control of pepsinogen secretion from the pig stomach. *Gastroenterology* 95, s. 1216-20, USA 1988.
- Spreckelsen, S.v., Møller, M., Treiman, M.: Low-affinity uptake of (³H)choline by rat neurointermediate lobe in vitro. *Acta Physiologica Scand* Vol. 133, s. 239-46, Cambridge 1988.
- Thorn, N.A., Treiman, M., Petersen, O.H. (eds.): *Molecular mechanisms in secretion*. København 1988, 668 s.
- , Jeppesen, C.K., Nielsen, F.S., Matsumoto, T., Zhou, A., Farver, O.: Role of ascorbic acid, metal ions and hormones in regulation of processing enzymes for bioactive peptides. *Molecular Mechanisms in Secretion*, N. A. Thorn, M. Treiman, O. H. Petersen (eds), s. 554-71, København 1988.
- Treiman, M., Zotnierowicz, S., Allesøe, K., Andersen, P.: Dopamine receptors in the posterior pituitary gland. *Molecular Mechanisms in Secretion*, N. A. Thorn, M. Treiman, O. H. Petersen (eds), s. 230-47, København 1988.
- Vilhardt, H., Nilsson, I.M.: The effect of Vasopressin analogues on factor VIII and plasminogen activator. Recent progress in posterior pituitary hormones, S. Yoshida, L. Share (eds), s. 177-84, Holland 1988.
- Wogensen, L., Mandrup-Poulsen, T., Markholst, H., Mølvi, J., Lernmark, Å., Holst, J.J., Dinarello, C.A., Nerup, J.: Interleukin-1 potentiates glucose-stimulated insulin release in the isolated perfused pancreas. *Acta Endocrinologica* 117, s. 302-06, København 1988.
- Ørskov, C., Holst, J.J., Poulsen, S.S.: Pancreatic and intestinal processing of proglucagon in man. *Diabetologia* 30, s. 874-81, Berlin 1987.
- Ørskov, C., Holst, J.J., Nielsen, O.V.: Effect of truncated glucagon-like peptide-1 (proglucagon 78-107amide) on endocrine secretion from pig pancreas, antrum and stomach. *Endocrinology* 123, s. 2009-13, USA 1988.

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 gym-

nastikteoretiske Laboratorium og Rigshospitalets neuromedicinske afdeling. Fagets selvstændige status ved universitetet anerkendtes officielt med oprettelsen af Neurofysiologisk Institut 1. april 1946 og udnævnelsen af Fritz Buchthal som direktør. Fra spredte lokaler udlånt af Gymnastikteoretisk Laboratorium og Medicinsk-fysiologisk Institut samedes 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 adfærdsfysiologi 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 Institutet.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 12.

Professorer: Hans Hultborn, A. Mosfeldt Laursen.

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

Adjunkt: Henrik Jahnsen.

Kandidatstipendiater: Jens Reklings, Jens Midtgaard, Ole Kiehn, Jesper Mogensen.

Medicinstuderende: Kaare Fugleholm.

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: Laila Bjerg, Hanne Larsen.

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 periferer nerver og muskler ved patologiske tilstande hos mennesker. Endvidere kortikale og subkortikale hjerneområders anatomiske og funktionelle interaktion.

Nervecellers integrative egenskaber undersøges i projekter der omhandler membranegenskaber, 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. Interessen er især rettet mod sygdomme som fremkalder det såkaldte »Floppy-infant«-syndrom. Årsagen til en slap motorisk lammelse af nyfødte kan være primære muskelsygdomme eller muskeldenervering på grund af defekter eller stofskiftesygdomme i centralnervesystemet.

Studierne af humant biopsi-materiale ledsages af dyreeksperimentelle undersøgelser, som har til formål at belyse patomekanismerne bag de forandringer, som ses i humant materiale.

1.1.1 For at klarlægge, hvordan en slap lammelse påvirker muskelfibrenes udvikling, farves histologiske snit ved hjælp af antistoffer rettet mod de forskellige typer af myosin, som karakteriserer hurtige og langsomme muskler. Ved for eksempel infantil spinal muskeltrofi findes meget små muskelfibre, som ikke passer ind i det klassiske fibertypeskema, som er baseret på enzymhistokemiske metoder, og som ikke ligner denerverede muskelfibre hos voksne patienter. Opklaring af disse fibres oprindelse kunne bidrage til forståelsen af, hvorvidt sygdommen er en primær nervecelle-sygdom eller om den også angriber andre systemer i kroppen.

1.1.2 En dyreeksperimentel afhandling angående muskelfibrenes reaktion på nerveoverskæring ved forskellige modningstadier baseret på forsøg, som strakte sig over flere år, er indsendt til publikation. Det viste sig, at umodne muskler kun i meget begrænset omfang reinnerveres. Dette skyldes ikke kun at, som tidligere vist, de fleste motoriske rygmargsceller dør, når en umoden nerve overskæres, men også at kun få umodne muskelfibre accepterer en ny nerve. Problemet er særligt interessant med henblik på nervesygdomme, som medfører muskeldenervering og som begynder i fosterlivet. Ved lignende sygdomme hos voksne vil det neuromuskulære system prøve at kompensere for den tabte motoriske funktion når nervecellerne dør ved at de denerverede muskelfibre reinnerveres af ikke-endnu angrebne nerveceller. Dette forsinker sygdommens progression. Nogle nervesygdomme hos nyfødte fører derimod hurtigt til døden, fordi denne kompensatoriske reinnervation ikke finder sted.

1.1.3 Efter nerveoverskæring hos en nyfødt rotte, som er meget mere umoden end et nyfødt menneske, viser muskulaturen forandringer, som tyder på, at de denerverede muskelfibre dør, og at der dannes nye i den denerverede muskel, selv om den selvfølgelig aldrig får nogen funktion. Der ses ingen dannelse af nye fibre, hvis nerven overskæres hos en voksen rotte. For at kunne belyse de denerverede muskelfibres skæbne, benyttes den såkaldte BRDU metode. BRDU (bromodesoxyuridin) er et stof, som cellerne fejlagtig i stedet for thymidin indbygger i kromosomerne. Dette sker kun ved celledeling. Indjiceres en meget lille mængde BRDU, vil kun de cellekerner, som har delt sig i tidsrummet mellem injektionen og prøvetagning indeholde BRDU. Substansen påvises ved at farve vævsnittet med et monoklonalt antistof imod BRDU. Derved markeres alle muskelcellekerner, som er nydannet efter denervation.

1.1.4 Vi har undersøgt en serie nervebiopsier fra patienter, som danner abnorme proteiner (paraproteiner). Tilstedeværelsen af sådanne proteiner, som på en endnu ikke klarlagt måde ødelægger perifere nervefibre, skyldes abnorm forering af ganske bestemte plasmaceller. Patienterne lider under forstyrrelser af nervernes motoriske og sensoriske funktion. Abnorme proteiner påvises i nerverne ved hjælp af antistoffer. En afhandling omhandlende sygdommer hos to søskende er i trykken.

1.1.5 Der undersøgte flere nerver fra patienter med HIV-infektion. Disse patienter kan, inden de udvikler AIDS, få en perifer navelidelse, som kan være meget smertevoldende. Mekanismen bag denne navelidelse er ikke klarlagt og vi håber, at kunne bidrage til en forståelse af denne særlige form for neuropati, som sandsynligvis bliver hyppigere i takt med, at patienterne overlever længere. Bestemte former af denne HIV-relaterede neuropati, som diagnosticeres ved hjælp af en biopsi, forårsages sandsynligvis af abnorme proteiner i blodet. Denne form kan med godt resultat behandles ved at »vaske« blodet (plasmaferese). (En afhandling, som beskriver de første resultater hos danske patienter, er i trykken). Behandlingen er meget dyr, og det er vigtigt, at identificere de patienter, som kunne have gavn af den (Z. Kamieniecka, H. Schmalbruch).

1.1.6 En undersøgelse af blodkarrene og innervationen af abens penis og af strukturernes betydning for erektionsmekanismen er afsluttet. Afhandlingen, som beskriver blodkarrenes struktur, er i trykken, afhandlingen, som beskriver innervationen, er indsendt til publikation. Vi kunne vise, at der findes en meget rig innervation især af de såkaldte helicine arterier, som regulerer blodtilstrømning til hulrummene i penis og derved starter og afslutter erektionen. Ved farvning

med antistoffer mod neuropeptiderne VIP og NPY kunne disse lokaliseres på lys- og elektronmikroskopisk plan. Det viste sig, at begge peptider findes i de samme nerveceller, som sandsynligvis er cholinerge. VIP spiller en meget vigtig rolle ved indledning af erektionen (H. Schmalbruch, stud.med. K. Fugleholm, i samarbejde med G. Wagner, Medicinsk-fysiologisk Institut B).

1.2 Undersøgelse af kontrollen af bevægelser hos aber og hos mennesker

Viljemæssigt styrede bevægelser sættes ofte i modsætning til automatiserede refleksmæssigt styrede bevægelser. Skillelinjen er dog ikke skarp, og ved indlæring af bevægelser udnytter man ofte nedarvede bevægelsesmønstre og reflexer til opbygning af en motorisk færdighed; man indøver et motorisk program. Det er uklart hvor stor rolle reflexerne spiller under udførelsen af det færdige motoriske program. Nogle bevægelser, f.eks. landing fra spring, foregår så hurtigt at reflexer ikke kan nå at få nogen indflydelse på den igangværende bevægelse. Muskulernes fysiske egenskaber: kraftudvikling, elasticitet og viscositet er afhængig af muskelkontraktionen og kendes for det meste kun for isometriske kontraktioner. Det klassiske aktiveringsmønster med rekruttering af motoriske enheder efter størrelse kan ikke forklare musklernes egenskaber under hurtige forlængelser. Muskulens samlede kraft er bl.a. afhængig af antallet aktiverede muskelfibre og aktiveringsgraden af de enkelte fibre. Den samme kraft kan derfor fremkaldes med få meget aktive fibre eller flere mindre aktive fibre. Muskulens elasticitet og viscositet vil dog ikke være den samme i de to tilfælde idet de begge falder med stigende aktiveringsgrad.

På veltrænede individer (gymnaster og aber) og almindelige mennesker undersøges kontrollen af gang eller landing fra spring. Kontrollen sker ved en meget præcis aktivering af musklerne, der tilpasser musklernes mekaniske egenskaber til at absorbere energi og/eller at virke som fjedre. Det undersøges derfor hvorledes motorneuronerne skal aktiveres og hvordan sensoriske signaler behandles i rygmargen, for at musklerne kan opnå de tilsgtede mekaniske egenskaber. De mekaniske egenskaber beregnes ved at måle kraften mod underlaget og ledvinkler under udførelsen af bevægelsen.

Motorneuronerne aktivitet måles med overflade og enkeltfiber EMG. Behandlingen af sensorisk input i rygmargen registreres ved at udløse en Hoffmann refleks med et elektrisk stimulus appliceret over n.tibialis i knæhasen og refleksens amplitude registreres i m. soleus (Poul Dyhre-Poulsen, Erik B. Simonsen).

Kontrollen af langsomme bevægelser undersøges hos aber, der er trænet til at styre deres armbevægelser. Undersøgelserne har vist at præmotorisk cortex er nødvendig for styringen af uforudsigelige bevægelser og at feedback fra armen kun i ringe grad er nødvendig

for at styre indlærte 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 bl.a. om den reciproke inhibition, hvis normalfunktion er væsentlig for at undgå udløsningen af strækreflekser under bevægelse. Vi har siden 1981 beskæftiget os med at belyse hvilke spinale inhibitoriske mekanismer, der er ansvarlige for denne reciproke inhibition hos raske forsøgspersoner. Projektet er i en tidligere årbog beskrevet i detaljer. Vi har indtil slutningen af 1987 udelukkende studeret den reciproke inhibition hos raske forsøgspersoner, men forsøgsopstillingen er siden blevet overflyttet til Rigshospitalets neurofysiologiske Laboratorium med det formål at studere den reciproke inhibition hos spastiske patienter, for derved at belyse denne spinale mekanismes eventuelle betydning for symptomet spasticitet.

Vi har desuden på Rigshospitalet fortsat visse studier på raske forsøgspersoner, der har haft til hensigt dels yderligere at belyse, hvilke spinale mekanismer, der ligger til grund for den reciproke inhibition, samt dels at belyse visse metodologiske spørgsmål vedr. den anvendte Hoffmann-refleks teknik. Det er således bl.a. fastslået, at teststimulus-frekvensen med denne teknik er særdeles afgørende, når inhibitoriske og facilitatoriske mekanismers starttidspunkt i relation til en voluntær bevægelse ønskes fastslået (C. Crone, H. Hultborn, J. Nielsen).

1.4 Undersøgelser af fyringsmønstret i motorenheder på frit bevægelige rotter

Vi har i det forløbne år videreført undersøgelserne af fyringsmønstret i soleus motorenheder på frit bevægelige rotter. Projektet og dets sammenhæng med plateau egenskaber i spinale motorneuroner in vivo og in vitro er beskrevet i detaljer i foregående årbog. Det har vist sig, at motor enhederne i soleus musklen tenderer til at fyre i to 'modes', en lavfrekvent og en højfrekvent mode. Stabile skift mellem de to modes kan frembringes med en kortvarig synaptisk excitation eller inhibition. Tilsvarende skift forekommer spontant, når rotten står stille i buret. Baseret på ligheden med observationerne i reducerede præparater konkluderer vi, at dette fyringsmønster i soleus motor enheder afspejler aktivering af et depolariserende plateau potentiale i motorneuronet, og ikke systematiske ændringer i det synaptiske bombardement af motorneuronet. Den funktionelle betydning af plateau potentialer i den intakte organisme bliver da, at behovet for synaptisk styring af motorneuronerne nedsættes. Ved beskrivelsen af fænomenet har vi samtidig introduceret en hidtil ikke beskrevet diskontinuerlig frekvensregulering,

som kan have stor betydning for forståelse af motorisk kontrol.

Vi undersøger nu, om et lignende fyringsmønster er tilstede i andre muskler, og om det findes i motorenheder på mennesket (O. Kiehn, T. Eken).

1.5 Undersøgelser af spasticitetens patofysiologi

Projektets formål er at afdække patofysiologiske forandringer, som på segmentelt niveau kan forklare spinal spasticitet. Som udgangspunkt har vi antaget, at kroniske forandringer i motorneurones membranegenskaber, forårsaget af den spinale læsion, kan være medvirkende årsag. Da der er en vis lighed mellem den langvarige muskelaktivitet plateau potentialernes aktivering giver anledning til, og den øgede ekstensor rigiditet der er karakteristisk for spasticitet, har vi foretaget et intracellulært studie i kronisk spinale katte. Det har vist sig, at en vis del af motorneuronerne rent faktisk spontant opviser plateau potentialer. Noget der ellers aldrig ses i akut spinale katte. Plateau potentialerne fandtes dog langt fra i alle undersøgte grupper af motorneuroner og kan næppe betragtes som mere end en medvirkende årsag til klinisk spasticitet.

Det viste sig imidlertid, at en stor del af spasticiteten opretholdes af et perifert input til rygmargen. Vi undersøger nu disse mekanismer i detaljer (H. Hultborn, O. Kiehn, T. Eken).

1.6 Stimulering af det raphe spinale system

En omfattende mængde oplysninger om serotonins effekt på motorneuronet er fremkommet fra in vivo forsøg på katte og in vitro forsøg på skildpadder (se tidligere årbøger). Hele den serotonerge innervation af rygmargens motorneuroner stammer fra celler lokaliseret i velafgrænsede kerner i raphekernerne. Det er derfor muligt ved elektrisk stimulering af disse kerner at undersøge effekten af synaptisk frigjort serotonin på motorneuronet. Det har vist sig, at stimulering i raphe området i katte kan fremkalde lignende effekter på motorneuronet som serotonin. Vi antager derfor, at raphe stimuleringen frisætter serotonin fra synapserne i rygmargen, og det er nu muligt at undersøge det tidsmæssige forløb af serotonineffekten på motorneuronerne (H. Hultborn, Tibor Toth).

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 corticalt område og dets associerede dele af thalamus og neostriatum. Vi har valgt at kalde disse »systemer« for »vertikale prosencephaliske systemer« (VPS-er), idet de er resultatet af en »vertikal« opdeling af prosencephalon. Det minimale VPS består muligvis af en thalamisk »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) Artssammenlignende undersøgelser af pattedyrs thalamus og cortex. (5) »Eksperimentel psykiatri« – herunder bl.a. en række farmakologiske undersøgelser.

Blandt vore nyere resultater kan nævnes:

2.1.1 Neurokemiske forskelle mellem to duestammer

Koncentrationen af dopamin, norepinephrin og DOPAC blev målt i 7 hjerneregioner hos duer. To grupper duer blev undersøgt: dels Carneaux-stammen og dels en udavlet, blandet duestamme, som vi har benyttet ved vore tidligere undersøgelser. Vore ældre, allerede publicerede, resultater har påvist en regional forskel i dopamin-koncentrationen – en forskel, der underbygges vor antagelse af at have fundet et »præfrontalt« område i duehjern. Hos begge de nu undersøgte duestammer fandt vi et tilsvarende fordelingsmønster for dopamin. Imidlertid viste det sig, at dopaminkoncentrationen hos Carneaux-duerne var lavere i samtlige undersøgte telencephaliske afsnit (i 4 af disse afsnit var forskellen signifikant). Også norepinephrin og DOPAC blev fundet at vise stammeforskelle; for disse to substanser dog kun i 2 telencephaliske områder samt (for norepinephrins vedkommende) i cerebellums cortex (I. Divac, J. Mogensen).

2.1.2 En historisk note omkring termen »præfrontal«

I et kort historisk arbejde redegøres for, hvorfra det neuroanatomiske begreb »præfrontal« stammer (I. Divac).

2.1.3 En ny metode til undersøgelse af spatielle og temporale handlingsmønstre hos gnavere – anvendelsesmulighederne illustreret ved anvendelse af d-amfetamin

En ny metode til undersøgelse af såvel de »rumlige« (spatielle) som »tidsmæssige« (temporale) aspekter ved gnaveres handlingsmønstre er blevet udviklet. Metoden, som vil kunne anvendes inden for diverse neurovidenskabelige områder, hvor effekter af farma-

ka, læsioner og lignende ønskes belyst, består i anbringelse af dyret i en plexiglas-kasse, hvis ene væg rummer 54 huller. »Besøg« til hullerne registreres og identificeres ved hjælp af et optisk og elektronisk detektionssystem. Metoden kan undviges, idet man på et givent tidspunkt gennem et af hullerne kan tilbyde en sulten rotte en 45 mg foderpille og dermed undersøge forhold omkring såkaldt »engangs-betingning«. Som eksempel på metodens anvendelighed har vi offentliggjort resultater fra et eksperiment med rotter, der er påvirket af forskellige doser af d-amfetamin. Hos disse dyr er såvel den spontane besøgsaktivitet som engangsbetingnings-effekten undersøgt. Ved både lave og høje dosisniveauer ses klare symptomer på d-amfetamin behandlingen (J. Mogensen).

2.1.4 Funktionel genopretning efter engangsbehandling med reserpin – implikationer for det neurale grundlag for exploration og lokomotion

En gruppe rotter blev behandlet med en enkelt høj dosis (4 mg/kg i.p.) reserpin. En sådan behandling medfører en langvarig udtømming af monoaminlagrene; altså en omfattende neurokemisk forandring. En kontrolgruppe modtog en inaktiv kontrolinjektion. Den funktionelle genopretning hos samtlige injicerede dyr blev fulgt med jævnlige undersøgelser i de følgende tre uger.

Undersøgelsesernes væsentligste del var et batteri af tests, der måler, hvad der normalt betegnes exploration og/eller lokomotion. I alt målte 15 sådanne parametre. Den statistiske analyse af den funktionelle genopretning viste, at kun 6 af disse 15 parametre var i stand til at demonstrere funktionel genopretning inden for den pågældende periode, samt at de »genopretningsmønstre«, der fandtes for disse 6 parametre, alle var forskellige. Det konkluderes, at hvad der normalt betegnes exploration/lokomotion bør betragtes som apparatur- og procedurespecifikt. Resultater, der bliver opnået i forskellige projekter, kun bør sammenlignes, når identiske procedurer er anvendt. Vore resultater synes at pege på, at det neurale grundlag for de undersøgte aspekter ved exploration/lokomotion højst kan være delvist overlappende (J. Mogensen).

2.2 Undersøgelse af farvesyn på aber

Følsomhedskurverne for de tre farvefølsomme typer af tappe i nethinden overlapper hinanden så følsomheden af B (blå) og G (grønne) tappe er ens ved 490 nm og følsomheden af G og R (røde) tappe er ens ved 570 nm. De farveopponente gangliocellers følsomhedskurver kan forklares ved summation og subtraktion af tappenes følsomheder. Derved fås skift mellem excitation (+) og inhibition (–) ved 490 og 570 nm og dermed de fire typer farveopponents B+, B–, R+ og R–, der også karakteriserer parvoceller i geniculatum og celler fra cytochrom oxidase farvede blobs i primær synsbark (Livingstone & Hubel 84), hvor der også er fundet celler, der svarer på hvidt lys (W+ og W–).

Blop celler projicerer til sekundær synsbark via cytochrom oxidase farvede striber i V2 til område V4, hvor vi, som beskrevet i sidste års rapport, har fundet en nye type farvefølsomme celler som vi kalder filterceller. De exciteres af lys inden for et af tre følgende bølgelængdeområder: B(400-490), G(490-570) og R(570-700). Uden for det følsomme område kan cellerne hverken exciteres, inhiberes eller påvirkes af adaptation. Vi har fundet endnu tre typer filterceller i V4: BG(400-570), BR(400-490, 570-700) og RG(490-700). Det er sandsynligt, at en BG filtercelle dannes fra R- blob celler, og at BR dannes af B+ og R+, samt at RG dannes af B- celler. Vi foreslår så at B, G og R filterceller dannes ved inhibition af W blob celler med henholdsvis RG, BR og BG filterceller.

Som beskrevet i sidste årsrapport er B, G og R filterceller interessante derved, at de kan medvirke til synsfunktionen farvekonstans. Det er nu sandsynligt, at filtercellernes analyse projicerer tilbage til primær synsbark, idet sådanne projektioner er fundet for område MT, der behandler bevægelse. Det sandsynliggør, at synsopfattelsen sker i primær synsbark med hjælp fra funktioner i sekundær synsbark, d.v.s. at den herskende opfattelse af en processtrøm op gennem cortex må revideres (C. Guld).

3.1 Signalbehandling i nerveceller og nervenetværk

Projektets formål er at demonstrere, hvorledes celle-specifikke komplekse membranegenskaber bidrager til signalbehandling i nerveceller og nervenetværk. I det forløbne år har vi især bragt ophobede resultater fra tidligere til trykken.

Projektet omhandlende Purkinje celler og motoneuroners basale signalbehandlende egenskaber er hermed afsluttet (Kiehn, Midtgaard, Mintz, Hounsgaard).

I laboratoriet har vi opbygget nye forsøgsopstillinger til kommende analyser af second messenger systemer og af mønsterdannelse i isolerede nervenetværk. Følgende eksperimentelle aktiviteter er igangsat: Analyse af inhibitoriske interneuron i cerebellum (Midtgaard). Analyse af katekolaminerne effekter på motoneuroner (Kjærulff, Hounsgaard). Kortlægning af kanalfordelingen i motoneuroner (Kiehn, Hounsgaard).

3.2 Virkningen af glycine på hypoglossus motoneuron

Glycine er en inhibitorisk transmitter i rygmargen og medulla oblongata. Stoffet indføres gennem en glas-mikropipette (elektroforetisk) i en udpræpareret tynd skive væv fra et marsvins hjernestamme. Som tidligere beskrevet øgede glycine cellemembranens elektriske ledningsevne (konduktans) og i mange tilfælde gjorde stoffet indersiden af cellemembranen mere negativt ladet (hyperpolariseret). I modsætning til tidligere beskrivelser viste det sig imidlertid, at der med en lidt anden placering af glycinelektroden kunne udløses det modsatte svar, nemlig en depolarisering. Det dobbelte

svarmønster er tidligere beskrevet i en anden hjernestruktur (hippocampus) under påvirkning med en anden hæmmende transmitter (GABA) og er tidligere oversat for motoriske nervecellers vedkommende, formentlig fordi undersøgerne har benyttet en glycine elektrode sammenlimet med registreringselektroden. Det foreslås hypotetisk, at det dobbelte svarmønster er generelt for virkningen af inhibitoriske transmittere (A. Mosfeldt Laursen).

3.3 Elektrofysiologisk karakterisering af neuroner i nucleus prepositus hypoglossi

Nucleus prepositus hypoglossi menes at være en vigtig del af det neurale netværk der koordinerer øjebbevægelser. Specielt menes kernen at spille en vigtig rolle i styringen af saccadiske øjebbevægelser. Vi har udført et in vitro studie af neuroner fra prepositus kernen og det har vist sig at cellerne besidder en persisterende Na⁺ konduktans, der formodentlig er ansvarlig for neuronernes basale udladning, samt 'hjælper' cellen til hurtigt at opnå den meget høje fyringsfrekvens der ses under saccadiske øjebbevægelser. Na⁺ konduktansen afstedkommer oscillationer og plateau potentialer når superfusions mediet indeholder uorganiske calcium blokkere hvilket åbner muligheden for at aktiveringen af denne specielle Na⁺ konduktans kan være transmitter kontrolleret (J.C. Reklings, A. Mosfeldt Laursen).

3.4 Undersøgelse af effekten af 2 nye GABA uptake inhibitorer på GABA'erg neurotransmission

Farmakologisk manipulation med det GABA'erge transmittersystem har stor klinisk betydning (jvf. benzodiazepiner) og udviklingen af nye stoffer der interfererer med GABA'erg transmission kan betyde bedre behandlingsmuligheder for en lang række sygdomme. Vi har testet to af NOVO syntetiserede GABA uptake inhibitorer og fundet at de begge har en forlængende effekt på responset af exogent appliceret GABA på CA1 hippocampus neuroner. Effekten på stimulus udløste IPSP'er (GABA medierede) er mindre sikker og undersøges stadigvæk (J.C. Reklings, H. Jahnsen, A. Mosfeldt Laursen).

3.5 Effekten af udvalgte neuropeptider på neuroner i hjernestammen

Tilstedeværelsen af en lang række neuropeptider i forskellige kerner i hjernestammen er velkendt. Imidlertid er der meget få undersøgelser over funktionen af disse stoffer. En undersøgelse af effekten af forskellige neuropeptider i udvalgte kerner er derfor påbegyndt. Testning af Met-Enkephalin, Angiotensin II, TRH viste ingen direkte effekter på bredt udvalgte elektrofysiologiske parametre i hypoglossus kernen eller den dosale motoriske vagus kerne. Et systematisk studie over eventuelle interaktioner med andre transmitter systemer er påbegyndt (J.C. Reklings).

3.5.1 Delprojekt 1: Betydningen af aktive elektriske membranegenskaber for nervecellers integrative egenskaber

Årets arbejde har været koncentreret om fire delprojekter. Fælles for projekterne er, at de drejer sig om problemer omkring synaptisk transmission og elektriske membranegenskaber i pattedyrhjernen. Undersøgelserne er foretaget på hjernevæv in vitro fra rotter og marsvin ved hjælp af den såkaldte slice teknik.

Man ved nu, at pattedyrhjernens nerveceller er understøttet med aktive elektriske membranegenskaber, som formentlig spiller en stor rolle for cellernes aktivitet. Man ved imidlertid ikke ret meget om de aktive egenskabers betydning for nervecellernes omsætning af input til output til andre nerveceller. Problemet er søgt analyseret ved at stimulere nervecellerne med et hvidstøjsignal. Fordelen ved at bruge et hvidstøjsignal er, at man på en gang bestemmer effekten af alle stimuli, uanset frekvensindhold. Foreløbige resultater af undersøgelserne har vist, at den rytmiske aktivitet, som kan registreres i thalamus og hippocampus, er et resultat af et samspil mellem aktive membranegenskaber hos de enkelte nerveceller i de pågældende strukturer og egenskaber ved det nervenetværk, som cellerne indgår i. Undersøgelser med transmitterstoffer har endvidere vist, at nogle af hjernens transmittere formentlig på en gang kan undertrykke signaler med et lavt frekvensindhold samtidig med at signaler med højt frekvensindhold forstærkes.

3.5.2 Delprojekt 2: Virkningen af acetylcholinesterase (AChE) i lillehjernen

Enzymet AChE findes i betydelige mængder i lillehjernebarken som opløseligt isoenzym, selv om substratet acetylcholin ikke er til stede. AChE frigøres fra klatretråde når disse stimuleres, og frigørelsen er Ca^{++} afhængig. Det er derfor muligt, at AChE er transmitter i cerebellum. Virkningen af AChE er undersøgt på Purkinjeceller ved at tilsætte stoffet til cellernes ekstracellulær væske.

Undersøgelserne viste, at AChE har flere virkninger. Purkinjecellerne får sværere ved at generere Ca^{++} afhængige aktionspotentialer; det synaptiske potential, der fremkommer efter stimulation af klatretråde, bliver større og endelig øges Purkinjecellernes følsomhed for stimulation med ekscitatoriske aminosyrer. Hvorvidt disse virkninger skyldes en fælles grundmekanisme kan ikke siges på nuværende tidspunkt. Undersøgelserne fortsætter med henblik på afklaring af dette spørgsmål (Henrik Jahnsen og Margaret Appleby, Oxford University).

3.5.3 Delprojekt 3: Transmitteres modulering af membranegenskaber

En lang række stoffer antages at have transmitterfunktion i hjernen. Imidlertid synes en del af disse stoffer

ikke at stimulere eller hæmme nervecellernes aktivitet direkte. Dette er f.eks. tilfældet med serotonin i lillehjernens dybe kerner. En nærmere undersøgelse af problemet viste imidlertid, at serotonin kan modulere lillehjernens nervecellers aktive egenskaber. Således svarer disse nerveceller i de dybe kerner normalt på stimulation med en tonisk aktivitet af Na^{+} aktionspotentialer. Serotonin ændrer dette svar til en kort byge af Na^{+} aktionspotentialer, der »rider« på et enkelt Ca^{++} aktionspotential. Virkningen er afhængig af tilstedeværelsen af cyklisk AMP. Det kan således konkluderes, at nogle af hjernens transmittere virker ved at ændre nervecellernes »input-output« egenskaber, således at den enkelte nervecelle kan udvise en række forskellige aktivitetsmønstre efter en og samme stimulation (Henrik Jahnsen).

Redaktion af videnskabelige tidsskrifter og internationale tillidsposter:

I. Divac: Danish representative in the scientific committee of the European Training Programme in Brain and Behavior Research. Danish representative and a member of the Programme Committee of the International Basal Ganglia Society.

J. Hounsgaard: Medlem af editorial board af »Neuroscience«.

H. Hultborn: Co-editor for »Experimental brain Research«. Dansk repræsentant i International Brain Research Organization (IBRO).

H. Jahnsen: Referent for »Neuroscience«. Editor for »In vitro preparations from vertebrate nervous systems«.

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

Rejser og gæsteforelæsninger efter invitation:

I. Divac: Symposium: »Comparative Aspects on the Structure and Development of the Forebrain in Lower Vertebrates«. Zürich, september 2-4, 1988.

J. Hounsgaard: »Neurobiology of the cerebellar systems: A centenary of Ramon y Cajal's description of the cerebellar circuits. Barcelona 19-22. oktober 1988.

Calcium Channels. »New York Academy of Sciences« og »Royal Society«, London, 18-22. juli 1988.

Nordisk forskerkursus »Det neuromuskulære system«, Oslo 6.-11. marts 1988.

»First Euro-Israeli Seminar in Neuroscience«. Les Arcs, 21.-24. marts 1988.

H. Hultborn: U.S.A. (november), New York (Columbia University), Cornell University, N.Y., Princeton, NIH, Washington DC, Winnipeg (University of Manitoba). Neuroscience meeting: Toronto (forelæsninger ved Colombia Univ., Cornell Univ. og Univ. of Manitoba).

Dansk gæsteforsker ved Kiels Universitet oktober 88-marts 89; Gæsteforelæsninger: Kiel Universitet, februar 1988; »Afferent control of posture and locomotion«.

tion», september 1988, Rheinfelden, Schweiz; Kiels Universitet, 30. november 1988.

H. Jahnsen: Sandbjergmødet, maj 1988; Senior Scientist Training Course, Spanien, oktober 1988. Biofysikinitiativet, DTH, november 1988.

Kollegiale organer:

A. Mosfeldt Laursen: Medlem af fakultetsråd og Konsistorium. Institutbestyrer.

Gæsteforskere:

Margaret Appleyard, England. Torsten Eken, Norge. Juan Andres Ramirez Gonzales, Spanien. Slobodan Milosevic, Jugoslavien, Slobodan Petronijevic, Jugoslavien. Tibor Toth, Ungarn. Gitta Wörtwein, Vesttyskland.

Publikationer:

- Chan, C.Y., Hounsgaard, J., Nicholson, C.: Effects of electric fields on transmembrane potential and excitability of turtle cerebellar Purkinje cells in vitro. *Journal of Physiology* 402, s. 751-71, England 1988.
- Conway, B.A., Hultborn, H., Kiehn, O., Mintz, I.: Plateau potentials in α -motoneurons induced by intravenous injection of L-DOPA and clonidine in the spinal cat. *Journal of Physiology* 405, s. 369-84, London 1988.
- Crone, C., Hultborn, H., Kiehn, O., Mazieres, L., Wigström, H.: Maintained changes in motoneuronal excitability by shortlasting synaptic inputs in the decerebrate cat. *Journal of Physiology* 405, s. 321-43, London 1988.
- Divac, I.: A note on the history of the term »prefrontal«. *IBRO News* 16, s. 2, Oxford, 1988.
- , Mogensen, J., Björklund, A.: Strain differences in catecholamine content of pigeon brains. *Brain Research* 444, s. 371-73, Amsterdam 1988.
- , Öberg, R.G.E.: Patterned and tonic activity in the frontal lobe system: An interpretation of loss and recovery of functions. *Information Processing by the Brain*, H. J. Markowitsch (ed.), s. 79-86, Stuttgart 1988.
- Fugleholm, K., Schmalbruch, H., Wagner, G.: The vascular anatomy of the cavernous body of green monkey with special reference to shunt vessels and intimal cushions. Sixth Biennial International Symposium for Corpus Cavernosum Revascularization. Third Biennial World Meeting on Impotence, Irwin Goldstein, s. 5, Boston 1988.
- Geoffrey, M., Mogensen, J.: Differential recovery in measures of exploration/locomotion after a single dosage of reserpine in the rat. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 48, s. 263-75, 1988.
- Hoffmann, C., Krøigaard, M., Rask, H., Laursen, A.M., Wagner, G.: Aids – Viden og holdninger blandt en gruppe medicinske studerende. Ugeskrift for Læger 150/32, s. 1950-51, København 1988.

Hounsgaard, J., Hultborn, H., Jespersen, B., Kiehn, O.: Bistability of α -motoneurons in the decerebrate cat and in the acute spinal cat after intravenous 5-hydroxytryptophan. *Journal of Physiology* 405, s. 345-67, London 1988.

-, Midtgaard, J.: Intrinsic determinants of firing pattern in Purkinje cells of the turtle cerebellum in vitro. *Journal of Physiology* 402, s. 731-49, England 1988.

-, Kiehn, O., Mintz, I.: Response properties of motoneurons in a slice preparation of the turtle spinal cord. *Journal of Physiology* 398, s. 575-89, England 1988.

-, Mintz, I.: Calcium conductance and firing properties of spinal motoneurons in the turtle. *Journal of Physiology* 398, s. 591-603, England 1988.

Hultborn, H., Katz, R., Mackel, R.: Distribution of recurrent inhibition within a motor nucleus. II. Amount of recurrent inhibition in motoneurons to fast and slow units. *Acta Physiologica Scandinavica* 134, s. 363-74, Oxford, England 1988.

-, Lipski, J., Mackel, R., Wigström : Distribution of recurrent inhibition within a motor nucleus. I. Contribution from slow and fast motor units of the excitation of Renshaw cells. *Acta Physiologica Scandinavica* 134, s. 347-61, Oxford, England 1988.

Iversen, I.H., Mogensen, J.: A multipurpose vertical holeboard with automated recording of spatial and temporal response patterns for rodents. *Journal of Neuroscience Methods* 25, s. 251-63, Amsterdam 1988.

Laursen, A.M., Reklung, J.C.: Hypoglossal motoneurons in slices from guinea-pigs have both depolarizing and hyperpolarizing responses to glycine. *Journal of Physiology* 384, s. 27, London 1987.

Laursen, H., Ulrichsen, J., Mogensen, J., Clemmensen, L., Hemmingsen, R., Hansen, S.: Impaired behavioral response without detectable neuronal loss in thiamine deficiency. *Clinical Neuropathology* 7, s. 182, München 1988.

Reklung, J.C., Jahnsen, H., Laursen, A.M., Bræstrup, C.: The effect of the GABA uptake inhibitor NO-05-0328 on pyramidal cells in the hippocampal slice. *European Journal of Neuroscience Suppl. E.N.A.* s. 58, Oxford 1988.

Schmalbruch, H.: Loss of sensory and motor neurons after nerve injury in young and adult rats. *Mechanoreceptors. Development, Structure and Function*, P. Hnik, T. Soukup, R. Vejsada, J. Zelená, s. 137-42, New York, London 1988.

-, The effect of peripheral nerve injury on immature motor and sensory neurons and on muscle fibres. Possible relation to the histogenesis of Werdnig-Hoffmann disease. *Revue Neurologique* 144, s. 721-29, Paris 1988.

- : Denervation of immature muscles: possible clues for the understanding of infantile spinal muscular atrophy Werdnig-Hoffmann. In: L.C. Sellin, R. Libelius, S. Thesleff (Eds.) *Neuromuscular Junction*. An Eric K. Fernström Symposium. Lund, June 6-10, 1988. s. 447-58, Elsevier, Amsterdam, 1988.
- Toft, P., Fugleholm, K., Schmalbruch, H.: Branching of myelinated and unmyelinated fibers during nerve regeneration. *Mechanoreceptors. Develop-*

ment, Structure and Function, P. Hnik, T. Soukup, R. Vejsada, J. Zelená, s. 157-58, New York, London 1988.

- Toft, P., Fugleholm, K., Schmalbruch, H.: Axonal branching following crush lesions of peripheral nerves of rat. *Muscle & Nerve* 11, s. 880-89, New York 1988.

Arne Mosfeldt Laursen

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

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

Stab:

VIP: Antal årsværk: 15.

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

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

Adjunkt: P. Thams.

Kandidatstipendiater: B. Belhage, K. Falk Pedersen, Aa. Frandsen, P. N. Westergaard.

Forskningsstipendiater: H. Islin, C. Vind.

Specialestuderende, scholarstipendiater: J. Abraham, M. Ballegaard, H. Gimbel, N. G. Jensen, P. Wahl.

TAP: Antal årsværk: 20,42.

C. F. Andersen, S. C. Christensen, I. Damgaard, H. Danø, H. Fosmark, L. Høyer, L. Immerdal, S. Johannessen, R. Jørgensen, I. Kassow, J. Knudsen, P. V. Larsen, L. Lund-Hansen, 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 øers beta-celler (2), leverstofskifte (3-6), blodtryksregulation (7).

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

Hjernens cellulært heterogene opbygning nødvendiggør eksperimentel anvendelse af isolerede 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 hjernemråder. Dette skal ses i lyset af, at glutamat foruden at være transmittersubstans også er stærkt neurotoksisk.

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

Den samlede forskningsindsats inden for 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 THPO(4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo[4,5-c]pyridin-3-ol), som er derivatiseret med en stærkt hydrophob sidegruppe. Disse stoffer har vist sig at være meget potente hæmmere af både neuronal og astroglial GABA-optagelse (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, som selektivt hæmmer GABA optagelse i astrocytter, vir-

ker som et krampedæmpende middel. Vi har fortsat disse undersøgelser med et tilsvarende stof, THAO (5,6,7,8-tetrahydro-4H-isoxazolo[4,5-c]azepin-3-ol), som har vist sig i forskellige kemisk inducerede kramper hos rotter at være endnu mere effektivt end THPO som krampedæmpende middel. Hertil kommer, at THAO ikke synes at være nær så toksisk som THPO ved længerevarende administration til dyrene (A. Schousboe i samarbejde med P. Krogsgaard-Larsen, Kemisk Institut BC, Farmaceutisk Højskole og S. Gonsalves og R. Harbaugh, Department of Neurosurgery, Dartmouth Medical Center, Hannover, N.H., USA).

1.3 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-antagonister. Denne neurotrophiske effekt er undersøgt med henblik på at få oplysninger om den tidsmæssige afhængighed, dvs. både med hensyn til hvor lang tid cellerne skal udsættes for GABA for at opnå effekt og på hvilket tidspunkt i cellernes udviklingsforløb de måtte være særligt 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 ultrastruktur. 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. I denne forbindelse har vi undersøgt effekten af proteinsyntese-hæmmere i kombination med protease-hæmmere. Disse studier har vist, at lav-affinitive GABA-receptorer induceres ved nysyntese og ikke ved omdannelse af eksisterende proteiner. Endvidere findes receptorerne i aktiv form på et stadium, som ligger umiddelbart forud for indsættelse i plasmamembranen (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).

1.4 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 excitato-

risk 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/glutaminmetaboliserende enzymer i neuroner og astrocytter sammenholdt med undersøgelse af omsætning af ^{14}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 transmitterglutamat. Mærkningsforsøg har vist, at såvel glutamin som glucose og tricarboxylsyrecyclusintermediæren, malat kan mærke glutamat, som frigøres fra neuronerne som neurotransmitter.

Endvidere har vi undersøgt, hvilken rolle aspartataminotransferase (AAT) spiller for funktionen af glutamaterge neuroner (cerebellare 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 (A. Schousboe og G. Palaiologos i samarbejde med L. Hertz, Department of Pharmacology, University of Saskatchewan, Canada).

1.5 Glutamat neurotoxicitet

Det er kendt, at kortvarig ischæmi fører til død af visse neurontyper som f.eks. pyramideceller i hippocampus. Det har vist sig, at glutamat er involveret i denne proces.

Som en fortsættelse af disse studier har vi indledt undersøgelser på dyrkede neuroner, hvis formål er at studere relationen mellem tilstedeværelse af forskellige typer af glutamat-receptorer på cellerne og disse cellers følsomhed over for glutamat og forskellige glutamat-agonister. 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 over for forskellige glutamat-receptor-agonister. Selv efter kortvarig exponering af neuronerne til disse stoffer dør cellerne inden for kort tid. Det har vist sig, at forskellige glutamat-analoger som påvirker forskellige subtyper af glutamat-receptorer (1.6) er toksiske på forskellige tidspunkter af neuronernes udvikling. Dette er søgt relateret til effekter på calcium-

optagelse i cellerne og aktivering af 'second messenger' systemer. Der synes at være holdepunkter for at antage, at inositolphosphater og calcium er vigtige faktorer i disse processer (A. Schousboe, Aa. Frandsen i samarbejde med J. Drejer, Ferrosan A/S, Søborg og P. Krosgaard-Larsen, Kemisk Institut BC, Farmaceutisk Højskole).

1.6 Glutamat-receptorer på dyrkede neuroner

Son nævnt er granulaceller fra cerebellum glutamaterge, dvs. at de benytter glutamat som neurotransmitter. Det har vist sig, at transmitterfrigørelsen kan stimuleres med glutamat samt D- og L-aspartat, hvorimod andre glutamat-agonister som N-methyl-D-aspartat, quisqualat og kainat ikke virker. Disse undersøgelser er udtraktet til at omfatte effekter af glutamat-agonister på omsætning af inositolphosphater og koncentrationen af frit calcium i granulaceller. Det har vist sig, at begge parametre påvirkes af glutamat, men ikke af analogerne N-methyl-D-aspartat, quisqualat og kainat.

Endvidere har vi undersøgt tilstedeværelse af forskellige subtyper af glutamat-receptorer på neuroner dyrket fra cerebral cortex. Det har vist sig, at selv på tidlige udviklingstrin, hvor quisqualat og kainsyre endnu ikke er toksiske over for disse neuroner, kan man påvise receptorer for disse stoffer. Dette fund er nu ved at blive undersøgt nærmere bl.a. ved at studere effekter af disse glutamat-analoger på omsætning af inositolphosphater (A. Schousboe, Aa. Frandsen, B. Belhage og P. Wahl i samarbejde med J. Drejer og T. Honoré, Ferrosan A/S, Søborg, P. Bouchelouche, Herlev Sygehus, og J. Moran, University of Mexico).

1.7 Neuron-secrernede faktorer, som inducerer transportites for glutamat og GABA på astrocytter

For nogle år siden observerede vi, at neuroner producerer højmolekylære faktorer, som kan inducere højaffinitive transport-sites på astrocytter. Disse studier er blevet videreført, idet vi har påbegyndt en karakterisering af neuronsecrernede proteiner. Efter mærkning af ^{35}S -methionin isoleres dyrkningsmedier fra cerebellare granulaceller og cerebral cortex neuroner. Efter SDS-polyacrylamidgelelektroforese og efterfølgende fluorografi er der fundet adskillige mærkede proteiner, og protein-mønstret er forskelligt i de to typer af neuroner. Oprensning af disse proteiner har hidtil afsløret, at specifikke proteinfraktioner kan påvirke astrocytter på ovennævnte måde. Der foregår derfor en yderligere karakterisering af disse proteiner (A. Schousboe i samarbejde med I. Schousboe, Biokemisk Institut C).

1.8 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 ødemdan-

nelse, 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 eller med høje kaliumkoncentrationer medfører en stigning på 40-50 gange i taurin-efflux fra cellerne. Samtidig foregår der en regulation af cellevoluminet tilbage mod normalværdien (A. Schousboe i samarbejde med H. Pasantes-Morales, University of Mexico).

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

Insulinsekretionen finder sted fra beta-cellerne i de Langerhansske øer ved exocytose. Det fysiologiske hovedstimulus for sekretionen er glucose, der omsættes glycolytisk i beta-cellerne og herved fremprovokerer en stigning i koncentrationen af cytosolært Ca^{2+} , diacylglycerol og cAMP. Ændringen i Ca^{2+} koncentrationen anses for afgørende for udløsningen af insulinsekretionen, mens stigningen i cAMP og diacylglycerol tillægges en potenserende virkning. I vore undersøgelser af stimulus-sekretionskoblingen i de Langerhansske øer studerer vi dels hvilke mekanismer, der regulerer de observerede glucose-fremkaldte ændringer i koncentrationen af Ca^{2+} , diacylglycerol og cAMP, dels undersøger vi, hvorledes Ca^{2+} kan udløse en udskillelse af insulingranula fra beta-cellen. I de seneste år har vore undersøgelser hovedsageligt centreret sig om phospholipider og proteinfosforyleringens eventuelle betydning for regulationen af insulinsekretionen. Desuden har vi inddraget en forsøgsrække, der sigter mod at belyse ernæringens indflydelse dels på de Langerhansske 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, P. Thams).

2.1 Protein kinase C's betydning for glucose-induceret cAMP akkumulation

Det er velkendt, at glucose stimulerer en øget cAMP syntese i Langerhansske øer, og som nævnt tidligere har vi opnået evidens for, at denne stimulation kan skyldes protein kinase C aktivering. For yderligere at underbygge protein kinase C's rolle i glucose-induceret cAMP akkumulation har vi i de seneste år undersøgt, hvorvidt nedregulering af protein kinase C fører til et tab i glucose-induceret cAMP akkumulation. Undersøgelserne har afsløret, at 22-24 timers inkubation af Langerhansske øer i vævsdykningsmediet TCM199 tilsat phorbol-12-myristat-13-acetat (TPA), en specifik aktivator af protein kinase C, fører til et fald i den totale cellulære protein kinase C aktivitet. Dette fald er forbundet med et fuldstændigt tab i både TPA-induceret og glucose-induceret cAMP akkumulation. IBMX-stimuleret cAMP, som ikke involverer protein kinase C, påvirkes

ikke af behandlingen. Resultaterne støtter vore tidligere fund. På baggrund af de samlede resultater er det konkluderet, at glucose stimulerer cAMP akkumulationen i beta-cellerne i Langerhansske øer ved aktivisering af protein kinase C, og at protein kinase C modificerer de paracrine effekter af glucagon og somatostatintin, som henholdsvis stimulerer og hæmmer adenylatcyklase, og som frigøres fra henholdsvis alfa-cellerne af d-cellerne i Langerhansske øer (P. Thams, K. Capito, C. J. Hedeskov).

2.2 Virkningen af phorbol-ester-induceret nedregulering af protein kinase C på glucose-induceret insulinsekretion

Medens det er almindeligt accepteret, at glucose-stimuleret insulinsekretion er afhængig af Ca^{2+} -mobilisering og potenseret af cAMP, er det stadig uklart, om diacylglycerol og protein kinase C har en væsentlig funktion i sekretionen. Glucose har tidligere været påvist at inducere protein kinase C-medieret protein fosforylering i Langerhansske øer, og som nævnt ovenfor synes glucose-induceret cAMP akkumulation at skyldes protein kinase C aktivering. Andre undersøgelser har imidlertid betvivlet protein kinase C's rolle. Det er således fornyligt blevet påvist, at phorbol-ester-induceret nedregulering af protein kinase C har en svagt potenserende virkning på glucose-induceret sekretion, og at protein kinase C hæmmere kun har en svagt inhiberende virkning på sekretionen. Årsagen til denne diskrepans er uvis; men da sidstnævnte resultater er opnået ved statisk inkubation af øer, er det muligt, at den tilsyneladende manglende effekt af protein kinase C nedregulering/hæmning dækker over en forskelligartet effekt af protein kinase C i henholdsvis 1. og 2. fase af sekretionen. For at undersøge denne mulighed har vi i det forløbne påbegyndt en undersøgelse af effekten af protein kinase C nedregulering på insulinsekretionen. Insulinsekretionen måles ved perfusion i et noncirkulerende system. Det er påvist, at 22-24 timers inkubation af museøer i TCM199 vævsdykningsmedium tilsat phorbol-esteren 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetat (TPA) fører til nedregulering af protein kinase C og til en fuldstændig ophævelse af både TPA-, glucose-, forskolin- og carbacholin-stimuleret insulinsekretion. I modsætning hertil fører nedregulering af protein kinase C ved inkubation i RPMI1640 vævsdykningsmedium til potensering af 1. fase og hæmning af 2. fase af glucoseinduceret sekretion og til en selektiv ophævelse af TPA-induceret sekretion. Langtids inkubation med TPA fører til en persistent aktivering af insulinsekretionen som først aftager, når protein kinase C forsvinder, og det er muligt, at den observerede forskel mellem TCM199 og RPMI1640 skyldes en udmatning af øerne efter inkubation i TCM199. Dette underbygges af, at inklusion af alfa₂-adrenerge agonister (epinephrin, clonidin), som hæmmer insulinsekretion under nedregulering i TCM199,

tilsvarende fører til en potensering af 1. fase og hæmning af 2. fase af glucose-induceret insulinsekretion. På baggrund af disse foreløbige resultater kan det foreslås, at protein kinase C hæmmer 1. fase og stimulerer 2. fase af glucose-induceret insulinsekretion. Undersøgelserne fortsættes, idet det ønskes afklaret, om protein kinase C hæmmere har en tilsvarende effekt på sekretionen (P. Thams, K. Capito, C. J. Hedeskov).

2.3 Insulinsekretionens relation til phosphatidylinositol omsætningen i de Langerhansske øer

Undersøgelsen af phosphatidylinositol responset (PI-responset) – se Årbog 1987 – er fortsat. Under dette respons hydrolyserer enzymet phosphoinositidspecifc phospholipase C substraterne phosphatidylinositol, phosphatidylinositol-4-monophosphat og phosphatidylinositol-4,5-diphosphat (hhv. PI, PIP og PIP₂), så der dannes diglycerid (DG) og henholdsvis inositol-1-monophosphat, inositol-1,4-diphosphat samt inositol-1,4,5-triphosphat (IP, IP₂ og IP₃). Dannelsen af DG kan sekundært give anledning til stimulation af en Ca^{++} -phospholipid-afhængig protein kinase (protein kinase C), og et andet af produkterne, IP₃, er vist at kunne mobilisere Ca^{++} fra øernes endoplasmatiske reticulum.

Den pågældende phosphoinositid-specifikke phospholipase C's produkter ved hydrolyse af PI og PIP₂ er karakteriseret nærmere. I et forsøg på at finde mekanismen, hvorved en øget glucoseomsætning i øerne fører til et øget PI-respons, undersøges effekten af endnu en række glucose metabolitter på enzymet (bl.a. glycerinaldehyd-3-P, dihydroxyacetone-P, 3-P-glycerat og glycerol-3-P).

Den af os tidligere påviste mulighed for eksistensen af en tilbagekoblings-hæmning af enzymet phosphoinositid-specifik phospholipase C ved phosphorylering af enzymet med enten protein kinase C (stimuleret af produktet diglycerid) eller med Ca^{++} -calmodulin-stimuleret protein kinase (stimuleret af Ca^{++} frigjort fra ER ved hjælp af det andet produkt, IP₃) er yderligere substantieret ved påvisningen af, at start koncentrationen af ATP i vævsekstrakterne ligger omkring eller lidt under K_m (ATP) for de pågældende protein kinaser og ved observation af, at inaktiveringshastigheden for enzymet under præinkubation ved 37°C falder med tiden, korreleret til et fald i koncentrationen af ATP med tiden. Præliminære eksperimenter, der tilsigter at be- eller afkræfte om denne tilbagekoblingshæmning på phosphoinositid-specifik phospholipase C fungerer i intakte beta-celler, pågår (C. J. Hedeskov, K. Capito, P. Thams, M. Gembal).

2.4 Undersøgelse af stofskiftet i de Langerhansske øer samt af insulins virkning i mål vævene i en dyremodel af type-2 diabetes

Type-2 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 sygdommen. En dyremodel illustrerer dette, idet mus der fra 1 til 4 måneders alderen fodres med en fedtrig diæt udvikler en type-2 diabetes lignende tilstand: musene bliver overvægtige, har nedsat glucosetolerans og hyperglycæmi.

Vi ønsker at anvende denne dyremodel til at undersøge det metaboliske grundlag for udviklingen af type-2 diabetes. Dette gøres ved dels at undersøge stofskiftet i de Langerhansske øer og dels undersøge insulins virkning i udvalgte målorganer i kontrol- og fedtfodrede mus. Desuden ønsker vi at undersøge, om indtagelse af fiskeolie (omega-3-fedtsyrer) kan forebygge udviklingen af diabetesymptomerne. Grønlandske eskimoer indtager i deres kost store mængder fedtstof rigt på omega-3-fedtsyrer, men har i modsætning til eskimoer, der lever i Danmark en lav hyppighed af »civilisationssygdomme« som artherosclerose og coronar sygdom og de kender ikke til type-2 diabetes.

Vore hidtidige forsøg har vist, at både stofskiftet i de Langerhansske øer og i fedt- og muskelceller afficeres af fedtfodringen, dog kan der påvises store kønsforskelle, idet hunmus påvirkes i langt højere grad end hanmus. For enkelte parametres vedkommende kan der endvidere konstateres en forskel på dyr der er fodret med vegetabilsk fedt og med animalsk fedt, idet der er tendens til mere dramatiske ændringer efter fodring med animalsk fedt.

I de Langerhansske øer ses en nedsættelse af den første fase af den glucose-inducerede insulinsekretion, hvorimod responset på andre typer stimuli er uændret eller endda forøget. Ligeledes er glucoseoxidationen samt biosyntesen af insulin i de Langerhansske øer nedsat.

I adipocytter ses en kraftig reduktion i både den basale og den insulinstimulerede glucoseoxidation og i lipogenesis fra glucose. Bindingen af insulin til adipocytterne viser tendens til at være nedsat. Endvidere er en undersøgelse iværksat af fedtsyresammensætningen i de forskellige phospholipider i adipocytmembranen for på denne måde at få et indtryk af, hvorledes membranprocesser (her glucosetransport og insulinbinding) påvirkes af phospholipidernes sammensætning. I muskelvæv ses en reduktion i den glucose-6-phosphat uafhængige form af glycogensyntetase. Undersøgelse af insulin receptor tyrosin kinase aktivitet og insulinbinding til plasmamembraner fra muskelvæv er under udførelse. I lever findes uændret aktivitet af glucokinase. Endvidere ses en kraftig stigning i plasmakonzentrationen af totalcholesterol efter fedtfodring.

Fiskeolie blev administreret i form af superEPAolie, der blev tilblandet foderet. Den faktiske indtagelse af fiskeolie blev verificeret ved måling af ændringen af fedtsyresammensætningen af membranlipiderne i

erythrocytmembranen, idet der her kunne konstateres øget indhold af omega-3-fedtsyrer. Forsøgene med indtagelse af fiskeolie er endnu preliminaire, men på nuværende tidspunkt må det konstateres, at der kun i enkelte parametre er en tendens til formindskelse af de fedtfremkaldte ændringer i stofskiftet, specielt er der ingen tendens til bedring af glucosetoleransen eller til en nedsættelse af plasmacholesterol (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 af in vitro undersøgelser. Ved de sidstnævnte har man hidtil overvejende benyttet sig af leverensnit, den perfunderede lever og af isolerede hepatocytter i suspension.

Disse in vitro præparater har imidlertid et begrænset anvendelsesområde på grund af deres korte levetid. Etablering af kulturer af leverceller (hepatocytter) har til en vis grad afbødet dette forhold, omend det har været vanskeligt at opretholde specifikke karakteristika i disse kulturer i mere end 1 uge.

Arbejdsgruppen har tidligere beskrevet udviklingen af langtidskulturer af hepatocytter (se Årbog 1986 og 1987). Dette arbejde er videreført i det forløbne år, ligesom konkrete problemstillinger er taget op under anvendelse af dette forsøgsobjekt, som beskrevet nedenfor.

3.1 Videreudvikling af langtidskulturer

3.1.1 Induktion af cytochrom P-450 og karakterisering af cytochrom P-450 isoformmønstret

Hovedparten af xenobiotika bliver i levercellens mikrosomer metaboliseret ved en oxidation/reduktion katalyseret af cytochrom P-450 enzymer. Mængden og aktiviteten af disse isoformer 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. En forudsætning for at anvende levercellekulturer til farmakologiske og toksikologiske studier er muligheden for at bevare indhold og aktivitet af de forskellige former af cytochrom P-450. De fortsatte undersøgelser har belyst virkningen af glucocorticoid, insulin, glucagon, samt phenobarbital og methylcholantren på indholdet af total cytochrom P-450 og aktiviteten af de forskellige isoformer i langtidskulturer af hepatocytter fra såvel han- som hunrotter. Indholdet er bestemt spektrofotometrisk som absorptionen af det reducerede kulmonooxid-kompleks og aktiviteten af de forskellige isoformer er bestemt som evnen til at katalysere hydroxyleringen af testosteron i forskellige positioner.

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 efter dag 3 uafhængig af om mediet er tilsat hormoner og inducerer. I leverceller fra hunrotter falder indholdet af total cytochrom P-450 med 25 % efter 1 dags kultur, men ved tilsætning af 0.1-1.0 μM dexamethason og 1 mM phenobarbital stabiliseres indholdet og 75 % af cytochrom P-450 indholdet på dag 1 kan bibeholdes i 15 dage. Indholdet af de forskellige isoformer i den totale mængde cytochrom P-450 varierer derimod afhængigt af hvilke hormoner og inducere, der er tilsat mediet.

Bestemmelser af isoformer af cytochrom P-450 er udført ved målinger af dannelsen af 2 α -, 2 β -, 6 α -, 6 β -, 7 α -, 15 α -, 16 α -, 16 β -testosteron og androstendion efter omsætning af testosteron. Indholdet af de forskellige isoformer er meget forskellige i friske leverceller fra han- og hunrotter og af alle de undersøgte testosteron hydroxylaser med undtagelse af 7 α -testosteron hydroxylase er disse mest aktive i leverceller fra hanrotter.

I leverceller fra hunrotter efter 1 dag i kultur er aktiviteten af 2 α -hydroxylase steget og aktiviteten af 16 α -hydroxylase faldet, mens resten af de målte hydroxylase aktiviteter er uforandret. En forøgelse af dexamethason koncentrationen fra 0.1 til 1.0 μM forårsager henholdsvis en 40, 8, og 12 gange stigning i aktiviteten af 2 α -, 6 β - og 15 α -testosteron hydroxylase på dag 8, medens 7 α - og 17-hydroxylase aktiviteten falder og 16 α -hydroxylase aktiviteten er uforandret. Tilsætningen af 1 mM phenobarbital til kulturerne øger aktiviteten af 7 α -hydroxylase til det dobbelte uafhængig af dexamethason koncentrationen, medens 2 α -, 6 β -, 15 α -hydroxylase aktiviteten stiger ved tilsætning af phenobarbital til kulturer med 0.1 μM dexamethason, men falder ved tilsætning af phenobarbital til kulturer med 0.1 μM dexamethason.

I leverceller fra hanrotter efter 1 dag i kultur falder aktiviteten af alle de målte testosteron hydroxylaser med undtagelse af 15 α - som stiger og 16 β - og 17-testosteron hydroxylase, som er uforandret. En forøgelse af dexamethason koncentrationen forårsager kun stigning i 6 β -aktiviteten og phenobarbital virker hæmmende på aktiviteten af 2 α - og 16 α -hydroxylase, men har som i kulturer af hunrotteceller en aktiverende virkning på 7 α -hydroxylase. I modsætning til i kulturer af hunrotte leverceller er alle hydroxylase aktiviteterne undtagen 8 α -jævnt faldende med tiden i kulturer af hanrotte leverceller (Constance Vind, Niels Grunnet, John Dich).

3.1.2 Nedbrydning af peptidhormoner i levercellekulturer

Nedbrydningen af peptidhormonerne insulin, glucagon og væksthormon foregår i leveren. For at kunne definere et langtidskultursystem af leverceller præcist, er det derfor væsentligt at kende nedbrydningshastig-

heden af disse hormoner under de forskellige, anvendte dyrkningsbetingelser og ved forskellig dyrkningstid. Sådanne undersøgelser er påbegyndt i samarbejde med Jens Højriis Nielsen, Hagedorn Forskningslaboratorium (Niels Georg Jensen, John Dich, Niels Grunnet).

3.2 Anvendelse af levercellekulturer

3.2.1 Langtidsvirkninger af alkohol i levercellekulturer og i co-kulturer af leverceller og Ito-celler

Længerevarende indtagelse af alkohol medfører fedtophobning i leveren og kan føre til irreversible lever-skader (celledød, skrumpelever). Projektets formål er, ved hjælp af langtidskulturer af leverceller, at undersøge mekanismerne bag disse virkninger af alkohol.

Tidligere forsøg med op til 5 dages alkoholpåvirkning af levercellekulturer har vist at det er muligt at etablere og kvantitativt redegøre for den alkohol-inducerede fedtophobning i dette system. Med henblik på at belyse alkohols længerevarende virkninger på leverens stofskifte og levercellens morfologi, herunder om længerevarende fedtophobning i sig selv fører til reversible og/eller irreversible ændringer i cellens stofskifte og ultrastruktur, er der indledt forsøg, der strækker sig over 3 uger. Levercellekulturerne udsættes for alkohol under forskellige betingelser med hensyn til substrat og hormoner, og der udføres målinger af cellernes integritet (bestemt ved udsivning af enzymet laktat dehydrogenase) og fedtophobningen. Parallelt hermed foretages ultrastrukturelle undersøgelser af cellerne af Thomas Horn, Patologisk afsnit, Hvidovre Hospital.

I de senere år er der fremkommet holdepunkter for at parasinusoidale leverceller, de såkaldte Ito-celler, er involveret i den stærkt forøgede dannelse og aflejring af bindevæv, der er karakteristisk for skrumpeleveren. Der er endvidere holdepunkter for at aktiveringen af Ito-cellerne skyldes en vekselvirkning mellem alkohol, hepatocytter og Ito-celler. Det er derfor planlagt at etablere co-kulturer af hepatocytter og Ito-celler og at undersøge alkohols virkninger i dette system. I det forløbne år er det lykkedes at udarbejde en metode til isolering og dyrkning af Ito-celler (John Dich, Niels Grunnet).

3.2.2 Insulins og insulinanalogers binding til og stofskifte effekter i levercellekulturer

I samarbejde med Kirsten Drejer, NOVO, anvendes det udviklede levercellekultursystem til undersøgelser af insulins og insulinanalogers binding til receptorer på plasmamembranen og de stofskifteeffekter denne binding har. Undersøgelserne fokuserer på virkninger på enzyminduktioner og regulation af glycogen- og albuminsyntesen (John Dich, Niels Grunnet).

3.2.3 Undersøgelser af glucose og glycogenstofskiftet

Der er i de senere år rejst tvivl om, hvorvidt der i leve-

ren 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 regulation, bl.a. gennem hormonet insulin. Levercellekulturer udgør et defineret, velegnet system til undersøgelser af glycogensyntese fra extracellulært glucose med varierende forhold mellem aktiviteten af glucokinase og glucose 6-phosphatase. Der er i det forløbne år etableret en metode til måling af glucoses phosphoryleringshastighed ved at bestemme afgivelsen af tritium til vand fra glucose, der er mærket i 2-stillingen. Der foretages i øjeblikket forsøg på at fastlægge betingelserne for glycogensyntese med hensyn til art og koncentration af substrat (John Dich, Niels Grunnet).

3.2.4 Co-kultursystemer

Udover det co-kultursystem af leverceller og Itoceller, der er omtalt i afsnit 3.2.1, udføres forsøg på etablering af co-kulturer af celler fra centralnervesystemet og leverceller. Disse forsøg er nærmere omtalt i afsnit 1 (Niels Westergaard, Arne Schousboe, John Dich, Niels Grunnet).

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

Kvantitering af leverens glucoseproduktion (gluconeogenese) kan foretages non-invasivt ved hjælp af isotopmærkede stoffer. 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 genfindning bliver mindre end den egentlig burde være, fordi en del af de mærkede kulstofatomer forsvinder ud af leverens gluconeogenese til andre reaktioner; blandt andet fordi oxaloacetat er en fælles intermediær i citronsyrecyklus og gluconeogenesen. 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, er vi i færd med at teste en metode af J. Katz (Am. J. Physiol. (1985) R391-R399), hvor man ved at bestemme den relative hastighed af pyruvat carboxylering og citrat syntese kan beregne den teoretiske berigelse af glucoseforstadiet phosphoenolpyruvat. Forskellen i berigelse mellem glucose og phosphoenolpyruvat er et mål

for tilskud af andre carbon kilder til gluconeogenesen (for eksempel glycerol). Ratio mellem pyruvat carboxylering og citrat syntese bestemmes ud fra ratio mellem berigelsen i carbon 1 og carbon 3 i glucose. Som sporstof har vi anvendt den stabile isotop ^{13}C og bestemt dens indbygning med ^{13}C NMR spektroskopi. Med NMR spektroskopi kan indbygningen af ^{13}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}C NMR er en forholdsvis ny analyseteknik, har vores største arbejde bestået i at finde en måde, hvorved man også kan kvantitere ^{13}C indholdet i glucose. Vi er kommet til den slutning, at glycerol tilsat som intern standard er nær ideelt, idet glucose og glycerol med hensyn til ^{13}C NMR spektroskopi har sammenlignelige egenskaber og toppene i spektrene ligger adskilt fra hverandre.

Disse undersøgelser har vi foretaget i isolerede leverceller ved tilsætning af $[2-^{13}\text{C}]$ acetat. Med bestemmelse af ^{13}C fordelingen og mængden i 3-hydroxybutyrat og glucose har vi kunnet bestemme de relative hastigheder af pyruvat carboxylering og citronsyrecyklus, og dermed kan vi bestemme hvor stor en del af carbonatomerne fra et givet glucosesubstrat der vil udveksles i oxaloacetat med carbonatomer fra citronsyrecyklus (Kitt Falk Petersen, Niels Grunnet, Bjørn Quistorff, Niels Tygstrup 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 koncentrations-gradienter 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, stofskiftetforskelle mellem levercellerne, således som de senere års forskning har vist.

En sådan stofskiftemæssig opdeling betegnes metabolisk zonerings. I pattedyrleveren synes microcirkulationen at være indrettet således, at den zonerede effekt bliver maximal, idet parallelle nabokapillærer gennemstrømmes i samme retning med relativt lav lineær strømningshastighed. Leverens relativt høje stofskifteaktivitet vil yderligere forstærke zoneringsen.

En række resultater (se nedenfor) tyder på, at der under fysiologiske forhold er en udtalt zonerings af væsentlige dele af leverens stofskifte, således at hepatocytter i den periportale del af sinusoidet (indløbsenden) fortrinsvis varetager processer som gluconeogenese og urinstofsyntese, mens metaboliske P-450 afhængige afgiftsprocesser, 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 rolle er tydeligvis vigtig i afgørende rolle.

Digitonin-perfusion er et vigtigt værktøj til undersøgelse af metabolisk zonerings rolle. Det har længe været kendt, at man med digitalisglycosidet digitonin kan gøre cellemembraner permeable, formentlig p.g.a. stoffets evne til at binde kolesterol. Vi har udviklet en teknik, hvor man ved hjælp af digitonin perfusion af den intakte lever kontrolleret kan frigøre intracellulært materiale (metabolitter, enzymer og andre macromolekyler) fra forskellige cellepopulationer i leveren. Ved at variere perfusionsretning, digitonin koncentration og perfusionstid er det muligt at opnå cytoplasmafraktioner fra periportale og perivenøse hepatocytter fra samme lever med mindre end 2 % kontamination af cytoplasma fra den modsatte cellepopulation. Denne teknik kaldes 'Dual-pulse digitonin perfusion'.

Det har tillige vist sig muligt at anvende digitonin perfusionsteknikken til selektiv destruktion af enten periportale eller perivenøse celler, hvorefter de ikke destruerede hepatocytter kan 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'. Vi har undersøgt forskellige stofskiftefunktioner for de to isolerede celletyper, dels ved inkubation af frisk isolerede celler dels på primærkulturer af cellerne. Det viser sig, at både gluconeogenese og urinstofsyntese foregår med mere end den dobbelte hastighed i 'indløbsceller' i forhold til 'udløbs-celler' i overensstemmelse med den allerede kendte fordeling af en række af nøgleenzymerne for disse to stofskifteveje.

Med dual-pulse digitonin perfusionsteknikken har vi i årets løb undersøgt fedtsyresyntesens enzymer, specielt zonerings rolle af acetyl-CoA-carboxylase og finder, at dette enzym i lighed med fedtsyre-syntase induceres 2-3 gange mere i de perivenøse celler ved refodring efter faste. Preliminære forsøg viser desuden, at den periportale og den perivenøse carboxylase har forskellige kinetiske egenskaber, en observation vi i det kommende år vil arbejde videre med, idet man på denne måde muligvis kan bidrage til forståelsen af levercellernes forskellige følsomhed for f.eks. alkoholinduceret fedtophobning.

Vi har desuden i årets løb gennemført en histologisk undersøgelse af digitonin-puls perfusionens rumlige selektivitet i leverens microcirkulatoriske enhed. Resultaterne bekræfter tidligere biokemiske fund baseret på marker enzymer, nemlig at digitonin cellepermeabiliseringen er særdeles velafgrænset, lokaliseret udelukkende til celler omkring indløbskarrene (B. Quistorff, N. Grunnet, P. Rømer (Med. anat. Inst. C) og

Lee Witters, Joseph Evans (Dept. Biochem., Dartmouth Medical College, New Hampshire, USA).

6. *In vivo/In vitro spektroskopi*

6.1 *Kærnemagnetisk resonans spektroskopi, ^{31}P -, ^{13}C - og ^1H -NMR. Undersøgelse af stofskifte i lever og muskler under alkohol oxidation. Regulation af leverens respiration*

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 rolle af leverens alkoholomsætning spiller en rolle. Disse forsøg udføres ved hjælp af kærnemagnetisk resonans (NMR).

Denne teknik bliver i stigende grad anvendt til undersøgelser af biokemiske (fysiologiske forhold i intakte organismer, isolerede, perfunderede organer og celsuspensioner, 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 omgivelser, såsom naboatomer, pH, ionmiljø, temperatur, etc. Man kan derfor omvendt f.eks. fra et ^{31}P -spektrum, optaget *In Vivo*, få oplysning om disse forhold for P -holdig stofskiftekomponenter i den levende celle. Da der yderligere er proportionalitet mellem antal 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 løst dette problem ved at udarbejde en teknik, hvorved cellernes stofskifte fixeres ved afkøling på et givet tidspunkt. Spektre med tilstrækkelig intensitet og opløsning kan herefter optages på koncentrerede, fixerede cellesuspension. Der er desuden udviklet en metode til at udføre naturlig forekomst ^{13}C spektroskopi på rotte lever *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. I årets løb er der gennemført ^{31}P og ^{13}C spektroskopi på forsøgspersoner under muskelarbejde. ^{31}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(er), 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, og vi har i årets løb arbejdet med bl.a. at optimere optagebetingelserne under et graderet arbejde, specielt med hensyn til kontraktions- og repetitions hastighed som skal afpasses efter bl.a. relaxationstiderne for de målte metabolitter (ATP, PCr og Pi).

Vi har endvidere i årets løb arbejdet med at adaptere NMR teknikken til måling af transplanterede småcellet lungecarcinom på mus. Formålet med dette projekt er at belyse NMR metodens egnethed til at bedømme parametre som tumorvækst og »celle-dødsfraktion« i tumor. Forsøgene udføres med kombineret anvendelse af ^{31}P NMR og klassisk enzymatisk metabolit analyse på de samme tumorer. De foreløbige resultater viser god overensstemmelse mellem de to metoder (B. Quistorff, N. Grunnet, E.J. Pedersen, Kemisk Lab. V, H. C. Ørsted Inst.), P. Kristjansen (Afd. ONB Finsen Inst.), K. Bock (Carlsberg Lab.), C. Thomsen, O. Henriksen (MR Afd. Hvidovre Hosp.), B. Chance (Univ. Pennsylvania, Philadelphia, USA).

6.2 NIR-spektroskopi

Absorptionsspektret for væv (d.v.s. hovedsagelig vand) viser en relativ lav absorption i området ca. 650-1000 nm, i.e. det nær-infrarøde område NIR. I dette spektralområde er det teknisk muligt at måle absorptionsændringer over vævstykkelser på helt op til 7-10 cm. Yderligere er det således, at stort set kun hæmoglobin, myoglobin og cytochrom aa3 har specifikke absorptionsmaxima i NIR området, og at disse molekyler tillige har forskellige spektre afhængig af deres oxygeneringsgrad (hemoglobin og myoglobin/redox-tilstand /cytochrom aa3). Det er derfor i princippet muligt ved passende valg af bølgelængder at måle ændringer af oxygenering/redox-tilstand i væv *In Vivo*. Vi har i det forløbne år i samarbejde med University of Pennsylvania afprøvet forskellige prototyper af instrumenter af denne type, dels på en række forskellige isolerede celle præparater, dels på neonatale børn, hvor det vil være et stort fremskridt i overvågningen og behandlingen at kunne opnå et præcist mål for hjernens oxygeneringsgrad. De foreløbige undersøgelser viser, at det er indenfor rækkevidde at måle sådanne pålidelige værdier for hemoglobinoxxygenering i hjerne, selv om der endnu resterer et betydeligt arbejde med at fastlægge kalibreringsprocedurer. Det er endnu ikke lykkedes for os eller andre (udenlandske) grupper at måle det langt svagere cytochrom aa3 signal pålideligt *In Vivo*. Preliminære forsøg med den hemoglobin-fri perfunderede rottelever tyder dog på, at det på denne model vil være muligt at opnå et pålideligt aa3 signal (B. Quistorff, Ole Pryds, Charlotte Skov (Afd. GN, RH), B. Chance (Univ. 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, 10 % af personer over 50 år lider heraf. Sygdommen forhøjet blodtryk kan ikke anses for at være én sygdom, dog har det kendskab man har til sygdomskomplekset og den behandling man kan give, vist sig overordentlig gavnlig. Gruppen af patienter, der lider af essentiel hypertension, hypertension uden etiologi, udgør 85 % af samtlige hypertonicere, mens restgruppen potentielt kan udvikle malign hypertension. 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 antikonceptionelt øjemed, er hypertension en risikofaktor, som kan udløses af renin-angiotensin-systemet, idet østro-

gen 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 Produktion af monoklont og polyklont monospecifikt antistof mod humant angiotensinogen ved hjælp af oprenset antigen. Formålet med arbejdet er at anvende den monoklone antistofteknik til fremstilling af 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 muse-nes lymfocytter med myelomaceller er der isoleret cel- lelinier, der producerer monoklont antistof mod hu- mant angiotensinogen. Vi har anvendt disse antistof- fer 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 anti- stoffernes egenskaber, deres bindingsevne til antigen og deres deraf afledede muligheder for anvendelse i affinitetskromatografi og ELISA.

Da systemet er blevet optimeret til at måle humant angiotensinogen i plasma og andre legems væsker, er det muligt at måle produktionen/fordelingen og her- med bidrage til opklaring af regulationsmekanismer for renin-angiotensin-systemets komponenter i den humane organisme (Inger Rubin, læge Stig Lykke- gaard, 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 moleky- l-vægte 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 heterogeni- tet ikke er en følge af proteolyse under præparation af rotterenin, kan heterogeniteten afspejle, at renin syn- tetiseres i forskellige former eller, at der posttranslato- risk sker ændringer i renin-molekylet. De aktive renin- former i plasma har molekyll-vægte på 40-52 kD, den inaktive form har en molekyll-vægt på ca. 60 kD. Det inaktive højmolekylære renin er aktiverbar in vitro og

udgør 60-90 % af den totale reninkoncentration i nor- malt plasma. Der pågår undersøgelser over renin- »mønstreet« i nyrehomogenat præpareret med/uden hæmmere af proteinaser, samt ved 0°C og ved stue- temperatur. Renin detekteres i et Western Blot ved hjælp af polyklont monospecifikt antistof (Inger Ru- bin, læge Stig Lykkegaard, cand.scient. Arne Agerlin Olsen, NOVO, R.D., læge Edgar Lauritzen, Statens Seruminstitut).

7.3 Angiotensinogen, renin substrat, bliver spaltet af det proteolytiske nyreenzym til angiotensin I, AI, et decapeptid med molekyll-vægt 1.300 Dalton. Angioten- sinogen er et α -globulin, der findes i blodet. Ved udar- bejdelse af radioimmunoassay, RIA, for AI har man kunnet vise, at der i plasma findes et protein, der in- terfererer ved kvantitering af AI.

Vi har vist, at der findes to AI-immunoreaktive pro- teiner, udover AI i sig selv med molekyll-vægt 25.000 Dalton og 60.000 Dalton. Disse to proteiner er blevet isoleret fra rotte- og humant plasma.

De AI-immunoreaktive proteiner er blevet separe- ret ved hjælp af polyacrylamid gelelektroforese, med natriumdodecylsulfat, SDS-PAGE, under denature- rende og reducerende omstændigheder, ved hjælp af tyndtlagskromatografi og ved hjælp af isotacophorese.

Proteinet med molekyll-vægt 60.000 Dalton findes ik- ke i behandlet plasma, mens 25.000 Daltonproteinet, AI-25.000, bliver dannet efter inkubation i 1-3 timer ved 24°C og neutralt pH. Dette protein er blevet iden- tificeret af to forskellige antisera mod AI og 125 J-AI. Disse forsøg viser, at AI danner et stabilt kompleks med høj molekyll-vægt, 25.000 Dalton, hvor AI i sig selv har en molekyll-vægt på 1.300 Dalton.

Såvel det interfererende protein i RIA, som det pro- tein vi finder efter 1-3 timers inkubation, AI-25.000, udgør 10 % af den cirkulerende, målelige angiotensin- mængde. Der arbejdes nu med at isolere tilstrækkelige mængder af AI-25.000 til protein-kemisk beskrivelse af proteiner (Inger Rubin, læge Edgar Lauritzen, Sta- tens Seruminstitut).

7.4 Med en speciel koblingsreaktion er angiotensin I, AI, blevet koblet til to forskellige proteiner, bovint se- rum albumin, BSA, og thyroglobulin. Med disse kon- jugater er mus blevet immuniseret efter et immuni- seringsskema, der skal give højest muligt anslag af anti- stof-producerende kloner. Dette skema er fastlagt og der kan hybridiseres udfra positivt reagerende mus. Dette materiale er der udarbejdet målemetoder 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 mo- noklone antistoffer, da den fremgangsmåde der an- vendes til beregninger er enkel. Hertil skal disse anti- stoffer 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-25000 (Inger Rubin, stud.med. Martin Ballegaard, læge Stig Lykkegaard, læge Edgar Lauritzen, Statens Seruminstitut, læge Johan Selmer, cand.scient. Arne Agerlin Olsen, NOVO, R.D., cand.scient. Jan Marcussen og cand.scient. Peter Ulsvkov, Landbohøjskolen, Afd. for fysiologisk Botanik).

8. Alkohols farmakokinetik

8.1 Udvikling og verificering af en model til beregning af alkoholomsætning i intakte levende organismer.

Det klassiske syn på alkoholomsætning siden Widmarks arbejder i 1930'erne er, at alkoholomsætningen er 1) konstant med tiden og 2) uafhængig af den indgivne alkoholmængde og 3) at der i den levende organisme ikke findes betydende alkoholgradienter. Denne opfattelse er nu omstridt med hensyn til alle 3 punkter, og vi har udarbejdet en metode, hvor man ved at indgive radioaktivt-mærket alkohol i en præeksisterende pool af umærket alkohol kan bestemme dels størrelsen af alkohols primære og sekundære fordelingsrum dels alkohols fordelingshastighed mellem disse to rum, dels også alkohols reelle omsætningshastighed. Betydningen af disse forhold på det tidsmæssige forløb af alkohols koncentrationskurve kan vurderes eksperimentelt. Efter intravenøs infusion af alkohol ses først, når denne ophører, et stejlt fald i alkoholkoncentrationen, indikerende fordelingen af alkohol mellem det primære kompartment (det ekstracellulære rum) og organismens øvrige vandfaser, derefter en pseudolineær fase, hvor hældningen af kurven afhænger dels af alkohols omsætningshastighed, dels af hastighedskonstanterne for alkohols fordeling til og fra det primære fordelingsrum, og tilsidst en kuvilineær fase, når de alkohol-omsættende enzymesystemer ikke længere er mættede. De forskellige parametre, der karakteriserer dette tidsforløb, kan bestemmes ved hjælp af indgivelse af radioaktivt mærket alkohol og ved anvendelse af den af os udarbejdede matematiske model. Den overordnede intention med at anvende denne eksperimentelle model, er at bestemme omsætningshastigheden for alkohol i den samme intakte organisme under forskellige metaboliske forhold (H. I. D. Thieden i samarbejde med K. Münster, Gyn./Obs. afdeling, Københavns Amts Sygehus i Herlev og A. Hunding, Kemisk Lab. III, H. C. Ørsted Institut).

8.2 Afprøvning af ovennævnte model på humane forsøgspersoner (H. I. D. Thieden i samarbejde med K. Münster, Gyn./Obs. afdeling, Københavns Amts Sygehus i Herlev).

8.3 Undersøgelser over fordeling af alkohol over blod/Hjerne barrieren.

Når man indgiver alkohol intravenøst og senere giver tracer-mængder af radioaktivt alkohol og bestemmer fordelingsratio af det mærkede alkohol mellem cerebrospinalvæsken fra cisterna magna og blodet, ses det, at selv om passagen af det mærkede alkohol fra blodet til cerebrospinalvæsken er hurtig, er koncentrationsratio mellem cerebrospinalvæsken og blodet under 1,0 i begyndelsen af eksperimentet. Denne stiger til 1,2 få minutter senere for så igen at aftage senere i forløbet af eksperimentet (H. I. D. Thieden i samarbejde med K. Münster, Gyn./Obs. Afdeling, Københavns Amts Sygehus i Herlev og A. Hunding, Kemisk Lab. III, H. C. Ørsted Institut).

Redaktionsvirksomhed m.v.:

Bjørn Quistorff er referee ved Scand. J. Clin. Lab. Invest, Acta Physiol. Scand. og Ugeskrift for Læger. Arne Schousboe er referee ved Exp. Brain Res., Int. J. Devl. Neurosci., Neurochem. Int., Neurochem. Res. og Glia.

Rejser:

Kirsten Capito og Carl Jørgen Hedeskov har deltaget i 13. International Diabetes Federation Congress i Sydney, Australien; Bjørn Quistorff har været gæsteforelæser ved Department of Biochemistry & Biophysics, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA, deltaget i Second European Congress of NMR, Berlin, FRG, 14. International Congress of Biochemistry, Prag, Tjekkioslovakiet, 7. Annual Meeting of the Society of Magnetic Resonance in Medicine, San Francisco, CA, USA, Workshop on NIR Spectroscopy, Erlangen, DDR samt været arrangør af 18. Annual Nordic Meeting on Biological Alcohol Research; John Dich og Niels Grunnet har deltaget i 14. International Congress of Biochemistry, Prag, Tjekkioslovakiet; Constance Vind har deltaget i 6. International Conference on Biochemistry and Biophysics of Cytochrome P-450, Wien, Østrig; Arne Schousboe har holdt gæsteforelæsninger ved University of Athens, Fondation Medicale Reine Elisabeth, Brussels, Weizmann Institute, Rehovot, Israel, University of Oslo, University of Stockholm samt deltaget i 3. Nordic Neuroscience Meeting, Oslo, MS-Society Symposium, Montreal, Canada, European Society for Neurochemistry, Göteborg, Sverige, International Society for Developmental Neuroscience, Jerusalem, Israel og British, Dutch, Danish Epilepsy Congress, Amsterdam, Holland. Endvidere har Arne Schousboe været arrangør af 3. Joint Meeting on Neurochemical Approaches to the Understanding of Cerebral Disorders, Helsingør.

Gæster:

Institutet har i det forløbne år haft følgende gæsteforskere: Professor Herminia Pasantes-Morales, University of Mexico, Mexico; Dr. Roger Griffiths, University of St. Andrews, Scotland; Dr. Julio Moran, Univer-

sity of Mexico, Mexico; Dr. Marek Gembal, Gdansk, Polen; Dr. Joseph Evans, Dartmouth Medical School, Hannover, NH, USA.

Kollegiale organer m.v.

Kirsten Capito er medlem af fakultetsrådet samt dettes forskningsudvalg; Niels Grunnet er sekretær for fakultets stipendieudvalg.

Publikationer:

Belhage, B., Hansen, G., Schousboe, A., Meier, E.:

GABA agonist promoted formation of low affinity GABA receptors on cerebellar granule cells is restricted to early development. *Int. J. Devl. Neuroscience* 6, s. 125-28, Oxford 1988.

Dich, J., Vind, C., Grunnet, N.: Long-term culture of hepatocytes: Effect of hormones on enzyme activities and metabolic capacity. *Hepatology* Vol. 8, s. 39-45, USA 1988.

Gram, L., Larsson, O., Johnsen, A., Schousboe, A.: Effects of valproate, vigabatrin and aminooxyacetic on release of endogenous and exogenous GABA from cultured neurons. *Epilepsy Res.* 2, s. 87-95, Amsterdam 1988.

Grunnet, N., Vind, C., Dich, J.: Maintenance of alcohol dehydrogenase activity in long-term culture of hepatocytes from female rats. *Pharmacology & Toxicology* 63, Suppl. II, s. A16, København 1988.

-, Vind, C., Dich, J.: Synergistic effect of insulin and glucocorticoids on albumin secretion in cultured hepatocytes. *Acta Physiologica Scandinavica* 133, s. 593-94, Oxford 1988.

Hansen, G., Belhage, B., Schousboe, A., Meier, E.: γ -Aminobutyric acid agonist-induced alterations in the ultrastructure of cultured cerebellar granule cells is restricted to early development. *Journal of Neurochemistry* 51, s. 243-45, New York 1988.

Hedekov, C.J., Thams, P., Malik, T., Capito, K.: The Role of Polyamines in Protein Phosphorylation and Insulin Secretion in Mouse Pancreatic Islets. *Molecular Mechanisms in Secretion*, Alfred Benzon Symposium 25, N. A. Thorn, M. Treiman, O. H. Petersen (red.), s. 327-41, København 1988.

-, Capito, K., Gembal, M., Malik, T., Thams, P.: Attenuation of the phosphoinositide response in pancreatic islets by phosphorylation of phosphoinositide-specific phospholipase C. *Diabetes Res. & Clin. Practice* Vol. 5, Suppl. 1, s. s14, Amsterdam 1988.

Hertz, L., Drejer, J., Schousboe, A.: Energy metabolism in glutamatergic neurons, GABAergic neurons and astrocytes in primary cultures. *Neurochemical Research* 13, s. 605-10, New York 1988.

-, Schousboe, A.: Metabolism of glutamate and glutamine in neurons and astrocytes in primary cultures. In: *Glutamine and Glutamate in Mammals*, Vol. II. (E. Kvamme, ed.). CRC Press, Boca Raton, FL. 39-55, 1988.

-, Murthy, C., Schousboe, A.: Metabolism of glutamate and related amino acids. *The Biochemical Pathology of Astrocytes*, Michael D. Norenberg, Leif Hertz, Arne Schousboe, s. 395-406, New York 1988.

Hogstad, S., Svenneby, G., Torgner, I., Kvamme, E., Hertz, L., Schousboe, A.: Glutaminase in neurons and astrocytes cultured from mouse brain: kinetic properties and effects of phosphate, glutamate, and ammonia. *Neurochemical Research* 13, s. 383-88, New York 1988.

Kofod, H., Andreu, D., Thams, P., Merrifield, R.B., Hedekov, C.J., Hansen, B., Lernmark, Å.: Insulin release by glucagon and secretin: studies with secretin-glucagon hybrids. *American Journal of Physiology* 254, s. E 454-58, USA 1988.

Larsson, O., Falch, E., Krogsgaard-Larsen, P., Schousboe, A.: Kinetic characterization of inhibition of γ -aminobutyric acid uptake into cultured neurons and astrocytes by 4,4-diphenyl-3-butenyl derivatives of nipecotic acid and guvacine. *Journal of Neurochemistry* 50, s. 818-23, New York 1988.

Palaiologos, G., Hertz, L., Schousboe, A.: Evidence that aspartate aminotransferase activity and ketodicarboxylate carrier function are essential for biosynthesis of transmitter glutamate. *Journal of Neurochemistry* 51, s. 317-20, New York 1988.

Pasantes-Morales, H., Schousboe, A.: Volume regulation in astrocytes: A role for taurine as an osmoeffector. *Journal of Neuroscience Research* 20, s. 505-09, New York 1988.

Petersen, A., Quistorff, B.: The Na/K ATP-ase of human erythrocytes is not in equilibrium. *Proceedings of Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 7th Annual Meeting, 96 s., San Francisco 1988.

Quistorff, B., Wicklund, S., Chance, B.: Natural abundance ^{13}C -MRS of the exercising quadriceps muscle: Demonstration of an exercise elicited 63 ppm glycerolester resonance. *News of metabolic research* II(4), s. 23-27, USA 1988.

-, Pedersen, E.J., McCully, K., Chance, B.: Metabolic effects of alcohol studied by ^{31}P -MRS in rat and in human. *NMR spectroscopy in drug research*. (Alfred Benzon Symposium no. 26), Jaroszewski, Schaumburg, Kofod (eds), s. 549-71, København 1988.

-, Evans, J.L., Witters, L.: Zonation of hepatic lipogenic enzymes identified by dual-digitonin perfusion. *Pharmacol. P. Toxicol.* 63, Suppl. II, s. P14, København 1988.

-, Nielsen, S., Jensen, K.E., Henriksen, O., Thomsen, C.: A simple ergometer for the human calf muscle for clinical use in a whole-body MR-spectrometer. *Proceedings of Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 7th Annual Meeting, 95 s., San Francisco 1988.

-, Tanaka, A., Chance, B.: Inorganic phosphate as a

- regulator of oxydative fosforylation in combined gluconeogenesis and ureagenesis. An 31-P-NMR study. Proceedings of Society of Magnetic Resonance in Medicine, 7th Ann. Meeting, 32 s., San Francisco 1988.
- Schousboe, A., Hansen, G.H., Belhage, B., Abraham, J.H., Meier, E.: GABA and taurine as signals for neuronal development and differentiation. Neuronal Development and Regeneration Cellular and Molecular Aspects, A. Gorio, J. R. Perez-Polo, J. de Vellis, B. Haber (udg.), s. 155-65, Berlin 1988.
- , Belhage, B., Meier, E., Hammerschlag, R., Hansen, G.H.: Gamma-aminobutyric acid as a neurotrophic agent. Amino Acid Availability and Brain Function in Health and Disease, G. Huether, s. 449-56, Berlin, Heidelberg 1988.
- , Larsson, O., Krogsgaard-Larsen, P., Drejer, J., Hertz, L.: Uptake and release processes for neurotransmitter amino acids in astrocytes. The Biochemical Pathology of Astrocytes, Michael D. Norenberg, Leif Hertz, Arne Schousboe, s. 381-94, New York 1988.
- , Drejer, J., Hertz, L.: Uptake and release of glutamate and glutamine in neurons and astrocytes in primary cultures. In: Glutamine and Glutamate in Mammals, Vol.II. (E. Kvamme ed.). CRC Press, Boca Raton, FL. 21-38, 1988.
- Thams, P., Capito, K., Hedeskov, C.J.: Stimulation by glucose of cyclic AMP accumulation in mouse pancreatic islets is mediated by protein kinase C. Biochemical Journal 253, s. 229-34, England 1988.
- Vind, C., Dich, J., Grunnet, N.: The content and activity of cytochrome P-450 in long-term culture of hepatocytes from male and female rats. Biochemical Pharmacology 37, s. 1371-75, England 1988.
- Wood, J., Krogsgaard-Larsen, P., Schousboe, A.: Amplification by glycine of the effect of the GABA transport inhibitor THPO on synaptosomal GABA level. Neurochemical Research 13, s. 917-21, New York 1988.

Kirsten Capito

2. Biokemisk Institut B

Historie:

Biokemisk Institut B oprettedes i 1964 og fik samme år lokaler på Juliane Maries Vej nr. 30, II. I 1974 flyttede instituttet til Panum Institut, Blegdamsvej 3.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 13,5.

Professor: Hans Klenow.

Lektorer: Jan Engberg, afdelingsleder Sune Frederiksen, Per Hellung-Larsen, Vagn Leick.

Adjunkt: Kirsten Bojsen.

Gæsteforsker: Helge A. Andersen.

Senior- og kandidatstipendiater: Claus Jeppesen, Niels-Erik Møllegaard, Henrik Nielsen, Pernille Sørensen, Weiping Zhen, Henrik Ørum, Erik Østergaard.

Novo-»Hallas-Møller« stipendiat: Peter E. Nielsen.

Scholarstipendiater og specialestuderende: Anders P. Andersen, Michael Grave, Bjørn Grønning, Mads Marcussen, Henrik Simonsen.

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.

Aflønnet af bioteknologimidler: Else Uhrenfeldt, Janne Vesterholt.

Følgende 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:

Instituttets forskning har i en årrække haft hovedvægt på studier af nucleinsyrers egenskaber og syntese i relation til den levende cellers 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) udføres på mange forskellige niveauer: a) hele celler (her anvendes f.eks. vævskulturer fra pattedyr og tøffeldyret Tetrahymena), b) isolerede cellekerner, c) kromatin, d) et enkelt gen. Til disse studier er en række avancerede teknikker taget i anvendelse (DNA-teknologi, peptid og protein-fraktionering, celledyrkning og fraktionering, diverse bioassays).

De nævnte studier sigter på at belyse cellens regulation af sine livsyringer i bredeste forstand. Specielt problemer omkring vækstkontrol har fleres opmærksomhed. Dette skyldes dels betydelige internationale

gennembrud på dette område, dels at der måske kan etableres forbindelse mellem forskningsområder, som tidligere kun havde ringe forbindelse med hinanden.

Man kender i dag en række vækstfaktorer, der bindes specifikt til visse cellers membraner. 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 koncentrationsgradient af et specifikt stof.

1. Transkriptionsregulering

Undersøgelserne af hvordan et lille peptid fra protozoen *Tetrahymena* påvirker RNA polymerasen fra *Escherichia coli* er blevet fortsat. Når RNA polymerasen inkuberes med *Tetrahymena* peptidet nedsættes enzymets aktivitet, og samtidigt hermed sker der nogle specielle ændringer i enzymets sammensætning. *E. coli* RNA polymerasen er et enzymkomplex bestående af 5 underenheder, β' , 2α og δ . β' er ansvarlig for den uspecifikke – og δ for den specifikke binding til DNA, medens β indeholder det katalytiske »site«. Man kan endnu ikke knytte en specifik funktion til de to α enheder. Efter inkubering af polymerasen med hæmmerpeptidet fra *Tetrahymena* forsvinder β' og δ som selvstændige enheder, medens der dannes et højmolekylært protein, der bedømt efter størrelse synes at være et fusionsprodukt af β' og δ . Vi er i gang med en nærmere analyse af disse meget specielle ændringer af *coli* RNA polymerasen, dels for at klarlægge de molekylære mekanismer i de beskrevne ændringer, dels for at se om tilsvarende strukturændringer er relaterede til enzymaktiviteten i RNA polymeraser fra *Tetrahymena* (Michael Grave, Helge Andersen).

2. Molekylær kloning og karakterisering af generne for snRNA i ciliaten *tetrahymena*

Alle cellekerner indeholder en gruppe metabolisk stabile RNA komponenter med en kædelængde på mellem 80 og 300 nukleotider (snRNA'er). Nyere undersøgelser af disse komponenter tyder på, at de medvirker i en række essentielle processer, som sikrer, at proteinkodende geners transkriptionsprodukt bliver korrekt forarbejdede. Som eksempel på disse processer kan nævnes terminering af gentranskription og modning af pre-mRNA (udsplejsning af intronsekvenser). Disse processer er altafgørende for det normale genekspressionsmønster i cellen. Eftersom det i stigende grad erkendes, at en række geners ekspression involverer alternative modningsprocesser af pre-mRNA er det forventeligt, at snRNA komponenterne vil vise sig at indtage en dominerende rolle som regulatorer af genekspression. Nærværende projekt tager sigte på at klonе og karakterisere generne for snRNA komponenterne fra ciliaten *Tetrahymena*.

Valget af dette biologiske system giver en enestående mulighed for at studere snRNA komponenterne under en lang række fysiologiske forhold. Det forventes endvidere, at sammenligning mellem *Tetrahymena* og højere celler hvad angår de forskellige snRNA komponenters molekylære struktur vil give et indblik i disse komponenters biologiske funktion. Vi har i det forløbne år klonet og sekventeret genet for en snRNA komponent, som er lokaliseret i nukleolen (Henrik Ørum, Jan Engberg).

3. Kloning og strukturanalyse af gener kodende for ribosomale proteiner i *Tetrahymena*

Vi undersøger geners organisation og struktur i ciliaten *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 for en række ribosomale proteiner. Ved at studere gener som funktionelt hører sammen får vi mulighed for, foruden studier af det enkelte gens regulation, at kunne studere mekanismerne bag koordineret genekspression, idet produkterne fra ribosom RNA- og ribosom proteingenerne produceres i afmålte forhold for at danne ribosomer, som fungerer i cellens proteinsyntese (Jan Engberg, Henrik Nielsen i samarbejde med Per Hove Andreasen, Hanne Dreisig og Karsten Kristiansen, Odense Universitet).

4. Karakterisering af splejsningsprocesser for proteinkodende 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-splejsningprocessen 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. Projektet er indledt med vellykket fremstilling af splejsningsaktive kerneekstrakter fra højerestående celler (HeLa-celler) og forsøg er nu iværksat med kerneekstrakter fra *Tetrahymena* (Luciana Piras, Jan Engberg og Nina Pedersen, Mikrobiologisk Institut).

5. Analyser af sekundærstrukturen for 26S ribosomalt RNA fra to *Tetrahymena* arter

Nulevende organismers udviklingshistorie kan studeres ved at undersøge anatomiske og morfologiske strukturer, immunologiske karaktertræk samt aminosyre- og nukleotid-sekvensen af hhv. proteiner og DNA fra de pågældende organismer. Af disse metoder har sammenligning af nukleotidsekvenser den fordel, at den tillader en kvantitativ beskrivelse af de udvik-

lingshistoriske forskelle. Sekvensen af ribosom RNA molekyler har været meget anvendt i bedømmelsen af udviklingshistoriske sammenhænge på grund af deres velbevarede struktur og funktion i alle levende organismer. Vi har bestemt nukleotidsekvensen af generne for den store ribosomale RNA sub-unit (26S) fra to *Tetrahymena* arter og på grundlag heraf konstrueret sekundære strukturer for de korresponderende 26S-rRNA molekyler. Sammenligning af disse med tilsvarende strukturer fra andre organismer har muliggjort fastlæggelse af de udviklingshistoriske udspaltningmønstre (Jan Engberg i samarbejde med Guy Lenars, Frankrig og Toru Higashinakagawa, Japan).

6. Effekt af 3'-deoxyadenosin N¹-oxid på vækst af tumorceller

3'-deoxyadenosin N¹-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 N¹-oxid og på behandling af humane tumorer transplanteret til nøgne mus. Vi har tidligere vist, at vækst af visse ascites tumorer hæmmes kraftigt af 3'-deoxyadenosin N¹-oxid og vækst af en human planocellulær lungetumor transplanteret på nøgne mus hæmmes ligeledes. Vækst af 3'-deoxyadenosin N¹-oxid resistente tumorer hæmmes kraftigt, hvis der samtidigt behandles med stoffer, som hæmmer adenosin deaminase. Anvendeligheden af disse deaminase inhibitorer undersøges yderligere. Foreløbige undersøgelser med flowcytometrisk DNA analyse viser ingen ændring i cellecycclus fordeling efter behandling med 3'-deoxyadenosin N¹-oxid. Dette tyder på, at celler dræbes tilfældigt i alle faser af cellecycclus. Undersøgelserne fortsættes med mere detaljerede studier i tumorceller, som vokser in vivo. På denne baggrund undersøges væksthæmning af 3'-deoxyadenosin N¹-oxid på solide tumorer på mus under forskellige schedule betingelser (Sune Frederiksen i samarbejde med Kay Overgaard-Hansen, Biokemisk Institut C, Karsten Ramløv Svendsen, Onkologisk afdeling, Odense Amts Sygehus, Lars Vindeløv og Svend-Aage Engelholm, Rigshospitalet).

8. 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 lungetumor 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. Der er fundet et DNA fragment, som indeholder det korrekte 5S RNA gen og et, som indeholder 5S RNA genet med en enkelt basemutation. De flankerede basesekvenser er ligeledes bestemt og fundet at være identiske i de to tilfælde. Strukturen af 5S RNA generne undersøges ved restriktionsenzymanalyse. 5S RNA genernes placering på metafasekromosomer undersøges ved in situ hybridisering. Fundet af en reciprok translokation af q-armen mellem kromosom nr. 1 og 7 skal benyttes til nøjagtigt at fastlægge 5S RNA genernes placering. Metodiske studier til optimering af in situ hybridiseringer er gjort med ribosomal RNA probe. Den er radioaktivt mærket ved transkription af DNA fragment indeholdende del af ribosomal RNA gen. Metoden fungerer med 40-60 % specifik hybridisering (Sune Frederiksen, Henrik Simonson, Pernille D. Sørensen i samarbejde med Niels Tommerup, Kennedy Institutet samt Bodil Lomholt, Arvebiologisk Institut).

9. Vækstregulation hos *Tetrahymena*

Den eencelledede organisme, tøffeldyret *Tetrahymena*, vokser med en fordoblingstid på ca. 2,8 timer i et proteose-gærekstrakt-medium ved 28°C. Ved anvendelse af den i Årbog 1987 omtalte Multisizer, et instrument, der tillader samtidig måling af celletal og cellevolumen, har vi observeret, at fordoblingstiden stiger og cellevolumen falder, når et givet medium fortyndes i vand. Det er for eksempel muligt at dyrke cellerne i et medium fortyndet 500 × i vand. Vi konkluderer, at der eksisterer en minimum størrelse for en delingskompetent celle. Værdien er ca. 2000 μm^3 , der kan sammenlignes med en størrelse på ca. 6000 μm^3 for en celle i standardmedium. De nævnte data kan også benyttes som basis for en hypotese om årsagen til den såkaldte »lag«-fase (forsinkelsesfænomenen), der opstår, når celler overføres fra en tilstand til en anden. Hypotesen går ud på, at cellen nødvendigvis må justere sit volumen til det nye medium, før de øvrige processer finder sted. Vi ved, at forøgelsen i volumen skyldes et forøget tørstofindhold (RNA, protein m.m.) pr. celle.

Af øvrige forsøg over vækstregulation kan nævnes, at det nu er muligt klart at definere og reproducere forskellige tilstande for en cellekultur med *Tetrahymena*: 1. lag fase (som nævnt), 2. eksponentiel vækstfase, der kræver tilstrækkelig tilførsel af oxygen og medium, 3. en fase med maximal cellekoncentration; cellen registrerer at den eller flere essentielle komponenter i mediet er opbrugt og ophører med at dele sig, 4. sult, der ender med celledød, men først efter mere end 6 dages sult, på hvilket tidspunkt cellerne har et volumen på ca. 500 μm^3 . Udover disse tilstande kan vi definere nogle interessante nye tilstande, 5. tilstand med medieoverskud men oxygen-begrænsning; en sta-

tionær tilstand med celler af overstørrelse. 6. tilstand med medie-overskud uden oxygen-begrænsning; her anvendes nogle sterile plastikkamre (Millicells), som bevirker, at cellerne kan vokse til en tæthed svarende til deres fysiske grænse. Dyrkning i Millicells medfører, at cellerne ikke kan konditionere (d.v.s. aktivt påvirke) deres eget miljø og cellerne dør derfor hurtigere under disse forhold end under normale omstændigheder. Det er hensigten at se nærmere på den molekylære natur af konditioneringen (Per Hellung-Larsen, Anders Poul Andersen).

10. Studier over celleadfærd med særligt henblik på chemokinese og chemotaxi

I en række arbejder med *Tetrahymena* har vi fastslået, at denne celle – specielt i sultet tilstand – bevæger sig mod visse stoffer, attraktanter, ved at cellernes svømmehastighed øges mere og mere jo nærmere de kommer attraktanten. Denne mekanisme kaldes chemokinese. Det vides ikke, om den enkelte *Tetrahymena* celle også helt eller partielt orienterer sig mod attraktanten. Dette kaldes chemotaxi og ses bl.a. hos leukocytter. Med hjælp af en bevilling fra Forskningsrådet til leje af avanceret elektronisk udstyr studerer vi for tiden dette problem. Udstyret tillader også at måle svømmehastigheder under specielle omstændigheder. Det er for eksempel fastslået, at celler der overføres fra et næringsmedie til en saltopløsning umiddelbart svømmer hurtigere. Men den efterfølgende sultperiode i op til 7 dage medfører gradvis mindskelse i celle-volumen og i svømmehastighed. Celler suspenderet i friske medier svømmer altid hurtigere end celler i »egent« medie eller celler resuspenderet i delvist brugt medie. Dette – mener vi – skyldes konditionering og ikke at mediet er opbrugt. Hvis cellernes bevægelse skyldes chemotaxi betyder det, at *Tetrahymena*, der kun er 40 μm fra forende til bagende, kan registrere koncentrationsforskelle over denne afstand (Per Hellung-Larsen i samarbejde med Vagn Leick samt Niels Tommerup, Kennedy Instituttet).

11. Kemotaksi i *Tetrahymena*; studier over eksistensen af mulige hormonreceptorer samt karakterisering af cellestrukturer involveret i det kemosensoriske respons

Visse peptider heriblandt blodpladeriveret vækstfaktor (PDGF) er kraftige stimulatorer af kemotaksi i den encellede ciliat *Tetrahymena*, hvis naturlige hjemsted er ferskvandssøer og lignende akvatiske miljøer. Dette er overraskende, da *Tetrahymena* evolutionært set er en gammel organisme (mere end 2 milliarder år) og ikke er en pattedyrsparasit. PDGF er formodentlig opstået langt senere under evolutionen i forbindelse med pattedyrenes udvikling. Det må antages, at PDGF indeholder signaler, sandsynligvis i form af vigtige peptidsekvenser, som genkendes af receptorstukturer i celleoverfladen, der ved signaloverføring inducerer en ændret svømmeadfærd hos cellerne, så

de svømmer i retning af hormonet. Det er tidligere vist, at cellerne bruger deres svømmehastighed som redskab til at akkumulere ved en kemoattraktant.

Vi har nu påvist, at cellerne også udviser en orienteret svømme-adfærd. Foreløbig er dette vist for gelatineopløsninger med høj viscositet, hvor svømmehastigheden er nedsat flere hundrede gange.

Efter at have studeret de biologiske sider af det kemosensoriske respons koncentrerer arbejdet nu om en biokemisk og cytologisk karakterisering af det kemosensoriske system. Der planlægges bl.a. forsøg til cytologisk at karakterisere de cellestrukturer (receptorer, kontraktile proteiner etc.), der er involveret, idet der anvendes fluorescencytokemi. Med hensyn til den biokemiske karakterisering fortsættes undersøgelserne af anvendelsen af fotoaffinitetsmærkning til karakterisering af mulige peptidhormonreceptorer (Vagn Leick, Per Hellung-Larsen).

12. Purinstofskiftet i fibroblaster

Undersøgelserne over adenosins effekt på nucleotidstofskiftet i dyrkede musefibroblaster (blb/c 3T3 celler) er blevet fortsat. Den tidligere fremsatte formodning om at adenosin forårsager en koordineret aktivering af de tre enzymer adenosinkinase, AMP-deaminase og 5'-nucleotidase er blevet støttet af eksperimenter med stoffet coformycin. Det er tidligere blevet vist, at i tilstedeværelse af adenosin er den maksimale hastighed, hvormed inosin plus hypoxanthin dannes i celler ud fra IMP (ca. 30 nmol/10⁶ celler/time) ca. 5 gange så stor som den hastighed, hvormed ATP akkumulerer i cellerne. Dette må betyde, at den samlede hastighed, hvormed adenosin phosphoryleres til AMP er ca. 36 nmol/10⁶ celler/time. Coformycin i visse koncentrationer (større end ca. 20 μM) blokerer deamineringen af AMP til IMP og dermed blokeres også den dannelse af inosin plus hypoxanthin, som induceres af adenosin. Man kunne derfor forvente, at hastigheden hvormed adenosin phosphoryleres til AMP var uændret under disse betingelser, og at der derfor ville fremkomme en ca. 6 gange hurtigere accumulation af adenosinphosphater. Dette har vist sig ikke at være tilfældet, hastigheden for accumulation af adenosinphosphater er næsten uændret. Der synes således at være en tæt kinetisk kobling mellem 5'-nucleotidase, AMP deaminase og adenosinkinase. Et fysisk kompleks med tilhørende kinetisk kobling mellem disse to enzymer kunne tænkes at aktiveres et sted i cellen, medens adenosinkinaseaktivitet i et andet sted i cellen gav anledning til stigning i cellens ATP indhold. Denne formodning støttes af, at også stoffet 5'-amino-5'-deoxyadenosin blokerer den af adenosin inducerede dannelse af inosin og hypoxanthin uden i væsentlig grad at hæmme accumulationen af ATP i cellerne. 5'-Amino-5'-deoxyadenosin eksisterer ved neutralt pH både i en ammoniumionform og i en aminosform. Den sidstnævnte form er i andre laboratorier vist at være en

overordentlig potent hæmmer af adenosinkinase. De her opnåede resultater forklares bedst ved at antage, at den aktive aminform af 5'-amino-5'-deoxyadenosin kun eksisterer i et cellecompartiment, hvori der kan induceres en kinetisk koblet reaktion mellem de tre ovennævnte enzymer. På det sted i cellen, hvor phosphorylering af adenosin fører til dannelse af øget ATP-indhold forekommer 5'-amino-5'-deoxyadenosin ikke i den aktive aminoform, og den nævnte proces er derfor ikke nævneværdigt hæmmet. Forsøgene synes således at vise, at reguleringen af de to adenosinkinaseafhængige processer, dannelse af inosin og hypoxanthin med IMP som mellemlid og øgning af cellens indhold af ATP, ikke er indbyrdes koblede, og at de muligvis foregår i separate områder af cellen. De to puljer af AMP som formodes at blive dannet ud fra adenosin korresponderer dog livligt med hinanden. De her fremsatte hypoteser synes at blive yderligere støttet af igangværende forsøg med adenosinanaloger cordycepin. På længere sigt forventes de igangværende undersøgelser at give et bidrag til forklaringen på, at lymfocytter fra patienter som lider af adenosindeaminasemangel har et højt indhold af 2'-deoxyATP. Disse patienter lider af svære immundefekter (Hans Klenow, Mads Marcussen).

13. Blodpladers indhold af cellulære vækstfaktorer

Det er i tidligere årsberetning blevet omtalt, at bl.a. et peptid med en molekylvægt på ca. 28.000 er blevet isoleret i ren tilstand fra blodplader fra svin, og at det er blevet delvis karakteriseret bl.a. med hensyn til aminosyresekvens. Undersøgelser af peptidets biologiske funktion har vist, at det ikke direkte har nogen vækststimulerende funktion på dyrkede musefibroblaster (3T3 celler). Imidlertid fremkommer en sådan funktion ved samtidig tilstedeværelse af humane leucocyter. Det har vist sig, at det specielt er monocytfraktionen, som er aktiv. Tilsyneladende stimuleres monocytterne af peptidet således at disse i dyrkningsmediet udskiller en komponent, som stimulerer væksten af fibroblasterne. Komponenten søges identificeret og karakteriseret. Projektet er nu i sin helhed overført til Nordisk Gentofte, hvor det vil blive videreført (Erik Østergaard og Hans Klenow i samarbejde med Hans Flodgaard, Nordisk Gentofte).

14. Studier af DNA-ligand vekselvirkninger

Det gentiske materiale (arvematerialet) i alle levende celler består af DNA. DNA er lange (i en menneskelig celle ca. 2 m) kædeformede molekyler, hvor rækkefølgen af kædeleddene (de fire DNA baser: adenin, cytosin, guanin og thymin) udgør informationen, idet tre på hinanden følgende baser i strukturgenerne koder for en aminosyre i et protein.

En stor del af informationen anvendes desuden på overordnet niveau til styring af hvilken del af DNA'et, hvilke gener, der skal anvendes i en given celle på et

givet tidspunkt. Betydningen af denne funktion understreges af, at alle celler i en organisme (f.eks. et menneske) indeholder stort set identiske DNA molekyler; men der eksisterer alligevel mange forskellige celletyper med hver sin funktion (muskel, hud, hjerne, lever osv.). De enkelte cellers anvendelse af deres DNA styres derfor meget nøjagtigt.

Denne styring, genregulering, udføres i stor udstrækning ved hjælp af proteiner, som binder til bestemte områder i generne og derved enten blokerer (i tilfælde af transskriptionsfaktorer) brugen af genet (d.v.s. transskriptionen til RNA).

Endvidere binder adskillige cancerkemoterapeutika (f.eks. daunomycin) og antibiotika (actinomycin) til DNA og kan på denne måde udøve deres effekt på cellerne.

Studier af vekselvirkninger mellem (binding til) DNA og både højmolekylære (f.eks. proteiner) og lavmolekylære (therapeutika) ligander er derfor af afgørende betydning for forståelsen af cellers biologi under normale og patologiske forhold.

Vi har inden for de seneste år udviklet en lang række fotokemiske prober (reagenser, som aktiveres ved belysning) hvormed man kan studere DNA-ligand vekselvirkninger. Anvendelse af reaktionen foretages med en ekstern kilde (nemlig lys), som kan doseres i stor mængde på meget kort tid ($<10^{-6}$ sekund). Derved er der i princippet åbnet mulighed for at studere biologiske processer, som foregår inden for disse korte tidsrum, og undersøge mekanismen hvormed ligander binder til DNA f.eks. med hensyn til transiente ændringer i DNA struktur/konformation.

Ved hjælp af et »stopped-flow« apparat kombineret med flashbelysning af vore fotoprober er det muligt at studere DNA-ligand vekselvirkninger i tidskalaen 10-1000 millisekunder.

En sådan tidsopløsning giver os mulighed for at studere de primære kinetisk bestemte bindingssites for acridin og ethidium ligander. D.v.s. de bindingssites hvor ligander først binder (ved intercalation). Disse sites er sandsynligvis relateret til regioner af DNA helixen, som er specielt fleksibel, og disse kan derved bestemmes.

Endvidere undersøger vi binding af RNA polymerase, enzymet der oversætter (transskriberer) DNA koden til en RNA kode, til regulatordelen (promotoren) af genet. Denne proces involverer dels selve proteinbindingen til DNA-genkendelsessekvensen og dels en efterfølgende DNA konformationsændring, hvorved der sker en åbning af DNA helixen, før komplekset er klar til at påbegynde syntesen af RNA.

Sådanne studier vil dels give ny information om generelle egenskaber af DNA-molekyler, dels øge vor forståelse af, hvordan informationen, som findes i DNA sekvenser, bliver omsat til biologiske molekyler. Endelig vil resultaterne kunne bidrage til forståelsen af, hvordan lægemidler griber ind i disse processer

(Peter E. Nielsen, Claus Jeppesen, Wei-Ping Zhen, Niels Erik Møllegaard).

15. Psoralen-DNA addukter

Psoralener er phototoxiske forbindelser, som bl.a. anvendes klinisk til PUVA (psoralen ultra violet A bestråling) behandling af hudsygdommen psoriasis. Psoralener reagerer fotokemisk med thyminderester i DNA og kan derved danne krydsbindinger mellem de to strenge i DNA helix'en. Sådanne DNA krydsbindinger er letale for cellen, men der findes mekanismer, hvorved DNA skaderne kan repareres. Vi undersøger hvordan psoralen-DNA krydsbindinger repareres i genet, som koder for ribosomalt RNA i ciliaten *Tetrahymena*, for at belyse om reparationseffektiviteten er den samme i forskellige funktionelle områder af genomet (Xia Fengqin, Wei-Ping Zhen, Peter E. Nielsen).

Redaktionsvirksomhed:

Jan Engberg: associate editor på *Journal of Protozoology*.

Hans Klenow: medlem af redaktionskomiteen for Carlsberg Research Communications og af Novo's Fonds videnskabelige udvalg.

Gæster og rejser:

Dr. Xia Fengqin fra Kina og Dr. Luciana Piras fra Italien har arbejdet ved instituttet i henholdsvis 8 og 6 måneder.

Jan Engberg har efter invitation deltaget i »3. Nordic Symposium on Gene Technology in Basic and Applied Research«, Bergen, Norge.

Vagn Leick var i oktober inviteret gæsteforelæser på Semmelweis Universitet i Budapest, Ungarn.

Diverse:

Jan Engberg har forestået afholdelse af teoretisk og praktisk post-graduat kursus i Molekylær Biologi og gen-teknologi.

Peter E. Nielsen har været arrangør af NATO Advanced research Workshop om »Photochemical Probes in Biochemistry« afholdt i Holte, august 1988.

Publikationer:

Buchardt, O., Egholm, M., Karup, G., Nielsen, P.E.: 9-(4-Nitrobenzamido polymethylene) aminoacridines and their photochemical cleavage of DNA. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1987).

Härd, T., Nielsen, P.E., Norden, B.: Molecular flexibility of extended and compacted polynucleosomes. *Eur. Biophys. J.* 16, 231-241 (1988).

Hellung-Larsen, P.: Parameters affecting the maximum cell concentration of *Tetrahymena*. *Experientia* 44, 58-60 (1988).

Jeppesen, C., Buchardt, O., Henriksen, U., Nielsen, P.: Photocleavage of DNA and photofootprinting of *E. coli* RNA polymerase bound to promoter DNA

by azido-9-acridinylamines. *Nucl. Acids Res.* 16, 13, 5755-5770.

-, Jensen, K.F., Nielsen, P.E.: A specific and efficient photoreaction between *E. coli* RNA polymerase and T₄ in the lacUV5 or deoP1 promoter. *Nucl. acids Res.* 16, 20, 9545-9555 (1988).

-, Nielsen, P.E.: Detection of intercalation induced changes in DNA structure by reaction with diethyl pyrocarbonate or potassium permanganate. *FEBS Letters* 231, 1, 172-176 (1988).

Karup, G., Meldal, M., Nielsen, P.E., Buchardt, O.: 9-Acridinylpeptides and 9-acridinyl-4-nitrophenyl-sulfonyleptides. Synthesis, binding to DNA, and photoinduced DNA cleavage. *Int. J. Peptide Protein Res.* 32, 331-343 (1988).

Klenow, H., Østergaard, E.: Adenosine induction of rapid catabolism of adenine ribonucleotides and independent elevation of the ATP content in quiescent mouse fibroblasts. *J. Cell. Physiol.* 137, 565-570 (1988).

Kubista, M., Nielsen, P.E., Norden, B.: Flow linear dichroism supports an accordion model for the salt-induced condensation of chromatin. *Biochem. Pharmacol.* 37, 9, 1813-1814 (1988).

Leick, V.: Gliding *Tetrahymena thermophila*: Oriented chemokinesis in a ciliate. *Europ. J. Protistol.* 23, 354-360 (1988).

Lenaers, G., Nielsen, H., Engberg, J., Herzog, M.: The secondary structure of large-subunit rRNA divergent domains, a marker for protist evolution. *BioSystems* 21, 215-222 (1988).

Loftager, M., Koch, C., Hellung-Larsen, P., Andersen, V.: Immune hemolytic assay for identification of human anti-dsDNA antibodies with DNA-coated red blood cells as target cells. *APMIS* 96, 194-198 (1988).

Nielsen, P.E., Buchardt, O.: Gen-kontakter eller hvordan molekyler genkender DNA. *Naturens Verden* 9, 350-357 (1988).

-, Jeppesen, C., Buchardt, O.: Uranyl salts as photochemical agents for cleavage of DNA and probing of protein-DNA contacts. *FEBS Letters* 235, 1,2, 122-124 (1988).

-, Jeppesen, C., Egholm, M., Buchardt, O.: Adenosine-guanosine preferential photocycle cleavage of DNA by azido-benzyloxy- and diazocyclopentadienylcarboxyloxy derivatives of 9-aminoacridine. *Nucl. Acids Res.* 16, 9, 3877-3888 (1988).

-, Jeppesen, C., Egholm, M., Buchardt, O.: Photochemical cleavage of DNA by nitrobenzamides linked to 9-aminoacridine. *Biochem.* 27, 6338-6343 (1988).

-, Jeppesen, C., Henriksen, U., Buchardt, O.: Photocleavage and photofootprinting of DNA by azidoacridines. *Biochem. Pharmacol.* 37, 9, 1831-1832 (1988).

-, Zhen, Wei-ping: Sequence-influenced interactions

- of oligoacridines with DNA detected by retarded gel electrophoretic migrations. *Biochemistry* 27, 67-73 (1988).
- Olsen, J., Cowell, G.M., Møller, J., Laustsen, L., Hansen, O.C., Weilinder, K.G., Engberg, J., Hunziker, W., Spiess, M., Sjöström, H., Noren, O.: Complete amino acid sequence of human intestinal aminopeptidase N as deduced from cloned cDNA. *FEBS Letters* 238, 2, 307-314 (1988).
- Shields, C.J., Falvey, D.E., Schuster, G.B., Buchardt, O., Nielsen, P.E.: Competitive singlet-singlet energy transfer and electron transfer activation of aryl azides: Application to photo-cross-linking experiments. *J. Org. Chem.* 53, 3501-3507 (1988).
- Svendsen, K.R., Overgaard-Hansen, K., Frederiksen, S.: Synergistic effect of 3'-deoxyadenosine N¹-oxide and adenosine deaminase inhibitors on growth of Ehrlich ascites tumor cells in vivo. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 21, 35-39 (1988).
- Wirth, M., Buchardt, O., Koch, T., Nielsen, P.E., Norden, B.: Interactions between DNA and Mono-, Bis-, Tris-, Terakis-, and Hexakis(aminoacridines). A linear and circular dichroism, electric orientation relaxation, viscometry, and equilibrium study. *J. Amer. Chem. Soc.* 110, 993-939 (1988).
- Zhen, W.-P., Dahl, O., Buchardt, O., Nielsen, P.E.: On the DNA bending by psoralen interstrand crosslinking. A gel electrophoretic study. *Photochem. Photobiol.* 48, 5, 643-646 (1988).
- , Jeppesen, Claus, Nielsen, P.E.: Psoralen photo-footprinting-binding sites on DNA. *FEBS* 229, 1, 73-76 (1988).

Hans Klenow

3. Biokemisk Institut C

Historie:

Instituttet er oprettet i 1968 som led i udbygningen af Det lægevidenskabelige Fakultets teoretiske institutter. Det fik midlertidigt til huse i Rådmandsgade 71, og som instituttets første professor udpegedes phil.dr. Herrick Baltscheffsky, Stockholm, som imidlertid i december 1968 meddelte, at han alligevel ikke ønskede at påtage sig hvervet. Efter fornyet opslag ansattes fra 1.8. 1969 med.dr. Lars Josefsson som professor. I 1974 flyttede instituttet sammen med fakultetets to andre biokemiske institutter til Panum Institutttet. I 1988 er instituttet blevet klassificeret som genteknologisk laboratorium i klasse I.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 15.

Professor: L. Josefsson.

Lektorer: J. Carlsen, K. Christiansen, P.K. Jensen, O. Norén, K. Overgaard-Hansen, I. Schousboe, H. Sjöström, G. Tyrsted.

Adjunkt: P. Andreassen.

Gæsteforskere: S. U. Friis, H. Skovbjerg, M. Schmack Rasmussen.

Seniorstipendiater: E. Demant, G. Hansen.

Forskningsstipendiater: V. Andersen, M. Danielsen, N. Rüdiger, U. Kärnström.

Studerende: J. Olsen, S. P. Jensen, B. Georg, M. Lauridsen.

TAP: Antal årsværk: 16.

N. Adrian, D. Anthonsen, L. Cloos, H. Emmé, B. E. Johannesen, B. Harder, I. Henningsen, C. Goos Iversen, Christine Klæsøe, L. Laustsen, R. Lintner, A. Midtgaard, J. Møller, B. Nyström, K. Nørgaard, E. Philipson, T. Porst, M. Søb Rasmussen, K. Samuelson, J. Sørensen, E. Sørensen, 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. Siget med en del af instituttets forskning er at belyse basale cellebiologiske fænomener, som vedrører enzymkinetik, biosyntese og intracellulær transport af membranproteiner, og aktivering og regulering af blodkoagulationssystemets kontaktsystem og fibrinolysesystem. En sådan forøget viden er af betydning for forståelsen af opståelsen af normale og patologiske cellers fenotype og vil kunne bidrage til forståelsen af proteineres og hormoners funktion. Instituttets forskningsaktivitet kræver udvikling af målemetoder, der 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. Regulation af plasminogen-aktiveringssystemet

Plasminogen-aktivatører er enzymer, der katalyserer omdannelsen af det ekstracellulære proenzym 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. Ekstracellulær matrix nedbrydning har betydning for vævsnedbrydning og invasiv vækst, både under normalfysiologiske betingelser og ved sygdomme. For eksempel synes plasmin-medieret nedbrydning af den ekstracellulære matrix at være af betyd-

ning for tumorers invasive vækst. Et eksempel på normalfysiologisk vævsdestruktion er henfald af mælkekirtlerne efter ophør af diegivning.

Den normalfysiologiske funktion beror på en nøje regulation af plasminogen-aktiveringssystemet på forskellige niveauer. Plasminogenaktivatorer syntetiseres kun i ganske bestemte celler i organismen. Der er to typer af plasminogen-aktivatorer, 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 vædsdestruktion og invasivitet. Der findes to typer af specifikke og hurtigt-virkende inhibitorer af plasminogen-aktivatorer, PAI-1 og PAI-2; begge hæmmer både u-PA og t-PA. Desuden findes der en celleoverfladerceptor for u-PA, hvis fysiologiske funktion endnu er uklar. Den cellulære produktion af disse komponenter kan reguleres af hormoner og vækstfaktorer.

Vi har i 1988 studeret hormoners og vækstfaktorerers regulation af plasminogen-aktiveringssystemets komponenter, især koncentreret om PAI-1. Vi har afsluttet og publiceret ét arbejde om cellespecifik ekspresion og glucocorticoid- og phorbol-ester-regulation af PAI-1 produktionen i humane celle linier. PAI-1 protein koncentrationerne målt med hjælp af en »enzyme-linked immunosorbent assay«-teknik med en kombination af monoklonale og polyklonale antistoffer. PAI-1-produktionen fandtes at variere kraftigt fra cellelinie til cellelinie, ligesom glucocorticoider og phorbol-estre kun øgede PAI-1 produktionen i nogle få cellelinier. I et andet afsluttet og publiceret arbejde har vi vist, at den phorbol-ester inducerede øgning af PAI-1 produktionen i humane cellelinier kan spores tilbage til øgede cellulære niveauer af PAI-1 mRNA og øget PAI-1 gentranscription. I endnu et afsluttet arbejde, der er i trykken, har vi vist, at tumor-nekrosis-faktor- α forårsager en øgning af PAI-1 protein og mRNA i nogle, men ikke alle, humane cellelinier.

Vi har desuden deltaget i isolation og karakterisering af det humane PAI-1 gen. Dette har muliggjort starten af studier af den regulatoriske funktion af det DNA, der flankerer 5'-enden af det strukturelle PAI-1 gen. Disse studier har vist, at det flankerende DNA formidler regulation med glucocorticoider, transformering growth factor β , phorbol-ester og tumor nekrosis factor α , når det kobles til et bakterielt reportergen og indføres i celler, hvor PAI-1 produktionen også normalt er under kontrol af disse faktorer. Disse undersøgelser vil blive fortsat med deletioner af det flankerende DNA, med den hensigt at identificere DNA-sekvenser, der formidler de nævnte faktorerers regulation på PAI-1 gentranscriptionen. Desuden studeres bindingen af DNA til proteiner i cellekerneekstrakter, i håb om at finde proteiner, der kan binde til regulatoriske DNA-sekvenser og derfor kan være involveret i regulationen af expressionen af PAI-1 genet.

Endvidere har vi fortsat vore studier af plasminogen-aktivatorers forekomst under involution af rotteprostata. Dette organ indeholder under normale betingelser kun lave niveauer af plasminogen-aktivatorer, 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.

Projekterne udføres i samarbejde med Andrea Riccio og Francesco Blasi ved Københavns Universitets Mikrobiologiske Institut, og Proteolysegruppen ved Finsenlaboratoriet, Rigshospitalet.

Perspektiverne i disse undersøgelser er dels, at de kan føre til en forståelse af de regulationsmekanismer, der betinger plasminogenaktivatorernes normalfysiologiske 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).

2. Studier over indsætning af nysyntetiserede proteiner i membraner

Mekanismen hvorved nysyntetiserede proteiner indsættes i en membran er ikke klarlagt i detaljer. For nogle membranproteiner er der en tæt kobling mellem proteinets syntese og dets indsætning i membranen, såkaldt co-translatorisk indsætning. For andre proteiner foregår membranindsætningen først efter at peptidkæden er syntetiseret i sin hele længde, såkaldt post-translatorisk indsætning.

Post-translatorisk indsætning af membranproteiner er mest kendt fra mitochondrieproteinerne mens endoplasmatiske reticulum membranproteinerne generelt er blevet opfattet som cotranslatorisk indsat. Undtagelsen herfra er de to enzymer der indgår i den mikrosomale electrontransportkæde og medvirker ved desatureringen af fedtsyrerne: cytochrom b_5 og cytochrom b_5 reductase. Disse proteiner syntetiseres på frie ribosomer og først efter syntesen er tilendebragt indsættes de i membranen.

De seneste resultater tyder på at denne skellen mellem co- og post-translatorisk indsætning måske er irrelevant. I typiske co-translatoriske systemer er det vist, at den hidtil antagne tætte kobling mellem polypeptidsyntese og translokation ikke er nødvendig idet op til 50 kDa store peptidkæder kan syntetiseres for senere at indsættes post-translatorisk. En nødvendig forudsætning i disse tilfælde er dog at proteinet ikke er foldet i sin endelige tredimensionelle struktur.

Vi har som modelsystem valgt at undersøge indsætningen af cytochrome b_5 der med sikkerhed vides at

ske post-translatorisk. Vores forsøg skal eftervise om vores antagelse af, at den faktor hvis natur ikke kendes, men er nødvendig for at hindre den nysyntetiserede peptidkæde i at antage sin endelige tredimensionelle struktur og dermed muliggøre membranindsætning, er af lipid karakter.

Membranlipiderne syntetiseres på det endoplasmatiske reticulum og vi undersøger om indsætningen af cytochrom b_5 og dets reductase i membranen er afhængig af en samtidig lipidsyntese. Vi antager at indsætningen sker ved fusion af protein-lysophospholipid miceller med membranen. Lysophospholipidet vil som detergent hindre den endelige oprulning af peptidkæden og beskytte proteinet mod proteolyse og aggregering under transporten fra syntesestedet til membranen. I det endoplasmatiske reticulum vil lysophospholipidet, der indsættes sammen med proteinet, ved acylering omdannes til membrankomponenter, phospholipider.

Det er lykkedes at fremstille og karakterisere stabile cytochrom b_5 -lysophospholipid miceller. Disse miceller er fusioneret med liposomer fremstillet ud fra microsomal lipid og vi har vist at cytochrom rekonstitueret på denne måde ikke kan skelnes fra forankringen i den naturlige membran. Vi har også indsat cytochrom b_5 i vesikler fra endoplasmatiske reticulum, proteinet indsættes også her korrekt, og det medfølgende lysophospholipid, der har virket som detergent, omdannes til phospholipid af enzymerne på membranen.

Vi har i isolerede leverceller forsøgt at påvise en opbobning af ikke membranbundet cytochrom b_5 under forhold, hvor lipidsyntesen er hæmmet ved at måle nysyntetiseret cytochrom b_5 i microsomer og cytosol fra svine hepatocytter inkuberet med radioaktive aminosyrer. Syntese hastigheden er fundet at være meget langsom, og mærkningen af cytochrom b_5 isoleret ved immunopræcipitation, elektroforese og fluorografi har vist sig at være så ringe at eksponeringstider på måneder har været nødvendige.

Lange incubationstider er ikke teknisk muligt med hepatocytter isoleret fra svin, hvorimod hepatocytter fra rotter er lettilgængelige, velkarakteriserede og kan holdes vitale i timevis. Ved at arbejde med cytochrom b_5 fra rotter kan følsomheden også øges, idet proteinet indeholder det dobbelte antal methionin-rester. Vi har derfor oprenset cytochrom b_5 fra rotter med en af os udviklet metode. Ved at inkorporere proteinet i liposomer og anvende disse liposomer som antigen er det lykkedes at rejse antistoffer mod rotte cytochrom b_5 . Fra rotte hepatocytter inkuberet med radioaktivt methionin i mediet har vi ved immunopræcipitation isoleret mærket cytochrom b_5 . Mærkningen udgør kun 0.1 % af den totale mærkning af endoplasmatiske reticulum membranproteiner, men er tilstrækkelig til at vi ved fluorografi efter elektroforese kan anvende rimelig korte eksponeringstider.

Vi har fastlagt de koncentrationer af lipidsyntese-

hæmmer, der kan anvendes uden at forårsage celledød og uden at påvirke proteinsyntesen og forsøger nu at eftervise om inkorporeringen af nysyntetiseret cytochrom b_5 er afhængig af en samtidig lipidsyntese (Jens Carlsen, Kirsten Christiansen).

3. Studier over samspillet mellem insulinreceptoren og glucosetransportøren

Insulin udøver sin virkning ved at bindes specifikt og med høj affinitet til en receptor, der er lokaliseret på cellens overflade. Insulinreceptoren er et integralt membranprotein og menes at bestå af 2 α -subunits (MV ca. 135.000) og 2 β -subunits (MV ca. 90.000), holdt sammen med disulfidbinding. Den helt nøjagtige struktur af receptoren er ikke kendt, men α -subunits indeholder insulin-bindingsstedet og β -subunit bliver phosphoryleret som respons på insulin. Skønt insulinreceptoren er blevet oprenset fra flere væv og endog klonet, kender man stadigvæk ikke den molekylære mekanisme, der ligger til grund for insulins virkning. Man ved, at insulinreceptoren er en tyrosin protein kinase, men man kender ikke det fysiologiske substrat. Den sekundær messenger for insulin er ikke fundet, og det er således stadig en gåde, hvordan insulin regulerer en hel række af processer i organismen.

En af insulins virkninger er stimulation af glucosetransporten i fedtceller. Antallet af glucosetransportører øges i en plasmamembran fraktion som følge af insulinstimulation. Om samspillet mellem insulinreceptoren og glucosetransportøren er direkte eller indirekte vil blive undersøgt dels ved at indsætte de to oprensede proteiner i et modelmembransystem, og dels ved at indsætte insulinreceptoren i intakte celler.

Indsætning af receptoren i intakte cellers membran vil blive udført ved hjælp af en af os udviklet, original metode, baseret på dannelse af protein-lysophospholipid-miceller, som fusionerer med plasmamembranen, hvorved proteinet inkorporeres, mens cellens enzymer omdanner lysophospholipidet til naturlige membrankomponenter.

Vi nærmer os allerede en karakterisering af receptorens kvarternærstruktur ved højopløsningselektronmikroskopi af det rene, detergentsolubiliserede molekyle. Disse undersøgelser vil blive yderligere udbygget med ligandbindings/autophosphoryleringsforsøg med henblik på at iagttage mulige strukturændringer i molekylet.

Forsøgene udføres i samarbejde med lektor Jørgen Vinten, Med. fys. Inst. B og lektor Jørgen Tranum-Jensen, Med. anat. Inst. C (K. Christiansen, J. Carlsen).

4. 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 lungetumorer, og at de derfor har mulighed for at blive optaget af cellerne ved en specifik receptor-medieret endocytose. Optagelse af kompleksene er bl.a. blevet undersøgt ved brug af fluorescens mikroskopi, hvor vi finder koncentration af adriamycin i cellernes cytoplasma. Komplekserne har celledræbende aktivitet *in vitro* i et clonogen assay. Vi er nu interesseret i at undersøge om kompleksene transporteres til cellernes lysosomer, og om adriamycin kan frigøres intracellulært fra kompleksene af lysosomale proteinaser. Undersøgelserne udføres i samarbejde med cand. med. P. Buhl-Jensen, Finseninstitutet (E. J. F. Demant).

5. 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 tilstedeværelse 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, Finseninstitutet (E. J. F. Demant).

6. Cytochromoxidasens mekanisme og regulering

Cytochromoxidasen er det enzym i levende organismer, der, som det sidste led i forbrændingsprocessen, katalyserer omdannelsen af ilt til vand. Enzymet medvirker således ved omsætningen af ca. 95 % af al den ilt, der omsættes biologisk. Enzymet er indbygget i den indre membran i cellernes mitochondrier og i bakteriernes cytoplasmatiske membran. Den er en af de mest komplicerede komponenter i biologiske membraner.

Mens strukturoklaringen er langt fremskreden,

gælder dette ikke funktionens mekanisme og regulering. Reduktion af ilt til vand kræver tilførsel af elektroner fra 4 molekyler cytochrom c. De foreløbigt opstillede modeller opererer med en reaktionscyclus, der indeholder mindst 10 enkeltreaktioner mellem forskellige former af enzymet. Samtidig transporterer cytochromoxidasen protoner (brintioner) over den indre membran og bidrager herved til opretholdelse af den protongradient og det membranpotential, der indgår i mekanismen ved cellernes energiomsætning. Heller ikke mekanismen ved denne iontransport er klarlagt. Kendskabet til regulering af cytochromoxidasens aktivitet er også meget begrænset.

Ved studiet af de terminale led i forbrændingsprocesserne har brugen af hæmmere spillet en stor rolle. I det projekt, som udføres, undersøges den transiente kinetik for cyanidhæmning af cytochromoxidasen. Resultaterne viser, at man kan opdele reaktionscyclus på en måde, der gør det muligt at relatere kendte virkninger på enzymets funktion til bestemte dele af reaktionscyclus på en måde, der ikke tidligere har været grundlag for (P. K. Jensen).

7. Neurosekretede peptidhormoner

Udviklingen af nye mikroteknikker har i de senere år muliggjort identificering af et stadigt øget antal af peptidhormoner, der syntetiseres og secernerer fra nerveceller i det centrale nervesystem. Disse hormoner har stor betydning for regulationen af centrale biologiske processer, som nervetransmission og frigørelse og biosyntese af hormoner i de perifere endokrine organer i den embryonale og tidlige tilvækst.

En af de basale forudsætninger for identificering og isolering af et hormon er adgang til en for hormonet specifik metode til måling af dets aktivitet. Da denne må være baseret på den biologiske proces som hormonet regulerer, er man henvist til at udføre målingen, enten på levende dyr eller på vævsprøver fra et organ, hvor hormonet regulerende effekt kan måles. Sådanne bioassaymetoder er oftest omstændige og relativt ufølsomme, og derfor er det til stadighed en meget vanskelig og tidskrævende opgave at oprense et nyt hormon. For de neurosecernerede peptidhormoners vedkommende accentueres disse oprensningsvanskeligheder ydermere af, at de forekommer i uhyre små koncentrationer i det centrale nervesystem. Efter en oprensning og efterfølgende kemisk strukturkarakterisering, er det dog muligt kemisk at syntetisere hormonet og derved få adgang til hormonet i mængder, der muliggør applikation af den brede række af moderne mikroteknikker for yderligere biokemiske og fysiologiske undersøgelser af hormonet.

Når det i slutningen af 60'erne lykkedes os at oprense et af de allerførste neurosecernerede peptidhormoner skyldtes det, at vi havde udviklet en meget følsom bioassay metode for hormonet, en metode, der var baseret på pigmenttransporten i rejers kromatoforceller.

Da vi senere opdagede at de hormonreceptor molekyler, der er bundne i pigmentcellernes membraner, reagerer meget specifikt med en unik aminosyresekvens i peptidhormonet, kunne vi og andre bruge den samme bioassay metode til identificering og oprensning af en hel række nye nærtbeslægtede peptidhormoner fra det centrale nervesystem. Disse nye peptidhormoner, som hver har sin specifikke biologiske effekt, udgør sammen med det originalt oprensede peptidhormon, en unik peptidhormon familie, hvis medlemmer alle karakteriseres af i sin aminosyresekvens, at have den specifikke sekvens der binder til pigmentcellernes hormonreceptorer. Derved er det også blevet muligt at følge denne hormonfamilies evolutionære udvikling. Disse undersøgelser er nu, fra at være begyndt hos krebsdyrene via forskellige insekter, nået frem til mammalia, hvor vi for nylig har kunnet identificere hormonaktivitet rettet mod pigmentcellernes receptorer i ekstrakter fra rottehjerne. Med hjælp af vores meget følsomme bioassay metode har vi, via dissektionsstudier på rottehjernen, kunnet identificere, hvor i hjernen hormonet syntetiseres og secernerer. Igangværende forsøg tyder på, at det, til trods for at hormonet forekommer i uhyre små koncentrationer, vil lykkes os at oprense hormonet og derved muliggøre undersøgelser vedrørende dets fysiologiske funktion hos mammalia. For at lette oprensningen af hormonet har vi også videreudviklet pigment bioassayet således at det nu kan udføres in vitro på vævspræparationer fra rejjer (L. Josefsson).

8. Undersøgelse af 3'-deoxyadenosin-N²-oxids virkning på væksten af humane tumorceller

Adskillige former af kræft hos mennesket er idag modstandsdygtige overfor behandling med cytostatiske stoffer. Formålet med dette projekt er at undersøge stoffet 3'-deoxyadenosin N²-oxid's (3'-dANO) hæmmende virkning på væksten af forskellige humane kræftcelletyper, der alle er karakteriseret ved at være resistente overfor konventionel kemoterapi.

3'-dANO er en adenosin analog, som kan reduceres til 3'-deoxyadenosin i cellen. 3'-deoxyadenosin kan derefter phosphoryleres til 3'-deoxyadenosin triphosphat, som udfører 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 til 3'-deoxyadenosin triphosphat 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 hastighedsbegrænsende 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 data 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 tumorernes vækst og ovennævnte enzymeres aktivitetsniveauer i tumorerne.

Foreløbig er 2 maligne tumorer blevet undersøgt m.h.p. omtalte enzymforhold, endvidere er den antineoplastiske effekt af 3'-dANO blevet bestemt. De 2 humane tumorer er et planocellulært lungecarcinom og et duktalt mammacarcinom begge transplanteret på nøgne mus.

Foreløbige resultater har vist, at der ingen effekt er, af 3'-dANO på det ductale mammacarcinom. Den manglende effekt stemmer overens med de metaboliske fund, idet denne tumor ikke besidder nogen reduktaseaktivitet. M.h.t. det planocellulære lungecarcinom er der påvist en klar signifikant hæmning af tumorvæksten efter indgift af varierende doser 3'-dANO.

Flere tumorer af samme histologiske typer vil naturligvis være ønskværdigt at undersøge, idet man må forvente tumorheterogenitet m.h.t. omtalte enzymforhold. På baggrund af undersøgelser vedrørende toksiciteten af 3'-dANO på normale væv samt visse af disse normale vævs enzymforhold, specielt reduktaseaktiviteten, har interessen aktuelt rettet sig mod maligne tumorer fra lever (hepatocarcinomer) og fra nyre (hypernefromer). P.t. søger vi således at etablere hepatocarcinomer og hypernefromer på nøgne mus m.h.p. undersøgelser som ovenfor omtalt. Fra et teoretisk

synspunkt kunne man forvente at disse 2 tumorformer, specielt hepatocarcinomet besidder betydelig reduktaseaktivitet. Disse 2 tumorformer er karakteriseret ved stort set at være resistente over for konventionel kemoterapi. Undersøgelserne udføres i samarbejde med K. Ramløv Svendsen (Odense Sygehus), M. Spang Thomsen (Patologisk anatomisk Institut), S. Frederiksen (Biokemisk Institut B), L. Vindeløv og S.Å. Engelholm (Finsen Institutet) (Kay Overgaard-Hansen).

9. Aktivering og regulering af blodkoagulations systemets kontaktfasesystem

Blod indeholder en kompleks blanding af proteiner og celler, som er ansvarlig for opretholdelse af blodets normale funktioner. Heriblandt findes proteiner og celler involveret i blodkoagulation og fibrinolyse. Mange kredsløbssygdomme skyldes dysfunktioner af disse komplekse systemer. Disse dysfunktioner fremkaldes i mange tilfælde af ydre påvirkninger som infektioner, karvævsændringer og karvægsbrister.

Blodkoagulationen initieres ved kontakt med negativt ladede overflader, som blotlægges ved karvægsdelæggelser. Ved kontakten med disse overflader aktiveres bl.a. proenzymet faktor XII, som i aktiv form katalyserer aktiveringen af faktor XI og prekallikrein, som er to andre proenzymer. Faktor XI fortsætter aktiveringsskakkaden i koagulationen, medens prekallikreins rolle dels er at accelerere faktor XII aktiveringen og dels at aktivere fibrinolysen ved en endnu ukendt mekanisme. Aktiveringen af proenzymerne faktor XII og prekallikrein er reguleret af et tredje protein, »high molecular weight« (HMW) kininogen.

Initielle eksperimenter udført med kaolin har demonstreret at tilstedeværelsen af HMW kininogen forøger hastigheden for omdannelsen af prekallikrein til kallikrein og omdannelsen af faktor XII til faktor XIIa. Denne aktivering skyldes sandsynligvis at HMW kininogen forøger bindingen af prekallikrein til aktiverende overflader. Hvis HMW kininogen spaltes proteolytisk forøges bindingen yderligere, hvilket kunne tyde på at HMW kininogen er en aktiverbar kofaktor. Overfladeadhererende glycoproteiner er blevet foreslået at interferere med bindingen af HMW kininogen.

Observationerne, som er gjort i plasmasystemer, har ikke i alle tilfælde kunnet reproducere i blandinger af de oprensede proteiner. Eksempelvis er det fundet, at dextran sulfat ikke kan aktivere faktor XII og prekallikrein i HMW kininogen deficient plasma, hvorimod dextran sulfat aktiverer både faktor XII og prekallikrein hurtigt og uafhængigt af tilstedeværelsen af HMW kininogen i blandinger af oprensede proteiner. Det er derfor blevet foreslået, at HMW kininogens funktion varierer afhængig af den aktiverende overflades natur og om reaktionen studeres i plasma eller i blandinger af oprensede proteiner. En gennem-

gribende og sammenlignende undersøgelse, hvori der gøres brug af forskellige aktiverende overflader, og af såvel plasma som blandinger af oprensede proteiner, er igang for at kunne give et mere detaljeret billede af HMW-kininogens virkningsfunktion og mekanisme.

For at kunne gennemføre ovennævnte undersøgelser foretages der løbende oprensninger af prekallikrein, faktor XII, HMW-kininogen og β_2 -glycoprotein I. I det forløbne år er metoden til oprensning af prekallikrein blevet forbedret, hvorved udbyttet og renhedsgraden er blevet forøget (Inger Schousboe).

10. Oprensning og karakterisering af proteiner de novo syntetiseret og secerneret fra granulaceller og corticale neuroner i kultur

I løbet af den periode hvor centralnervesystemet udvikles 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 secerner 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}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}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 et pool af medier fra granula celler har vi fjernet de for dyrkning af cellerne nødvendige serumproteiner ved gentagen affinitets kromatografi og im-

muniseret kaniner med den således delvis oprense-
de blanding og secernerede proteiner. Ingen af pro-
teinerne fra et nyt pool af konditionerede medier
fra granula celler reagerede imidlertid med det
dannede antistof. Vi er derfor med anvendelse af
andre metoder startet forfra med oprensning af de
ovennævnte proteiner. Projektet udføres i samarbej-
de med A. Schousboe, Biokemisk Institut A (I.
Schousboe).

11. Studier over mikrovillus membranproteinernes ex- pression og struktur

Tyndtarmens fordøjelses- og absorptionsoverflade
udgøres hovedsageligt af en celletype, den såkaldte en-
terocyt. Denne celle er polariseret, idet dens plasma-
membran har et specialiseret domæne mod tarmlu-
men – mikrovillusmembranen, og et basolateraldomæ-
ne. Mikrovillusmembranen indeholder bl.a. gly-
kosidaser og peptidaser af betydning for fordøjelsen af
kulhydrat og protein. Arbejdsgruppen har gennem en
årække studeret forskellige aspekter af disse enzymer.
Vi interesserer os således for enzymernes struktur i re-
lation til deres funktion, deres biosyntese, og intracel-
lulære transport/sortering, især de processer der er lo-
kaliseret efter Golgi apparatet. I de senere år er også
studier over reguleringen af expressionen blevet påbe-
gyndt. Enterocytten dannes ved deling fra en stamcel-
le i tyndtarmens krypter og modner under vandring
mod villus toppen. Kortlægning af forekomsten af
mikrovillusenzymmer i forskellige modningsstadier af
enterocytten kan derfor belyse differentieringsproces-
sen. Vore studier vil kunne bidrage til opklaring af
molekylære mekanismer bag sygdomme, hvor forstyr-
relser i disse enzyms expression kan tænkes at spille
en rolle.

Til strukturelle og regulatoriske undersøgelser har
vi klonet cDNA til humant intestinalt aminopeptidase
N mRNA i bakteriofagen lambda gt11. Klonens
autenticitet blev bekræftet ved Northern Blotting,
Western Blotting og ved sekvenshomologi til gris og
kanin aminopeptidase N. Sekvensen af det klonede
cDNA blev bestemt med en dideoxyNTP termine-
ringsmetode ved brug af ExoIII/Mungbean deletio-
ner. Den derivede aminosyresekvens viste, at hu-
mant aminopeptidase N er opbygget af 967 aminosy-
rer. 7 af disse er placeret på cellens cytoplasmatiske
side, 22 hydrofobe aminosyrer er transmembranelle,
ca. 30 aminosyrer danner en juxtamembranel stilk og
ca. 900 aminosyrer det katalytiske domæne. Det sidst-
nævnte har en strækning, som udviser klar homologi
til en *E. coli* aminopeptidase, og det er muligt at iden-
tificere det Zn²⁺-bindende sted, som indgår i »active
site«. Den juxtamembranelle stilk har intet modstykke
i *E. coli* aminopeptidase, men udviser stærk homologi
til hinge-regionen på IgA1's tunge kæde. Et sådant
fund passer ind i vores tidligere hypotese, at amino-
peptidase N transporteres fra basolateralmembranen

til mikrovillusmembranen ved hjælp af den polyme-
re immunoglobulin receptor.

I samarbejde med Martin Spiess, Biozentrum,
Basel University og Tom Look, St. Jude Children
Research Hospital, Memphis, Tennessee, USA, har
vi påbegyndt et arbejde der gennem fremstilling af
chimære proteiner i kombination med transfektions-
forsøg sigter mod at identificere den microvillære
adresse.

Ved hjælp af den isolerede klon og studier på
hamster-human cellehybrider er genet for amino-
peptidase N blevet lokaliseret til kromosom 15's
lange arm. Ved hjælp af cDNA til human laktase
har vi i et samarbejde med Giorgio Semenzas grup-
pe i Zurich også medvirket til at lokalisere genet
for human laktase til kromosom 2, (begge disse un-
dersøgelser er foretaget i samarbejde med Lars Bo-
lund og Torben Kruse ved Institutet for human
Genetik ved Århus Universitet).

Kortlægningen af forekomsten af mikrovillus-
enzymmer langs kryptvillusaksen v.h.a. immun-
guld elektronmikroskopi er fortsat. Vi har substantieret
den tidlige syntese i krypterne ved at inkludere ul-
tracryotomi der forøger metodens følsomhed (samar-
bejde med K. Møllgårds gruppe Medicinsk-ana-
tomisk Institut A). Endvidere er det blevet demon-
streret, at forekomsten af sukraseisomaltase langs
krypt-villusaksen er identisk med aminopeptidase
N. Forsøg til påvisning af mRNA for aminopepti-
dase N ved in situ hybridiseringsteknikker i celler
af forskellige modningsstadier langs krypt-villusak-
sen er påbegyndt.

Vi har fortsat karakteriseringen af den intracellu-
lære rute fra syntesestedet i det ru endoplasmatiske
retikulum til funktionsstedet i mikrovillusmem-
branen.

Dyrkning af tarmeksplanter ved 20°C fører til in-
tracellulær ophobning af nysyntetiserede mikrovillus
enzymmer i deres »high-mannose«-glykosylerede
form. Morfologiske studier har vist, at mens celler-
nes morfologi generelt var upåvirket, viste Golgi
komplekset kondenserede cisterner omgivne af talrige
vesikler. De samlede resultater tyder på, at det
temperatur følsomme trin i den intracellulære
transport ligger mellem det såkaldte »transitional e-
lements« af det endoplasmatiske retikulum og Golgi
apparatets cis-side.

Vi har tidligere rapporteret forekomsten af ny-
syntetiseret aminopeptidase N i enterocytens lyso-
somer og foreslået eksistensen af en såkaldt krino-
fag regulationsmekanisme. I cellefri translationsfor-
søg af tarm mRNA i tilstedeværelse af mikrosomale
membraner gav castanospermin (en hæmmer af
glukosidase I, der er det første trimningsenzym i
modificeringen af N-bundet kulhydrat) anledning
til en high-mannose glykosyleret form af aminopep-
tidase N med forøget molekylvægt. I modsætning

til tidligere fund i eksplantsystemet var denne molekylære form ligeså stabil som den normale »high-mannose« form. Dette betyder, at den degraderende mekanisme for processerede membranproteiner sandsynligvis opererer udenfor det ru endoplasmatiske retikulum.

I de igangværende undersøgelser af sekretionen over cellemembranen har vi elektronmikroskopisk påvist frisættelse af membranvesikler fra visse enterocytter i form af vesikulering af mikrovilli. Fænomenet benævnes mikrovesikulering og synes at være artsrelateret, idet vi reproducerbart finder fænomenet hos enterocytter fra villus toppen hos gris, men ikke hos rotte.

Ved ultracryotomi (i samarbejde med K. Møllgårds gruppe Medicinsk-anatomisk Institut A, Panum Institutet) er det yderligere blevet understøttet at aminopeptidase N og sukrase-isomaltase forekommer i basolateralmembranen i enterocytter beliggende hovedsagelig fra den midterste og øverste del af krypterne. Vi har endvidere påvist coexistens af den polymere immunoglobulin receptor og aminopeptidase N dels på basolateralmembranen og dels i vesikler tæt på basolateralmembranen. Det er kendt, at endocytose fra basolateral membran initieres i »coated pits« og fortsætter i coated vesikler. Vi har i det forløbne år vist, at rene preparationer af coated vesikler indeholder såvel den polymere immunoglobulin receptor som aminopeptidase N.

Fortsatte forsøg over forekomsten af mikrovilluspeptidaser i sekretgranula i pancreas endokrine celler med immunoguld elektronmikroskopi har vist, at dipeptidyl peptidase IV findes i sekretgranula i A-celler i de Langerhanske øer. Dette er interessant ud fra et protein sorteringssynspunkt, da det enten betyder at dipeptidyl peptidase IV i enterocytter og i A-celler har forskellig primærstruktur i »adresseområdet«, eller at sorteringsmaskineriet i de to cellyper er forskelligt. Vi er nu ved at karakterisere dette fund nærmere.

Vi har i det forløbne år indledt forsøg på at isolere genet for aminopeptidase N. Disse undersøgelser sigter først og fremmest på at kortlægge mekanismen bag den høje ekspression i tarm og nyre, hvilket inkluderer påvisning af regulerende proteiner, såkaldte transaktorer.

For at have rigelig tilgang til biologisk materiale til oprensning af disse proteinfaktorer har vi valgt, i første omgang at studere grisens aminopeptidase N gen. Vi har ved at screene et grise gen bibliotek med aminopeptidase N cDNA isoleret flere forskellige hybridiserende fager. Af disse er to udvalgt og kortlagt med henblik på restriktionsenzymmønstre. Det viser sig, at de overlapper hinanden, og dækker sammenlagt ca. 20 kb, inklusive hele den kodende del af aminopeptidase N genet.

Vi har også i det forløbne år videreudviklet metodologien til immunoguldmærkning, idet vi har (i samarbejde med K. Møllgårds gruppe, Medicinsk-anato-

misk Institut A), vist at brugen af guldmærket rekombinant protein G i mange tilfælde giver en betydeligt bedre mærkning end tilsvarende brug af protein A (V. Andersen, M. Danielsen, G. H. Hansen, M. Lauridsen, O. Norén, J. Olsen, H. Sjöström).

12. Cøliaki, patogenese, diagnostik og behandling

Cøliaki (gluten-sensitiv enteropati) udløses af visse kornproteiner (især den såkaldte gliadinfraktion af gluten fra hvede) og karakteriseres af diareer og manglende optagelse af næringsstoffer. Hos patienter bevirker indtagelse af gliadin meget hurtigt en karakteristisk forandring af tyndtarmscellens udseende med efterfølgende dannelse af antistoffer overfor gliadin. Den patogenetiske mekanisme er ukendt.

Vi har arbejdet med den hypotese, at et af os tidligere påvist karakteristisk antigen-antistof mønster, kan identificere de toksiske peptider. Vi har således karakteriseret dette immunsvar og vist, dels ved brug af oprensede gliadinfraktioner og dels ved brug af en ekspresserende klon for gliadin, at immunsvaret er rettet overfor den type af gliadin der benævnes gamma-type. Vi har imidlertid måttet afskrive hypotesen, idet behandling af gliadin med pepsin og trypsin efter en standardiseret opskrift viste sig at medføre et totalt tab af immunoreaktiviteten, på trods af at sådanne preparationer vides at være toksiske.

Vi har for nylig startet en oprensning af speciel type af alfa gliadin, der fra litteraturen vides at være toksisk. Formålet, ved brug af toksisk gliadin, er i detaljer at studere hvilke strukturer, der er knyttet til den toksiske aktivitet.

Vi har afsluttet en serie provokationsforsøg udført med proteasebehandlet ufraktioneret gliadin indbagt i brød. Disse forsøg, der blev udført i samarbejde med Gastroenterologisk afdeling, Ålborg Sygehus, viste, at behandling med den aktuelle protease, på trods af dokumenteret effekt på de enkelte gliadiner, ikke medførte symptomfrihed hos de patienter der fik produktet. Det kliniske billede stemte overens med de målte antistofniveauer overfor gliadin.

Til yderligere karakterisering af de patologiske forandringer i enterocytten har vi benyttet os af immunoguld elektronmikroskopi, ved anvendelse af antistoffer overfor sukrase-isomaltase. De foreløbige resultater viser ingen forandringer i fordelingen af enzym mellem forskellige subcellulære lokalisationer, men en tydelig mindre mærkning i de modne syge enterocytter.

For at få oplysninger om gliadineres interaktion med enterocytten forsøges for nærværende direkte installation af gliadin og gliadin fraktioner i tarmen hos cøliakipatienter i remission. Ved anvendelse af ufordøjet gliadin fulgt af immunfluorescensstudier (i samarbejde med E. Dabelsteen, Københavns Tandlægehøjskole) med antistoffer overfor gliadin, er det dog endnu ikke lykkedes os at påvise gliadin intracellulært.

Det er kendt at cøliakipatienter har en forøget risiko

for udvikling af cancer, et forhold der kan have sammenhæng med tarmens indhold af xenobiotika-metaboliserende enzymer. Tidligere studier på cytokrom P-450, og cytokrom P-448 medierede monoxygenaser samt epoxidhydrolase er i det forløbne år kompletteret med UDP-glucuronyltransferase og glutathiontransferase (S. U. Friis, G. H. Hansen, S. P. Jensen, U. Kärnström, O. Norén, H. Sjöström).

13. Molekylær baggrund til enzytmangeltilstande

Vi har indledt et samarbejde med S. Auricchio, Neapel og G. Semenza, Zurich, der sigter på at belyse den molekylære baggrund for hypolaktasi. Med Western blotting har vi indledningsvis kortlagt de forskellige molekylære former samt kvantitativt målt mængden af immunoreaktivt laktase på hypolaktasipatienter fra Italien. De foreløbige resultater kunne være forenelige med en transkriptionel eller posttranslational reguleringsmekanisme (E. M. Danielsen, O. Norén, H. Sjöström, H. Skovbjerg).

14. Undersøgelser over calcium-bindende protein hos mennesket

Det intestinale calcium-bindende protein (CaBP), som har en molekylévægt 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 lysmikroskopiske og elektronmikroskopiske studier. Ved indirekte immunofluorescens 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 elektronmikroskopiske undersøgelser med guld-mærkede antistoffer bekræfter den intracellulære lokalisation af CaBP. Guldpartiklerne optræder spredt i cytosolen, 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).

15. Effekten af UV-lys og ioniserende stråling på lymfocytters DNA og DNA reparationsprocesser hos patienter med non-melanom hudcancer

Det har i mange år været kendt, at recessivt arvelige sygdomme som Xeroderma Pigmentosum og Ataxia Telangiectasia, hvor der bl.a. ses en øget forekomst af hudcancer, er karakteriseret ved øget følsomhed for henholdsvis sollys/ultraviolet lys og ioniserende stråling. Hos Xeroderma Pigmentosum patienter er det nu påvist, at den øgede følsomhed for sollys skyldes mangel på et af de enzymer, der klipper hul i DNA, så at det beskadigede DNA stykke ikke kan repareres.

Undersøgelserne bygger på den cellulære evne til at reparere brud på DNA strengen forårsaget af enten bløde røntgenstråler (12 KV), mellemblyde røntgenstråler (50 KV) eller ultraviolet lys (UVC, 260nm). Undersøgelserne udføres på lymfocytter isoleret fra perifert blod, og brud på DNA helixen måles ved en fluorescensspektrofotometrisk metode baseret på alkalisk unwinding af DNA.

Forsøgsmaterialet omfatter 25-30 raske personer af begge køn. Dette kontrolmateriale danner baggrund for tilsvarende undersøgelser af patienter med multipel hudcancer. Denne gruppe har tidligere (20-40 år) været udsat for bløde røntgenstråler, oftest i forbindelse med behandling af eksem, svær acne eller modermærker. Resultaterne viser nedsat reparationsevne af DNA skader forårsaget af 12 og 50 KV men ikke af DNA skader forårsaget af UVC. Hensigten med disse forsøg er at undersøge om der er en relation mellem nedsat cellulær reparationsevne og udvikling af hudcarcinomer. Forsøgsmaterialet på disse patienter og fra en gruppe patienter med psoriasis er nu ved at blive bearbejdet statistisk. Projektet udføres i samarbejde med lektor B. Munch-Petersen, Institut for Biologi og Kemi, Roskilde Universitetscenter og dr. med. G. Frenz, Plastikkirurgisk afd., Rigshospitalet.

Igangværende forsøg omfatter en undersøgelse, der har til hensigt at belyse effekten af tumor hæmmende stoffer på den mitogen stimulerede vækst af ubestrålede og UVC bestrålede lymfocytter, samt disse stoffers effekt på den cellulære evne til at reparere brud på DNA strengen forårsaget af UVC. Følgende stoffer undersøges: 3'-deoxyadenosin-N³-oxid bliver i cellen omdannet til 3'-deoxyadenosin triphosfat, der blokerer syntesen af RNA. Hydroxyurinstof og 1-formylisoquinolin thiosemicarbazon hæmmer ribonucleosid diphosfat reductase og fosforyleret 5-fluorodeoxyuridin hæmmer dannelsen af dTMP fra dUMP katalyseret af thymidylat synthetase (G. Tyrsted).

Redaktionsvirksomhed m.v.:

Lars Josefsson: Redaktør af Biotechnology and Applied Biochemistry, Academic Press, medlem af IUB Committee on Education og af IUPAC Commission on Teaching in Clinical Chemistry/IFCC Education Committee.

Ove Norén: Medlem af Statens lægevidenskabelige Forskningsråd, Comac-Biology EF og dansk delegat i EMBL-council.

Hans Sjöström: Medlem af det videnskabelige udvalg under Kræftens Bekæmpelse.

P. K. Jensen: Medlem af Weimann-fonden.

Rejser:

Michael Danielsen har efter invitation holdt foredrag ved IUB Congress, juli 1988, Prag, Tjekkoslovakiet.

Lars Josefsson har i 5 uger været gæsteforsker ved Kristinebergs Marinbiologiske Station, Fiskebäckskil, Sverige.

Ove Norén har efter invitation afholdt gæsteforelæsning på EMBL i Heidelberg.

Gæster:

Professor Michael Mayer, Department of Clinical Biochemistry, Hadassah University Hospital, Jerusalem, Israel.

Dr. Thomas Mothes, Institut für Pathologische Biochemie, Karl-Marx Universität, Leipzig, DDR.

Publikationer:

Andersen, V., Hansen, G.H., Norén, O., Sjöström, H.: The occurrence of aminopeptidase N and desquamated cell proteins in intestinal perfusate of the rat. *Biochim. Biophys. Acta* 967, s. 43-48, Amsterdam, Holland 1988.

Andreasen, P.A., Blasi, F., Welinder, K.G.: Transforming growth factor- β and glucocorticoid regulation of plasminogen activator inhibitor type-1. *Progress in Cancer Research and Therapy*, Vol. 35: Hormones and Cancer 3, F. Bresciani, R. J. B. King, M. E. Lippman, J. P. Raynaud (eds), s. 238-41, New York 1988.

Andreasen, P.A., et al.: Plasminogen activator inhibitor type-1 protein, mRNA and gene transcription are increased by phorbol esters in human rhabdomyosarcoma cells. *Journal of Biological Chemistry* 263, s. 15688-93, Washington 1988.

-, et al.: Plasminogen activator inhibitor type-1: Cell-specific and differentiation induced expression and regulation in human cell lines, as determined by enzyme-linked immunosorbent assay. *Molecular and Cellular Endocrinology* 60, s. 43-53, Irland 1988.

-, et al.: Regulation of the urokinase pathway of plasminogen activation. Development and function of the reproductive organs, M. Parvinen, I. Huhtaniemi, L. J. Pelliniemi (eds), s. 259-78, Rom 1988.

-, Blasi, F., et al.: The regulatory region of the human plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) gene. *Nucleic Acids Research* 16, s. 2805-24, Oxford, England 1988.

-, Zeheb, R., Rafferty, U.M., Rodriguez, M.A., Gelehrter, T.D.: Immunoaffinity Purification of HTC Rat Hepatoma Cell Plasminogen Activatorinhibi-

tor-1. *Thrombosis and Haemostasis* 58, s. 1017-23, Stuttgart 1987.

Carlsen, J., Christiansen, K., Jensen, H.M.: Rat hepatic microsomal cytochrome b₅. A simple large scale purification procedure and antibody production by antigen containing liposomes. *Biochemical Journal* 256, s. 1051-54, London 1988.

Danielsen, E.M., Olsen, J.: Biosynthesis of intestinal microvillar proteins. Effect of castanospermine on cell-free synthesis of aminopeptidase N. *FEBS Letters* 228, s. 102-04, Holland 1988.

-, Tyrosine sulphation is not required for microvillar expression of intestinal aminopeptidase N. *Biochemical Journal* 254, s. 219-22, England 1988.

Friis, S.: Enzyme-linked immunosorbent assay for quantitation of cereal proteins toxic in coeliac disease. *Clin. Chim. Acta* 178, s. 261-70, Amsterdam, Holland 1988.

Friis, S.U., Sjöström, H., Norén, O., Rüdiger, N., Anthonsen, D.: The prolamin antibody reactivity against hordein polypeptides in sera from patients with coeliac disease. *Clin. Chim. Acta* 176, s. 241-50, Amsterdam, Holland 1988.

Højring, N., Svensmark, O.: Molecular and catalytic properties of a butyryl esterase from human red cells and brain. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 260, No. 1, s. 351-57, San Diego, USA 1988.

Josefsson, L.: Should our postgraduate training adapt specifically to industrial needs? *Biochem. Educ.* 16, s. 70-72, Oxford 1988.

-, Fraser, C.G., Cediell, N.d., Deom, A., Worth, H.G.J., Zinder, O.: Guidelines (1986) for the preparation of aims and objectives for the teaching of clinical chemistry. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 26, s. 163-67, Berlin, New York 1988.

Kruse, T., Bolund, L., Grzeschik, K., Ropers, H.H., Sjöström, H., Norén, O., Mantei, N., Semenza, G.: The human lactase-phlorizin hydrolase gene is located on chromosome 2. *FEBS Lett.* 240, s. 123-26, Amsterdam, Holland 1988.

-, Bolund, L., Grzeschik, K., Ropers, H.H., Olsen, J., Sjöström, H., Norén, O.: Assignment of the human aminopeptidase N (peptidase E) gene to chromosome 15q13-qter. *FEBS Lett.* 239, s. 305-08, Amsterdam, Holland 1988.

Munch-Petersen, B., Tyrsted, G.: Thymidine kinase in human leukemia. Expression of the lymphoblastic isoenzyme in three patients with acute myelocytic leukemia. *Leukemia Research* 2, Vol. 12, s. 173-178, Pergamon Press 1988.

Olsen, J., Cowell, G.M., Königshøfer, E., Danielsen, E.M., Møller, J., Laustsen, L., Hansen, O.C., Sjöström, H., Norén, O., et al.: Complete amino-acid sequence of a human intestinal aminopeptidase N as deduced from cloned cDNA. *FEBS Lett.* 238, s. 307-14, Amsterdam, Holland 1988.

Schousboe, I.: In vitro activation of the contact activa-

- tion system (Hageman factor system) in plasma by acidic phospholipids and the inhibitory effect of β_2 -glycoprotein I on this activation. *Int. J. Biochem.* 20, s. 309-15, England 1988.
- Inositolphospholipid-accelerated activation of prekallikrein by activated factor XII and its inhibition by β_2 -glycoprotein I. *Eur. J. Biochem.* 176, s. 629-36, Vesttyskland 1988.
- Rasmussen, M.S.: The effect of β_2 -glycoprotein I on the dextran sulfate and sulfatide activation of the contact system (Hageman factor system) in the blood coagulation. *Int. J. Biochem.* 20, s. 787-92, England 1988.
- Staun, M., Jarnum, S.: Measurement of the 10.000-molecular weight calcium-binding protein in small-intestinal biopsy specimens from patients with malabsorption syndromes. *Scand. J. Gastroenterol.* 23, s. 827-32, Stockholm 1988.
- Boesby, S., Daugaard, H., Jarnum, S.: Calcium-binding protein in human biopsies. *Calcif. Tissue Int.* 42, s. 205-09, USA 1988.
- Svendsen, K.R., Overgaard-Hansen, K., Frederiksen, S.: Synergistic effect of 3'-deoxyadenosine N1-oxide and adenosine deaminase inhibitors on growth of Ehrlich ascites tumor cells in vivo. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology Bd.* 21, s. 35-39, Vesttyskland 1988.

Inger Schousboe

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 annuum fra 1. januar 1968. Øvelseskurset for førsteårs lægestuderende blev fortsat afholdt i lokaler på H. C. Ørsted 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.

I 1988 er instituttets videnskabelige stab blevet reduceret med fire stillinger, tre ved ansøgt overflytning til Det naturvidenskabelige Fakultet og én ved ansøgt afsked.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 8.

Professor: A. E. Nielsen.

Afdelingsleder: F. A. Andersen.

Lektorer: B. Boserup (orlov), J. Christoffersen, M. R. Christoffersen, P. Jakobsen (orlov), L. L. Poulsen (orlov), Jan Wiczorkowski.

TAP: Antal årsværk: 5.

Inger Bendtsen (orlov), A. Hallengren, J. Kuzimska, M. Lassen, P. C. Rasmussen.

Forskningsvirksomhed:

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

Også i det omgivende miljø – såvel det naturlige som det af mennesket påvirkede – er det i høj grad kemiske faktorer, der er af betydning for livets 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 inden for fysisk og organisk kemi. Inden for den fysiske kemi arbejdes der eksperimentelt og teoretisk med faseomdannelseskinetik – specielt vækst og opløsning af elektrolytkrystaller – og med infrarødspektroskopisk bestemmelse af molekylstruktur.

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.

1. Biorganisk og fysisk kemi

1.1 Krystallers vækst- 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 muslingeskaller, knogler, tænder og i diverse »sten« i nyrer, urinblærer og galdeblærer. Tilstedeværelsen af sådanne »sten« giver ofte anledning til alvorlige patologiske forhold, og andre sygdomme skyldes unormal vækst eller opløsning af normale biologiske komponenter (knogleskørhed, caries).

De emner inden for læren om krystallisation, som har medicinsk interesse, kan karakteriseres som elektrolitkrystallers 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 (»mekanismene«) er det nødvendigt at studere andre stoffer, som kan belyse generelle træk ved elektrolitkrystallernes vækst og opløsning.

1.1.1 Undersøgelser af væksthastighed af rene calciumhydroxylapatitkrystaller og af rene knoglekrystaller fra dyriske knogler

Væksthastigheden af rene apatitkrystaller er vist at være bestemt af en proces, der foregår i krystaloverfladen. In vitro vækst af knoglekrystaller medfører, at krystallerne ændrer form. Dette tyder på, at den organiske knoglematrice alene betinger krystallernes morfologi. I forbindelse hermed undersøges også, hvorledes aluminium- og galliumforbindelser påvirker vækstprocesser. Formålet hermed er at belyse disse forbindelsers fysisk-kemiske effekt på knoglemineralisationsprocesser, når forbindelserne anvendes in vivo (J. Christoffersen, M. R. Christoffersen).

1.1.2 In vitro undersøgelser af de- og remineralisering af tandemalje

Der er opstillet 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).

1.1.3 Undersøgelse af omdannelse af calciumhydroxylapatit (HA) 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 re-

mineraliseret (J. Christoffersen, M. R. Christoffersen i samarbejde med J. Arends, Tandlægehøjskolen, Groningen, Holland).

1.1.4 In vivo undersøgelser af indbygning af blandt andet cadmium-, aluminium-, bly- og fluoridioner i knoglemineral

Ved måling af opløsningshastigheden af mineral i lårbensknogler af rotter, der tidligere er fodret med et af de omtalte stoffer opnås der kendskab til, hvorledes de omtalte metalioner påvirker in vivo mineralisering og in vitro demineralisering af knoglemateriale (J. Christoffersen, M. R. Christoffersen i samarbejde med bl.a. P. Grandjean, O. Andersen, Odense Universitet, R. Larsen, E. Rostrup, P. Tingsgaard, KU).

1.1.5 Undersøgelse af knoglemateriales indhold af mineral ved mikroradiografi

Vi prøver at opstille en model for undersøgelse af tætheden af knoglemineral i normalt 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 undersøgelser af, om der er forskel på de lokaliteter, der i normalt og patologisk knoglemateriale decalcificeres, når materialet udsættes for et medium, hvori knogler opløses. Arbejdet er i den indledende fase og ønskes fortsat i et større samarbejde med såvel danske som udenlandske grupper (J. Christoffersen, M. R. Christoffersen, R. Larsen, E. Rostrup, P. Tingsgaard).

1.1.6 In vitro undersøgelser af knoglehårdhed

Der udvikles en metode til at vurdere hårdheden af en knogleprøve. Knoglemateriale udsættes for en demineralisationsproces og prøvens hårdhed måles før, under og efter processen. Metoden anvendes blandt andet til at bestemme, hvorledes fluoridioner og aluminiumforbindelser påvirker knogledemineralisationsprocesser i en knogleprøve (J. Christoffersen, M. R. Christoffersen, R. Larsen, E. Rostrup, P. K. Tingsgaard).

1.1.7 Rensning af drikkevand i u-lande med for højt fluoridindhold i drikkevandet

I nogle u-lande er der for højt indhold af fluoridioner i drikkevand. WHO har udarbejdet en metode til fjernelse af fluoridioner fra drikkevand. Metoden bygger på, at fluoridioner kan adsorberes på brændte knogler fra dyr. Vi har videreudviklet metoden og vist, at det anvendte materiale kan genanvendes. Dette gøres ved at udfælde et lag calciumfosfat på knoglekrystallerne, når overfladen er mættet med fluoridioner (J. Christoffersen, M. R. Christoffersen, R. Larsen).

1.1.8 Vækst- og opløsningsprocesser for calciumcarbonatkrystaller

Undersøgelser af calciumcarbonatkrystaller (calcit)

har vist, at for små krystaller er vækst- og opløsnings-hastigheden bestemt af overfladeprocesser. Der arbej-des med klarlæggelse af disse (J. Christoffersen, M. R. Christoffersen, A. E. Nielsen).

1.2 Ustabile calciumcarbonat-modifikationer opløse-lighed

1.2.1 Ved høje koncentrationer af calcium- og carbo-nationer udfældes et amorph, men veldefineret calci-umcarbonat, der danner meget små partikler. Disse opløses meget hurtigt hvis opløsningen – for eksempel ved fortynding – gøres umættet med hensyn til denne modifikation. Dette kan udnyttes til at bestemme det meget ustabile amorge calciumcarbonats opløselighed (A. E. Nielsen, Lj. Brečević).

1.2.2 Ved lave temperaturer og ved tilstedeværelse af inhibitorer udfældes krystalvandholdige modifikatio-ner af calciumcarbonat (mono- og hexahydrat). Disse krystallers opløselighed i vand er meget lidt under-søgt, og gøres nu til genstand for måling (A. E. Nielsen, Lj. Brečević).

2. Infrarød spektroskopi

Bestemmelse af de frekvenser, ved hvilke en kemisk forbindelse absorberer infrarød stråling, giver oplys-ninger om atomernes (mekaniske) svingningsfrekven-ser i molekylerne, og gør det muligt at drage slutninger vedrørende molekylernes symmetri og struktur, samt at bestemme størrelsen af de kræfter, som virker mel-lem atomerne i det pågældende molekyle.

Udmåling af den såkaldte finstruktur i de infrarøde absorptionsbånd (der skyldes molekylernes rotation) for simple organiske molekyler i gasfasen giver oplys-ninger om bl.a. molekylernes inerti-momenter (der er afhængige af bindingslængderne og af vinklerne mel-lem bindingerne) og størrelsen af deres centrifugalde-formation (der afhænger af kræfterne mellem atomer-ne i molekylerne).

For selv de simpleste organiske molekyler, fx me-than, kan opbygningen (konfigurationen) og de mole-kylære data som fx bindingslængder og vinkler mellem bindinger samt atomers svingningsfrekvenser endnu ikke beregnes tilstrækkelig nøjagtigt ved hjælp af kvantemekanikken, men inerti-momenter og sving-ningsfrekvenser kan bestemmes eksperimentelt med stor nøjagtighed ved hjælp af spektroskopiske meto-der. De nævnte størrelser er af betydning for moleky-lernes fysiske egenskaber og for deres evne til at reage-re kemisk, og kendskabet til dem har betydning som en kontrol af de kvantemekaniske beregninger.

2.1 Isotopsubstitution

Ved at foretage målinger på molekyler, hvor et eller flere atomer er ombyttet med andre isotoper, fx hydro-genatomer (brintatomer) med deuteriumatomer (tun-ge brintatomer), ^{14}N -atomer med ^{15}N -atomer, ^{12}C -a-

tomter med ^{13}C -atomer og ^{54}Fe -atomer med ^{57}Fe -ato-mer fås supplerende oplysninger, som er nødvendige for en nøjagtig bestemmelse af de molekulære data (F. A. Andersen, K. A. Jensen).

2.2 Triformaldehydoximkomplekser

For tiden undersøges triformaldehydoxim og dets hydrochlorid. Det eksperimentelle arbejde i forbindel-se med en undersøgelse af nogle specielle kompleksfor-bindinger af nikkel, jern, mangan og vanadium (alle med valensen 4) med triformaldehydoxim med hen-blik på at opklare disse forbindelsers konfiguration (rumlige opbygning) er blevet afsluttet (F. A. Ander-sen, K. A. Jensen).

2.3 Amorph calciumcarbonat

Endvidere er der gennemført en detaljeret undersø-gelse af calciumcarbonats polymorfe former samt på-visningen af en ny yderst ustabil amorph form af calci-umcarbonat (F. A. Andersen, Lj. Brečević).

3. Organisk kemi

Det er kendt, at spaltning og dannelse af fosfor-nitro-gen bindinger spiller en vigtig rolle i metaboliske pro-cesser forbundet med energiomsætninger, som foregår i de levende systemer. Derfor kan kendskab til kemiske transformationer af simple modelstrukturer indehol-dende denne fosfor-nitrogen binding give nogle oplys-ninger om egenskaber af denne binding dvs. om den kemiske mekanisme ved dens dannelse, strukturelle faktorer påvirkende deres stabilitet og lignende.

3.1 Undersøgelser over N-fosforlyerede forbindelser

Igangværende undersøgelser omfatter fremstilling og omdannelser af nye strukturtyper indeholdende fos-fornitrogen bindinger, samt undersøgelser af de mole-kylære strukturer af de fremstillede forbindelser ved hjælp af røntgendiffraction og massespektrometri. Der arbejdes endvidere med henblik på undersøgelser af nye reaktioner førende til dannelse af fosfor-nitro-gen binding (J. Wiczorkowski).

Gæster:

Gæsteforskere: Dr. W. Kibalczyk, Technical Univer-sity, Lodz, Polen i tiden 4. januar til 27. juni, og Dr. Lj. Brečević, Rudjer Bošković Institute, Zagreb, Jugosla-vien i tiden 7. april til 28. oktober.

Kongresdeltagelse, rejser, m.m.:

J. Christoffersen og M. R. Christoffersen har deltaget i en workshop om calciumfluorid-lignende materialer i Groningen. Holland. 20-22 april.

Publikationer:

Christoffersen, J., Christoffersen, M.R.: Spiral growth and dissolution models with rate constants related to the frequency of partial dehydration of cations

- and to the surface tension. *Journal of Crystal Growth* 87, s. 41-50, Amsterdam 1988.
- , Christoffersen, M.R., Larsen, R., Rostrup, E., Tingsgaard, P., Andersen, O., Grandjean, P.: Interaction of cadmium ions with calcium hydroxyapatite crystals: A possible mechanism contributing to the pathogenesis of cadmium induced bone diseases. *Calcified Tissue International* 42, s. 331-39, New York 1988.
 - , Christoffersen, M.R., Kibalczyk, W., Perdok, W.G.: Kinetics of dissolution and growth of calcium fluoride and effects of phosphate. *Acta Odontologica Scandinavica* 46, s. 325-36, Oslo 1988.
 - Christoffersen, M.R., Christoffersen, J.: The kinetics of crystal growth and dissolution of calcium monohydrogen phosphate dihydrate. *Journal of Crystal Growth* 87, s. 51-61, Amsterdam 1988.

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 laboratoriet til den nyopførte Psykiatriske Klinik på Rigshospitalet. I 1968 blev Københavns Universitets Psykiatriske Laboratorium delt, således at den neuropatologiske del overførtes til den patologiske anatomi under navnet Neuropatologisk Institut. Laboratorierne på Psykiatrisk Afdeling O ændrede samtidig navn til Psykokemisk Institut.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 3.

Lektorer: Ole Steen Jørgensen, Erling T. Møllerup, Per K. Plenge.

TAP: Antal årsværk: 2.

Bente G. Bennike, Gyda Centervall, Eva Lippert.

Scolarstipendiater: Anette Hansen.

Specialestuderende: Anette Bjerregaard, Helle Johanning, Pernille Skovborg.

Forskningsvirksomhed:

Fra opførelsen af Rigshospitalets psykiatriske afdeling i 1934, har der været placeret et universitetsinstitut i bygningen med det formål 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 neurobiologiske undersøgelser, kliniske undersøgelser og psykofarmakologiske studier. Undersøgelserne udføres primært i samarbejde med Rigshospitalets psykiatriske afdeling, men der finder dog også samarbejde sted med andre psykiatriske afdelinger i Danmark og i udlandet.

1. Receptorer for antidepressive farmaka

Den teoretiske baggrund for sådanne studier er beskrevet i Årbog for 1987, sammen med en oversigt over en række kliniske undersøgelser af disse receptorer (Erling T. Møllerup, P. Plenge).

1.1 Endogen depression

I 1988 afsluttede vi en WHO-undersøgelse, der har fundet sted over en femårsperiode, og hvor vi har foretaget alle målinger. Formålet var at undersøge om antallet af receptorer for antidepressive farmaka (imipraminreceptorer) på trombocytter var nedsat hos depressive patienter. Psykiatriske afdelinger i Athen, Basel, Bruxelles, Irvine, København, Milano, Moskva, München, Neapel og Tokyo deltog i undersøgelsen, og der blev analyseret prøver fra ialt 284 patienter og kontrolpersoner. I modsætning til mange andre undersøgelser fandt vi ikke et nedsat antal imipraminreceptorer hos de depressive patienter fra en eneste af de deltagende afdelinger. Forklaringen på denne diskrepans kan være af metodologisk art, idet der i mange tidligere undersøgelser ikke er blevet taget hensyn til, at visse antidepressive stoffer bindes så stærkt til cellemembraner, at de kan være vanskelige at fjerne under præparationer af f.eks. trombocytmembranen. Sådanne antidepressive stoffer, der forbliver i membranen, vil påvirke bindingsanalysen og kan medføre, at der bestemmes et fejlagtigt lavt receptoralantal. I WHO undersøgelsen blev der på forskellig måde taget højde for denne fejlkilde, og det er sandsynligvis forklaringen på, at der ikke generelt fandtes forskelle mellem patienter og kontrolpersoner. Undersøgelsen kunne dog ikke udelukke at specielle diagnostiske subgrupper kan have et ændret receptoralantal.

1.2 Psykogene smerter

Serotonin er en af de neurotransmittere som indgår i det neurobiologiske grundlag for smerter. Dette betyder at enhver dysfunktion i det serotonerge system, f.eks. et nedsat antal imipraminreceptorer, er af potentiel interesse for udforskningen af smerters biologi. Hertil kommer, at antidepressiva som imipramin, der hæmmer serotonintransporten i visse tilvælde kan bruges i smertebehandling.

I to tidligere undersøgelser har vi fundet et nedsat antal imipraminreceptorer på trombocytmembraner fra patienter, der led af psykogene smerter; dog kun hos de af patienterne, der samtidigt udviste angst- og depressionssymptomer. I 1988 afsluttede vi en undersøgelse, hvor vi primært undersøgte depressive patienter, og hvor disse patienter blev undersøgt for om de udover deres depression også havde psykogene smerter. Ved hjælp af en visuel analog skala kunne patienterne inddeles i 5 grupper efter graden af smerter. Også i denne undersøgelse viste det sig, at det var de patienter, som led af både depression og psykogene smerter, der havde nedsat imipraminbinding til deres

thrombocytmembraner (samarbejde med D. Loldrup, Frederiksborg Amts Centralsygehus; S. Scheperlern, Frederiksberg Hospital; H. Dam, Kommunehospitalet, R. Rosenberg, Rigshospitalet).

For yderligere at undersøge sammenhængen mellem antallet af imipraminreceptorer og smerter har vi indledt et samarbejde med Smerteklinikken på Bispebjerg Hospital (Niels-Henrik Jensen og Jørgen Eriksen) med henblik på en undersøgelse af nociceptive smertetilstande, neurogene smertetilstande og psykogene smertetilstande.

1.3 Citalopram

Citalopram er en specifik serotonintransporthæmmer med antidepressiv effekt. Ved hjælp af radioaktiv citalopram som medicinalfabrikken Lundbeck, der producerer citalopram, havde ladet fremstille, har vi i 1988 undersøgt en række bindingskinetiske forhold for citalopram. Analyse af antallet af citaloprambindingssteder i thrombocytmembraner, og i rottehjerne og humant hjernevæv viste præcis de samme resultater, som dem man kunne opnå med paroxetin, en anden specifik serotonintransporthæmmer. Dette betyder sandsynligvis, at citalopram og paroxetin kun binder sig til serotonintransportmolekylet, i modsætning til imipramin der også bindes til andre receptorer. Analyser af citaloprams affinitet overfor sit bindingssted viste at affiniteten var ens i thrombocytmembraner og nervecellemembraner, hvilket tyder på, at den molekylære struktur af bindingsproteinet må være den samme i de to væv.

På et særligt område udviser citalopram specielle egenskaber nemlig m.h.t. påvirkningen af sin egen og andre antidepressiva dissociation fra deres receptorer. Ethvert stof der er bundet til en receptor vil dissocieres fra denne receptor med en karakteristisk halveringstid, der afhænger af stoffet selv, af den molekylære struktur af receptoren, og sammensætningen af den opløsning hvori processen foregår. Det har nu vist sig at citalopram meget kraftigere end noget andet stof hæmmer dissociationen af forskellige antidepressiva fra deres receptorer på serotonintransportkomplekset. Mekanismen ved denne hæmning såvel som en eventuel klinisk betydning er endnu uopklaret.

2. Lithium behandling

Anfaldsforebyggende lithiumbehandling af maniodepressive patienter vil ofte være resten af en patients liv. Så lange behandlingsperioder understreger betydningen af forholdsregler som kan reducere eventuelle bivirkninger. For lithiums vedkommende vil det næsten udelukkende være dosisreduktioner der kan komme på tale. Normalt vil man bevare antallet af doser, men reducere indholdet i den enkelte dosis. Vi har imidlertid opnået gode resultater m.h.t. nyrerelaterede bivirkninger, når lithiumindtagelsen formindskes ved at reducere dosisantal fra to eller tre gange dagligt

til en gang dagligt. Fordelen ved kun at give lithium en gang om dagen ligger måske i, at man opnår relativt lange perioder hver dag med lave lithiumkoncentrationer i kroppen. I disse perioder kan man forestille sig, at regenerative processer kunne finde sted som ville modvirke eventuelle skadelige effekter af lithium, der var fremkommet i perioderne med høj lithiumkoncentration.

Med baggrund i denne antagelse er 12 patienter, der tidligere fik 2 eller 3 doser pr. dag blevet behandlet i et år med lithium, der kun indtages hver anden dag, hvorved perioderne med lave lithiumkoncentrationer øges betydeligt. Til trods for denne betydelige formindskelse i lithiumindtagelsen er der ikke opstået nye affektive episoder hos disse patienter. Med hensyn til bivirkninger er der sket en del ændringer ved skiftet fra konventionel til hver anden dags behandling. Et lithiumfremkaldt ødem forsvandt. En forhøjet serum creatinin blev normaliseret, en svær vægthøjning blev formindsket, hyppigheden af natlig vandladning gik ned, og i et enkelt tilfælde hvor almindelig lithiumbehandling havde ført til »mangel på emotionel farve«, blev denne bivirkning normaliseret ved overgangen til lithiumbehandling hver anden dag.

Disse undersøgelser udføres i samarbejde med J. Andersen, A. Bille, K. Olafsson og H. Veimer Jensen, Amtshospitalet i Vordingborg.

For at undersøge om lithiumbehandling hver anden dag er afgørende bedre end almindelig lithiumbehandling, er det imidlertid nødvendigt at undersøge et meget større antal patienter end de få vi hidtil har undersøgt. Til dette formål har vi foreslået, at WHO arrangerer en international multicenterundersøgelse af spørgsmålet. Denne undersøgelse er blevet godkendt og psykiatriske afdelinger i Athen, Basel, Casablanca, Essen, København, Lucknow, Mexico City, Montreal, Moskva, München, Peking og Zagreb har ønsket at deltage. Vi udarbejder for øjeblikket forsøgsprotokolten, og endvidere har vi opnået tilsagn fra Delandale Laboratories Ltd. Canterbury, England om, at de vil producere og financiere særlige datomærkede pakninger med lithiumtabletter hver anden dag, og placebo-tabletter på dagene imellem (Per Plenge, Erling T. Møllerup).

3. 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 celledelingerne og differentieringsfaktorer med virkning på cellers overlevelse og funktionelle specialisering. Det kan med rimelighed forventes at mange af de stoffer nerveceller og gliaceller udskiller stimulerer differentieringen af naboceller. Efter læsioner eller kraftig 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 neuronmembran antigenene NCAM (neural cell adhesion molecule; en markør for nydannede neuronmembraner i den voksne hjerne), D3-protein (en generel markør for modne kemiske synapser) og synaptophysin (synaptin; en markør for små synaptiske vesikler), men læsioner af nervesystemet giver også anledning til en forøget koncentration af reaktive astrocytter som kan evalueres ved måling af GFAP (glial fibrillary acidic protein) (Ole Steen Jørgensen).

3.1 Mutantmus med aggranulære cerebella

I samarbejde med Rigshospitalets afsnit for eksperimentel Patologi er der opbygget en kontinuerlig avl af mus med genetisk betinget degeneration af cerebellum. Staggerer mutanten har en skade i Purkinjecellerne, der bevirker at granulatcellerne ikke får mulighed for at danne synapser med Purkinjecellernes dendrittræ hvorefter granulatcellerne degenererer (P9 postnatal dag 9) – P16). Weaver mutantens granulatceller er abnorme og mangler evnen til at vandre fra dannelsesstedet til Purkinjecelle dendrittræet mens reeler mutantens granulatceller vandrer med en upræcis lagdeling og kun danner en begrænset mængde synapser med Purkinjecellerne. De fejlplacerede granulatceller dør (P4-P16). Endelig sker der det hos Purkinjecelle degenerative mus (pcd), at hos de unge mus (P24-P30) dør Purkinjecellerne, hvorefter granulatcellerne langsomt degenererer (P30-P120). I alle modellerne er granulatcelledøden ledsaget af nedsat koncentration af D3-protein og synaptophysin, forholdsvis øget koncentration af NCAM og stærkt forhøjet koncentration af GFAP. Resultaterne kan fortolkes som indici på degeneration af de øvrige cellers synapser (D3-protein nedsat; granulatcellerne er døde) ledsaget af reaktiv gliose (GFAP stærkt øget) og forsøg på synaptisk remodellering (NCAM øget) (OSJ).

3.2 Human hjerne

I samarbejde med Brain Research Institute, Amsterdam, blev vort fund af øget synaptisk remodellering samtidig med synaptisk degeneration hos patienter med Alzheimer's senile demens bekræftet på et udvidet hjernebark autopsi-materiale (relativt øget NCAM; nedsat D3-protein). Desuden fandt vi en meget kraftigt øget GFAP koncentration i de samme prøver (6-800 %), hvilket påviser det gliale respons på de degenerative processer. På mange punkter minder vore resultater fra disse patienter meget om de tilsvarende måleresultater fra pcd mutantmusene som vi planlægger at benytte som model for Alzheimer's syge med hensyn til synaptisk remodellering. I samarbejde med Roger Horton, London, har vi vist, at i hippocampus, amygdala og frontal hjernebark fra 19 suiciderede per-

soner var der ingen ændringer i koncentrationen af vore neuronale markører sammenlignet med tilsvarende kontrolpatienter (Robert Balazs, BRI Amsterdam; Roger Horton, St. George's Hospital, London, OSJ).

3.3 Glutamiterge agonisters virkning som differentieringsfaktorer for dyrkede cerebellære granulatceller

I fortsættelse af tidligere forsøg, som viste at glutamat-agonisten NMDA havde en trofisk virkning på dyrkede cerebellære granulatceller, har vi nu vist, at også kainsyre har trofisk virkning på disse celler i koncentrationsområdet 25-50 μ M. Kainsyre er ligeledes en glutamat-agonist, men dens receptor medierer sine virkninger ved andre intracellulære processer end NMDA-receptoren. Den endogene ligand in vivo er nok glutamat fra mosfibre i cerebellum og tilsyneladende kræves glutamatstimulationen for sikre granulatcelledifferentieringen fra P10 til P12 (Robert Balazs og Nicola Hack, BRI Amsterdam, OSJ).

3.4 Elektrochock stimulerede rotter

Fuldvoksne rotter fik elektrostimulation 3 gange ugentligt i en 4-ugers periode, samtidig med at deres indlæring blev undersøgt. Elektrochocket mindskede indlæringen. Men desuden kunne det vises, at elektrostimulationen bevirkede øget synaptisk remodellering i prefrontal cortex (NCAM øget; hjerneområde associeret med udførelsen af den relevante opgave) og øget mængde synaptiske vesikler i hjernebarken (synaptophysin øget). Med hensyn til de synaptiske markører blev hippocampus kun svagt eller slet ikke påvirket af elektrostimulationen og den deraf følgende serie generaliserede kramper. Derimod øgedes GFAP i hippocampus ved elektrostimulation og samtidig indlæring (17 %), hvorimod der intet skete med denne markør i hjernebarken. Vore resultater stemmer med tidligere undersøgelser ved at påvise forøget synaptisk remodellering i hjernebarken i forbindelse med elektrochock, muligvis relateret til effekten af denne behandling på manio-depressive patienter. Den forøgede tæthed af reaktive astrocytter (GFAP) i hippocampus ved elektrochock kombineret med indlæring kunne have forbindelse med de særligt sårbare hippocampale cellers rolle ved den temporære amnesi der ledsager behandlingen af patienter med elektrochock (Jesper Mogensén, Neurofysiologisk Institut, OSJ).

3.5 Kindlede rotter

Den bedste model for kronisk og progredierende fokal epilepsi er nok den elektriske kindling model udviklet af Goddard. I denne model stimuleres et begrænset område af forhjernen (vi bruger hippocampus) med lige netop så meget strøm at der lokalt udløses et elektrisk after-discharge. Ved gentagen stimulation udvikles efterhånden generaliserede kramper. I amygdala og pyriform hjernebark fandt vi nedsat D3-protein og 30-40 % forøget GFAP, tydende på degenerative

Patologi

1. Neuropatologisk Institut

Historie:

I 1898 oprettedes et psykiatrisk laboratorium i tilslutning til Kommunehospitalets 6. afdeling. Laboratoriet flyttede i 1934 sammen med professor Wimmer til Rigshospitalets afdeling O, hvor det har haft lokaler til 1968. Laboratoriet blev på dette tidspunkt delt i et psykokemisk institut og et neuropatologisk laboratorium, der fik lokaler i den tidligere professorvilla ved Universitets Patologisk-anatomiske institut og siden 1976 har instituttet haft lokaler i Teilumbygningen.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 5.

Direktør: L. Klinken.

Lektorer: N. H. Diemer, H. Laursen (orlov).

Adjunkt: F. F. Johansen.

Seniorstipendiat: H. Benveniste.

Bioteknologistipendiat: M. Balslev Jørgensen.

Scholarstipendiater: M. Berg, T. Bruhn.

Specialestuderende: A. Nørremølle.

Gæsteforskere: S. Holck, L. Kristensen, M. Juhler, J. Rosenørn, O. Osgaard, T. Delgado, C. Jensen, E. Valente, B. Vennervald, Thomas Christensen.

TAP: Antal årsværk: 9,5.

Sekretærer: A. G. Jakobsen (til 1.3.88), G. Jensen (fra 1.3.88), L. Danjelsen (aflønnede af RH).

Laboranter: Lisbeth Thatt Jensen, Berit Jensen, Ann Meisler (aflønnede af KU), Lene Sjøstrøm, Ulla Jensen, Jan Lauritzen (aflønnede af RH), Marianne Nielsen (aflønnede af SLF), Eva Rathkens, Hanne Schaltz (aflønnede af bioteknologiplanen).

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsvirksomhed ligger indenfor eksperimentel og klinisk neuropatologi samt neurobiologi. En del af forskningen foregår på basis af servicevirksomhed overfor Retspatologisk Institut og Rigshospitalet. Der foretages histologiske, kvantitative, morfologiske, immunhistokemiske, autoradiografiske og ultrastrukturelle undersøgelser. Institutet er center for kvantitative autoradiografiske og morfologiske undersøgelser og råder over et datamatstyret billedanalyseanlæg til disse undersøgelser. Hovedvægten lægges i disse år indenfor udforskningen af cerebral iskæmi og forskningsgruppen beskæftiget hermed har status som bioteknologisk delcenter (under center for udvikling af lægemidler, PharmaBiotec); arbejdsområdet er molekylær neuropatologi (receptorautoradio-

grafi, in situ hybridisering, mikrodialyse, immunhistokemi) i forbindelse med udforskning af tilstande med akut eller kronisk selektivt nervecelletab.

1. Iskæmigruppen

1.1 Gruppen søger at klarlægge mekanismer ved nervecelletabet efter fokal og global cerebral iskæmi (afbrydelse af hjernens blodtilførsel). Der anvendes en rottemodel for forbigående global iskæmi: 10-20 min 4-kars okklusion, samt en rottemodel for fokal kortikal iskæmi: forbigående eller permanent afklemning af arteria cerebri media (N. H. Diemer, F. F. Johansen, M. B. Jørgensen, T. Bruun, M. Berg Jensen, E. Valente, T. Christensen).

1.2 Med henblik på en nærmere karakteristik af hippocampus formationens forskellige neurontypers iskæmi-vulnerabilitet anvendes immunhistokemiske neuropeptidfarvninger til karakterisering af de forskellige celletyper. Der er hidtil påvist interneuroner positive for: somatostatin, cholecystokinin, neuropeptid Y, met-enkephalin, substans P og vasointestinal polypeptid. Endvidere har det vist sig at interneuronerne selektivt indeholder det calciumbindende protein parvalbumin. Efter cerebral iskæmi forsvinder neuropeptidfarvningen i visse neuroner fordi de dør; i andre ophører produktionen; mens den i endnu andre er upåvirket. Der er påbegyndt forsøg med in-situ hybridisering af 35-S mærkede oligonukleotider for somatostatin og neuropeptid Y mRNA hos rotten. Disse forsøg skal afgøre om bortfald af neuropeptidproduktion skyldes cellens død (eosinofili) eller selektivt ophør af denne funktion (F. F. Johansen, J. Zimmer, A. Nørremølle, N. H. Diemer).

1.3.1 Undersøgelser af ekstracellulære transmitterstoffer (især glutamat, aspartat og GABA) fortsætter på dyr med en iskæmi-beskyttende denervation af hippocampus CA1 regionen. Der er påvist betydelig nedsettelse eller eliminering af transmitterstigningen under 10 min iskæmi ligesom der heller ikke ses noget fald i den ekstracellulære calciumkoncentration. Forsøgene fortsætter med studier af om effekten af glutamatinjektion under iskæmi på denerverede dyr generabler toksiciteten (H. Benveniste, N. H. Diemer, M. B. Jørgensen og M. Sandberg og H. Hagberg fra Neurobiologisk Institut, Gøteborg Universitet).

1.3.2 I samarbejde med A. Hansen, Institut for almen Fysiologi og Biofysik, KU undersøges med ionfølsomme elektroder ændringer af calcium-, natrium- og kalium-ioner på normale og på denerverede iskæmidyr. Sammen med A. Schousboe, Biokemisk Institut A, KU undersøges effekten af phenylsuccinat på glutamatfrigørelse og neuronød, idet dette stof kan nedsætte transmitter-poolen af glutamat (H. Benveniste, M. B. Jørgensen, N. H. Diemer, T. Christensen).

1.4.1 Ved hjælp af fluorescenceteknik og billedanalyseudstyr undersøges den intracellulære forekomst af frit calcium. Som intracellulær tracer anvendes FURA-2, der exciteres henholdsvis ved bølgelængde 340 nm og 380 nm. Rationen mellem det emitterede lys ved 510 nm kan ved hjælp af en standardkurve omregnes til calciumkoncentrationer. Teknikken har vi i første omgang sat op på isolerede endotelceller fra hippocampus i samarbejde med J. Hess, Leipzig.

Frigørelsen af store mængder excitatoriske aminosyrer under iskæmi inducerer en stigning af calcium i bl.a. dyrkede neuroner. Det er planen at undersøge iskæmiske hippocampus slices inkuberede i FURA-2 med henblik på en klarlæggelse af de forskellige cellypers calciumresponse (N. H. Diemer, F. F. Johansen, H. Benveniste).

1.4.2 I samarbejde med J. Zimmer, N. Tønder og C. Friedrichsson, Neurobiologisk Institut ÅU, har vi på lignende måde sat en fluorescenceteknik op til bestemmelse af fri Zink. Hertil anvendes fluoroproben TSQ. De igangværende forsøg viser, at der frigøres zink fra de excitatoriske nerveterminaler og at zink ophobes i eosinofile (døde) neuroner. Det er planen at undersøge om zinkoptagelsen sker før eller efter cellen viser tegn på irreversibel beskadigelse (N. H. Diemer, M. Berg Jensen, F. F. Johansen).

1.5.1 Undersøgelser af den postiskæmiske periode fortsætter med at finde metaboliske markører for de selektivt vulnerable regioner. 5-30 min efter en iskæmiskepisode finder man en relativ øgning af glukosestofskiftet i de vulnerable regioner (CA1). Også i denne forbindelse har vi foretaget denervingsforsøg som bl.a. har vist at fjernelse af entorhinal cortex nedsætter metabolismen i CA1 str. molekulare forholdsvist meget, tydende på at den direkte forbindelse hertil har funktionel og muligvis patofysiologisk betydning. Læsion af CA3 medfører beskyttelse af CA1 pyramideceller mod iskæmi og forhindrer såvel den iskæmiskdepolarisering som den postiskæmiske hypermetabolisme (M. Balslev Jørgensen, D. C. Wright, NIH, N. H. Diemer).

1.5.2 I et samarbejde mellem D. Gehlert, NIH, og M. Balslev Jørgensen vedrørende protooncogenet c-fos har det vist sig at genet kommer til udtryk flere dage efter den iskæmiske episode. Der er planlagt fortsatte forsøg til uddybning af dette forhold, specielt kan nævnes brug af antistoffer mod c-fos proteinet til vurdering af, hvor meget c-fos mRNA der translateres.

1.6 På grund af den stigende evidens for den skadelige virkning af excitatoriske aminosyrer frigjort under iskæmi, foretages forsøg, hvor effekten af en blokering af den postiskæmiske receptor undersøges. Iskæmigruppen foretager således i samarbejde med P. Krogs-

gaard-Larsens gruppe, A. Schousboes gruppe samt NOVO og Ferrosan undersøgelser over glutamantagonister og GABA-agonisters indvirkning på iskæmiskade (N. H. Diemer, F. F. Johansen, M. B. Jørgensen).

2.1 Om forekomsten af ikke-neoplastiske celler i hypofysetumorer med henblik på differentialdiagnosen mellem multihormonale og monohormonale hypofyseadenomer (S. Holck, L. Klinken).

2.2 Undersøgelse af metoder til forbedret diagnostik af Toxoplasma Gondii infektionen hos patienter med AIDS (B. Vennervald, H. Benveniste, L. Klinken).

2.3 Om coincidensen af patologisk-anatomiske forandringer i øjne og hjerne hos patienter med AIDS (O. A. Jensen, L. Klinken).

2.4 Om forekomsten af østrogen- og progesteronreceptorer ved akustikusneurinomer (J. Thomsen, B. B. Rasmussen, L. Klinken).

2.5 Hjernevægten hos personer, der har været udsat for organiske opløsningsmidler gennem længere tid (L. Klinken).

2.6 Undersøgelse af thiaminmangels indflydelse på hjernens stofskifte, morfologi og blodhjernebarrierepermeabilitet (A. J. Hansen, R. Hemmingsen, H. Laursen).

2.7 Undersøgelser over hjernens metabolisme, morfologi og blod-hjernebarrieren ved cardio-pulmonær bypass hos grise (J. Rahbek Sørensen, J. Waaben, B. Husum).

2.8 Undersøgelse over hypofysetransplantaters funktion og struktur hos rotter (L. Christensen, H. Laursen).

2.9 Undersøgelse af medulla spinalis ved dissemineret malign sygdom (S. Helweg-Larsen, P. Soelberg, H. Laursen).

2.10 Undersøgelse af specifikke receptorer i centralnervesystemet hos normale mennesker og ved depressiv psykose (P. Plenge, B. Møllerup, H. Laursen).

2.11 Undersøgelse af receptorer for excitatoriske aminosyrer og GABA hos personer med organisk opløsningsmiddelsyndrom (P. Theilade, N. H. Diemer).

Gæsteforelæsere:

Dr. Jörg Hess, Sektion Biowissenschaften, Karl-Marx-Universität, Leipzig, har været gæst ved instituttet 20.9.-21.10.1988.

Dr. P. Brust, sektion Biowissenschaften, Karl-Marx-Universität, Leipzig, har været gæst ved instituttet 25.9.-1.12. 1988.

Dr. D. Gehlert, NIH, Washington, DC har været gæst ved instituttet 1.8.-31.8. 1988.

Publikationer:

Benveniste, H., Jørgensen, M.B., Diemer, N.H., Hansen, A.J.: Calcium accumulation by glutamate receptor activation is involved in hippocampal cell damage after ischemia. *Acta Neurol. Scand.* 78, s. 529-36, Danmark 1988.

Berg, M., Bruhn, T., Johansen, F.F., Valente, E., Diemer, N.H.: Kainic acid receptor distribution studied by means of quantitative receptor autoradiography in rats with hippocampal lesions. *European Journal of Neuroscience Suppl.*, s. 55, 1988.

Bruhn, T., Berg, M., Johansen, F.F., Diemer, N.H.: Selective loss of somatostatin positive neurons in the rat dentate hilus after systemic kainic acid. *European Journal of Neuroscience Suppl.*, s. 250, 1988.

Diemer, N.H., Valente, E., Johansen, F.F.: Changes in excitatory receptor binding of the hippocampal CA1 region after cerebral ischemia in the rat. *European Journal of Neuroscience Suppl.*, s. 55, 1988.

-, Benveniste, H., Johansen, F.F.: Fast and delayed development of ischemic nerve cell damage the rat hippocampus, *Sendai* 1988.

Johansen, F.F., Zimmer, J., Diemer, N.H.: Possible implications of ischemic damage to dentate hilar somatostatin neurons in the rat. *Mechanisms of Cerebral Hypoxia and Stroke. Advances in behavioral biology*, G. Somjen, s. 49-50, New York 1988.

Klinken, L.: *Neuropatologi. Aids i Danmark*, Peter Ebbesen (ed.), s. 172-76, København 1988.

Laursen, H., Åbom, B., Kristensen, J.H.: Late effect of poliomyelitis on muscular atrophy. *Acta Neurol. Scand.* 77, s. 265, København 1988.

-, Ulrichsen, J., Mogensen, J., Clemmesen, L., Hemmingsen, R., Hansen, S.: Impaired behavioral response without detectable neuronal loss in thiamine deficiency. *Clinical Neuropathology* 7, s. 182, München 1988.

-, Schroeder, T., Sillesen, H., Boesen, J., Sørensen, P.S.: Intracerebral hemorrhage and perfusion pressure in carotid endarterectomy. *Acta Neurol. Scand.* 77, s. 268, København 1988.

Nedergaard, M., Diemer, N.H.: Experimental cerebral ischemia: Barbiturate resistant increase in regional glucose utilization. *J. Cerebr. Blood Flow and Metabol.* 8, s. 763-66, USA 1988.

Tønder, N., Sørensen, T., Zimmer, J., Johansen, F.F., Diemer, N.H.: Developing CA1 neurons grafted to ischemic lesions of the adult rat hippocampus from afferent and efferent connections. *European Journal of Neuroscience Suppl.*, s. 125, 1988.

Valente, E., Johansen, F.F., Diemer, N.H.: Regulation of glutamate receptors in hippocampus after cerebral ischemia. *Mechanism of Cerebral Hypoxia and Stroke. Advances in behavioral biology*, G. Somjen, s. 51-52, New York 1988.

N. H. Diemer

2. Øjenpatologisk Institut

Historie:

Siden september 1941 har al øjenpatologi i Danmark været centraliseret. I begyndelsen udførtes øjenpatologi på Rigshospitalets øjenafdeling ved afdelingens laboratorium, hvor den første lægeansættelse i faget fandt sted den 1. oktober 1946.

Et selvstændigt laboratorium med eget annuum, 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 Teilum-Bygningen, Frederik V's Vej nr. 11.

I 1978 oprettedes ved Københavns Universitet et ordinært professorat i øjenpatologi, der trådte i funktion d. 1. april 1979.

Instituttet er ikke opstået hverken ved deling af et institut eller ved sammenlægning af flere institutter.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 2.

Professor: O. A. Jensen.

Lektor: J. U. Prause (institutbestyrer).

Gæsteforskere: S. Ry Andersen, K. Bjerrum, P. Hal-ken, S. Heegaard, M. LaCour, J. Thorn, P. Vangsted.

TAP: Antal årsværk: 3,8.

A. Haahr, K. Helbech, M. Tind Johannessen, A. Støvhase, H. Iversen (fondsønnet).

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsaktiviteter omfatter hovedsagelig okulær onkologi, hornhindelidelser, okulær immunologi og histopatologisk specialmetodik. Som eksempler på instituttets forskning skal nedennævnte 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. Institutet 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 (H. Iversen, O. A. Jensen, Margit T. Johannessen, J. U. Prause).

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 vævskaraktistiske proteiner såsom S-100 protein, vimentin og neuronspecifik enolase, ligesom instituttet er påbegyndt en nærmere undersøgelse af lectinmønstret i benigne og maligne øjenssvulster (O. A. Jensen, J. U. Prause, Anne Støvhave).

1.4 Forekomsten af nucleære organiserende regioner (AgNOR) undersøges i uveale melanomer med henblik på en mulig diagnostisk, prognostisk værdi (O. A. Jensen).

2. Sjögren's syndrom

2.1 Næst efter rheumatoid arthritis er Sjögren's syndrom den hyppigste bindevævslidelse. Lidelsen er karakteriseret ved en generaliseret kirteldysfunktion på autoimmun basis. Lidelsen karakteriseres som primært Sjögren's syndrom, hvis man initialt finder tørre øjne (keratoconjunctivitis sicca) og tør mund (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).

I 1988 afholdtes i Pisa et koordinerende møde i EF-regi. Fra instituttet deltog J. U. Prause sammen med andre repræsentanter fra den københavnske Sjögren studiegruppe (T. Schiødt, Tandlægehøjskolen, Kbh., R. Manthorpe, Malmø). Blandt resultaterne kan fremhæves, at fælles europæiske sygdomskriterier søges etableret, ligesom et dansk Sjögren center blev udpeget. Centret får sin tyngde omkring Rigshospitalet (afd. TTA), Tandlægehøjskolen (xerostomiklinikken) og Øjenpatologisk Institut. J. U. Prause fungerer som landskoordinator.

2.2 For tiden undersøges forskellige medicamina indflydelse på tårsekretionen målt ved dels kliniske tests, såsom tårers stabilitet, dels ved biokemiske undersøgelser over tårefilmens indhold af bakterienedbrydende enzymer (lysozym) og proteiner. Disse undersøgelser sker i samarbejde med Medicinsk afd. Rigshospitalet Tagensvej, Rheumatologisk afd. Mal-

mø Almønne Sjukhus og Øjenafdelingen på Rigshospitalet (R. Manthorpe, P. Oxholm, J. U. Prause).

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).

2.4 I samarbejde med øjenafdelingen, Frederiksberg Hospital, foretages undersøgelse af milliporefilterimprintteknikkens anvendelighed til vurdering af slimhindeforandringerne hos patienter med Sjögren's syndrom. Der er indsamlet dels et normalmateriale fra raske forsøgspersoner og dels et kontrolmateriale fra patienter med primært Sjögren's syndrom. Der er udviklet teknikker til overførsel af de ved impression opnåede celler til bæreflader af glas og metal, således at immunologiske farveteknikker samt farvning med lectinmarkører for glycoproteintyper kan udføres, ligesom de aftrykte celler kan vurderes ved scanning- og elektronmikroskopi (J. U. Prause, P. Vangsted).

2.5 De socialmedicinske aspekter af Sjögren's syndrom er blevet belyst ved en interviewundersøgelse, omhandlende 40 patienter dækkende et aldersspan fra 40-90 år (Kirsten Bjerrum, J. U. Prause).

3. Karakteristik af glycoproteiner i den humane tårefilm

3.1 Tårefilmen er af afgørende betydning for hornhindens rette funktion. Ved udtørring (jvf. Sjögren's syndrom) såvel som ved mangel på stabiliserende faktorer kan blivende sårddannelser forårsage kraftig 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, J. U. Prause).

3.2.1 På basis af tidligere vejledende arbejder foretages detaljerede undersøgelser af spyt- og tåreglycoproteinindholdet hos patienter med primært Sjögren's syndrom samt fra en kontrolgruppe af normale raske personer. Målet er at karakterisere forskelle i sekreternes glycoproteiner for herved dels at kunne belyse aspekter af sygdommens patogenese, dels at give anvisninger på forbedrede spyt- og tåresubstitutionsmidler (P. Halken, J. U. Prause, J. Thorn).

3.2.2 Vi søger samtidig at belyse, hvorvidt det ændrede glycoproteinmønster skyldes en ændret glycosylering eller en postsekretorisk ændring, betinget af nedsat flow. Undersøgelseresultaterne sammenhol-

des med biopsier fra de afficerede områder, hvor man ligeledes udnytter forskellige lectiners specifikke binding til sukkermolekyler (P. Halken, J. U. Prause, J. Thorn).

4. Conjunctival forurening hos stålvalseværksarbejdere
Instituttet fortsætter i samarbejde med J. Lundh (Det danske Stålvalseværk) og O. Winding (Hygiejnisk Institut) undersøgelser over stålvalseværksarbejderen slimhindebelastning ved kliniske tests, biokemiske undersøgelser af tårefilmen og scanning-elektronmikroskopiske undersøgelser af tåreprovers partikelindhold og deres indhold af tungmetaller (O. A. Jensen, Helle Poulsen, J. U. Prause).

5. 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 øjenafd.).

6. Membranundersøgelser

6.1 Membrana limitans interna retinae danner grænsen mellem øjets corpus vitreum og retina. Over dette grænselag udspilles vigtige transportfunktioner, ligesom de mekaniske belastninger mellem corpus vitreum og retina overføres her.

6.1.1 Forstyrrelser i membrana limitans interna retinae ses ved en lang række potentielt synstruende lidelser såsom diabetes mellitus, hypertensio arterialis, amotio retinae. For tiden undersøges de morfologiske forhold omkring og i membranen hos normale og syge dyr og mennesker ved anvendelse af lys-, scanning-, elektron- og transmissionselektronmikroskopi. Som dyremodeller anvendes spontandiabetiske rotter og spontanhypertensive rotter (S. Heegaard).

6.1.2 Et studie af de aldersrelaterede, normale forandringer er under forberedelse (S. Heegaard).

6.2 Iontransport i oksefrøens pigmentepitel. Pigmentepithelet udgør det yderste lag i nethinden og adskiller fotoreceptorerne fra choriokapillærerne. Transport af vandopløselige stoffer over pigmentepithelet spiller en afgørende rolle for regulationen af det extracellulære miljø, som fotoreceptorerne skal fungere i. Formålet med dette projekt er at belyse pigmentepithelets transport af ioner, samt denne transports regulation. I det forløbne år er transport af Na^+ og HCO_3^- studeret i en isoleret præparation af oksefrøens pig-

mentepitel ved hjælp af dobbeltløbende ion-selektive mikroelektroder. Disse undersøgelser har etableret den intracellulære aktivitet af Na^+ , samt det intracellulære pH i disse celler. Endvidere er der præsenteret evidens for tilstedeværelsen af et $\text{Na}^+ : \text{HCO}_3^-$ co-transport system i pigmentepithelets retinale membran (M. LaCour, Institut for almen Fysiologi og Biofysik, tutor J. U. Prause).

7. 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:

7.1 Det immunologiske grundlag for forskellig respons på sensibilisering af øjet.

7.2 Arvelighed for øjets respons overfor lokal sensibilisering.

7.3 Virusinfektion og øjenanafylaksi.

7.4 Kronisk allergisk provokation af sensibiliserede øjne.

7.5 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).

8. AIDS

Undersøgelse af øjne fra patienter døde af AIDS foregår løbende. En sammenligning af forandringer i øjne og hjerne hos disse patienter er udarbejdet (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:

J. U. Prause var inviteret som forelæser ved The 2nd International Sjögren Syndrome Symposium. Austin, Texas, U.S.A., oktober 1988.

J. U. Prause, P. Vangsted var inviteret som forelæser ved symposiet The Dry Eye, Amsterdam, Holland, december 1988.

Publikationer:

Baun, O., Gregersen, E., Prause, J.U.: Irreversible immune reactions following keratoplasty. *Acta ophthalmologica* 65, s. 641-47, København 1987.

Brincker, P., Gregersen, E., Prause, J.U.: Acanthamoeba keratitis, clinico-pathological report of 2 cases. *Acta Ophthalmol* 66, s. 210-13, København 1988.

Heegård, S., Jensen, O.A., Prause, J.U.: Structure of the vitread face of the monkey optic disc (Macacca mulatta). SEM on frozen resin-cracked optic nerveheads supplemented by TEM and immunohistochemistry. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 226, s. 377-83, Berlin 1988.

Kriegbaum, N.J., Linstow, M.v., Oxholm, P., Prause, J.U.: Keratoconjunctivitis sicca in patients with primary Sjögren's Syndrome. A longitudinal study of ocular parameters. *Acta Ophthalmol.* 66, s. 481-84, København 1988.

Lommatzsch, P.K., Jensen, O.A., Prause, J.U., Bauke, G.: Pseudoretinitis pigmentosa beim malignen melanom der Aderhaut. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 193, s. 69-74, Enke Verlag Stuttgart 1988.

Prause, J.U., Brincker, P., Dreyer, V., Vangsted, P.: Light microscopical and scanning electron microscopical examinations of deposits on disposable constant wear lenses. *Acta Ophthalmol.* 66, s. 3-8, København 1988.

Schmiegelow, K., Scherfig, E., Prause, J.U., Jensen, O.A.: Isolated leukemic choroidal relapse in a child with acute lymphoblastic leukemia one year off therapy diagnosed through transvitreal retino-choroi-

dal biopsy. *Acta Ophthalmol.* 66, s. 33-37, København 1988.

Warburg, M., Prause, J.U.: Embryologi of the Walker-Warburg Syndrome. Letter to the editor. *Eur. J. Pediatr* 147, s. 447-48, Vesttyskland 1988.

Winther, J., Ehlers, N., Jensen, O.A., Overgaard, J., Prause, J.U.: Predictive value of flow cytometric DNA-analysis on fresh retinoblastoma tissue. *Acta Ophthalmol.* 66, s. 217-19, København 1988.

J. U. Prause

3. Patologisk-anatomisk Institut

Historie:

En selvstændig lærestol i almindelig patologi og patologisk anatomi ved Københavns Universitet blev oprettet i 1843, og året efter blev mundtlig eksamination i disse fag indført ved lægeeksamen. Samtidig deltes universitetets anatomiske samlinger i et normalt-anatomisk og et patolog-anatomisk museum. Dette sidste kom til at danne udgangspunkt for det langt senere (1897) oprettede Patologisk-anatomiske Institut.

Det patologisk-anatomiske Museum var installeret i lokaler på det tidligere Kirurgiske Akademi. 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 i 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 pladsmanglen. 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 sektionsstuens beliggenhed på det Kgl. Frederiks Hospital i stedet for på selve instituttet vanskeliggjorde arbejdet. Ønsket om et moderne patologisk-anatomisk institut trængte sig derfor stadig på. Lederen af det midlertidige institut, professor Carl Lange, havde gennem flere år arbejdet for en fælles flytning og fornyelse af institutterne og hospitalet og ligesom efterfølgeren, 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 fødselstiftelse, hvor institutterne havde til huse fra 1972-76. Indflytningen i den nye institutbygning, som senere fik navnet »Teilum-Bygningen« foregik omkring årsskiftet 1976-77, og den officielle indvielse fandt sted den 23. september 1977.

Kort efter indflytningen blev de diagnostiske funktioner udskilt fra universitetets patologisk-anatomiske institut, og de er siden varetaget af Rigshospitalets afdeling for patologi, som har til huse på 4. etage i »Teilum-Bygningen«.

Forskningsprofessor Lars-Inge Larsson's bevilningsperiode på 5 år udløb i 1988, hvor han og laboratoriets medarbejdere flyttede til Seruminstitutet. Samarbejdet med Lars-Inge Larsson og hans gruppe og instituttets øvrige medarbejdere har været meget udbytterigt for Patologisk-anatomisk Institut.

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.

Stipendiater: Paul E. G. Kristjansen, Dorte Rasmussen, Kåre Rygaard.

TAP: Antal årsværk: 10,12.

L. Bastholm, B. Børgesen, I. Nøhr Børgesen, L. Gøricke, H. Hadberg, C. Holstein-Magnussen, A. Krogh, A. Lemvig-Müller, B. Lindholm, B. Mijkowski.

Forskningsvirksomhed.

Instituttets forskningsaktivitet omfatter hovedsagelig kræftforskning, molekylær biologiske og biokemiske aspekter af laminin og lamininreceptorer, undersøgelser af knoglenedbrydningen forårsaget af toksin fra *Pasteurella multocida*, 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 tumorprogression 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 celler typer.

Pasteurella multocida toksinet 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.

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 aktivatører og basal membrankomponenter under anvendelse af cryoultramikroteknik. Tidligere års undersøgelser gæende ud på at forbedre den immun-histokemiske lokalisation af antigen i scanning-elektronmikroskoper er intensiveret ved bl.a. anvendelse af sølvfremkaldelse af kolloidale 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 dette laboratorium foretages studier af humane tumorer *in vitro* og transplanteret til thymusaplastiske og dermed immun-inkompetente nøgne mus med henblik på at kortlægge tumorens 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 behandling har udviklet resistens overfor den anvendte kemoterapi (D. Rasmussen). 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.

1.1.1 De heterotransplanterede tumorens makroskopiske vækst karakteriseres matematisk på basis af Gompertz funktion. Denne vækstbeskrivelse har vist sig velegnet til hurtig kontrol af tumorens vækststabilitet under seriel transplantation i modelsystemet og som reference i terapiforsøg. Endvidere simplificeres beregning af terapi-induceret vækstforsinkelse (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 computerteknik (M. Spang-Thomsen, K. Rygaard).

Tumorens 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 tumorens cellekinetik. Det statistiske arbejde forbundet med FCM forstås af cand.stat. I. J. Christensen, Finsenlaboratoriet. Cellekinetikken studeres endvidere med en isotop mærknings 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).

1.1.2 I samarbejde med lektor J. Pedersen, H. C. Ørsted Institutet og lektor B. Quistorff, Biokemisk Institut A, anvendes Nuclear Magnetic Resonance fosforspektroskopi til studier af småcellet lungecancer. Målet med undersøgelserne er med denne non-invasive metode at beskrive fraktionen af viable celler i tumorer og dermed opnå mulighed for at kvantitere terapi-induceret celledrab. Endvidere søges metoden udviklet

til bestemmelse af intratumorelle koncentrationer af cytostatika (P. E. G. Kristjansen).

1.1.3 Som led i studierne af småcellede lungecarcinomer undersøges graden af amplifikation og expression for en række onkogener. Aktiviteten af disse onkogener undersøges og sammenholdes for vævmateriale såvel fra patienter som fra tumorer etableret på nøgne mus og som kontinuerlige cellekulturer. Den onkogene status relateres til tumorens vækstkinetiske parametre (K. Rygaard). Dele af disse undersøgelser udføres i samarbejde med professor George Sorenson og medarbejdere, Dartmouth Medical School, New Hampshire, USA. 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. Larsen), samt kromosomanalyse (dr. N. Tommerup, Kennedy Institutet).

1.1.4 Studierne af humane småcellede lungecarcinomer udføres i nært samarbejde med Onkologisk Afdeling ONB, Finseninstitutet (overlæge, dr.med. H. H. Hansen), KAS Herlev (overlæge, dr.med. P. Dombrowsky og overlæge, dr.med. Sv. Aag. Engelholm), Bispebjerg Hospital (overlæge, dr.med. O. P. Hansen), og FAS Hillerød (overlæge, dr.med. M. Hansen), som desuden stiller tumormaterialet til rådighed.

1.1.5 Humane brystcancer er etableret på nøgne mus med henblik på hormonterapeutiske studier (N. Brünner, M. Spang-Thomsen). Disse tumorens receptorer for vækstfaktorer og steroidhormoner undersøges af læge L. Damstrup og l. reservelæge, dr.med. H. Skovgaard Poulsen, Onkologisk Afdeling ONB, Finseninstitutet.

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 bryst cancer (N. Brünner, M. Spang-Thomsen). Human brystcancer studeres endvidere på molekylært niveau med henblik på karakterisering af gener, der aktiveres under hormonal manipulation. Disse undersøgelser foretages af N. Brünner i samarbejde med professor Marc E. Lippman og medarbejdere, Georgetown University Medical Center, Washington, USA.

En række af laboratoriets tumorer er etableret som permanente cellerlinier *in vitro*. I terapiundersøgelser anvendes *in vitro* teknik til kvantitativ bestemmelse af terapi-induceret celledrab (clonogenic assay). Til dette assay er udviklet teknikker, med hvilken solide tumorer kan disaggregeres til mono-

cellulære suspensioner. In vitro teknik anvendes endvidere i udviklingen af en korttids sensitivitetstest baseret på FCM (M. Spang-Thomsen).

1.1.7 I samarbejde med overlæge, dr.med. T. Skovsgaard, Onkologisk Afdeling, KAS Herlev, cand.med. H. Roed og stipendiat P. Buhl Jensen, Finseninstituttet, 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 (K. Aabo, M. Spang-Thomsen).

1.2 Betydningen af tumorer cellulære heterogenitet

I et Ehrlich musetumor system er der fundet en »bystander« effekt af en immunogen tumorcellesubpopulation i form af en hæmning af væksten af en ikke-immunogen subpopulation. Denne effekt ses kun, når cellerne har tæt kontakt under solid tumorvækst in vivo. Interaktionen mellem cellelinierne formodes at ske via T-lymfocyt systemet og kræver et vist antigenetisk fællesskab mellem cellepopulationerne. Udover denne form for interaktion mellem cellepopulationer i blandingstumorer er der fundet en ikke-immunologisk betinget interaktion i Ehrlich systemet under vækst på nøgne mus samt mellem subpopulationer af human småcellet lungecarcinom xenografet til nøgne mus. Naturen af denne vækstdominans undersøges i øjeblikket. Endvidere undersøges metastaseringsmønsteret fra blandingstumorer samt effekten af cytostatisk terapi på disse. Betydningen af cellulær interaktion i cellulært heterogene tumorer for tumorremission og relaps søges ligeledes belyst. Undersøgelserne udføres i samarbejde med dr.med. L. Vindeløv og cand.med. H. Roed, Finseninstituttet, samt med overlæge, dr.med. T. Skovsgaard, KAS Herlev (K. Aabo, M. Spang-Thomsen, Strålepatologisk Laboratorium).

1.3 Medullære mammacarcinomer

Formålet med undersøgelsen er at definere de morfologiske kriterier for det medullære mammacarcinom samt at afgørne 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 paraffinblikke (JL). Endvidere undersøges intra- og interobservatorvariation ved den histologiske vurdering.

Projektet er blevet udvidet med ca. 100 nye tilfælde af medullært mammacarcinom fra DBCG.

De morfologiske observationer sættes ved hjælp af DBCG's statistikere i relation til forløbet af patienter-

nes cancersygdom (Lise Pedersen, Susanne Holck, Torben Schiødt, Jørgen Larsen).

1.4 Mammasarkomer

Det tidligere omtalte, nu publicerede materiale af mammasarkoner 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 fibronektin (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 patoanatomiske) 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 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 er fortsat. Der arbejdes med en række nyere tumormarkører i immunhistokemiske farvninger. Man kan herved bedre karakterisere de forskellige cellekomponenter. De tidligere nævnte studier over gonadoblastomer er fortsat (J. Visfeldt).

1.7 Transformering af raf og myc onkogener i mus

På Fibiger Instituttet induceres lungekræft i mus med ras og myc onkogener ved indgift af butyleret hydroxytoluen og ethylnirosurea med henblik på belysning af forhold ved udviklingen af malign sygdom. De histologiske og elektronmikroskopiske undersøgelser af tumorerne foregår på Elektronmikroskopisk afd. (J. Forchhammer, Fibiger Instituttet, F. Elling).

2. Toksiner

2.1 Pasteurella multocida toksin – PMT – og knoglededbrydning

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 forekomme af 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 knoglededbrydning ved intranasal inddryp-

ning. Knoglenedbrydningen er tydelig allerede 24 timer efter første inddrypning i næsten 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 ved hjælp af immuncytokemiske metoder samt ved anvendelse af koldtalt-guld mærket PMT på såvel lysmikroskopisk som elektronmikroskopisk niveau. På grund af antigenets - PMT's - instabilitet, vil de elektronmikroskopiske undersøgelser blive foretaget på ultracryosnit af vævet (F. Elling i samarbejde med N. T. Foged, SVS (Statens veterinære Serumlaboratorium, København)).

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. Vi har fornylig afsluttet undersøgelser af effekten af intraperitoneal injiceret affinitets-oprenset PMT i nyfødte grise. Resultaterne viste, at der skete en stigning i Bone Gla-protein - BGP - i serum til et niveau, som indicerede, at der skete knoglenedbrydning i andre knoglestrukturer end conchae. Dette har hidtil ikke været muligt at afsløre ved morfologiske undersøgelsesmetoder. Disse undersøgelser har også betydning for den humane klinik, hvor man stadig ikke har afklaret mekanismerne ved osteoporose hos postmenopausale kvinder (F. Elling, N. T. Foged, SVS, J. S. Johansen, Klinisk kemisk Afd. Amtssygehuset i Glostrup).

2.3 Isotopmærket PMT

I samarbejde med Gensplejningsgruppen, DTH (Danmarks tekniske Højskole) fremstilles nu isotopmærket PMT i colibakterier ved hjælp af gensplejning. 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. Rigshospitalet, S. Petersen, Gensplejningsgruppen, DTH).

2.4 Lokalisation af PMT i toksinproducerende *P. multocida*

Det er uafklaret, om den toksinproducerende stamme 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 immuncytokemiske undersøgelser af toksinproducerende bakteriestammer, som sørges mærket på overfladen og ved hjælp af cryoultramikro-

tomen på snitfladen med kolloidalt guld-mærkede monoklonale antistoffer mod PMT. I forbindelse med disse undersøgelser vil der blive foretaget en række forsøg med forskellige fixativer 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 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 for forekomst af PMT og antistoffer mod PMT i pochevæske og serum fra patienter med parodontitis (F. Elling, N. T. Foged, SVS, E. Dabelsteen, J. Westergaard, N.-E. Fihn, Københavns Tandlægehøjskole).

3. Immunologi

3.1 Undersøgelser af forskelle i den immunologiske mekanisme ved astmatisk bronchitis hos 2 højasthmatiske marsvinestammer

Immunologiske undersøgelser foretages på 2 indavlede marsvinestammer, som begge under speciel antigen påvirkning udvikler et betydeligt astmarespons. Formålet med undersøgelserne er at undersøge baggrunden for dette respons, idet immunreaktionen i de to stammer har en vidt forskellig udviklingsmekanisme, morfologisk udtrykt ved fremkomsten af en betydelig stigning i antallet af basofile granulocytter i den ene stamme, eosinoile granulocytter i den anden stamme. Formålet med undersøgelserne er således at afsløre, at de to marsvinestammer sandsynligvis reagerer på antigenprovokationen med allergiske reaktioner, der udløses via 2 væsensforskellige reaktionsmønstre. De to højasthmatiske marsvinemodeller kan således vise sig egnet til gennemprøvning af farmaka specielt med henblik på vurderingen af de enkelte led i den meget komplicerede immunologiske reaktion, der udløses ved antigen-antistofreaktionen.

Undersøgelserne foretages i samarbejde med lektor, dr.med. Lise Lundberg og professor, dr.med. David Sampolinsky, begge Mikrobiologisk Institut samt stud.med. Marlene Ploug (P. Faarup).

3.2 Experimentelle undersøgelser over den immunologiske baggrund for fremkomsten af særlige cellulære og biokemiske forandringer ved rheumatoid pleuritis hos patienter

I fortsættelse af tidligere arbejder, hvor vi har opstillet en dyreexperimentel model til undersøgelse af den såkaldte rheumatoide arthritis celle (RA-celle) og dermed følgende karakteristiske biokemiske forandringer, har vi afsluttet to arbejder over disse parametre

fremkomst. Dette er dels undersøgt i en nonimmunologisk, irritativ pleuritis hos kaniner, dels undersøgt ved en irritativ pleuritis hos nøgne (immundefekte) mus. Begge typer af undersøgelser har entydigt indiceret, at en immunologisk baggrund ikke er nogen forudsætning for fremkomsten af de karkarakteristiske cellulære og biokemiske forandringer, der hos patienter er karakteristiske for sygdommen rheumatoid pleurit.

Undersøgelserne er foretaget i samarbejde med overlæge P. Faurschou, afd. H, Amtssygehuset i Gentofte, lektor, dr.med. O. Winding, Hygiejnisk Institut, samt lektor, dr.med. N. Grunnet, Biokemisk Institut A, Panum Institutet.

Sideløbende hermed foretages elektronmikroskopiske undersøgelser af den rheumatoide arthritis-celle dels fra patienter, dels induceret i forskellige dyremodeller, med det formål at afgøre, hvorvidt de cellulære karakteristika for RA-cellen er identiske hos dyr og mennesker samt uafhængig af immunologisk/non-immunologisk genese.

Undersøgelserne foretages i samarbejde med ovenstående samt med lektor, dr.med. M. Nielsen, elektronmikroskopisk afd. (P. Faarup).

4. Ultrastrukturelle undersøgelser

4.1 Elektronmikroskopisk lokalisation af calciumsalte i svineplacenta ved røntgenmikroanalyse af cryo-fikserede ultratynde cryo-snit

Jontransporten fra maternelt til foetalt væv i svineplacenta medfører bl.a. en ophobning i mesenchymale celler af delvis amorft delvis krystallinsk materiale. Lysmikroskopiske undersøgelser indikerer, at der på bestemte tidspunkter i drægtighedsperioden sker en calciumakkumulation, og undersøgelserne går ud på i ultratynde cryosnit af cryofikseret materiale at bestemme dels jonfordelingen i de forskellige afsnit af placenta dels nærmere bestemme sammensætningen af evt. »udfældninger« i de mesenchymale celler samt endelig disses subcellulære lokalisation (M. H. Nielsen, L. Bastholm i samarbejde med V. Dantzer, Anat. Inst., Kgl. Vet. og Landbohøjskole).

4.2 Immunelektronmikroskopisk lokalisation af plasminogenaktivatorer i ultratynde cryosnit af human coloncancer

Plasminogenaktivatorer indgår i såvel den normale som i den patologiske vævsnedbrydning, og det er allerede på et meget tidligt tidspunkt vist, at der er store mængder plasminogenaktivator i forskellige tumorer. Der er imidlertid stadig mange uafklarede punkter vedrørende betydningen af forekomsten af plasminogenaktivatorer i forbindelse med neoplastiske celler, og vore undersøgelser går derfor ud på nærmere at fastlægge den subcellulære relation mellem urokinasetype plasminogenaktivatorer og neoplastiske samt ikke-neoplastiske celler i randzonen af human cancer

(M. H. Nielsen, L. Bastholm, J. Grøndahl Hansen, Finsenslaboratoriet).

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 simplex virus inficerede fibroblastkulturer undersøges immuncytokemisk på forskellige tidspunkter efter infektionen for at bestemme den subcellulære lokalisation af såvel viruspartikler som forskellige virus antigener samt relatere disse til de ligeledes immuncytokemisk mærkede cytoskeletkomponenter mikrotubuli (tubulin) og aktin filamenter. Undersøgelserne kan give nye 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, L. Bastholm i samarbejde med B. Norrild, Inst. for medicinsk Mikrobiologi ved Københavns Universitet).

4.4 Videreudvikling af de elektronmikroskopiske guld-immunfarvetoder til samtidig farvning af flere antigener i ultratynde cryosnit

Der findes flere anvendelige immuncytokemiske farvetoder til påvisning af multiple antigener i ultratynde snit af indstøbt materiale bestående enten 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 farvetode, som er udviklet til elektronmikroskopisk påvisning af multiple antigener på indstøbt materiale og overført den ved forskellige tekniske modifikationer til at kunne anvendes på ultracryosnit. Der anvendes kolloidalt 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 dyreart (M. H. Nielsen, L. Bastholm).

4.5 Elektronmikroskopisk undersøgelse af *Pneumocystis carinii* infektion hos rotter

Infektion med *Pneumocystis carinii* har de senere år fået betydning også i den humane patologi, idet den spiller en rolle for patienter med nedsat immunforsvar som f.eks. AIDS-patienter. Undersøgelserne går ud på at finde ændringer i ultrastrukturen af lungevævet som evt. vil kunne forklare den patogene mekanisme ved denne infektion lokalt. Endvidere forventer vi, at undersøgelserne vil give nye oplysninger om ultrastrukturen af *Pneumocystis*, oplysninger som kan tjene til forklare disse mikroorganismers biologi (M. H. Nielsen i samarb. med O. Settness, Institut for medicinsk Mikrobiologi, KU).

4.6 Bestemmelse af små tungmetalloforekomster i humant væv

Hos nogle patienter udvikles der granulomer og svær fibrose i forbindelse med fremmedlegemer, herunder også omkring ledproteser af metal. I andre tilfælde skyldes de mikroskopiske metalforekomster i vævet udefra tilført pigment. Fælles er, at det med almindelige histokemiske metoder er umuligt at bestemme arten af de grundstoffer, som er årsag til den patologiske proces.

Bestemmelse er mulig af selv meget små metalpartikler, hvis de undersøges ved røntgen energidispersiv mikroanalyse i et elektronmikroskop (M. H. Nielsen i samarbejde med bl.a. C. Olsen, Kirurgisk afd. U, RH).

4.7 Elektronmikroskopiske undersøgelser af kromosomanomalier

Visse kromosomanomalier, som kun vanskeligt lader sig afsløre ved lysmikroskopisk undersøgelse, kan iagttages i elektronmikroskopet ved anvendelse af forskellige farvemethoder. Arbejdet går dels ud på at forbedre og forenkle præparationsproceduren, så at den kan anvendes på et større cellemateriale fra humant abortvæv med kromosomdefekter.

Derudover er påbegyndt scanning elektronmikroskopiske undersøgelser af udvalgte kromosomdefekter for via en tre-dimensional morfologisk bevaring at få helt nye oplysninger om defekternes placering i kromosomet (M. H. Nielsen i samarbejde med N. Tommerup, Kennedy Institutet, København).

4.8 Humane cilie- og spermatozodefekter

Hos patienter med fertilitetsforstyrrelser foretages elektronmikroskopisk undersøgelse af sperma samt undersøgelse af respirationsvejs epitelets cilier med henblik på at fastslå, om spermatozo- og cilieultrastruktur afviger fra det normale. Resultaterne sammenlignes med tilsvarende undersøgelser foretaget på respirationsvejs cilier fra patienter med symptomer på Kartageners syndrom. De ultrastrukturelle fund korreleres med resultaterne af ciliemotilitetsundersøgelser fra de samme patienter (M. H. Nielsen i samarbejde med Gerd Stafanger, Cilielaboratoriet på Rigshospitalet).

4.9 Ultrastrukturelle undersøgelser af tarmepitel hos mink

De morfologiske og funktionelle udviklingstrin i fordøjelseskanalen 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 un-

dersøgelser af tarme fra mink (F. Elling, H. H. Dietz og P. Henriksen, SVS, Aarhus).

5. Laminin

5.1 Laminin og lamininreceptoren

Vore studier angår bl.a. laminin og dens receptor ved hjælp af bioteknologiske – herunder molekylærbiologiske metoder.

Ved hjælp af en cDNA clon, der koder for en del af human B1 laminin (vi har isoleret denne fra et human lambda gt11 placenta library), har vi studeret laminin mRNA expression bl.a. i humane maligne tumorer sammenholdt med normalt væv.

Vi har studeret lamininreceptorens rolle i laminin-medieret celle adhæsion og migration. Vi har i disse studier dels anvendt polyclonale antistoffer rettet mod den oprensede native receptor og dels peptid antistoffer rettet mod forskellige domæner af laminin receptoren (aminosyresekvens deduceret fra vor cDNA clon). Igangværende projekter angår bl.a. hvilke posttranslateriske modifikationer receptoren undergår samt dens relation til cellemembranen (R. Albrechtsen, U. M. Wewer).

6. Andre undersøgelser

6.1 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 APMIS.

Publikationer:

Bastholm, L., Nielsen, M.H., Chatterjee, S., Norrild, B.: Simultaneous triple-immunogold staining of virus and host cell antigens in ultrathin cryosections using monoclonal primary antibodies. *Proceedings of the 9th European congress on electron-microscopy held in York, England 4-9 Sept. 1988*, Institute of Physics, Bristol (eds), s. 209-10, Bristol, England 1988.

–, Nielsen, M.H., Larsson, L.I.: Simultaneous demonstration of two antigens in ultrathin cryosections by a novel application of an immunogold staining method using primary antibodies from the same species. *Histochemistry Vol. 87*, s. 229-31, Vesttyskland 1987.

Bjugn, R., Bastholm, L., Nielsen, M.H.: Antigen på-

- visning for lys og elektron mikroskopi. Nordisk Medicin Vol. 103, s. 273-74, Stockholm, Sverige 1988.
- Elling, F., Pedersen, K.B., Høgh, P., Foged, N.T.: Characterization of the dermal lesions induced by a purified protein from toxigenic *Pasteurella multocida*. APMIS 96, s. 50-55, Danmark 1988.
- Larsson, L.I., Christensen, T., Dalbøge, H.: Detection of proopiomelanocortin mRNA by in situ hybridization, using a biotinylated oligodeoxynucleotide probe and avidin-alkaline phosphatase histochemistry. Histochemistry 89, s. 109-16, Heidelberg 1988.
- , Ottersen, O.P., Madsen, S., Storm-Mathisen, J., Somogyi, P., Scopsi, L.: Immunocytochemical evidence suggests that taurine is colocalized with GABA in the Purkinje cell terminals, but that the stellate cell terminals predominantly contain GABA. A light- and electronmicr... Exp. Brain Res. 72, s. 407-16, New York 1988.
- , Kristensen, P., Nielsen, J.H., Danø, K.: Tissue-type plasminogen activator in somatostatin cell of rat pancreas and hypothalamus. Endocrinology 121, s. 2238-44, 1987.
- , Hougaard, D.M., Fujiwara, K.: Immunocytochemical localization of polyamines in normal and neoplastic cells. Comparisons to the Formaldehyde-Fluorescamine and O-Phthalaldehyde methods. Histochem. J. 19, s. 643-50, 1987.
- , Hougaard, D.M., Castillo, A.M.d.: Endogenous polyamines associate with DNA during its condensation in mammalian tissue. A fluorescence cytochemical and immunocytochemical study of polyamines in fetal rat liver. Eur. J. Cell Biol. 45, s. 311-14, Stuttgart, Vesttyskland 1987.
- Nielsen, M.H., Bastholm, L., Chatterjee, S., Norrild, B.: Route of intracellular maturation and sorting of two herpes simplex virus type I glycoproteins as found by simultaneous immunogold staining of ultrathin cryosections. Proceedings of the 9th European congress on electron-microscopy held on York, England, 4-9 Sept. 1988, Institute of Physics, Bristol (eds), s. 483-84, Bristol, England 1988.
- Roed, H., Vindeløv, L.L., Christensen, I.J., Spang-Thomsen, M., Hansen, H.H.: The cytotoxic activity of cisplatin, carboplatin and teniposide alone and combined determined on four human small cell lung cancer cell lines by the clonogenic assay. Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 24, s. 247-53, Oxford, England 1988.
- Schiødt, T., Jensen, O.J., Poulsen, T.: Mucoepidermoid tumors of salivary glands. APMIS 96, s. 421-27, København 1988.
- , Christensen, L., Blichert-Toft, M., Hansen, J.P.H., Hansen, O.H.: Sarcomas of the breast: A clinico-pathological study of 67 patients with long term follow-up. European Journal of Surgical Oncology 14, s. 241-47, København 1988.
- , Pedersen, L., Holck, S.: Medullary carcinoma of the breast. Cancer Treatment Reviews 15, s. 53-63, København 1988.
- Visfeldt, J., Karkov, J.: Patologisk anatomi (Kap. 17). AIDS i Danmark - den kollegiale vejledning, P. Ebbesen (ed), s. 156-67, København 1988.

Folmer Elling

genitære sygdomme i mennesken (farmakokinetik, farmakodynamik, toksikologi, farmakoterapi og etik). Den næste del omhandler de kliniske konsekvenser af den farmakodynamik, farmakoterapi og toksikologi, herunder også de kliniske konsekvenser af den farmakodynamik, farmakoterapi og toksikologi for den enkelte patient, som behandles og med den terapeutiske anvendelse af lægemidlet i forbindelse med henholdsvis kliniske og farmakologiske undersøgelser. Disse undersøgelser omhandler bl.a. farmakokinetik, farmakodynamik, farmakoterapi og toksikologi, herunder også de kliniske konsekvenser af den farmakodynamik, farmakoterapi og toksikologi for den enkelte patient, som behandles og med den terapeutiske anvendelse af lægemidlet i forbindelse med henholdsvis kliniske og farmakologiske undersøgelser. Disse undersøgelser omhandler bl.a. farmakokinetik, farmakodynamik, farmakoterapi og toksikologi, herunder også de kliniske konsekvenser af den farmakodynamik, farmakoterapi og toksikologi for den enkelte patient, som behandles og med den terapeutiske anvendelse af lægemidlet i forbindelse med henholdsvis kliniske og farmakologiske undersøgelser.

For at kunne undersøge de nævnte aspekter af den farmakologiske behandling af sygdomme, er det nødvendigt at have en grundig viden om de farmakologiske aspekter af den farmakodynamik, farmakoterapi og toksikologi, herunder også de kliniske konsekvenser af den farmakodynamik, farmakoterapi og toksikologi for den enkelte patient, som behandles og med den terapeutiske anvendelse af lægemidlet i forbindelse med henholdsvis kliniske og farmakologiske undersøgelser.

Desuden er det vigtigt at have en grundig viden om de farmakologiske aspekter af den farmakodynamik, farmakoterapi og toksikologi, herunder også de kliniske konsekvenser af den farmakodynamik, farmakoterapi og toksikologi for den enkelte patient, som behandles og med den terapeutiske anvendelse af lægemidlet i forbindelse med henholdsvis kliniske og farmakologiske undersøgelser. Disse undersøgelser omhandler bl.a. farmakokinetik, farmakodynamik, farmakoterapi og toksikologi, herunder også de kliniske konsekvenser af den farmakodynamik, farmakoterapi og toksikologi for den enkelte patient, som behandles og med den terapeutiske anvendelse af lægemidlet i forbindelse med henholdsvis kliniske og farmakologiske undersøgelser.

Farmakologi

Farmakologisk Institut

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, J. Søberg Petersen.

TAP: Antal årsværk: 13,3.

F. Dombernowsky, 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 kemika-

lier). Toksikologien har derfor nær relation til arbejds- og miljømedicin.

1. Allergiske, inflammatoriske og immunologiske lidelser: Basale mekanismer, diagnostik og medikamentel behandling

1.1 Histaminfrigørelse kan fremkaldes fra mastceller og basofile leukocytter 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 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, såsnart 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 ½-2 % 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).

1.2 En ydre påvirkning af en celle giver anledning til et signal, som på kontrolleret måde overføres gennem cellemembranen førende til intracellulære begivenheder og eventuelt et respons. Ved siden af calciumioner og metabolisk energi anses cykliske nukleotider for at medvirke i denne signaltransmission, som ledsages af proteinfosforylering. Omsætning af membranfosfolipider medvirker integralt i signaloverførslen, og det øgede kendskab til fosfatidylinositolomsætningen har bidraget væsentligt til forståelsen af cellulær regulation.

Ved celleaktivering medfører spaltning af fosfatidylinositolfosfater dannelsen af inositoltrifosfat, som kan mobilisere intracellulært calcium, og diacylglycerol, som kan aktivere proteinkinase C. Denne kinase er calciumreguleret og har i nærvær af diacylglycerol og fosfatidylserin en betydeligt øget calciumfølsomhed. Den menes at have en »nøglefunktion« i reguleringen af cellulære processer, men hvordan er stort set uafklaret.

Phorbolestre, som anvendes i cancerforskning og eksperimentel immunologi på grund af tumorpromoverende, mitogene og proinflammatoriske effekter, kan medvirke ved aktiveringen af proteinkinase C i stedet for diacylglycerol. Phorbolestres cellulære virkninger er mangfoldige, særdeles komplekse og kan være modsatrettede, men proteinkinase C synes at være den eneste receptor. Dette indebærer, at man med phorbolestre som teststof kan udforske betydningen af proteinkinase C signalsystemet i såvel den normalfysiologiske som den patofysiologiske regulation af cellulære funktioner. Perspektiverne herved er vidtrækkende, idet et øget kendskab til de processer, som er af betydning for udvikling af såvel cancer som allergiske og inflammatoriske reaktioner, er en forudsætning for effektiv påvirkning ad farmakologisk vej.

Sådanne undersøgelser foretages her med rottemastceller, som kan isoleres til en næsten ren cellepopulation og derfor er en velegnet model til studier af subcellulære mekanismer involveret i stimulationsrespons koblingen. Udover at fungere som model i studier af cellulær regulation er mastceller af interesse, fordi disse celler medvirker ved allergiske og inflammatoriske og muligvis tillige ved maligne processer (N. Grosman).

1.3 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 tackle. Vor nye histaminundersøgelsesmetode tillader at skelne mellem allergiske og ikke-allergiske reaktioner, idet det er muligt at fjerne immunglobulinerne fra cel-

leoverfladen (strippede celler) uden at beskadige cellefunktionen. I praksis provokeres intakte og strippede celler fra en lille blodprøve med de mistænkte føde-middelemner. Histaminfrigørelse fra intakte, men ikke fra strippede celler, viser type I allergi, medens frigørelse fra strippede celler afslører en ikke-allergisk reaktion. Denne teknik anvendes nu ved en multicenterundersøgelse over mælkeallergi hos børn.

Det er vigtigt at opklare mekanismen ved voksenastmaen, da 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 bakterier for at frigøre histamin. Dette er vigtigt, fordi det betyder, at infektioner med vidt forskellige stammer vil kunne forårsage histaminfrigørelse og dermed være ansvarlige for symptomerne. Vi mener her at være på sporet af en ny patogen mekanisme, hvor bakteriecellevæggen stimulerer mastceller 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 betydning for den forværring, som ses i astmasygdommen under infektioner. Også virus er under mistanke. Vi finder således, at influenza A2 udøver en lignende synergisme, og mekanismen er genstand for nærmere undersøgelser, idet viral neuraminase synes at være ansvarlig for denne effekt. Mediatorfrigørelse fra mukosale celler i luftvejsepitellet er antageligt det initierende trin, som øger epitelpermeabiliteten og dermed indtrængning 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 hospitalssvenlig 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 hjerteinfarkt og af andre årsager. På mennesket har angiotensin converting enzyme-(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-anta-

gonistiske effekt som en mulig årsag, men andre endnu ukendte mekanismer er med stor sandsynlighed involverede. 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, membranbeskadigende radikaler, som angives at forekomme i stort omfang i forbindelse med alvorlige skader i hjertecellerne. Det har ved hjælp af hjertebiopsier 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 eventuel 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 disse funktionstests. Laktatproduktionen, målt som blodlaktat, hos infarktrotter når en fikseret værdi ved langt lavere løbehastighed end hos friske rotter, og tidsforløbet for disse forandrings optræden er nu fastlagt.

Undersøgelser er gennemført, som viser, at coenzym Q10 og ACE-hæmmeren Captopril hver for sig og i kombination øger den fysiske præstationssevne hos rotter med eksperimentelt induceret infarkt. Det planlægges at forsøge at verificere denne effekt hos coenzym Q10 hos akutte infarktpatienter (B. Diamant i samarbejde med Eva Steiness, Ole Bech og Ole Kahr, Farmakologisk Institut, Aarhus Universitet).

3. Renal farmakologi

Diuretika (vanddrivende midler) forøger nyrernes udskillelse af salt og vand og er hyppigt 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.

3.1 Diuretikas virkningsmekanismer

Ved hjælp af en særligt udviklet clearance-teknik, omfattende simultan måling af lithium-, inulin- 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 proksi-

male 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. Undersøgelserne omfatter også andre loopdiuretika, bl.a. bumetanid og oxolinon, hvoraf det sidste eksisterer i 2 stereoisomere former med forskellig diuretisk aktivitet (S. Christensen, M. Shalmi, J. Søberg Petersen).

3.2 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 blodtrykssænkende 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 kompensationserne både sker i de proksimale tubuli og det distale nefron. I fortsatte studier undersøges betydningen af nervøse og hormonale systemer for diuretika-induceret antinatriurese. Herunder påbegyndtes i 1988 forsøg med kirurgisk og kemisk sympatektomi samt med farmakologisk blokade af de renale alfa-receptorer. Undersøgelserne foretages først hos normale rotter og senere hos rotter med kronisk hjerte- og nyreinsufficiens. I samarbejde med Ole Amtorp, KAS Gentofte undersøges kompensationerne hos mennesker under kronisk furosemidbehandling (S. Christensen, J. Søberg Petersen, M. Shalmi).

3.3 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 H. Bundgaard og N. Mørk Nielsen, 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, M. Shalmi).

3.4 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 nyrerne. Da der kun sjældent er indikation for nyrebiopsi hos lithiumbehandlede patienter, kan sådanne undersøgelser kun foretages med forsøgsdyr.

Terapeutiske lithiumdoser fremkalder hos voksne rotter reversibel vasopressin-resistent diabetes insipidus, som er ledsaget af karakteristiske morfologiske og enzymhistokemiske forandringer i samlerørerne. Vi har påvist, at vasopressinresistensen skyldes hæmning af enzymet adenylat cyklase i samlerørerne og at der er en korrelation mellem de funktionelle forandringer (polyuri og nedsat koncentreringsevne) og de enzymhistokemiske forandringer. Disse undersøgelser fortsætter med stereologiske og ultrastrukturelle studier med henblik på at belyse sammenhængen mellem funktion og struktur.

Hvis lithium administreres peroralt til nyfødte rotter, udvikles kronisk interstitiel nefropati med irreversibel nedsættelse af nyrefunktionen. Denne tilstand progredierer efter ophør af lithiumbehandling, og modellen kan benyttes til studier af kronisk nyreinsufficiens. Sammenhængen mellem tubulære, interstitielle og glomerulære forandringer studeres med stereologiske teknikker bl.a. for at belyse årsagerne til den nedsatte glomerulusfunktion (S. Christensen i samarbejde med P.D. Ottosen og S. Olsen, Århus Kommunehospital).

3.5 Virkninger af stress på nyrefunktionen

Ekperimentelle 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 clearance-markører. Rotterne får inden forsøget indopereret katetre i urinblære, a. carotis og v. jugularis og fikses under forsøget i et »restraining 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, J. Søberg Petersen).

4. Den manio-depressive psykosens biologiske aspekter og lithiums og antidepressivas farmakologi

Forskningsmålene er at bidrage til at klarlægge manio-depressive tilstandes biologi samt at belyse lithiums (Li) og polycykliske antidepressivas (AD) virkningsmekanismer – primært indflydelsen på neurohormonfølsom adenylat cyklases aktivitet samt at øge vor indsigt i de mekanismer, der regulerer funktionen af enzymet adenylat cyklase (AC). Trods intensiv forskning er manio-depressive tilstandes grundlag stadig ukendt. De biokemiske ændringer er komplicerede og flere teorier har været fremsat de senere år. En af disse er, at en cerebral (hjerne) proces – den beta-adrenerge adenylat cyklase – spiller en afgørende rolle for sygdommens 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 kalcium og magnesium, som begge bidrager til at regulere talrige af hjernens funktioner, bl.a. AC.

Antidepressiva nedsætter efter kronisk behandling antallet af beta-adrenerge receptorer og dermed dannelsen af cyklisk AMP (cAMP) i hjernen. Lithium kan – afhængigt af plasmakonzentrationen – enten hæmme cAMP syntesen eller både hæmme dannelsen af cAMP og regulation af receptorantal.

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, kalcium og magnesium via et divalent metalion- »site« og kalcium endvidere via et kalciumbindende protein (calmodulin).

Funktionen af de nævnte subunits er afhængig af molekyler, der er nærtliggende i cellemembranen, bl.a. fosfolipider. Det intracellulære cAMP niveau er ikke alene afhængigt af funktionen af AC, men også fosfodiesteraser, der inaktiverer cAMP. Cyklisk AMP påvirker cellulære processer ved at aktivere specifikke proteinkinaser.

Ændringer i aktiviteten af de tre AC-subunits studeres ved specifikke bestemmelser (f.eks. måling af »basalaktiviteten«, af den fluorid-stimulerede aktivitet eller de hormon-stimulerede aktiviteter). Man kan separere de enkelte subunits, bestemme deres aktivitet, og efter en sådan separation rekombinere disse, så man igen får et intakt system.

4.1 Undersøgelser af lithiums og antidepressivas indflydelse på dyrkede neuroner, gliaceller og dyrkede lymfocytter

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 receptors 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 i-soprenalin-stimuleret cAMP dannelse.

Undersøgelser af kroniske psykofarmakaeffekter på dyrkede nerveceller er en endnu lidt anvendt, men vigtig metodik for forståelsen af disse farmakas virkningsmekanismer (A. Geisler i samarbejde med A. Schousboe, Biokemisk Institut A, Københavns Universitet).

Tilsvarende undersøgelse udføres på dyrkede humane lymfocytter (A. Geisler og A. Mørk i samarbejde med cand.scient. Erik Hansen og stud.med. S. Lisbye, Bispebjerg Hospital).

4.2 Undersøgelse af lithiums indflydelse in vitro og in 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 effekter »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 – antagelig fordi vi har anvendt en urensset membranfraktion. Vi anvender nu »oprensende« cellemembraner befriet for endogent GTP, hvorved optimale forsøgsbetingelser for at vurdere GTP's indflydelse på AC-aktiviteten og Li's indflydelse herpå opnås (A. Geisler, A. Mørk).

4.3 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 virkingsmekanismer. To antidepressiva, imipramin og mianserin, har forskellig farmakologisk profil, og det er sandsynligt, at de i kombination forstærker hinandens antidepressive effekt.

Støtte herfor har vi opnået ved dyreeksperimentelle forsøg. Behandles rotter alene med imipramin, kræves 2-4 ugers behandling, inden man opnår en reduktion i antallet af cerebral beta-adrenerge receptorer og deres funktion. Rotter behandlet med en kombination af imipramin og mianserin udviklede de samme receptorrændringer i løbet af 4 dage, hvilket kan tyde på en hurtigere indsættende antidepressiv virkning hos patienter, der får denne kombinationsbehandling. Denne behandling er nu igangsat på en gruppe depressive patienter.

På Farmakologisk Institut bestemmer vi alfa₂-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).

4.4 Lithiums indflydelse på alkohols aktivering af adenylat cyklase og dets effekt på membranfluiditet

Alkohol (ethanol) har indflydelse på cerebrale funktioner, men dets molekylære virkingsmekanisme(r) er ukendt(e). Dyreeksperimentelle undersøgelser har vist, at ethanol øger den cerebrale AC-aktivitet, anta-

geligt ved at øge cellemembranens fluiditet (»flydende« egenskaber som er afhængige af fosfolipider).

Nye kliniske undersøgelser taler for, at Li-behandling kan reducere ethanols berusende effekt og mindske alkoholtrangen hos alkoholmisbrugere. På denne baggrund er det af interesse at undersøge Li's og ethanols interaktion på AC-aktivitet og membranfluiditet.

Vi har fuldført en in vitro undersøgelse på humane leukocytter og fundet, at alkohol dosisafhængigt øger den ustimulerede aktivitet såvel som den hormonstimulerede AC-aktivitet. Denne øgede enzymaktivitet hæmmes af høje Li-koncentrationer in vitro, hvilket antageligt skyldes, at Li trænger langsomt ind i leukocytter.

Denne undersøgelse efterfølges nu af en in vivo undersøgelse på kroniske alkoholister og Li-behandlede patienter.

Lignende undersøgelser er påbegyndt i vævssnit fra rottehjerne. Vi har vist, at rottehjerne er mere følsom for alkohol, idet lavere koncentrationer af alkohol øger AC-aktiviteten i højere grad end i leukocytter. Vi har også vist, at en lignende effekt kan fremkaldes af visse fosfolipider. Når disse undersøgelser er afsluttede, vil vi foretage direkte måling af membranfluiditet efter tilsætning af ethanol respektive Li samt disse to stoffer i kombination på hele hjerner og hjerneslice.

Disse undersøgelser taler for, at Li virker membranstabiliserende – muligvis ved, at der i membranen dannes »stiffened water« (A. Geisler, S. Edelfors).

4.5 Vanadium: a) stimulerende effekt på adenylat cyklase, b) interaktion med lithium

4.5.1 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 vanadium-indhold hos manio-depressive patienter – både i syg og rask fase. Vi har foreløbig vist, at vanadium dosisafhængigt stimulerer AC samt at dets effekt er additiv med effekterne fluorid og GTP, hvoraf kan sluttes, at vanadium påvirker G_s-proteinet.

4.5.2 Lithiums effekt in vitro og in vivo på vanadat-stimuleret AC-aktivitet er nu afklaret, idet Li ikke påvirker det »vanadium-følsomme« »site«. Undersøgelsen har medvirket til at lokalisere det sted, hvor Li udøver sin inhibitoriske virkning på AC (A. Geisler i samarbejde med cand.med. Eva Christiansen).

4.6 Lithiums og antidepressivas direkte indflydelse på adenylat cyklasens koblingsprotein og katalytiske subunit

For at lokalisere »stedet« hvor Li – og måske AD – hæmmer AC, har vi med en særlig metodik (gelfiltrering m.v.) kunnet separere G_s-unit og C-unit. Vi er

således i stand til at belyse, om de nævnte farmaka påvirker den ene – eller måske begge – subunit(s). Dette muliggøres ikke alene ved, at de to subunits kan isoleres, men også fordi de enkelte subunits kan aktiveres med specifikke aktivatorer.

Især er vi interesserede i de nævnte farmakas indflydelse på konformationsændringer af C-unit. Dette protein kvantiteres specifikt med magnesium, mangan, kalcium-calmodulin og forskolin.

Vi kan også rekombinere de adskilte G-units og C-units, så vi er i stand til at belyse Li's og antidepressivas effekter på G-unit-C-unit-komplekset. Vi har nu vist, at Li modvirker magnesiums aktiverende effekt på adenylat cyklases katalytiske del. Igangværende undersøgelser skal belyse denne proces's specificitet samt om denne effekt kan påvises efter kronisk Li-behandling (A. Geisler, A. Mørk).

4.7 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_B og noradrenerge receptorfunktioner (sidstnævnte undersøgelse i samarbejde med cand.med. Helle Bossen).

5. Smertestillende lægemidlers farmakologi

Studiet af de smertestillende lægemidlers farmakologi har til formål at forbedre behandlingen af patienter med akutte og kroniske smerter.

Selvom der i de senere år er udviklet adskillige syntetiske lægemidler med morfinlignende virkning, er morfin stadig et af de mest anvendte smertestillende midler og udforskningen af morfins farmakokinetik og -dynamik har derfor stor klinisk betydning.

Morfin metaboliseres ved konjugering med glukuronsyre til morfin-3-glukuronid, der er inaktiv, og morfin-6-glukuronid (M-6-G), der har analgetisk effekt i dyreforsøg og høj affinitet til opioidreceptorer.

I 1984 rapporterede vi et tilfælde af langvarig respirationsdepression efter morfinbehandling af en nyreinsufficient patient, hvor koncentrationen af morfin i plasma og cerebrospinalvæske ikke kunne forklare overdoseringsreaktionen. Vi undersøgte herefter eliminationen af morfin og morfin-glukuronider hos patienter med varierende grader af nyreinsufficiens med en RIA-metode. Denne undersøgelse viste, at morfins elimination var uafhængig af nyrefunktionen, hvorimod der var signifikant korrelation mellem eliminationen af morfin-glukuronid og den glomerulære filtrationshastighed. Man må derfor antage, at den øgede følsomhed for morfinbehandling hos nyreinsufficente patienter skyldes akkumulation af M-6-G.

Hos nyresunde patienter i kronisk morfinbehandling har man fundet plasmakoncentrationer af M-6-G, der er 2-5 gange højere end morfins. Det er derfor muligt, at metabolitten bidrager væsentligt til morfins an-

algetiske effekt. Det afhænger bl.a. af M-6-G's evne til at penetrere blod-hjernebarrieren. Vi er i gang med at undersøge dette ved hjælp af en væskechromatografisk metode til måling af morfin og M-6-G i plasma og cerebrospinalvæske. Desuden fortsættes receptorkinetiske studier med henblik på at karakterisere bindingen af morfin og M-6-G til subpopulationer af opioidreceptorer (C. Broen Christensen).

6. 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.

6.1 Toluens effekt på nervecellemembranens lipidsammensætning

Undersøgelser har vist ændringer i nervecellemembranens lipidsammensætning efter længere tids eksposition med f.eks. alkohol og anæstetisgasser. Lipidsammensætningen og fedtsyresammensætningen i forlipiderne bestemmes i nervæv fra rotter, der har inhaleret toluen. Der anvendes to inhalationsprincipper: Inhalation i 12 timer pr. døgn af luft indeholdende 500 ppm toluen eller kortvarige inhalationer gennem 12 timer pr. døgn af luft indeholdende 3000 ppm toluen. De kortvarige inhalationsperioder er beregnet til at give samme belastning som ved konstant dosering. Sidstnævnte princip er taget i anvendelse for at simulere arbejdssituationer, hvor der finder omhældninger o.lign. sted. Ekspositionsperioden udstrækkes til 18 måneder (S. Edelfors, A. Ravn-Jonsen).

6.2 Toluens kroniske effekt på nervecellemembranens ATPase-aktivitet efter langtidseksponering

Nervecellemembranens ATPase-systemer er væsentlige for opretholdelsen af normal stimulatorisk funktion. ATPaserne er lipoproteiner og kræver tilstedeværelsen af specifikke phospholipider 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 (narkosemiddel). Der er gennemført en undersøgelse, hvor toluens effekt på Ca²⁺/Mg²⁺-ATPase-aktiviteten i nervecellemembranen er bestemt hos rotter eksponeret for 500 ppm toluen 12 t/dag i op til 18 måneder. Undersøgelsen viser en stigning i aktiviteten, der indtræder efter to ugers eksposition. Stigningen ses kun, når rotten er toluenfri. Til sættes toluen til membranerne in vitro, hæmmes ATPase-aktiviteten. Dette tolkes som en adaptiv meka-

nisme, der udvikles i løbet af få uger, og som et udtryk for at toluens langtidseffekt skyldes en anden mekanisme end den akutte effekt. Resultatet er i overensstemmelse med en tidligere påvist påvirkning af nervecellelens kalciumoptagelse. Undersøgelsen agtes gentaget efter eksposition for kortvarige, høje toluenkoncentrationer (S. Edelfors, A. Ravn-Jonsen).

6.3 Toluens effekt på nervecellemembranens fluiditet efter langtidseksponering

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. For at afklare om toluen påvirker nervecellen ved langtidseksponering, undersøges fluiditeten i nervecellemembraner fra rotter eksponeret som i 6.1 (S. Edelfors, A. Ravn-Jonsen).

6.4 Organiske opløsningsmidlers effekt på nervecellemembranens fluiditet in vitro

Der er gennemført in vitro undersøgelser over alkoholerens 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 andre 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-Jonsen).

6.5 Organiske opløsningsmidlers effekt på nervecellemembranens ATPase in vitro

Da man i industrien tilstræber at erstatte skadelige opløsningsmidler med uskadelige eller mindre skadelige, eksempelvis alkoholer, gennemføres et projekt, hvor alkoholerens effekt på $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -ATPase-aktiviteten sammenlignes med andre opløsningsmidlers effekt. Undersøgelsernes foreløbige resultater viser, at opløsningsmidlerne både kan hæmme og stimulere ATPase-aktiviteten. Sammenholdes resultaterne fra 9.4 og 9.5 ses, at der for alkoholerens vedkommende er sammenhæng mellem ATPase-hæmning og stigning i fluidity indtil en vis molekyl størrelse. Efterhånden som flere opløsningsmidler er undersøgt, bliver billedet mere broget, idet ændringerne i ATPase-aktiviteten og i fluidity kan gå begge veje. Generelt har opløsningsmidler, der er mistænkt for neurotoksicitet, den største effekt på begge parametre.

Blandt opløsningsmidlerne uden effekt hverken på ATPase-aktiviteten eller fluidity er iøvrigt glykolerne (cellosolver), der har erstattet andre opløsningsmidler i maling. Det uklare billede, der tegner sig af opløsningsmidlerens effekt på nervecellemembranen, gør det nødvendigt med mere dybtgående undersøgelser af molekylær biologisk karakter, hvor opløsningsmidlerens effekt på de enkelte membranmolekyler søges belyst. Andre forskergrupper har ud fra lignende resultater fremsat den hypotese, at opløsningsmidlerne afhængigt af deres molekylstruktur kan bindes til visse områder i membranens enzymmolekyler. Det er derfor hensigten indledningsvis at undersøge effekten på molekyler, der er placeret på ydersiden af membranen (kolinesterase), gennemtrænger membranen (Na-K-ATPase) eller er placeret på indersiden (Ca-ATPase) (S. Edelfors, A. Ravn-Jonsen).

7. Organiske opløsningsmidlers reproduktionstoksikologi

Ved lægelig kontrol af opløsningsmiddeleksponerede arbejdere af begge køn har flere klaget over nedsat frugtbarhed, seksuel aktivitet og for kvindernes vedkommende mistanke om øget abortfrekvens. Der er desuden for nylig registreret defekter på linie med føtal alkoholsyndrom hos børn af kvinder udsat for toluen under graviditeten. På grund af førnævnte er følgende projekter igangsat.

7.1 Toluens effekt på hanrottens fertilitet

For at efterprøve dette gennemføres en undersøgelse af hanrottens fertilitet under langvarig tolueneksposition (jfr. 6.1-6.5). Undersøgelsen omfatter sæd kvalitetskontrol, morfologiske ændringer i testiklerne og ændringer i den overordnede hormonbalance (FSH, LH). Projektet gennemføres i samarbejde med dr.phil. Jens Erik Jølnes, Arbejdsmiljøinstituttet (S. Edelfors, S. Ravn-Jonsen).

7.2 Toluens effekt på rottehjernens udvikling

Tidligere undersøgelser tyder på, at opløsningsmidler kan påvirke den normale udvikling af centralnervesystemet. I forbindelse hermed er igangsat et projekt med cand.scient. Lutz Slomianka, Anatomisk Institut B, Aarhus Universitet, hvor rottebørn fra fødselstidspunktet og fire uger frem eksponeres med 500 ppm toluen 12 t/døgn. De første fire uger af rottens liv er interessante, fordi rottehjernen først »modnes« i denne periode og udviklingsmæssigt svarer til sidste trimester af menneskets fostertid.

Ved ekspositionens afslutning fikses hjernerne og der laves morfologiske undersøgelser på hippocampus. Hippocampusområdet er interessant, fordi man mener, at hukommelses- og indlæringsfunktionen er

knyttet til dette område. De foreløbige undersøgelser viser et signifikant nedsat celleantal i hippocampus efter fire ugers eksposition. For at undersøge om celletabet er reversibelt, udtages en gruppe rotteunger efter fire ugers eksposition og hippocampus undersøges efter 3 måneders forløb. For at undersøge om effekten er dosisafhængig, er forsøget gentaget ved eksposition på 100 ppm. Resultaterne for 3 måneder og 100 ppm-forsøget foreligger endnu ikke (S. Edelfors, A. Ravn-Jonsen).

7.3 Adfærdsundersøgelser på tolueneksponerede rotteunger

På grund af de registrerede ændringer i hippocampus og dette områdes tilknytning til indlæring planlægges adfærdsundersøgelser i samarbejde med cand.scient. Ulla Hass, Arbejdsmiljøinstituttet. Der bliver sandsynligvis tale om labyrint/svømmetest og rotarod-test (S. Edelfors, A. Ravn-Jonsen).

8. Anæstetikas virkningsmekanismer

Anæstetika er en gruppe stoffer med overordentlig kemisk variation. Kun et træk er fælles, evnen til at fremkalde total anæstesi. Der er kun et ringe kendskab til virkningsmekanismerne, men undersøgelser med halotan tyder på en membraneffekt. Der er derfor igangsat et projekt, hvor såvel gasanæstetikas som intravenøse anæstetikas effekt på cellemembranen undersøges. Som parameter anvendes anæstetikas effekt på fluidity og de i pkt. 6.5 nævnte enzymer. På landets svineslagterier har kuldioxid i en årrække været anvendt som bedøvelse. Der er stadig usikkerhed vedrørende virkningsmekanismen bag denne effekt. Derfor medtages kuldioxid i dette projekt (S. Edelfors, A. Ravn-Jonsen, N. Lomholt, stud.med. P. Riise).

9. Diagnosticering af malign hypertermi

Malign hypertermi er en arvelig lidelse, der kan medføre døden hos patienter under halotananæstesi. Virkningsmekanismen er ukendt, men undersøgelser på svin, der kan påføres malign hypertermi, viser ændringer i muskelcellemembranens ATPase-aktivitet. Hidtil kan diagnosen kun stilles ved undersøgelser på udopererede muskelceller, en for patienten ubehagelig procedure. Der er derfor planlagt i samarbejde med overlæge Helle Ørding, Helsingør Sygehus et projekt, hvor det undersøges, om membraner fra røde blodlegemer udtages fra patienter med mistanke om malign hypertermi kan bruges til at stille diagnosen. Det er hensigten at undersøge, om der er forskelle i ATPase-aktivitet og fluidity i membraner fra raske og fra patienter med malign hypertermi (S. Edelfors, A. Ravn-Jonsen).

10. Toksikologi og miljømedicin

Kombinationen miljømedicin og toksikologi omhandler de sygdomme og sygdomsmekanismer, som skyldes de fremmedstoffer, naturligt forekommende såvel som menneskeskabte, mennesket udsættes for. Ofte er det ikke stofferne i sig selv, som er farlige, men skadevirkningerne opstår i forbindelse med stoffernes omsætning til såkaldt reaktive metabolitter. Denne omsætning sker i væsentligst grad i leveren, hvor enzymesystemet cytochrom P-450 har en række isoenzymer, som hver især er specifikt overfor enkelte eller grupper af fremmedstoffer.

Enzymernes aktivitet er underlagt en genetisk regulering og påvirkes af faktorer fra det omgivende miljø (visse fødevarer, nydelsesmidler, proteinindtagelse, lys, opløsningsmidler, lægemidler, pesticider etc.). For meningsfuldt at kunne vurdere betydningen af aktiviteten af P-450 isoenzymerne er det nødvendigt at kunne måle deres aktivitet in vivo, helst hos mennesket, og yderligere at kunne måle aktiviteten af hvert enkelt af isoenzymerne, idet enkelte af isoenzymerne synes at have en særlig præference til at kunne danne reaktive, skadevoldende metabolitter. Da moderstoffet ofte omdannes af multiple parallelle metaboliseringsveje, er den resulterende toksiske effekt afhængig af balancen mellem disse alternative eliminationsveje.

Der er udviklet og afprøvet en metode til bestemmelse af flere isoenzymaktiviteter hos mennesker og forsøgsdyr. Metoden er baseret på indgift af flere modelstoffer samtidigt (»cocktail-metoden«), idet enkeltstofferne er specifikke substrater for hver sit P-450 isoenzym. Ved at måle moderstofferne og deres metabolitter i spyt og urin kan metoden anvendes non-invasivt. De løbende undersøgelser omhandler forskellige faktorer påvirkning af specifikke P-450 isoenzymers aktivitet i mennesker, intakte dyr, isolerede gnavehepatocytter, dyrkede humane hepatomcellelinier (HEPG2) og isolerede humane levermikrosomer.

Der er tre hovedlinier for de toksikologiske og miljømedicinske projekter.

1. Undersøgelser af organismens kapacitet til omdannelse af fremmedstoffer. Hovedindsatsen er lagt på videreudvikling af metoder til kvantitativ bestemmelse af leverens evne til omdannelse af fremmedstoffer, målt ved en non-invasiv metode, som består i indgift af teststoffer. Ved indgift af en cocktail af teststoffer er det nu muligt at kvantitere forskellige enzymaktiviteter, hvoraf nogles aktivitet må formodes at være af betydning for omdannelsen af fremmedstoffer til giftige metabolitter: alkylerende stoffer, som kan være carcinogene eller akut vævsbeskadigende.

2. Undersøgelser af toksiske mekanismer i intakte organismer og isolerede celledsystemer. Der undersøges faktorer af betydning for reaktive metabolitters covalente binding til cellulære makromolekyler og hvilke funktionsændringer, en sådan binding forårsager.

3. Undersøgelse af den toksiske effekt af kombinati-

oner af sprøjtegifte. Forskellige sprøjtegifte (pesticider) påvirker omdannelsen af andre pesticider, i visse tilfælde med en øget giftighed til følge.

Specifikke gennemførte projekter omfatter: 1) Regulationen af de fremmedstofomdannende enzymssystemer under påvirkning af demografiske parametre, arbejdsmiljø, kost, forbrug af nydelsesmidler og diverse farmaka hos mennesker og under specifik påvirkning af de enkelte isoenzymer i isolerede gnaverceller. 2) Mekanismen for leverskade ved langvarig eksponering for stoffer, der omdannes til reaktive metabolitter hos forsøgsdyr, samt ved hæmning af enzymerne med antabus. 3) Anvendelse af oxazepam og paracetamol som modelstoffer for konjugeringsreaktioner i leveren. 4) Hos rotter er undersøgt blod-hjernebarrierens betydning for udviklingen af hepatisk encefalopati. 5) Det er vist, at den ændrede aktivitet af P-450, der fremkommer ved eksposition af dyr for forskellige pesticider, kan både øge og mindske giftigheden af pesticidet methylparathion. 6) Desuden er publiceret oversigtsartikler om faktorer af betydning for dannelsen af urinstof og om metoder til bestemmelse af cytochrom P-450 aktivitet hos mennesker og dyr samt de fremmedstofomsættende enzymeres aktivitet i relation til sygdom (S. Loft, H. E. Poulsen, J. S. Schou i samarbejde med stipendiat, læge Kirsten Gier Tvede, stud. med. Birgit Egebjerg Borg, stud. med. Alice Juhl Nielsen, og stud. med. Kirsten Vistisen).

11. Udvikling af katetre for permanent registrering

Ved farmakologiske interventionsstudier er katetre i a. carotis og v. jugularis hos rotter velegnede til infusion, blodprøvetagning og registrering af detaljerede trykkurver i korttidsforsøg. Under korttidsforsøg påvirkes dyret imidlertid af det kirurgiske stress forbundet med indlæggelse af katetrene. For at opnå bedre forsøgsresultater må man derfor foretrække forsøgsdyr, som er permanent kateteriserede, så man undgår påvirkningen fra det kirurgiske stress. Som resultat af et udviklingsarbejde kan de permanente katetre for øjeblikket holdes velfungerende i 1 til 2 uger uden risiko for embolier eller trombose. Med mere velegnede katetermaterialer i forbindelse med coating og evt. heparinisering forventer vi at kunne forlænge katetrenes funktionstid betydeligt, hvilket bl.a. har stor betydning for gruppens øvrige projekter (N. Lomholt, S. Christensen, J. Søberg Petersen, M. Shalmi).

12. Udvikling af nye endotrachealkatetre

12.1 Det er tidligere vist i samarbejde med kæbekirurgisk afdeling, Rigshospitalet, at de velkendte skader på trachea som følge af langtidsintubation og tracheostomi kan forhindres med anvendelse af NL endotrachealkatetre, som bl.a. har automatisk cufftrykregulation. En nyudvikling, som indebærer det tidligere NL

kateters fordele, men har et betydeligt simplificeret design, muliggør rutinemæssig anvendelse. Projektet består i afprøvning i laboratorieforsøg og ved klinisk anvendelse (N. Lomholt).

12.2 Endotracheal katetre til børn har i nogle tilfælde en uacceptabel høj strømningsmodstand for respirationsluften. Ved måling i laboratoriet med anvendelse af et alders- og vægtkorrigeret test-flow er det lykkedes at fastsætte en grænseværdi for den maksimale, klinisk acceptable strømningsmodstand. Denne grænseværdi er relevant for udarbejdelsen af en international standard på området, og testproceduren er blevet accepteret som en del af International Standard for Paediatric Tracheostomy Tubes, men bliver også publiceret som selvstændige artikler (N. Lomholt).

13. Måling af pulmonal recirkulation

Ved undersøgelse af alveolær clearance hos mennesker har det vist sig, at pulmonal recirkulation af radioaktiv tracer er et væsentligt problem. Projektet omfatter måling af pulmonal recirkulation hos kaniner, ved kun at applicere tracer i den ene lunge og måle recirkulation på den anden lunge. Ved hjælp af et fleksibelt fiberoptisk bronkoskop inkluderes den ene hovedbronchus med et ballonkateter (N. Lomholt i samarbejde med S. Groth og J. Vestbo, Finseninstitutet og Bispebjerg Hospital).

14. Vurdering af risiko for luftembolier i forbindelse med blodtransfusion

Transfusionsblod kan under visse forhold afgive gasbobler under blodtransfusion. Dette kan indebære en risiko for mikroembolier i kredsløbet. Projektet består af undersøgelse i laboratoriet af gasarters optagelse i og afgivelse fra transfusionsblod (N. Lomholt i samarbejde med overlæge H. Sørensen, Blodtypeserologisk afd., Rigshospitalet).

15. Klinisk-farmakologiske undersøgelser

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.

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 metabolitters 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 koordineringsgruppen for etablering af ny studieordning og medlem af et udvalg til etablering af uddannelse i humanbiologi.

Sten Christensen er formand for Det lægevidenskabelige Fakultets forskningsudvalg.

Sven Edelfors er medlem af styringsgruppen for læreanstaltens fælles miljøkursus.

Sven Edelfors og Andree Ravn-Jonsen udarbejder i samarbejde med Risø systemanalyseafdeling toksikologisk vurdering af kemikalier.

Niels Lomholt er formand for Dansk Standardiseringsråds udvalg for anæstesiapparatur samt formand for Dansk anæstesiologisk Selskabs standardiseringsudvalg.

Svend Norn er medlem af Det lægevidenskabelige Fakultets legatudvalg.

Henrik Poulsen er medlem af Det lægevidenskabelige Fakultets dataudvalg samt medicinsk sekretær for Rigshospitalets lægemiddelkomité.

Instituttets lærere har foretaget seks disputatsbedømmelser, en licentiatbedømmelse samt fem stilingsbedømmelser.

Svend Norn har været organisator af 17th Meeting of The European Histamine Research Society samt

gæsteforelæser i Warszawa og Bialystok, Polen, september 1988.

Jens Schou, Sven Edelfors og Andree Ravn-Jonsen har i samarbejde med Dansk Selskab for Farmakologi og Toksikologi afholdt et postgraduat kursus i toksikologi.

Svend Norn og Arne Geisler har afholdt et postgraduat kursus i molekylær farmakologi.

Publikationer:

Christensen, C.B.: Stærkt virkende analgetika. Månedsskr. for praktisk Lægegerning Vol. 66, s. 289-94, København 1988.

Christensen, S.: Lithium effects on renal function and morphology. Lithium: Inorganic Pharmacology and Psychiatric Use, N. J. Birch (ed.), s. 235-39, Oxford 1988.

-, Petersen, J.S.: Effects of furosemide on renal haemodynamics and proximal tubular sodium reabsorption in conscious rats. Br. J. Pharmacol 95, s. 353-60, London 1988.

-, Shalmi, M., Pedersen, J.S.: Lithium clearance as an indicator of proximal tubular sodium handling during furosemide diuresis. J. Pharmacol. Exp. Ther 246, s. 753-57, Baltimore, USA 1988.

Christensen, S.: Vasopressin and renal concentrating ability. Lithium and the endocrine system, F. N. Johnson (ed.), s. 20-34, Basel, München 1988.

Clements, P., Jensen, C.B., Jarlov, J.O., Hannoun, C., Norn, S.: Virus enhances histamine release from human basophils. Agents and Actions Vol. 23, 3/4, s. 165-67, Basel 1988.

-, Jensen, C.B., Hannoun, C., Søborg, M., Norn, S.: Influenza A virus potentiates basophil histamine release caused by endotoxin-induced complement activation. Allergy Vol. 43, s. 93-99, København 1988.

Døssing, M., Loft, S., Sonne, J.: Antipyrine and metronidazole metabolism during occupational exposure to gasoline. International Archives of Occupational and Environmental Health 60, s. 115-18, Berlin 1988.

Geisler, A., Mørk, A., Klysner, R.: Influence of lithium on adaptability and function of membrane receptors. Lithium: Inorganic Pharmacology and Psychiatric Use, N. J. Birch (ed.), s. 4, Oxford, England 1988.

-, Mørk, A., Jørgensen, L.: Signalling systems in nervous and skeletal muscular tissues. Progress in Clinical Neurosciences, K. K. Sinha, Prakash Chandra, s. 16, Ranchi, Indien 1987.

Grosman, N., Nielsen, K.A.: The influence of tetradecanoyl-phorbol-acetate (TPA) on histamine release from isolated rat mast cells. Agents and Actions 24, s. 40-48, Basel 1988.

-, Synergistic effect of palmitoylcarnitine and the ionophore A23187 on isolated rat mast cells. Agents and Actions 25, s. 277-83, Basel 1988.

- : Inhibitory effect of phloretin on histamine release from isolated rat mast cells. *Agents and Actions* 25, s. 284-90, Basel 1988.
- Hansen, P.B., Waldorff, S., Hjelms, E., Steiness, E., Diamant, B.: Beta-2-mediated Changes in Central Haemodynamics, Coronary Circulation and Myocardial Metabolism in Canine. *Pharmacology & Toxicology* Vol. 63, s. 33-36, København 1988.
- Jacobsen, N.O., Ottosen, P.D., Christensen, S.: Early renal changes in lithium-treated normal and vasopressin-deficient rats. *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica* 96(4), s. 56-65, København 1988.
- Jonsson, T., Christensen, C.B., Jordening, H., Frølund, C.: The Bioavailability of Rectally Administered Morphine. *Pharmacology & Toxicology* 62, s. 203-05, 1988.
- Jørgensen, L., Thomsen, P., Poulsen, H.E.: Disulfiram prevents acetaminophen hepatotoxicity in rats. *Pharmacology & Toxicology* 62, s. 267-71, København 1988.
- Knudsen, G.M., Poulsen, H.E.: Unchanged blood-brain barrier permeability to GABA in experimental hepatic encephalopathy. *Advances in amonia metabolism and hepatic encephalopathy*, P. B. Soeters, J. H. P. Wilson, A. J. Meijer, E. Holm (eds.), s. 309-13, Amsterdam 1988.
- , Poulsen, H.E., Poulsen, O.B.: Blood-brain barrier permeability in galactosamin-induced hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology* 6, s. 187-92, Holland 1988.
- Larsen, M., Loft, S., Hommel, E., Lund-Andersen, H., et al.: Fluorescein and fluorescein glucuronide in plasma after intravenous injection of fluorescein. *Acta Ophthalmologica* 66, s. 427-32, København 1988.
- Loft, S., Døssing, M., Sonne, J., Dalhof, K., Bjerrum, K., Poulsen, H.E.: Lack of effect of cimetidine on the pharmacokinetics and metabolism of a single oral dose of metronidazole. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 35, s. 65-68, Berlin 1988.
- , Poulsen, H.E., et al.: Metronidazole clearance: A one-sample method and influencing factors. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 43, s. 420-29, St. Louis, USA 1988.
- , Døssing, M., Poulsen, H.E.: Influence of age and consumption of tobacco, alcohol and caffeine on antipyrine clearance. *Human Toxicology* 7, s. 277-80, Oxford 1988.
- Mørk, A., Geisler, A., Klysner, R.: Isoprenaline – and guanosine triphosphate – stimulated cyclic AMP accumulation in cerebral cortex from rats treated chronically with alprazolam and lithium. *Rom, Italien* 1988, 119-28 s.
- , Geisler, A.: Lithium inhibition of adenylate cyclase activity: Site of action and interaction with divalent cations. *New Directions in Affective Disorders*, B. Lerer, S. Gershon (eds), s. 123-25, New York 1988.
- Norn, S., Clementsen, P.: Bronchial asthma: pathophysiological mechanisms and corticosteroids. *Allergy* 43, s. 401-05, København 1988.
- , A medical hypothesis Bacteria-induced histamine release : possible relationship to asthma. *Rev. fr. Allergol* 28 (3), s. 199-203, Paris 1988.
- , Clementsen, P.: Patofysiologiske mekanismer ved asthma og indvirkning af glukokortikoider. *Ugeskrift for Læger* 150, No. 32, s. 1912-14, København 1988.
- Ottosen, P.D., Jacobsen, N.O., Christensen, S.: Lithium-induced morphological changes in the rat kidney at different levels of urine flow. *Pharmacology & Toxicology* 63, s. 108-13, København 1988.
- Petersen, J.S., Beck, O.M., Steiness, E., Kirstein, D., Christensen, S.: Atrial content and plasma level of atrial peptides in rats with chronic renal failure. *Scand. J. Clin. Lab. Invest* 48, s. 431-39, Oxford 1988.
- Poulsen, H.E., Loft, S.: Antipyrine as a model drug to study hepatic drug-metabolizing capacity. *Journal of Hepatology* 6, s. 374-82, Amsterdam 1988.
- , Thomsen, P.: Long-Term administration of toxic doses of paracetamol (acetaminophen) to rats. *Liver* 8, s. 151-56, København 1988.
- Prahl, P., Krasilnikof, F., Skov, P.S., Norn, S.: Basophil histamine release in children with adverse reactions to cow milk. Comparison with RAST and skin prick test. *Allergy* Vol. 43, s. 442-48, København 1988.
- Schmidt, A., Diamant, B., Bundgaard, A., Madsen, P.L.: Ergogenic Effect of inhaled β_2 -agonists in Asthmatics. *International Journal of Sports Medicine* Vol. 9, Nr. 5, s. 338-40, Stuttgart 1988.
- Schou, J.S.: Combined Boric Acid and Cinchocaine Chloride Poisoning in a 12-month old Infant: Evaluation of Haemodialysis. *Human Toxicology* Vol. 7, s. 175-78, England 1988.
- , Il triazolam. Effetti collaterali in relazione alla dose e alla farmacocinetica. *Farmaci* Vol. 12, s. 7-11, Rom 1988.
- Sonne, J., Poulsen, H.E., Loft, S., et al.: Therapeutic doses of codeine have no effect on acetaminophen clearance or metabolism. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 35, s. 109-11, Berlin 1988.
- , Døssing, M., Loft, S.: Leverens lægemiddelmetabolisme og sygdom. *Ugeskrift for Læger* 150, s. 204-08, København 1988.
- , Loft, S., Døssing, M., et al.: Bioavailability and Pharmacokinetics of Oxazepam. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 35, s. 385-89, Berlin 1988.
- , Schou, J.S., Andreasen, P.B.: Interaktion mellem H_2 -receptorantagonister (cimetidin, ranetidin) og alkohol. *Ugeskrift for Læger* Vol. 150, nr. 10, s. 625, København 1988.

Mikrobiologi

Institut for medicinsk Mikrobiologi

Historie:

Institut for medicinsk Mikrobiologi huser verdens ældste 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; 14: 147-95). Docenturet blev i 1893 til et professorat. Om instituttets historie  ovrigt henvises til årbøgerne for 1984 og 1986 samt til 500-års jubilæumsskriftet »København's Universitet 1479-1979«, vol VII: 335-44.

Instituttet har efter fem år uden professor kunnet byde en ny professor i medicinsk bakteriologi velkommen den 1. oktober 1988. Der har endvidere fundet en indstilling sted til det i sidste  rbog omtalte professorat i medicinsk virologi, således at besættelse af professoratet formentlig vil kunne ske i 1989. Der er opslået et lektorat i klinisk immunologi ved instituttet, som forventes besat i 1989. Herudover er der ved instituttet blevet ansat 2 forskeradjunker, 2 licentiatstuderende og en kandidatstipendiat. Der er endvidere stillet et lektorat i udsigt i 1990.

Instituttet kan således med glæde konstatere, at en nedgangsperiode omsider er vendt, og at den i fakultetets langtidspanlægning anførte opprioritering af fagområdet er begyndt.

Den øgede bemanding vil i de kommende år resultere i bedre fungerende arbejdsgrupper, med mere forskning til følge. En øget aktivitet vil dog i nogen grad blive hæmmet af de reducerede bevillinger til drift og teknisk hjælp og i høj grad også af laboratoriernes standard. Det er utilfredsstillende, at de fysiske rammer begrænser instituttets forskning. Instituttet har m ttet konstatere, at de nuværende rammer sætter snævre grænser for initiering af nyere molekylærbiologisk forskning. Lokalerne er i nuværende standard uegnede og kan ikke godkendes uden væsentlige og økonomisk meget belastende renoveringer.

Instituttet har længe ønsket tidssvarende og forsvarelige lokaleforhold, faktisk i mere end 10 år, men ønsket er forblevet ønske, og udsigterne for de kommende år giver ikke håb om snarlige forbedringer. En sammenkobling på det seneste med den overordnede struktur af landets sundhedsuddannelser g r ikke problemet nemmere at l se. Det kan således forudsiges, at instituttet i mange år fremover stadig vil have følgende tre punkter på ønskelisten: tidssvarende forskningslokaler, flere forskningslaboranter, højere driftsbevillinger.

Stab:

VIP: Antal  rsv rk: 16.

Professor: Niels Høiby.

Lektorer: Kurt Berg, Hanne Colding, Bente Langvad Hansen, Allan Hornsleth, Lise Lundberg, Ole Marker, Bodil Norrild, Ib Rode Pedersen, O. P. Settnes.

Adjunker: Jette Bangsborg, Thor Theander, Allan Randrup Thomsen.

Orlov: Per Chr. Grauballe.

Licentiatstuderende: Anne Marina Sebbelov, Lars Hviid.

Kandidatstipendiat: Anne Lund Sørensen.

Fondslønnet: Peter Hindersson.

Fratr dt: Vibeke Thamdrup Rosdahl.

TAP: Antal  rsv rk: 20,3.

K. H. Andersen, G. T. Andersen, I. Emborg, C. Hansen, H. H. A. Heilgst dt, B. Hersh j, I.-L. Hjort, B. Hoff-Clausen, I. M. H ffeldt, B. Jensen, G. Jønson, B. Larsen, P.-E. Larsen, G. Metzsch, J. Møller, G. E. Rasmussen, B. H. Simonsen, B. Snedkov, K. Thommesen, B. Vangedal, B. Winkel.

4,5 praktikanter, 1 langtidsledig.

Orlov: C. Bertelsen, M. Lüneborg Nielsen, D. Petersen, H. Spanggaard.

Fondsl nede: L. M. Christensen, G. Thormansen, T. Sandquist.

Forskningsvirksomhed:

Medicinsk mikrobiologi omfatter læren om de sygdomsfremkaldende mikroorganismer og organismens naturlige og erhvervede forsvar, herunder de infektiøse processers molekylærbiologi. Fagområdet omfatter flere hoveddiscipliner, bakteriologi, mycologi, parasitologi, virologi og immunologi, herunder immunpatologi, blodtypeserologi og transplantationsimmunologi. Disse hoveddiscipliner er alle så omfattende, at de i størrelse kan sammenlignes med fag, der andre steder i Danmark for længst har selvstændige professorater.

Det er derfor ikke uden beklagelse, at instituttet må konstatere, at professoratet i blodtypeserologi m.v. er blevet nedlagt. Det forekommer ikke rimeligt, når der tages hensyn til fagets stigende betydning. Instituttet er som kompensation tillagt et lektorat i klinisk immunologi.

Den medicinske mikrobiologi omfatter endvidere forebyggelse, kontrol og bekæmpelse af infektionssygdomme, herunder antibiotika og vaccination, samt behandling af immunologisk betingede sygdomme.

Instituttets forskningsaktiviteter har som sædvanligt været koncentreret om disse discipliner, med hovedvægt på følgende klinisk orienterede og teoretisk basalvidenskabelige problemstillinger.

1. Bakteriologisk afdeling:

I forbindelse med styrkelse af afdelingen i løbet af 1988 i form af besættelse af professoratet (Niels Høiby), en

forskerrekrutstilling (Jette Bangsborg) og tilknytning af fondslønnet seniorstipendiat (Peter Hindersson) er afdelingens forskningsinteresser udvidet til at omfatte bakteriell taxonomi samt diagnostik og patogenese af bakterielle infektioner i bred forstand. Som det vil fremgå af beskrivelsen af de enkelte delprojekter, anvendes i høj grad genetisk strategi til belysning af problemerne.

1.1 *Common antigen*

Common antigen for *Pseudomonas aeruginosa* blev beskrevet i 1975 af Niels Høiby. Det har siden vist sig at findes i talrige bakterier, og hos normale mennesker kan man påvise antistoffer mod common antigen i blodet. Under infektion stiger titeren. I løbet af de sidste tre år har man ved genteknologiske metoder og på anden vis vist, at dette antigen dels spiller en central rolle i forbindelse med fundamentale cellulære assemblingsprocesser og dels er i stand til at udløse autoimmune arthritiser (leddegigt) i forsøgsdyr.

Seniorstipendiat Peter Hindersson i samarbejde med Jette Bangsborg og Niels Høiby arbejder nu med en videreudforskning af common antigen's forekomst, struktur, betydning hos bakterier og betydning i patofysiologiske processer, især gigt.

1.2 *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa forårsager kronisk lungeinfektion hos cystisk fibrose patienter, og dette er et centralt område for bakteriologisk afdelings forskning. Niels Høiby undersøger i samarbejde med stipendiat Svend Stenvang Pedersen og l. reservelæge Frank Espersen betydningen af den mucoide substans fra *Pseudomonas aeruginosa* (polysaccharid alginat). Dette sker ved kemisk karakterisering af renfremstillet alginat, ved immuniseringsforsøg hos kaniner, ved undersøgelser på en rottemodel for den kroniske *Pseudomonas* infektion, som er udarbejdet, og ved hjælp af ELISA-teknik, hvor der er udarbejdet immunglobulin-klasse og -subklasse specifikke varianter. Herved undersøges antistofsvaret transverselt og longitudinelt hos patienter og forsøgsdyr. Sammen med gæsteforsker Geoffrey Shand og stipendiaterne Svend Stenvang Pedersen, Anders Fomsgaard og Bente Ojeniyi undersøges antigenstrukturen af cellevæggen hos *Pseudomonas aeruginosa* og ligeledes kemisk og immunkemisk undersøges sammensætningen af lipopolysaccharid (LPS) fra *Pseudomonas aeruginosa*, der viser normal (monoagglutinerabel) eller abnorm (polyagglutinerabel) reaktion i serologiske undersøgelser. De polyagglutinerable stammer er karakteristisk hos cystisk fibrose patienter. Samtidig undersøges antistofsvaret imod disse antigener. Endelig undersøges forskellige gængse og nye epidemiologiske typemetoder over *Pseudomonas aeruginosa*; dette sker i samarbejde med professor Gerd Döring, Tübingen, Vesttyskland og ass. professor Joseph E. Lam, Guelph, Cana-

da. Sammen med stud.med. Gitte Kronborg er udarbejdet en metode til påvisning af LPS og andre antigener i immunkomplekser v.h.a. immunoblotting teknikker. Denne metode anvendes nu til undersøgelse af immunkomplekser i sputum fra cystisk fibrose patienter. De mucoide *Pseudomonas aeruginosa* stammer forekommer i lungerne fra cystisk fibrose patienter som mikrokolonier omgivet af den mucoide substans. Det gør bakterierne overordentlig modstandsdygtige overfor legemets forsvarsmekanismer og overfor effektiv antibiotikabehandling. Det har vist sig, at dette nok er et eksempel på biofilmdannende bakterier. Ude i naturen forekommer bakterier hovedsagelig som biofilm på diverse overflader omkapslet af store mængder af polysaccharid, som beskytter dem effektivt mod omgivelserne. Dette synes også at være en evne, som bakterierne benytter sig af ved kroniske infektioner, dels hos cystisk fibrose patienter, og dels formentlig også ved infektioner omkring fremmedlegemer, som katetre og proteser. Sammen med forskningsleder Arsalan Kharazmi og reservelægerne Birgit Giwerzman og Elsebeth Tvenstrup Jensen (fra 1.2.89 er begge stipendiat), og i samarbejde med dr. Peter Lambert, Birmingham England og med professor J. W. Costerton, Calgary, Canada, undersøges nu *Pseudomonas aeruginosa* i biofilm og fritsvømmende. Interaktionen af de to forskellige vækstformer med beta-lactam antibiotika og med neutrofile granulocytter undersøges nærmere for at kunne beskrive, hvilke resistensmekanismer overfor legemets forsvarsforanstaltninger og overfor antibiotika, som bakterier i biofilm kan benytte sig af.

1.3 *Yersinia enterocolitica*

Sammen med stipendiat Anders Pærregaard og l. reservelæge Frank Espersen undersøges *Yersinia enterocolitica*'s antigenstruktur og antistofsvar herimod hos patienter med *Yersinia* infektioner. Desuden undersøges *Yersinia enterocolitica* stammers evne til adhæsion til tarmepithelceller.

1.4 *Legionella*

Legionellabakterier er årsag til den voldsomme og ofte dødeligt forløbende infektion Legionærsyge, benævnt efter den første beskrevne epidemiske ofre i 1976. Diagnosen og bekæmpelsen af denne sygdom, der foruden en alvorlig lungebetændelse også kan medføre svigt af andre organsystemer, volder stadig problemer grundet iboende egenskaber hos *Legionella*-arterne, bl.a. intracellulær forekomst (monocytter, makrofager) under infektion og specielle vækstkrav på laboratoriemidler.

Vi har koncentreret os om studiet af antigener fra *L. pneumophila* og *L. micdadei*, de to vigtigste patogener indenfor Legionellaslægten, med anvendelse af krydset immunoelektroforese, Western blotting og genteknologi i bredere forstand.

Følgende delprojekter er under udførelse:

1.4.1 Sekvensering af genet for *Legionella* common antigen med henblik på etablering af en diagnostisk ELISA-test (syntetiske peptider baseret på *Legionella* (genus-) – specifikke regioner) for Legionellose (Jette Bangsborg i samarbejde med Peter Hindersson og Niels Høiby).

1.4.2 Etablering af praktisk brug af isolerede arts-hhv. genusspecifikke DNA-prober, diagnostisk såvel som klassifikationsmæssigt (Jette Bangsborg i samarbejde med Peter Hindersson, Niels Høiby og Department of Microbiology & Immunology, University of Michigan).

1.4.3 Evaluering af udarbejdet flagel-ELISA-test for *Legionella*-antistoffer (Jette Bangsborg i samarbejde med Geoffrey Shand, Klinisk-mikrobiologisk afdeling på Rigshospitalet, Klaus Hansen, Borrelialaboratoriet, Statens Seruminstitut).

1.4.4 Isolering af genet for *L.pneumophila* alanin-aminopeptidase, en tilsyneladende vigtig virulensfaktor i forbindelse med Legionærsygens lungeforandringer (Jette Bangsborg i samarbejde med Catherine Rechnitzer, Klinisk-mikrobiologisk afdeling på Rigshospitalet).

1.5 Nyretoksicitet og farmakokinetik ved kontinuerlig i.v. infusion af aminoglykosider

Med henblik på at undersøge, om kontinuerlig i.v. infusion af aminoglykosider til nyfødte børn er mere nyretoksisk end intermitterende indgift, bestemmes den fraktionerede udskillelse af fraktioneret Na beta₂-mikroglobulin og enzymerne AAP og NAG i børnenes urin. Ligeledes undersøges aminoglykosidernes farmakokinetik (Hanne Colding i samarbejde med Neonatalafdelingen, Rigshospitalet).

2. Klinisk virologisk afdeling:

Epidemiologiske undersøgelser vedrørende optræden af virusbetingede luftvejsinfektioner hos mindre børn følges fortsat i vinterhalvåret. Sekretprøver anvendes til at vurdere nyere hurtigmetoder til diagnostik af influenza- og Respiratorisk- Syncytial-virus infektioner. Western-Blot metoden anvendes til at studere forskellige antistoffers reaktioner over for specifikke RSV-proteiner. Chemoluminiscens-metoder anvendes til at udvikle nye følsomme diagnostiske metoder.

2.1 Hurtigdiagnostik af virusbetingede akutte luftvejsinfektioner ved hjælp af immunofluorescens-antistofteknik såvel hos indlagte børn som hos patienter i almen praksis. Denne undersøgelse er foreløbigt afsluttet og er for nyligt publiceret (Allan Hornsleth i samarbejde med børneafdelinger på hospitaler i København og på Sjælland).

2.2 Anvendelse af såkaldt forstærket chemoluminiscens – registreret på fotografisk film – til påvisning af rotavirus og RS-virus. Denne undersøgelse er afsluttet og publiceret for nyligt (Allan Hornsleth i samarbejde med Maryanne Gundestrup og Kim Aaen, I.M.M.).

2.3 Påvisning af RSV i prøvemateriale fra patienter ved hjælp af Chemoluminiscens-ELISA. Ved anvendelse af biotinylerede antistoffer og peroxydasmærkede virusantigener samt af forstærket chemoluminiscens registreret fotoelektrisk i et LKB-luminometer udvikles nye følsomme metoder til direkte påvisning af RSV (Allan Hornsleth).

2.4 Registrering af subtype-specifikke antistofsvær over for RSV hos mindre børn ved hjælp af Western-Blot metoden. Under anvendelse af oprenset virusantigen, slab-gel-elektroforese og immunoblotting-procedurer, kan IgG-subklasse antistoffer over for forskellige RSV-proteiner vurderes i blodprøver fra mindre børn med primære RSV-infektioner (Allan Hornsleth i samarbejde med Marek Jankowski, National Institute of Hygiene, Warszawa).

3. Biokemisk virologisk afdeling:

3.1 Projekt – Mæslingevirus

Projektets hovedformål er at undersøge persisterende virusinfektioner med mæslingevirus. Persisterende virusinfektioner er karakteriseret ved, at virus efter en primærinfektion formår at forblive permanent i en celle eller en organisme uden at destruere denne, men med eventuelle celleforandringer til følge. Celleforandringerne kan medføre, at organismen med sit immunforsvar udrydder de inficerede celler, med velkendte sygdomme til følge. Disse sygdomme er ofte lokaliseret til centralnervesystemet og kan være mange år om at udvikle sig. 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 af en akut mæslingeinfektion kan der ligeledes opstå 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 til stede. 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 lektioners binding til celle- og virusproteiner. Desuden gøres der forsøg på at fremstille monoclonale antistoffer til at karakterisere de forskellige proteiner. Endelig undersøger vi den biologiske aktivitet og binding til receptor af forskellige syntetiske peptider, som repræsenterer små dele af mæslingevirus hæmagglutinin, og der fremstilles antistoffer herimod ved hjælp af immunstimulerende komplekser (Ib Rode Pedersen i samarbejde med læge Ida Schiødt, lic.scient. Thorkild Bøg-Hansen og cand.scient. Peter Heegaard, Proteinlaboratoriet, Københavns Universitet og dr.pharm. Kristian Dalsgård, Statens veterinære Serumlaboratorium, Lindholm).

3.2.2 Med dyrlæge Merete Blixenkrone Møller, Virologisk afd., Den kongelige Veterinær- og Landbohøjskole har vi et samarbejde omkring serologiske metoder til undersøgelse af hundesygevirusinfektioner og vaccination mod hundesyge. Hundesygevirus er nært beslægtet med mæslingevirus og kan derfor benyttes i infektionsmodeller vedrørende infektioner i centralnervesystemet (Ib Rode Pedersen).

3.3 Mæslingevirusvaccinationer og -infektioner

3.3.1 I samarbejde med overlæge C. H. Mordhorst, ornithoseafd., Statens Seruminstitut, undersøges mæslingevaccinerede grønlændere, med henblik på at bedømme effektivitet af den vaccination, der blev indledt for 20 år siden (Ib Rode Pedersen).

3.3.2 I samarbejde med overlæge Mordhorst og med dr.med. Peter Aaby, Institut for Etnologi og Antropologi, Københavns Universitet, undersøges mæslinge-

antistoffer hos børn fra Guinea-Bissau igen med henblik på at bedømme den udførte mæslingevaccination, og for at undersøge epidemiologiske forhold vedrørende mæslinger, som medfører en høj dødelighed i Ulande (Ib Rode Pedersen).

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.

Ved anvendelse af immunelektronmikroskopi er det lykkedes at karakterisere den intracellulære lokalisation af glycoproteinerne. Interaktionen mellem viruskomponenterne og cytoskeletstrukturer, specielt mikrotubuli, studeres fortsat ved anvendelse af metoder til simultanfarvning af op til tre forskellige antigene strukturer.

Identifikation af nye HSV glycoproteiner foretages ved konstruktion af ekspressionsvektorer indeholdende potentielle HSV glycoproteingener (Bodil Norrild i samarbejde med Morten Nielsen og Lone Bastholm, Patologisk-anatomisk Institut).

3.5 Analyse af human papillomavirus (HPV) og disses relation til udvikling af cervix cancer

HPV typebestemmes 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. Laboratoriet har specialiseret sig i en række metoder til påvisning af HPV i forskellige typer af patientprøver. En detaljeret analyse af HPV genprodukterne 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, I.M.M.).

4. Infektionsimmunologi og immunpatologi:

4.1 Samspeilet mellem virus og den inficerede værtsorganisme

Projektets formål er at belyse de immunologiske mekanismer, der træder i funktion i forbindelse med virusinfektioner. De mulige resultater af interaktionen mellem den indtrængende mikroorganisme og værtens immunapparat udgør et bredt spektrum. I de heldigste tilfælde giver infektionen ikke kliniske symptomer af betydning, men efterlader organismen med en solid og varig immunitet. I den modsatte ende af spektret kommer immunsvaret for sent til at forhindre massiv, virusbetinget vævsskade, og i atter andre tilfælde giver infektionen anledning til immunologisk

paralyse – immunsuppression, eller det rejste immunsvaret per se forårsager patologiske tilstande hos værten – immunpatologi. Udfaldet afhænger af en lang række af faktorer såvel hos mikroorganismen som hos værten. Ikke mindst det T-celle-medierede immunsvaret – dets initiering og dets biologiske betydning, samt de forhold, der bestemmer kvaliteten af svaret – er emnet for vore undersøgelser.

I en dyremodel (mus) er det lykkedes os at finde gener såvel inden for som uden for det vigtigste vævstypeantigen kompleks (MHC), der overindflydelse på udfaldet af infektionen. Disse gener har også en klar indflydelse på veldefinerede T-celle funktioner (direkte cytotoxicitet og inflammationsfremkaldelse), hvis styrke er direkte korreleret til organismens evne til at eliminere virus. Antallet af gener, deres arvegang, lokalisering og funktion søges afklaret (delprojekt 1). Endvidere er de opløselige mediatorer (interleukiner, interferoner m.v.), der ligger bag det immunologiske svar, genstand for et planlagt projekt, hvortil der i øjeblikket etableres relevante målesystemer (delprojekt 2). Endelig studeres den patofysiologiske effekt af de T-celle funktioner, der er virksomme ved virus-inducerede immunbetingede vævsskader centralnervesystemet (delprojekt 3) (Allan Randrup Thomsen og Ole Marker i samarbejde med Kurt Berg, I.M.M. (delprojekt 2), og Niels Diemer, Neuropatologisk Institut (delprojekt 3)).

4.2 Interferon-systemet

Som bekendt udøver interferon (IFN) 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 de seneste år fremkommet eksempler på, at IFN-systemet med held kan anvendes i behandlingen af flere typer cancerlidelser (fx hårcelle leukæmie, Kaposi-sarcom, etc.).

For nærmere at kunne kvantitere Hu-IFN-alfa-systemet er der udviklet en serie nye, meget følsomme Biotin/Avidin-ELISA (Tim Schyberg, Morten Bagge Hansen, Kurt Berg), der tillader bestemmelse af yderst små mængder IFN. Endvidere er der udviklet en ny biologisk metode til bestemmelse af interferon (via MTT – se senere). Disse resultater danner baggrund for en ny, ekstremt følsom metode til bestemmelse af autoantistoffer vs interferoner, generelt (Morten Bagge Hansen, Kurt Berg). Endvidere er nye ELISA til bestemmelse af immun-interferon under udvikling (Tim Schyberg, Morten Bagge Hansen, Kurt Berg). Flere grupper cancerpatienter er fundet i besiddelse af autoantistoffer mod interferon. Endvidere arbejdes der med flere in vitro systemer til semimic-

ro-produktion af interferoner fra patienter (AIDS/cancer-patienter), der har vist sig at have en prognostisk værdi, idet nedsat in vitro IFN-produktion nu kan korreleres til nedsat immunstatus, funktionsmæssigt (AIDS projekt/cancer projekt) (Merete Hørding, Viggo Faber, Erik Hippe, B. Rasmussen, Kurt Berg).

Desuden undersøges, om kombinations-terapi (fx IFN + ATZ etc.) vil være mere formålstjenligt set ud fra in vitro forsøg.

Interferons indvirkning på cancerceller i forbindelse med TNF (Tumor Necrosis Factor) samt andre lymphotoxiner er under afprøvning, idet det har vist sig, at TNF's cytotoxiske effekt ligeledes kan potentières af interferon (Kristian Ross Pedersen, Morten Bagge Hansen, Kurt Berg). Nærværende projekt omhandler således en ny, generel biologisk metode til »kvantitative« målinger af et cellulært enzym-system.

Metoden har allerede vist sig anvendelig i talrige biologiske problemstillinger, hvad enten der er tale om virale »beskadigelser«, celle-væksthæmmende/toxiske stoffer eller vækststimulerende stoffer. Princippet indebærer anvendelse af det cellulære dehydrogenase-system, der af andre er påvist at være nært knyttet til en celleds metaboliske tilstand; denne enzym-aktivitet kan måles efter tilsætning af et kunstigt substrat, MTT, der omdannes til et farvet produkt: Levende celler vil have et højt enzym-niveau i modsætning til beskadigede/døde. Systemet egner sig fortrinligt til meget præcise kvantiteringer af virus, bakterier, clamydier m.v. samt til kvantitering/screening for antistoffer mod virus via neutralisations-reaktioner samt til screening af toxicitet. Da mange immunologiske tests (fx måling af MLR-reaktioner, IL-1/-2, stimulations-test m.v.) involverer måling af stimulation af specifikke target celler, vil denne proliferation ligeledes kunne måles meget bekvemt og billigt i ELISA-scannere og således erstatte den klassiske (radioaktive) thymidininkorporation. Tilsvarende gælder for vækstfaktorer. Metoden forventes derfor at finde bred anvendelse i den basale/anvendte forskning. Samme princip er ligeledes anvendt til en ny metodologi til virus-titreringer – generelt – samt til måling af interferoner. Disse metoder har muliggjort måling af en interferon-blocker i AIDS-relaterede patienter samt i andre grupper af cancerpatienter (Morten Bagge Hansen, Kurt Berg). Endvidere vil der blive gjort indledende studier af en murin AIDS-model (»MAIDS«) sammen med prof. Pitha og prof. Morse, USA (Allan Randrup Thomsen, Ole Marker, Morten Bagge Hansen, Kurt Berg).

4.3 Autoimmunitet

- 1) Undersøgelse af celledspecificitet af hypofysereaktive sera fra patienter med Graves' disease.
- 2) Screening af sera fra patienter med thyroidea autoimmune sygdomme for autoantistoffer mod hypofyseceller.

3) Undersøgelse af pancreas og hypofysehormoners tilstedeværelse/produktion i hjernen (dyremodel).

De nævnte projekter tager sigte på at bidrage til forståelsen af basale fænomener ved sygdomme af autoimmun natur. Disse sygdomme (dissemineret sclerose, Graves' disease m.fl.) er karakteriserede ved, at immunsystemet reagerer mod organismens egne væv eller komponenter (f.eks. hormoner). En hel del af de patienter, som lider af de ovennævnte to sygdomme, viser sig at have serumantistoffer rettede imod specifikke celler i hypofysen. For at undersøge den nærmere betydning af dette fænomen er det af vigtighed at nå såvel til en bestemmelse af specificiteten af de reaktive hypofysesubstanter (hormoner?) som til et overblik over de patientgrupper, hvor sådanne antistoffer forekommer. Sammenhæng mellem karakteristisk sygdom og forekomst af specifikke autoantistoffer burde kunne bidrage til betydningsfuld indsigt i patogenesen, diagnosen, behandlingen og evt. forebyggelsen af autoimmune sygdomme (Bente Langvad Hansen i samarbejde med Lazlo Hegedüs, Gentofte Amts Sygehus, Georg Nørgaard Hansen, Institut for Cellebiologi og Anatomi, Charlotte Vogel, Lab. for molekyler Endokrinologi, Rigshospitalet, Per Nobert Jørgensen, Novo).

4.4 Allergi

Indavl avl af marsvinestammerne IMM/S 209 og 740 og IMM/R 201 og 203 med henholdsvis højt og lavt niveau af astmatisk respons ved inhalation af ovalbumin er videreført. De avlede marsvin har været anvendt i nedenfor anførte projekter.

4.5 Immungenetiske undersøgelser af astma-egenskaben hos indavlede marsvin

Projektet, der er beskrevet i universitetets årbøger 1985-87, er afsluttet i år. Den statistiske behandling af resultaterne og sammenskrivning til offentliggørelse pågår (Lise Lundberg i samarbejde med J. V. Spärck, Statens Seruminstitut).

4.6 Karakterisering af lymfocytreaktivitet hos to marsvinestammer indavlede for høj eller lav respiratorisk anafylaktisk følsomhed

Projektet, der er udførligere beskrevet i universitetets årbøger 1986-87, er afsluttet i år. Forsøgene har afsløret forskelle mellem »høj-« og »lav-astma« marsvinestammerne i T-lymfocyt-reaktiviteten i de tracheo-broncheale lymfeknuder. Forsøgene indikerer tilstedeværelsen af suppressor-celler i disse lymfeknuder hos de to stammer, med størst aktivitet hos marsvinene fra »lav-astma« stammen, der ligger på samme niveau som målt hos udavlede marsvin. Resultaterne er foreløbig offentliggjort i cand.scient. J. V. Petersens specialerapport i marts 1988 (Lise Lundberg i samarbejde med K. Hasløv, J. V. Petersen, Statens Seruminstitut).

4.7 Indavlede marsvinestammers reaktivitet over for oprensede enkelt-antigener fra *Myc. Tub.*

Forsøgene er udført med henblik på at afsløre en eventuel korrelation mellem immunresponsen og vævstypen. Der er vist tydelige forskelle i reaktionsmønstret hos 7 testede, indavlede marsvinestammer med hensyn til evnen til at give hudreaktion hos dyr sensibiliseret med dræbte *Myc. Tub.* i olie (Lise Lundberg i samarbejde med K. Hasløv, Statens Seruminstitut).

4.8 Undersøgelser af basale biologiske forskelle mellem indavlede marsvinestammer

Projektet, beskrevet i Universitetets Årbog 1987, er fortsat. Den uens udvikling af ensinofili i marsvinestammerne er grundigt undersøgt hos såvel normale som immuniserede marsvin samt hos F1 og back-cross hybrider mellem de to »høj-astma« marsvinestammer. Resultaterne er under sammenskrivning (Lise Lundberg i samarbejde med J. V. Spärck, Statens Seruminstitut, D. Sompolsky, I.M.M., M. Ploug, (specialestuderende)).

4.9 Forskelle i basofili-stimulationen hos de to »høj-astma« marsvinestammer

Der er ligeledes marsvinestammerne imellem fundet store variationer i blodets indhold af basofile leukocytter, når dyrene udsættes for gentagne antigen-provokationer. Resultaterne er under sammenskrivning til offentliggørelse, og yderligere forsøg pågår (se Poul Faarup, Patologisk-anatomisk Institut) (Lise Lundberg i samarbejde med D. Sompolsky, I.M.M., P. Faarup, Patologisk-anatomisk Institut, T. Katzenstein (stud.med.), M. Ploug (specialestuderende)).

4.10 Patogenesen af allergiske øjenlidelser, specielt med henblik på den immunologiske og arvelige prædisposition

Projektet er beskrevet udførligt i Universitetets Årbog 1987. Artiklen »Immunologically induced purulent anterior segment inflammation of the guinea pig eye« er indsendt til offentliggørelse. Projektet er fortsat (se J. U. Prause, Øjenpatologisk Institut) (Lise Lundberg i samarbejde med D. Sompolsky, I.M.M., J. U. Prause, Øjenpatologisk Institut, T. Katzenstein, (stud.med.)).

4.11 Eksperimentel paratuberkulose

Projektet, beskrevet udførligt i Universitetets Årbog 1987, er afsluttet og under sammenskrivning til offentliggørelse (Lise Lundberg i samarbejde med O. Aalund, Den kgl. Veterinær- og Landbohøjskole, D. Sompolsky, I.M.M.).

4.12 Sammenligning af tre former for immunterapi givet til marsvin med allergisk type-I reaktion

Projektet er beskrevet udførligt i Universitetets Årbog 1986-87. De kliniske resultater er antaget til offentliggørelse.

liggørelse. De resterende forsøgsresultater er under bearbejdning til offentliggørelse (Lise Lundberg i samarbejde med L. K. Poulsen (kandidatstipendiat), B. Weeke, Rigshospitalet, I. Søndergaard, Den kgl. Veterinær- og Landbohøjskole, J. Genner, I.M.M.).

5. Parasitologisk afdeling

5.1.1 *Pneumocystis carinii*

Fortsat forsøg på dyrkning af *Pneumocystis carinii* in vitro. Fortsat undersøgelse af pneumocysternes antigene struktur.

5.1.2 EM undersøgelse af *Pneumocystis carinii* i rottelunger (O. P. Settnes i samarbejde med Morten Nielsen, Patologisk-anatomisk Institut, Københavns Universitet).

5.1.3 Patologiske og biokemiske undersøgelser af *Pneumocystis carinii*-inficerede rottelunger (O. P. Settnes i samarbejde med Jørgen Genner).

5.1.4 Overlevelseshorsøg i rotter med steroid-induceret *Pneumocystis carinii* pneumoni (O. P. Settnes i samarbejde med Jørgen Genner).

5.2 Interaktion mellem det humane immunsystem og malaria parasitter

5.3 Interaktion mellem det humane immunsystem og leishmania parasitter

Ved at undersøge, hvorledes hvide blodlegemer fra personer, der lever i områder med malaria og leishmaniasis, påvirkes af stoffer oprenset fra malaria og leishmania parasitter, tilsigtes det at opnå en bedre forståelse af, hvorledes mennesket opnår immunitet mod malaria og leishmaniasis. Denne viden har betydning for udvikling af vacciner mod disse sygdomme, der rammer mere end 100 millioner mennesker om året på verdensplan (Thor Théander i samarbejde med forskere på Rigshospitalet og Statens seruminstitut samt Lars Hviid, Anne Lund Sørensen og O. P. Settnes, I.M.M.).

Gæster og rejser:

Professor, dr.med.vet., Ph. D David Sompolsky, Tel Aviv, Israel, har været gæsteforsker hos Lise Lundberg fra 1/9-86 til 12/10-88

Professor Marek Jankowski fra National Institute of Hygiene, Warszawa, har i 3 mdr. arbejdet hos Allan Hornsleth med studier over antistofforsvar over for forskellige RSV-proteiner.

Thor Théander har i maj-juni og november-december opholdt sig i Sudan for indsamling af blodprøver. Har i september forelagt poster ved XIIth International Congress for Tropical Medicine end Malaria, Amsterdam.

Allan Randrup Thomsen var i juni inviteret foredragsholder ved »Cellular Mechanisms in Infection and Immunity«, Helsingør. Besøgte i december sammen med Ole Marker National Institute for Medical Research, Mill Hill, og Department of Experimental Immunology, The Wellcome Research Laboratories, England.

Allan Hornsleth har udført rådgivende arbejde (som WHO-konsulent) for det cypriotiske Sundhedsministerium vedrørende planlægning af virusdiagnostiske laboratorier på Cypern.

Kurt Berg deltog 11.-24. november i et internationalt interferon møde i Kyoto, Japan.

Ib Rode Pedersen deltog i »Genetics and Pathogenicity of Negative Strains Viruses« i Dinard, Frankrig, 18.-23. september.

Publikationer:

Colding, H., Schouenborg, P.: Mikrobiologi for klinikere. København, Århus, Odense 1988, 120 s.

Goldstein, K., Colding, H., Andersen, E.G.: Stability of ampicillin, piperacillin, cefotaxime, netilmicin and amikacin in an L-amino acid solution prepared for total parenteral nutrition of newborn infants. Acta Path. Microbiol. Scand 96, s. 329-32, Stockholm 1988.

Hansen, B.L., Thomsen, A.R., Marker, O.: Pensum-beskrivelser i Immunologi. København 1987, 23 s.

Hansen, G.N., Hansen, B.L., Scharrer, B.: Diversity of prolactin systems in the insect *Leucophaea maderae*: Use of antiserum polyclonality for immunocytochemical detection of neuropeptide heterogeneity. Cell Tissue Res. 252, s. 557-63, Berlin, Heidelberg 1988.

Hofmann, B., Nielsen, P.B., Ødum, N., Gerstoft, J., Platz, P., Ryder, L.P., Poulsen, A., Mathiesen, L., Norrild, B., et al.: Humoral and Cellular Responses to *Pneumocystis carinii*, CMV, and Herpes simplex in Patients with AIDS and in Controls. Scand. J. Infect. Dis. 20, s. 389-94, 1988.

-, Nielsen, P.B., Ødum, N., Gerstoft, J., Platz, P., Ryder, L.P., Poulsen, A., Mathiesen, L., Norrild, B., et al.: Humoral and cellular responses to *pneumocystis carinii*, CMV, and herpes simplex in patients with AIDS and in controls. Scand. J. Infect. Dis. 20, s. 389-94, Stockholm 1988.

Hornsleth, A., Friis, B., Ursin-Knudsen, F., Krasilnikof, P.: Hurtigdiagnostik af virusbetingede akutte luftvejsinfektioner. Ugeskrift for Læger Vol. 150, nr. 21, s. 1274-77, København 1988.

Hornsleth, A., Aaen, K., Gundestrup, M.: Detection of respiratory syncytial virus and rotavirus by enhanced chemiluminescence enzymelinked immunosorbent assay. J. Clinical Microbiology Vol. 26, Nr. 4, s. 630-35, New York 1988.

-, Hoffmann, S., Backer, P.: Hurtig diagnostik af akutte luftvejsinfektioner i almen praksis. Ugeskrift

- for læger Vol. 150, nr. 21, s. 1271-74, København 1988.
- Hørding, U., Sebbelov, A., Norrild, B.: Papillomavirus betydning for udvikling af cancer – årsag eller marker? *Nordisk Medicin* 4, s. 132-34, 137, Helsingborg 1988.
- Meiland, H.T., Hebjørn, S., Andersen, S., Møller-Larsson, A.M., Norrild, B.: Herpes Simplex Virus IgA in Pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand* 67, s. 3-9, Umeå, Sverige 1988.
- Pedersen, I.R.: Immunoblotting for the study of measles and other viral infections. *Handbook of Immunoblotting of Proteins*, Vol. II, O. J. Bjerrum, N. H. H. Heegaard (eds), s. 105-16, Boca Raton, FL, USA 1988.
- Thomsen, A.R., Marker, O.: The complementary roles of cellular and humoral immunity in resistance to re-infection with LCM virus. *Immunology* 65, s. 9-15, Oxford 1988.
- Ost, P. *Settnes*

Hygiejne, almen medicin og socialmedicin

1. Hygiejnisk Institut

Historie:

Der har nu i en årrække været skrevet om store ændringer på Hygiejnisk Institut. Den foreløbige sidste akt udspilles nu, idet instituttet er indstillet til lukning – ikke med baggrund i en kvalitetsvurdering hverken med hensyn til forskningen eller undervisningen – men mere fordi det er et bekvemt lille institut at nedlægge »når der nu skal spares«. Dette til trods for at såvel lægeuddannelse som den samlede sundhedspolitik sætter fokus på og prioriterer det forebyggende islet endog meget højt. Det er således meget vanskeligt at få øje på en brugbar argumentation, alt imens man bl.a. opretholder 3 anatomiske, 3 fysiologiske og 3 biokemiske institutter under Det lægevidenskabelige Fakultet ved Københavns Universitet.

Så nogen må stå frem og tage ansvaret for en sådan lukning ikke bare formelt, men mere med hensyn til konsekvenserne for et manglende led i lægeuddannelsen på det forebyggende og sundhedsfremmende område som stort set ikke doceres andre steder i studiet, og som ellers vil komme til at stå meget centralt i kommende lægers virke.

In nomine dei – hvem har en forklaring?

Instituttets historie iøvrigt er beskrevet bl.a. i Årbog for 1985.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 4.

Professor: B. Holma.

Lektorer: F. Olsen, S. Thorén, O. Winding.

TAP: Antal årsværk: 5.

H. Andersen, B. Brøndsted, A-M. Olsson, L. Pryning, C. Seindahl, G. Steffensen, K. Wellejus.

Rengøring: E. Hansen, G. Seeberg.

Forskningsvirksomhed:

Hovedområderne for den kliniske og eksperimentelle forskning ved instituttet omfatter følgende:

- A Luftforurening pH's betydning for mucosas rheologi, asbestfibre fra bygningsmaterialer.
- B Hjerter- karsygdomme. »Delayed hypersensitivity« imod arterielle karvægsantigener ved forhøjet blodtryk.
- C Toksikologiske kombinationseffekter. Respirable metalpartiklers indvirkning på alveolære makrofager i enkelt-lag (monolayer).

D Iatrogene komplikationer. Utensiler. Implantater. Teknisk udstyr iøvrigt.

1. Respirationsvejsslímets beskyttende virkning overfor surgørende luftforurening

Studierne tager sigte på at udforske hvilke komponenter fra højmolekylære proteiner til småmolekylære buffertioner, der er mest ansvarlige for slímets evne til at beskytte underliggende væv mod angreb af surgørende luftforureninger. Det viser sig, at de højmolekylære proteiner har en særdeles god evne til at binde de surgørende H^+ ioner, på samme måde som det sker i mavesækken hvor slimlaget beskytter væggene mod mavesyreangreb.

Det er vist, at slímets viskositet øges, når H^+ ionerne bindes til de højmolekylære proteiner, og at denne effekt er afhængig af koncentrationen af proteiner samt af slímets surhedsgrad og koncentration af salte. Hos personer hvor slímets »surbindende« kapacitet er mættet, kan enhver kvantitet af surgørende luftforureninger trænge forbi slimbarrieren og udløse effekter fra omkringliggende væv, f.eks. sammentrækning af bronkier medførende større vanskelighed med at trække vejret. Denne type slim har nogle astmatikere. Disse udgør en risikogruppe, for hvilke man ikke kan finde en laveste koncentration af surgørende luftforureninger, som disse astmatikere ikke reagerer på.

Ved binding af H^+ ioner til proteinerne kobles disse sammen og slímets viskositet øges, d.v.s. slímet bliver mere trægt flydende. Dette bevirker, at slimtransporten som bl.a. renser luftvejene for støv og andre forureninger bliver forringet. Dette forøger de skadelige virkninger fra deponerede forureninger, bl.a. når disses opholdstid i luftvejene forlænges. Det fortykkede slimlag øger også luftvejsmodstanden – det bliver sværere at trække vejret. Endvidere forringes forsvaret mod infektioner i det fortykkede slim.

Tobaksrygere har et fortykket slimlag og forhøjet koncentration af proteiner og reagerer først og fremmest på surgørende forureninger ved, at slímets konsistens fortykkes, så slimtransporten forringes. Det fremmer ophobning af slim, og der udløses hoste og besvær med at trække vejret.

Ved ophør af eksposition for surgørende luftforureninger ophører de nævnte symptomer, så snart slímet er transporteret væk fra det berørte afsnit i luftvejene. Dette betyder, at effekterne forsvinder indenfor minutter til en halv time. Langtids, kontinuerlig eksposition for koncentrationer af surgørende luftforureninger, der overstiger slímets kapacitet til at binde H^+ ionerne, kan lede til øget vækst af normalt forekommende celler i først og fremmest bronkierne resulterende i kronisk bronchitis.

Da man kan bestemme slímets kapacitet til at binde H^+ ioner, og da man stort set kender volumina og transporttider for slímet kan det beregnes, at normale voksne personer kan eksponeres for 3000 ug SO_2/m^3

eller 300 ug H_2SO_4/m^3 hver halve time uden at få nogle symptomer, som beskrevet ovenfor (Bo Holma).

2. Teknikudvikling til studie af maligne celler med mikrokolorimetri

Der er blevet konstrueret en reaktionsampul til registrering i submicro- microwatt området af initiale energiforandringer ved komplementafhængige cytotoksiske reaktioner mod melanomceller med mikrokolorimeter. Konstruktionen muliggør studier af celler i monolager og i suspension. Næringsopløsning kan perfunderes kontinuerligt og en veldefineret, lille mængde cytotoxisk substans kan tilføres. Koncentrationsgradienter modvirkes ved hjælp af en vertikal omrøringsmekanisme. Arbejdet er blevet udført i samarbejde med Tumörimmunologiska afdelingen, Wallenberglaboratoriet ved Lunds Universitet (Sven Thorén).

3. Inhalationstoksikologi bestemt på lungemakrofager

I et flerårigt forskningsprojekt er der blevet udviklet tre nye testmetoder til undersøgelse af potentielt toksiske substanser i vort miljø. Disse testmetoder er alle af den såkaldte korttids-type. Disse tester er karakteriseret ved, at man inden for 1-2 dage kan få en opfattelse af, hvorvidt de undersøgte substanser er toksiske for mennesker eller ikke. Sådanne hurtige screening-tester er idag af stor betydning med tanke på de mange nye kemiske substanser, som kontinuerligt introduceres i vort miljø. Det er ikke realistisk at udføre en første vurdering på disse substanser ved hjælp af langt dyrere dyreforsøg, som det kræver måneder at gennemføre.

De tre testmetoder, som er blevet udviklet, er baseret på tre forskellige grund-teknikker: Elektronmikroskopi, image analyzing og mikrokolorimetri. Testmetoderne er udviklet således, at de enten kan udføres med kun den ene grundteknik eller ved hjælp af en kombination af disse. Dette for at kunne imødekomme de forskellige krav, som kan opstå i forbindelse med toksikologiske spørgsmål vedrørende forskellige substanser.

Metoderne er blevet anvendt til bestemmelse af respiratoriske partiklers toksiske effekter på lungemakrofager, men metoderne kan imidlertid også appliceres på andre cellesystemer, hvor man kan få cellerne i monolager. Endvidere er det muligt at undersøge toksikologiske substanser i væske-, gas eller partikulær form.

3.1 Den elektronmikroskopiske målemetode

Denne er tidligere blevet beskrevet og resultaterne er blevet publiceret. Se årbogen for 1983.

3.1.2 Image analyzing målemetoden

Et semiautomatisk image analyseringssystem er blevet konstrueret til bestemmelse af totalantallet celler

og antallet af viable celler i monolager. Begrebet toksicitet for en cellepopulation er blevet beskrevet og defineret i matematisk-statistiske termer. Endvidere er resultaterne fra forskellige procedurer til bestemmelse af totalantallet og levende celler blevet analyseret ifølge denne teori. Optimale måleprocedurer, målemetodens præcision og følsomhed er blevet bestemt. Den eksperimentelle fremgangsmåde er blevet analyseret og der er opstillet retningslinier til bestemmelse af dosis/respons sammenhængen. Disse teoretiske og eksperimentelle studier over metodens muligheder har ført frem til et dosis/respons studie. Metoden er også blevet illustreret i et sammenlignende studie mellem to viabilitetsmålemetoder (Sven Thorén, Bo Holma).

3.1.3.1 Den mikrokolorimetrisk målemetode

En måleprocedure med høj reproducerbarhed og følsomhed er blevet udarbejdet og testet på et mikrokolorimetriske instrument med måle-interval i mikrowatt-området. Det har derefter været muligt at skabe et ny måle-interval i submicro-microwatt området, hvilket muliggør en kontinuerlig registrering af den termiske effekt fra alveolære makrofager i monolager (Sven Thorén, Bo Holma).

3.1.3.2 Alveolære makrofager fra kaniner er blevet undersøgt i monolager og i suspension ved hjælp af mikrokolorimeter. Arbejdet har givet kriterierne for forsøgsbetingelserne ved toksikologiske testsystemer udført med mikrokolorimeter (Sven Thorén, Bo Holma).

3.1.3.3 Alveolære makrofager er blevet eksponeret for potentielt toksiske partikler og dosis/effekt sammenhængen er blevet studeret. I den forbindelse er toksicitets-index udledt fra image analyser studierne blevet anvendt (Sven Thorén, Bo Holma).

4. Iatrogene komplikationer

Iatrogen kommer af de to græske ord iatros = læge og gen = danne, d.v.s. som en følge af lægens indgreb eller behandling. Iatrogene komplikationer er således bl.a. de skader, der kan opstå ved anvendelse af 1) lægemidler og diagnostika: spec. infusions- og injektionsvæsker samt røntgenkontrast m.v. 2) utensilier: katetre, sprøjter, kanyler o.lign. 3) implantater: f.eks. øjenlinser til intrabulbær applikation og silicone brystproteser.

Fælles for de 3 nævnte områder er at alle hjælpe- og lægemidler er sterile, men de indeholder og afgiver fremmedlegemer (plast, glas, metaller, fibre, kemikalier m.m.) såvel til blodbanen som til det omgivne væv.

4.1 På denne baggrund fortsættes undersøgelser over øjenlinser og hjælpemidler ved øjenoperationer og de skader, de kan forvolde. Et samarbejde dels med

Øjenpatologisk Institut, J. U. Prause, dels med Rigshospitalets øjeafdeling, Prof. E. Gregersen (Ole Winding).

4.2 Endvidere fortsatte undersøgelsen over silicone partikler i humant mammavæv i et samarbejde med plastik kirurger på RH og Retspatologisk Institut, J. L. Thomsen (Ole Winding).

Undervisningsmateriale:

Bo Holma og Finn Olsen har arbejdet som redaktører og medforfattere til en ny lærebog i samarbejde med 40 andre forfattere fra de nordiske lande. Bogen får titlen: »Forebyggende Medicin Menneske – Miljø« og forventes trykt i februar måned 1989.

Kongresdeltagelse:

Bo Holma: Biology, Toxicology and Carcinogenesis of Respiratory Epithelium. Albuquerque, New Mexico, USA. Nov. 14-16. 1988.

Sven Thorén: Deltaget i 6th ISMAB Conference and International Symposia on Microcalorimetric Applications in Biology, 9.-12. september 1988, Schröcken, Østrig.

Gæsteforelæsninger efter invitation:

Bo Holma: For Chinese Medical Association, Beijing, Kina. Lovelace Inhalation Toxicology Research Institute. New Mexico, USA. Studiebesøg: Visiting Scholarship at Chinese Medical Association og University of Xian, Medical Faculty. Xian Kina. Lovelace Foundation Laboratories Albuquerque, USA. Wayne State University, School of Medicine. Dep. of Toxicology. Dep. of Occupational and Environmental Health. Detroit. USA. University of Michigan, Pulmonary Division, Ann Arbor, Mich. USA.

Kollegiale organer:

Ole Winding er indtrådt i styringsgruppen for fakultetets NMR-Center. O.W. er fortsat konsulent for WHO m.h.p. udarbejdelse af undervisningsmateriale og afholdelse af workshop's vedr. Basal Hospitals Hygiejne. O.W. er endvidere fortsat tilknyttet en af den amerikanske Pharmakopé Kommission og den canadiske Sundhedsstyrelse nedsatte arbejdsgruppe vedr. »partikel kontamination«.

Ole Winding

2. Institut for almen Medicin

Historie:

Institut for almen Medicin ved Københavns Universitet blev etableret 1973 i en af de gamle professorvilla-

er. Instituttets stab fra starten var professor og en halvdagssekretær. Undervisningen i almen medicin begyndte i efterårssemesteret 1974. Med en ny studieplans start pr. 1. september 1987 er faget almen medicin blevet opprioriteret som eksamensfag. Instituttets stab er i de forløbne år udvidet med en lektorstilling, et eksternt lektorat og to forskerstillinger (adjunkter). Lektorstillingen er 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 Central Forskningsenhed for almen Praksis haft til huse i instituttet. Der er tale om et fælles forskermiljø, men adskilt økonomi og administration. Pr. 01.02.84 er forskningsenheden overgået til Sygesikringen og Praktiserende Lægers Organisations regi. Forskningsenhedens stab udgøres af en forskningsleder, en videnskabelige medarbejder og to sekretærer, en edb-medarbejder samt fondslynnede 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, mag. art., med. videnskabsteori Peter Rossel.

Kandidatstipendiat: Lars Chr. Lassen.

Videnskabelige medarbejdere i øvrigt: Karen Vitting Andersen, Lene Koch, Kirsten Hjort Sørensen, Niels Hermann, Marie Gammeltoft.

TAP: Antal årsværk: 2,4 (incl. fondsaflynnede).

Bente Jacobsen, Monica Vesselbo, Anne-Grete Teisner, Jan Ulrich Jensen, Christina Toulstrup.

Central Forskningsenhed for almen Praksis:

Forskningsleder: Poul A. Pedersen.

Forskningslektor: Dorte Gannik.

Forskningsmedarbejdere i øvrigt: Jørn Heldrup, Niels de Fine Olivarius, Peter von Scholten, Jutta Ølgod.

TAP: Antal årsværk: 3,09 (incl. fondsaflynnede).

Lise Bergsøe, Birthe Vester-Andersen, Ann-Charlotte Brydholm, Willy Karlslund.

Videreuddannelsen i almen Medicin:

Kursusleder: Per Blicher-Hansen.

TAP: Antal årsværk: 0,6.

Monica Vesselbo.

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 til 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.
2. Helbredsphænomener.
3. Læge- patientrelationer.
4. Forebyggelse og tidlig intervention.
5. Universitetsundervisning m.v.

*1. Sundhedstjenesteforskning**1.1 Sygdomsopgørelse fra en almen praksis 1982-84*

Gennem 2 år registreredes samtlige kontakter til en almen praksis ved besøg, i konsultationen, per telefon og ved professionel korrespondance udefra. Ydelser kunne fordeles på kontaktveje, 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 capita ordning. Undersøgelsen omfatter registrering af aktiviteter i ca. 100 københavnske praksis i februar 1987, februar-marts 1988 og i november 1988. Tilsvarende oplysninger fra samme tidsperioder vil blive indhentet fra sygesikringsregisteret 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, Holland (NIVEL) og Central Forskningsenhed for almen Praksis. Finansiering fra Sygekassernes Helsefond, Lundbeck Fonden, Magda og Sv. Aage Friedrichs mindelegat og PLUU samt midler fra Det hollandske Sundhedsministerium

(Poul A. Pedersen, Paul 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 under 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. Familierne 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 fase er 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 risikotækning i fødselshjælpen på Jordemoderforeningens forlag (Undersøgelsen gennemføres af jordemødrene Jytte Møller og Susanne Houd samt psykolog Ulla Markussen, læge Helga Wolff og sociolog Dorte Gannik, Central Forskningsenhed for almen Praksis. Undersøgelsen finansieres af Storstrøms Amt, WHO og Statens lægevidenskabelige Forskningsråd).

1.5 Kvinder og ny forplantningsteknologi. En teoretisk og empirisk undersøgelse af IVF-teknikken – in vitro fertilisering

På baggrund af 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 kvindencentreret teknologivurdering af ny forplantningsteknologi.

Projektet er finansieret af Planlægningsrådet for

forskningen i forbindelse med folketingets særlige bevilling til fremme af kvindeforskningen i Danmark (Lene Koch).

1.6 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 er foretaget. Samarbejde mellem 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 in 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 interviewundersøgelser 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.

Sluttelig arbejder en særlig gruppe med klassifikationsproblemer i primær sundhedstjeneste. International Classification in Primary Care (ICPC) søges tilpasset de europæiske lande til brug i egnede samarbejdsprojekter.

Beskrivelsen af primær sundhedstjeneste i landene samt af dataindsamlingscentre forventes publiceret i løbet af vinteren 88/89. Undersøgelsen af henvisningsmønstre og årsager hertil starter i alle landene i vinteren 88/89.

1.8 Perinatal dødelighed blandt børn født i Danmark 1985-1987 fordelt efter hovedgruppe af dødsårsag

Formål: Beskrivelse og analyse af årsagerne til perinatal død i Danmark.

Materiale og metoder: Undersøgelsen baseres på data i Det medicinske fødselsregister om alle fødsler i Danmark fra 1985-87. Oplysningerne stammer fra fødselsanmeldelser og dødsattester. Dødsårsagerne er

klassificeret efter ICD's 8. revision og omsat til en forkortet liste af dødsårsager i perinatalperioden baseret på principper publiceret af Hey, Lloyd og Wiggles Worth.

Projektansvarlig: Finn Børllum Kristensen.

Projektets status: Igangværende.

1.9 Forskningsetik

Formål: En undersøgelse af det videnskabsetiske komitésystem, dets effekt og medlemmernes holdninger til videnskabsetiske dilemmaer.

Metode: Spørgeskemaer til og interviews af komitémedlemmer.

Projektets status: Igangværende (Niels Hermann).

1.10 Tværgående analyse af forebyggende helbredsundersøgelser i graviditeten – Evaluering og hypoteseudvikling med henblik på forbedret indhold, samordning og forsøgsvirksomhed

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. Projektet er i databehandlingsfasen (Karen Vitting Andersen, Finn Børllum Kristensen, Anne-Marie Nybo Andersen, Vibeke Weirum Knudsen, Hanne Kjærgaard Nielsen, Niels Hermann).

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 × 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 led i et internordisk samarbejde er blevet gennemført en postomdelt enqueteundersøgelse af lægers revirer (territorier) i den primære sundhedstjeneste. Undersøgelsen har til formål at belyse revirkonflikterne i den primære sundhedssektor og give rekommandationer med hensyn til løsning af disse konflikter (Stipendiat, læge Niels de Fine Olivarius, professor Paul

Backer, Institut for almen Medicin, København, og forskerassistent Leif Berggren, Nordiska Hälsovårdshögskolan, Göteborg m.fl.).

1.14 En epidemiologisk undersøgelse af gruppe 2 sikrede i Danmark

I samarbejde med Sygesikringens forhandlingsudvalg gennemføres en epidemiologisk undersøgelse af gruppe 2 sikrede i Danmark. Den historiske udvikling vil blive belyst, ligesom ydelsesdata for året 1986 vil blive forarbejdet og til en vis grad samkørt med andre registre for at få indtryk af de gruppe 2 sikres ydelsesmønstre, generelle morbiditet og mortalitet (Stipendiat, læge Niels de Fine Olivarius, vicekontorchef, cand. polit. Frank Ingemann Jensen, Dorte Gannik, Poul A. Pedersen).

1.15 Sundhedstjenesteforskning vedrørende børn i et københavnsk lokalområde

Undersøgelsen omfatter en undersøgelse af børnefamiliens levevilkår i Københavns Kommune, 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 Lundbeckfonden (Mia Fischerman).

1.16 Arbejdsprocessen i almen praksis

Der er i dag stort behov for kendskab til almen praksis' arbejdsopgaver og den måde, hvorpå de løses i den eksisterende primære sundhedstjeneste. Undersøgelsens formål er derfor en analyse af arbejdsprocessen i almen praksis. Undersøgelsen udføres i samarbejde 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 flere sammenhængende delprojekter:

1.16.1 En epidemiologisk undersøgelse af kontaktforløb over 3 måneder i almen praksis

En tilfældig stikprøve på 100 almene lægepraksis i København blev udtaget. 54 praksis med ca. 77.000 voksne gruppe 1 patienter meldte sig. 1/30 af deres patienter svarende til 2600, blev udvalgt og fulgt gennem 3 måneder. Disse personer havde i alt 2800 kontakter, der fordelte sig således, at 1/2 af personerne havde 0 kontakter, 1/4 havde 1 kontakt, 1/4 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, lægens 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 udfyldt et nyt skema.

Resultaterne beskrives i en række artikler, som er antaget til publikation i 1989.

1.16.2 Kontaktforløb belyst intensivt sociologisk

Denne undersøgelse supplerer den ovenfor stående undersøgelse, idet den inddrager patientens sygdomsforståelse og forventninger til lægen, patientens reaktion efter konsultation samt lægens opfattelse af kontakten. Undersøgelsen giver derfor muligheder for at sammenholde patientens og lægens sygdomsforståelse og adfærd og kan dermed udbygge og fortolke patient-lægekommunikation. Endelig skal undersøgelsen vise, om kontaktforløb 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 Frederiksberg Amt. Rapporten fra den første praksis (pilotundersøgelse) foreligger i stencil. Rapporten fra den anden praksis er under udarbejdelse.

1.16.3 Kontaktforløb gennem 1 år i almen praksis

Som led i praksisundersøgelsens delprojekt vedrørende kontaktforløb for 6 lægepraksis i Københavns Amt registreres alle kontakter med 1/30 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 og afsluttende forløb og antallet per patient vil være betydeligt større end de tilsvarende tal i den øvrige folkeundersøgelse. 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.

1.17 Lokale samordningsproblemer inden for og mellem sundheds- og socialektoren ved varetagelsen af bevægeapparatets sygdomme

Projektet er en undersøgelse af omfang og karakter af samarbejdsproblemer inden for og mellem primærkommunes sundheds- og socialtjeneste og mellem den lokale primære og sekundære sundhedstjeneste ved

bevægeapparats sygdomme m.h.p. at skabe et grundlag for mere hensigtsmæssige samarbejdsrutiner. Projektet omfatter dels en kontaktskemabaseret, kvantitativ opgørelse af forekomsten af udvalgte, større sygdomsgrupper inden for bevægeapparatet, samt af disses afledte samarbejdsforhold og -problemer. Dels indeholder projektet en overvejende kvalitativ vurdering af samarbejdspartneres opfattelse af problemernes forekomst og karakter baseret på strukturerede interviews. Planlægning af forundersøgelse skal foregå i januar-februar 1989. Hovedprojektet forventes at foregå juni 1989-december 1991.

Projektet søges finansieret af Sundhedspuljen (Mette Lundsteen, Margith Grønbæk, Jutta Ølgod).

1.18 Distriktspsykiatri. Ambulant psykiatri i et geografisk afgrænset område

Formål: Beskrivelse af den ambulante psykiatriske behandling i et amt i hospitals-, psykiatrisk speciallæge- og almen praksis-regi.

Materiale og metode: Prospektiv tværnsnitsundersøgelse udført ved hjælp af spørgeskemaer.

Projektansvarlige: Birgit Meidahl, Bent Rosenbaum, Torben Mahneke, Vibeke Dragsted, Peter Stigård Jensen, Steen Bjørn Larsen, Steffen Brynskov.

Finansiering: Helsefonden, Det lægevidenskabelige Forskningsråd, Praktiserende Lægers Uddannelses- og Udviklingsfond. Det lægevidenskabelige Forskningsfond for amterne øst for Storebælt.

Projektets status: Igangværende. Publikation undervejs til Ugeskrift for Læger.

2. Sygdomsfænomener i almen praksis

2.1 Voltaren creme's effekt ved ankeldistorsioner, lændemyosier, tendovaginit

Lokal application af Voltaren creme sammenlignes med placebo i almen praksis. Central Forskningsenhed for almen Praksis. Dataindsamling afsluttet. Finansiering fra Ciba-Geigy (Jørgen Scheel, cand. pharm. Kurt Jacobsen, Poul A. Pedersen).

2.2 Refluxsymptomer

Et projekt under planlægning indeholdende følgende:

1. Forekomst af dyspepsi incl. reflux i befolkningen. Omnibusundersøgelsen afventer publikation.

2. Sammenlignende undersøgelse af cimetin, antacidium og placebo ved dyspepsi + reflux i almen praksis. Dataindsamling afsluttet. Analyse igang.

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).

2.3 Dødeligheden ved astma

Dødsregisteret ved DIKE indeholder data vedrørende

astmadødelighed i 1943-1986. 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).

2.4 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).

2.5 Diabetesomsorg i almen praksis

Projektets formål er at forbedre kontrol- og behandlingsmetoder, som anvendes i primærsektoren over for patienter med ikke-insulinkrævende diabetes, og derigennem nedsætte denne patientgruppes morbiditet og mortalitet.

470 alment praktiserende læger har meldt sig til at deltage i projektet. Lægerne, som før projektet er blevet randomiseret til en kontrol- og en interventionsgruppe, indsamler over 2 år ca. 2000 patienter på 40 år eller derover med nykonstateret diabetes mellitus. 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 (Niels de Fine Olivarius, forskningsleder Poul A. Pedersen m.fl.).

2.6 Betydningen af hæmaturi i almen praksis

Patienter med hæmaturi 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 2000 personer. Central Forskningsenhed for almen Praksis (Valdemar Hvidt, Christian Pedersen, Poul A. Pedersen, Lars Bo Svendsen).

2.7 Seks års prognosen ved astma og allergisk rhinitis

Af et praksismateriale omfattende ca. 3000 astma- og ca. 5000 allergisk rhinitis-patienter er udtrukket en stikprøve bestående af mere end halvdelen. Der søges oplysninger om disse personers sygdomsbillede gennem 5-6 år ved kontakt gennem den indrapporterende læge. Dataindsamling er afsluttet, og analyser pågår.

Central Forskningsenhed for almen Praksis (Peder Jelding-Dannemand, Susanne Rygner, Eva Rung Weeke, Poul A. Pedersen).

2.8 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 publiceret 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)

2.9 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-registeret 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 indhentet tilladelse til at få udskrift fra cpr-registeret, 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 gøres igennem Sygesikringsregisteret med henblik på oplysning om probandernes egen læge. Efter udsendt informationsbrev til 204 læger i udvalgte kommuner i Københavns Amt blev dataindsamlingen (interviews) påbegyndt 29.09.81 og afsluttet 31.08.82. I alt 155 læger blev opfordret til at medunderskrive indbydelser til kvinderne. I alt 400 kvinder har deltaget. Den primære databehandling er afsluttet, således at hovedresultaterne foreligger (randfordelinger). 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 Fogh, Karin Garde, Jørgen Kelstrup, lægesekretær Jytte Madsen).

2.10 Makroskopisk blødning fra rectum

Planlægning af en multipraksisundersøgelse af prognosen ved synligt blod fra rectum, specielt med henblik på cancer.

Finansiering: Smith Kline & French plus fondsmidler. Central Forskningsenhed for almen Praksis (Niels Nørrelund, Poul A. Pedersen).

3. Forskning vedrørende læge-patientforholdet

3.1 Læge-patientforholdet i almen praksis

Læge-patientforholdet har kun i ringe grad været gjort til genstand for videnskabelige undersøgelser, 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 10 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 beskrivelse heraf vælges begreberne de menneskelige behov og de (omverdensskabte) påvirkninger. Til slut opstilles en 5-trins analyse, hvori de enkelte trin fra patientens opmærksomhed på sit symptom, sammenhæng mellem symptom, 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 efterinterviewet 1 år senere. Disse interviews bliver sammenholdt med forudsigelserne, og analysemodellen diskuteret.

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

Formål: 1) At udvikle og afprøve en teori om en sammenhæng mellem konsultationsprocessen og patienters oplevelse af de lægemiddelordinationer og råd om ændring af den personlige livsstil, som meddeles i almen praksis. 2) På et empirisk grundlag at kortlægge kriterier for konsultationers proceskvalitet, hvis opfyldelse på et ligeledes empirisk bestemt standardniveau er prædiktive for en tilfredsstillende efterlevelse.

Materiale og metode: Projektet er delt i en teoriudviklings- og en afprøvningsfase. I begge faser udgøres datagrundlaget primært af konsultationsbåndoptagelser og patientinterviews. I første fase belyses patienters forventninger til samt vurderinger af konsultationer ud fra kvalitative interviews og analyser. Ud fra kvalitative analyser af konsultationsbåndoptagelserne udvikledes en metode til at kortlægge konsultationers proceskvalitet på en række indholdsbeskrivende kriterier. Teorien udvikledes på grundlag af kvalitativ mønsteridentifikation. I anden fase blev den afprøvet ved på et nyt materiale af konsultationsbåndoptagelser at forudsige efterlevelsen og efterfølgende måle denne.

Projektansvarlig: Lars Chr. Lassen.

Finansiering: Københavns Universitet, Statens lægevidenskabelige Forskningsråd, Lundbeck Fonden.

3.3 En undersøgelse af danske naturlægers metoder og deres tilgrundliggende sygdomsopfattelse

Licentiatstudium til den medicinske licentiatgrad. (Afsluttet 1988).

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 et 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 behandlingerne? Hvordan er forløbet, og hvorledes vurderes det?

I analysen af materialet indgår medicinsk historie, antropologi og folkemindevidenskab, idet mange af behandlernes baggrund må søges her.

Projektet vil ikke søge at vurdere de enkelte behandlings effekt, men vil gerne give en baggrund for senere kliniske undersøgelser, hvor alle de faktorer, som indgår i behandlingen, kan defineres og dermed vurderes.

Vejledere er Hanne Holtnagel, Dorte Gannik og Anna Elisabeth Brade, Medicinsk-historisk Museum, Institut for almen Medicin (Jesper Norup Nielsen).

4. Forskning vedrørende forebyggelse og tidlig intervention

4.1 Reduktion af risikofaktorer hos patienter i almen praksis gennem kostvejledning

Vi har i almen praksis fundet adskillige yngre patienter 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 diætisk Kirsten Hempel, Lars Chr. Lassen, stud. med. Malene Vestergaard).

4.2 Rygeophør i almen praksis med Nicorette tyggummi

På lungeklinikken i Lyngby har man i nogle år haft gode resultater med tobaksafvænnning i grupper kombineret med Nicorette tyggummi, 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 gruppebørneundersøgelser, 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 i samtalegruppe

Hvad er effekten af samtalegrupper i almen praksis? Gruppedeltagernes lægeforbrug er belyst ved retrospektiv gennemgang af journaler og sammenlignet med lægeforbruget hos en gruppe blindt matchede kontrolpersoner blandt lægens patienter. Indleveret til publikation (Jan-Helge Larsen).

4.5 Patientens sociale netværk før, under og efter deltagelse i samtalegruppe

Kan deltagernes i gennemsnit halverede lægeforbrug forklares af en fordobling af deres sociale netværkskontakter? Indleveret til publikation (Jan-Helge Larsen).

4.6 Hvilken effekt har gruppebehandling under graviditet og småbarnsperiode på etablering af et støttende socialt netværk mellem forældrene?

Ved den integrerede svangreprofylakse og ved gruppebørneundersøgelserne kommer børnefamilierne i lokalområdet til at lære hinanden godt at kende. Hvad betyder det i praksis for kvaliteten af deres sociale netværk? Hvilken støtte modtager du/giver de i forbindelse med vanskeligheder hos andre gruppedeltagere? Resultaterne tænkes sammenlignet med en tidligere opgørelse over effekten af gruppebørneundersøgelser alene.

Halvtreds børnefamilier interviewes to gange, i starten af deres gruppedeltagelse og ca. 3 måneder senere ved hjælp af struktureret interviewskema. Projektansvarlige: Jan-Helge Larsen, Lars Chr. Lassen.

Finansiering: Lundbeck Fonden – kr. 22.000.

Projektets status: Planlagt, men ikke iværksat.

4.7 Revalidering i videste forstand

I en landkommune (10.000 indbyggere) placering af alle nuværende/kommende bistands-/dagpengeklienter i løbet af 3 måneder i en varig beskæftigelse. Projektansvarlig Hans Ole Svendsen. Det igangværende projekt finansieres af Trundholm Kommune.

4.8 Vågn op, Holbæk, sov bedre

Formål: At få Holbæks borgere til at sove bedre, helst uden brug af sovemedicin.

Materiale og metode: 1) Mediekampagne, 2) Oprustning af de praktiserende læger, 3) Registrering af salget af sovemedicin fra Holbæks to apoteker ugevis i 5 uger før kampagnen, under kampagnen (16 uger) og efter (4 uger).

Projektansvarlige: Ole Hector og Klaus Witt, Holbæk.

Finansiering: Assurandørsocietetet (100.000 kr.).

Projektets status: Planlagt og i gang.

4.9 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).

4.10 Tværgående analyse af forebyggende helbredsundersøgelser i graviditeten – evaluering og hypoteseudvikling med henblik på forbedret indhold, samordning og forsøgsvirksomhed

Formål: Formålet med denne landsdækkende, tværfaglige undersøgelse er at tilvejebringe en deskriptiv »status« over svangreprofylaksens struktur, funktion og indhold med henblik på at belyse, om der er og hvor der er behov for justeringer og ændringer.

Materiale og metoder: En tilfældig stikprøve på en trediedel af landets alment praktiserende læger, samtlige jordemødre, som havde svangerskabskonsultationer, samt læger på 26 gynækologisk/obstetriske afdelinger og på 26 kirurgiske fødesteder med mere end hundrede fødsler fik tilsendt et spørgeskema om indholdet af en konkret svangreundersøgelse samt visse organisatoriske forhold. Kvinden, der havde været til undersøgelsen, fik udleveret et spørgeskema til udfyldelse efter konsultationen.

Projektansvarlig: Finn Børlum Kristensen, Anne-Marie Nybo Andersen, Karen Vitting Andersen, Hanne Kjærgaard Nielsen, Vibeke Weirum Knudsen og Niels Hermann.

Finansiering: Sygekassernes Helsefond, Sundhedsministeriets sundhedspulje.

Projektets status: Dataindsamlingen er afsluttet, og materialet analyseres på EDB.

4.11 Svangreomsorg og fødselshjælp, hyppighed af dødsfald og neonatal dødelighed i Danmark. Vægt- og årsagsspecifik dødelighed ved »lavrisko«-fødsler på specialafdeling og kirurgisk fødested 1983-87

Formål: Vurdering af perinatal omsorg for »lavrisko« gravide og fødende i Danmark med særlig vægt på omsorgen uden for specialafdelingen.

Materiale og metoder: Undersøgelsen er baseret på data fra Det medicinske Fødselsregister om samtlige fødsler fra januar 1983 til november 1987. Oplysningerne stammer fra fødselsanmeldelser og dødsattester. Ud fra oplysninger i registeret er materialet begrænset til fødsler hos kvinder med »lavrisko«-graviditet bedømt ud fra oplysninger til stede, før fødslen gik i gang. Dødsfaldene blev klassificerede efter en forkortet liste af dødsårsager baseret på principper publiceret af Hey, Lloyd og Wigglesworth.

Projektansvarlig: Finn Børlum Kristensen.

Projektets status: Igangværende.

4.12 Indvandrerkvinders anvendelse af profylaktiske helbredsundersøgelser i svangerskabet

Formål: Kulturelle forskelle, sprogproblemer og andre forhold medfører, at gravide indvandrere og flygtninge udgør en speciel gruppe blandt de gravide. Det er derfor af interesse at undersøge, hvorledes de forebyggende helbredsundersøgelser i svangerskabet benyttes af denne gruppe i sammenligning med danske kvinder.

Materiale og metode: Det stammer fra det medicinske fødselsregister, som indeholder oplysninger om samtlige fødsler i Danmark, hvor kvinden har bopæl her i landet.

Projektansvarlig: Finn Børlum Kristensen, Birgit Bülow, Lisbeth B. Knudsen og Flemming Mac.

Projektets status: Igangværende.

4.13 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 og den emotionelt krisepregede 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:

4.13.1 Den gravide/nyblevne børnefamilies problemer og behov under graviditet, fødsel og i barnets første 10 levemåneder

Herunder såvel normalpsykologiske som krisepregede forløb hos den enkelte og i parforholdet.

Analysen af kvindens psykiske udvikling under normale og krisepregede forhold danner baggrund dels for selvstændige publikationer og indgår dels som normalpsykologisk referenceramme for projekterne 4.16 og 4.17 (Lene Lier).

4.13.2 Spædbarnets udvikling

Fire videoprogrammer vedrørende spædbarnets tidligste udvikling samt amning er afsluttet.

Tre arbejder vedrørende tidligt forældre-/barnsamspil afsluttet.

Analysen 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.

Arbejderne indgår som normalpsykologisk referenceramme for projekterne 4.16, 4.17 og 4.18 (Lene Lier).

4.14 Integreret svangreprofylakse 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 kontinuerte kontakt forældre 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, efterfødsel på en god måde. Projektet er herigennem primært forebyggende.

Arbejdsmetode: Gruppe-jordemoderundersøgelser med læge og jordemoder: Fødselsforberedelse med jordemoder, afspændingspædagog og læge. Efter fødselsgruppe-børneundersøgelser med læge og sundhedsplejerske. Dette betyder, at barnefamilien mødes med andre familier ca. 30 gange fra graviditetens start, til barnet er 5 år.

Vurderingsmetode: Prospektiv undersøgelse med semistruktureret interviewskema af kvinden 5 uger efter fødsel. Et interview af kvinden og manden hver for sig ved barselsorlovens udløb. Til sammenligning interviewedes også de kvinder, som har valgt projektet aktivt fra (Mette Ulsø).

4.15 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 leveår.

Sammenhænge analyseres til sociale, familiære og obstetriske forhold med henblik på indikatorer, vejledende ved en tidlig forebyggende indsats.

Den aktuelle undersøgelse er landsdækkende og baseret på samkørsel af det psykiatriske centralregister og fødselsregister fra 1973-1983 incl. og vil muliggøre en sammenfattende beskrivelse af alle psykiske lidelser af indlæggelseskrævende karakter hos mødre med småbørn. Projektet støttes af Statens lægevidenskabelige Forskningsråd (Projektgruppe: Lene Lier, Marianne Kastrup). Projektet er præsenteret ved flere internationale kongresser og i flere publikationer.

4.16 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 og følger en forebyggende behandlingsmodel udviklet af May Olofsson. Psykiatriske og børnepsykiatriske aspekter samt samarbejdet mellem primære og sekundære sundhedssektorer vurderes og analyseres i samarbejde med Lene Lier. Projektet startede 1. oktober 1985 med økonomisk støtte fra Fonden af 1982, Alkohol- og Narkotikarådet, Sygekassernes Helsefond, J. Lauritzens Fond, Kong Chr. X's Fond og Gangsted Fonden (Projektleder: Læge May Olofsson, Rigshospitalet og Hvidovre Hospital).

4.17 Psykisk syge gravide kvinder og deres børn

Psykisk syge kvinder eller kvinder med tidligere psykiatriske problemer har øget risiko for recidiv af psykotiske episoder/ikke psykotiske depressioner i forbindelse med fødsler.

Ved de svære psykiske lidelser er barnets udvikling truet. En koordineret tværfaglig indsats, der involverer både den primære og sekundære sundhedssektor, allerede i graviditeten omkring familiens situation efter fødselen er derfor vigtig.

Projektets formål er at beskrive psykisk syge kvinders problemer og behov i forbindelse med graviditet, fødsel og barnets første tre leveår samt at koordinere og forbedre den obstetriske, den psykiatriske og den børnepsykiatriske behandlingsindsats i samarbejde med familiens nærmiljø: egen læge, sundhedsplejerske og sagsbehandler.

Projektet er planlagt som et systematisk, prospektivt interventionsforsøg. Metoder udvikles til analyse og evaluering af den terapeutiske indsats over for moderen og barnet med henblik på udvikling af en behandlingsmodel, anvendelig i forebyggelse og tidlig indsats over for psykisk syge mødre og deres småbørn.

Målgruppen for projektet er psykisk syge kvinder, der henvises til fødsel på Rigshospitalets fødeafdeling:

1. Gravide med tidligere eller nuværende psykisk lidelse, som har krævet psykiatrisk behandling.
2. Gravide, som under svangerskabet udvikler svære psykiske symptomer.
3. Kvinder, som indlægges på Rigshospitalets psykiatriske afdeling inden for de første 6 måneder post partum (Retrospektive data vedr. graviditet og fødsel).

Projektets status: Igangværende.

Projektgruppe: Lene Lier, cand.psych. Marie Gammeltoft, overjordemoder Inger Junge, Peter Bagger, Flemming W. Larsen, Marianne Hertz.

4.18 Børn af skizofrene mødre

Undersøgelsen omfatter børn under 6 år anbragt på observationshjem i en periode, fordi deres skizofrene mødre var ude af stand til at drage omsorg for dem. Børnenes udvikling, mor-barnsamspillet og de sociale og sundhedsmæssige støtteforanstaltninger før og efter anbringelsen uden for hjemmet beskrives og analyseres (Projektgruppe: Lene Lier, cand.psych. Marie Gammeltoft, ledende skolepsykolog Karen Vibeke Mortensen, Københavns Amts rådgivningscenter for børn og unge). Projektet er præsenteret ved flere internationale kongresser.

4.19 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 i 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 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).

4.20 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 indkaldt til undersøgelse, der var baseret på et detaljeret stikordsregister, suppleret med klinisk undersøgelse, afsluttet med laboratorietestning og relevante supplerende undersøgelser. En lang række forhold blev gennemgået, især med henblik på funktionsstatus og risikofaktorer, der indicerede interventionen.

Resultater: 86 % af de ældre i praksis (82 patienter)

deltog i undersøgelsen. Ud fra en række kriterier identificeredes risikogrupper. Lægen fik en meget værdifuld status over patientgruppens sygdomsmønster og sociale og trivselsmæssige vilkår og fik herunder en kærkommen lejlighed til at revidere og seponere medicinindtagelsen. Nyopdagede sygdomme blev afsløret i betydeligt omfang. Hjertekarsygdomme incl. venøst betingede insufficiencetilstande fandtes hos 18 patienter, gastrointestinale sygdomme hos 7 patienter, urinvejslidelser hos 15, heraf inkontinens hos 10. De patienter, der er i behandling med digoxin, fik digoxinkoncentrationen målt i serum. Halvdelen af patienterne havde serumdigoxin under terapeutisk niveau. Hos 6 patienter fandtes der forhold, der indicerede yderligere diagnostisk udredning incl. indlæggelse på hospital.

15 patienter fik revideret medicinindtagelsen. Undersøgelsen gav anledning til yderligere procedurer (speciallæge, fysiurgiske behandlinger, øreskylninger m.v.) i 81 tilfælde.

Konklusion: Den fremlagte helbredsundersøgelse af ældre har haft karakter af »casefinding«, og »isbjergsundersøgelse« og 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 forhold. Som helhed fungerede gruppen bedre og med mindre forbrug af de offentlige støtteforanstaltninger end forventet.

Undersøgelsen er gennemført som en fortsættelse af et større opfølgende og opfølgende forskningsprojekt i kommunen. (Rødovre-projektet) som et forsøg på at afdække de medicinske og sociale forhold hos ældregruppen over 75 år i en enkelt praksis. Institut for almen Medicin (A. Engberg Pallesen, sygeplejerske K. M. Blichfeldt, Margit Grønbæk).

4.21 Gamle i København 78/79

Formål: At beskrive sociale og helbredsmæssige forhold hos gamle og vurdere effekten af en intervention over for udekke-
de behov på disse områder. Søge at klarlægge risikofaktorer i høj alder.

Materiale og metode: En epidemiologisk, socialmedicins interventionsundersøgelse, 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 udvalgt ved stratificeret random sampling. Data er indsamlet fra november 1978 til december 1979 og består af oplysning om 1) sociale forhold (civilstand, tidligere erhverv, boligforhold, økonomi, kontakthold, hjælp via sygesikringskontorerne, ønsker m.h.t. hjælp), 2) funktionsstatus, 3) data indhentet ved almindelig objektiv helbredsundersøgelse incl. BT-måling, puls og peakflowrate samt 4) anamnetiske oplysninger om even-

tuelle sygdomme, tidligere indlæggelse, medicinforbrug og kostvaner. De deltagere, der fandtes at have behov for hjælp via sygesikringskontorerne eller brug for lægehjælp via egen læge fik formidlet kontakten til de pågældende instanser via interviewernes konklusion, fremsendt efter besøget. Effekten af denne intervention er vurderet ved en follow up undersøgelse efter 3 år (november 81) ved at sammenligne data fra deltagere og data fra kontrolpersoner på følgende områder:

1) Hårde data: Død (oplysninger ved CPR) Hospitalssindlæggelser (oplyst ved CPR)

Pløjehjemsindflytning (oplysninger fra Københavns Kommunes plejehjemsregistrering).

2) Bløde data: Selvvurderet helbred og økonomi, ensomhedsfølelse, livskvalitet og funktionsevne (oplyst ved postbesørgt spørgeskema).

Projektansvarlig: Kirsten Hjort Sørensen.

Projektmedarbejdere: Jan Sivertsen, Marianne Schroll, Steffen Gjærrup, Henning Kirk, Tage Hilden, Harald Damgaard Pedersen.

Finansiering: Sygekassernes Helsefond, Kong Chr. d. X's Fond, Direktør og fru E. Danielsens Fond, Socialstyrelsens Forskningsfond, Lægeforeningens Forskningsfond.

Status. Afsluttet august 1988, selv om data fra projektet fortsat vil kunne anvendes.

Undersøgelsen er udgået fra Medicinsk afdeling C, Bispebjerg Hospital, og behandling af data og arbejdet med publicering foregår på Institut for almen Medicin. Ti af arbejderne er sammen med en oversigtsartikel indleveret som disputatsarbejde til Københavns Universitet i august 1988.

4.22 Befolkningsundersøgelsen af 1936-populationen i Glostrup

Formål: Ved gentagne helbredsundersøgelser af samme population:

1. At beskrive forløbet af helbredsforhold såvel selvrapporтерet 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, psykiske forhold og levevaner.
4. At opstille forslag til forsøg med henblik på forebyggelse af kroniske sygdomme.

Materiale og metode: En longitudinel epidemiologisk undersøgelse af en total population på 1198 personer, født i 1936 og boende i Glostrup-området. Populationen er indtil nu blevet helbredsundersøgt 3 gange i 1976, 1981 og 1987 som 40-45 og 51 år gamle. Deltagelsen var høj, idet ca. 89 % har deltaget i alle tre helbredsundersøgelser. Dataindsamlingen finder sted ved Befolkningsundersøgelserne i Glostrup, Københavns amts sygehus i Glostrup. 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.).

Finansiering: Sygekassernes Helsefond, Statens lægevidenskabelige Forskningsråd, Hjerteforeningen, Lægeforeningens Forskningsfond, Sundhedspuljen, Danielsens Fond.

Projektstatus: Projektet er fortløbende. Ved den sidste helbredsundersøgelse er der specielt fokuseret på psykosociale risikofaktorer betydning for udvikling af iskæmisk hjertesygdom. Der undersøges for arbejdsbelastning, coping med stress, netværk foruden de traditionelle risikofaktorer nemlig motion, rygning, kost, alkohol og blodtryk m.m. Som delprojekter ses der på »overgangsalderens forløb hos kvinder«, »midaldrende mænds seksualitet« og »forløb af symptomer«. Resultater fra undersøgelsen publiceres løbende. Første tværseksundersøgelse er publiceret som disputats i 1985 (40-åriges helbred). Undersøgelsen gennemføres i samarbejde med Befolkningsundersøgelserne i Glostrup, Institut for almen Medicin, Institut for social Medicin (Hanne Hollnagel, Lars Møller).

4.23 Socialmedicinsk opsøgende forskningsprojekt blandt ældre i Rødovre Kommune

Formålet med dette projekt er en retrospektiv kontrolleret undersøgelse af, om et opsøgende arbejde efterfulgt af opfølgende hjælpeforanstaltninger hos ældre over 75 år i Rødovre Kommune har forebyggende virkning på antallet af plejehjemsanbringelser, hospitalssindlæggelser 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 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 op søgtes 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 op søgt, men understøttedes fuldstændig som andre beboere i kommunen. For alle, der indgik i projektet, registreredes løbende hjælp fra Rødovre Kommune, Københavns Amts Sygehusvæ-

sen, praktiserende læger i kommunen og vagtlægetjenesten, antal plejehjemsanbringelser, antal kontakter ved praktiserende læge (årsag til henvendelsen og hvad der iværksættes), kontakter til vagtlægetjenesten samt hospitalsindlæggelser. Resultaterne af undersøgelsen vil dels blive statistiske opgørelser af helbreds-mæssige 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. Sammenfattende redegørelse med henblik på disputats er indsendt sommeren 1988. Medicinsk afd. C, KAS, Herlev, og Institut for almen Medicin (Carsten Hendriksen, hjemmesygeplejerske Edith Strømgren, hjemmesygeplejerske Ellinor Lund, Axel Engberg Pallesen, Frode Gam).

4.24 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 (medicinsk), D eller H, 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 funktions-skema.

Projektet støttes af Sygekasserens Helsefond. Bearbejdning af indsamlet datamateriale er foretaget. Flere artikler er indsendt til publicering i nationale tidsskrifter. Udgår fra Medicinsk afd. C, KAS, Herlev, og Institut for almen Medicin (Carsten Hendriksen, Kirsten Hjort Sørensen, hjemmesygeplejerske Edith Strømgård).

4.25 Lokale samordningsproblemer inden for og mellem sundheds- og socialsektoren ved varetagelse af bevægeapparatets sygdomme

Planlægning af en større undersøgelse med deltagelse af flertallet af de praktiserende læger, fysioterapeuter og socialforvaltning i Ballerup Kommune. Central Forskningsenhed for almen Praksis (Margith Grønbæk, Merete Lundsteen, Jutta Ølgod).

5. Universitetsundervisning m.v.

5.1 Computersimulering af Niels Stensens geometriske muskellære (1667)

Formål: Nyvurdering af medicinsk-historisk hovedværk.

Materiale og metode: Oversættelse af værket fra latin ved Marianne Alenius.

Projektansvarlig: Troels Kardel.

Finansiering: Fonden for almen Praksis m.fl.

Projektetsstatus: Starter 01.01.89.

5.2 Ethiske aspekter af beslutningsprocessen i almen praksis, et analytisk og empirisk studium

Projektansvarlig: Peter Rossel.

Redaktionshverv:

Ole Hector: Redaktør af Practicus.

Dorte Gannik: Medlem af redaktionen for Acta Sociologica Scandinavica.

Hanne Hollnagel: Redaktør af lærebog i almen medicin.

Lene Lier: Hovedredaktør af lærebog i børnepsykiatri.

Axel Engberg Pallesen: Redaktør af Månedsskrift for praktisk Lægegerning.

Peter Rossel: Advisory editor (Medical Ethics) ved »Social Science and Medicine«. An international Journal.

Arbejde inden for kollegiale organer m.v.:

Opprioritering af forskning i den primære sundheds-

teneste har betydet, at instituttets medarbejdere har en del forskningsadministrative funktioner og offentlige udvalgsfunktioner.

Paul Backer er medlem af Statens lægevidenskabelige Forskningsråd indtil sommeren 1988 og repræsenterer dette i Sygekassernes Helsefond, i Fortsættelses-sygekassen 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. Hovedredaktør af *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. Medlem af bestyrelsen i Danske Selskab for almen Medicin.

Dorte Gannik: Kontaktperson for kvalitativ forskningsgruppe. Medlem af samfundsvidenskabelig referencegruppe for Forskningsinstituttet for human Ernæring. Medlem af forskningsudvalget ved Institut for almen Medicin. Censor ved Danmarks farmaceutiske Højskole.

Ole Hector: Medlem af bestyrelsen i Dansk Selskab for almen Medicin.

Niels Chr. Heebøl-Nielsen: Medlem af Dansk selskab for almen Medicin (DSAM)'s arbejdsgrupper vedrørende henholdsvis generelle helbredsundersøgelser og hypertension samt medlem af DSAM's bestyrelse.

Carsten Hendriksen: Medlem af Lægeforeningens gerontologiuvalg under Lægeforeningens hygiejnekomite og medlem af det af Sundhedsstyrelsen nedsatte udvalg vedrørende ældre under samordningsudvalget for sundhedsvæsenet.

Niels Hermann: Medlem af bestyrelsen for Foreningen af yngre social- og administrative Medicinere, medlem af bestyrelsen for Københavns Universitets råd for yngre læger samt af Forsknings- og uddannelsesudvalget, Foreningen af yngre Læger.

Hanne Hollnagel: Særlig sagkyndig ved forskningsudvalget, Det lægevidenskabelige Fakultet. Medlem af arbejdsgruppen vedrørende medicinske konsekvenser af atomkrig nedsat af Lægeforeningens hygiejnekomite og af repræsentantskabet ved Befolkningsundersøgelserne i Glostrup.

Jørgen Kelstrup: Formand for Videnskabsetisk komité for København og Frederiksberg, medlem af Centrale videnskabsetiske Komité.

Finn Børllum Kristensen: Formand for forskningsudvalget ved Institut for almen Medicin. Medlem af forskningsudvalget i Dansk Selskab for almen Medicin, af bestyrelsen for Københavns Universitets råd for yngre læger (KURL), af kursusledelsen for nordisk forskerkursus i »Vurdering af diagnostiske undersøgelser inden for det perinatale område« 1989.

Jan-Helge Larsen: Medlem af hovedbestyrelsen for Kræftens Bekæmpelse, medlem af Dansk Selskab for almen Medicins uddannelsesudvalg, medlem af Kreditforeningen Danmarks fond for særlige formål og af Statsanstaltens fond. Medlem af fakultetsråd, institutbestyrer, medlem af institutbestyrelsen, formand for undervisningsudvalget.

Lars Chr. Lassen: Formand for Udvalget for obligatorisk, selvstændig, valgfri opgave (OSVAL) under Det lægevidenskabelige Fakultetsstudienavn. Medlem af Det lægevidenskabelige Fakultetsstudienavn og fagstudienavn II. Indtil maj 1988 medlem af Bestyrelsen for Institut for almen Medicin, medlem af forskningsudvalget i Dansk Selskab for almen Medicin. Medlem af den videnskabelige komite for den 6. nordiske kongres i almen medicin.

Lene Lier: Medlem af Lægeforeningens hygiejnekomite samt af udvalgene under hygiejnekomiteen vedrørende præventiv psykiatri og vedrørende børn og unge. Medlem af Dansk psykiatrisk Selskabs forskningsudvalg, medlem af Nordisk samarbejdsgruppe for børnepsykiatrisk forskning, medlem af forskningsudvalget, Institut for almen Medicin.

Jesper Norup Nielsen: Medlem af Sundhedsstyrelsens kontaktudvalg vedrørende alternative behandlingsmetoder.

Axel Engberg Pallesen: Medlem af Lægeforeningens gerontologiske udvalg, medlem af Etisk udvalg under DADL. Medlem af Udvalget vedrørende transplantation af hjerte, lunge, bugspytkirtel og lever, Underudvalg vedr. dødkriteriet (Sundhedsstyrelsens planlægnings- og visitationsudvalg). Medlem af Etisk udvalg under DADL.

Poul A. Pedersen: Medlem af Forskningsudvalget i DSAM, af Det lægelige råd til rådgivning af sundhedsstyrelsen i spørgsmål vedrørende udnyttelse af Landspatientregisteret og af European General Practice Research Workshop. Medlem af Fonden til lægevidenskabens fremme. Medlem af Rygforskningsfonden. Medlem af multipraksisundersøgelsesudvalget.

Peter Rossel: Næstformand i Dansk selskab for medicinsk filosofi, etik og metode.

Jens Aage Stauning: National Editor, Denmark, *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. Medredaktør af »Pulsen«. Medlem af Dansk Selskab for almen Medicin (DSAM) arbejdsgruppe vedrørende henholdsvis generelle helbredsundersøgelser og hypertension. Medlem af DSAM's bestyrelse.

Hans Ole Svendsen: Bestyrelsesmedlem i Foreningen af lægekonsulenter.

Jens Tørning: Formand for foreningen »alment praktiserende læger i kreds 7«. Medlem af uddannelsesudvalget i Københavns Amt. Medlem af fællesudvalget (uddannelsesudvalg) for Københavns Amt, Bornholms Amt, Roskilde Amt og Københavns Lægeforening.

Gæster:

Besøg af delegationer fra primær sundhedstjeneste i Sverige, Norge m.fl.

Renata Tesch, Santa Barbara, USA: Seminar om »Computer-assisted Analysis of Qualitative Material«, december 1988.

Rejser:

Paul Backer: 21.-22. oktober 88 Wolfson College, Department of Community Medicine and General Practice, Oxford.

Marie Gammeltoft: Nordisk Psykiatri Kongres, Reykjavik 1988.

Dorte Gannik: Den kommunale Højskole, Grenå 25.-28. september 1988. Sundhedspolitik, forebyggelse, den primære sundhedstjeneste: »Ledelse – sygesikring«. IV. Nordiske medicinske Kvindeforskningsseminar. Helsingør, den 25.-27. august 1988. 2. Congress of the European Society of Medical Sociology. Andrija Stampar School of Public Health, Zagreb, Jugoslavien 28.09.-01.10.88.

Niels Hermann: 2. Danske samfundsmedicinske konference. Hindsgavl 29.-31. maj 1988. Århus 06.-07.06.88: Values and medical decision making and health care resource allocation. The Euro-plan Society for Philosophy of Medicine and Health Care.

Hanne Hollnagel: Studietur i almen praksis i Portugal under orlov i 1 år i 87/88.

Ole Hector: Trondheim juni 1988. Kongres om bl.a. søvn.

Troels Kardel: Marts 1988 USA, november 1988, Oslo.

Finn Børllum Kristensen: Department of Community Medicine, Epidemiology and General Practice, University of Bristol 17. oktober 1988. Department of Child Health, Division of Epidemiology, University of Bristol 17. oktober 1988. National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford, 18.-20. oktober 1988. Department of Community Medicine and General Practice, University of Oxford, 20. oktober 1988. South West Association of University Teachers in General Practice, Wolfson College, University of Oxford, 21.-22. oktober 1988. Poster: Common ailments in pregnancy. Annual meeting, South West Association of University Teachers in General Practice, Wolfson College, University of Oxford 12.-22.10.88.

Jan-Helge Larsen: University of Newcastle Upon Tyne, department of Family Medicine 11.-15.05.88. Nordisk federation for medicinsk undervisning, Island, Laugarvatn, 29.06.-01.07.88. Nordisk forskerkursus 22.-30.08.88.: The Question of Validity in Qualitative Research in the Social Sciences, Uppsala. Oxford, South West Association of University Teachers, 20.-23.10.88.: Integrated Health Work with the new Family.

Lene Lier: Kursus i familiediagnostik – Feiring,

Norge, maj 1988. XXII. Nordisk Psykiatri kongres i Reykjavik 1988.

Poul A. Pedersen: 13. International Congress of Gastroenterology, Rome, 5.-7. september 1988. Poster: Niels Nørrelung & Pedersen PA: Gastro-oesophageal reflux-like disease in Danish general practice. EF-workshop 9.10. december 1988, London: Prevalence and Morbidity of Asthma in Europe.

Peter Rossel: International Conference, Minneapolis 17.-19.05.88.: »The legacy of the Holocaust for Bio-medical Ethics« (Member of the steering committee).

Gæsteforelæsninger:

Marie Gammeltoft: Brønderslev. Psykoterapeutisk workshop 16.04.88.

Niels Hermann: Videnskabsteoriens relation til lægevidenskabelig forskning. Dansk cardiologisk Selskab, Rigshospitalet 25.03.88. Økonomisk rammestyring og medicinsk etik. Embedslægerne årsmøde 12.11.88. Kliniske metoder i medicinsk teknologivurdering og medicinsk teknologivurdering i praksis. Dansk Sygehusinstitut 13.-14.09.88. Medicinsk teknologivurdering og moralfilosofi anvendt i kliniske beslutninger. Sundhedsstyrelsen 18.-20.04.88.

Troels Kardel: University of California, San Francisco, University of Minnesota, Minneapolis, Mayo Clinic, Minnesota, Oslo Universitet.

Finn Børllum Kristensen: Centrum för Samhällsmedicin, Dalby, Lunds Universitet, 15. april 1988. Annual meeting of South West Association of University Teachers in General Practice, Wolfson College, University of Oxford, 22. oktober 1988.

Jan-Helge Larsen: Dalby, Lunds Universitet: Analyse af konsultationer i almen praksis. 15.02.88. Oxford, South Western Association of University Teachers, 20.-23.10.88: Integrated Health Work with the new Family.

Lene Lier: Brønderslev psykoterapeutiske workshop 16.04.88. XXII Nordisk Psykiaterkongres, Reykjavik, Island, august 1988. Nordjyllands Amtskommune, sygehusforvaltningens kursusafdeling.

Jens Tørning: Kursusleder på kurser om Børnehavebarnet, Alkoholist-syndromet og Lægearbejdets skyggesider.

Publikationer:

Andersen, T.F., Backer, P., Holst, E., et al.: De hvide pletter på det sundhedsvidenskabelige landkort. Ugeskrift for Læger 150/43, s. 2615-19, København 1988.

Gammeltoft, M., Lier, L.: Svært belastede mødre og deres børn. Oprør fra knæhøjde, U. Fasting, N. Michelsen, D. Sommer (udg.), s. 145-66, København 1988.

Gannik, D.: Forskerkursus i kvalitative metoder – sammenhængen mellem videnskabsteori, teori og metode. København 1988, 146 s.

- : Conference Report on Third Nordic Research Seminar on Womens studies in Medicine. Womens International Forum Vol. 11, No. 1, s. III-V, 1988.
- : Vilka problem möter en sociolog inom ett tvärvetenskapligt samarbete tillsammans med läkare? Rapport om III Nordiska Seminariet om medicinsk kvinnoforskning, Marja-Liisa Honkasalo m. fl., s. 6, Helsinki, Finland 1988.
- : Conference report on Third Nordic Research Seminar on Womens Studies in Medicine. Acta Sociologica Scandinavica Vol. 30, s. 213-17, Oslo 1987.
- : 3. nordiske medicinske kvindeforskningsseminar. Nyhedsbrevet Kvindeforskning 3, s. 19-22, København 1987.
- Heebøll-Nielsen, N.C.: En randomiseret sammenligning mellem acebutolol og metoprolol hos 215 patienter med hypertension. Ugeskrift for Læger 48, s. 912-15, København 1988.
- : Effekten af Hjerteforeningens blodtrykskampagne 1985 vurderet fra almen praksis. Ugeskrift for Læger 47, s. 3574-77, København 1987.
- Hendriksen, C.: Use of social and health services by elderly people during the terminal 18 months of life. Scand. J. Social Medicine 15, s. 169-74, Stockholm 1987.
- : Konsekvenser af forebyggende hjemmebesøg. En opfølgning 2 1/2 år efter interventions procedurens afslutning. Ugeskrift for Læger 149, s. 2097-2100, København 1987.
- Hermann, N., Gannik, D.: Forskerkursus i kvalitative metoder i samfundsforskning. Ugeskrift for Læger Vol. 149, s. 2115, København 1987.
- Hoffmann, V., Pedersen, P.A., Philip, J., Fly, P., Pedersen, C.: The effect of dydrogesterone on premenstuel symptoms. Scandinavian J. of Primary Health Care Vol. 6, nr. 3, s. 179-83, Stockholm 1988.
- Holländer, L.: Udskrivelse af patienter fra hospital. København 1988, 105 s.
- Hornsleth, A., Hoffmann, S., Backer, P.: Hurtig diagnostik af akutte luftvejsinfektioner i almen praksis. Ugeskrift for læger Vol. 150, nr. 21, s. 1271-74, København 1988.
- Hougen, H.P., Kelstrup, J., Petersen, H.D., Rasmussen, O.V.: Sequelae to torture. A controlled study of torture victims living in exile. Forensic Science International 36, s. 153-60, Irland 1988.
- Kardel, T.: Niels Stensens digt om livet og døden. Medicinsk Forum Vol. 41, nr. 2, s. 45-48, København 1988.
- : Flere Stensen-værker. Bibliotek for Læger Vol. 180, nr. 2, s. 310-18, København 1988.
- : Levergranskning i Antikken. Medicinsk Forum Vol. 41, nr. 5, s. 132-37, København 1988.
- : Tal og tanker fra en almen lægepraksis i København et år efter overgangen til landsoverenskomst. Ugeskrift for Læger Vol. 150, nr. 47, s. 2931-34, København 1988.
- : Ramazzini og nogle tidlige kilder til dansk arbejdsmedicin. Ugeskrift for Læger Vol. 150, nr. 24, s. 1489-90, København 1988.
- Knudsen, L.B., Mac, F., Kristensen, F.B.: Anvendelse af svangreprofylaktiske undersøgelser i Danmark 1987. Ugeskrift for Læger 150/46, s. 2828-29, København 1988.
- , Mac, F., Kristensen, F.B.: Forløsning ved kejsersnit aflevendefødte i Danmark 1987. Ugeskrift for Læger 150/45, s. 2750-51, København 1988.
- Kristensen, F.B.: Bedre koordinering af lægers og jordemødres registrering af fødsler. Ugeskrift for Læger 150, s. 256-57, København 1988.
- : Kvalitetsvurdering af arbejdet i almen praksis. Praktikus 55, s. 169-72, København 1988.
- : Kvalitetsvurdering af forebyggende sundhedsarbejde. Metoder til kvalitetsvurdering i sundhedsvæsenet, Jens Peter Steensen, Per Buch Andreasen, Øjvind Lidegaard, s. 92-101, København 1988.
- Larsen, F.W., Lier, L.: Fælles indlæggelse af psykisk syge mødre og deres spædbørn. Ugeskrift for Læger 148, s. 1562-66, København 1986.
- Larsen, J.: Hvad kan den praktiserende læge gøre for at øge lokalbefolkningens egenomsorg? Månedsskrift for Praktisk Lægegerning 66, s. 447-54, København 1988.
- , Lassen, L.C.: Den praktiserende læges rolle i AIDS-bekæmpelsen. Månedsskrift for praktisk Lægegerning Årg. 66, nr. 12, s. 859-62, København 1988.
- : Hvad kan den praktiserende læge gøre for at øge lokalbefolkningens egenomsorg? Egenomsorg, Arkiv for praktisk Lægegerning, s. 1988, København 1988.
- Larsen, L.C., Hermann, N., Kristensen, F.B., Loft, A.: Health Economics. Ugeskrift for Læger 150, s. 440, København 1988.
- Lier, L.: Mother-infant relationship in the first year of life. Acta Pæd. Scand. Suppl. 344, vol. 77, s. 31-42, København 1988.
- : Psykisk syge forældre. Børnepsykiatri, L. Lier, T. Isager, O. S. Jørgensen, F. W. Larsen (red.), s. 96-101, København 1988.
- : Specifikke udviklingsforstyrrelser 2: indlæringsforstyrrelser. Børnepsykiatri, L. Lier, T. Isager, O. S. Jørgensen, F. W. Larsen, s. 172-77, København 1988.
- : Specifikke udviklingsforstyrrelser 3: Forstyrrelser i den motoriske udvikling. Børnepsykiatri, L. Lier, T. Isager, O. S. Jørgensen, F. W. Larsen (red.), s. 177-82, København 1988.
- : Forebyggende børnepsykiatri. Børnepsykiatri, L. Lier, T. Isager, O. S. Jørgensen, F. W. Larsen (red.), s. 347-50, København 1988.
- : Intervention i forbindelse med graviditet, fødsel og småbarnsalder. Børnepsykiatri, L. Lier, T. Isager, O. S. Jørgensen, F. W. Larsen (red.), s. 250-73, København 1988.

- , Jørgensen, O.S.: Børnepsykiatrisk undersøgelse: Somatisk undersøgelse. Børnepsykiatri, L. Lier, T. Isager, O. S. Jørgensen, F. W. Larsen (red.), s. 152-57, København 1988.
- , Kastrup, M.: Psychiatric admissions in relation to pregnancy and childbirth. Sexuality and family planning: Perspectives for the mentally ill and handicapped 6, s. 23-28, København 1988.
- , Jacoby, H.: Børnene vi overser. Et studie af deprivation. Modet til Forandring, H. Jacoby (ed.), s. 111-25, København 1988.
- : Forældre-barn samspelet i de første 3 levemånder. Konsultationssygeplejesken 1, s. 16-20, København 1987.
- : Parforhold og seksualliv i den sene graviditet. Nordisk sexologi 5, s. 3-22, København 1987.
- Pallesen, A.E.: Helbredsundersøgelser af og helbredsamtaler med ældre med henblik på almen praksis. Månedsskrift for Praktisk Lægegerning November, s. 14, København 1988.
- , Grønbæk, M., Blichfeldt, K.M.: Helbredsscreening af ældre over 75 år i en dansk almen praksis. Månedsskrift for Praktisk Lægering December, s. 12, København 1988.
- : Forebyggende medicin i alderdommen. Forebyggende Medicin. Menneske – Miljø (Lærebog), Hygiejnisk Institut (udg), s. 12, København 1988.
- : Egenomsorg. Farmaci s. 5, København 1988.
- : Medicineringsproblemer hos ældre. Farmaci s. 4, København 1988.
- Pedersen, P.A.: Boganmeldelse: M. Nord-Larsen: Den primære sundhedstjeneste og befolkningen. København: Socialforskningsinstituttet. Publikation 170, 1987. Ugeskrift for Læger 150, s. 1383, København 1988.
- : Boganmeldelse: E. R. Weeke: Astma og allergi. København: Munksgaard 1987. Ugeskrift for Læger 150, s. 43, København 1988.
- : Forekomst af astma. Håndbog i astmabehandling, R. Dahl, E. R. Weeke, O. Østerballe (red.), s. 25-27, København 1988.
- : Boganmeldelse: U. G. Svendsen, S. V. Jølt, M. Weiss: Fødevareallergi – en vejledning i ændring af kostvaner. Birkerød: Janssenpharma A/S, 1987. Ugeskrift for Læger 150, s. 1443, København 1988.
- : Forskning i almen praksis. Lægevidenskabelig forskning, 4. udgave, D. Andersen, B. Havsteen, E. Juhl, P. Riis (red.), s. 318-35, København 1988.
- : Beskrivelse af sammenhængen mellem initiale symptomer og sygdomsforløb. Forskning i nordisk allmenmedisin, G. Almind, D. Bruusgaard, N. Bentzen, B. Hovelius (red.), s. 28-36, Oslo 1988.
- : Kommentar: Udtynding af ansvarlighed. Practicus 12, s. 175, København 1988.
- : Nogle eksempler på praksisforskning. Dansk selskab for almen medicins konference om forskning i almen praksis 10. marts 1987, DSAM (udg.), s. 5-10, København 1987.
- : Del af: "The Robin Hull Forum". The sick lady (Jan Steen 1626-1679). The Physician 6, s. 695-96, London, England 1987.
- Pedersen, S., Pedersen, C., Pedersen, N.D., Pedersen, P.A.: Den overenskomstløse periode 1.X.1984-5.I.1985 i en almen praksis. Ugeskrift for Læger Vol. 150, Nr. 51, s. 3190-95, København 1988.
- Sørensen, K.H., Hilden, T.: Increased Total Mortality and Decreased Functional Capacity Are Associated with Low Systolic Blood Pressure among Elderly Women. Scand. J. Prim. Health Care 6, s. 105-10, Stockholm 1988.
- , Sivertsen, J.: Follow-up three years after intervention to relieve unmet medical and social needs of old people. Compr. Gerontol. B 2, s. 85-91, København 1988.
- , Pedersen, H.D.: Quality of life in old age. A population study of elderly in Copenhagen. Compr. Gerontol. B 2, s. 31-35, København 1988.
- : State of health and its association with death among old people at three years follow-up. II. Consumption of medicine, subjective and objective general health. Danish Medical Bulletin 35, s. 597-600, Danmark 1988.
- : State of health and its association with death among old people at three-years follow-up. I. Lung function, circulation, sensory and motor apparatus. Danish Medical Bulletin 35, s. 592-96, Danmark 1988.

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, 3 adjunkter og 1 seniorstipendiat. Gavin Mooney, tidligere University of Aberdeen, er tilknyttet instituttet som adjungeret professor i sundhedsøkonomi. Lars Tornstam, Upp-

sala Universitetet, er knyttet til instituttet som adjungeret professor i socialgerontologi. Lektor i medicinsk kvindeforskning, cand.med. Birgit Petersson, er siden 1987 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. Den heraf følgende større undervisningsbyrde har kun delvis kunnet tilgodeses ved bevilling af nye faste stillinger.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 19,3.

Professorer: E. Holst, G. Mooney (adjungeret), L. Tornstam (adjungeret).

Lektorer: T. Egsmose, B. E. Holstein, L. Iversen, A. Krasnik, K. Kjerbye Kristensen, B. Petersson.

Adjunkter: T. Folmer Andersen, T. Søndergård Kristensen, M. Trab Damsgaard.

Seniorstipendiat: K. Dean.

Kandidatstipendiater: J. Modvig, O. Olsen.

Videnskabelige medarbejdere i øvrigt (fondslønnede): Fuldtidsbeskæftigede: R. Blais, E. Guldager Christensen, H. Ito, H. C. Knudsen, R. Kovacs, L. Møller. Deltidsbeskæftigede: K. Avlund Frandsen, K. Schultz-Larsen, L. Schmidt, L. Wagner, S. Vallgård.

Undervisningsassistenter: T. Brendstrup, H. Brønnum-Hansen, M. Døssing, M. Velsing Groth, C. Hendriksen, H. Kirk, I.-L. Mouridsen, H. Nielsen, J. H. Olsen, A. Prener, N. Kr. Rasmussen, H. Sælan.

Studenterforskere: J. B. Bjørner, P. Due, U. Enemark, O. Gulløv, M. Jørgensen, M. Lange, S. Moestrup, M. Wangel.

TAP: Antal årsværk: 10,5.

Heltidsbeskæftigede (inkl. fondslønnede): A. Hastrup Larsen, B. Krejsgaard, I. Magner, M. Kapitzke, A. Nielsen, I. Fisker Hansted Olsen, B. Pallesen, D. Pedersen, S. Streyffert, R. M. Vergo. Deltidsbeskæftigede (fondslønnet): M. Holck Christensen. EFG-elev: Eva Tangø.

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsindsats er fortrinsvis centreret omkring følgende områder: 1) sundhedsvæsenets organisation og funktion, herunder specielt sundhedstjenesteforskning, sundhedøkonomi og sundhedsvæ-

senets funktion i forhold til særlige risikogrupper, f.eks. børn og ældre, 2) sundhedspolitisk analyse, 3) levevilkår og helbredsforhold, herunder specielt i forhold til arbejdsmiljø, arbejdsløshed og arbejdsopbør, men også for specielle befolkningsgrupper: børn og ældre, 4) sundhedsfremme, sundheds- og sygdomsadfærd og 5) medicinsk kvindeforskning.

Institut for social Medicin vurderer disse områder som centrale socialmedicinske forskningsområder og ønsker at videreudvikle dem i de nærmeste år. Dette sker gennem tværfagligt samarbejde med andre teoretiske og kliniske forskningscentre på nationalt og internationalt plan. For 1987 har dette manifesteret sig gennem et samarbejde med institutterne for social medicin ved Odense Universitet og Aarhus Universitet, Dansk Institut for klinisk Epidemiologi, Dansk Sygehus Institut, Rigshospitalet, Amtssygehuset i Glostrup og Handelshøjskolen i København. Internationalt fortsættes instituttets samarbejde med forskningscentre i USA og Storbritannien og Japan: University of Michigan UCLA, Harvard University, University of Minnesota, Oxford University, University of Bath, University of Aberdeen og University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan, samt med WHO/EURO, OECD og EF.

1. Sundhedsvæsenets organisation og funktion

1.1 Sundhedstjenesteforskning

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 januar var CCC vært for et internationalt videnskabeligt møde: Evaluating medical practice: the case of hysterectomy. I mødet deltog ca. 50 forskere fra syv nationer og med mange videnskabsgrene repræsenteret. Den internationale forskning vedrørende anerkendelsen af hysterectomi bygger på et bredt spektrum af datakilder, og mødet blev et godt eksempel på de rige muligheder, som det internationale forskningssamarbejde indebærer. Mødet konkluderedes med et sæt af rekommandationer vedrørende udnyttelsen af et sådant internationalt samarbejde.

I april afholdt CCC i samarbejde med Dutch regional Ziekenfonds Rijn/Isselkond et møde, hvor detaljerne i forskningssamarbejdet omkring evaluering af

prostataktomi blev drøftet. Foreløbige resultater om dødelighed blev præsenteret fra Danmark, Israel, England, USA og Canada. En fælles forskningsprotokol blev vedtaget, og retningslinier for det videre samarbejde fastlagt.

I april afholdt CCC et planlægningsmøde i samarbejde med NOMESKO, hvor 17 deltagere fra de nordiske lande samledes for at lægge grunden til et nordisk projekt for variationer: helsetjenesten. Dette møde ledte til en principiel enighed om at koncentrere samarbejdet omkring en række kirurgiske procedurer.

I september samledes den samme gruppe af forskere til et møde arrangeret af CCC: Samarbejde med NOMESKO. Ved dette møde fastlagdes detaljerne i det nordiske variationsprojekt, som kommer til at omfatte otte kirurgiske procedurer i Danmark, Norge, Sverige og Finland.

Newsletter: I 1988 har CCC udgivet tre numre af »International Newsletter on Regional Variation in Provision, Utilization and Outcomes of Health Care«. Newsletteret har modtagere over hele verden, og en stadig udvidelse af kredsen med interesse for variationsforskning finder sted.

Bibliografi: CCC har i 1988 udsendt den anden publikation i den bibliografiske serie om variationsforskning i samarbejde med WHO. Den tredje bibliografi, som er en kumuleret udgave, indeholder alle referencer fra de tidligere bibliografier.

Forskningskoordination: På grundlag af den omtalte publikations- og mødeaktivitet er det lykkedes CCC at bidrage til iværksættelse og koordination af væsentlige internationale samarbejdsprojekter inden for helsetjenesteforskningen. Det hidtidige arbejde har bl.a. båret frugt ved fremkomsten af bemærkelsesværdige og internationale overensstemmende resultater inden for prostataktomi-forskningen. Denne udvikling bekræfter betydningen af de internationale koordinationsbestræbelser, som også i det forløbne år har resultater i opstarten af et nordisk forskningsprojekt om regionale variationer i klinisk praksis.

Bestyrelse: Erik Holst (formand), Paul Backer, Institut for almen medicin, Finn Kamper-Jørgensen, Dansk Institut for klinisk Epidemiologi, Peter Mondrup Braad, 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, Régis Blais, Annelise Nielsen, Maria Kapitzke.

Centeret har fået tilskud fra EF; World Health Organization/Regional Office for Europe, OECD, Sygekassernes Helsefond, Statens lægevidenskabelige Forskningsråd og Indenrigsministeriets Sundhedspulje (Erik Holst, Tavs Folmer Andersen).

1.1.1 Hysterektomi-projektet

1.1.1.1 Prævalens af hysterektomerede kvinder i den danske befolkning i 1983

Formålet er at estimere den gennemsnitlige nationale prævalens af visse kirurgiske indgreb i livmoder og ægestok samt at belyse, hvorvidt beregning af danske incidensrater for sygdomme og indgreb i uterus bør korrigeres for forekomsten af tidligere hysterektomerede kvinder i befolkningen.

Data er indsamlet i forbindelse med Socialforskningsinstitutets og Danmarks Statistiks omnibusundersøgelse i januar 1983. Resultaterne fra 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 i Danmark i perioden 1977-81.

Datagrundlaget er tilvejebragt ved udtræk fra Landspatientregistret. Samtlige kvinder, som har fået foretaget hysterektomi i undersøgelsesperioden, er udtrukket. Der dannes patientrekrutteringsområder, som hver hovedsagelig betjenes af en hospitalsafdeling, og operationsrater estimeres for hvert område. Den statistiske analyse baseres på en multiplikativ poisson model. Resultaterne fra undersøgelsen er offentliggjort (Tavs Folmer Andersen, Anne Loft).

1.1.1.3 Validering af operationsoplysninger fra Landspatientregisteret med særligt henblik på bestemmelse af regionale variationer i hysterektomirater

Formålet er at belyse i hvilket omfang, oplysninger fra Landspatientregisteret vedrørende antallet af udførte hysterektomier foretaget på de enkelte hospitalsafdelinger stemmer overens med afdelingernes egne opgørelser.

Data fra Landspatientregisteret er blevet sammenlignet med oplysninger indhentet fra uafhængige kilder fra de enkelte hospitalsafdelinger. Materialet er blevet 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.

Data er indhentet fra Landspatientregisteret og Dødsårsagsregisteret. 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. Artikler om mortalitet og morbiditet er under udarbej-

delse med henblik på offentliggørelse (Tavs Folmer Andersen, Anne Loft).

Ovennævnte 4 delprojekter har som projektgruppe: Erik Holst; John Philip, Rigshospitalet; Finn Kamper-Jørgensen, Mette Madsen og Christian Roepstorff, Henrik Brønnum, Dansk Institut for klinisk Epidemiologi).

De 4 delprojekter er finansieret af Sygekassernes Helsefond.

1.1.1.5 »Indikationer for hysterektomi« – en spørgeskemaundersøgelse 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.

Der er udsendt spørgeskemaer indeholdende spørgsmål om klinisk praksis og hypotetiske sygehistorier. Afdelinger, for hvilke der tidligere er estimeret en hysterektomirater, indgår i undersøgelsen. Analysearbejdet af de indsamlede spørgeskemaer er foretaget, og artikler er under udarbejdelse (Anne Loft).

1.1.1.6 Helbredsmæssige følgevirkninger ved hysterektomi

Formålet er at belyse de postoperative følgevirkninger efter hysterektomi ud fra 1) oplysninger fra Landspatientregisteret, 2) et spørgeskema primært omhandlende klimakteriel, urologiske, seksuelle og psykiske problemer samt patientens oplevelse af livskvalitet før og efter operation.

Ud fra et naturligt eksperiment forsøges ved en slags pseudorandomisering etableret to sammenlignelige behandlingsgrupper. I perioden 1977-81 har det været muligt at identificere geografisk afgrænsede befolkningsgrupper, som for diagnosen carcinoma in situ cervicis uteri har fået foretaget enten hysterektomi eller konisation. Gruppernes sammenlignelighed er vurderet ud fra præoperative registerdata. Resultaterne fra undersøgelsen er offentliggjort.

Projektgruppe: Erik Holst; John Philip, Rigshospitalet; Finn Kamper-Jørgensen, Mette Madsen, Christian Roepstorff, Dansk Institut for klinisk Epidemiologi.

De to ovennævnte projekter er finansieret af Sygekassernes Helsefond (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.

Datagrundlaget er tilvejebragt ved udtræk fra

Landspatientregisteret. Samtlige kvinder og mænd, som har fået foretaget cholecystektomi i undersøgelsesperioden, er udtrukket. Der dannes patient-rekrutteringsområder, som hver hovedsageligt betjenes af en hospitalsafdeling, og operationsrater estimeres for hvert område. Den statistiske analyse baseres på en multiplikativ poisson model. Resultaterne fra undersøgelsen er offentliggjort.

Projektgruppe: Erik Holst; Torben Jørgensen og Jesper Bredesen, Bispebjerg Hospital; Finn Kamper-Jørgensen, Mette Madsen, 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 hospitalindlæggelser før og efter cholecystektomi samt at vurdere den postoperative mortalitet blandt danske patienter 1977-83.

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. Artikler om mortalitet og morbiditet er under udarbejdelse med henblik på offentliggørelse.

Projektgruppe: Jesper Bredesen, Torben Jørgensen, Bispebjerg Hospital; Mette Madsen, Christian Roepstorff, Henrik Brønnum, Dansk Institut for klinisk Epidemiologi.

Ovennævnte 2 projekter er finansieret af Sygekassernes Helsefond (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 i Danmark for perioden 1977-90.

Datagrundlaget er tilvejebragt ved udtræk fra Landspatientregisteret. Samtlige mænd, som er blevet prostataktomeret i perioden 1977-86, er udtrukket. Der er dannet patient-rekrutteringsområder, som hver hovedsageligt betjenes af én hospitalsafdeling, og operationsrater er estimeret for hvert område. Den statistiske analyse baseres på en multiplikativ poisson model. Materialet er klar til offentliggørelse.

1.1.3.2 Forløbsundersøgelse af hospitalsindlæggelse blandt prostatektomipatienter

Formålet er at analysere forløbet af hospitalsindlæggelser før og efter prostatektomi blandt danske patienter 1977-86.

Samtlige prostatektomerede mænd er identificeret gennem Landspatientregisteret 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 operationen og sættes i relation til patientkarakteristika før operationen. Data er indhentet fra Landspatientregisteret og er færdigbearbejdet. Analyse pågår. Den første artikel er antaget til publikation.

Projektgruppe: Erik Holst; Henning Bay-Nielsen, Torben Bilde og Torben Sej, Glostrup Amtssygehus; Mette Madsen, Christian Roepstorff, Dansk Institut for klinisk Epidemiologi.

Ovennævnte 2 projekter er finansieret af Sygekassernes Helsefond (Tavs Folmer Andersen).

1.1.3.3 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.

Data indsamles ved interviews og der anvendes 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. Dataindsamlings-instrumenter er færdigudarbejdet, undersøgelsen er klar til igangsættelse.

Projektgruppe: Erik Holst, Mogens Trab Damsgaard; Régis Blais, CCC, Henning Bay-Nielsen, Sundhedsstyrelsen, Torben Bilde, Torben Sej, Glostrup Amtssygehus.

Delvis finansiering er tilvejebragt fra National Center of Health Services Research i USA og Sygekassernes Helsefond, men projektet afventer fuld finansiering (Tavs Folmer Andersen).

1.1.3.4 Regionale variationer: Nordisk helsetjeneste

Formålet med dette forskningsprojekt er at tilvejebringe sammenlignelige data fra Danmark, Sverige, Norge og Finland vedrørende regionale variationer i anvendelsen af følgende operationer: hysterektomi, prostatektomi, hofteoperation, operation for brystcancer, kolecystektomi, kejsersnit, appendektomi og operation for diskusprolaps.

Data leveres efter en på forhånd specificeret norm fra de enkelte landes hospitals- og befolkningsregistre. Følgende perioder kan beskrives: Danmark 1978-82, Finland 1986, Norge 1986 landsdækkende og 1977-82

for syv fylker, Sverige 1985. Analysen vil blive gennemført efter modellen for de danske variationsprojekter. Dataindsamlingen pågår.

Projektgruppe: Tavs Folmer Andersen; Mette Madsen, Christian Roepstorff, Dansk Institut for klinisk Epidemiologi; Henning Bay-Nielsen, Sundhedsstyrelsen og NOMESKO.

Projektet har modtaget finansiel støtte fra Nordisk Ministerråd (Tavs Folmer Andersen).

1.1.3.5 Det somatiske sygehusvæsens udvikling i Danmark 1930-87

Formålet med projektet er at finde nogle af de faktorer der har påvirket sygehusvæsenets udformning i de sidste tres år. Projektet består af 1) en statistisk beskrivelse af sygehusvæsenets aktiviteter, organisation og omkostninger, der viser en stærk stigning i antallet af specialafdelinger, ansatte, udgifter og indlæggelser og et fald i antallet af sygehuse og sengedage, 2) en analyse af debatten om specialiseringen og centraliseringen af sygehusene, herunder undersøge årsagerne hertil ved at analysere den ideologi, de forestillinger, der har hersket blandt politikere, læger og administratører og den påvirkning, dette har haft på sygehusenes udformning.

Forskningsprojektet har modtaget finansiel støtte fra Statens humanistiske, samfundsvidenskabelige og lægevidenskabelige Forskningsråd (Signild Vallgård).

1.1.3.6 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 distriktpsychiatri i kommunen. Projektet indebærer en løbende evaluering af de to forsøgscentrenes 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 befolknings sammensætning.

Undersøgelsen omfatter således bl.a. kortlægning af sociodemografiske forhold i forsøgscentrene, henvendelses- og visitationsmønstre, behandlingsydelse og -konsekvenser, samarbejdsrelationer med afdelinger på sygehusene, den primære sundhedstjeneste, socialvæsenet m.v.

Projektet gennemføres i et samarbejde med de psykiatriske afdelinger ved Bispebjerg Hospital og Københavns Kommunehospital.

Projektet finansieres af Indenrigsministeriets Sundhedspulje og Sygekassernes Helsefond (Allan Krasnik, Helle-Charlotte Knudsen).

1.2 Sundhedsøkonomi

1.2.1 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 ante-natal 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 har modtaget finansiel støtte fra Egmont H. Petersens Fond (Gavin Mooney).

1.2.2 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 (Gavin Mooney).

1.2.3 Cost Benefit analysis of Ante-Natal diagnosis of Polycystic Kidney Disease

This study is examining the costs and benefits of diagnosing polycystic kidney disease in the foetus. It is considering this in conventional cost-benefit terms but also developing a CBA methodology to examine wider issues regarding evaluation of DNA probes, including ethical questions of creation of and access to information.

Projektet udføres i samarbejde med Søren Nørby, Arvebiologisk Institut.

Projektet finansieres af Ib Henriksens Fond og Sygekassernes Helsefond (Gavin Mooney).

1.2.4 Development of Ante-Natal Screening and Diagnosis in Denmark

This study examines and attempts to explain the developments of ante-natal screening and diagnosis in Denmark as part of a wider study of the EEC. Projektet gennemføres i samarbejde med Janne Lehmann-Knudsen, Dansk Sygehus Institut.

Projektet finansieres af EF (Gavin Mooney).

1.2.5 Economic Appraisal of Ante-Natal Care in the EEC

The methodology of economic appraisal in the context of technology in ante-natal care is being examined in an EEC project with a view to developing such metho-

dology both in ante-natal care itself but more generally in health care.

Forskningsprojektet finansieres af EF (Gavin Mooney).

1.2.6 Development of Training and Research in Health Economics

Post-graduate training in health economics.

Statens lægevidenskabelige forskningsråd og Statens samfundsvidenskabelige Forskningsråd har givet finansiel støtte til projektet (Gavin Mooney).

1.2.7 Development of Distance Learning Course in Health Economics in the Nordic Countries

A correspondence course backed by seminars is being developed in the Nordic countries for health service personnel.

Projektet finansieres af Dansk Sygehus Institut (Gavin Mooney).

1.2.8 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 område under to forskellige honoreringssystemer.

Ved hjælp af kontaktregistrering før og efter ændringen indsamles data om henvendelsesproblemer, ydelser og henvisninger i et antal praksis i København. Dataindsamlingen er afsluttet i december, hvorefter data vil blive analyseret i løbet af 1989.

Undersøgelsen gennemføres i samarbejde med Forskningsenheden for almen Praksis, Institut for almen Medicin, 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, Mogens Trab Damsgaard).

1.3 Børneomsorg – børnefamilier

1.3.1 Sundhedsplejerskernes besøgsarbejde i småbørnsfamilierne – en evaluering af effekten

Undersøgelsens formål er at evaluere sundhedsplejerskernes besøgsarbejde i småbørnsfamilierne – set i et langsiget perspektiv. Baggrunden for undersøgelsen er et tilfældigt sammentræf, hvorved et område i Københavns Kommune i 1980 kun havde besat to tredjedele af de normerede sundhedsplejerske-stillinger på grund af sundhedsplejerskemangel. Undersøgelsens idé er at sammenligne 315 børn født i området med

sundhedsplejerskemangel i 1980 med en sammenlignelig børnegruppe på 180 børn, hvor der har været udført normal sundhedspleje efter Sundhedsstyrelsens retningslinier.

Undersøgelsen består af følgende delprojekter: 1) interviewundersøgelse (udført i 1986, offentliggjort som Perspektiv, tillæg til Sygeplejersken, maj 1987), 2) spørgeskemaundersøgelse, spørgeskemaer udsendt til alle 495 familier (dataindsamling udført i 1987), 3) børnenes helbredsstatus ved skolestarten (dataindsamling er påbegyndt, forventes færdig i begyndelsen af 1989), 4) forbrug af sundhedsydelser i de to børnegrupper (dataregistreringen er påbegyndt, forventes færdig i 1989). Undersøgelsen er planlagt til afslutning sommeren 1989.

Projektet er finansieret af Statens lægevidenskabelige Forskningsråd og Rosalie Petersens Fond (Else Guldager Christensen).

1.4 Ældreomsorg

1.4.1 Det danske sundheds- og socialvæsen og de ældre

Der er tale om den danske del af et internationalt forskningsprojekt planlagt i EF-regi. Projektets formål er, bredt formuleret, at undersøge de problemer, medlemslandene møder med hensyn til at yde sundhedsmæssig og social bistand til de ældre.

EF's lægevidenskabelige forskningsprojekt, CGC, finansierer den internationale koordination, herunder aflønningen 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. Fra Danmark er Erik Holst medlem af Programme Management Group.

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 samtidigt gennemføres 3 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 og 3) det sundhedspolitiske aspekt, dvs. en beskrivelse og en analyse af, hvorledes sundheds- og socialpolitikken på dette om-

råde 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 til det andet lands. Men projektet vil kunne give bedre forståelse for de følger, som en alternativ strukturering af servicesystemet vil give.

1.4.1.1 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 opdukkende problemer i dagligdagen. Den samme population genundersøges et år efter oplysninger om sociale, og sygdomsmæssige begivenheder i observationsperioden kan derved relateres til base-line data og til udnyttelse af sundheds- og socialvæsen.

Survey-undersøgelsen, som er gennemført oktober til november 1986, omfatter 1261 repræsentativt udvalgte ældre over 70 år i fire lokalområder med forskellig urbaniseringsgrad. I 1989 gennemføres en genundersøgelse af denne population med det formål at registrere livsbegivenheder og kriser i 1988 samt de ældres mestrings heraf (Erik Holst, Bjørn E. Holstein).

1.4.1.2 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 servicesystemer. Dette gælder både visitationsfasen, overføringen fra den ene behandlingsform til den anden og udskrivning. Sådanne udtryk for diskontinuer hjælp findes på mange niveauer og i mange former. Dette studie skal beskrive visitation til, bevægelser imellem og samspil imellem delsystemer i social- og sundhedsvæsenet. Undersøgelsen skal dokumentere indgangskriterier, skal beskrive hvem, der »åbner« eller »lukker« veje ind, imellem og ud af servicesystemerne, og den skal dokumentere 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 4 »nøglepunkter« i sundheds- og socialvæsenet: 1) visi-

tation 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 igennem et år, dels et detailstudie af ca. 100 sager belyst ved interviews med ældre og deres nøglepersoner.

Delprojekt 2 udføres i samarbejde med dr.med. Gert Almind, alment praktiserende læge, Holbæk (Erik Holst, Bjørn E. Holstein, Pernille Due).

1.4.1.3 Delprojekt 3

Delprojekt 3 er et studium af, hvorledes sundheds- og socialpolitikken for de ældre omsættes i praksis. Dette projekt gennemføres hovedsagelig på baggrund af dokumentarisk materiale (lovforslag, cirkulærer, betænkninger, budgetter osv.) samt en kritisk gennemgang af eksisterende evalueringsforskning suppleret med interviews med nøglepersoner (Erik Holst).

Det samlede forskningsprojekt finansieres af EF, Statens lægevidenskabelige Forskningsråd, Sygekassernes Helsefond og Fonden af 1870.

1.4.2 Psykosociale prædiktorer for dødelighed blandt ældre

Her er tale om en opfølgning af en undersøgelse af ældre i Holbæk, foretaget i 1982-84. Materialet er 500 ældre over 70 år, som blev interviewet i forbindelse med akut sygdom eller udskrivning fra sygehus. Populationen er velbeskrevet med hensyn til demografiske, sociale, helbredsmæssige og psykologiske forhold, og datamaterialet skønnes at rumme data af stor betydning for en nærmere udforskning af psykosociale prædiktorer for død.

Formålet med forskningsprojektet er at identificere helbredsmæssige, psykologiske og sociale faktorer, som viser sammenhæng med dødelighed blandt ældre. Det er hensigten at tegne en psykologisk, helbredsmæssig og social profil af de ældre, som er overlevende i de mellemliggende år og af de ældre, som er døde. De døde vil vi dele i tre grupper: for det første døde af hjertekredsløbslidelser, for det andet døde af cancer, og for det tredje resten. Det er herefter hensigten at tegne en helbredsmæssig, psykologisk og social profil af de ældre i hver dødsårsagsgruppe for at vurdere eventuelle forhold, der i særlig grad kan forudsige dødsfald af hjertesygdom og cancer.

Undersøgelsen er endnu ikke finansieret og gennemføres i samarbejde med dr.med. Gert Almind (Bjørn E. Holstein).

1.4.3 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 holdning til omsorgsarbejdet. Undersøgelsen gennemføres i samarbejde med University of York, England, med henblik på at sammenligne data fra England og Danmark. Dataindsamling: Interviews med 1500 repræsentativt udvalgte personer over 16 år, gennemført oktober 1987.

Projektet finansieres af Statens samfundsvidenskabelige Forskningsråd (Bjørn E. Holstein).

1.4.4 Aldring og velbefindende

I et samnordisk studie gennemføres en kvalitativ analyse af livsformer og disses sammenhæng med sundhed og velbefindende i alderdommen. Gennem kvalitative interviews med personer, som i dag har nået pensionsalderen, er det hensigten at synliggøre de livsformer, som i dag ikke anses for at være almindelige, men som ifølge demografiske prognoser forventes at være mere almindelige i fremtiden. Vi ved f.eks., at vi i år 2000 vil få en betydelig større andel kvinder, som pensioneres efter en livsform, der hovedsageligt har været baseret på en karriereeksistens. Det kan samtidig også tænkes at være kvinder, som bevidst har valgt ikke at indgå ægteskab, eller som relativt tidligt i livet har valgt at leve alene for i stedet at satse på egen erhvervskarriere. Dette er et eksempel på en livsformsarketype, som vil blive analyseret ud fra dets egen forudsætning.

Analysen af livsformerne og disses konsekvenser i høj alder planlægges gennemført i et socio- og livshistorisk perspektiv sammenholdt med et køns- og klasseperspektiv, således som Elder har demonstreret ved analysen af depressionsårenes konsekvenser. Et eksempel på spørgsmål, som skal besvares, er, hvorledes de undersøgte livsformer opstår, hvorledes de bibeholdes eller modificeres, hvorledes de hænger sammen med ernæringsvaner, hvorledes de forskellige sociohistoriske sammenhænge i Norden har givet sig udslag og, hvorledes livsformerne hænger sammen med velværet i aldringen.

Gennemførelsen af de kvalitative interviews er påbegyndt i samtlige nordiske lande.

Projektet er finansieret af Sygekassernes Helsefond og Statens samfundsvidenskabelige Forskningsråd (Lars Tornstam).

1.4.5 Ensomhedens dimensioner

Med gerontologisk udgangspunkt har en nordisk forskergruppe gennemført studier af ensomhedsoplevelser i Sverige, Norge og Finland. Det empiriske materiale er indsamlet og bearbejdet nationalt.

I dette nordiske studie har man identificeret forskellig kvalitativt indhold i oplevelsen af ensomhed, ligesom man også har beskrevet betydningen af forskellige årsager til ensomhedsoplevelsernes forekomst. Det er vigtigt at påpege, at ensomhedsoplevelser har forskellige årsager for forskellige mennesker. Dette indebærer samtidig, at der ikke findes nogen ensartet løsning

på ensomhedsproblemet. Nogle gange har f.eks. ensomhedsoplevelserne deres baggrund i utryghed i barndommen og under opvæksten, andre gange ved tab af nære slægtninge. Det siger sig selv, at disse to typer af ensomhedsoplevelser ikke kan behandles på samme måde.

Ved studiet af ensomhedsoplevelsernes etiologi spiller den kulturelle sammenhæng også en væsentlig rolle. Oplevelser som krig og ufred, subkulturelle religiøse særtræk og industrialiserings-forløbet er eksempler på sådanne kulturelle faktorer, som bevirker, at et nordisk komparationsstudie bliver særligt interessant. Da de nordiske i denne sammenhæng indeholder en meget stor bredde, vil det således være muligt i et komparativt design at danne hypoteser, som ikke umiddelbart kan afprøves med udgangspunkt i ét enkelt lands undersøgelsesmateriale (Lars Tornstam).

1.4.6 Overgreb mod ældre i hjemmet

Dette nordiske samarbejdsprojekt har til hensigt at belyse ældremishandlingens forekomst og ætiologi.

Mange mennesker vægrer sig mod tanken, at mishandling mod ældre i hjemmet eksisterer i vort samfund. Eller tror, at det er af sensationslyst, at nogen søger midler til at forske i et sådan fænomen. Det er det imidlertid ikke. Sandheden er, at ældremishandling i hjemmet forekommer som et lille, men samtidig helt usynligt fænomen.

I både Norge, Sverige og Finland er foreløbige studier blevet gennemført. Norge har offentliggjort resultater, som kan tyde på, at hvert tiende ældre, som indlægges på sygehusenes langtidsafdelinger, kan have en mishandlings-baggrund.

Som et første skridt på vejen til at synliggøre fænomenet i Sverige og Danmark har Lars Tornstam foretaget et epidemiologisk populationsstudie, der viser, at problemet også findes i disse lande.

Populationsstudiet er blevet offentliggjort i det danske tidsskrift *Gerontologi og Samfund* og flere artikler planlægges offentliggjort i *Socialmedicinsk Tidsskrift*, Sverige og i »Elder Abuse and Neglect«, USA.

Dette nordiske forskningsprojekt befinder sig endnu på et indledende stadium, hvis fortsatte gennemførelse er afhængig af videre økonomisk støtte fra nordisk side.

Projektet er delvis finansieret af Nordisk Ministerråd (Lars Tornstam).

1.4.7 Fysisk, psykisk og social funktionsevne i en ældre population

Formålet 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 helbredsmål, som bedre er i stand til at forudsige psykisk og fysisk invaliditet og dødelighed samt behov for hjælpeforanstaltninger.

Der er blevet 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 blevet analyseret omkring de 70-åriges funktionsevne ud fra, hvad de gør og hvad de kan, og der arbejdes nu med den interne validitet af målemetoden ved hjælp af Rasch' itemanalyser dels af PADL, dels af IADL.

De kommende analyser vil omfatte følgende emner: funktionsevne og fysisk aktivitet, funktionsevne og generelt aktivitetsniveau, ældres funktionsevne og generelt aktivitetsniveau, ældres funktionsevne i socialmedicinsk betydning, boligforhold og boligpræferencer set i forhold til funktionsevne, socialt netværk og funktionsevne, brug af hjælpeforanstaltninger og funktionsevne og psykisk sårbarhed.

Projektet har modtaget finansiel støtte fra Velux-fonden af 1981 (Kirsten Avlund Frandsen).

1.4.8 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 befolkningsgrupper tilhørende forskellige alderskohorter. 70-års undersøgelsen af 1914 i 1984 blev gennemført med det sigte at beskrive aldringsudviklingen i det danske samfund i perioden 1964-84 samt at analysere faktorer med 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 udføres i samarbejde med ergoterapeut Kirsten Avlund Frandsen og overlæge Marianne Schroll.

Projektet har fået finansiel støtte af Velux-fonden af 1981 (Kirsten Schultz-Larsen).

1.4.9 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 særlig henblik på deres sociale støtte og selvopfattede problemer. Data er indsamlet på baggrund af interviews af en tilfældig stikprøve i Holbæk Kommune.

Ved dataanalysen 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 sygdoms-adfærd.

Projektets anden del omfatter anvendelsen af forskningsresultaterne med henblik på kvalitetsforbedring af den sundhedsmæssige og sociale service over for ældre tillige med forslag til bedre udnyttelse af personalet. På grund af planlagte strukturændringer i kommunen kan forskningsresultaterne først forventes at komme i anvendelse i løbet af 1989.

Projektet er finansieret af Sygekassernes Helsefond og Det kommunale Momsfond (Kathryn Dean).

1.4.10 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 grundlaget for den praksis, der udgår fra et sundhedscenter til den lokale befolkning i en af landets mindste kommuner på kun 5000 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: hjemmesygepleje, hjemmehjælp, plejehjemmet, sundhedsplejen, dele af pensions- og omsorgsaftelingen. 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.

En yderligere opfølgning og evaluering finder sted på følgende områder: lægemiddelforbrug, forbrug af sundhedsvæsenets ydelser og casebeskrivelser af de tidligere plejehjemsbeboeres syn på livskvalitet.

Projektet har modtaget finansiell støtte fra Socialstyrelsens Forsøgsudvalg (Lis Wagner).

1.4.11 Græsted – Gilleleje's sundhedsprojekt

Græsted-Gilleleje Kommune med et indbyggertal på 18.000 personer startede den 1. september 1988 et 5-årigt samordningsprojekt, hvis overordnede formål er at fremme samordningen mellem hele sundhedssektoren og tilgrænsede dele af socialsektoren (og andre sektorer) med henblik på at udnytte de personlemæssige og økonomiske ressourcer bedst muligt til gavn for borgerne.

Projektet er delt op i 5 faser: 1) uddannelse af det tværfaglige personale (social- og sundhedspersonale) med henblik på en vidtgående holdningsændring over for befolkningen, således at forebyggende og sundhedsfremmende adfærd styrkes, 2) udarbejdelse af projektbeskrivelse og herudfra planlægge praksis via

en handlingsplan, 3) gennemførelse af handlingsplan, 4) beskrivelse af projektets resultater og effekten af en samordning, 5) formidling via artikler, foredrag og undervisning af deltagere i projektet (Lis Wagner).

1.4.12 The Kellogg International Program on Health and Aging

Formålet med dette internationale forskningsprojekt, som nu er i sit sidste år, har været at fremme autonomi og uafhængighed blandt ældre. Metoden har været at danne internationale og tværfaglige grupper af ældre-eksperter inden for snævert afgrænsede helbredsrelaterede felter og finansiere disse gruppers møder og produktion. Hver gruppe har således skullet frembringe et produkt, som bidrager til fornyelse inden for det emne, den arbejder med, f.eks. ved at samle ny viden og formidle dens »oversættelse« til praktisk brug. De enkelte gruppers produkter kan være artikler, en rapport, et internationalt symposium, konsulentvirksomhed, undervisningsmateriale eller undervisningsprogrammer.

Projektet ledes af Erik Holst, Københavns Universitet, og Harold Johnson, University of Michigan. Programmanager er Larry Coppard, Ph.D.

I projektperioden er der etableret tolv projektgrupper, alle 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, g) Quality of Long-term Care, h) Functional Assessment in Old Age, i) Management of Urinary Incontinence of the Elderly, j) Gerontological Education and Training, k) Diabetes and the Elderly. Projektet forventes afsluttet med publikation af de sidste rapporter i løbet af foråret 1989 (Erik Holst).

2. Sundhedspolitik analyse

2.1 AIDS Policy Analysis

I forståelse med WHO's Global Program on AIDS søges etableret en international forskergruppe med særlig erfaring i sammenlignende sundhedspolitiske analyse med henblik på en beskrivelse og evaluering af de sundhedspolitiske initiativer, som forskellige lande har taget i anledning af AIDS-epidemien.

Institut for social Medicin arbejder i dette projektinitiativ foreløbig sammen med UCLA/Rand Center for Health Policy Study, UCSF Institute for Health Policy Studies og Harvard School of Public Health, Department of Health Policy and Management (Erik Holst, Allan Krasnik, Jakob Bjørner).

2.2 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 materiale, 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 retningslinjer, 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 Hälsovårdshögskolan, Göteborg, og Dansk Institut for Sundheds- og Sygeplejeforskning. Projektet er afsluttet sommeren 1988, og resultaterne er bl.a. offentliggjort i en nordisk rapport.

Projektet er finansieret af Nordisk Ministerråd (Allan Krasnik, Jakob Bjørner).

3. Levevilkår og helbredsforhold

3.1 Arbejdsmiljø og helbred

3.1.1 Arbejdsmiljø og helbred i slagterbranchen

Projektets formål er at belyse sammenhængen mellem arbejdsmiljø og helbredsforhold blandt danske slagteriarbejdere. Blandt arbejdsmiljøfaktorerne lægges der specielt vægt på arbejdstempo, monoton, maskinstyring, klima og støj. De helbredsforhold, der belyses, er først og fremmest symptomer i bevægapparatet 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« og den populære udgave »Fokus på slagteriarbejderne«.

Datamaterialet er i løbet af 1984 og 1985 blevet indgående analyseret ved hjælp af multivariate analyseteknikker i samarbejde med Bendix Carstensen, Statistisk Forskningsenhed, Københavns Universitet, og Svend Kreiner, Danmarks pædagogiske Institut. Der er i denne forbindelse færdiggjort en artikelserie på 5 artikler, der er blevet publiceret i Ugeskrift for Læger i 1984 og 1985. I 1989 planlægges yderligere artikler offentliggjort (Tage Søndergård Kristensen).

3.1.2 Arbejdsmiljø og hjerte/karsygdomme

Formålet med projektet er: 1) at opspore, indsamle,

vurdere og referere den videnskabelige epidemiologiske litteratur vedrørende sammenhængen mellem arbejdsmiljø og hjertekarsygdomme, 2) på grundlag heraf at udforme forslag til, hvorledes man i de igangværende danske forløbsundersøgelser på området kan inddrage arbejdsmiljømæssige faktorer på linje med andre risikofaktorer. Hjerte/karsygdomme er skyld i ca. halvdelen af de årlige dødsfald i Danmark og i flere andre industrialiserede lande. En række undersøgelser har påvist, at der er stor forskel på disse sygdommes hyppighed i forskellige fag og erhverv. Disse forskelle i sygelighed og dødelighed mellem erhvervene kan kun delvis forklares af livsstilefaktorer så som rygning, kostvaner, blodtryk m.v. På grundlag af udenlandske forskningsresultater må det formodes, at arbejdsmiljøet er en medvirkende årsag til hjertekarsygdomme. Der findes imidlertid ingen oversigt over forskningen på området. I 1987 publiceredes rapporten »Hjerte/karsygdomme og arbejdsmiljø« (bind 1 og 2). I denne rapport konkluderes det, at følgende arbejdsmiljø-faktorer øger risikoen for hjertekarsygdomme: fysisk inaktivitet, tempoarbejde, skifteholdsarbejde, passiv rygning, støj, bly samt en række kemiske stoffer.

I 1988 publiceredes rapporten »Hjerte/karsygdomme og arbejdsmiljø«. Bind 3. »Hvor stor betydning har arbejdsmiljøet for hjerte/karsygdomme i Danmark?« I denne rapport gøres der rede for begrebet »ætiologisk fraktion« (attributable risk), som er den andel af en given sygdoms forekomst, der vil kunne fjernes ved at fjerne/reducere en bestemt årsag (risikofaktor). Dette begreb anvendes på arbejdsmiljø og hjertekarsygdomme i Danmark.

I 1988 er resultaterne af denne undersøgelse præsenteret ved konferencer i Sverige og Japan, og to engelskprogede artikler er udarbejdet. Dette arbejde videreføres i 1989.

I forbindelse med projektet er anvendt et specielt personligt edb-baseret litteratur-klassifikationssystem, der er udviklet på Institut for social Medicin.

Projektet er finansieret af Arbejdsmiljøfonden (Tage Søndergård Kristensen, Ole Olsen).

3.1.3 Betydningen af arbejdsbetinget stress for kredsløbssygdomme og risikofaktorer

I den udenlandske kardiovaskulære forskning har der i de senere år været stigende interesse for sammenhængen mellem psykosociale faktorer og kredsløbssygdomme, – specielt iskæmisk hjertesygdom. Et af de områder, der har påkaldt sig speciel interesse, er sammenhængen mellem arbejdsbetinget stress og risikoen for hjertekarsygdomme.

Formålet med dette projekt er at undersøge sammenhængen mellem stressbelastninger i arbejdet og kardiovaskulære risikofaktorer samt hyppigheden af hjertekarsygdomme. I forbindelse med de igangværende befolkningsundersøgelser i Glostrup indkaldtes

i 1986/87 1600 mænd og kvinder i alderen 30-60 år. Disse personer bliver undersøgt og interviewet, og det er planen, at de skal følges i 5 og 10 år med henblik på registrering af kredsløbssygdomme.

Projektet er en del af WHO's internationale MONICA-projekt (Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases), som startede i 1982.

Undersøgelsen gennemføres i samarbejde med Bo Netterstrøm, Arbejdsmedicinsk Klinik ved Rigshospitalet og Befolkningsundersøgelserne ved Københavns Amts Sygehus i Glostrup.

Undersøgelsen er finansieret af Arbejds miljøfondet (Tage Søndergård Kristensen).

3.2 Arbejdsophør, arbejdsløshed og helbred

3.2.1 Helbredsforhold blandt afskedigede værftsarbejdere

En forløbsundersøgelse gennemføres med det formål at belyse sociale og helbredsmæssige følger af arbejdsløshed i forbindelse med lukningen af Helsingør Værft. De helbredsmæssige følger er først og fremmest hjerte-karsygdomme, psykosomatiske symptomer, psykiske symptomer samt familiemæssige problemer. Endvidere bliver beskæftigelsen for den enkelte ansatte kortlagt.

Som kontrolgruppe indgår 450 ansatte ved Dannebrog Værft i Århus, som var ansat ved værftet i 1982. Alle har fået tilsendt et spørgeskema om beskæftigelsesforhold, helbred m.v. i november 1983, 84 og 85.

Undersøgelsespopulationen følges endvidere i en række registre vedrørende beskæftigelse, hospitalsindlæggelser, førtidspensionering og dødelighed i perioden for 1979-86.

Der er i 1988 udarbejdet analyser af psykiske symptomer, hospitalsindlæggelser, socialt netværk og alkoholforbrug. Endvidere er der lavet bortfaldsanalyser. Disse analyser er under udarbejdelse med henblik på offentliggørelse.

Projektet er tilknyttet The European Study Group on Unemployment Research. Comparative studier af specielt psykiske reaktioner på arbejdsløshed i Finland, Sverige, England og Danmark udføres i dette regi. Der blev afholdt møde i gruppen i maj i Leiden. Næste møde afholdes efteråret 1989. På nordisk plan indgår Lars Iversen endvidere i et fællesprojekt om arbejdsløshed, velbefindende og helbred i Norden – et komparativt perspektiv med professor Sten-Olaf Brenner, Enheten för teknisk Psykologi, Högskolan i Luleå, som leder. Ved Handelshøjskolen i Århus gennemfører kandidatstipendiat Sten Andersen LISREL-analyser af data om morbiditet på arbejdsmarkedet fra projektet.

Undersøgelsen gennemføres i samarbejde med lektor Svend Sabroe, Socialmedicinsk Institut, Aarhus Universitet. Projektet finansieres af Statens lægevi-

denskabelige og samfundsvidenskabelige Forskningsråd, Sygekassernes Helsefond og Københavns og Aarhus Universiteter (Lars Iversen).

3.2.2 Dødelighed blandt arbejdsløse

I forlængelse af et tidligere studie af dødelighed blandt arbejdsløse i Danmark er der udarbejdet en litteraturoversigt over vores nuværende viden om arbejdsforhold og dødelighed. Oversigten er udarbejdet efter opfordring fra tidsskriftet Stress Medicine, hvor den vil blive offentliggjort i første halvdel af 1989 (Lars Iversen).

3.2.3 Senvirkninger af erhvervsbetinget organisk hjerneskade hos malere

Formålet er at belyse helbredsmæssige, sociale og beskæftigelsesmæssige konsekvenser samt samfunds-mæssige omkostninger af erhvervsbetinget organisk hjerneskade hos malere.

Undersøgelsespopulationen består af 192 malere, som i 1981-85 har fået diagnosticeret erhvervsbetinget organisk hjerneskade ved undersøgelse på arbejdsmedicinske klinikker eller ved neurologisk speciallægeundersøgelser, og som er registreret i Malerforbundet som opløsnings-middelskadede. Der er etableret en kontrolgruppe bestående af 341 malere, som ikke har fået diagnosticeret hjerneskade. I foråret 1986 udsendes 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 gennemført og publiceret multivariate analyser af forekomst af psykiske og psykosomatiske symptomer, netværk og beskæftigelse. Som delprojekt er publiceret en reproducerbarhedstest af svar på udvalgte spørgsmål. Projektet er endeligt afsluttet i 1988.

Undersøgelsen er udført i samarbejde med læge Hans Klausen, Arbejdsmedicinsk Klinik, Rigshospitalet.

Projektet er finansieret af Arbejds miljøfondet (Lars Iversen, Mogens Trab Damsgaard).

3.2.4 Psykosociale risikofaktorer til udvikling af iskæmisk hjertesygdom

Formålet med projektet er at sammenholde traditionelle og psykosociale risikofaktorer for udvikling af iskæmisk hjertesygdom hos midaldrende mænd. Der er i projektet undersøgt for: 1) traditionelle risikofaktorer, herunder s-lipider, blodtryk, inaktivitet, rygning og arv, 2) psykologisk-, socialt- og arbejdsbetingede risikofaktorer, herunder personlighedstræk, individuelle reaktionsmønstre, stress, socialt netværk, social status, erhverv, begivenheder, jobbelastning, herunder skifteholdsarbejde og coping.

Disse forhold sammenholdes med kliniske og erfare-

de endpoints (samt nyopståede risikofaktorer) tyden- de på iskæmisk hjertesygdom, hvorefter data analyse- res ud fra opstillede hypoteser om psykosociale for- holds betydning til udvikling af arteriosklerose via kendte mekanismer som hypertension, adipositas- sklerose og hyperkolesterolemie samt opstille hypote- ser om årsagsforhold til arteriosklerose via ukendte fy- siologiske mekanismer. Data er indsamlet i en pro- spektiv epidemiologisk forløbsundersøgelse i 1976, 1981 og 1987.

Data bliver for tiden bearbejdet og artikler herfra forventes publiceret i løbet af 1989. Projektet forventes afsluttet medio 1990.

Projektet er finansieret af Hjertereforeningen og Syge- kassernes Helsefond (Lars Møller).

3.3 Levevilkår og helbred

3.3.1 Spontane aborter i Danmark

Projektet har til formål at oparbejde et forskningsregi- ster til overvågning af reproduktionsskader, at under- søge validiteten af registeroplysningerne samt at be- nytte registeret til at identificere lokalområder og be- folkningsgrupper med høj risiko for spontan abort. Registeret vil derudover kunne benyttes i den videre udforskning af sammenhængen mellem reprodu- ktionsskader og omgivelsesfaktorer.

Forskningsregisteret omfatter alle graviditetsudfald i Danmark 1978-84 tillige med baggrundoplysninger i form af alder, bopæl, erhverv m.m. Dette materiale er fremkommet ved at samkøre data fra Det medicinske Fødselsregister, Landspatientregisteret og Sundheds- styrelsens Abortregister.

På grundlag af registeret beskrives den geografiske og erhvervsmæssige risiko for spontan abort, misdan- nelse og dødfødsel i Danmark. Disse risikoestimer er ved en nyudviklet metode korrigeret for provokerede aborter. Endvidere vil registeroplysningerne om spon- tane aborter, der har medført hospitalsindlæggelse, blive valideret ved en undersøgelse af hospitaliserings- graden af spontane aborter i Danmark.

Forskningsprojektet har modtaget finansiel støtte af Statens lægevidenskabelige Forskningsråd og Den læ- gevidenskabelige Forskningsfond for Sygehusene i Re- gion 3 (Jens Modvig, Lone Schmidt, Mogens Trab Damsgaard).

4. Sundhedsfremme, sundheds- og sygdomsadfærd

Fra begyndelsen af 1988 er Institut for social Medicin udpeget som WHO Collaborating Center for Health Promotion Research. Dette WHO Collaborating Cen- ter har ansvar for forskningsaktiviteter på tre hoved- områder: måling af sociale netværk, vurdering af sundhedsfremme i den primære sundhedstjeneste og metodeopbygning i forbindelse med undersøgelse af sundhedsfremme i populationer og i tværnationale undersøgelser. Centret er det ene led i et netværk med

tre WHO Collaborating Centres for forskning i sund- hedsfremme. De tre centre samarbejder om teoretiske emner og om udvikling af forskningsmetoder angåen- de dataindsamling, dataanalyse og tværnationale sammenligninger. Netværket med de tre centre blev dannet af WHO for bedre at udnytte den komplemen- tære forskningsekspertise i de deltagende institutter. Institut for social Medicin samarbejder i dette net- værk med Institute of Social and Preventive Medicine, Bern, Schweiz, og Research Unit on Behavioural Change, Edinburgh, Storbritannien.

I løbet af det forløbne første samarbejdsår har Insti- tut for social Medicin afholdt et planlægningsmøde i København med deltagelse af samarbejdspartnerne med henblik på at gennemgå og vurdere en WHO- ramme for forskning i sundhedsfremme og for at koor- dinere aktiviteterne mellem de tre centre. Dette møde blev fulgt op på et møde mellem de tre centerledere i Zagreb i Jugoslavien, hvor der blev aftalt emner for og foreslået eksperter til et symposium om teoretiske em- ner i sundhedsfremme.

Institut for social Medicin har fået ansvar for udar- bejdelsen af en analytisk oversigt over forskningstiltag til måling af sociale netværk og målingernes anvendel- se som led i sundhedsfremmende aktiviteter.

Medarbejdere: Kathryn Dean (centerleder), Allan Krasnik, Hirobumi Ito.

Centret har fået økonomisk tilskud fra World He- alth Organization, Regional Office for Europe, men er i øvrigt afhængig af ekstern dansk finansiering (Kath- ryn Dean).

4.1 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 forsk- ningsprojektet er at skabe større klarhed over virk- ningsmekanismerne bag den veldokumenterede sam- menhæng mellem socialt netværk/social støtte og hel- bredsvARIABLE (sygelighed, funktionsevne, dødelig- hed). Det er hensigten at analysere samspillet mellem to variabelsæt, psykosocial støtte og sygdoms og sund- hedsadfærd (forebyggende adfærd, reaktion på syg- dom, stresskontrol) og vurdere, hvorledes disse varia- belsæt i forening eller hver for sig påvirker udviklingen i helbred og funktionsevne.

Datagrundlaget er tre befolkningsundersøgelser i henholdsvis Danmark, Finland og USA, som blev fun- det velegnede til formålet i et WHO-projekt, hvis for- mål var at vurdere den aktuelle viden på området. Der gennemføres parallelle sekundære analyser af de tre datasæt samt tværnationale sammenligninger.

Projektet finansieres i USA af National Center for Health Statistics og har i Danmark opnået støtte fra Statens lægevidenskabelige Forskningsråd (Kathryn Dean, Erik Holst).

4.2 Undersøgelse af befolkningens arbejds- og omsorgsmønstre

Projektet er en opfølgende analyse, der sammenkæder data fra to egenomsorgs-undersøgelser, 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 venne-netværkets funktion under sygdom og beskæftigelse. Det er hensigten at analysere følgende uafhængige variabler: selvopfattelse af stress, selvopfattelse af helbredstilstand og forbrug af lægehjælp under sygdom. Datamaterialet er bearbejdet, og rapporten forventes udarbejdet i løbet af 1989.

Til projektet ydes der delvis økonomisk støtte fra WHO/EURO (Kathryn Dean).

4.3 Sundhedsadfærd blandt skoleelever

Projektet er den danske del af et af WHO igangsat forskningsprogram omfattende 11 europæiske lande. Det er anden del af en undersøgelse, hvis første del blev gennemført i 1984/85.

Projektets formål er 1) at beskrive sundhedsadfærd blandt et repræsentativt udsnit af danske skoleelever i aldersgrupperne 11, 13 og 15 år, herunder give en særlig detaljeret beskrivelse af elevernes fysiske aktivitetsvaner, 2) at give en detaljeret beskrivelse af faktorer, der fremmer og hæmmer god sundhedsadfærd, herunder gode vaner med hensyn til fysisk aktivitet. Analysen omfatter demografiske og sociale baggrundsfaktorer, holdning til sundhedsadfærd, selvopfattelse, socialt netværk og sociale kontakter, 3) at beskrive elevernes selvrapporterede helbred og lægemiddelforbrug og analysere sammenhængen mellem helbredsvariabler og demografiske, sociale og personlige forhold.

Undersøgelsen gennemføres ved selvudfyldte spørgeskemaer uddelt til godt og vel 2000 elever på ca. 30 skoler tilfældigt udvalgt over hele landet. Dataindsamlingen har fundet sted i 1988, og analysen vil strække sig over 1988 og 1989.

Forskningsprojektet er finansieret af Indenrigsministeriets Sundhedspulje (Bjørn E. Holstein, Hirobumi Ito).

4.4 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 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 af spørgeskemaerne er der udviklet et kursus, der sætter fokus på emner, som eleverne selv identificerer, selv finder undervisnings-

materiale til og selv præsenterer. Dette kursus er nu afsluttet. Data er indsamlet og spørgeskemaerne bearbejdet med henblik på sammenligning med baseline-materialet. Analysefasen er nu i gang.

»International Junior School« i København har – ud over at stille lokaler og materiale til rådighed – givet økonomisk støtte til projektets gennemførelse (Kathryn Dean).

4.5 Livsstil og sundhedsadfærd i livs langt perspektiv

Forskningsprojektet har sin baggrund i to aktuelle forhold, dels den sundhedspolitiske inspiration fra WHO (Sundhed for alle i år 2000-programmet), dels en øget videnskabelig erkendelse af, at befolkningens helbredsrelaterede adfærd kan og bør udforskes mere intensivt.

Formålet med projektet er 1) at beskrive livsstil og sundhedsadfærd i et repræsentativt udsnit af danskere i fem aldersgrupper, 15, 30, 50, 60 og 70 år, idet der lægges særlig vægt på at beskrive den sunde livsstil og på en helhedsbeskrivelse, 2) at skabe indsigt i de faktorer, som former livsstil og sundhedsadfærd, idet der her inddrages helbredsforhold, demografiske og sociale forhold samt personlige forhold, 3) at følge de samme mennesker igennem ti år og derigennem få indsigt i, hvor konstant eller foranderlig livsstilen er, samt hvilke forhold, der former eventuelle ændringer i livsstilen.

I 1989 planlægges gennemført den baseline undersøgelse, som siden påtænkes videreført som en longitudinel undersøgelse. Det er planen at indsamle data ved hjælp af postudsendte spørgeskemaer, og undersøgelsen planlægges at omfatte ca. 800 personer fra hver af de fem aldersgrupper.

I 1989 skal endvidere gennemføres en delundersøgelse med fokus på en dybere forståelse af sammenhængen mellem livssituation, livsstil og sundhedsadfærd. Denne delundersøgelse gennemføres ved hjælp af dybtgående, kvalitative forskningsinterviewer med et mindre antal personer i hver af de fem undersøgte aldersgrupper.

Undersøgelsens første fase er finansieret af midler fra Statsanstaltens for Livsforsikrings Sundhedsfond (Pernille Due, Bjørn E. Holstein).

4.6 Udbredelsen af AIDS-virus i Danmark og forhold, som influerer på sygdommens udvikling

Projektets formål er at følge smittespredningen i befolkningen, undersøge ændringer i seksuel adfærd i risikogrupperne samt undersøge den psykosociale belastning ved at være i risiko eller være 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.

Ved udgangen af 1988 er resultaterne fra første delundersøgelse under udarbejdelse med henblik på offentliggørelse, medens data fra de øvrige delundersøgelser er ved at blive analyseret.

Projektet udføres i samarbejde med 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 har fået finansiel støtte fra Statens lægevidenskabelige Forskningsråd (Allan Krasnik, Lars Iversen).

4.7 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 formål er at vurdere behovet for oplysning og undervisning blandt personalegrupper inden for sundhedssektoren. Ved hjælp af et postspørgeskema til en stikprøve af læger, sygeplejersker og sygehjælpere beskrives viden, holdning og adfærd i forhold til homoseksuelle mænd, HIV-smittede og AIDS-patienter.

Ved udgangen af 1988 er data ved at blive færdig-analyseret.

Undersøgelsen gennemføres i samarbejde med epidemiologisk afdeling ved Statens Seruminstitut og Statistisk Forskningsenhed.

Forskningsprojektet har modtaget finansiel støtte fra AIDS-Sekretariatet, Sundhedsstyrelsen (Allan Krasnik).

4.8 Viden, holdninger og adfærd med relation til HIV-smitte blandt skoleelever, – en landsdækkende undersøgelse blandt 9. klasse elever i Danmark

Da AIDS-epidemien kun kan reduceres ved at afskære smitteveje, er oplysningsarbejdet om seksuelt overført HIV særdeles vigtigt over for så unge aldersgrupper som muligt.

For at belyse, hvorledes den hidtidige indsats har virket og hvor den fremtidige indsats særligt skal sættes ind, er der gennemført en spørgeskemaundersøgelse blandt en stikprøve af 9. klasseselever i Danmark. I alt 728 elever har besvaret spørgeskemaet, som er udleveret og indsamlet af skolelærerne i de udvalgte klasser. Ved udgangen af 1988 er data ved at blive analyseret med henblik på rapportering til skolevæsen og sundhedsmyndigheder samt videnskabelig publikation.

Projektet udføres i samarbejde med Socialmedicinsk afdeling ved Odense Universitet og har modta-

get finansiel støtte af Statens lægevidenskabelige Forskningsråd og Købmand i Odense Johan og Hanne Weimann, f. Seedorffs legat (Allan Krasnik, stud. med. Marianne Wangel).

4.9 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.

Data er indsamlet ved hjælp af anonyme spørgeskemaer uddelt til yngre københavnere i to populationer: en afgrænset gruppe uddannelsessøgende og en gruppe homo- og biseksuelle identificeret via mange kanaler, i alt 482 svarpersoner.

En rapport er udarbejdet som prisopgavebesvarelse (sølvmedalje) og for nærværende gennembearbejdes resultaterne til publicering i form af artikler i danske og internationale fagtidsskrifter.

Projektet er finansieret af Statens lægevidenskabelige Forskningsråd (Stud.med. Marianne Wangel).

4.10 Forebyggelse af hjerte/karsygdomme: Kortlægning af risikofaktorer samt samfundsmedicinsk kvantificering af ætiologi og mulige interventioner

Statistiske og epidemiologiske metoder er fundamentale, når hjertekarsygdomme udforskes både med henblik på årsagsforklaring og ved planlægning af forebyggende interventioner.

Formålet med undersøgelsen er bl.a. at udvikle metoder til opsummering af forskningsresultaterne i relation til de stadigt voksende mængder af empirisk forskning på området. Sådanne metoder vil kunne bidrage til en kvalificeret vurdering af det præventive potentiale af forskellige forbyggende interventioner (Ole Olsen).

4.11 Tobaksproblem – Trafiksikkerhed – International sundhed

Operationel og bekæmpelsesstrategisk forskning vedrørende samfundsmedicinske forhold (tobaksproblemet, trafikmedicinske problemer, miljø (luftforurening)) og forhold vedrørende den internationale sundhed (tropemedicin og hygiejne), herunder visse aspekter inden for tuberkulosens epidemiologi (Tage Egsmose).

5. Medicinsk kvindeforskning

5.1 Bulimia

Projektet er en kvalitativ undersøgelse af kvinder med bulimia, dvs. kvinder, der grovæder og afslutter grovæderiet med opkastninger og/eller misbrug af laksantia og diuretika. Endvidere foretages der en evaluering

af gruppeforløbet af kvinder med bulimia i en terapeutisk gruppe.

Undersøgelsen finder sted på Københavns Amts Sygehus, Stolpegård, i samarbejde med Marianne Ammitzbøll (Birgit Petersson).

5.2 Abort efter 12. uge

Mere end 600 kvinder søger hvert år abort efter 12. svangerskabsuge, de såkaldte samrådsaborter. Hvad er det, der gør, at så mange kvinder overskrider 12-ugers grænsen?

Undersøgelsen er en gennemgang af samtlige abortsager i året 1986. Undersøgelsen vil bl.a. belyse abortønsket, årsagen til overskridelsen af 12-ugers grænsen og en lang række sociale faktorer.

Projektet udføres i samarbejde med Merete Nordtoft og Katrine Sidenius (Birgit Petersson).

5.3 Ansøgning om sterilisation før det fyldte 25. år

Et stadigt stigende problem i sundhedsvæsenet er et ønske om refertilisation efter tidligere udført sterilisation. Årligt søger en del mennesker – først og fremmest kvinder – om tilladelse til sterilisation før det 25. år, dvs. før det efter loven er tilladt.

Undersøgelsen vil belyse årsagerne til ønsket om sterilisation og en række sociale faktorer for ansøgere i året 1986.

Forskningsprojektet udføres i samarbejde med Merete Nordtoft og Katrine Sidenius (Birgit Petersson).

5.4 Lægers dødsårsager

Flere udenlandske undersøgelser har vist, at der er overhyppighed af selvmord blandt især kvindelige læger i forhold til befolkningen som helhed.

Undersøgelsen er en registerbaseret undersøgelse af lægers dødsårsager i årene 1975-85, som er planlagt specielt med henblik på måling af selvmordshyppigheden i relation til de lægelige specialer. Endvidere belyses kønsforskellene.

Forskningsprojektet gennemføres i samarbejde med Marianne Kastrop og Anne Th. Jørgensen (Birgit Petersson).

5.5 Overgangsalderens forløb

I en epidemiologisk follow-up undersøgelse kombineret med kvalitative interviews belyses opfattelsen af overgangsalderen, dens særpræg og forløb i en dansk normalpopulation. Klimakterielle geners relation til henholdsvis biologisk menopause og en række sociale fænomener undersøger og eventuelle risikofaktorer for udvikling af klimakterielle gener søges afgrænset ud fra en longitudinel analyse – observationstid er 11 år. Aktuell behandlingspraksis for gener i overgangsalderen belyses og sammenholdes med kvindens egen indstilling til overgangsalderen med henblik på at skabe nye behandlingsstrategier.

Materialet består af 597 kvinder, den kvindelige population født i 1936 og bosat i 4 kommuner i Københavns Amt, hvoraf 526 eller 88 % deltog i undersøgelsen. Data indhentet ved tidligere undersøgelser af samme population i 1976 og 1981 danner basis for den aktuelle undersøgelse. Dengang var deltagerandelen henholdsvis 88 og 92 %.

Databearbejdning foregår i samarbejde med afdeling for medicinsk databehandling, KAS Herlev, ved hjælp af det dertil udviklede program SCIBAS. Dataanalysen vil foregå ved sammenligning af grupper internt i materialet ved hjælp af multivariate forløbsanalyser.

Artikler til offentliggørelse i danske og internationale fagtidsskrifter, specielt *Maturitas* og *Psychosomatic Medicine* og *Ugeskrift for Læger* er under behandling. Projektet udføres i samarbejde med overlæge Karin Garde.

Projektet finansieres af Sygekassernes Helsefond, Statens lægevidenskabelige Forskningsråd og Statsanstalten for Livsforsikring's Sundhedsfond (Anne Køster).

Kursusaktivitet:

I tidsrummet 3. oktober-19. december gennemførte Institut for social Medicin ved Lars Tornstam og Bjørn E. Holstein et postgraduat kursus i gerontologi.

På kurset optages kandidater inden for Det lægevidenskabelige og humanistiske Fakultet, som har påbegyndt eller ønsker at påbegynde licentiatstudier inden for gerontologi.

Kurset indgik i fakultetets postgraduate undervisningstilbud.

I november gennemførtes indledende kursus i sundhedsøkonomi ved Gavin Mooney.

På kurset optages alle, som er beskæftiget inden for sundhedsvæsenet fra alle discipliner, f.eks. læger, sociologer og sygeplejersker.

Kurset indgik i fakultetets postgraduate undervisningstilbud.

Begge postgraduate kurser har modtaget delvis finansiering fra Forskerakademiet.

I tidsrummet 1.-26. august er der gennemført såvel præ- som postgraduat kursus i international sundhed (140). På kurset optages læger, dyrlæger, tandlæger, farmaceuter, syge- og sundhedsplejersker, ældre medicinske studenter samt studerende og kandidater fra de natur- og samfundsvidenskabelige fakulteter. 104 personer søgte optagelse, 82 blev optaget, 79 påbegyndte og gennemførte kurset med certifikat.

Kurset gennemførtes ved fakultetets kursusudvalg for international sundhed (tropemedicin og hygiejne) (Tage Egmsøe).

»Forskningsmetoder i klinisk sundhedsøkonomi«, 2.-4. maj, Rigshospitalet. Kursusleder: Gavin Mooney.

»International Summer School in Health Econo-

mics», 29. august-2. september, København. Kursusleder: Gavin Mooney.

Medicinsk kvindeforskning har arrangeret videreuddannelseskursus for psykiatere, Risskov, november, samt efteruddannelseskursus, Klarskovgård; »Den voldelige patient«, Dansk psykiatrisk Selskab, 2.-3. december; 4. nordiske Seminar for medicinsk Kvindeforskning har været afholdt på LO-Skolen, Helsingør, august (Birgit Petersson)

Bjørn E. Holstein har været medarrangør (og medlem af den videnskabelige komité) af den anden europæiske kongres i medicinsk sociologi, Zagreb, 29. september-1. oktober.

Arbejde inden for kollegiale organer m.v.:

Mogens Trab Damsgaard: Medlem af Det lægevidenskabelige Fakultets edb-udvalg.

Kathryn Dean: Adjungeret Assistent Professor ved Center for Health Services Research, University of Minnesota; Temporary Advisor, WHO Regional Office for Europe, Health Promotion Unit.

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 af Fagrådet i Dansk gerontologisk Selskab, af Ergoterapeutforeningens forskningsudvalg.

Else Guldager Christensen: Medlem af sygeplejerskegruppen, Statens lægevidenskabelige Forskningsråd; bestyrelsesmedlem i Fond til fremme af sygeplejerskeforskning i Danmark.

Erik Holst: Institutbestyrer 1. april-31. december; formand, bestyrelsen for Copenhagen Collaborating Center for Regional Variations in Health Care; Co-director, Kellogg International Program on Health and Aging; national co-ordinator, Age Care Research Europe; medlem, Registrerrådet; medlem, Fagligt Råd, Dansk Institut for Sundheds- og Sygeplejeforskning; medlem, bedømmelseskomiteer for professorater: international sundhedstjeneste ved Nordiska Hälsovårdshögskolan, Göteborg, socialgerontologi og adjunktur i samfundsmedicinsk databehandling ved Københavns Universitet.

Bjørn E. Holstein: Medlem, EF's lægevidenskabelige forskningsråd nedsatte Working Party on Age Related Health Problems (udpeget af SLF); Fagkonsulent, Statens lægevidenskabelige Forskningsråd; medlem, Styringsgruppen for forskningsprojekt om homoseksuelle, udpeget af SSF; formand, Socialforskningsinstituttets forskningsudvalg, udpeget af SSF; formand, Komitéen for Sundhedsoplysning, Det sagkyndige udvalg; medlem af bestyrelsen for European Society of Medical Sociology, af bestyrelsen (sekretær), Dansk gerontologisk Selskab, af stipendieudvalget ved Det lægevidenskabelige Fakultet, af bedømmelsesudvalg vedrørende odontologisk licentiatfhand-

ling (KTH), af bedømmelsesudvalg vedrørende lektorstilling i medicinsk videnskabsteori ved Københavns Universitet, af spørgepanelet ved SLF's konsensuskonference om fysisk aktivitet og sundhed, København, 23.-26. oktober; formand, Undervisningsudvalget ved Institut for social Medicin og for fagstudienævnets undervisningsudvalg vedrørende medicinsk databehandling, Københavns Universitet.

Lars Iversen: Medlem af tilsynsrådet for Institut for Arbejdsmiljø, Danmarks tekniske Højskole; formand, Dansk selskab for social og administrativ Medicin's efteruddannelsesudvalg; medlem af Det lægevidenskabelige Fakultets studienævns koordinationsgruppe for fase II af studieplanen, af Det lægevidenskabelige Fakultets lokaleudvalg, af European Study Group on Unemployment Research; fagkonsulent, Statens lægevidenskabelige Forskningsråd; referee for Acta Sociologica.

Allan Krasnik: Medlem af bestyrelsen for Dansk Selskab for social og administrativ Medicin; af bestyrelsen, Institut for social Medicin; af Fagligt Råd, Dansk Institut for Sundheds- og Sygeplejeforskning.

Tage Søndergård Kristensen: Formand for forskningsudvalget, Institut for social Medicin; medlem af repræsentantskabet for befolkningsundersøgelserne i Glostrup, af Hjerteforeningens bestyrelse, af Tobaksrådet; fagkonsulent, Statens lægevidenskabelige Forskningsråd.

Anne Haastrup Larsen: Sikkerhedsrepræsentant, medlem af sikkerhedsudvalget, Arvebiologisk Institut, Statistisk Forskningsenhed og Institut for social Medicin.

Gavin Mooney: Medlem af Scientific Committee, European Society for Medical Decision Making; af European Society for Philosophy of Medicine and Health Care; af nordisk og UK Health Economists' Study Group.

Birgit Pallesen: Medlem af bestyrelsen, Institut for social Medicin.

Birgit Petersson: Formand, Kvindeudvalget; medlem af Dansk psykiatrisk Selskabs bestyrelse og efteruddannelsesudvalg; af Studenterrådgivningernes bestyrelse; af Koordinationsgruppen for Kvindeforskning; af Forum for Kvindeforskere; koordinator for Gruppen for medicinsk Kvindeforskning.

Lis Wagner: Medlem af bestyrelsen, Dansk gerontologisk Selskab; af redaktionskomiteen for »Klinisk Sygepleje«; medejers af Sygeplejefagligt Forlag »Kon tekst«.

Redaktionshverv af videnskabelige tidsskrifter m.v.:

Tavs Folmer Andersen: Gæsterektor, International Journal of Social Science and Medicine; gæsterektor, »The Challenges of medical practice variation«, MacMillan Publishing Company; konsulent for WHO og OECD.

Kathryn Dean: Gæsterektor, specialnummer af

International Journal of Social Science and Medicine »Self Care and Health: Issues, Concepts and Empirical Research«.

Erik Holst: Medlem af redaktionskomit en: Danish Medical Bulletin, International Journal of Social Science and Medicine, Journal of Health Promotion, Scandinavian Journal of Social Medicine.

Bjørn E. Holstein: Redaktionskonsulent, »Comprehensive Gerontology«; modtaget prisen » rets underviser« ved Københavns Universitet.

Allan Krasnik: Medlem af redaktionen: Ugeskrift for L ger, Nordisk Medicin.

Gavin Mooney: Medlem af redaktionskomit en: International Journal of Social Science and Medicine, International Journal of Health Service Planning and Management; medredaktør, Economic Issues in Health Care, Series, MacMillan Publishing Company; medlem af konferencekomit er for European Society for Medical Decision Making og European Society for Philosophy of Medicine and Health Care.

G stefors tt:

Thérèse Morais, M.D., M.P.H., Professor, Department of Social and Preventive Medicine, Universit  Laval, Québec, Canada.

G steforl sninger:

Tavs Folmer Andersen: »Prevalence of Hysterectomy in Denmark«, »Regional Variations in Hysterectomy Rates«, »Mortality following Hysterectomy«, (foredrag sammen med Anne Loft og Mette Madsen, DIKE). International workshop on technology assessment, København, 13.-15. januar; »Behandlervariation, en udfordring?«, Københavns Tandlægehøjskole, 22. marts; »Etiske dilemmaer og variation i klinisk praksis«, Dansk Selskab for social og administrativ Medicin, 23. marts; »Regionale variationer og kvalitetsvurdering af sundhedsvæsenet« (sammen med Finn Kamper-Jørgensen, DIKE); SLF workshop, Gilleleje, 11.-12. april; »International Collaboration in Studying Mortality after Prostatectomy«, International Workshop, Doorwerth, Holland, 25.-27. april; »Regionale variationer: Nordisk helsetjeneste, et udgangspunkt for teknologivurdering«, oplæg til nordisk konference arrangeret af NOMESKO, 14.-15. april, Karlslunde; »Variation i sundhedsvæsenets aktiviteter, sundhedstegn eller mangelsymptom?«, 2. danske samfundsmedicinske konference, Hindsgavl, 29.-31. maj; »Et nordisk studie af variationer i helsetjenesten«, oplæg ved nordisk konference arrangeret af NOMESKO; G teborg, 29.-30. september, »The Challenges of Medical Practice Variation, a proposal for discussion«, diskussionsindlæg, Dartmouth Medical School, Hanover, New Hampshire, USA; 11. oktober; »International Collaboration in Assessment of Medical Practices – a Proposal«, diskussionsindl g,

Dartmouth Medical School, Hanover, New Hampshire, USA, 1. december.

Kathryn Dean: »Scandinavian Research in Self Care Behavior – A Nursing Perspective«, University of Minnesota, School of Nursing, Minnesota, USA, 16. marts; »Social, Psychosocial and Behavioral Influences on Health in an Aging Population«, 9. nordiske kongres i Gerontologi, Bergen, 5.-8. juni; »Social Support and Healthrelated Behavior«, Healthy Cities Symposium, Zagreb, 24.-30. september; »Socialization – Gender Role Stereotypes and Their Effects on Women's Psychological Well-Being«, Greek General Secretariat for Equality Conference on »The Marginal Social Position of Women and Its Effects on Their Physical and Psychological Wellbeing«, Athen, 10.-12. december.

Pernille Due, stud.med.: »Hvor er den gamle i beslutningsprocessen i den primære sundhedstjeneste?« (sammen med Gert Almind, Erik Holst, Bjørn E. Holstein), 2. danske samfundsmedicinske konference, Hindsgavl, 28.-31. maj.

Tagge Egsmose: »Man-made Barriers to Health Improvement«, XIII World Conference on Health Education, Huston, Texas, USA, 28. august-2. september; »International Health and Child Survival«, Symposium, Atlanta City Conference in Public Health, Atlanta, USA, 24.-26. august; »The Proportion of Tuberculosis Cases from recently and previously Infected Cases«, XIII and Malaria, Amsterdam, 18.-23. september.

Kirsten Avlund Frandsen: »Sammenhængen mellem ældres funktionsevne og tildeling af hjemmehjælp«, Nordisk seminar for ergoterapeuter, Helsingør, maj; »Normalværdier for fysisk funktionsevne blandt 70-årige«, 9. nordiske kongres i gerontologi, Bergen, juni; »Praktisk funktionsevne-måling blandt ældre, erfaringer fra Glostrup-undersøgelsen«, Dansk selskab for langtidsmedicin og geriatri, København, november.

Else Guldager Christensen: »Sygepleje i et forandringsfuldt samfund«, Danmarks Sygeplejerskeh jskoles 50 års jubilæum, København og Århus, 25. og 26. februar; »Sundhedsplejerskernes besøgsarbejde i småbørnsfamilierne«, 2. danske samfundsmedicinske konference, Hindsgavl, 29.-31. maj; »Sygepleje på kryds og tværs«, 5. danske symposium om sygepleje, Odense, 1.-2. oktober; »Do Health Visitors Improve Children's Health«, Health Visitors' Association Annual Study Conference, Bournemouth, 20.-22. oktober.

Erik Holst: Visiting professor, International Comparative Health Policy, University of California, Los Angeles, School of Public Health, Division of Health Services, Los Angeles, USA, 1. januar-31. marts; »Social Network Support for the Elderly: The Case of Denmark«, (sammen med Bjørn E. Holstein) WHO expert working group meeting on

the role of the family in care of the elderly, Mexico City, 22.-26. februar; »Health Policy and the AIDS Epidemic«, International consultation on health legislation in the field of AIDS and HIV-infection, WHO/EURO, Oslo, 26.-29. april; »Patterns of Health Care Service Utilization among the Elderly« (sammen med Bjørn E. Holstein, Pernille Due & Gert Almind), 9. nordiske kongres i gerontologi, Bergen, 5.-8. maj; »Physician Manpower Policy in Denmark«, International conference on the political dynamics of physician manpower policy, King's Fund Centre, London, 24.-27. maj; »Hvor er de gamle i beslutningsprocessen i den primære sundhedstjeneste?« (sammen med Bjørn E. Holstein, Gert Almind & Pernille Due), Research meeting, Age Care Research Europe, University of Bath, Storbritannien, 16.-18. juni; »Sundhedspolitik som akademisk disciplin«, Minisymposium, Nordiska Planeringsgruppen för Hälso- och Sjukvårdsforskning, Tammerfors, 7. oktober.

Bjørn E. Holstein: Gæstelærer i sundhedsoplysning på Nordiska Hälsovårdshögskolan, Göteborg, 28. januar og 1. december; inviteret foredragsholder ved to af Gerontologisk Centrum i Lund arrangerede forskersymposier om 1) coping-teorier i gerontologien, 20.-22. april og 2) gerontologisk forskning, 10.-11. oktober; medarrangør af internationalt møde om gerontologisk undervisning og uddannelse, arrangeret i samarbejde mellem Institut for social Medicin, Dansk gerontologisk Selskab og The Kellogg International Program on Health and Aging, Brandbjerg Højskole, 8.-11. maj; »Ældres helbred og psykiske ressourcer« (sammen med Pernille Due, Erik Holst & Gert Almind), 2. danske samfundsmedicinske konference, Hindsgavl, 28.-31. maj; »Praktisk hjælp til ældre fra det sociale netværk«, 9. nordiske kongres i gerontologi, Bergen, 5.-8. juni; »Patterns of Health Care Service Utilization Among the Elderly« (sammen med Erik Holst, Pernille Due & Gert Almind), 9. nordiske kongres i gerontologi, Bergen, 5.-8. juni; »Hvor er den gamle i beslutningsprocessen i den primære sundhedstjeneste?« (sammen med Pernille Due, Gert Almind & Erik Holst), 9. nordiske kongres i gerontologi, Bergen, 5.-8. juni; »The Elderly in Denmark 1986 – Health and Social Situation« (sammen med Gert Almind, Pernille Due, Erik Holst), Age Care Research Europe Research Meeting, University of Bath, Storbritannien, 16.-18. juni.

Lars Iversen: Studieophold, San Cataldo, Italien, 1.-29. august; »Participation in a follow-up study of health among unemployed and unemployed people after a company close down: drop outs and selection bias«, Workshop on Unemployment and Methodology and Theory for Research: International Comparisons, Leiden, 18.-20. maj.

Allan Krasnik: »Community and Individual Considerations in Legislation and Test Policy regarding HIV-infection in the Nordic Countries (poster)«, »Sur-

veillance of HIV-infection in the Danish population through Self-administered Questionnaires in connection with testing for AIDS (poster), Conference on the Global Impact of AIDS, London, april; »Occurrence of high risk behaviour for HIV-infection among Danish men 26-55 years of age«, International Conference on AIDS, Stockholm, juni; »Policy for health by the year 2000«, »AIDS-policy in Denmark«, First Jerusalem Conference on Strategies for Health Promotion, Jerusalem, oktober; »Evaluation of Aids Preventive Strategies in Denmark«, Workshop on Assessment of AIDS Preventive Strategies, Luzern, November.

Tage Søndergård Kristensen: Inviteret chairman: »Work Environment and Cardiovascular Diseases«, International Conference on Industrial Health, Kitakyushu, Japan, 23.-26. oktober.

Anne Køster: »Decision making in hysterectomy from a Historical, Sociocultural Perspective«, Copenhagen Collaborating Center International Workshop, København, januar; »Spisevægring, et kvindeproblem«, »Seksuelt overførte sygdomme«, Nordisk Forum for Kvindeforskere, Oslo, august; »50-årige kvinders seksualitet«, 4. nordiske seminar for medicinsk kvindeforskning, Helsingør, 25.-27. august; »Climacteric Complaints, What are they – what do they mean?«, 3rd International Congress on Womens' Health, Tampa, Florida, USA, 9.-12. november.

Gavin Mooney: »Economic Aspects of Ante-natal Screening«, Dansk Selskab for medicinsk Genetik, København, februar; »The Future Challenge of Health Economics«, Intermeditech Conference, Glasgow, marts; »Inappropriate Treatment of Cancer, WHO Workshop on Cancer Treatment, Oxford, marts; »Medical Ethics, A Source of Inefficiency in Health Care?«, Tromsø Medical Society, Tromsø, marts; »Health Economics: The Challenge to the Profession, Auckland Medical Society, Auckland, New Zealand, april; »Ethics and Economics in Health Care«, New Zealand Public Health Association, Auckland, april; »Economic Issues in Health«, Australien Institute of Health, Conference on the Economics of Health Care, Canberra, Australien, april; »The Use of Economics in Health Care«, Victoria Hospitals Association, Melbourne, april; »The Nature of the Commodity Health Care«, invited lecture, University of Queensland, Economics Department, Brisbane, april; »Prevention: Is It Efficient?«, University of Western Australia, Perth, april; »Economics and Health Service Administration«, Conference of Western Australian Health Service Administrators, Perth, april; »Economic Analysis in Medical Decision Making« (sammen med Anne Loft), European Society for Medical Decision Making Conference, København, juni; »Values in Medical Decision Making and Health Care Resource Allocation« (sammen med Uffe Juul Jensen), European Society for Philosophy in Medicine and Health Care, Århus, juni; »Economics

as an attitude, WHO European Nursing Conference, Wien, juni; »Qualifications about QALYs: Walking before running«, Nordic Health Economists' Conference, Oslo, september; »The Inefficiency of Medical Ethics«, Public Lecture, Musikhuset, Århus, september; »Health Care and Medical Goals: The Need for Change«, Finnish Society for Social Medicine Annual Conference, Kuopio, oktober.

Ole Olsen: »Hvor stor en del af de iskæmiske hjertesygdomme kan forebygges ved foranstaltninger i arbejdsmiljøet«, Dansk Selskab for Arbejdsmedicin, 14. april; »Begreber, metoder og definitioner«, åbningsforedrag, Nordisk symposium om arbejdsætiologi, Svogerslev, 26.-27. maj.

Birgit Petersson: »Decision making in hysterectomy from a Historical, Sociocultural Perspective«, Copenhagen Collaborating Center International Workshop, København, januar; »Incest«, Sandviken Sykehus og Hjeltestad Klinikken, Bergen, maj; »Spiseforstyrrelser hos kvinder«, »Hvorfor er kvinder specielt udsatte for seksuelt overførte sygdomme?«, »Sundhedsvæsenets kontrol af kvinder«, Nordisk Forum for Kvindeforskere, Oslo, august; »The Marginal Society Position of Women and its Effects on Her Physical and Psychological Well-being«, General Secretariat for Equality, Athen, december.

Signild Vallgård: »Framtidens sjukvård förr i tiden«, 2. samfundsmedicinske konference, Hindsgavl, maj; »Obstetrikernas dokumentation av nyten av sina insatser«, 4. nordiske konference i medicinsk kvindeforskning, Helsingør, august.

Publikationer:

M.G.: Introduction. Cost versus Benefit in Cancer Care, B. A. Stoll (ed.), s. 1-4, Basingstoke, England 1988.

Öberg, P., Ruth, J., Tornstam, L.: Ensamhetsoplevelser hos de ældre I: Sociala förhållander. Gerontologia 2, s. 44-55, Jyväskylä, Finland 1988.

Andersen, T.F., Blais, R.: Redaktion af: International Newsletter on Regional Variations in Health Care. International Newsletter on Regional Variations in Health Care 8, s. 4, København 1988.

-, Blais, R.: Redaktion af: International Newsletter on Regional Variations in Health Care. International Newsletter on Regional Variations in Health Care 7, s. 4, København 1988.

-, Blais, R.: Redaktion af: International Newsletter on Regional Variations in Health Care. International Newsletter on Regional Variations in Health Care 6, s. 4, København 1988.

-, Kamper-Jørgensen, F.: Regionale variationer og kvalitetsvurdering af sundhedsvæsenet. Metoder til kvalitetsvurdering i sundhedsvæsenet, Jens Peter Steensen, Per Buch Andreasen, Øjvind Lidegård, s. 70-91, København 1988.

Andersen, T.F., Backer, P., Holst, E., et al: De hvide

pletter på det sundhedsvidenskabelige landkort. Ugeskrift for Læger 150/43, s. 2615-19, København 1988.

-, Lewinter, M.: International Newsletter in regional variations in health care. International Newsletter on regional variations in health care No. 5, Autumn, s. 4, København 1987.

-, Lewinter, M.: International newsletter on regional variations in health care. International newsletter on regional variation in health care No. 3, Winter, s. 4, København 1987.

-, Lewinter, M.: International newsletter og regional variations in health care. International newsletter on regional variations in health care No. 4, Spring-Summer, s. 4, København 1987.

-, Madsen, M., Loft, A.: Validering af operationsoplysninger fra landspatientregisteret med særligt henblik på bestemmelse af regionale variationer i hysterektomirater. Ugeskrift for Læger 149/36, s. 2420-22, København 1987.

-, Madsen, M., Loft, A.: Regionale variationer i anvendelsen af hysterektomi. Ugeskrift for Læger 149/36, s. 2415-19, København 1987.

-, Madsen, M., Loft, A.: Prævalens af hysterektomerede kvinder i den danske befolkning i 1983. Ugeskrift for Læger 149/9, s. 615-19, København 1987.

-, Regionale variationer i sundhedsvæsenets aktiviteter. Ugeskrift for Læger 149/9, s. 611-15, København 1987.

-, Blais, R., Mooney, G., et al: Coping with Regional Variations: The case of surgery in Denmark. International Journal of Health Planning and Management, Vol. 2, 253, s. 253-64, 1987.

Avlund, K.: Funktionsevne måling inden for gerontologisk forskning. I. Physical Activities of Daily Living. Ugeskrift for Læger 150/13, s. 6, København 1988.

-, Funktionsevne måling inden for gerontologisk forskning. II. Instrumental Activities of Daily living. Ugeskrift for Læger 150/14, s. 4, København 1988.

-, Funktionsevne måling inden for gerontologisk forskning. I. Physical activities of Daily Living. Ergoterapeuten 8, s. 10, København 1988.

-, Funktionsevne måling inden for gerontologisk forskning. II. Instrumental Activities of Daily Living. Ergoterapeuten 9, s. 9, København 1988.

-, Sammenhængen mellem ældres funktionsevne og tildeling af hjemmehjælp. Sundhed og Udvikling gennem Handling og Aktivitet. Nordisk Seminar 1988, Ergoterapeutforeningen, 2. 10, København 1988.

-, Bassekursus. Hvordan man lærer at bearbejde 737 spørgeskemaer. Ergoterapeuten 4, s. 2, København 1988.

-, Om funktionsevne og hjemmehjælp i en normalpopulation af 70-årige mænd og kvinder. En opgørelse

- fra 70-års undersøgelsen i Glostrup i 1984. Sundhed og udvikling gennem handling og aktivitet, Ergoterapeutforeningen (udg.), s. 10, København 1988.
- Bjørner, J.: AIDS-tab, trussel og udfordring. Reaktionen på risikoen for AIDS hos blødere og mænd med homoseksuel aktivitet. Vurderet ud fra teorier om stigmatisering, coping og krise, belyst ved egne undersøgelser. 275 s., København 1988.
- Christensen, B.W., Krasnik, A., Bjørner, J.: AIDS – Prævention og kontrol i Norden. (NHV-Rapport 1988:3). 256 s., Göteborg 1988.
- Dean, K.: Issues in the development of health promotion indicators. *Health Promotion* Vol. 3, No. 1, s. 13-21, Oxford, England 1988.
- : Methodological Issues in the Study of Health Related Behavior. *Health Behavior Research & Health Promotion*. Anderson, Davies, Kickbusch, MacQueen, Turner (eds), s. 286, Oxford, England 1988.
- Due, P., Holst, E., Holstein, B.E., Almind, G.: Beslutningsprocessen vedr. ældre i det primære social- og sundhedsvæsen. Delrapport 1. Institutpublikation 1988, 34 s.
- , Holst, E., Holstein, B.E., Almind, G.: Hvor er den gamle i beslutningsprocessen i PRIMST? Institutpublikation 1988, 23 s.
- , Holst, E., Holstein, B.E., Almind, G.: Ældres helbred og psykiske ressourcer. Institutpublikation 1988, 20 s.
- Egsmose, T., Egsmose, L.: Obstacles to a National Smoking Control Programme. *Smoking and Health* 1987, M. Aoki, S. Hisamichi, S. Tominaga, s. 417-19, Holland 1988.
- : Atomkrigen må forebygges. *Berlingske Tidende* 31. marts, Kronik, København 1988.
- : Trafiksikkerhed – Hastighed. *Det fri Aktuelt* 15. april, Kronik, København 1988.
- Guldager, E.: Sundhed og sygepleje et samfundsspørgsmål. Sygeplejefagdag 1988, I. Harder, K. Holck, s. 39-48, Danmarks Sygeplejehøjskole 1988.
- : Do Health Visitors Improve Children's health? *Nursing Times* Vol. 84, No. 18, s. 1, London 1988.
- : Sundhedsplejersken en vigtig del af mødrenes netværk. *Sygeplejersken* 19, s. 3, København 1988.
- : Sæleri eller podagra – sundhedsfremme, sygdomsforebyggelse. *Focus på sygeplejen* 1989, Bente Persson, Jytte Petersen, Ruth Truelsen (red.), s. 7-16, København 1988.
- , Mortensen, H.: Sundhedsplejerske i småbørnsfamilier. Det muliges kunst-forebyggelse af krise og støtte til vækst, Birgit Erichsen (red.), s. 58-63, København 1988.
- : Forskerkursus i kvalitative metoder sammenhængen mellem videnskabs teori og metode. Rapport for forskere i og omkring sundhedsvæsenet. Forskerkursus i kvalitative metoder, D. Gannik, E. Guldager, A. Køppe, L. Launsø, s. 146, København 1988.
- Hilden, J., Mooney, G.: Medical decision making. The challenges involved in the changing face of health care. *Theoretical Surgery* Vol. 3, Nr. 1, s. 29-31, Heidelberg 1988.
- Holst, E., Holstein, B.E.: Social network support for the elderly: the case of Denmark. Institutpublikation 1988, 22 s.
- , Holstein, B.E., Due, P., Almind, G.: Patterns of health care service utilization among the elderly. Institutpublikation 1988, 6 s.
- : The Sciences Basic to Medicine After the Year 2000 and How They Should be Taught. Commentary. *Medical Training in the European Community*, Commission of the European Community, s. 49-51, Berlin 1987.
- Holstein, B.E., Iversen, L., Kristensen, T.S.: Medicinsk sociologi. 286 s., København 1988.
- , Holst, E., Due, P., Almind, G.: The elderly in Denmark 1986. Health and social situation. Institutpublikation 1988, 150 s.
- : Omsorg i det sociale netværk. *Socialforskning* 1 (2), s. 1, København 1988.
- : Teenageres livsstil. *Nyt om forebyggelse* 5 (4), s. 1-2, København 1988.
- , Kamper-Jørgensen, F., Osler, M., Hørlyk, N., Gyntelberg, F.: Sundhed. Miljø, sex og sundhed, Hans Pedersen et al., s. 106-63, Århus 1988.
- Iversen, L., Klausen, H., Seim, E., Damsgaard, M.T.: Reproducerbarheden af svar på spørgeskemaer blandt malere med og uden erhvervsbetinget organisk hjerneskade. *Ugeskrift for Læger* 150, s. 1528-31, København 1988.
- , Sabroe, S.: Psychological well-being among unemployed and employed people after a company closedown. *Journal of Social Issues* Vol. 44, No. 4, s. 141-52, New York 1988.
- Iversen, L., Klausen, H.: Erhvervsophør og belastning af socialt netværk blandt malere med organisk hjerneskade. *Ugeskrift for Læger* Vol. 150, nr. 25, s. 1523-27, København 1988.
- , Sabroe, S.: Participation in a follow-up study of health among unemployed and employed people after a company closedown drop outs and selection bias. *Journal of Epidemiology and Community Health* Vol. 42, No. 4, s. 311-15, London 1988.
- Kamper-Jørgensen, F., Challah, S., Andersen, T.F.: Redaktion af: Technology Assessment and New Kidney Stone Treatment Methods. 189 s., Oxford, New York, Tokyo 1988.
- Keiding, N., Andersen, O., Andersen, P.K., Christoffersen, K., Iversen, L.: Unemployment and mortality in Denmark 1970-80. *Nordisk statistisk sekretariat, Tekniske Rapporter* 46, s. 305-07, København 1988.
- Køppe, A., Iversen, L., Damsgaard, M.T.: Evaluer

- ring af Mødrehjælpen 1983. Struktur, aktiviteter og klienter. Institutpublikation. 197 s. København 1988.
- Loft, A., Mooney, G.: Medicinsk beslutningstagning og økonomi/3. Hvordan kommer vi videre? *Nordisk Medicin* 103 (8-9), s. 256-57, Stockholm 1988.
- Mooney, G.: Medicinsk beslutningstagning og økonomi/1. Kvalificerede kliniske beslutninger – kan spørgsmålet om omkostninger undgås? *Nordisk Medicin* 103 (5), s. 178-80, Stockholm 1988.
- Loft, A., Lewinter, M.: Explaining Regional Variations in Health Care. *Scandinavian Journal of Social Medicine* Vol. 16, No. 1, s. 63-64, Stockholm 1988.
- Lyngenbo, O.: Svejsning og lungesygdomme. (Licentiatafhandling). ISM Publikation 22. 72 s., København 1988.
- Madsen, M., Andersen, T.F., Bay-Nielsen, H.: Regional and temporal variations in the treatment of Renal and Uretal Calculi in Denmark 1980-84. Technology Assessment and New Kidney Stone Treatment Methods, Finn, Kamper-Jørgensen, S. Chalah, Tavs Folmer Andersen, s. 68-91, Oxford, New York, Tokyo 1988.
- Mooney, G.: Health Economics: What's in it for nurses? Part I. *The Australian Nurses Journal* 18 (3), s. 8-9, Australien 1988.
- Health Economics: What's in it for nurses? Part II. *The Australian Nurses Journal* 18 (4), s. 8-9, Australien 1988.
- Introduction. Cost versus Benefit in Cancer Care. Ed.: B.A. Stoll, s. 1-4, England 1988.
- Health Economics: What's in it for nurses? Part III. *The Australian Nurses Journal* 18 (5), s. 8-9, Australien 1988.
- Henderson, J.B.: Rationing Cancer Care: A European view. Cost versus Benefit in Cancer Care, B. A. Stoll (ed.), s. 89-96, Basingstoke, England 1988.
- McGuire, A.: Medical Ethics & Economics in Health Care. Oxford 1988, 160 s.
- McGuire, A.: Economics & Medical Ethics in Health Care: An Economic Viewpoint. Medical Ethics & Economics in Health Care, Gavin Mooney, Alistair McGuire, s. 5-22, Oxford 1988.
- Alban, A., Danneskiold-Samsøe, B.: Sundhedsøkonomi – stadig en udfordring. 167 s., København 1988.
- Etik og prioritering. Ledelse og udvikling i sundhedsvæsenet, U. Christensen (red.), s. 220, København 1988.
- Article 1: Economics: some practical examples. *Nursing Standard* 4 (3), s. 22-23, England 1988.
- Health economics for nurses. *Nursing Standard* 4 (2), s. 28-29, England 1988.
- Article 2: Is 'High Tech' Worth It? *Nursing Standard* 5 (3), s. 22, England 1988.
- Article 3: Is Prevention Better than Cure? *Nursing Standard* 6 (3), s. 24, England 1988.
- Article 4: Getting Economics Used More and Better. *Nursing Standard* 7 (3), s. 20-21, England 1988.
- Loft, A.: Medicinsk beslutningstagning og økonomi/2. Beslutninger indenfor det sundhedspolitiske område. *Nordisk Medicin* 103 (6-7), s. 212-14, Stockholm 1988.
- Hilden, J.: Editorial: Medical Decision Making. *Theoretical Surgery* 3 (1), s. 29-31, Marburg 1988.
- Point of View. Conflicting ethics in health care? *World Health Forum* 8, s. 516-17, Geneve 1987.
- Møllgård, K., Sohl, P.: Scientific and moral aspects of using human embryos and fetuses in modern biotechnology. The triumph of biotechnologies. The domestication of the human animal, P. Kemp, G. Thill (eds), s. 165-83, Belgien 1988.
- Olsen, O., Kristensen, T.S.: Hjerter/karsygdomme og arbejdsmiljø. Bind 3. Hvor stor betydning har arbejdsmiljøet for hjerter/karsygdomme i Danmark? København 1988, 188 s.
- Peterson, B.: Studierejse i Kina. Nyhedsbrev for Kvindeforskning 1, s. 22-24, København 1988.
- Bulimia. Månedsskrift for praktisk Lægegerning 6, s. 439-44, København 1988.
- Ammitzbøll, M.: Kliniske erfaringer ved behandling af bulimia. *Nordisk Psykiatrisk Tidsskrift* Vol. 42, No. 5, s. 433-38, Oslo 1988.
- Kvinderne, lægerne og psykiatrien. Kvinder på vej i Kina, Michele Bo Bramsen (ed.), s. 62-71, København 1988.
- Biologiske, psykologiske og psyko-sociale forhold. Forum for Kvindeforskning 3, s. 61-66, København 1988.
- Ammitzbøll, M.: Gruppebehandling af Bulimia. *Dansk Psykolog Nyt Maj*, s. 404-07, København 1988.
- Ruth, J., Öberg, P., Tornstam, L.: Ensamhetsoplevelser hos ældre II: Tillskrivna orsaker och bemästringsstrategier. *Gerontologia* 2, s. 173-87, Jyväskylä, Finland 1988.
- Öberg, P., Tornstam, L.: Ensamhetsoplevelser hos de ældre. Psykologiske faktorer. *Gerontologia* 2, s. 106-18, Jyväskylä, Finland 1988.
- Sabroe, S., Iversen, L.: Arbejdsløshedens indflydelse på helbred og socialt velbefindende – resultater fra en dansk undersøgelse. *Nordisk Medicin* Vol. 103, s. 45-46, Stockholm 1988.
- Tornstam, L.: Makt og indflytande – att teoretiskt perspektiv. De äldres möjligheter till indflytande och medbestämmande i samhället, L. Tornstam, B. Femling (red.), s. 12-22, Stockholm 1988.
- Tornstam, L., Kirk, H.: Gero-transcendens – omformulering av teorierna om tillbagertrækning. *Gerontologi og samfund* 4, s. 64-65, København 1988.
- Ensamhetens ansikten. Uppsala 1988, 245 s.

Retsmedicin

Det retsmedicinske Centralinstitut

Københavns Universitets retsmedicinske Institut blev oprettet i 1910 i egen bygning, Frederik den Femtesvej 9. I 1953 oprettedes på instituttet tre afdelinger, nemlig en retspatologisk afdeling, en retsserologisk afdeling og en retskemisk afdeling og i 1958 yderligere en retsantropologisk afdeling.

Siden 1976 har Det retsmedicinske Institut været placeret i Teilum-Bygningen, Frederik den Femtesvej 11.

Ifølge Undervisningsministeriets bekendtgørelse nr. 54 af 24. februar 1982 etableredes ved Københavns Universitet følgende retsmedicinske institutter: Retspatologisk Institut, Retsgenetisk Institut og Retskemisk Institut.

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: 3.

Karin Vendelbo, Margot Birthe Grandjean, Lene Frøstrup Jensen.

Der er til brug for Centralinstitutets administrative og forskningsmæssige edb-opgaver anskaffet et centralt edb-anlæg (SUPERMAX fra Danske Data Elektronik). Der er foreløbig etableret lokalnet til 56 arbejdsstationer. I budgettet for 1989 er der optaget en stilling som programmør/konsulent.

Hans Gürtler

1. Retspatologisk Institut

Stab:

VIP: Antal årsværk: 9.

Institutleder, konstitueret statsobducent: Preben Geertinger.

Lektorer: Stig Asnæs, (konstitueret vicesstatsobducent), Karin Helweg-Larsen, Birgitte Kringsholm, Nils Højgaard Bryde Nielsen, Jørgen Lange Thomsen, (1 vacant). Adjunkt: Peter Theilade.

Adjunkt under forskningsrekrutteringsplanen: Hans Petter Hougen.

TAP: Antal årsværk: 10,5.

Sekretærer: Liselotte Bahn, Else Giannini, Lise Madsen, Lizzie Nielsen, Rut Svanberg, Vivi Schjerning, Kirsten Svelle, Lone Harriet Thomsen, (1 vacant). Laboranter: Bodil Bojsen, Sys Jørgensen, Aase Lindballe (ledende laborant).

Institutts retslig-sociale funktioner:

Med kalenderåret 1988 har instituttet haft endnu et års erfaring med den pr. 1. januar 1986 nyindførte økonomiske struktur, som givet var et vendepunkt i instituttets mangeårige historie.

Erfaringerne er gode, instituttet har bevaret sin fulde selvstændighed i forhold til rekvirenterne, økonomien er smidiggjort, og der har været mulighed for en hårdt tiltrængt fornyelse af instituttets apparatur. Det retsmedicinske Centralinstitut var – instituttet bekendt – det første institut, som blev inddraget under den nye ordning. Forsøget må betegnes som vellykket og kunne i givet fald tjene som eksempel til efterfølgelse.

Priserne for instituttets forskellige ydelser af rekvireret arbejde er i årets løb blevet ændret i samråd med den mellem Justitsministeriet og Københavns Universitet i sagens anledning nedsatte Samarbejdsudvalg og udgør nu følgende:

Obduktion	5.553 kr.
Mikroskopi	3.509 kr.
Personundersøgelse	3.667 kr.
Findestedsundersøgelse	3.667 kr.
Ligsyn	1.353 kr.

En anden side af sagen er, at visse af instituttets tidligere funktioner, som tidligere nævnt, er blevet alvorligt nødlidende efter nyordningens ikrafttræden. Det drejer sig om forhold, der i sidste instans er Justitsvæsenet, herunder politiet uvedkommende: Medicinalstatistik, trafikmedicin, social-medicinske problemer etc. Institutet arbejder fortsat på, bl.a. gennem det stående Samarbejdsudvalg mellem på den ene side Justitsministeriet og politiet, på den anden side universitetet, at løse disse problemer ved påvirkning af de rette instanser (Sundhedsministerium, Sundhedsstyrelse m.v.).

Institutts aktivitet har i 1988 omfattet følgende:

Obduktion	917
Mikroskopi	468
Personundersøgelser	194
Findestedsundersøgelser	9
Ligsyn	1295
Ligsyn v/embedslæge i universitetsregie	674

Forskningsvirksomhed:

Institutts videnskabelige aktivitet har – som altid tidligere – i 1988 været præget af de relativt begrænsede muligheder, som det, iøvrigt stærkt tiltagende, omfang af det rekvirerede arbejde dikterer:

1.1 Pludselig uventet spædbarnsdød: Et to-årigt landsomfattende forskningsprojekt i samarbejde med de retsmedicinske institutter i Odense og Århus blev afsluttet i 1988. I et tværfagligt samarbejde med bl.a. Statens Seruminstitut og Sundhedsstyrelsens medicinalstatistiske Afdeling analyseres resultaterne. I materialer indgår bl.a. data fra en interviewundersøgelse af forældrene.

Det to-årige projekt har påvist, at der ikke er nogen regional forskel i hyppigheden af pludselig uventet og uforklarlig spædbarnsdød. I den to-årige periode var der signifikant forskel i incidensen i 1987 og 1988. Dette vil blive analyseret i relation til bl.a. vejrforhold, forurening, infektionssygdomme og Fødselsregistrets oplysninger. Forskningen om ætiologien til pludselig spædbarnsdød er fortsat højt prioriteret på instituttet, og der tilstræbes et tværfagligt samarbejde (Karin Helweg-Larsen).

1.2 I et samarbejde med læge Tine Kaiser-Nielsen analyseres omstændighederne ved voldtægt i Københavns Kommune i perioden 1970-1985 (Karin Helweg-Larsen).

1.3 Perinatale dødsfald i 3 danske amter i en tre-årig periode: Et ekspertpanel med deltagelse af obstetrikere, pædiatere, alment praktiserende læger, jordmødre og børnepatologer, har vurderet samtlige perinatale dødsfald i 3 amter, som uundgåelige eller undgåelige. Som en udløber af undersøgelsen har børnepatologen Karin Helweg-Larsen og projektets leder, læge Karen Vitting Andersen udviklet en brugbar klassifikation af dødsfaldene, der medinddrager såvel obstetriske som pædiatriske synsvinkler. På baggrund af denne klassifikation er foretaget en analyse af samtlige dødsfald. Validiteten af Sundhedsstyrelsens registrering af dødsårsager er vurderet ud fra en nykodning af samtlige dødsfald. Der er fundet en betydelig uoverensstemmelse mellem nyvurdering af dødsårsagerne og den oprindelige registrering i Sundhedsstyrelsen (Karin Helweg-Larsen).

1.4 Et samarbejde med Det danske Center for Menneskerettigheder har udmøntet sig i en kritisk gennemgang af lovgrundlaget for lægers medvirken ved politiets efterforskning. Samarbejdet har medført ændringsforslag til Justitsministeriets lovforslag og initieret en hensigtserklæring fra Lægeforeningens Hovedbestyrelse om, at alle læger uanset ansættelsesforhold bør overholde de lægetiske regler, specielt ikke medvirke ved tvangsundersøgelser.

Samarbejdet med Det danske Menneskerettighedscenter er fortsat bl.a. med en undersøgelse af fængselslægers specielle ansættelsesforhold og forpligtelser, og muligheden for retslig forfølgelse af læger, der medvirker ved tortur i andet land (Karin Helweg-Larsen).

1.5 En undersøgelse af selvmord og muligt selvmordslignende ulykkesdødsfald blandt danske børn under 15 år er udført i samarbejde med Retsmedicinsk Institut i Århus (Karin Helweg-Larsen).

1.6 En undersøgelse af selvmord blandt ældre københavnske mennesker i årene 1980-1988 (Karin Helweg-Larsen).

2.1 Det thymusafhængige immunforsvars betydning for patogenesen ved infektiøse tilstande. Eksperimentelle studier på athymiske nøgne rotter.

Undersøgelsen foretages i samarbejde med Statens Seruminstutts Afdeling for klinisk Mikrobiologi på Rigshospitalet. 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 rekonstitueringsmodel 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).

2.2 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 kardiell ætiologi. I Granada bliver der foretaget forskellige biokemiske undersøgelser på samme materiale (Hans Petter Hougen).

2.3 Recidiverende aphtøs stomatit: Psykiske årsager, immunologiske konsekvenser og terapeutiske muligheder. Undersøgelsen foretages i samarbejde med Rigshospitalets Tandklinik.

Da stress anses for en af de vigtigste faktorer til recidiverende aphtøs stomatit, undersøges en gruppe patienter med social readjudgment 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 immunocytokemisk for T-hjælper- og suppressorlymfocytter, og effekten af et nyt præparat Carbenoxolen undersøges samtidigt i et dobbelt blindt kontrolleret forsøg (Hans Petter Hougen).

2.4 Experimentel immuntoxikologi: Anvendelse af immundefekte rotter i immuntoxikologiske studier.

Undersøgelsen foretages i samarbejde med Farma-

kologisk Laboratorium, Danmarks farmaceutiske Højskole og Bartholin Institut, Kommunehospital.

Den toksiske effekt og de immunologiske følger af dette undersøges for en række medikamenter og kombinationer af disse. Der foretages almindelige toksikologiske undersøgelser samt anvendes et panel af immunologiske undersøgelser af serum og udvalgte organer (Hans Petter Hougen).

3.1 Fortsatte studier af forekomsten af Y-kromosomet i forskellige celletyper (Jørgen Lange Thomsen).

3.2 En undersøgelse af alkoholisdødsfald i København i en 5-års periode (Jørgen Lange Thomsen).

3.3 I samarbejde med Antropologisk Laboratorium, Panum Institut, foretages en undersøgelse af osteoner i lange rørknogler til vurdering af alderen i identifikationsøjemed (Jørgen Lange Thomsen).

3.4 I samarbejde med plastikkirurger og patologer foretages fortsatte undersøgelser af udsivning af silikone fra brystproteser og denne udsivnings betydning for operationsresultaterne (Jørgen Lange Thomsen).

4.1 Deltaget i den fortsatte bearbejdelse vedrørende undersøgelse af Cadmium-indholdet i nyre- og levervæv i den danske befolkning i samarbejde med Hygiejnisk Institut ved Århus Universitet (Stig Asnæs).

4.2 Fortsatte undersøgelser af de retslige og sociale følger hos børn, udsat for incestuøse overgreb. Undersøgelsen foretages i samarbejde med Kriminalistisk Institut i Århus og København (Stig Asnæs).

4.3 Undersøgelser over forekomsten og skæbnen af asbestfibre i lungevæv såvel hos eksponerede som ikke eksponerede personer. Der foretages forsøg på at vurdere mængden af asbestfibre såvel ud fra protoninduktionsmetoder som ved histologiske undersøgelser. De histologiske undersøgelser foretages dels på snit fra lunger og dels fra glasafskrabning af materiale fra friske lungesnitflader. Undersøgelsen har til formål at forsøge at nå frem til en kvantitativ metode, der kan afgøre, om asbestekspositionen hos et enkelt individ har været af ætiologisk betydning for udviklingen af en lungefibrose (Stig Asnæs).

4.4 Undersøgelser vedrørende muligheden for at kvantitere graden af lungeforandringer hos emfysem-patienter og patienter med kronisk lungefibrose ved hjælp af steriomikroskopi (Stig Asnæs).

5.1 Undersøgelser over pato-anatomiske fund hos patienter, døde af AIDS (Jens Karkov).

5.2 Undersøgelser over forekomsten af fedtembolier hos voldeligt døde patienter. En histologisk metodik (Jens Karkov).

5.3 Undersøgelser over asbestlegemers forekomst i lungevæv hos eksponerede og ikke eksponerede personer (Jens Karkov).

5.4 Sammenlignende undersøgelser mellem de forskellige tumortyper hos personer, døde med multiple tumorer af forskellig type (Jens Karkov).

6.1 Forekomsten af HIV-antistoffer (AIDS) hos obducerede narkomaner (Birgitte Kringsholm).

6.2 Oversigtsarbejde vedrørende epidemiologi og organforandringer hos døde narkomaner (Birgitte Kringsholm).

7.1 Fortsatte undersøgelser over forekomsten af cervixcancer på Grønland (Nils Højgaard Nielsen).

7.2 Undersøgelser vedrørende forekomsten af HPV-virus' betydning for opståelsen af epitelforandringer på portio og cervix. I undersøgelsen er et af formålene at forsøge at vurdere, hvorvidt der er sket en ændring af hyppigheden af forekomsten af HPV-infektioner gennem de sidste ca. 50 år. Dette vurderes ved sammenligninger mellem ældre parafinindstøbte portio-biopsier og biopsier af helt ny dato. Vurderingen foretages ved en gen-amplifikationsmetode (Nils Højgaard Nielsen).

8.1 Fortsatte epidemiologiske undersøgelser vedrørende vurderingen af forgiftningsdødsfald over en fler-årig periode (Peter Theilade).

8.2 Fortsatte undersøgelser over sammenhængen mellem »Medicinskabets indhold« og dødelige medicinforgiftninger (Peter Theilade).

8.3 Fortsatte undersøgelser over ketonstofskiftets betydning for alkoholforgiftninger og aktiviteten i hjertets ledningssystemer (Peter Theilade).

Undervisning:

Institutet 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-reddere, brandfolk, militærlæger m.v.

Karin Helweg-Larsen har været del-koordinator for retsmedicin ved speciallægekursen i samfundsmedicin og varetog den væsentligste del af undervisningen af retsmedicin ved kursus.

Anden virksomhed:

Stig Asnæs har deltaget som Danmarks repræsentant i Det franske selskab for retsmedicin og kriminologi i Liège. Formålet var, at retsmedicinens aktuelle situation i de forskellige lande blev fremlagt og belyst.

Karin Helweg-Larsen er medlem af Det lægevidenskabelige Fakultetsråd, medlem af Fakultetsrådets Legatudvalg, medlem af Københavns Universitets ligestillingsudvalg, medlem af Den almene danske Lægeforenings etiske Udvalg og er redaktør af NYS, Nyhedsblad for samfundsmedicin, arrangør af den 2. danske samfundsmedicinske kongres.

Publikationer:

Albrektsen, S.B., Thomsen, J.L.: Udiagnosticerede traumatiske læsioner. Ugeskrift for Læger 150, s. 2451-54, Danmark 1988.

Carlé, P., Helweg-Larsen, K., Jacobsen, P., Kelstrup, J., Rasmussen, O.V., Rehof, L.A., Thomsen, J.L.: Lægers medvirken ved politiets efterforskning. Juristen 7, s. 294-312, København 1988.

Damsgaard, T., Thomsen, J.L.: Klemte ihjel i skydedør. Ugeskrift for Læger 150, s. 1364-65, Danmark 1988.

Geertinger, P., Kringsholm, B., Lindhardt, B.Ø., Theilade, P., et al: Undersøgelse for antistoffer mod human immun defekt virus (HIV) i et retsmedicinsk ligsynsklientel. Ugeskrift for Læger 150/15, s. 910-12, København 1988.

Hjortso, E., Qvist, J., Bud, M.I., Thomsen, J.L., Andersen, J.B., Wiberg-Jørgensen, F., et al: ARDS after accidental inhalation of zinc chloride smoke. Intensive Care Med. 14, s. 17-24, Berlin, Heidelberg 1988.

Hjortso, E., Bud, J.M., Thomsen, J.L., Jensen, N.K., Qvist, J.: Månedens artikel. Zinkchloridforgiftning – observation og behandling. Nordisk Medicin 103, s. 56-58, Stockholm 1988.

–, Bud, J.M.J., Thomsen, J.L., Jensen, N.K., Qvist, J.: Zinkchloridforgiftning. Ugeskrift for læger Årg. 149, nr.36, s. 2381-84, Danmark 1988.

Hougen, H.P., Kelstrup, J., Petersen, H.D., Rasmussen, O.V.: Sequelae to torture. A controlled study of torture victims living in exile. Forensic Science International 36, s. 153-60, Irland 1988.

–, Klausen, B.: Immunological reconstitution of immunodeficient rats: Mechanisms versus effects. Thymus 11, s. 267-69, Dordrecht, Holland 1988.

–: Physical and psychological sequelae to torture. A controlled clinical study of exiled asylum applicants. Forensic Science International 39, s. 5-11, Irland 1988.

Klausen, B., Hougen, H.P.: Quantitative studies of lymphoid organs, blood and lymph in inbred athymic and euthymic LEW rats under germfree and specified-pathogen-free conditions. Laboratory Animals 21, s. 342-47, Oxford 1987.

Kringsholm, B., Nielsen, N.H.: Letal intracerebral blødning i relation til amfetamin-indtagelse. Ugeskrift for Læger 150/22, s. 1365, København 1988.

–: Deaths among drug addicts in Denmark 1968-1986. Forensic Science International 38, s. 139-49, Irland 1988.

Nielsen, M., Thomsen, J.L., Primdahl, S., Dyreborg, U., Andersen, J.A.: Breast cancer and atypia among young and middle-aged women: A study of 110 medicolegal autopsies. Br. J. Cancer 56, s. 814-19, England 1987.

–, Christensen, L., Jensen, J., Thomsen, J.L., Andersen, J.A.: Axillary lymph node morphology in women with in situ breast carcinoma. An autopsy study. Virchows Archiv A Pathol. Anat. Histopathol. 412, s. 347-55, Tyskland 1988.

Thomsen, J.L., Kardel, T.: Intoxication at home due to carbon monoxide production from gas water heaters. Forensic Sci. Int. 36, s. 69-72, Irland 1988.

–, Voigt, J.: Forensic medicine and human rights. Forensic Sci. Int. 36, s. 147-51, Irland 1988.

Winding, O., Christensen, L., Thomsen, J.L., Nielsen, M., Breiting, V., Brandt, B.: Silicon in human breast tissue surrounding silicone gel prostheses. A scanning electron microscopy and energy dispersive X-ray investigation of normal, fibrocystic and peri-prosthetic breast tissue. Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. 22, s. 127-30, Stockholm 1988.

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: 24.

Sekretærer: Birgit Baagdan, Gylna Christensen, Bente Fischer, Annette Jacobsen, Glory Rønne.

Laboranter: Susanne Billesbølle, Heidi Broksø, Tove Danå, Karen Haagendal, Lene Saksvold Jensen, Daisy Jørgensen, Doris Jørgensen, Kristian Kaa, Erna Larsen, Jane Hellung Lauridsen, Helle Marcher, Grethe Masumba, Annie Søndervang Olsen, Aase Palvig, Pia Porsborg, Lis Ravat, Winnie Ruben, Lis Bundgaard Skibsbj, Susanne Solstad, Betina Spang, Ruth Støttrup, Ulla Kirsten Sørensen, Karen Tarbensen, Birgit Tønnesen, Birthe Slot Vilmann, Margrethe Melchior Vinther.

Instituttets retslig-sociale funktioner:

Instituttet er centrallaboratorium for Danmark, Færøerne og Grønland for retslige blodtypebestemmelser og andre arvebiologiske undersøgelser i faderskabssager og samføringssager samt for undersøgelse og typebestemmelse af biologiske spor i kriminalsager. Undersøgelserne rekvireres ordentligvis af retsvæsenet.

Instituttet har med virkning fra 1. januar 1988 indført den i Universitetets Årbog for 1987 omtalte udvidelse af omfanget af instituttets typebestemmelser i faderskabssager. Overgangen til den nye ordning har ført til en betydelig effektivisering af instituttets praksis i faderskabssager.

Aktiviteterne i 1988 har omfattet:

Standardtypebestemmelser (gl. ordning) . . .	1933
Udvidede typebestemmelser (gl. ordning) . . .	1133
Standardtypebestemmelser (ny ordning) . . .	2747
Udvidede typebestemmelser (ny ordning) . . .	114
Antropologiske undersøgelser	163
Sporundersøgelser:	
Antal effekter	1841
Antal undersøgelser	10117
Standardtypebestemmelser (ny ordning) . . .	555

Udviklingsarbejde:

I 1988 er udviklingsarbejdet vedrørende anvendelsen af Haptoglobin subtyper ved retsgenetiske undersøgelser gennemført så vidt, at Haptoglobinsubtypebestemmelser i 1988 har kunnet inddrages som led i instituttets standardtypebestemmelse i faderskabssager.

Det i 1986 påbegyndte udviklingsarbejde vedrørende anvendelsen af DNA-polymorfi ved retsgenetiske undersøgelser er i 1988 blevet intensiveret. Instituttets undersøgelser, der udføres i samordning med arbejdet på tilsvarende institutioner i andre europæiske lande, sigter specielt på at gennemprøve egnede kombinationer af DNA-prober/restriktionszymer med henblik på en mulig standardisering af retsgenetiske DNA-undersøgelser. Instituttet har således indgået i et europæisk samarbejde vedrørende integration af DNA-profilering ved sporundersøgelser i kriminalsager på europæisk plan.

Justitsministeriet har til DNA-udviklingsprojektet bevilget kr. 246.000 årligt i tre år (1989 priser), og Københavns Universitet har fået bevilget en sum svarende til aflønning af en hermed beskæftiget adjunkt/lektor i tre år. Instituttet leverer de til projektet fornødne TAP-årsværk og har derudover afholdt udgifter kr. 210.000, hentet fra instituttets apparaturbevilling og forskningsbevilling for 1988.

Forskningsvirksomhed:

1. Antropologisk afdeling

1.1 Der arbejdes fortsat på en sammenfattende fremstilling af grundlaget for instituttets praksis i fader-

skabssager og på en heraf afledt ajour-føring af den gældende nordiske vejledning vedrørende den retslige vurdering af blodtyperesultater i faderskabssager (Hans Gürtler).

1.2 I samarbejde med Odense Universitets Institut for klinisk Genetik samt Patologisk Institut og gynækologisk/obstetrisk afdeling B ved Odense Amt Sygehus, foretages en undersøgelse af fosterhindeforhold i relation til resultatet af en systematisk zygotidiagnostik af tvillingpar (Hans Gürtler).

1.3 I samarbejde med børneafdeling H, Odense Amts Sygehus, Odense Universitets Institut for klinisk Genetik samt børneafdelingen, Sønderborg Sygehus, og Firma Pharmacia, Danmark, er indledt en undersøgelse af niveauet af serum IgE i navlesnorsblod hos monozygote og dizygote tvillinger (Hans Gürtler).

1.4 Hanna E. Hansen har fået monografien »Forensic Aspects of HLA-Serology« antaget til forsvar for doktorgraden ved Københavns Universitets naturvidenskabelige Fakultet.

1.5 I samarbejde med overlæge Fritz Gundolf, blodbanken, Esbjerg centralsygehus, er i 1988 serum fra 1904 kvinder blevet undersøgt for vævstypeantistoffer (Hanna E. Hansen).

1.6 Der er påbegyndt undersøgelser vedrørende anvendelsen af DNA-polymorfi i faderskabssager og familiesamføringssager (Hanna E. Hansen).

2. Serologisk afdeling

2.1 Der er indledt undersøgelse af holdbarheden af genuint DNA i forskellige væv post mortem (Poul Brix).

2.2 Undersøgelsen af strukturen af enzymet Sur Fosfatase i røde blodlegemer hos mennesket er fortsat i 1988. Aminosyrefrekvensen af de to hyppigst forekommende isoenzymer Bf og Bs forsøges bestemt på peptidniveau (J. Dissing og A. Johnsen, Rigshospitalet). Samtidig søges genstrukturen belyst ved sekvensbestemmelse af genet på DNA-niveau (J. Dissing og G. F. Sensabough, Berkeley).

2.3 Der er arbejdet på et udviklings- og forskningsprojekt vedrørende anvendelse af DNA-profilanalyse ved undersøgelse af biologiske spor og i faderskabssager. Flere forskellige DNA-systemer har været afprøvet. Det drejer sig om systemer, hvor der anvendes de såkaldte multilocusprober, 33.6, 33.15 og 3'HVR samt systemer, hvor der anvendes single locus proberne MS1, MS31, MS43 og G3. De forskellige systemer er tillige afprøvet med forskellige restriktionszymer: Hinf, Alu I og Hae III. DNA fra blodprøver

og sædprøver samt fra blodpletter og sædpletter er blevet testet i alle systemerne (Birthe Eriksen).

2.4 Udviklingen af algoritmer til beregning for genetiske indices til anvendelse i faderskabssager og kriminalsager er fortsat med henblik på også at omfatte sjældne typevarianter (Ole Svensmark).

2.5 Der er foretaget systemplanlægning med henblik på overførsel af genetiske beregningssystemer til det nyanskaffede Supermax-EDB-anlæg (Ole Svensmark).

2.6 Anvendeligheden af haptoglobinsubtyper i faderskabssager er undersøgt ved analyse af 223 sager omfattende 289 mænd. Undersøgelsen omfatter desuden et populations- og mor/barn-materiale bestående af 2183 ubeslægtede voksne danskere af begge køn og 702 ubeslægtede voksne danskere af begge køn og 702 mor/barn-par (Mariann Thymann).

2.7 Med henblik på anvendelse af haptoglobinsubtypebestemmelse til sporundersøgelser i kriminalsager (diskriminationsevne 78 %) søges analysemetoden forbedret således, at følsomheden øges, ligesom haptoglobins holdbarhed i artificielle blodpletter undersøges (Mariann Thymann).

Publikationer:

- Dissing, J., Sensabaugh, G.F.: Human red cell acid phosphatase (ACPI): Evidence for differences in the primary structure of the two isozymes expressed by each allele. *Advances in Forensic Haemogenetics* 2, W. R. Mayr (ed.), s. 86-91, Berlin, Heidelberg 1988.
- , Sensabaugh, G.F.: Human red cell acid phosphatase (ACPI): Evidence for differences in the primary structure of the two isozymes encoded by the ACPI B allele. *Biochem. Genet.* 25, s. 919-27, New York, London 1987.
- , Immunochemical Characterization of Human Red Cell Acid Phosphatase Isozymes. *Biochem. Genet.* 25, s. 901-18, New York, London 1987.
- Hansen, H.E., Eriksen, B.: Serology as a tool for identification of dead bodies. *Advances in Forensic Haemogenetics* 2, W. R. Mayr (ed.), s. 54-58, Berlin, Heidelberg 1988.
- , Vejerslev, L.O., Larsen, S.O., Gürtler, H.: HLA and Hydatidiform mole. I. HLA and ABO antigen frequencies in couples with androgenetic and diandric conceptuses. *Tissue Antigens* 32, s. 87-92, København 1988.
- , Vejerslev, L.O., Larsen, S.O.: Hydatidiform mole and HLA. II. Compatibility between patient and conceptus. *Tissue Antigens* 32, s. 155-61, København 1988.
- , Vejerslev, L.O., Larsen, S.O.: Hydatidiform mole

and HLA. III. HLA-antigen expression related to genomic origin. *Tissue Antigens* 32, s. 162-69, København 1988.

Højring, N., Svensmark, O.: Molecular and catalytic properties of a butyryl esterase from human red cells and brain. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 260, No. 1, s. 351-57, San Diego, USA 1988.

Hans Gürtler

3. Retskemisk Institut

Stab:

VIP: Antal årsværk: 8.

Instituttleder: Bent Kæmpe.

Lektorer: Jørgen Mørkholdt Andersen (orlov), Hanne Christensen (orlov), Søren Felby, Erik Nielsen, Kirsten W. Simonsen (vikar), Anni Steentoft, Jens M. Toft, Karen Worm.

TAP: Antal årsværk: 22,75.

Sekretærer: A. Borgstrøm, E. Ekholm, I. Frederiksen, Annette I. Hansen (vikar).

Laboranter: M. R. Andersen (vikar), M. D. Bordoy (vikar), N. Christiansen, I. Dige, B. Drehn, L. S. Eriksen (vikar), M. Haxthausen, H. Hvenegaard, J. L. Jensen (orlov), O. M. L. Jensen, L. Junggren (orlov), A. Jørgensen, V. F. Møller, H. W. Nielsen, I. Nielsen, S. Nielsen, M. Nordland, M. Pedersen (vikar), M. S. Petersen, A. Raschkewitz, J. S. Rasmussen (vikar), V. Roggenkamp, Z. J. Rusin (orlov), I. Schou, B. G. Simonsen, A. Thiesen.

Laboratoriebetjent: B. K. Thirsgaard.

Laborantpraktikanter: G. W. Rasmussen, A. Sandberg, G. Taarnberg.

Retslig sociale funktioner:

Instituttet har til opgave at udføre undersøgelser på prøvematerialer modtaget fra politiet, hvor resultatet tænkes anvendt i retslig sammenhæng. Der udføres således et betydeligt antal alkoholbestemmelser samt undersøgelser for lægemidler, gifte og narkotika i biologisk materiale både fra levende og døde (trafiksager og obduktioner). Herudover udføres tillige narkotikaundersøgelser på effekter beslaglagt af politiet.

Det samlede antal undersøgelser i 1988 er opgjort til:

Alkoholbestemmelser:	27671
Retskemiske undersøgelser:	7155
Narkotika-effektundersøgelser:	941

Instituttet skal fortolke sine analyseresultater samt afgive sagkyndig vurdering til retsvæsenet i retstoksikologiske spørgsmål.

Forskningsvirksomhed:

Instituttet har den dobbeltopgave 1) at varetage sædvanlige universitære funktioner (undervisning og forskning) 2) inden for sit fagområde at foretage de retslig-socialt 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 lægemidler og narkotika samt disses metabolitter i små blodmængder udtaget fra trafikanter (Anni Steentoft, Kirsten W. Wimonsen, Karen Worm, Jens Toft).

1.2 Indenfor narkotika-gruppen har der især været lagt vægt på morfinbestemmelser i terapeutiske koncentrationer (Anni Steentoft), 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 cholinesterasehæmmende insekticider i blod og organer ved dødelige forgiftningstilfælde (Anni Steentoft).

1.4 Forsøg på at øge følsomhed og specificitet ved tyndtlagskromatografisk metode til påvisning af cannabis i urin og evt. blod kombineret med gaskrom. masseselektiv analysemetode, samt i almindelighed udvidet anvendelse af immunbaserede analysemetoder (Jens Toft).

1.5 Betydningen af lægemiddelforbruget for trafikikkerheden i Danmark søges belyst ud fra undersøgelser udført på blod og organmateriale (Anni Steentoft, Karen Worm).

1.6 Opgørelse over dødsfald, der ud fra instituttets toksikologiske vurderinger, foretaget på grundlag af politirapport og de opnåede analyseresultater, må betragtes som værende forgiftningsdødsfald (Anni Steentoft, Karen Worm).

1.7 Undersøgelse af administrationsvejens betydning for organkoncentrationer hos døde efter indtagelse af lægemidler i overdosis (Anni Steentoft, Karen Worm).

1.8 Sammenligning mellem forskellige biologiske materials egnethed til screening for basiske stoffer ved hjælp af gas- og tyndtlagskromatografi (Karen Worm).

1.9 Bearbejdning af positive kuliteresultater opnået på blod og/eller organer (Hanne Christensen). Samarbejde 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).

1.10 Metodeudvikling til bestemmelse af 6-monoacetylmorfin i urin efter indtagelse af heroin (Anni Steentoft).

1.11 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 ændringen 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 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 ledsagestoffernes skæbne i organismen, som i den retsmedicinske hverdag til afgørelse af hvilken art spiritus, der er indtaget.

Metode til undersøgelse af ketonstoffer i blod er under udvikling (S. Felby).

2.3 I forbindelse med Rådet for Trafiksikkerhedsforsknings undersøgelse, som skal afdække det faktiske antal spritbilister i Danmark, har instituttet foretaget en vurdering af, hvor godt de af politiet anvendte alkometre måler alkoholkoncentrationen i blodet under realistiske forhold (S. Felby, E. Nielsen).

3. Narkotikasektionen

3.1 I narkotikasektionen er automatiske kapillargaskromatografiske metoder til analyse af heroin, morfin og fyldstoffer stadig under udvikling (S. Feldby, E. Nielsen).

3.2 Udvikling af kapillargasmetode til kokain (S. Feldby, E. Nielsen).

3.3 Der er foretaget en undersøgelse over variationen af tetrahydrocannabinolindholdet i illegal Hash i forskellige sendinger (S. Felby, E. Nielsen).

3.4 I samarbejde med Rigspolitichefen, narkotika afdelingen er foretaget undersøgelser af dansk dyrket cannabis.

4. Metalsektionen

4.1 Sektionen for uorganiske stoffer samarbejder med det øvrige centralinstitut med udvikling og gennemprøvning af atomabsorptionsspektrometriske metoder til bestemmelse af metaller i fuldblod og andet biologisk materiale efter varieret forbehandling (subtilisin m.v.) 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 døds måde (B. Kæmpe).

4.2 Institutttet 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.

Anden virksomhed:

Søren Felby er medlem af rigspolitichefens arbejdsgruppe vedr. apparatur til måling af alkoholconcentrationen 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 støttet af NAD vedr. narkotika i Norden.

Gæster og rejser:

Institutttet har leveret bidrag til følgende kongresser m.v.:

The International Association of Forensic Toxicologists 25th international meeting i Groningen, Holland.

Nordisk retskemiker kollokvium på Island.

Nordisk kongres i retsmedicin i Linköping.

Inviteret foredragsholder til rundbordskonference om cykliske antidepressiva arrangeret af Pharmacia LEO Therapeutics, München.

Undervisning:

Ud over den obligatoriske stundenterundervisning varetager instituttet på politiskolen narkotikakursus I og II samt undervisning for kriminalassistenter og politifuldmægtige i retskemi.

Publikationer:

Felby, S.: Bestemmelse af organiske siliconopolymere i væv ved flammelos atomabsorptionsspektroskopi. Nordisk Retsmedicinsk Forenings forhandlinger. 9. møde, s. 97-99, Reykjavik 1986.

-, Nielsen, E.: Cannabinoidindhold i cannabis dyrket på Bornholm. Nordisk Retsmedicinsk Forenings forhandlinger 9. møde, s. 143-47, 1986.

Kæmpe, B.: Juridical, Medical and Chemical Investigations to Expose a Homicidal Poisoning. Proceedings of the 24th International Meeting of International Association of Forensic Toxicologists July 28-31, 1987, Banff Park Lodge, Banff, Canada, G. R. Jones, P. P. Singer, s. 263-72, Edmonton, Alberta, Canada 1988.

Steentoft, A., Worm, K., Christensen, H.: Morphine concentrations in autopsy material from fatal cases after intake of morphine and/or heroin. Journal of the Forensic Science Society 28, s. 87-94, England 1988.

-, Worm, K., Christensen, H.: Hyppigheden af benzodiazepiner i blodprøver indsendt til alkohol-og/eller medikamentundersøgelse på Retskemisk Institut i København. Ugeskrift for Læger 150, s. 2383-86, København 1988.

-, Kaa, E., Worm, K.: Fatal Intoxications in Denmark Following Intake of Morphine from Opium Poppies. Zeitschrift für Rechtsmedizin 101, s. 197-204, Tyskland 1988.

Worm, K., Steentoft, A., Christensen, H.: Forgiftningsdødsfald i Østdanmark over en 5-årig periode. Ugeskrift for Læger 150, s. 1039-43, København 1988.

Bent Kæmpe

Eksperimentelle områder

1. Institut for eksperimentel Immunologi

Historie:

Instituttets historie blev kort beskrevet i Årbog 1983.

I Årbog 1986 og 1987 berettes om reallokeringen af lektor O. Werdelin til instituttet og om aftalen med Det naturvidenskabelige Fakultet ifølge hvilken lektoren i immunologi, B. Rubin, har fået arbejdsplads på instituttet.

I løbet af året 1988 indrettedes et nyt laboratorium på institutbygningens 4. etage til seniorstipendiat Søren Buus. Laboratoriet vil især beskæftige sig med vævstypemolekylernes binding af antigener. Søren Buus' forskningsprogram beskrives nedenfor. Indretningen af laboratoriet inkl. dets apparaturbestykning har kostet ca. 1,8 mio. kr. Midlerne er tilvejebragt ved bidrag fra »Biotechnologisk Center for medicinsk Immunologi«, Diabetesforeningen, NOVOs Fond, Rederiet »Torm«, Statens lægevidenskabelige Forskningsråd og instituttets annuum. En væsentlig del af lønudgifterne og driften i de næste 2 år er sikret fra ovennævnte biotechnologiske center.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 11.

Professor: M. Simonsen.

Lektorer: B. Rubin, O. Werdelin.

Rekrutteringsadjunker: S. Mouritsen, J. Schøller, K. Skjødt.

Seniorstipendiat: S. Buus.

Stipendiater: C. Geisler, J. Glamann, H. Juul-Madsen, J. Salomonsen, S. Verland.

Licentiatstuderende: Lars Østergaard Pedersen, Bodil Laub Petersen, Anne Worsaae.

Gæsteforsker: Wang Jin.

Specialestuderende: Rolf Andersen, Cecilie Boysen, Annete Stryhn Hansen, Jan Kuhlmann Andersen, Lisbeth B. Møller, Susanne Møller, Birgitte G. Nielsen, Marlene Plough, Anne Marie Wegener, Nikolaj Kirkeby, Jacob Petersen.

TAP: Antal årsværk: 4,53.

H. Andersen, K. Holm, B. Nielsen, S. Schreiber, B. Rumler.

Forskningsvirksomhed:

De sidste 25 års eksplosive udvikling i immunologien fortsætter med uformindsket styrke. I de sidste knap 10 år er faget blevet befrugtet af den molekylære biologi, hvorfra især er blevet hentet ny teknologi til løsning af immunologiske problemstillinger.

Jævnledes med indhøstningen af ny viden og indsigt

i immunsystemets funktion er der nu sket en voksende udnyttning af immunologiens metoder som redskaber ved løsningen af en række tekniske problemer i andre fag. Hvad enten det gælder påvisning eller oprensning af et bestemt protein molekyle i en heterogen blanding af proteiner, vil man kunne anvende et antistof hertil. Også af praktisk værdi er viden som tillader fremstilling af effektive vacciner mod mikroorganismer, der truer mennesker eller dyr. Instituttet har ønsket at spille en rolle i udviklingen af den udnytbare del af immunologiens grundvidenskabelige fremskridt. Dette er baggrunden for at instituttet har indgået kontrakt med to biotechnologiske centre for perioden indtil 31. dec. 1990 som nærmere beskrevet nedenfor. I medfør af disse kontrakter aflønnes 3-4 videnskabelige medarbejdere og 2 teknisk-administrative medarbejdere indenfor kontraktperioden. Samtidig er instituttet indenfor kontraktperioden blevet tilført nyt apparatur og driftsmidler. Det biotechnologiske program har sammen med de andre gunstige konjunkturer for faget ført til en fordobling af instituttets samlede VIP-stab fra 5-6 for 2 år siden til 11-12 nu. En tilsvarende øgning er sket i instituttets TAP-stab. I tilgift til de midler som er medgået til indretningen af det beskrevne nye laboratorium og de penge som kommer fra de biotechnologiske centre, er det i årets løb lykkedes instituttets medarbejdere at skaffe ca. 2 mio kr. fra offentlige og private fonde til apparatur, lønninger og drift.

Instituttets hovedvirksomhed er fremdeles grundforskning i 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.

Nedenstående berettes først om instituttets aktiviteter inden for de biotechnologiske centre, derefter om de enkelte forskningsprogrammer og -projekter.

Fiskebiologisk Forskningscenter

Dette er eet af de bioteknologiske forskningscentre, som regeringen oprettede i slutningen af 1987. Det tildeles et samlet budget på 12.7 mio. kr. for den godt 3-årige periode fra oktober 1987 til udgangen af 1990. Værtsinstitutionen med det administrative budgetansvar er Danmarks Fiskeri- og Havundersøgelser, Charlottenlund Slot. Institut for eksperimentel Immunologi deltager ved Morten Simonsen og medarbejdere som et delcenter inden for dette bioteknologiske forskningscenter.

Centrets forskning foregår i en række forskningsgrupper (delcentre) med tilknytning til forskellige institutioner og med forskellig faglig baggrund. Fælles er, at de forud for centrets oprettelse per 1. oktober 1987 havde markeret en forskningsinteresse og teknologisk ekspertise, som Forskningsdirektoratet skønnede ville kunne fremme dansk forskning inden for nogle områder af stor betydning for fiskeri og/eller fiskeopdræt. De deltagende forskningsgrupper med kontaktperson for hver gruppe og institution omfatter følgende:

Marinbiologisk Laboratorium, Københavns Universitet, Helsingør (Benedikte Hedegaard Pedersen). Biologisk Institut, Odense Universitet, Odense (Bodil Korsgaard). Zoofysiologisk Laboratorium A, Københavns Universitet, (Lis Olesen Larsen). Fiskeriministeriets Forsøgslaboratorium, DTH (Torgér Børresen). Gensplejningsgruppen, DTH, (Claus Christiansen). Institut for eksperimentel Immunologi, Københavns Universitet, (Morten Simonsen). Det centrale Hybridomlaboratorium, Statens Seruminstitut, (Claus Koch). Statens veterinære Serumlaboratorium, Århus (P.E. Vestergård Jørgensen). Forsøgsdambruget Brøns, Skærbæk (Viggo Hørlyck). Danmarks Fiskeri- og Havundersøgelser, Charlottenlund Slot (Steen G. Bruun).

Centerledelsen: Morten Simonsen, professor, dr.med. (formand). Claus Koch, overlæge (sekretær). Steen G. Bruun, afdelingsleder (økonomisk ansvarlig). Claus Christiansen, forskningsleder, dr.med. P.E. Vestergård Jørgensen, forsøgsleder, dr.med.vet. Lis Olesen Larsen, lektor, dr.phil. Viggo Hørlyck, dambrugskonsulent.

Centrets forskningsmål: Over halvdelen af budgettet og kræfterne er viet bekæmpelse af den vigtigste infektionssygdom i danske og de fleste andre europæiske dambrug, en viral hæmorrhagisk septicæmi, der under navnet Egtvedsygen først blev beskrevet i Danmark, hvor den stadig forårsager årlige tab af størrelsesordenen ca. 50 mio kr. Vi forsøger at bekæmpe denne sygdom fra to supplerende angrebsvinkler: 1) Fremstilling af ny og bedre vaccine ved hjælp af gensplejningsmetoder, 2) genetisk udvælgelse af dyr med genkombinationer, der er gunstige hvad angår infektionsresistens.

Ny vaccine: Der er allerede identificeret virusprote-

iner, som ved immunisering yder fiskene beskyttelse mod sygdom. Det synes at være inden for rækkevidde at syntetisere de pågældende virusproteiner ved gensplejningsmetodik i sådanne mængder, at nye vacciner kan fremstilles til afprøvning i laboratorieforhold såvel som i dambrugene. Man kan også forvente forbedrede diagnosemetoder som følge af dette arbejde. Denne forskning foregår i delcentret i Århus.

Arvelig disposition for sygdom: Modstandsdygtighed over for sygdom er ofte i høj grad bestemt af arvelighed. Dette gælder også for infektionssygdomme. Men de arvelige forhold er vanskelige at udrede og hos fisk særdeles dårligt belyst. Det er dette projekts arbejdshypotese, at den genetiske disposition er bestemt af variation (polymorfi) af flere forskellige genetiske systemer, hvortil hører både fiskenes vævstyper (MHC) såvel som deres komplementtyper. Hypotesen er nødvendigvis i høj grad baseret på sammenligninger med pattedyr og fugle, idet man endnu intetsteds i verden har ordentligt hold i nogle af disse genetiske systemer hos nogen art af fisk.

Det primære mål er derfor at identificere MHC og komplement hos regnbueørred. Foreløbig har funktionelle undersøgelser, såkaldte mixed lymphocyte reactions, vist eksistensen af et MHC i visse regnbuefamilier. Monoklonale og polyklonale anti-stoffer er blevet fremstillet mod ørredceller, og antistofferne skal fremover undersøges med henblik på anvendelse til isolation af MHC molekylerne og af deres respektive gener.

Parallelt med disse undersøgelser, der foregår med molekylærbiologiske og immungenetiske metoder, er der påbegyndt genetiske selektionsforsøg, hvor vi udvælger ørreder, der har overlevet en infektion med Egtvedvirus i laboratoriet. Vi har det begrundede håb, at forsøgene vil føre til frembringelse af mere infektionsresistente ørredbestande.

»Børnedødelighed« blandt marine fiskelarver:

Et andet vigtigt forskningsmål for centret vedrører biologiske betingelser for øget opdræt af havfisk. Flere arter af havfisk er eftertragtede objekter for opdræt i havbrug, men er i praksis vanskelige at få til at overleve og vokse tilfredsstillende. Dette projekt fokuserer primært på fiskelarvers fordøjelse og vækst og tilstræber en analyse af vanskelighederne for fiskelarverne med at »komme i gang« samt mulighederne for at hjælpe dem hertil ved at optimere fodertyper og vækstbetingelser. Forsøgene udføres foreløbig med sildelarver. Men det er hensigten senere også at inddrage pig-hvar i undersøgelserne. Dette arbejde foregår især på delcentret i Helsingør samt ved Fiskeriministeriets Forsøgslaboratorium ved DTH.

De enkelte projekter, der drives med støtte fra »Fiskebiologisk Forskningscenter«, beskrives nærmere nedenfor.

Biotechnologisk Center for medicinsk Immunologi
I Årbog 1987 omtales dette center under navnet »Im-

munologi i Sygdomsforebyggelse og Sygdomsbekæmpelse», men det har skiftet navn. Centret etableredes 1. januar 1988 for en periode af 3 år med et totalt budget på 10 mio kr. Værtsinstitutionen er Rigshospitalet i København. I centret indgår Epidemiafd. M's laboratorium, Laboratoriet for medicinsk Allergologi, afd. TTA, Laboratoriet for medicinsk Immunologi, afd. TTA, Vævstypelaboratoriet og Klinisk mikrobiologisk afd., alle Rigshospitalet, samt Institut for eksperimentel Immunologi, Københavns Universitet, Niels Steensens Hospital og Hagedorn's Forskningslaboratorium samt ALK Laboratorierne, Hørsholm. Centerleder er professor, dr.med. Klaus Bendtzen, Rigshospitalet. Centrets styringsgruppe består af centerlederen, H. Løwenstein, P. Skinhøj, J. Nerup, O. Werdelin, A. Kharazmi, L. K. Poulsen og A. Svejgaard.

Centrets forskning er koncentreret om de cellulære processer der indgår i fysiologiske og sygelige immunreaktioner hos mennesker og dyr. Disse søges karakteriseret på molekylært plan. Hovedvægten er på vævstypemolekyllernes struktur og deres funktion i regulationen af immunreaktioner og på cytokinernes (immunsystemets hormoner) struktur og funktion.

En væsentlig centerfunktion er rekruttering og uddannelse af forskere indenfor centrets interesseområder. Der er medio 1988 nyansat 8 forskere, hvoraf 6 påregner at gennemføre et licentiatstudium ved Københavns Universitet.

Centrets aktiviteter indebærer tillige postgraduate undervisningstilbud – også for publikum udenfor centret. Centret gennemfører således ugentlige immunologiske kollokvier (overvejende med deltagelse af indenlandske forskere) samt månedlige såkaldte lecture series (overvejende med udenlandske forskere som foredragsholdere). Endelig gennemføres i centerregi en række postgraduate kurser i såvel basal som klinisk anvendt immunologi.

Centrets forskning og undervisning/kurstilbud retter sig også til samarbejdspartnere i den private sektor. ALK Laboratorierne i Hørsholm er direkte knyttet til centret, og flere af centrets delprojekter udføres i samarbejde med dansk industri.

De enkelte projekter, der drives med støtte fra »Biotechnologisk Center for medicinsk Immunologi«, beskrives nærmere nedenfor.

1. Identifikation af regnbueørredens MHC-gener

Udover den beskrevne sammenhæng med målsætningen i Fiskebiologisk Forskningscenter er udforskning af fiskens MHC fra et grundvidenskabeligt synspunkt af stor betydning for at få en øget forståelse af MHC, som spiller så vigtig en rolle i reguleringen af immunsystemet hos alle undersøgte hvirveldyr. På nuværende tidspunkt er hønsens MHC gener de eneste kendte uden for klassen af pattedyr. Kendskab til organisationen af fiskens MHC vil derfor bidrage væsentligt til forståelsen af de genetiske processer, som har hidført

den enestående evolutionære diversifikation inden for denne multigene og polymorfe familie af gener. På nuværende tidspunkt er højmolekylært DNA fra fisk blevet oprenset og partielt skåret med restriktionsenzymet Sau 3A, således at DNAet efter en sucrosegradient centrifugering er parat til at blive ligeret ind i en lambda vektor til fremstilling af et genomisk DNA bibliotek for regnbueørred. Ligeledes er indledende skridt taget til fremstilling af cDNA biblioteker ud fra mRNA isoleret fra ørredens milt og fra fornryren (pronéphros), der hos fisk er et blivende organ med lymfopoietisk og hæmopoietisk funktion. Det genomiske bibliotek skal bl.a. anvendes i forsøg på at identificere MHC gener ved hybridisering til syntetiserede oligonukleotid-prober, der omfatter begrænsede regioner af MHC molekylerne, hvorom vi ved, at aminosyresekvensen er konserveret i meget høj grad i den allerede undersøgte del af dyreriget, d.v.s. mennesker, mus, enkelte andre pattedyr samt høns og, for så vidt angår $\beta 2$ -microglobulin ($\beta 2$ -M), tillige kalkun. De pågældende oligonucleotidsekvenser omfatter foruden $\beta 2$ -M også en sekvens af β -kæden fra MHC klasse II molekylet. Syntesen af disse sekvenser er foretaget af Gensplejningsgruppen på DTH som led i samarbejdet inden for Fiskebiologisk Forskningscenter. Hver »oligonucleotidsekvens« er i virkeligheden en blanding af samtlige de sekvenser, som den genetiske kode muliggør for indkodning af den givne peptidsekvens.

Hvad angår cDNA biblioteket skal især dette fremstilles i en ekspressionsvektor og anvendes til screening med antistoffer, monoklonale som polyklonale, der bedømt ved deres reaktionsmønster i henseende til cellulær ekspresion og genetisk polymorfi kan anses for gode kandidater i rollen som MHC antistoffer mod een af MHC klasserne (H. Juul-Madsen, J. Glamann og M. Simonsen i samarbejde med Gensplejningsgruppen, DTH).

2. Identifikation af regnbueørreders proteiner

I forfølgelsen af de beskrevne mål, identifikation af MHC hos regnbueørred, anvendes immunkemiske metoder i forsøg på at isolere og karakterisere genprodukterne, d.v.s. MHC (glyko)proteinerne. Som baggrund for disse forsøg ligger en fremstilling af monoklonale museantistoffer mod ørredblodlegemer, der har strakt sig over det meste af 1988, således at den immunkemiske anvendelse af disse endnu er i et tidligt stadium.

Efter flere indledende fusioner med negative resultater, gik vi over til at immunisere Balb/c mus direkte i miltparenchymet med en nogenlunde ligelig blanding af røde og hvide blodlegemer fra regnbueørred, tappet fra vena caudalis. Fusioner udført med disse milte efter 2-3 immuniseringer har resulteret i et stort antal kloner, som primært er screenet ved indirekte immunfluorescens. Blandt supernatanter, der reagerer alene med et »subset« af lymfocytter, har en stor del

vist sig at være rettet mod ørredens immunglobulin. Enkelte kloner af denne specificitet er blevet reklonet og formeret op, og eet af disse monoklonale antistoffer er blevet anvendt til affinitetskromatografisk oprensning af ørredimmunglobulin, som atter er anvendt til fremstilling af et specifikt kaninantistof mod ørredimmunglobulin.

Mange andre kloner, som ikke er rettet mod immunglobulin, reagerer ligeledes med »subsets« af lymfocytter og betragtes indtil videre som mulige MHC klasse II antistoffer. Andre supernatanter, mulige klasse I antistoffer, reagerer både med lymfocytter og erythrocytter. Enkelte andre, mulige klasse IV antistoffer, reagerer med erythrocytter, men ikke med lymfocytter. Foreløbig er 13 kloner repræsenterende alle tre ovennævnte reaktionsmønstre blevet opformeret både i vævskultur og i ascitesform. De således producerede monoklonale antistoffer er det foreløbige udgangspunkt for videre forsøg på at isolere de modsvarende cellulære antigener ved forskellige procedurer til immunpræcipitation og immunoblotting (J. Glammann, L. Østergaard Pedersen, M. Simonsen, i samarbejde med C. Koch og medarbejdere på Statens Seruminstitut).

3. Metastaseassocierede gensekvenser

På overfladen af en kraftigt metastaserende cellelinie af Lewis lunge carcinomet er der fundet en nedsat ekspression af vævstypeantigenerne H-2K og H-2D på celleoverfladen. Analyser af disse molekyler ved FACS og RIA viser en 6-9 gange reduceret H-2K ekspression og en 4-4.6 gange reduceret H-2D ekspression på celleoverfladen i forhold til en ikke-metastaserende cellelinie fra samme tumor.

De transcriptionelle genprodukter for disse to MHC klasse I antigener er målt ved hybridisering med gen-specifikke oligonucleotid prober for henholdsvis H-2K^b og H-2D^b. Ved disse mRNA analyser har det vist sig, at den fundne forskel i overfladeekspressionen af de to vævstypeantigener ikke er reflekteret på mRNA niveau. Derfor kan det konkluderes, at de regulerende mekanismer, der skaber forskellen mellem de to celler, ikke ligger på messenger niveau, men må ligge mellem transcriptionen af generne og fremkomsten af de færdige molekyler på celleoverfladen.

For beta₂-mikroglobulin er der fundet en tilsvarende nedsat overfladeekspression i de metastatiske celler, og det er hensigten at undersøge dette gen på DNA og RNA niveau for eventuelle ændringer. Derudover er der mange rapporteringer om associering mellem MHC- og onkogenprodukter, og Lewis lunge cellerne vil blive screenet med et panel af prober for muse-onkogener for eventuel association mellem onkogen ekspressionen og den fundne forskel i vævstypeantigen- og beta₂-mikroglobulinekspression (H. Juul-Madsen, afrunding af arbejde, som indledtes og, for størstepar-

ten, udførtes på Lennart Olssons laboratorium på Panum Institutet).

4. Molekylærbioologiske undersøgelser af hønsens MHC

MHC hos hønen, kaldet B-komplekset, omfatter ihvertfald 3 forskellige og hver for sig meget polymorfe klasser af cellemembranmolekyler. Disse er: B-F (klasse I) bestående af en transmembranalt 40-45 kd α kæde i reversibel, non-kovalent association med β 2-mikroglobulin (β 2-M); B-L (klasse II) bestående af to transmembranalt forankrede kæder, α og β , af omtrent samme størrelse (ca. 30 kd); B-G (klasse IV) bestående af transmembranalt forankrede monomerer, der er indbyrdes forbundet af disulfidbroer. Det er lykkedes os at klonere og sekventere gener fra alle tre klasser.

Ud fra 3 uafhængige cDNA biblioteker af B19 haplotypen fremstillet fra anæmisk knoglemarv (for at stimulere den hæmatopoietiske regeneration og dermed mRNA indholdet) har vi klonet en betragtelig del af de gener, der koder for kendte MHC produkter. Således har vi klonet en næsten fuldlængde B-F α -kæde klon, en fuldlængde β 2-M klon, 2 B-L β -kæde kloner, som er indbyrdes ret forskellige, samt 7 partielle B-G kloner, der synes at repræsentere et minimum af 3 gener.

B-F α -klonen, som nu er sekventeret færdig, viser en interessant forskel fra den eneste anden aviære MHC klasse I α -klon, der vides at være sekventeret (af Guillemot og medarbejdere i Paris). Sidstnævnte stammer fra B12 haplotypen og mangler i den C-terminale (cytoplasmatiske del) en exon 6, der findes i vor B19 klon og genfindes i de publicerede mammale gensekvenser. Det er en mulighed, at differential splijsning i den C-terminale del af dette gen er ansvarlig for en del af dets polymorfi. Det er endnu uvist, om mere end 1 B-F gen transskriberes hos høns, omend der findes mindst 3 i genomet ifølge den franske gruppes undersøgelser. Det er desuden bemærkelsesværdigt, at sekvenshomologien mellem de aviære og mammale klasse I gener er større i de polymorfe α 1 og α 2 domæner end i det membrannære α 3 domæne, som man umiddelbart skulle forvente ville være det bedst konserverede i evolutionen.

Mens polyklonale antistoffer mod B-F blev anvendt til identifikation af B-F genet i cDNA biblioteket, blev β 2-M genet fra samme bibliotek detekteret ved hjælp af en syntetisk probe, der var fremstillet ud fra en kendt aminosyresækvens i molekylet. Såvel hønsens som kalkunens β 2-M er nu sekventeret færdig ved aminosyre sekventering i samarbejde med Karen Welinder på Genetisk Institut B. De er som ventelig af høj indbyrdes homologi (ca. 93 %), men kun ca. 50 % homologe med de beskrevne sekvenser fra pattedyr. β 2-M genet synes hos alle dyrearter at være enten monomorf eller af meget ringe polymorfi. Også hos hønen synes der kun at være 1 gen, og der er intet holdepunkt for, at det er polymorf.

B-L generne er blevet isoleret ved krydsybridisering med en human klasse II β -kæde probe og repræsenterer foreløbig det eneste eksempel på at krydsybridiseringsstrategien har ført til målet, når mammale MHC prober er blevet anvendt på biblioteker fra lavere vertebrater. Sekventering af den ene af vore B-L kloner har givet en sekvens, der afviger så meget fra en tidligere beskrevet sekvens fra Frankrig, at der meget muligt er tale om 2 forskellige genfamilier inden for klasse II i analogi med de kendte forhold fra mus og menneske (K. Skjødt, J. Salomonsen, R. Andersen, B. G. Nielsen, J. W. Rasmussen, i samarbejde med J. Kaufmann (Basel), J. Engberg (Panum Institutet), K. Welinder (Genetisk Institut B)).

5. B-G molekylernes ekspresion og funktion

B-G (MHC klasse IV) molekylerne er ikke med sikkerhed blevet erkendt i andre dyreformer end fugle, omend der findes data, som tyder på eksistensen af dem også hos frøer. Nogle immunologer har været tilbøjelige til at ville reducere B-G til blot at være et eller andet blodtypesystem, der tilfældigvis er blevet koblet til MHC hos fugle. Vi har for år tilbage lanceret betegnelsen MHC klasse IV, fordi vi trods alt antog B-G for andet og mere end »Blot en blodtype«. Medvirkende hertil var, foruden den meget tætte kobling til MHC, B-G molekylernes meget høje grad af polymorfi, der først blev bestemt serologisk, men senere blev genfundet i USA ved 2-dimensional gelelektroforese, og nu er genfundet både af os og i USA ved RFLP. Klasse IV er ved alle kriterier, der er blevet anvendt, mindst lige så polymorft som både klasse I og II. Tilbage står imidlertid det langt vanskeligere problem, at definere B-G systemets fysiologiske rolle.

Af stor vigtighed i den sammenhæng er, at B-G molekylerne nu har vist sig at være udtrykt på både trombocyter (der hos fugle og lavere vertebrater er regulære kærneholdige celler og ikke »blodplader«) og måske tillige på visse lymfocytter, omend i lavere koncentration end på erythrocytter. Denne opdagelse er gjort af Jan Salomonsen ved hjælp af FACS-sortering af hvide hønseblodlegemer med forskellige af vore monoklonale antistoffer mod B-G. Således sortererede trombocyter kunne endvidere mærkes biosyntetisk, og radioaktivt mærkede B-G molekyler kunne dernæst isoleres ved B-G specifik immunpræcipitation. Dette fund er ikke mindst af interesse, fordi trombocyter hos høns er stærkt fagocyterende celler i tilgift til deres rolle i hæmostasen. Det er derfor en mulighed, at de også kan optræde som antigenpræsenterende celler, hvad der vil give MHC-koblingen af B-G et helt nyt perspektiv.

En immunologisk effekt af B-G molekyler er tidligere beskrevet af vor forhenværende tjekoslovakiske gæsteforsker, Karel Hala, som viste, at antistofdannelse i høns mod B-F fremmede erythrocyter kunne øges drastisk, hvis disse desuden præsenterede fremmede

B-G molekyler. Det var nødvendigt for effekten, at de 2 slags fremmede molekyler var udtrykt på samme celle, idet fremmed B-G på en celle og fremmed B-F på en anden blot medførte højt antistofsvaret på det stærkt immunogene B-G, men ikke øgede B-F svaret.

Vi har forsøgt at dissekere dette fænomen yderligere ved at anvende affinitetsoprensede B-G antigener fra detergensopløste erythrocytmembraner, som dernæst blev indsat i liposomer sammen med ligeledes affinitetsoprensede B-F molekyler. 14 grupper med 7 høns i hver (alle homozygote for samme MHC haplotype) blev immuniseret gentagne gange med liposompræparationen af varierende B-G indhold og standard B-F indhold. Antistofsvaret under forløbet blev målt ved et RIA assay foruden ved hæmagglutination. Hovedresultatet var i bekræftelse af Hala's gamle forsøg, så længe små B-G mængder per liposom blev administreret. Med voksende B-G koncentrationer mindskedes antistofdannelsen mod B-F antigenet, og ved meget store doser undertryktes dannelsen af antistof specifikt mod det anvendte B-F. I lighed med Hala's forsøg var indkorporering i samme liposom en forudsætning for B-G effekten på antistofsvaret mod B-F. En udtømmende forklaring på disse fund kan endnu ikke præstere, men de skærper i hvert fald appetitten på fortsatte undersøgelser af MHC klasse IV (J. Salomonsen, M. Simonsen, i samarbejde med H. Eriksson (Universitet i Lund)).

6. Den positive allogene effekt

I Årbog 1987 berettes om dette projekt som hidtil har været udført udelukkende med celler i væskultur. Formålet var og er at bryde autotolerans i B lymfocytter for at fremstille autoantistoffer med den beskrevne kombination af B lymfocytter og allogene T lymfocytter. Det lykkedes at vinde autoantistoffer mod DNA, insulin og røde blodlegemer. I årets løb er en ny in vivo model for den positive allogene effekt blevet afprøvet i mus. T lymfocytter fra mus af den indavlede rekombinante stamme B10A (4R) injiceres i mus af den rekombinante stamme B10A (2R). Den eneste forskel mellem de to er, at 2R besidder MHC klasse II molekylet E^k , hvilket 4R ikke gør. Herved opstår en GvH reaktion med et mildindex på ca. 2-3 i løbet af et par uger. Mange af den forstørrede milts celler er aktiverede B lymfocytter. Miltcellerne hybridiseres herefter med et myelom, og de fremkomne hybridomer klones og undersøges for dannelse af autoantistoffer. Det er hidtil lykkedes at fremstille hybridomer som producerer autoantistoffer mod mitochondrier (2), rheumafaktor (5), MHC klasse II (E^k), DNA, Vimentin og cytokeratin. Klonerne som producerede de sidste 3 er desværre gået tabt. De indvundne hybridomer vil blive karakteriseret m.h.t. isotype og finspecificitet. Et næste punkt på programmet er at undersøge, om den positive allogene effekt kan benyttes til at fremstille antistoffer mod et tumorspecifikt autoantigen. Dette

projekt og flere andre i Werdelin og Buus' laboratorier ligger for øjeblikket brak på grund af en infektion med mycoplasma i de anvendte cellelinier (Wang Jin, Ole Werdelin).

7. Undersøgelse af alloreaktive T-cellers finspecificitet

T-celler fra et individ af en given MHC-haplotype vil, når de stimuleres med antigenpræsenterende celler fra en anden MHC-haplotype, reagere med et kraftigt proliferativt respons der betegnes allorespons. Det er for nylig blevet påvist, at MHC-molekyler konstitutivt binder fragmenter af autoantigener, og det er blevet muligt at oprense disse fragmenter. Den beskrevne alloreaktion kan således være en reaktion mod autoantigenerne og ikke mod MHC-molekylerne alene.

Problemstillingen forsøges belyst ved at undersøge alloreaktive T-cellehybrider, rejst mod:

a) Allogene B-lymfocytter, der på celleoverfladen præsenterer unikke peptidfragmenter i forbindelse med MHC.

b) Allogene miltceller. T-cellehybriderne testes for reaktivitet overfor forskellige typer af antigenpræsenterende celler, hvor de bundne autoantigener enten stadig er til stede eller er fjernet.

c) Allogene B-lymfocytter. Ud fra disse og en makrofagcellelinie fremstilles et subtraktions-DNA-bibliotek, der isolerer de dele af genomet, der koder for proteiner, specifikke for B-lymfocytter. Proteinerne tilbydes til makrofaglinien, og det undersøges om T-celler, der tidligere kun reagerede overfor B-celler, bliver i stand til at reagere overfor makrofager + »B-celle-specifikt« protein.

d) Syngene miltceller, pulset med et lille, immunogen peptid. De peptidspecifikke t-cellehybrider testes overfor et panel af alloreaktive antigenpræsenterende celler, tilsat peptidet. Findes det, at T-cellerne er i stand til at genkende peptidet, præsenteret af andre haplotyper end lige den syngene, åbner det for den mulighed, at T-cellerne kun erkender antigenet, og at MHC's rolle er at udvælge de rette peptidfragmenter (Bodil Laub Petersen, Søren Buus, Søren Mouritsen, Ole Werdelin).

8. Cancer og immunresponsgener

Dette projekts formål er at undersøge, hvorvidt tumorer der er opstået på nøgne mus, d.v.s. mus der mangler T lymfocytter, udvikler antigener, der ikke ville forekomme hos immunologisk normale dyr.

Er dette tilfældet, kan det forventes, at tumorer fra nøgne mus i nogle tilfælde ikke kan transplanteres frit til syngene »hårede« recipienter, og det kunne tages til indtægt for, at tumorer på et tidligt tidspunkt af deres udvikling immunselekteres.

Vi har behandlet 40 nøgne mus med carcinogenet methylcholanthren i meget lave doser. Dette vides at fremkalde yderst lavimmunogene tumorer hos 25-

50 % af de behandlede dyr efter en latenstid på ca. et år. Vi har nu 4 tumorer, opstået på nøgne mus, og en enkelt af disse vokser kun når den transplanteres til nøgne recipienter, ikke til hårede. Denne tumor skal undersøges for, hvorvidt den inducerer dannelsen af cytotoxiske T-celler i de hårede recipienter, samt for hvilke antigener tumoren eventuelt besidder (Bodil Laub Petersen, Ole Werdelin).

9. Den biologiske signifikans af interaktionen mellem klasse II MHC-molekyler og antigener

MHC klasse II molekyler fungerer som primitive receptorer for fragmenter af proteinantigener. Vor hypotese er, at MHC-molekylet ved sin binding til proteinfragmentet beskytter dette mod proteolytisk nedspaltning under antigenprocesseringen i den præsenterende celle. Vi har tidligere syntetiseret tre peptider MP7, MP8 indeholdende de samme 15 aminosyrer, men med vidt forskellige hydrophilitetsegenskaber og sekundærstrukturer. Sidstnævnte blev forudsagt ved hjælp af informationsanalyse, og forudsigelserne er blevet bekræftet med circular dichroisme målinger.

Peptidernes immunogenicitet i en lang række indavlede musestammer er blevet undersøgt systematisk, og det kan konkluderes, at amphipati hverken er en nødvendig eller tilstrækkelig egenskab hos peptiderne, hvad angår disses T celle immunogenicitet, og at det longitudinelt amphipatiske peptid (MP7) var immunogen i flere MHC klasse II haplotyper end de to øvrige (MP8 og MP9), der henholdsvis var transverselt amphipatisk og non-amphipatisk. Det har desuden vist sig, at der samtidig dannes et kraftigt antistofrespons mod endnu ukendte dele af MP7, såfremt immuniseringens gentages. Siden har vi konstrueret og er ved at syntetisere en længere række peptider med ekstreme hydrophilitetsegenskaber og strukturforhold for med HPLC-teknik at undersøge disses immunogenicitet og resistens overfor proteolytiske enzymer.

Parallelt hermed undersøger vi bindingen af MP7, MP8 og MP9 til relevante klasse II MHC molekyler og forsøger herunder at udvikle en ELISA-teknik til dette formål. Når det er sikret, at de pågældende peptider også binder til relevante IA haplotyper, skal det undersøges ved hjælp af HPLC-teknik og specifikke t-cellehybrider, om denne binding medvirker til beskyttelse af peptiderne (Søren Mouritsen, Ole Werdelin).

10. Reetablering af et peptid-MHC bindings assay

Som allerede nævnt er et af de seneste års største fremskridt i immunologi opdagelsen af, at MHC klasse II molekyler binder fragmenter af antigener. Dette projekt sigter på at opklare bindingsspecificiteten hos forskellige MHC molekyler og om der er erkendbare fælles træk ved antigener, der kan associere med MHC molekyler. Kan binding til MHC og dermed præsensation til et antigen forudsiges? Vil det være muligt at

designer en ny generation af rationelle vacciner og immunmodulatorer?

Et peptid-MHC bindingsassay, som Søren Buus tidligere har udviklet i USA, vil blive reetableret og anvendt som positiv kontrol under udviklingen af nedenstående nye bindingsassay. Dette arbejde vil indebære peptidsyntese, peptidoprensning og radioaktiv mærkning af peptider, omfattende cellekultur, oprensning af MHC molekyler ved affinitetskromatografi, opsætning og aflæsning af binding mellem radioaktivt mærkede peptider og oprenset MHC (Søren Buus, Arne Holm, Morten Meldal).

11. Etablering af et nyt peptid-MHC bindingsassay

I samarbejde med Arne Holm og Morten Meldal, vil et nyt peptid-MHC bindingsassay blive udviklet. I princippet vil peptider blive syntetiseret og direkte testet på den faste fase for deres evne til at binde MHC molekyler. Herved skulle en væsentlig forøgelse af assay kapaciteten, og forhåbentlig også sensitiviteten, kunne opnåes.

12. Undersøgelse af peptid motivet for forskellige humane MHC molekyler, der enten er eller ikke er associeret med forekomsten af sukkersyge

Visse MHC haplotyper er særligt associerede med bestemte infektionssygdomme og med autoimmunsygdomme. Eksempelvis findes diabetes langt hyppigere hos personer med MHC molekyler af typen DQw8 end hos personer med DQw9. Den eneste forskel er her position 57 i DQB kæden. Er der forskel i antigen-bindingsspecificiteten af disse to MHC molekyler? Kan et motiv involveret i diabetes identificeres og kan dette bruges til at udpege et (eller flere) evt. autoantigener? Hvis et motiv kan identificeres vil det da være muligt at afbryde immunreaktioner baseret på f.eks. DQw8 og hermed afbryde diabetesudvikling? Hvis et autoantigen kan identificeres ville det være nærliggende at forsøge at reetablere tolerance mod autoantigenet (hvorvidt det er muligt at reetablere tolerance ligger ude i fremtiden).

Med henblik på produktion i stor målestok af helt oprensede MHC molekyler vil molekylær biologiske metoder blive taget i anvendelse, d.v.s. indsætning af cDNA fra MHC gener i højtydende vektorer. Dette arbejde vil også involvere udviklingen af nye sådanne vektorer. cDNA repræsenterende fuldlængde MHC kæder er allerede opnået (både for murint MHC og, især interessant, for humant DQ), og en vektor, der har vist sig at lede til et meget højt og stabilt kopiantal, er også opnået. Flere »splejningssteder« vil blive indsat for at forbedre anvendeligheden af denne vektor. For at kunne dobbelt transfektere eukaryote cellerlinier bliver det desuden nødvendigt at udskifte resistens markøren på vektoren og dermed basalt skabe en ny vektor. Den anden resistensmarkør er opnået. Et større panel af celler, der har vist sig anvendelige ved

transfektion er også i hus. Monoklonale antistoffer med henblik på FACS sortering af højt ydende transfektanter haves, men større mængder forsøges skaffet. Alle delkomponenter til at indsætte cDNA repræsenterende MHC molekyler i vektoren, og til at få disse molekyler udtrykt i mammale cellerlinier, er således til stede (Anne Worsaae, Jørgen Schøller, Søren Buus).

13. Karakterisering af aberrante MHC klasse II antigener hos rotte

Tidligere er et rotte genbibliotek blevet konstrueret i lambda-Charon 28 og et MHC klasse II β gen isoleret. På basis af sekventering af et enkelt exon kunne det konstateres, at der var tale om et gen kodende for en aberrant β -kæde (RT1B2) (Schøller & Lernmark (1985) Immunogenetics 22, 601-608), hvis eventuelle funktion er ukendt. De homologe gener er nu af andre blevet karakteriseret hos mus og menneske. Transcription af genet er blevet påvist hos disse species, og regulationen heraf har vist sig ikke at være påvirkelig af r-interferon. I det forløbne år er sekvensanalyse af RT1B2 genet med dets flankerende regioner blevet genoptaget. Formålet er at undersøge årsagerne til den alternative regulation, samt at identificere genspecifikke nukleotidsekvenser til brug som prober i Northern og Southern blot analyser med henblik på detektion af transcription i forskelligt væv og transfektant celle linier samt til fylogenetiske studier. MHC klasse II antigener udtrykkes altid som en α/β -heterodimer. Da det korresponderende rotte α -kæde gen endnu ikke er identificeret er cotransfektion af to forskellige fibroblast cellerlinier blevet foretaget med muse α -kæde genet I-Aa^b og RT1B2 genet indsat i vektoren pJNL-1 (Schøller (1988) Nucl. Acids Res. 16(2) 769). Stabile transfektanter er blevet selekteret i G418, reageret med det I-Aa^b specifikke monoklonale antistof 3JP og screenet ved hjælp af flowcytometri (FACS-analyse). Cellerkloner positive for en ekspresion er blevet detekteret. Det må derfor antages at rotte β -kæden ligeledes er udtrykt på celleoverfladen. Dette er det første indirekte bevis på at molekylet kan udtrykkes på en celleoverflade. Højteksprimerende transfektant cellerlinier søges etableret til brug for immunisering, idet antistoffer specifikke for β -kæden ønskes produceret til brug for undersøgelse af in vivo ekspresion og funktion (Nikolaj Kirkby, Jørgen Schøller).

14. TCR-repertoire af linie 12 T celler og tumor celler herfra

En antigen-specifik T celle linie (linie 12) transformerede til T lymfom celler efter 9 måneder i kultur (L12tu). Disse tumor celler samt kloner (L12R4 m.fl.) blev undersøgt for udtryk af TCR-V α /V β gener. Såvel L12tu som L12R4 m.fl. kloner benytter TCR-V α 10 genet til syntese af deres TCR, mens der er stor forskel på, hvilke TCR V β gener, der benyttes. L12tu tumor

cellerne repræsenterer altså en population af T celler. Det undersøges nu om L12u cellerne repræsenterer hele linie 12 T celle repertoire (A. M. Wegener, J. Schøller, B. Rubin).

15. Selektion af TCR/CD2⁻ varianter af Jurkat og L12R4 T lymfom celler

Et monoklonalt antistof (mAb) F101.01 reagerer med TCR/CD3 komplekset. For nærmere at undersøge hvilke molekyler i komplekset F101.01 mAb reagerer imod, isoleredes TCR/CD3⁻ varianter af Jurkat og L12R4 T lymfom celler ved mutagenese og immunselektion. Ved FACS analyse, Northern Blot analyse af RNA samt immunpræcipitation af ¹²⁵I-mærkede celler ³⁵S-methionin mærkede celler blev det fastslået, at de TCR/CD3⁻ variant celler syntetiserede TCR α - og β -mRNA og protein. Årsagen til manglende udtryk af membran TCR/CD3 komplekser skyldes således deficiens i en af CD3 komponenterne. Hvilken af disse mangler undersøges nærmere (C. Geisler, J. Kuhlmann, B. Rubin).

16. Fremstilling af mAb mod TCR/CD3 komplekset

Mus blev immuniseret med TCR/CD3⁺ Jurkat eller L12R4 kloner; mAb produceres, og de blev screenet i en cellulær ELISA metode, hvor vi anvender såvel TCR/CD3⁺ som TCR/CD3⁻ kloner. Hybridomer, som producerer antistoffer mod TCR/CD3⁺ kloner, men som *ikke* reagerer med TCR/CD3⁻ kloner blev udvalgt. Det undersøges, hvilken komponent i TCR/CD3 komplekset de mAb reagerer med: 1) Immunpræcipitation af ¹²⁵I-mærkede eller ³⁵S-methionin mærkede TCR/CD3⁺ celler efterfulgt af SDS-PAGE og isoelektrisk fokusering; 2) FACS analyse af forskellige T lymfom celler og normale perifere T lymfocytter (J. Kuhlmann, B. Rubin).

17. Biologisk transfer af CBA TCR α -gen locus til C57Bl/6 mus

Ved tilbagekrydsning blev CBA TCR α -gen locus overført til C57Bl/6 mus (B6). Fire tilbagekrydsnings generationer af mus er undersøgt, og i hver generation opnås ca. 50 % mus med B6-type TCR α -gen og ca. 50 % mus med (CBA x B6) F1-type TCR α -gen. Ialt 249 backcross mus er undersøgt, og der er ikke observeret nogen rekombinanter mellem Va og Ca gen-segmenter. Heraf slutter vi, at TCR α -gen komplekset er mindre end 1 centimorgan (ca. 1,000 kB) (B. Rubin).

18. Evolution af TCR gener

TCR specifikke DNA prober kan principielt inddeles i to grupper: 1) specifikke for V regioner (VDJ) og 2) specifikke for C regioner. DNA prober for Ca og C β krydsreagerer mellem forskellige dyrearter. Derimod synes Va og VB region DNA proben at kunne opdeles i konserverede V gener (krydsreagerende) og divergerede V gener (arts-specifikke). Vi undersøger

ved Southern Blot analyse med genomisk DNA om forskellige humane TCR V og C region prober reagerer med DNA fra svin, får, mus, rotter, hamstre, kaniner, høns, skildpadder og tudser. Disse forsøg vil give oplysninger om de pågældende TCR gener findes i de nævnte dyrearter. Desuden undersøger vi, om humane TCR V og C equivalente gener benyttes af andre dyrearter ved Northern Blot analyse med RNA isoleret fra T lymfoblaster.

Med humane TCR V og C region prober karakteriseret som ovenfor beskrevet, ønsker vi at undersøge, om der er association mellem udtryk af konserverede eller divergerede TCR V prober og specifikke humane sygdomme. Det undersøges ligeledes, om humane T celler, som reagerer med musens MHC klasse II molekyler, benytter konserverede eller divergerede TCR Va/V β gener. Til dette formål har vi produceret en række humane T celle kloner, der reagerer med B10.MBR muse milt celler (A. M. Wegener, B. Rubin).

19. Kan immunitet mod T-celle receptorer yde beskyttelse mod T-celle tumorer

I dette projekt var det målet at undersøge, om der kunne etableres T-celle linier/kloner mod T-celle receptorer (TCR) på syngene T lymfom celler. Hvis dette var muligt, ville sådanne kloner da være i stand til at yde beskyttelse mod tumorvækst in vivo?

Det var tidligere fundet, ved in vivo studier, at mus immuniseret med mitomycin C behandlede syngene tumorceller, overlevede efterfølgende indgivelse med levende tumorceller. Med mus fra instituttets dyrestald kunne vi kun påvise forlænget overlevelse af præimmuniserede mus efter injektion med levende tumorceller. Adskillige forsøg på at etablere reaktive T celle linier mod tumorcellen har hidtil været negative (A. Worsaae, B. Rubin). Projektet fortsættes med nye metoder (B. Rubin).

Rejser og foredrag:

Søren Buus har givet gæsteforelæsninger på Universitetet i Leyden, Holland, på Institut d'Immunologie de Marseille-Luminy, Frankrig, på Oslo Universitet, for »German Society for Immunologists« i Düsseldorf, Tyskland, i Lyon, Frankrig og for Immunologisk Selskab i København.

Bent Rubin har deltaget i symposium i Stockholm, Sverige.

Jan Salomonsen har givet seminar på Basel Institute for Immunology, har arbejdet der i 3½ måned i Jim Kaufmanns laboratorium, har givet seminar for »Avian Immunology Research Group« i Lelystad, Holland og har afholdt postgraduat kursus i Beijing, Kina i 1 måned om produktion og karakterisation af monoklonale antistoffer.

Jørgen Schøller har holdt foredrag ved 19th Annual Meeting of the Scandinavian Society for Immunology

i Trondheim, Norge og holdt foredrag på Third Nordic Symposium om »Gene Technology in Basic and Applied Research«, Ullensvang, Hardanger, Norge.

Morten Simonsen deltog blandt en del andre møder også i et CEC-seminar i Bruxelles, Belgien, betitlet »Reducing the Cost of Disease by Improving Resistance through Genetics«. Han holdt herunder 2 foredrag, der vil blive publiceret af CEC under fællestitlen »The Chicken MHC and its Importance«.

Karsten Skjødt har besøgt Institut for Embryologi i Paris og Basel Institute for Immunology i Schweiz. Endv. har Karsten Skjødt været udsendt til Kina i 5 uger for at give et kursus i immunologi.

Ole Werdelin har givet et seminar ved Institut Pasteur, Paris.

Søren Mouritsen, Bodil Laub Petersen og Ole Werdelin har holdt 2 foredrag ved 19th Annual Meeting for the Scandinavian Society for Immunology, Trondheim, Norge.

Redaktionshæver:

Bent Rubin er medredaktør af Scand. J. Immunol.

Ole Werdelin er medredaktør af APMIS (tidl. Acta path. microbiol. immunol. scand.).

Morten Simonsen er medlem af redaktionskomitéen for Tissue Antigens og Ann. Inst. Pasteur Immunol.

Andre aktiviteter:

Ole Werdelin er udpeget til at arrangere 20th Annual Meeting of the Scandinavian Society for Immunology, som afholdes på Panum Institut i juni 1989.

Søren Buus, Søren Mouritsen, Bent Rubin og Morten Simonsen på instituttet bistår som medlemmer af den komité, der laver det videnskabelige program.

Publikationer:

Geisler, C., Plesner, T., Pallesen, G., Skjødt, K., Ødum, N., Larsen, J.K.: Characterization and expression of the human T-cell receptor-T3 complex by monoclonal antibody F101.01. *Scandinavian Journal of Immunology* Vol. 27, No. 6, s. 625-96, Oxford 1988.

Kaastrup, P., Nielsen, B., Hørlyck, V., Simonsen, M.: Mixed lymphocyte reactions (MLR) in rainbow trout (*Salmo gairdneri*) sibling. *Developmental and Comparative Immunology* Vol. 12, s. 801-08, USA 1988.

Petersen, B.L., Werdelin, O.: Fine specificity of alloreactive T-cell hybridomas. *Scandinavian Journal of Immunology* Vol. 2, No. 2, s. 262, 1988.

Schøller, J.: Construction of a novel eukaryotic transfection-vector, pJNL-1. *Nucleic Acids Research* 16 (2), s. 769, Oxford, England 1988.

—: I-A_s*U and RT1.B β *U2 major histocompatibility antigens are expressed as a heterodimer upon co-

transfection of fibroblasts. *Scandinavian Journal of Immunology* 28 (2), s. 264, Oxford, England 1988.

Simonsen, M., Verland, S.: Molecular mimicry in the context of compound receptors. *Molecular mimicry in health and disease*, Å. Lernmark, T. Dyrberg, L. Terenius, B. Hökfelt (eds), s. 369-79, Holland 1988.

—: The MHC of the chicken, genomic structure, gene products, and resistance to oncogenic DNA and RNA viruses. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 17, s. 243-53, Amsterdam 1987.

Werdelin, O., Buus, S.: Evidence for two compartments in antigen presenting cells in which immunologically relevant antigen degradation may take place. *Antigen presenting Cells: Diversity, differentiation, and regulation*, Lawrence B. Schook, John G. Tew, s. 93-103, New York 1988.

—, Mouritsen, S., Petersen, B.L., Alessandro, S., Buus, S.: Facts on the fragmentation of antigens in presenting cells, on the association of antigen fragments with MHC molecules in cell-free systems, and speculation on the cell biology of antigen processing. *Immunological Reviews* 106, s. 181-93, København 1988.

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 Forsikringselskabers Fond af 1952's tilbud om at financiere opførelsen af en bygning til at huse et institut for eksperimentel medicinsk og kirurgisk forskning mod, at staten indvilligede i at stille grund til rådighed og at påtage sig udgifterne ved drift og aflønning af personale, var vejen banet for oprettelsen af et eksperimentelt kirurgisk forskningsinstitut. Tilbudet blev accepteret, og i foråret 1957 stod bygningen på Nørre Alle 71 færdig til officiel indvielse.

Institut for eksperimentel kirurgisk Forskning fik til huse på 1. sal og rådighed over værksteds- og staldfaciliteter i de tilhørende annexbygninger. Til dets leder udnævntes dr.med. H. H. Wandall (1956-1983).

I december 1986 flyttes instituttet fra Nørre Allé 71 til Panum Institutet. Det får rådighed over kontor-, laboratorier-, værksteds- og operationsfaciliteter i bygn. 16 og tilstødende dele af bygn. 10 og 12.

Instituttets formål var foruden at drive selvstændig forskning at bistå og samarbejde med kirurgiske afdelinger tilknyttet fakultetet med eksperimentelle undersøgelser på dyr. I instituttets første år var thorax- og transplantationskirurgiske emner dominerende. I de senere år har gastroenterologiske, cardiovasculære, koagulationsfysiologiske, mikrokirurgiske, ortopædikirurgiske undersøgelser og eksperimenter haft en central plads i instituttets forskning.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 3.

Lektorer: H. P. Olesen, E. Sjøntoft, U. Sivertsen Weis-Fogh.

TAP: Antal årsværk: 6,5.

P. Friis, T. Grønbek, T. Linvald, I. Mundberg, J. Smith, K. Wagner, T. Wandall.
1 laborantelev.

1. Vævslim fremstillet ud fra små mængder 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 ovenfor 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 ethanolrit plasma.

Da det ofte ved anvendelse i klinikken vil være en fordel at fremstille vævslimen en eller flere dage før anvendelse, har det været nødvendigt at undersøge holdbarheden af den koncentrerede fibrinogenopløsning. Nedfryses opløsningen, skal den optøes hurtigt

ved 37°C . Langsom optøning resulterer som oftest i en uønsket udfældning af fibrinmonomerer. Opbevaring ved ca. $4-8^\circ\text{C}$ fra 1 til 7 dage gav derimod ingen uønskede udfældninger ved testning af fibrinogen fremstillet fra blod tappet fra 30 patienter indlagt på Sundby Hospital og fra blod fra 60 raske donorer tappet i blodbanken på Rigshospitalet. Disse indledende studier har været nødvendige før en klinisk afprøvning kan igangsættes. En sådan starter i 1989 Sundhedsstyrelsen har givet tilladelsen til brug af autologt vævslim ved hudtransplantationer på plastikkirurgisk afdeling på RH (U.S. Weis-Fogh).

1.2 Med fremstillingen af fibrinogen ud fra plasma kan de vækstfaktorer der findes i trombocytterne samtidigt udtrækkes og tilsættes vævslimen. Der er i dag kun få rapporter vedrørende vækstfaktors betydning for sårhelingen, men fra invitro forsøg med vævskulturer ved vi, at de er nødvendige for celledelingen. Megen interesse har i de sidste år samlet sig omkring vækstfaktorer og deres terapeutiske betydning. Flere medicinalfirmaer, bl.a. Nordisk Gentofte, er i gang med fremstilling af gensplejede vækstfaktorer, som i begyndelsen af 1989 skal afprøves klinisk i sårbehandling. Det vil derfor være nærliggende at undersøge, om en tilsætning af de naturligt forekommende vækstfaktorer vil forøge vævslimens kvalitet. Det er dog nødvendigt forinden at vide hvormeget af den i trombocytterne tilstedeværende mængde der udtrækkes ved de benyttede metoder: Frysning af trombocytterne, udtrækning med adrenalin eller med thrombin. Udbyttet ved de forskellige metoder undersøges ved hjælp af vævskulturer. Hertil benyttes 3T3 celler, hvor optagelsen af radioaktivt mærket thymidin i sultede celler er et mål for koncentrationen af vækstfaktorer (U.S. Weis-Fogh).

1.3 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 opereret og aflivet efter 2, 6 og 12 timer samt efter 1, 3, 7, 14, 21 og 28 døgn. Resultaterne viser et klart bedre helingsforløb ved anvendelsen af det autologe vævslim. I præparaterne udtaget efter 21 dage var det vanskeligt at finde anastomosestedet, hvorimod der var en tydelig reaktion i vævet på suturerne i de konventionelt opererede tubae (U.S. Weis-Fogh, ovl. E. Schroeder, Flyvestation Skalsstrup, ovl. H. Pedersen, Frederiksberg Hospital, H. P. Olesen).

1.4 Vurdering af autologt fremstillet fibrinklæber's

anvendelse i leverkirurgi. Ved en på instituttet udviklet dyreeksperimentel model på gris indlægges permanente katetre bl.a. i vena 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).

1.5 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 fikseres transplantaterne ved hjælp af fibrinklæber, medens den anden side anvendes som kontrol, idet knoglevævet anbringes uden fibrinklæber (K. Daugaard, stud.lic.odont, S. Hillerup, lektor, Københavns Tandlægehøjskole, U. S. Weis-Fogh, H. P. Olesen).

2. Hæmodynamiske, elektrokardiografiske og cardiometaboliske ændringer under akut forgiftning med dextropropoxyphen

Dextropropoxyphen er et hyppigt anvendt præparat ved selvmordsforsøg. De sværest medtagne forgiftningspatienter, 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 behandlingsmæssige effekt af Dopamin, Prenalterol og Naloxone (ovl. M. Bredgaard Sørensen, Kommunehospitalet, I. reservelæge J. Strøm, KAS Glostrup, reservelæge S. Høgskilde og J. Wagner, Bispebjerg Hospital, H. P. Olesen, E. Sjøntoft).

3. Kardiovaskulære og respiratoriske ændringer under anæstesi med pregnanolone

Pregnanolone er et anæstetisk aktivt steroid, som naturligt forekommer i den humane organisme. Det deltagende sandsynligvis i den normale regulation af hjerneaktiviteten gennem en modulering af den inhibitoriske neurotransmitter GABA. Undersøgelser på dyr (mus, rotter og hunde) foretaget på instituttet i samarbejde

med anæstesiaafdelingen 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, K.H., E. Sjøntoft, U. Sivertsen Weis-Fogh, H. P. Olesen).

4. Undersøgelse af den hepatiske og perifere glukosemetabolisme

Til undersøgelse af bl.a. den insulinafhængige glukoseomsætning i henholdsvis lever og muskulatur er der ved instituttet udviklet en dyreeksperimentel model (gris), der gør det muligt at injicere og at udtage blodprøver selektivt fra det hepatiske og perifere kredsløb og at indgive prøvemåltider på vågent dyr over en længere forsøgsperiode.

Ved operativt indgreb indlægges permanent kateter i perifer arterie og vene, iv. portae og v. hepatica samt anlæggelse af gastrostomi.

Undersøgelserne af insulins virkning gennemføres v.h.a. 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 humat exogent insulin på den totale og hepatiske glukoseomsætning (cand.scient. Bente Trønier, NOVO Research Institute, H. P. Olesen, E. Sjøntoft).

5. Undersøgelse af bindevævsmetabolitter i blod og lymfe

Formålet med undersøgelsen er 1) at belyse lymfesystemets betydning for nedbrydning og udskillelse af kollagenmetabolitter, primært prokollagen type III aminoterminal peptid PIIINP, 2) at bestemme den normale lymfatiske døgproduktion af PIIINP, 3) at bestemme halveringstiden for PIIINP i blodet, og 4) at undersøge lymfen efter indgift af radioaktivt mærket PIIINP i knæledet.

Der er gode holdpunkter for at kendskab til bindevævsmetabolitter vil være af betydning i den kliniske udredning og vurdering af reumatiske sygdomme.

Bedst undersøgt, såvel klinisk som eksperimentelt, er PIIINP, der afspejler syntesen af kollagen type III ved dannelsen af granulationsvæv, således som det forekommer i led ved reumatoid arthritis, ved opheleling af sår og andre fibroserende tilstande. For den endelige placering af PIIINP i det diagnostiske og terapeutiske arbejde i klinikken er det af betydning at kende nedbrydningen af peptidet i relation til transportvejen fra dannelsesstedet til blodbanen, men denne er endnu ikke klarlagt. Ud fra teoretiske overvejelser angående molekyl størrelse er det sandsynligt at PIIINP transporteres til blodet via lymfen. Undersøgelsens primære formål bliver således at belyse lymfesystemets rolle i nedbrydningen og transporten af PIIINP, at bestemme sammenhængen mellem lymfe- og serumværdier, samt at finde PIIINP's halveringstid i blodet.

Til gennemførelse af undersøgelserne er der ved instituttet udviklet en dyreeksperimentel model med gris som forsøgsdyr, der gør det muligt at gennemføre forsøgene på vågne, normalt fungerende dyr. Som forsøgsdyr er grisen valgt af følgende grunde: 1) grisens organfunktioner er i vidt omfang sammenlignelige med menneskets, 2) humant PIIINP krydsreagerer 100 % med det porcine, 3) grisen har en fysisk størrelse, der gør de nødvendige indgreb mulige. De kirurgiske indgreb gennemføres på bedøvede dyr under anvendelse af aseptisk kirurgisk teknik.

En halsvene (vena jugularis externa) frilægges og kannyleres med polyurethankateter med henblik på at kunne tage de nødvendige blodprøver i forbindelse med undersøgelsen. Kateteret trækkes subcutant til dorsalt på halsen. Gennem en højresidig thoracotomi mellem costae VIII og IX kannyleres ductus thoracicus med polyurethankateter 16G så spidsen af kateteret ligger lige over diaphragma. Kateteret føres gennem thoraxvæggen til dorsalt på ryggen og forbindes med venekateteret. Thoracotomien lukkes og grisen forbindes. Efter et til to døgn æder og drikker grisene og viser i det hele taget normal adfærd.

De hidtil opnåede erfaringer med denne dyreeksperimentelle model har vist, at med passende pleje af katetrene er det muligt at holde flow i systemet i mindst en uge, hvilket er tilstrækkeligt til gennemførelse af undersøgelserne. Dyrene belastes kun i ringe grad, idet der kun kræves små volumina af lymfe og blod til analyserne. Ved måling af døgnflow infunderes lymfen igen efter endt opsamling. Grisene kan tillades normal adgang til foder og vand under forsøgene (Kandidatstipendiat cand.med. Lars Thorbjørn Jensen, 1. reservelæge Kirsten Drachmann Bentsen, Prof. overl. dr.med. Ib Lorenzen, Reumatologisk afd. Hvidovre Hospital, H. P. Olesen).

6. Absorptions karakteristika af naproxen og dekstranaproxen konjugater efter peroral indgift

I erkendelse af, at den terapeutiske værdi af mange

lægemiddelformer kan øges betragteligt gennem effektivisering af transporten til virkningsstedet i organismen og styring af hastigheden for afgiften i målområdet, har lægemiddelforskningen i de senere år i stadig voksende omfang været rettet mod frembringelse af nye lægemiddelformuleringsprincipper («drug delivery systems»). Dette har resulteret i fremkomst af præparater, hvor henholdsvis teknologiske og kemiske avancerede formuleringsprincipper er anvendt. Sidstnævnte formuleringer bygger på prodrugsprincippet. Makromolekylær prodrugs er kendetegnet ved at transportgruppen udgøres af en højmolekylær forbindelse. Ved kovalent binding af lægemiddelformer til en polymer substans kan konstrueres konjugater, hvis skæbne i organismen dikteres alene af selve transportgruppens farmakokinetiske profil, mens fraspaltningshastigheden af lægemiddelformen er bestemt af strukturen af den etablerede binding til makromolekylet.

Ved igangværende undersøgelser på grise, som er kirurgisk forberedt, så de nødvendige blodprøver kan udtages, fastlægges plasmakoncentrationen og dens tidsafhængighed (plasmatiske profilen) for det non steroidale antireumatisk aktive stof naproxen efter peroral indgift. Plasmakoncentrationen bestemmes dels efter indgift af det frie naproxen og dels efter indgift af dekstran-naproxen konjugater. Der undersøges konjugater med molekylvægt på 10.000, 40.000, 70.000 og 500.000. De foretagne undersøgelser har vist, at der kan opnås en betydelig forlængelse af plasma-tidsprofilen for naproxen, når det indgives som dekstran-naproxen konjugat.

Ud over demonstrationen af den prolongerede plasmakoncentration af naproxen indgivet som dekstran-naproxen konjugat omfatter undersøgelsen også studier af den enzymfaciliterede nedbrydning af dekstran i mave-tarmkanalen. Det er herved fastslået hvor degradationen og optagelsen finder sted (cand.pharm. Elin Harboe, lic.pharm. Marianne Johansen, lic.pharm. Claus S. Larsen, Danmarks farmaceutiske Højskole, Institut for Farmaci, H. P. Olesen).

7. Undersøgelse af perorale lægemidlers lokalirriterende virkning på spiserørets slimhinde

Retention af peroral indgivet medicin i tablet- og kapselform ses med stor hyppighed i den humane klinik specielt hos ældre mennesker. En række medikamenter kan i denne situation give anledning til lokal irritation eller ligefrem ulcerationer i spiserøret. Denne bivirkning af lægemidlet kan reduceres ved ændring af den farmaceutiske formulering af lægemiddelformen, men samtidig hensyntagen til at frigørelsen af lægemidlet og optagelsen af dette over tarmvæggen ikke forringes.

Et eksempel herpå er det dansk producerede antibakterielt aktive penicillansyrederivat mecillinam, der som hydroklorid i tabletform har givet anledning til spiserørslæsioner.

Der er således med udgangspunkt i det nævnte eksempel opstået behov for at anvise en dyreeksperimentel model til afprøvning af perorale lægemidlers indvirkning på oesophagusslimhinden i en retentionssituation.

Der er til formålet anvendt grise på 60 kg som forsøgsdyr. Dyrene fastes i 18 timer, bedøves, trachealintuberes og tilsluttes respirator. Der nedlægges en pH målesonde sammen med en Sengstakensonde i oesophagus. På Sengstakensondens øverste ballon, er der monteret 2 tabletter af det aktuelle stof og 1 placebo-tablet i randomiseret orden. Den distale ballon, der ligger i ventriklen fyldes med 120 ml vand og trækkes tot for at hindre regurgitation og for at fikse sonden. Den proximale ballon fyldes med 60 ml luft for at sikre god kontakt mellem tablet og oesophagusslimhinden.

I den gennemførte undersøgelse har oesophagusslimhinden været påvirket af lægemidlet i henholdsvis 6, 12 og 18 timer, hvorefter dyrene enten aflivedes og obduceredes straks eller gennemgik en endoskopisk undersøgelse for at vurdere de akutte skader før man lod dyrene vågne af bedøvelsen. Efter 3 døgn observation aflivedes dyrene. Ved obduktionerne vurderes skaderne makroskopisk såvel som mikroskopisk.

Skadernes omfang, reversibilitet og organismens cellulære respons kunne herved med stor sikkerhed bedømmes.

Konklusivt har undersøgelsen vist, at den dyreeksperimentelle opstilling er velegnet til afprøvning af perorale lægemidlers lokale effekt på oesophagusslimhinden, at en påvirkningstid på 6-8 timer er tilstrækkelig og at skadernes omfang kan vurderes umiddelbart efter påvirkningens ophør, hvilket indebærer den fordel, at grisene kan aflives i narkosen. Undersøgelsen har allerede bevirket, at en dansk medicinalfabrik i stedet for at trække et lovende antibiotikum ud af markedet kan erstatte det med en ny og ufarlig farmaceutisk formulering af stoffet (lektor Torben Wamberg, Den kgl. Veterinær- og Landbohøjskole, Overl. Henrik Hey, KAS Herlev, Afd. leder cand. pharm. Poul Torn, Løvens kemiske Fabrik, H. P. Olesen).

8. *Cytostatica-induceret skade på ventrikelmucosa*

I forbindelse med behandlingen af cancerpatienter med cytostatica optræder der hyppigt svær dyspepsi i nær forbindelse med behandlingen. Genesen til denne dyspepsi er ukendt. Det er vist, at der sker et fald i den elektriske potentialdifferens (P.D.) over ventrikelmucosa i forbindelse med kemoterapi. Dette fald kan anvendes som en uspecifik parameter for ventrikelmucosas integritet og funktion. Det er uafklaret, om dette fald i P.D. under kemoterapi skyldes direkte cytostatica-induceret skade på ventrikelmucosa eller andre faktorer.

For at undersøge i hvilken grad forskellige cytostatika har direkte toksisk virkning på ventrikelmucosa og hvilken aflastende behandling, der kan iværksættes,

gennemføres en dyreeksperimentel undersøgelse med gris som forsøgsdyr. Grisene bedøves, tilkobles respirator og monitoreres for kontinuerlig registrering af legemstemperatur, hjerterefrekvens, blodtryk (AP, CVP) og blodgasser ligesom der nedlægges målesonder for P.D. og pH til ventriklens fundusdel.

Efter en basal målingsperiode gives cytostaticum intravenøst og de nævnte parametre følges kontinuerligt i 8 timer. Ved sektion vurderes de makroskopiske forandringer, ligesom materiale fra organerne vurderes mikroskopisk. Undersøgelsen er endnu ikke afsluttet (reservelæge Birte Fabrin, Rigshospitalet, Finsen-instituttet, Reservelæge Aage Johansen, Bispebjerg Hospital, reservelæge Liselotte Højgaard, Klin.fys. afd. Hvidovre Hospital, H. P. Olesen).

9. *Anlæggelse af flush-kolostomier ved hjælp af staplerteknik*

Gennem årene har adskillige kirurgiske teknikker været anvendt for at få en optimal pasning af den fremlagte tyktarm hos patienter, hvor dette indgreb er nødvendigt. Indgrebet er til trods for de moderne fremskridt inden for kirurgien stadig nødvendigt i et ikke ringe antal, således hos patienter med svulster eller lidelser i den nederste del af endetarmen, hvor tarm-anastomose ikke er mulig, hvis patienterne skal opereres radikalt. Til trods for de kirurgiske fremskridt er en ideel bandagering af de anlagte kolostomier endnu ikke fundet, hvilket manifesterer sig ved de talrige bandageringssystemer, som findes tilgængelige. For nogle år siden blev der konstrueret en kolostomiprop (conceal-system), som består af en polyurethanprop der indføres i stomiåbninger for at holde på afløringen. Denne prop fastholdes til huden enten med en klæbeflade direkte eller via en kobling til en plade fixeret til huden med en ring, hvortil proppen fæstnes. Ved anvendelse af stapler opnår man en meget hurtig og skånsom anlæggelse af stomien, samtidig med at den kommer i niveau med huden. Dette skulle sammen med anvendelse af stomiproppen give et bedre kosmetisk resultat og i større udstrækning end hidtil sikre mod afføringssven, lugt og støjgener.

I efteråret startedes en eksperimentiel serie med anlæggelse af stomier på grise ved brug af staplerteknik for at undersøge ophelingsforhold mellem tarmmucosa og hud, og anvendeligheden af kolostomiproppen ved den herved anlagte flushstomi (tarmen prominerer ikke over hudens niveau).

De anlagte stomier er blevet vurderet med hensyn til infektionsfrekvens, opheling, stenosering og egnetheden for anvendelsen af kolostomiproppen. Undersøgelserne er endnu ikke afsluttet (overl.dr.med. Finn Lindahl, Bispebjerg Hospital, H. P. Olesen).

10. *Autologe knogletransplantaters indheling*

I den orale rekonstruktionskirurgi, hvor knogletransplantater anvendes, er hurtigt revascularisering af dis-

se afgørende for så vel den optimale indheling som remodelleringsprocessen.

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 spongios knoglevæv, som overføres til standardiserede kaviteter i dyrets underkæbe. Desuden undersøges om fiksatoren af knogletransplantatet med autolog fibrinklæber er af betydning for vasculariseringen 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).

11. 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 knæledets 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 velvaskulariseret 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 velvaskulariseret væv som f.eks. ledkap-selen.

Med kanin som forsøgsdyr gennemføres et eksperimentelt 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).

12. Dyreeksperimentel afprøvning af dansk produceret nyrestenskuser

I udviklingen af en dansk produceret nyrestenskuser 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 nyresten indopereret i nyrebækkenet på grise og dels at kortlægge eventuelle akutte og kroniske skader på nyrene og andet væv som følge af de elektrohydrologiske

shock bølger 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 NITECH A/S og H. P. Olesen).

13. Afprøvning af polymere forbindelsers biokompatibilitet

Polymere forbindelser anvendes i vid udstrækning til implanterbare emner i form af proteser, katetre og andet, hvorved det fremmede materiale kommer til at ligge i organismen i kortere eller længere tid.

Afgørende for heldige resultater ved brug af fremmede materialer til implantater er, at de besidder stor forenelighed med den levende organismes væv. Udvikling af nye og forbedrede polymerer har derfor stor samfundsmæssig og kommerciel betydning. På denne baggrund har instituttet sammen med Teknologisk Instituts afd. for plastteknologi samarbejdet omkring udviklingen af en egnet metode til dyreeksperimentel afprøvning af plastmaterialers biokompatibilitet.

Undersøgelsen tager dels sigte på at være hjælpemiddel ved evaluering af biomaterialer og dels at være en test, som opfylder de strengeste lovmæssige krav til implantater på det internationale marked. Ved den dyreeksperimentelle undersøgelse anvendes kaniner som forsøgsdyr. Passende stykker af materialerne implanteres i rygmuskulaturen på dyrene så a-traumatisk som muligt under anvendelse af streng a-septisk teknik. Dyrene observeres fra få dage til måneder. Ved obduktionen foretages makroskopisk vurdering og materialestykkerne med det tilgrænsende væv tages ud til mikroskopisk og teknisk vurdering (cand.odont. Merete Wur, Teknologisk Institut, cand.med. Morten Bisgaard, KAS Glostrup, H. P. Olesen).

Publikationer:

Abildgaard, U., Amtrop, O., Holstein-Rathlou, N.H., Agerskov, K., Sjøtoft, E., Christensen, N., Leysac, P.P.: Effect of renal venous pressure elevation on tubular sodium and water reabsorption in the dog kidney. *Acta Physiol. Scand* 132, s. 135-42, Stockholm 1988.

Egede, B.G., Brændstrup, O., Olesen, H.P.: Influence of drainage conditions on mucosal bladder damage by indwelling catheters. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 22, s. 93-99, Stockholm 1988.

Hjortrup, A., Nordkild, P., Christensen, T., Sjøtoft, E., Kjærgaard, J.: Enlaget sutureret og luminalt fibrinklæbet versus tolaget syet rectuma nastomose. *Ugeskrift for Læger* 150/30, s. 1852-54, København 1988.

Olesen, H.P., Levander, B., Kofoed, H.: Strength of implanted carbon fibers. *Studies of the lumbar spi-*

ne in goats. Acta Orthop. Scand. 59 (1), s. 53-55, København 1988.

Sørensen, S.S., Schroeder, E., Olesen, H.P.: Reconstructive microsurgery of the rabbit oviduct using serosal microsutures and fibrin sealant. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 66, s. 583-85, Lund 1987.

Weis-Fogh, U.S.: Fibrinogen Prepared from Small Blood Samples for Autologous Use in a Tissue Adhesive System. European Surgical Research 20, s. 381-89, Basel 1988.

H. P. Olesen.

3. Institut for eksperimentel Medicin

Historie:

Det første laboratorium for eksperimentel medicin blev oprettet af professor Carl J. Salomonsen i begyndelsen af dette århundrede, og blev i 1910 videreført som en mindre afdeling for patologisk fysiologi ved indflytningen i Institut for almindelig Patologi på Juliane Mariesvej. En betydelig udvidelse af den videnskabelige indsats indenfor patofysiologien blev muliggjort da »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 forpligtigede sig til at drive. Fra den officielle indvielse d. 25. april 1957 til februar 1987 havde Institut for eksperimentel Medicin til huse i denne bygnings's 3. sal. Som instituttets første leder i perioden 1955-77 skabte Jens Bing skole og en tradition indenfor den basale udforskning af reninsystemet og den eksperimentelle hypertension. Udforskningen af årsagerne til og følgerne af forhøjet blodtryk er fortsat instituttets hovedformål. I februar 1987 flyttede instituttet til Panuminstituttet, hvor det fik plads i et samlet areal i bygning 10. 5. sal.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 5.

Lektorer: P. Christensen, O. Frederiksen, afdelingsleder P. P. Leyssac.

Forskeradjunkter: N.-H. Holstein-Rathlou, O. Skøtt. N.-H. Holstein-Rathlou er i perioden 1/2-88 til 30/6-89 under orlov fra KU associate professor ved Dept. Physiology & Biophysics, University of Southern California, Los Angeles, USA.

TAP: Antal årsværk: 2,2 universitetsansatte, 1,5 fondslønnede laboranter + 1 laborantpraktikant.

I. Godfrey, C. Ravn, A. Salomonsson, B. Sørensen, C. Temdrup, L. Thouggaard, 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). I de senere år har vi særligt 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. Tidligere års arbejde over prostaglandin systemets betydning for nyrefunktionen og blodtryksreguleringen førte til udviklingen af specifikke og følsomme radioimmunologiske assays for prostaglandiner af E-typen (PGE) og F-typen (PGF), som nu anvendes i andre eksperimentelle og kliniske undersøgelser.

Nyrevævet væsentligste arbejde er aktivt at tilbageabsorbere det glomerulære ultrafiltrats salte og vand fra nyregangene (tubuli) tilbage til blodbanen. Langt størstedelen af ultrafiltratet reabsorberes som isosmotisk væske over de proximale (øvre) tubulusafsnits celleglag (epithel). (isosmotisk = samme saltkoncentration som i plasma). 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 de mekanismer, som ligger til grund for den isosmotiske væsketransport over epithel. Vi foretager disse undersøgelser på isoleret kaningaldeblære in vitro.

Igangværende projekter:

1. Undersøgelser over prostaglandinernes betydning

1.1 Der er lejlighedsvis foretaget bestemmelser af prostaglandinudskillelsen på formodede Bartter patienter før og efter indomethacin-behandling som led i den diagnostiske udredning. En kasuistisk meddelelse om et tilfælde af Bartter's syndrom hos en 42 årig kvinde er i år antaget til publikation (i samarbejde med P. Clementsen, A. Høegholm, C. Lærkeholm Hansen, Med.Afd. Næstved Sygehus og M. Damkjær Nielsen og J. Giese, Klinisk -fysiologisk afd., KAS Glostrup) (P. Christensen).

1.2 Udviklingsarbejde i form af produktion og substrat til ultramicro-radioimmuno assay (RIA) af renin er fortsat. Tilsvarende er der gennemført en produktion og gennemprøvning af nye antistoffer til RIA af PGE₂, Thromboxan B₂, og 6-keto-PGF-1-alfa og disses metabolitter. Arbejdet har især fokuseret på en chromatografisk adskillelse af 6-keto-PGF metabolitten og 2,3-dinor-TXB₂, for herved at åbne muligheden for at skelne mellem produktionen i systemkredsløbets kar og i nyren (P. Christensen).

1.3 Et afsluttet projekt (i samarbejde med J. Mølvig

og J. Nerup, Niels Stensens Hospital, og L. Bæk, Statens Seruminstitut) over endotoxin-stimulerede humane monocytens sekretion af monokinerne interleukin-1 og Tumor Necrosing Factor (hormonlignende peptider) og af PGE-2 er publiceret i år (P. Christensen).

1.4 Samarbejdet med L. D. Wogensen, J. Mølvi, J. Nerup (Niels Steensens Hospital), P. Svendsen, M. Jensen (Hvidovre Hospital) og L. Bæk (Statens Seruminstitut) er videreført i 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).

1.5 Ligeledes i samarbejde med L. D. Wogensen (Niels Steensens Hospital) har vi påbegyndt en undersøgelse af, hvorvidt interleukin-1 påvirker PGE-frigørelsen i den isolerede rotte-pancreas (bugspytkirtlen). Disse stoffer har betydning for karpermeabiliteten og dermed for betændelsesprocesser (P. Christensen).

1.6 Mekanismerne ved igangsætning af fødselsveer er uafklaret, men øget dannelse af prostaglandiner i livmoderen synes at spille en væsentlig rolle. I samarbejde med G. Rice (Dept. Physiology, Monash University, Clayton, Australien), E. Skadhauge og V. Dantzer (Afd. for fysiologi og biokemi samt anatomisk afd., Den kgl. Veterinær- og Landbohøjskole) har vi derfor påbegyndt en in vitro undersøgelse på væv (placenta og forsterhinder) fra drægtige svin i drægtighedsperiodens forskellige faser. Foreløbige resultater viser en stigning i PGE-2 dannelsen fra dag 80, kraftigt stigende i sidste 1/3 af drægtighedsperioden (P. Christensen).

2. Intrarenale reguleringsmekanismer med særlig henblik på reguleringen af salt- og vandudskillelsen

2.1 Eksperimentelle og kliniske undersøgelser med lithium clearance-metoden over nyrens tubulære funktion.

Baggrunden for undersøgelserne er omtalt nøjere i Årbøgerne for 1979 og 1980. Lithium-metoden har den praktiske fordel, at den kun kræver opsamling af urin og et par blodprøver. Den kan således anvendes til selektiv analyse af tubulusfunktionen (proximale og nedenforliggende tubulusafsnit) på ubedøvede forsøgsdyr og patienter, hvilket ikke tidligere har været

muligt med tilnærmelsesvis samme præcision. Med denne metodologi undersøger vi nyre- og tubulusfunktionen hos forskellige patientkategorier og i dyreforsøg:

2.1.1 En serie patofysiologiske undersøgelser i samarbejde med de kliniske afdelinger ved KAS, Glostrup (Sv. Strandgaard), KAS Gentofte (U. Abildgaard og O. Amtorp), Finsen Institutet (G. Daugaard), og KAS Herlev (A.-L. Kamper) er dels afsluttet, dels videreført. Andre undersøgelser er påbegyndt (i samarbejde med N. Vidiendal Olsen, KAS Herlev, og med L. Køber, KAS Glostrup), og andre er planlagt. Det drejer sig om projekter vedrørende nyretransplantation, levercirrhose, den nefrotoksiske effekt af cisplatin ved behandlingen af testis cancer, thyreotoxicose, kronisk nyreinsufficiens og virkningen af converterende enzym hæmmer (enalapril) herpå, samt om virkningen af aminosyrer og af dopa. Ligeledes fortsættes et dyreekperimentelt og et klinisk projekt i samarbejde med H. Dieperink (nefropatologisk afdeling, Patologisk institut, Odense Sygehus) om cyclosporins nefrotoksiske virkning (P. P. Leyssac, N.-H. Holstein-Rathlou).

H. Dieperink har i år fået antaget afhandlingen »Cyclosporin A Nephrotoxicity« til forsvar for den medicinske doktorgrad.

2.1.2 I samarbejde med P. Skøtt (Hvidøre Hospital) og prof. Allen Alfrey (Vet. Adm. Hosp., Denver, Colorado, USA) har vi afsluttet et micropunkturstudie på rotter over lithium, natrium og vandabsorptionen 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. Resultatet har overraskende vist, at lithium transporten følger vandtransporten snarere end natrium transporten, og at lithium clearance således under disse forhold er et mål for passagen af vand fra de proximale tubuli. Et manuskript herom er under forberedelse (P. P. Leyssac, N.-H. Holstein-Rathlou).

2.2 In vivo-undersøgelser over renin-systemet og den tubuloglomerulære feedback (TGF) mekanisme

2.2.1 Vi har tidligere vist, at en ændring i strømningshastigheden gennem Henles slynge og distale tubuli udløser et oscillerende intratubulært trykresponse med en frekvens på 2-3 cykler pr. minut. Dette oscillatoriske response kan udløses i det enkelte nefron ved ændring i strømningshastigheden med et par nanoliter pr. min. d.v.s. ændringer indenfor det fysiologiske variationsområde. En række tidligere meddelte resultater 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 salt (NaCl) reabsorptionen over macula densa cellerne. Sammenholdt med vore resultater fra reninmålinger på plasma fra blod opsamlet fra individuelle fraførende (efferente) arterioler og data fra litteraturen, samt fra vore nyligt opnåede resultater fra stop-flow trykresponse mønstret, er der skabt holdpunkt for en ny opfattelse. I følge denne er der 2 særskilte TGF mekanismer, som har samme udløsende signal, 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 igangværende. De foreløbige resultater, som synes at støtte opfattelsen, er publicerede som et bidrag til Fernstrøm Symposiet »The Juxtaglomerular Apparatus and the Tubuloglomerular Feedback Mechanism« (P. P. Leyssac, N.-H. Holstein-Rathlou).

2.2.2 Med det formål at belyse mekanismen bag de observerede proksimale trykoscillationer og for yderligere at karakterisere variationen i de øvrige tubulære variable, som f.eks. flow, har vi i samarbejde med H. Gutsche (Kiel, Vesttyskland) og D. J. Marsh (Los Angeles, USA) foretaget målinger af proksimalt tryk og flow og distal chlorid koncentration, konduktans, og tryk. Herunder har vi udviklet en optisk metode til bestemmelse af den proksimale tubulære væskestrømningshastighed. Denne metode muliggør en bestemmelse af strømningshastigheden med en tidsopløsning på 2 sekunder uden opsamling af tubulusvæske. Metoden har således en tidsopløsning der er væsentlig højere end tidligere mikropunktur metoder, ligesom den tillader bestemmelse af den tubulære strømningshastighed under frit flow betingelser. Resultaterne har vist at såvel den proksimale væske strømningshastighed som den distale chlorid koncentration oscillerer med samme frekvens som det proksimale tryk. Amplituden af den distale chlorid oscillation kunne kvantitativt forklare den observerede oscillation i væskestrømningshastigheden som værende udløst via den tubuloglomerulære feedback mekanisme. Ligeledes er det fundet at hovedparten af den tidsmæssige forsinkelse af signaltransmissionen i den tubuloglomerulære feedback mekanisme er lokaliseret til Henles slynge. Sammenfattende har undersøgelserne valideret vores hypotese om at de observerede oscillationer er frembragt via den tubuloglomerulære feedback mekanisme. Resultaterne har været fremlagt ved the American Soc. of Nephrology's møde i San Antonio i december 1988, ligesom et manuskript er antaget til publikation i American Journal of Physiology (N.-H. Holstein-Rathlou, P. P. Leyssac).

2.2.3 I tidligere undersøgelser over ændringer i disse kontrolmekanismer ved hypertension på rotter har vi vist, at rotter med spontan arvelig hypertension (SHR) responderer på ændringer af tubulusvæskens

strømningshastighed med et stærkt uregelmæssigt oscillerende TGF-trykresponse, der nu med stor 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 eller bumetanid på normale rotter. De fortsatte undersøgelser sigter på en yderligere eksperimentel og teoretisk (model) analyse af denne abnormitet og dens udvikling i forsøg på at belyse mekanismen samt dens mulige betydning for reguleringen af nyrens funktion og for blodtryksreguleringen. Resultatet af et afsluttet delprojekt er antaget til publikation i år (N.-H. Holstein-Rathlou, P. P. Leyssac).

2.2.4 Matematiske modelbeskrivelser af regulationen af det intratubulære tryk: Vi har udbygget vor matematiske model af de dynamiske forhold ved den intratubulære trykregulation med funktionsvariable fra Henles slynge. Modellen beskriver de funktionelle variable kontinuerligt med tiden.

Modellen har vist sig i stand til at forklare forekomsten af regelmæssige oscillationer i det intratubulære tryk og kan simulere de eksperimentelt fundne tidsmæssige relationer mellem de forskellige oscillerende variable, dvs. proksimalt tryk og flow og distal chlorid koncentration og tryk. Et manuskript er under udarbejdelse (N.-H. Holstein-Rathlou i samarbejde med D. J. Marsh, Los Angeles, USA).

3. Undersøgelser over reninfrigørelsen fra det juxtaglomerulære apparat in vitro (O. Skøtt)

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 cellebrydende 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 forskellig sammensætning og derefter måle den pr. tidsenhed frigjorte reninmængde kan reninfrigivelsen følges efter forskellige stimuli.

3.1 Betydning af intracellulær/intragranulær pH, calcium og osmotiske vandbevægelser for renin frigivelsen

3.1.1 Induktion af granulum svulmning v.h.j.a. behandling med permeable svage baser (ammoniumchlorid, methylamin) giver primært en stimulation af renin frigivelsen, som kan hæmmes med sucrose. Sekundært hæmmes frigivelsen. Undersøgelser med mono-

valente cation/ionoforer tyder på at dissipering af intracellulære proton gradienter er ansvarlig for den hæmmende virkning. Efter behandling med disse ionoforer er reninfrigivelsen 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 reninfrigivelsen. Protongradientens virkning kan være at udløse en svulmning af granula i frigivelsesprocessen. Et manuskript er publiceret i Pflügers Archiv i 1988 (O. Skøtt).

3.1.2 En undersøgelsesrække ang. reninsekretionens NaCl følsomheds afhængighed af bikarbonat er afsluttet. Det viser sig at øgning i NaCl i tilstedeværelse af bikarbonat resulterer i en lavere reninfrigivelseshastighed end hvis bikarbonat ikke er tilstede. Resultatet opnået i fravær af bikarbonat kan simuleres i tilstedeværelse af bikarbonat, hvis der til cellerne er tilsat en blokker af bikarbonat/klorid udskiftning (DNDS). Der er ingen forskel på følsomheden for ren øgning i osmolaliteten ved en stigning i sucrosekoncentrationen. Et manuskript er antaget til publikation i Pflügers Archiv (O. Skøtt).

3.1.3 En undersøgelsesrække ang. virkningen af kat- og anioner med forskellig permeabilitet er igang (O. Skøtt).

3.2 Undersøgelser af reninfrigivelse fra isolerede perfunderede og superfunderede juxtaglomerulære apparater

Juxtaglomerulære apparater mikrodissikerer fra kaniner og tubulus stykket som indeholder macula densa perfunderes medens hele det juxtaglomerulære apparat samtidig superfunderes, og væsken samles 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 frigivelsen. Yderligere resultater, omhandlende dosis-respons sammenhæng mellem ændringer natriumklorid og reninfrigivelse, reversibilitet samt virkningen af furosemid og bumetanid er opnået og blev præsenteret ved American Soc. of Nephrology's møde i San Antonio i december 1988.

Et arbejde, der beskriver in vitro metoden er publiceret i *Kidney International*, og to bidrag til en monografi om Det juxtaglomerulære Apparat er udkomet, et arbejde er i trykken i *Am. J. Hypertension*.

O. Skøtt var i forbindelse med dette projekt i marts og første uge af april på studieophold ved Dept. of Internal Medicine, University of Michigan Medical Center, Ann Arbor, Michigan, USA (O. Skøtt i samarbejde med J. P. Briggs).

3.3 Undersøgelser af reninfrigivelse fra isolerede trykperfunderede og superfunderede afferente arterioler

Den afferente arteriole med vedhængende glomerulus mikrodissikerer fra kaniner og kanyleres i et perfusionsapparat. Glomerulus suges ind i en konstriktionspipette. Der kan nu gennem perfusionskanylen appliceres tryk i arteriolen, og ved samtidig overskyllning af præparatet kan frigjort renin opsamles og bestemmes ved radioimmunoassay. Med »splitimage« teknik kan samtidig arteriolen diameter observeres. I dette præparat er planlagt undersøgelser over trykstyret reninsekretion.

Undersøgelserne udføres på Fysiologisk Institut, Lunds Universitet, Sverige (O. Skøtt i samarbejde med Max Salomonsson og A. E. G. Persson).

O. Skøtt har i år fået antaget afhandling: »Studies on renin release in vitro« til forsvar for den medicinske doktorgrad.

4. Isosmotisk transepithelial vand- og salttransport

Isolerede præparater af kanin galdeblærer 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 NaCl fra lumensiden til blodsiden. Epithellet indeholder i princippet to transportveje: en paracellulær (gennem tægt 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. Ligeledes har vi vist, at den isosmotisk koblede transport af salt og vand synes at foregå ved en transport af isosmotiske væskevolumina, muligvis igennem et sekvestreret kompartment i cellerne. Undersøgelserne tager sigte på en nærmere karakteristik af den cellulære transports mekanisme og regulation.

4.1 Effekter af transport-inhibitorer og bikarbonat på Na-transport i kanin galdeblæren

Den i dag herskende opfattelse af NaCl- og vandtransport i det isosmotisk absorberende galdeblæreepithel involverer en elektroneutral optagelse af NaCl over den luminale cellemembran (ved en Na/Cl co-transport mekanisme eller ved koblede antiport mekanismer for Na/H og Cl/HCO₃) drevet af en elektrokemisk gradient for Na. Na-ioner skulle ifølge den gængse opfattelse transporteres over den basale cellemembran af den her lokaliserede aktive Na/K udvekslingspumpe. Cl-ioner skulle transporteres passivt over denne membran ved co-transport med K, og vand skulle følge netto NaCl transporten passivt ved osmotisk ækvilibriering.

En række af vore senere resultater (jfr. Årbog 1986-87) har imidlertid vist, at denne opfattelse af mekanis-

men for transcellulær NaCl transport ikke kan redegøre for absorptionen i kaninens galdeblære. Således har hverken hæmmere af apical Na/Cl co-transport, apical Cl/HCO₃-, udveksling eller basolaterale K- og Cl-kanaler nogen effekt på netto NaCl absorptionen. Yderligere synes kultsyre-anhydrase at være lokaliseret extracellulært på den apicale cellemembran.

Vi har i år yderligere vist, at netto NaCl absorptionen i fravær af kultsyre/bikarbonat buffer-systemet er meget lav; kun 10-20 % af den med buffer-systemet maksimalt stimulerede absorption. Tilsætning af kultsyre/bikarbonat (fastholdt pH 7,4) til serosa-mediet fremkalder en betydelig stigning i unidirektionale Cl-fluxer, men ingen ændringer i unidirektionale Na-fluxer, og ingen ændringer i netto Na-el. Cl-absorptionen. Tilsættes kultsyre/bikarbonat til mucosa-mediet ses imidlertid en maksimal og parallel stigning i netto absorptionen af både Na og Cl. Disse seneste observationer synes at løse en række spørgsmål: 1) En anion udvekslingsmekanisme synes at være tilstede i epithellet, men repræsenterer en cellulær homeostatisk mekanisme, der ikke er involveret i transcellulær NaCl absorption. 2) Betydningen af kultsyre/bikarbonat som stimulator af NaCl absorption skyldes ikke en diffusion af kuldioxid ind i cellen med efterfølgende hydrering og dissociering til H og HCO₃, men derimod tilstedeværelsen af HCO₃-ionen per se i mucosa-mediet. 3) HCO₃ stimulerer NaCl absorptionen uden selv at blive absorberet. 4) De mekanismer, der i laverestående dyrs galdeblære-epitel kunne være ansvarlige for en transcellulær absorption af NaCl (apical Na/H- og Cl/HCO₃-exchange, basal Na/K-exchange pumpe og K/Cl co-transport) kunne i højerestående dyr repræsentere homeostatiske mekanismer, parallelt fungerende med mekanismer til transport af salt og vand med langt højere hastighed (O. Frederiksen).

4.2 Regulation af den transepitheliale salt- og vandabsorption i kanin galdeblæren

Vi har tidligere vist (Pilebæk Hansen, Holstein-Rathlou, Frederiksen, 1986), at Ca-kanal aktivatoren BAY K 8644 (en nifedipinanalogue) fremkalder 1) et fald i galdeblærens netto Na absorption, og 2) regelmæssige oscillationer i galdeblærens transepitheliale potentialforskelle. Disse effekter udløses ved koncentrationer på 1-10 mikromol/l i blodsiderumet. 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 observationer (Frederiksen, Leyssac, 1984).

4.2.1 Vi har i år afsluttet en længere undersøgelse af BAY K 8644's indvirkning på den cytosoliske Ca konc. i isolerede galdeblære epithelceller. Den intracellulære frie Ca konc. i disse celler er blevet målt v.h.a. fluorescensproben Fura-2. Resultaterne har vist, at BAY K 8644 dosisafhængigt (1-100 mikro-

mol/l) øger den intracellulære Ca konc. fra 115 nanomol/l til en maksimal værdi på 850 nanomol/l. Det basale niveau på 115 nanomol/l svarer nøje til det, der ses i andre ikke-stimulerede celler, og den maksimale konc. til dem, der ses i celler, hvor Ca konc.-ændringer spiller en rolle for fysiologisk respons. Da BAY K 8644 netop i det nævnte konc. område hæmmer Na absorptionen op til 40 %, understøtter det antagelsen, at effekten på absorptionen (og potential-oscillationer) skyldes en influx af Ca, og den opfattelse, at Ca spiller en rolle for absorptionens regulation. Imidlertid viste det sig, at epithelcellerne ikke indeholder spændingsafhængige Ca-kanaler, idet depolarisering af cellerne (øget extracellulær K) ikke ændrer den intracellulære Ca konc., og tilstedeværelse af 1-Verapamil ændrer ikke effekten af BAY K 8644. Resultaterne tyder på, at BAY K 8644 aktiverer en receptor-opereret Ca-influx (direkte el. indirekte). En publikation vedr. dette arbejde er antaget til publikation i Cell Calcium (O. Frederiksen i samarbejde med P. N. Bouchelouche, Klin. kem.afd., og B. Hainau, Pat.afd., KAS Herlev).

4.2.2 I forlængelse af det under 3.2 nævnte arbejde undersøgte vi Ca-afhængigheden af BAY K 8644's virkninger på Na-absorptionen og transepitheliale Pd-oscillationer (jfr. Årbog 1987). Foreløbige resultater er publiceret i år, og en endelig tolkning i lyset af de under 3.2.1. omtalte cellulære Ca målinger er indbefattet i et nu færdiggjort manuskript (C. Pilebæk Hansen, O. Frederiksen).

4.3 Lithium-transport over galdeblære-epithellet

En i Årbog 1987 omtalt undersøgelse af Li absorption i galdeblære-epithellet og Li's hæmmende effekt på salt- og vandabsorptionen er nu sammenfattet, og et manuskript er indsendt (C. Pilebæk Hansen, N.-H. Holstein-Rathlou, O. Skøtt, P. P. Leyssac, O. Frederiksen).

4.4 Galdeblære-epithellets ultrastruktur

Et kompartment, der kunne udgøre det morfologiske grundlag for en sekvenceret transport af salt og vand er tidligere blevet detaljeret beskrevet i det isosmotisk absorberende epithel i nyrens proximale tubuli. Systemet udgøres af det glatte endoplasmatiske retikulum. Selv om vi på nuværende tidspunkt ved, at systemet er rigt repræsenteret i kaninens galdeblære-epithel, er beskrivelsen af systemets cellemembranrelationer stadig mangelfuld. Et studium af dette forhold er nu påbegyndt v.h.a. perfusions-fixerede præparater (J. Rostgård, Anat. inst. B., O. Frederiksen).

Redaktionel virksomhed og lignende:

P. P. Leyssac er medredaktør af tidsskriftet Renal Physiology og medlem af The National Health and Medical Research Council Panel of Independent Assessors, Commonwealth of Australia.

Priser:

O. Skøtt modtog Franz Volhard prisen 1988 (sammen med J. P. Briggs, USA), uddelt af Gesellschaft für Nephrologie (Tyskland, Østrig og Schweiz) for arbejdet »Direct Demonstration of Macula Densa-Mediated Renin Secretion«. I forbindelse hermed blev foredrag givet ved selskabets årsmøde i Göttingen, 28. sept. 1988.

Publikationer:

Abildgaard, U., Amtrop, O., Holstein-Rathlou, N.H., Agerskov, K., Sjøtoft, E., Christensen, N., Leyssac, P.P.: Effect of renal venous pressure elevation on tubular sodium and water reabsorption in the dog kidney. *Acta Physiol. Scand* 132, s. 135-42, Stockholm 1988.

Briggs, J.P., Schnermann, J., Skøtt, O.: Macula densa transport: direct and indirect approaches. The Juxtaglomerular Apparatus, A. E. G. Persson, U. Boberg (eds), s. 79-87, Amsterdam 1988.

Bruun, N.E., Ibsen, H., Skøtt, P., Toftdahl, D., Giese, J., Holstein-Rathlou, N.H.: Lithium clearance and renal tubular sodium handling during acute and long-term nifedipine treatment in essential hypertension. *Clinical Science* Vol. 75, s. 609-13, London 1988.

Daugaard, G., Abildgaard, U., Holstein-Rathlou, N.H., Bruunshuus, I., Bucher, D., Leyssac, P.P.: Renal tubular function in patients treated with high-dose cisplatin. *Clin. Pharmacol. Ther* Vol. 44, s. 164-72, St. Louis, USA 1988.

Daugaard, G., Holstein-Rathlou, N., Leyssac, P.P.: Effect of Cisplatin on Proximal Convoluted and Straight Segments of the Rat Kidney. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* Vol. 244, No. 3, s. 1081-85, Baltimore, USA 1988.

Dieperink, H., Leyssac, P.P., Starklint, H., Kemp, E.: Cyclosporine A administration: Once a day or in fractional doses? *Transplantation Proceedings* Vol. 20, Suppl. 2, s. 703-06, Philadelphia, USA 1988.

-, Starklint, H., Kemp, E., Leyssac, P.P.: Comparative pathophysiology and histopathology of cyclosporine nephrotoxicity. *Transplantation Proceedings* Vol. 20, Suppl. 3, s. 785-91, Philadelphia, USA 1988.

-, Leyssac, P.P., Starklint, H., Kemp, E.: Long-term cyclosporine nephrotoxicity in the rat: Effects on renal function and morphology. *Nephrol. Dial. Transplant* Vol. 3, s. 317-26, Basel 1988.

Hansen, C.P., Frederiksen, O.: Cellulære regulations-systemer i relation til stimulus-respons-koblingen. *Ugeskrift for Læger* Vol. 149, no. 25, s. 1670-75, København 1987.

Hansen, C.P., Frederiksen, O.: Specificities of BAY K 8644 effects in rabbit gall-bladder. *Comp. Biochem. Physiol.* Vol. 90A, No. 4, s. 826, Oxford, England 1988.

Holstein-Rathlou, N.H., Kanters, J.K., Leyssac, P.P.: Exaggerated natriuresis and lithium clearance in spontaneously hypertensive rats. *Journal of Hypertension* Vol. 6, s. 889-95, London 1988.

Jespersen, B., Pedersen, E.B., Madsen, M., Christensen, P., Eiskjær, H., Leyssac, P.P., Sørensen, S.S.: Disturbed relationship between urinary postaglandin E₂ excretion, plasma arginine vasopressin and renal water excretion after oral water loading in early hepatic cirrhosis. *European Journal of Clinical Investigation* Vol. 18, s. 202-06, London 1988.

Kamper, A., Strandgaard, S., Holstein-Rathlou, N., Munck, O., Leyssac, P.P.: The influence of body posture on lithium clearance. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* Vol. 48, s. 509-12, London 1988.

Leyssac, P.P., Holstein-Rathlou, N.: Dynamics of TGF mediated regulation of proximal tubular pressure. Role of the renin system. The juxtaglomerular Apparatus, A. E. G. Persson, U. Boberg, s. 237-47, Amsterdam 1988.

-, Holstein-Rathlou, N.H.: Comment on the Lithium Clearance Method for Estimating Renal Tubular Function. *News in Physiological Sciences* Vol. 3, s. 77-78, Bethesda, USA 1988.

Mølvig, J., Baek, L., Christensen, P., Manogue, K.R., Vlassara, H., Platz, P., Nielsen, L.S., Svejgaard, A., Nerup, J.: Endotoxin-stimulated human monocyte secretion of interleukin 1, tumour necrosis factor alpha, and prostaglandin E₂ shows stable interindividual differences. *Scand. Journal of Immunology* 27, s. 705-16, England 1988.

Pedersen, E.B., Christensen, P., Danielsen, H., Eiskjær, H., Jespersen, B., Leyssac, P.P., Sørensen, S.S.: Urinary prostaglandin E₂ and F_{2a+U} excretion in nephrotic syndrome during basal conditions, after water loading, and after remission of the syndrome. *Acta Med. Scand.* Vol. 224, s. 69-77, Stockholm 1988.

Skøtt, O.: Do osmotic forces play a role in renin secretion? *Am. J. Physiol* Vol. 255, s. F1-10, Bethesda, USA 1988.

-, Briggs, J.P.: Macula densa control of renin secretion from the isolated perfused and superfused juxtaglomerular apparatus. The Juxtaglomerular Apparatus, A. E. G. Persson, U. Boberg (eds), s. 229-35, Amsterdam 1988.

-, Effects of osmolality and calcium on renin release from superfused rat glomeruli treated with nigericin or monensin. *Pflügers Arch* Vol. 412, s. 503-08, Heidelberg 1988.

-, Briggs, J.P.: A method for superfusion of the isolated perfused tubule. *Kidney International* Vol. 33, s. 1009-12, New York 1988.

Starklint, H., Dieperink, H., Kemp, E., Leyssac, P.P.: Ultrastructural study of collapsed proximal tubules in perfused/fixed kidneys of Sprague-Dawley rats treated with cyclosporine. *Transplantation Proceedings*

- dings Vol. 20, Suppl. 3, s. 740-47, Philadelphia, USA 1988.
- , Dieperink, H., Kemp, E., Leyssac, P.P.: Subcapsular interstitial fibrosis in kidneys of rats with cyclosporine for 16 weeks. Transplantation Proceedings Vol. 20, Suppl. 3, s. 816-20, Philadelphia, USA 1988.
- Strandgaard, S., Kamper, A., Skaarup, P., Holstein-Rathlou, N.H., Leyssac, P.P., Munck, O.: Changes in glomerular filtration rate, lithium clearance and plasma protein clearance in the early phase after unilateral nephrectomy in living healthy renal transplant donors. Clinical Science Vol. 75, s. 655-59, London 1988.

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 Institutttet.

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:

Med overflytningen af instituttet til Panum Institut-tets biokemifløj ved årsskiftet 1986 til 87, blev det naturligt at forfølge de rent biokemiske forskningslinier, der påbegyndtes i Nørre Allé med udgangspunkt i instituttets oprindelige forskningsområder: Hormoners funktion: og virkemåde.

Således har forskningen vedrørende glucocorticoidernes virkningsmekanisme medført iagttagelser, der satte cellekerners struktur og chromatins opløselighedsforhold i focus. Afsørgingen af steroide hormoners vandfasekoncentrationer som værende de fysiologiske hormonale tilstandsfunktioner, medførte en teori om analoge tilstandsfunktioner for lipiderne cholesterol og lecithin. Endvidere rejste et arbejde over den indre nyremarvs prostaglandinproduktion spørgsmålet om

cellemembraners andel i kontrollen af den intracellulære koncentration af disse hormoners forstadium, arachidonsyre, der vistest at være bestemmende for prostaglandinproduktionen. Dette spørgsmål førte til arbejdet med det mere generelle problem om denne og andre langkædede fedtsyrers cellulære optagelse og afgift.

1. Fedtsyre transport

Vi har i det forløbne år afsluttet arbejdet over prostaglandinproduktionens regulering i nyremarven hos rotter og en artikel herom er accepteret til publikation i Acta Endocrinologica.

Resultatet støttede stærkt formodningen om at prostaglandinproduktionen er bestemt af den intracellulære koncentration af arachidonsyre, den langkædede fedtsyre, der er substratet for prostaglandiner som for en lang række andre betydningsfulde stoffer. Imidlertid er den ekstracellulære arachidonsyre koncentration ret konstant og varierer i hvert fald slet ikke parallelt med prostaglandinproduktionen, så vi tvinges til at antage at cellemembranen på hidtil ukendt måde deltager i kontrollen af det intracellulære niveau af arachidonsyre. Problemet er formentligt af generel betydning for langkædede fedtsyrer, såsom palmitinsyre og oliesyre, der er vigtige energikilder i mange væv. Som omtalt i forrige årsberetning blev problemet derfor angrebet generelt i studier af de langkædede syrrers membrantransport og vi valgte her at arbejde med de røde blodlegemers cellemembran. For disse celler in vivo spiller denne transport antageligt ingen rolle, men der er grund til at tro, at membrantransporten her udviser generelle træk som naturligvis kan være modificerede i celletyper hvor transporten er funktionel betydningsfuld.

I det forløbne år har det vist sig muligt at give en konsistent redegørelse, under en række varierede forhold, for afgiften af fedtsyrer fra de »GHOSTS« der fremkommer når man erstatter de røde blodlegemers cytoplasma med en albuminopløsning. I dette simple system er der kun to hastighedsbestemmende processer, afgiften fra det intracellulære albumin til vand og transporten over cellemembranen og det er muligt at måle de faktorer der er bestemmende for disse processers hastighed.

Projektets vigtigste iagttagelse er, at fedtsyrer ophobes i grænsen mellem cellernes vandfase og membranen og at det er denne pulje som forsyner membranens transportsystem. Det har vist sig hovedsageligt at være størrelsen af denne »transportpulje« der varierer når transporten varierer som følge af ændret tilbud, medens hastighedskonstanten er upåvirket. Vi mener hermed at have afsløret et hidtil upåagtet træk ved transporten af fedtsyrer over cellemembraner.

Der er udført en række undersøgelser over transportens pH og temperaturafhængighed samt forsøg med asymmetri af de intra- og extracellulære medier.

Der har ikke kunnet påvises nogen virkning af hæmmere af kloridtransporten, så det er endnu uvist om transporten er betinget af specifikke proteiner. Nogle af observationerne kunne tyde på en transport gennem membranens lipider, men herimod taler dens pH afhængighed, idet den så skulle være størst ved lav pH, hvilket ikke er tilfældet. Der er også andre grunde til at tro at membranens proteiner spiller en afgørende rolle, men det er naturligvis ikke ensbetydende med at vi har at gøre med et specifikt transportsystem for fedtsyrer, sådan som man kender det for glucose.

Et »biprodukt« af dette arbejde er – som tidligere omtalt – at man i de albuminfyldte »GHOSTS« har et »dialysesystem« med en så enorm overflade, at man hurtigt kan måle den vandfasekoncentration af fedtsyrer der er i ligevægt med det albumbundne, selv for de langkædede fedtsyrer for hvilke traditionelle dialyser er uigennemførlige. Det gør det muligt at bestemme bindingskonstanterne til albumin med stor nøjagtighed (Inge N. Bojesen, Irene M. Jørgensen).

2. Chromatins opløselighed i relation til cellekernens struktur

Vi har i de senere år foretaget undersøgelser af chromatins ion-afhængige opløselighed med henblik på at udnytte denne parameter til at opnå viden om chromatins struktur og cellekernens opbygning. Som led i afslutningen af en del af dette arbejde har vi i årets løb (1) udført en række forsøg for yderligere at underbygge de opnåede resultater og (2) indledt mere detaljerede undersøgelser ud fra et af vore tidligere fund.

Isolerede cellekerner undergår en såkaldt dekondensering ved ændringer i koncentrationen af mono- og divalente cationer. Denne proces er karakteriseret ved en reduktion i mængden af kondenseret chromatin (heterochromatin) og en forøgelse af kernernes volumen. Vi har tidligere vist, at sådanne ændringer i mediets ionkoncentrationer fører til en forøgelse af chromatins følsomhed for nucleaser, og bevirker en opløsning af chromatinet, såfremt det kløves enzymatisk. Den mængde chromatin der går i opløsning ved en given ionkoncentration har vist sig at være proportional med graden af dekondensering af de intakte cellekerner under samme forhold, sålænge chromatinfragmenterne på et tidligt tidspunkt af den enzymatiske kløvning endnu indeholder DNA af høj molekylvægt. Det er derfor muligt at udnytte chromatins ionafhængige opløselighed til at adskille chromatinfragmenter, hvis egenskaber er tilsvarende forskellige i den intakte cellekerne.

2.1 Ultracentrifugering af chromatinet viser at sådanne chromatinfragmenter frigøres fra cellekernerne i form af partikler, hvis længste DNA molekyler indeholder gennemsnitligt 20-40.000 basepar. Da dette er i overensstemmelse med andre undersøgelser, der tyder på at chromatinet i cellekernen kan være organiseret i

sådanne enheder, har vi forsøgt at analysere hvorvidt den ionbetingede forøgelse af chromatins nucleasefølsomhed kunne være lokaliseret alene til en lille del af chromatinet, der i givet fald ville forbinde sådanne partikler i den intakte cellekerne. Vore undersøgelser tyder dog snarere på at følsomhedsforøgelsen beror på en generel ændring i chromatinstrukturen. At denne må være meget lille ses af at maximal følsomhed opnås under ionforhold, der kun bevirker 35 % forøgelse af kernernes volumen (Mogens Engelhardt, Hanne S. Heglund).

2.2 Ved ekstremt lave ionkoncentrationer har vi fundet en strukturelt afvigende dekondensering af cellekerner, som bl.a. er karakteriseret ved en 10-20 gange forøgelse af kernernes volumen. Endonucleasefordøjelse af sådanne kerner kan under givne forsøgsbetingelser bevirke en disintegration af kernestrukturen hvorved 75 % af chromatinet opløses, mens resten genfindes som en suspension af heterochromatiske partikler, der tydeligt adskiller sig fra hinanden i form og størrelse. Partiklerne kan opløses i tilstedeværelse af monovalente cationer, men der bliver dog stadig 1-2 % chromatin tilbage, som ikke kan opløses. Dette chromatin er tilsyneladende beriget med visse repetitive DNA sekvenser, og kan formodes at indeholde centromerisk DNA, samt andre DNA sekvenser, der er særlig tæt associeret med kerneskelettet. Som forudsætning for en nærmere analyse af dette har det været nødvendigt at foretage en systematisk variation af de enkelte forsøgsparametre for at opnå en tilstrækkelig reproducerbar kvantitativ fordeling af chromatinet i de enkelte fraktioner (Mogens Engelhardt, Hanne S. Heglund).

3. Cholesterol i serums vandfase

En lav kolesterolkoncentration i serums vandfase, der udveksler med lipoproteinerne kolesterol har vist sig, som omtalt i tidligere årsberetninger, at være nøglen til forståelse af to betydningsfulde processer. Dels medierer den, takket være tilsvarende udveksling med andre lipidfaser, en udveksling af kolesterol mellem serums lipoproteiner indbyrdes og mellem disse og blodets cellemembraner og dels er den en bestemmende faktor for hastigheden af kolesterolsterdannelsen ved at være det direkte substrat for det pågældende enzym. Der er i de senere år ikke mange der tvivler om betydningen af vandfasens kolesterol for kolesteroludvekslinger mellem forskellige lipidfaser, men alligevel har det desværre indtil videre vist sig umuligt at få optaget arbejder i de relevante internationale tidsskrifter når de går ud på at betragte kolesterolsterdannelsen som en funktion af vandfasens substratkoncentrationer. Arbejderne afvises udtrykkeligt på forhånd som nonsens. Der synes derfor her at være tale om et fastgroet »paradigme«.

Det forløbne år har hovedsageligt været viet til ud-

arbejdelse af publikationer på basis af de forsøgsresultater, der omtaltes de foregående år. Desuden har eksperimenter været hæmmet af at den tilknyttede laborant har haft orlov i 8 mdr. uden vikar. De eksperimentelle resultater vedrørende kolesterol-ester-dannelsen i rottesera, som blev omtalt i forrige årsberetning, har ikke været suppleret med nye. De har derimod dannet grundlag for to artikler i flere udgaver.

Derimod er der grund til at omtale nogle resultater af computersimulering af kolesteroludveksling mellem lipoproteiner og erythrocyter. Ældre forsøg viste at kolesterol i den blanding af lipoproteiner som forefindes i serum udveksler med erythrocyters kolesterol som om der var tale om et enkelt lipoprotein. Blander man to lipoproteiner, der hver for sig frisætter kolesterol til vandfasen med vidt forskellige hastigheder, ses igen en udveksling svarende til et enkelt lipoprotein med en hastighedskonstant, der er den vægtede middelværdi af hastighederne for de to komponenter. Det har været svært at forstå at udvekslingen mellem erythrocyterne og blandingen ikke afviger kendeligt fra den simple kinetik der beskriver udvekslingen mellem erythrocyterne og et enkelt lipoprotein. Gåden løstes ved computersimulering af processen. Ved analyse af data konstruerede i analogi med eksperimenterne, fremkom ganske de samme resultater som ved analyse af de eksperimentelle data. Analysen er imidlertid baseret på tilpasning af en semilogaritmisk funktion til de foreliggende data, eksperimentelle såvel som konstruerede og en uoverensstemmelse mellem denne funktion og den reelle funktion »drukner« i de eksperimentelle datas usikkerhed. Forskellen mellem den reelle funktion og den påtvungne er så lille, at den kun fremtræder for de konstruerede datas vedkommende, når man benytter sig af en præcis viden om systemet som ikke er eksperimentel opnåelig. Den hastighedskonstant der beregnes for blandingen af lipoproteiner i serum er derfor et artefakt.

I virkeligheden vil de store lipoproteiner, der langsomt optager og afgiver kolesterol forsinke stabilisering og korrektion af serums kolesterolaktivitet betydeligt mere end man ville tro ud fra dets andel i serumcholesterolet. Det kan friste til at spekulere over, om der her er et fingerpeg på forbindelse mellem kolesterolaktivitet i serum og den gådefulde sammenhæng mellem højt serumindhold af store lipoproteiner og atherosclerotiske processer (Eigil Bojesen, Aase Frederiksen).

Inge N. Bojesen

5. Proteinlaboratoriet

Historie:

Der henvises til tidligere årbøger.

Proteinlaboratoriet har fortsat til huse i Sigurdsgade 34 og afventer mulighederne for overflytning til Panum Institutttet.

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 Institutttet), Statens Seruminstitut og Genteknologi-gruppen (BK-B, Panum Institutttet). Derudover huser Proteinlaboratoriet en gruppe fra Bioteknologisk Center for Neuropeptider. Proteinlaboratoriet har i 1987 desuden fået to professorater, idet lektor Elisabeth Bock er udnævnt til professor i cellebiologi og forskningsleder dr.scient. Jesper Zeuthen, Kræftens Bekæmpelse, er blevet udnævnt til adjungeret professor.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 4 (universitetsansatte), 10,5 (fondsansatte o.a.).

Professor: E. Bock.

Adjungeret professor: J. Zeuthen (Kræftens Bekæmpelse).

Lektorer: T. C. Bøg-Hansen, O. J. Bjerrum (orlov).

Adjunkt: T. Særmærk.

Kandidatstipendiater: F. Hinnerfeldt, C. Jacobsen.

Fonds lønede: A.-M. Andersson, O. C. Hansen, P. Heegaard, F. Hinnerfeldt, A. Lihme, P. Lind, Dorte Linnemann, N. Moran, Claus Møller, O. Nybroe.

Scholarstipendiater: Helle Andreassen, Henrik Gårdsvoll, Lisbeth Krog, Philip Just Larsen, Søren Mau, Nete Munk Nielsen, Marianne Olsen.

Specialestuderende: Pia Holm Hansen, Søren Jensen, Nina Lindahl Krog, Mette Madsen, Anita Steensing.

Surnummerære: K. Edvardsen, May-Lil Garly, N.H.H. Heegaard.

TAP: Antal årsværk: 3 (universitetsansatte), 4 (fondsansatte), 8,5 (EFG-elever ansat af Undervisningsministeriet).

Universitetsansatte: I. Vaarst Andersen (orlov), B. Bardenfleth, U. Holm, B. Iversen, P. Jensen (orlov), K. Pii Larsen (orlov), J. Tullberg.

Fondsansatte: H. Andersen, C. Berthelsen, H. Kure, H. Mortensen, I. Svenstrup.

EFG-elever: P. Boesgaard, G. Børghlum, H. Grønval, B. Bundgaard Hansen, N. Hansen, D. Jensen, M. Ladefoged Nielsen, M. Krause Pedersen, C.-G. Petersen, S. Poulsen, T. Rathmann.

Forskningsvirksomhed:

1. Molekylær Neurobiologi

Den neurobiologiske gruppe beskæftiger sig med karakterisering af celleadhæsionsmolekyler. Specielt interesserer vi os for celleadhæsionsmolekylerne NCAM (neural cell adhesion molecule) og L1 fra hjer-

nevæv 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 celleadhæsionsmolekyler betydning for kræftcellers evne til at metastasere.

1.1 Karakterisering af de opløselige former af NCAM

NCAM findes på cellemembranen som tre polypeptider, som adskiller sig fra hinanden ved deres membran- og cytoplasmatiske del. To af dem er integrale membranproteiner, mens det tredje, C polypeptidet er bundet til membranen med et fosfatidylinositolanker. 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 flere af formerne stammer fra membranbundet NCAM, men også at der udover disse polypeptider også findes et NCAM polypeptid, som vanskeligt kan forklares med afklipping af membranformerne. Vores undersøgelser tyder på, at opløseligt NCAM findes i kulturmediet fra monolagskulturer af føtale rotteneuroner før eller ligeså hurtigt som membranformerne optræder på plasmamembranen. Ligeledes har vi undersøgt deres forekomst i andre væv og vævsvæsker. For at undersøge de opløselige former nærmere har vi oprenset opløseligt NCAM fra rottehjerne. Vi har karakteriseret opløseligt NCAM ved hjælp af gelfiltrering, ultracentrifugering og immunoblotting, samt fastlagt bindingskonstanten. Vi har nu påbegyndt undersøgelser af deres indvirkning på celleadhæsion (Elisabeth Bock, Anna-Marie Dalseg, Klaus Edvardsen, Lisbeth Krog, Dorte Linnemann, Niamh Moran, Ole Nybroe).

1.2 NCAM og L1 under metastasering

Tumorcellers adhæsivitet og migratoriske egenskaber er af betydning i flere trin af metastaseringsprocessen. Vi har derfor undersøgt ekspressionen af de to 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 gliomceller end i deres ikke-metastaserende modparter. Endvidere har vi fundet, at metastaserende melanomceller udtrykker L1, mens L1 ekspression ikke er fundet i ikke-metastaserende melanomceller. Ekspressionen af NCAM mRNA i tumorcellelinier undersøges ved Northern blot hybridisering. Vi råder over oligonukleotider, der er specifikke for de forskellige former af NCAM. Ved Northern blot analyser kan vi derfor ikke kun undersøge om cellelinierne udtrykker NCAM eller ej, men også specificere hvilke NCAM isoformer, de forskellige cellelinier udtrykker. Foreløbige resultater tyder på, at nogle af de NCAM

former, der udtrykkes i ikke-metastaserende cellelinier, mangler i deres metastaserende modpart. Ved in vitro forsøg, hvor tumorceller behandlet med antistoffer mod celleadhæsionsmolekylernes indsprøjtes i syngene dyr, har L1 antistoffer en tendens til at hæmme metastasering af melanomceller. NCAM antistoffer har ligeledes vist tendens til at hæmme metastaseringen (Anna-Maria Andersson, Elisabeth Bock, Claus Møller, Dorte Linnemann, Henrik Gårdsvoll, Marianne Olsen).

1.3 Isolation af cDNA kloner for det neuronale membranprotein synaptin

Isolerede cDNA kloner for det synaptiske vesikelprotein synaptin er blevet sekventeret og vist at være identiske med synaptophysin/p38 sekvenser. Et rottehjerne cDNA bibliotek konstrueret i ekspressionsvektoren lambda gt 11 er blevet screenet med et polyklontalt polyspecifikt antiserum rettet mod synaptiske vesikler oprenset fra rottehjerne. Adskillige cDNA kloner er blevet isoleret. I spot-test analyser af totale bakterielysater, så vel som i Western blotting analyser af fusionsproteiner, er nogle kloner vist at reagere med monoklont antistof mod det i synaptiske vesikler dominerede protein synaptophysin/p38 såvel som det originale screeningsantiserum. En undersøgelse af identiteten mellem synaptin og synaptophysin/p38 proteinerne var derfor ønskværdig. I en sådan undersøgelse har vi påvist immunkemisk identitet mellem synaptin og synaptophysin/p38. Verifikation af synaptin cDNA kloner er blevet udført ved at lade polyspecifikt anti-synaptin antistof reagere med fusionsprotein; bundne antistoffer er derefter elueret og brugt som monospecifikt antistof. Sådanne antistoffer genkendte som forventet et 38 kD protein i Western blots på rottehjerne. Et synaptin cDNA insert er blevet subklonet til pGEM blue og delvist sekventeret. Den opnåede sekvens er identisk mellem synaptophysin/p38 sekvenser og giver derved til endelige bevis for identiteten mellem synaptin og synaptophysin/p38. Påvisning af synaptin/synaptophysin/p38 i en lang række af neuroendokrine tumorer har vist, at proteinet må antages at være et troværdigt markørprotein for disse tumortyper og derfor brugbar i diagnostisk histopatologi. Vi prøver derfor på at udvikle antistoffer rettet mod synaptin til brug ved tumordiagnostik (Henrik Gårdsvoll og Elisabeth Bock i samarbejde med Claus Christiansen, Gensplejningsgruppen, DTH).

1.4 Analyse af NCAMs binding til heparin

Celleadhæsionsmolekylet NCAM har vist sig at være et multifunktionelt protein, som kan medvirke ved både celle-celle og celle-substrat adhæsion. Disse bindingsfunktioner varetages af to adskilte bindingsområder, som formidler dels NCAM-NCAM homofil

binding, dels binding mellem NCAM og heparin-ligende kulhydrater.

For at karakterisere bindingen mellem NCAM og heparin har vi etableret et fast-fase bindingsassay, hvor Heparin-Sepharose tjener som den faste fase.

NCAMs binding til heparin er tids- og koncentrationafhængig. Der synes kun at være et bindings-site involveret, og bindingskonstanten for binding mellem NCAM fra nyfødt rottehejerne og heparin er ca $5 \times 10^{-8} \text{ M}$ (Ole Nybroe, Niamh Moran, Elisabeth Bock).

1.5 Karakterisering af den opløselige form af celleadhæsionsmolekylet L1

Celleadhæsionsmolekylet L1 findes hovedsagelig som et membranprotein, som udtrykkes på nervecellers axoner. Imidlertid findes L1 også i en opløselig form, som fremkommer ved afklipping af membranformen. Vi har bestemt, hvor stor en procentdel af de membranbundne L1 molekyler, der bliver afklippede, som led i L1s turn-over. Yderligere har vi etableret et enzymelinked immunosorbent assay (ELISA), hvormed vi har kunnet bestemme koncentrationen af L1 i membraner og i opløselige fraktioner af hjernen. Da opløseligt L1 er påvist i cerebrospinal-væske er det muligt, at en bestemmelse af koncentrationen kan få betydning ved diagnostisering af degenerative tilstande i hjernen (O. Nybroe, A.-N. Dalsæg, E. Bock).

1.6 Tumorcellers evne til indbyrdes aggregation og metastasering under manipulation med celleadhæsionsmolekylerne NCAM og L1

Tumorceller dyrket i kultur dissocieres fra hinanden og deres evne til at reaggregere undersøges med Coulter Counter partikeltælleudstyr. Vi har en stærk formodning om, at L1 og NCAM under denne reaggregationsproces er involveret i cellernes evne til at binde til hinanden (tumorcellerne har et indbyrdes meget forskelligt udtryk af celleadhæsionsmolekylerne og deres respektive former og det er kun meget få af dem, der udtrykker L1). Ved at inkubere de dissocierede celler med Fab fragmenter af NCAM og L1, undersøger vi indflydelsen af disse på reaggregationen. Endvidere laver vi nogle in vivo forsøg hvor vi indsprøjter tumorceller i halevenen på mus, for at undersøge om præinkubering af tumorcellerne, med NCAM eller L1 Fab fragmenter kan påvirke antallet af metastaser. Vores første forsøgsrække viser her en klart hæmmende effekt af NCAM Fab og en endnu kraftigere effekt af L1 Fab (Claus J. Møller, May-Lill Garly, Elisabeth Bock).

2. Downstream Processing

Den bioteknologiske gruppe har arbejdet med downstream processer, også benævnt som proteinfraktionering, og molekyllære studier af proteiner. Med henblik på renfremstilling, studium og anvendelse af proteiner og andre molekyler som antigener, vacciner, probes,

lektiner, antistoffer og enzymer, har der været arbejdet med følgende bioteknologiske processer: – Affinitetskromatografi med immobiliserede gruppe-specifikke og monospecifikke ligander samt et nyt princip til oprensning af antistoffer, nemlig thiofil adsorption. – Immunsorption med såvel oprensede antigener og antistoffer fremstillet ved konventionelle metoder mod naturlige antigener, som med immobilisering på bærematricer af antistoffer, antigener, enzymer og andre ligander. – Alternative bærematricer bl.a. med henblik på deres anvendelse upstream, i peptidsyntese og i bioreaktorer.

Projekterne nævnt i det følgende under 2.1-2.5 indgår i Forskningscenter for medicinsk Bioteknologi:

2.1 Vi er specielt interesserede i specifikke oprensningsmetoder og har studeret aktivering af bærematricer og kobling af ligander som parametre for udbyttet. Vi er i gang med at anvende affinitetssystemer for at finde nye specifikke metoder til oprensning og immobilisering af antistoffer direkte fra serum og scitesvæske med henblik på deres anvendelse i kliniske metoder. Vi har tidligere gjort rede for en ejendommelig selektivitet hvad angår antistoffer og divinylsulfonaktiveret agarose, idet denne gel reagerer specifikt med immunglobuliner. Denne selektivitet udtrykkes f.eks. gennem immobiliseringen. Vi har bl.a. undersøgt selektiviteten som funktion af mængden og arten af proteiner pr. enhed gel, og vi har belyst andre parametre såsom gel-type og gel-matrice, koblingsbetingelser, serum fra nogle meget anvendte dyr, kaniner, mus og geder. Desuden har vi udført systematiske undersøgelser over kobling af immunglobulin direkte fra scitesvæske. Formålet med disse bioteknologiske undersøgelser har været at kunne angive en simpel måde til direkte fremstilling af immunglobuliner og immunsorbenter. Reaktionen med divinylsulfonaktiveret agarose beskrives som »covalent oprensning af immunglobulin«.

Divinylsulfon-aktiveret agarose byder sig også til som non-covalent oprensning af immunglobulin, idet mercapto-ethanol-derivatet viser den samme selektivitet over for immunglobulinfraktionen af serum i forhold til de øvrige serumproteiner. Denne gel er nu blevet kendt som »T-gelen« idet den svenske forsker Porath mener at kunne identificere et egenartet tilgrundliggende princip: thiophil adsorption. Vi har dog fundet, at dette princip næppe kan skelnes fra hydrofob adsorption. Vi kan godtgøre dette ud fra forsøg hvor ligandkoncentrationen blev varieret på »T-gelen«, hvorefter fraktioneringen af serumproteinerne sammenlignedes med den fraktionering der opnås på egne såvel som på kommercielle hydrofobe matricer (phenyl-agarose o.l.).

Vi forestiller os at kromatografi på »T-gelen« vil komme til at indtage en fremtrædende plads som en hurtig og effektiv 1-trins-oprensningsmetode for im-

munglobuliner, og et absolut konkurrencedygtigt alternativ til Protein A-oprensning af immunglobuliner, specielt hvis man kun ønsker en gruppe-specifik oprensning er »T-gelen« meget billigere at arbejde med end immobiliseret Protein A (Allan Lihme, Mette Schaumborg Madsen, Peter Heegaard, T.C. Bøg-Hansen).

2.2 Aktivisering af bærematricer og kobling af ligander, ligesom applikation af udstyr udviklet her, studeres i samarbejde med bl.a. res.læge C. Schafer Nielsen m.h.p. peptidsyntese. Peptider fra mæslingevirus glykoprotein er syntetiseret i samarbejde med lektor Ib Rode Pedersen (Allan Lihme, Pia Pedersen, Peter Heegaard, T.C. Bøg-Hansen).

2.3 I et samarbejde med Bioteknologisk Institut på DTH, og Kem-En-Tec IS, Københavns Forskerby Symbion er der opstillet et pilot-projekt om lektiner, der er kulhydrat-bindende proteiner. Dette projekt er støttet af Otto Mønsted Fonden på DTH og der studeres matricer til mere optimal affinitetsoprensning af lektiner og derivatisering og immobilisering af lektiner med henblik på lektiners anvendelse i histologiske og andre diagnostiske metoder, herunder de tidligere beskrevne metoder, der bliver benævnt som analytisk affinitetselektroforese (Keld Porsdal Poulsen, Allan Lihme, Bente Sørensen, John Erik Stiig Hansen, T.C. Bøg-Hansen).

2.4 I et andet samarbejde mellem Bioteknologisk Institut på DTH og Kem-En-Tec IS i Københavns Forskerby Symbion indgår desuden firmaet Carlsens Peberrod i Hårby på Fyn og Novo-Nordisk. Dette projekt er også støttet af Otto Mønsted Fonden på DTH og har formentlig på grund af sin miljørelevans opnået en god pressedækning. Projektets formål er at anvende højteknologi for at udvinde et kostbart produkt fra billigt affald. Forskerteamet bag dette samarbejde vil lancere et dansk produceret enzym, peroxidase, oprenset fra peberrodsskræller ved hjælp af affinitetskromatografi.

Peroxidase er et enzym, der anvendes i store dele af den farmaceutiske industri som ingrediens i diagnostiske analyse-kits. Markedet er nu domineret af store udenlandske leverandører, som imidlertid oprenser enzymet ved hjælp af en mindre specifik og derfor mere omfattende metode. Vi mente derfor, at der vil være plads til en dansk udbryder, der er i stand til at levere et produkt, der er af mindst lige så høj kvalitet, og som samtidig er billigere end de udenlandske producenters produkt. Projektet har sit udgangspunkt i arbejdet med oprensning af proteiner ved hjælp af affinitetsteknikker som perfektioneret på Proteinlaboratoriet. Her fandt vi, at affinitetsteknikker, som på samme side er både specifikke og skånsomme, måtte være velegnede til oprensning af peroxidase fra et koncentrat. Kem-

En-Tec IS blev netop oprettet med det formål at føre teknikker, som har vist deres duelighed i laboratoriet, op på industrielt plan, og der er nu med Carlsens Peberrod indgået en aftale om levering af peroxidase koncentrat som et affaldsprodukt ved peberrodsskrællerstillingen. Vi har studeret den optimale oprensnings-procedure for peroxidasen, herunder de procesparametre der vil være velegnede bl.a. den optimale sammensætning af matricen, hvorigennem koncentratet filtreres og peroxidasen isoleres.

Bortset fra at peroxidase har en stor anvendelse i ELISA-kits, i elektroforetiske analyser af f.eks. virus-antistoffer (som hos HIV-positive) og i histokemiske analyser som markør-enzym, har det vist sig, at peroxidase kan fjerne svært omsættelige forureninger. Det er visse industriers spildevand med deres indhold af aromatiske stoffer, især giftige aromatiske aminer og fenoler, det drejer sig om. Det har vist sig, at små mængder peroxidase er i stand til at polymerisere disse stoffer, hvilket medfører, at de udfældes, hvorefter de kan frafiltreres. Metodens effektivitet er i laboratorieforsøg meget høj, og man har opnået virkningsgrader på over 99 %. I en række forsøg i samarbejde med Kemisk Værk Køge ligger resultaterne på linie med dette, men den største svaghed ved metoden er vel nok, at det ikke umiddelbart lader sig forudsige, om den er velegnet til en specifik anvendelse til et bestemt miljøproblems løsning. Med hver fabriks spildevand skal der udføres laboratorieforsøg for at konstatere graden af rensning. Før metoden lægges til grund for en enzymreaktor i et fungerende spildevandsanlæg, kræves først en høj grad af effektivitet i laboratorieskala. Vi anser, at det vil være hensigtsmæssigt for industrier, der allerede nu renser deres spildevand for aromatiske aminer og fenoler, at undersøge de økonomiske og effektivitetsmæssige fordele forbundet ved overgang til enzymatisk spildevandsbehandling.

Pressen har i dens behandling af dette projekt også hæftet sig ved det forbillige samarbejde mellem industrien og forskningsinstitutterne i dette projekt (Allan Lihme, Keld Porsdal Poulsen, Jens Sommer Knudsen, Sven-Erik Jepsen, Torben Haagensen, C. Schafer Nielsen, T.C. Bøg-Hansen).

2.5 Udvikling af apparatur og software foregår i et samarbejde med C. Schafer Nielsen, der har resulteret i konstruktion af en elektroforesecelle baseret på saltbro-princippet og et computerstyret peptid-synteseapparat, og i et samarbejde med Martin Hagerup, der har resulteret i videreudviklingen af CREAM, et program til elektronisk billedbehandling af elektroforesegeler (Allan Lihme, T.C. Bøg-Hansen).

3.1 Karakterisering af cytokiner

Cytokiner er hormonlignende molekyler, der specielt produceres under sygdom, f.eks. inflammation, som har kraftige virkninger og virker mellem immunsystemet

mets celler og mellem disse celler og andre typer af celler f.eks. leverceller, muskelceller og nerveceller.

I nærværende projekt undersøges tre af disse cytokiner, nemlig interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6) og tumor necrosis faktor (TNF), der alle mistænkes for at spille en stor rolle i induktionen og kontrollen af det såkaldte akutfase respons og også i udviklingen og opretholdelsen af kronisk inflammatoriske tilstande som f.eks. gigt. I mus, der udsættes for inflammation undersøges i forbindelse hermed ændringer i serumkoncentrationer og glycosyleringsmønstre af specifikke serumproteiner ved en række elektroniske og immun-elektroforetiske metoder, og det er formålet at etablere en in-vivo model for akutfase tilstande. Desuden fremstilles kemisk ved fast-fase teknik peptider svarende til stykker af de nævnte cytokiner. Disse peptider bruges til fremstilling af anti-cytokin-peptid antistoffer i forskellige immuniseringssystemer og de testes direkte for cytokin-aktivitet i en række cellulære assays (Peter Heegaard, Nicole Hansen, Helle Andersen, Klaus Bendtzen, T. C. Bøg-Hansen).

3.2 Peptidsyntese

Peptidsyntese på fast fase søges udviklet, så der forholdsvist simpelt og hurtigt kan produceres rene peptider af længder på 15-25 aminosyrer. I forbindelse med disse metodeudviklinger syntetiseres udover de ovenfor nævnte cytokin-peptider også peptider i forbindelse med en række andre projekter, herunder undersøgelse af mæslingevirusoverfladeproteiner, celleadhæsiionsmolekyler og HIV-proteiner (Peter Heegaard, Allan Lihme, Claus Schafer Nielsen, Pia Holm Hansen).

3.3 Immuniseringsmetoder

Til effektiv fremstilling af anti-peptid antistoffer immuniseres med frie peptider, peptidprotein konjugater eller modificerede peptider i forskellige systemer. Der søges etableret betingelser for primær T-celleafhængig immunisering in-vitro med murine B-lymphocytter under brug af frie peptider (ukonjugerede). Desuden immuniseres i kaniner (polyklonale antistoffer) og i mus (monoklonale antistoffer) med peptidprotein konjugater og med adipinsyre-modificerede peptider incorporeret i såkaldte ISCOMs i kaniner (Peter Heegaard, Jesper Zeuthen, Peter Iversen, Claus Koch, Ib Rode Pedersen).

4. Proteinoprensning og -karakterisering

Herunder arbejdes med oprensning og karakterisering af glycosyleringsvarianter af transferrin fra serum fra normale og alkoholikere, med oprensning af specifikke isotyper af human serum GC-globulin til test for indvirkning på immunogent respons in-vitro og med udvikling og brug af nye chromatografiske metoder baseret på affinitetschromatografi til oprensning (karakterisering af proteiner) (Niels Heegaard, Klaus

Muller, Allan Lihme, Mette Madsen, Jakob Z. Dalgaard).

5. Biokemisk og immunkemisk karakterisering af auto- og isoantigener fra humane spermatozoer

Med det formål at identificere spermatozomembranproteiner relateret til immunologisk infertilitet anvendes immunblotting med sera fra forskellige patientkategorier.

For tiden undersøges 325 sera fra 65 vasectomerede mænd for forekomsten af spermatozoautoantistoffer. Blodprøverne er udtaget før, 2 uger, 3 mdr., 6 mdr. og et år efter operationen. Samtidig undersøges forekomsten af antistoffer i spermaplasmaprøver leveret før og 3 mdr. efter operationen. Der undersøges for IgG og IgA. Indsamlingen af sera fra 20 vasostomerede mænd er påbegyndt. Blodprøverne udtages før og efter operationen. For at kunne påvise en sammenhæng mellem et positivt antistoffund og nedsat eller ophævet fertilitet undersøges sera fra patienter som har været behandlet med in vitro fertilisering (IVF). Forekomsten af antistoffer påvist med immunblotting og gelatineagglutinations test sammenholdes med resultaterne fra IVF og embryon overførslen (positiv eller negativ fertilisering henholdsvis graviditet).

Sideløbende med forsøg på at identificere infertilitetsrelaterede spermatozoantigener er der gjort indledende forsøg på at karakterisere udvalgte spermatozomembranproteiner i todimensionel gelelektroforese (Frank R. Hinnerfeldt, Jørn E. Siana, Claus Y. Andersen).

6. Erythrocytære autoantigener

Humane røde blodlegemer har en forudbestemt levetid i cirkulationen på omkring 120 dage. På det tidspunkt tilbageholdes og destrueres de gamle celler af det mononukleare phagocytssystem 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 aldersrelaterede modifikationer skulle give anledning til specifikke overflademærkørs fremkomst (senescent cell antigen(s)), som efter binding af cirkulerende IgG autoantistoffer skulle bevirke destruktion af cellen. Opståelsesmåden for alders-relaterede autoantigene determinanter er omdiskuteret, og det er endnu ikke bevist, at reaktionen har fundamental betydning in vivo. Vi har med immunoelektroforetiske metoder og med immunoblotting vist, at autologt IgG reagerer med detergentformer af membranproteinet bånd 3 og med cytoskeletproteinerne spectrin og ankyrin. Der arbejdes med at karakterisere den molekylære basis for interaktionerne og kortlægge epitopernes placering. Relevansen for in-vivo-fjernelsen af ældede erythrocytter hos normale, samt karakterisering af den eventuelle betydning af sådanne præmaturt aktiverede mekanis-

mer for opståelsen af visse blodmangeltilstande undersøges også (Niels H. H. Heegaard, Ole Bjerrum).

7. Glykovarianter af humant transferrin

Der findes varianter af plasmaproteinet transferrin, som er direkte relateret til et pågående alkoholforbrugs størrelse. Transferrinvarianten har et ændret pI sandsynligvis som følge af et reduceret indhold af terminale sialinsyreholdige trisaccharider i transferrinets glykodel. Der arbejdes på at isolere transferrinvarianten, og på at producere monoklonale antistoffer mod glykovarianten (Niels H. H. Heegaard, Åge Chr. Thomsen (Bispebjerg Hospital), Peter M. H. Heegaard, Ole J. Bjerrum).

8. Undersøgelser af parasit-antigener og humoral immunitet ved parasit-infektioner

Som ved andre infektioner (bakterier, virus, etc.) er immunreaktionen mod parasitiske orme sammensat af en række komponenter, hvoraf specielt antistoffer af forskellige klasser mod overflade- og sekretproteiner undersøges. Parasitiske orme er karakteristiske ved at gennemløbe – ofte komplicerede – modningsprocesser, hvorunder forskellige udviklingsstadier optræder i forskellige væv og organer, præsenterende et varierende repertoire af antigener og allergener for værtens immunsystem. Indenfor den parasitologiske immunologi og diagnostik har manglen på veldefinerede antigener været hæmmende for udviklingen af specifikke test for immunitet og aktiv infektion. De igangværende undersøgelser er centreret omkring spoleorm (*Ascaris* spp., *Toxocara*, spp., etc.), som er særdeles almindeligt forekommende rundorminfektioner i menneske og husdyr. Menneskets spoleorm, *Ascaris lumbricoides*, er meget almindelig, især i troperne, mens svinets spoleorm, *Ascaris suum* er almindelig i svinebesætninger overalt i verden. Katte og hunde er ofte inficeret med spoleorm af slægten *Toxocara*, som kan forårsage allergi og vævsskader ved infektion i mennesker.

Svinets spoleorm er årsag til betydelige produktionstab i dansk landbrug (leverkassation, sekundære lunge- og tarminfektioner, malabsorption), og har derfor betydelig veterinær interesse. På grund af den slående lighed mellem spoleorminfektionen i svin og menneske kan *A. suum* infektion i svin endvidere betragtes som en særdeles lovende dyremodel for immunreaktion ved parasitinfektioner. Passende dyrkningsbetingelser for tidlige (infektive) larvestadier af *Ascaris suum* er etableret og en produktion af stærkt antigenholdigt sekret påbegyndt. I forlængelse af en række undersøgelser af naturlige og eksperimentelle spoleorminfektioner i svin arbejdes nu med at udpege vigtige overflade- og sekret-antigener ved SDS-PAGE/Immunoblotting, Krydset Immunelektroforese, ELISA og ELISA-Inhibition. Der arbejdes foreløbig med måling af svinets antistoffer IgG, IgA og IgM, hvortil der findes klasse-specifikke reagenser. Fraktionering af spoleorm-antigener sker ved konventionel kromatografi og affinitetskromatografi, og et antigen fra voksne orme er renfremstillet og delvist sekventeret.

Samtidig karakteriseres det humorale immunsvær i mus, og der er igangsat forsøg med dyrkning af hybridom-antistoffer efter fusion med lokale lymfeknudeceller (P. Lind i samarbejde med prof. P. Nansen, Inst. f. veterinær Mikrobiologi og Hygiejne, KVL).

9.1 Internalisering af hormon receptorer i adenohipofysen

Det synes nu alment accepteret at flere receptorer for hormoner kan fjernes fra celleoverfladen via coatede mikrovæsikler. Funktionen af denne fjernelse af receptorer fra celleoverfladen har været opfattet som et middel til at regulere cellens excitabilitet (Down regulation), og afkoble eventuelle ligander fra receptoren. Indtil nu har det ikke været undersøgt, om disse internaliserede receptorer i sig selv kunne udgøre et cellulært signal. Specielt vides der meget lidt om, hvordan langtidseffekter såsom stimulation af hormonsyntese udløses ved stimulation af receptorer. Internalisering af receptorerne kunne være et signal der udløste disse langtidseffekter.

Et eksempel på en sådan langtidseffekt er den stimulation af hormonsyntesen som substans P, VIP og dopamin udløser ved stimulation af adenohipofyseceller. Vi har fundet at disse hormoner virker synergetisk på prolaktin syntesen. Hvis disse hormoner gensidigt øger hinandens internaliseringen øger hinandens internalisering ville det være rimeligt at foreslå at de biosyntetiske effekter er betinget af internalisering af hormon-receptor komplekset. Det er derfor tanken at undersøge hvorledes internalisering af receptorigang komplekset foregår for substans P, VIP og dopamin receptorerne i adenohipofyseceller i primærkultur, specielt om de øger hinandens internalisering. Vi har etableret et assay til måling af dannelse af inositolfosfater som følge af hormonestimulation af disse celler. Vi har nu kunnet vise at phospholipase C som danner inositoltrisphosphat stimuleres af substans P, men ikke af dopamin eller VIP. Til gengæld stimulerer dopamin og VIP cyklisk AMP syntesen i adenohipofyseceller i primærkultur. Vi har også fundet, at selv om VIP, substans P og dopamin interagerer i kontrol af prolaktinsekretion, så har substans P ingen indflydelse på dannelsen af cyklisk AMP ved samtidig stimulation med VIP eller dopamin. Der synes altså ikke at være nogen direkte interaktion mellem disse tre hormoner i deres respektive stimulation af second messengers (P. Larsen, J. Damsgård Mikkelsen, S. Mau, T. Særmark).

9.2 Palmitatindbygning i transferrin receptoren: syntetiske peptider anvendt til at karakterisere det enzym der katalyserer processen

Fedtsyrer indbygges på to måder i receptorer, enten i

amid binding (myristat) eller som thioester (palmitat). Palmitat indbygges som thioester i transferrin receptoren. Vi har nu kunnet vise at hæmning af denne proces hæmmer transferrin receptorens normale internalisering. Projektets formål er at karakterisere det enzym der katalyserer palmitatindbygning i transferrinreceptoren. Dette enzym adskiller sig fra et lignende enzym der katalyserer myristatindbygning i andre proteiner (se andetsteds) ved at palmitering sker som en thioester og sker posttranslationelt i cellemembranen, mens myristoylering sker i endoplasmisk reticulum. Vi har fremstillet syntetiske analoger af det sted på transferrin receptoren som acyleres. Vi vil nu bruge disse peptider som substrater for enzymer involverede i palmitering af transferrin receptoren. Endvidere vil disse peptider blive brugt til at fremstille epitopspecifikke antistoffer mod det palmiterede sted på transferrin receptoren. Antistofferne kan derefter bruges til at bestemme graden af acylering under recirkulation af receptorer. Projektet udføres på A431 celler som vi dyrker. Disse er karakteriseret ved et særlig højt antal transferrinreceptorer (C. Jacobsen, N. Munk Andersen, T. Særmark).

9.3 Indbygning af fedtsyrer i AIDS-virus proteiner og betydningen af denne proces for frigørelse af virus fra inficerede celler

AIDS virus struktur bestemmes af to proteiner der betegnes Nef og Gag. Begge disse har indbygget en fedtsyre. Denne fedtsyreindbygning har vi grund til at tro er væsentlig for samling af virus. Målet med arbejdet er at karakterisere denne indbygning i virusproteiner i inficerede cellekulturer i håb om at kunne blokere aktiviteten og dermed syntese af virus. Vi har gennem vores hidtidige arbejde fundet visse stoffer der hæmmer indbygningen af fedtsyre-indbygningen i AIDS virus peptider i et in vitro testsystem. Disse stoffers mulige hæmning af syntesen af AIDS virus i inficerede celler ønsker vi nu at undersøge. Perspektivet i dette er at det potentielt skulle være muligt farmakologisk at blokere virus udvikling i inficerede celler og dermed hæmme infektionen (C. Jacobsen, H. Andreassen, N. Munk Andersen, K. Ullrich, T. Særmark).

9.4 Karakterisering af den enzymaktivitet der katalyserer indbygningen af fedtsyren myristat i AIDS virus proteiner

AIDS virus struktur bestemmes af tre proteiner der betegnes Nef, Gag og Env. Alle disse har indbygget en fedtsyre, myristat. En har desuden indbygget palmitat. Denne fedtsyreindbygning har vi grund til at tro er væsentlig for samling af virus. For at karakterisere det enzym der udfører denne fedtsyreindbygning har vi udviklet en målemetode baseret på syntetiske efterligninger af Gag proteinet og Nef proteinet. Det har ikke tidligere været muligt at måle disse processer. Målet med arbejdet er at karakterisere dette enzym i håb om

at kunne blokere dets aktivitet. Det skulle være muligt farmakologisk at blokere virusudvikling i inficerede celler og dermed hæmme infektionen (C. Jacobsen, H. Andreassen, T. Særmark).

9.5 Pertuberet angular correlations spectroscopy

De teknikker der er tilgængelige til studier af hormon/receptor interaktion er baseret på ioderede ligander. For at opnå øget information om bindingskinetik har vi et projekt kørende over anvendelsen af pertuberet angular correlations spectroscopy baseret på gammacoïncidens. Vi anvender en antigen-antistof reaktion som testsystem. Vi arbejder på nye metoder til at mærke små peptider radioaktivt med indium og hafnium isotoper baseret på chelatorer. Vi kan nu måle binding med denne metode og det skulle give mulighed for meget simplificerede målinger af bindingsdata også i intaktvæv som fx. cellestrukturer og vævssnit. Metoden vil blive anvendt til at undersøge internalisering i adenohipofysen af en række neuropeptider, specielt med henblik på dennes kinetik (T. Særmark, R. Bauer, Landbohøjskolen).

9.6 Strukturen af coat-proteinet clathrin fra coatede mikrovesikler og en karakterisering af dets polymerisering ved Small Angle Neutron Scattering

Clathrin er et protein som gennem sin polymerisering stabiliserer små vesikler, coatede mikrovesikler og måske er involveret i deres dannelse. Disse vesikler fungerer som transportvesikler fra celleoverfladen ind i cellen i alle eukaryote celler.

Clathrin netværk er tidligere blevet studeret med elektronmikroskopi. Morphologien er domineret af et netværk af clathrin. Clathrinet indgår i en trimer den såkaldte triskelion som er byggestenen i coaten der omslutter den coatede vesikel. En vigtig egenskab er disse triskelions flexibilitet der tillader dannelse af både hexagoner og pentagoner ved polymerisering. Denne variabilitet er nødvendig for at danne en kugleflade. Triskelioner kan dissocieres fra membranen ved at øge pH eller fjerne divalente ioner og de kan derefter isoleres. Ved hjælp af Small Angle Neutron Scattering karakteriserer vi disse triskelions for at bestemme hvilke faktorer der bestemmer dannelse af enten pentagoner eller hexagoner (Protein-cofaktorer, cationer, pH). Som nævnt er det ikke sandsynligt at coat-protein clathrin interagerer direkte med den cytoplasmatiske del af membranproteiner direkte. Det er derfor et åbent spørgsmål hvorledes clathrinet hæfter til membranen. Ved hjælp af Small Angle Neutron Scattering har vi karakteriseret det ikke-polymeriserede clathrin. Denne teknik vil vi nu anvende til at undersøge polymeriseret clathrin på kunstige vesikler. De resultater der kan opnås er information om polymerisering og om form og struktur af subunits før og efter polymerisering. Fx. kan kompleksdannelse mellem clathrin og membrankomponenter bestemmes. Ved hjælp af frag-

menter af clathrin som vi har syntetiseret forsøger vi at interferere med clathrinets polymerisering. Derved håber vi at kunne identificere aktive sites nødvendige for polymerisering. Samtidig fremstiller vi monoklonale antistoffer mod clathrin for også at anvende disse til funktionsstudier. Disse antistoffer er rettet mod syntetiske peptider således at vi kender de involverede epitoper på forhånd. Med disse forsøg kan vi demonstrere hvorvidt clathrin interagerer med membranen (SANS-forsøgene) og hvorledes det polymeriserer (SANS og antistoffer). SANS forsøgene udføres på RISØ (R. Bauer, Landbohøjskolen, K. Mortensen, Risø, T. Særmark, S. Laugesen).

10. Proteinsekventering

Fakultetets proteinsekventeringsenhed, som blev oprettet i 1984, er løbende involveret i samarbejde med en række forskergrupper. Hvad angår projekter på Proteinlaboratoriet har vi i år foretaget sekvensanalyser af celleadhæsionsmolekylerne NCAM og cell-CAM 105 (i samarbejde med E. Bock, m.fl.). Desuden har vi påbegyndt sekvensanalyse af Asc-1, et allergent protein fra spolormen *Ascaris suum* (i samarbejde med P. Lind). I øvrigt anvendes sekvenatoren til karakterisering af syntetiske peptider, fremstillet enten her på laboratoriet eller i peptidsyntesegruppen på H. C. Ørsted Institutet.

Vedrørende samarbejde med andre grupper ved fakultetet har vi især arbejdet med en partiel sekvensanalyse af et diuretikabindende, iontransporterende membranprotein. Projektets overordnede formål er at bidrage til vor viden om diuretikas virkemåde. Vi forsøger for tiden at fremstille peptidfragmenter af proteinet og derudfra skaffe sekvensinformation, til brug ved genkloning og sekventering (i samarbejde med A. Bækgaard og T. Zeuthen, Institut for almen Fysiologi og Biofysik).

Årets driftsudgifter er blevet dækket af en SLF-bevilling (1986-1988). Desuden har en apparaturbevilling til Center for medicinsk Bioteknologi, hvori Proteinlaboratoriet indgår, gjort det muligt at anskaffe en særligt følsom og specielt tilpasset højtryksvæskechromatograf til den automatiserede proteinsekvenator (O. C. Hansen, M. Olsen, Elisabeth Bock).

Administrativt arbejde:

Elisabeth Bock er medlem af Statens lægevidenskabelige Forskningsråd, Det lægevidenskabelige Fakultetsråd, Nordisk Samarbejdsnævn for medicinsk Forskning og European Medical Research Council. Elisabeth Bock er formand for Studieplansudvalget for Humanbiologi. Elisabeth Bock er medlem af Initiativgruppen for International Neurobiology Network. Elisabeth Bock er medlem af den videnskabelige programkomité for det XII møde i International Society for Neurochemistry, Algarve, Portugal 1989. Elisabeth Bock har været medlem af International Orga-

nizing Committee: Third Joint Meeting on Neurochemical Approaches to the Understanding of Cerebral Disorders of European Society for Neurochemistry and World Federation of Neurology, Helsingør, juni 1988. Elisabeth Bock har i samarbejde med Guido Tettamanti, Milano, været arrangør af symposium: Cell Surface Glycoconjugates, 7. int. møde for European Society for Neurochemistry, Göteborg, juni 1988. Elisabeth Bock har været arrangør af symposium: Cell Surface During Neural Development, 7. Møde i Int. Society for Developmental Neuroscience, Jerusalem, juni 1988. Elisabeth Bock har været arrangør af workshop: Molecular Basis of Cell Communication during Morphogenesis ved den 14th International Congress of Biochemistry, Prag, juli 1988.

T. C. Bøg-Hansen er censor i bioteknologi ved Århus Universitet, Det naturvidenskabelige Fakultet. T. C. Bøg-Hansen har været ansvarlig for Center-Symposium ved Forskningscenter for medicinsk Bioteknologi, 27. jan. 1988, et heldagsmøde til præsentation af centermedarbejdere ved Statens Seruminstitut, Kemisk Laboratorium II, Genteknologisk Gruppe (Panum) og Proteinlaboratoriet.

Torben Særmark er blevet medlem af EEC-»AIDS virus membrane biology« concerted action-group.

Postgraduat virksomhed:

T. C. Bøg-Hansen har for Danmarks naturvidenskabelige Akademi og Forskningscenter for medicinsk Bioteknologi arrangeret Kursus i Affinitetsteknikker til Oprensning og Analyse af proteiner, 21-25 marts 1988. Kurset havde 21 elever, for det meste fra forskningsinstitutionerne. Lærerstaben bestod af Søren Blirup-Jensen (Dakopatts), Kim Toftager Larsen (RH), Carsten Møller Nielsen (SSI), Bo Mattiasson (Sverige), og Elisabeth Bock, T. C. Bøg-Hansen, PETER Heegaard, Frank R. Hinnerfeldt, Jan Prause, Ib Rode Pedersen og Torben Særmark (KU). Kurset blev afholdt delvis på Københavns Forskerby Symbion. T. C. Bøg-Hansen har for Danmarks naturvidenskabelige Akademi og Forskningscenter for medicinsk Bioteknologi arrangeret Kursus i immunkemiske Teknikker, 25.-28. april 1988. Kurset havde 23 elever, for det meste fra forskningsinstitutionerne. Lærerstaben bestod af Søren Blirup-Jensen (Dakopatts), Carl-Henrik Brogren og Ib Søndergård (KVL), Kristian Dalsgaard (SVIVF, Lindholm), Martin Hagerup (Kem-En-Tec IS), John-Erik Stig Hansen (KKHH), Palle Hobolth (Pharmacia-LKB), Claus Koch (SSI), Uffe Løvborg og Johan Selmer (Novo-Nordisk), Thue Schwartz og Kim Toftager-Larsen (RH), og T. C. Bøg-Hansen, Frank R. Hinnerfeldt, Allan Lihme, Dorte Linnemann, Ole Nybroe, Jan Prause og Jesper Zeuthen (KU). Kurset blev afholdt delvis på Københavns Forskerby Symbion.

T. C. Bøg-Hansen og Torben Særmark har for Det

lægevidenskabelige Fakultet, for Forskningscenter for medicinsk Bioteknologi, for Det bioteknologiske Center for Neuropeptid Forskning, og for Danmarks naturvidenskabelige Akademi afholdt Kursus i HPLC/FPLC-teknikker, 24.-28. oktober 1988. Kurset havde 26 deltagere, deraf 16 fra forskningsinstitutionerne og 10 fra industrien. Lærerstaben bestod af Vibeke Bjarkholt, Flemming Carlsen, Palle Hobolth (Pharmacia-LKB), Thue Schwartz (RH) og T.C. Bøg-Hansen, Ole Cai Hansen, Peter Heegaard, Allan Lihme, Carsten Jacobsen, Søren Mau, Nete Munk, Claus J. Møller og Torben Særmærk (KU). Kurset blev delvis afholdt på Københavns Forskerby Symbion.

T.C. Bøg-Hansen har i samarbejde med Symbion Videnformidling arrangeret Patentdag i Symbion for Forskningscenter for medicinsk Bioteknologi, 2. nov. 1988. I mødet deltog 60 personer fra de offentlige institutioner og industrien. Programmet blev båret af de professionelle patentformidlere.

T.C. Bøg-Hansen og Peter Heegaard har været lærere på European Course on Biological Molecule Purification Technologies (Atelier sur la Purification des Proteines par Affinité et Pseudo Affinité), et postgraduat kursus i affinitetsteknikker arrangeret i et samarbejde mellem T.C. Bøg-Hansen, Michel Caron og Raymonde Joubert ved Laboratoire de Biochimie et Technologie des Proteines, Université Paris-Nord, Bobigny, 30. maj-1. juni 1988. Som deltagere var 24 forskere fra universiteter og industri i Frankrig og Belgien.

T.C. Bøg-Hansen har undervist ved Carl-Henrik Brogrens internationale kursus i Affinitetsteknikker og Elektroforese i forbindelse med det internationale møde Electrophoresis '88.

Peter Heegaard har været forelæser og instruktør i praktiske øvelser ved »Atelier sur la purification des proteines par affinité et pseudoaffinité«, arr. af Michel Caron og T.C. Bøg-Hansen, Université Paris-Nord, Bobigny maj, 1988. Peter Heegaard har deltaget i NATO ASI Conference, »Immunological Adjuvants and Vaccines«, Kap Sounion, Grækenland, juni 1988.

Ole Nybroe har deltaget i 2. Conference, Institute of Developmental Neuroscience and Aging, Athen juli 1988.

Ole Nybroe og Dorte Linnemann har arrangeret kursus i cellebiologiske teknikker, i samarbejde med Center for medicinsk Bioteknologi og Dansk Forening for postgraduat Undervisning, maj 1988.

Inviterede foredrag:

Elisabeth Bock har efter invitation forelæst ved Bioteknologisk Center for Membranproteiner, Århus Universitet, januar 1988. Elisabeth Bock har efter invitation forelæst ved Tampere Universitet, Finland, februar 1988. Elisabeth Bock har efter invitation fore-

læst ved XXX Symposium i Gesellschaft für Histochemie, Gargellen, september 1988.

T.C. Bøg-Hansen har efter invitation forelæst på 2eme Symposium de Groupe Francais de Biochromatographie, Paris, 2.-4. juni 1988. T.C. Bøg-Hansen har efter invitation forelæst på Københavns Forskerby Symbion, 17. maj 1988.

Peter Heegaard har gæsteforelæst på Nordisk Genstofte, december 1988.

Udgivervirksomhed:

Elisabeth Bock er deputy chief editor af Journal of Neurochemistry og medredaktør af Ugeskrift for Læger, FEBS Letters, International Journal of Developmental Neuroscience, and Molecular and Chemical Neuropathology.

T.C. Bøg-Hansen er senior editor af serien Lectins, Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry. T.C. Bøg-Hansen er redaktør ved tidsskrifterne Electrophoresis og Bio-Sciences og redaktør af Papersymposium on Affinity Electrophoresis. T.C. Bøg-Hansen har redigeret Projektkatalogerne for Forskningscenter for medicinsk Bioteknologi.

Niels Heegaard er medredaktør af Applied and Theoretical Electrophoresis.

Gæster og rejser:

T.C. Bøg-Hansen har sammen med David Freed (UK) besøgt Tartu Universitetet og Tallin Videnskabelige Akademi, Estland, USSR, for at aftale arrangement af det 11. internationale Lektinmøde med den lokale organisationskomité. T.C. Bøg-Hansen har efter invitation deltaget i Danish-French Closed Symposium on Protein Engineering, Annecy, Frankrig, 24.-27. maj 1988 og efter invitation deltaget i 2eme colloque du Groupe Francais de Bio-Chromatographie, Paris, 2.-4. juni 1988. T.C. Bøg-Hansen har som stifter af De internationale Lektinmøder været inviteret til at åbne det 10. internationale Lektin-Møde i Prag, 1.-7. juli 1988. T.C. Bøg-Hansen har fungeret som medlem af organisationskomiteen for »Electrophoresis '88«, det internationale elektroforese-møde arrangeret i København af C. Schafer-Nielsen, 4.-7. juli 1988.

Dr. Eli Giladi, The Weizmann Institute of Sciences, Israel, har besøgt Proteinlaboratoriet september 1988.

Internationale udmærkelser:

T.C. Bøg-Hansen har ved en festlighed på Tartu Universitetet, Estland, USSR, i anledning af 100-året for lektinens første beskrivelse fået overrakt Hermann-Stilmark-medaljen i anerkendelse af hans studier af affinitetselektroforese med lektiner til analyse af glykoproteiner.

Publikationer:

- Bjerrum, O.J., Larsen K.P., Heegaard, N.H.H.: Specificity Problems and Troubleshooting with an Atlas of Immunoblotting Artifacts. Handbook of Immunoblotting of Proteins. Vol. I, O.J. Bjerrum, N. H. H. Heegaard, s. 227-54, Boca Raton, Florida, USA 1988.
- , Heegaard, N.H.H.: Handbook of Immunoblotting of Proteins. Vol. I & II. Boca Raton, Florida, USA 1988, 479 s.
- Bjerrum, O.J.: Native immunoblotting of membrane proteins separated in presence of non-ionic detergent. Handbook of Immunoblotting of Proteins. Vol. 2., O. J. Bjerrum, N. H. H. Heegaard, s. 49-63, Boca Raton, Florida, USA 1988.
- Bock, E., Nybroe, O., Linnemann, D.: Developmental regulation of expression of the neural cell adhesion molecules NCAM and L1. Current Issues in Neural Regeneration Research, P. J. Reier, s. 237-244, New York 1988.
- Bock, E., Edvardsen, K., Linnemann, D., Nybroe, O.: Structure and function of soluble NCAM. Neural Development and Regeneration in Cellular and Molecular Aspects, B. Haber, A. Gorio, J. De Vellis, J. R. Peres-Polo, s. 343-52, Berlin, Heidelberg 1988.
- Bock, E., Maunsbach, A.: SLF orienterer: Lav bevilingsprocent ved uddelingen. Ugeskrift for Læger 150 (31), s. 1899, København 1988.
- , Maunsbach, A.: Medicinsk bioteknologi: vi har et betragteligt forskningspotentiale. Ugeskrift for Læger 150 (45), s. 2713, København 1988.
- Christensen, S., Særmark, T., Hoffmann, E.K., Simonsen, L.O.: Regulatory volume decrease involves the inositol phosphate cycle in Ehrlich mouse ascites tumour cells (abstract). Acta Physiologica Scandinavica Vol. 134, Suppl. 575, s. 114, Oxford 1988.
- , Hoffmann, E.K., Særmark, T.S., Simonsen, L.O.: Inositol trisphosphate may be a second messenger in regulatory volume decrease in Ehrlich mouse ascites tumour cells. Journal of Physiology 403, s. 109, Cambridge 1988.
- Gaardsvoll, H., Obendorf, D., Winkler, H., Bock, E.: Demonstration of immunochemical identity between the synaptic vesicle proteins synaptin and synaptophysin / p38. FEBS. Letter 242, s. 117-20, Amsterdam, Holland 1988.
- Hagerup, M., Conradsen, K., Bøg-Hansen, T.C., Bouchelouche, P., Schäfer-Nielsen, C.: Cream: PC-Based Computer Vision. Proceedings of "Electrophoresis '88". Sixth Meeting of The International Electrophoresis Society 1988, Claus Schäfer-Nielsen (ed.), s. 369-73, København 1988.
- Hansen, J.S., Heegaard, P.M.H., Jensen, S.P., Nørsgaard-Pedersen, B., Bøg-Hansen, T.C.: Heterogeneity in copper and glycan content of ceruloplasmin in human serum differs in health and disease. Electrophoresis 9, s. 273-78, Weinheim, Vesttyskland 1988.
- Heegaard, N.H.H., Bjerrum, O.J.: General Principles and Procedures. Handbook of Immunoblotting of Proteins. Vol. I, O.J. Bjerrum, N. H. H. Heegaard, s. 1-25, Boca Raton, Florida, USA 1988.
- Heegaard, N.H.H., Bjerrum, O.J.: Lectin blotting of immunoelectrophoresis gels. Procedure and some applications. Lectins, Vol. 6, T. C. Bøg-Hansen, D. L. J. Freed, s. 535-44, St. Louis, Missouri, USA 1988.
- , Bjerrum, O.J.: Future Aspects of Protein Blotting. Handbook of Immunoblotting of Proteins. Vol. II, O.J. Bjerrum, N. H. H. Heegaard, s. 199-206, Boca Raton, Florida, USA 1988.
- , Radioimmunodetection. Immunovisualization by means of C-14 Labeled Anti-antibodies and Sodium Salicylate Fluorography on Nitrocellulose. Handbook of Immunoblotting of Proteins. Vol. I, O.J. Bjerrum, N. H. H. Heegaard, s. 189-94, Boca Raton, Florida, USA 1988.
- Heegaard, N.H.H., Bjerrum, O.J.: Immunoelectrophoretic demonstration of circulating IgG antibodies against detergent solubilized membrane proteins from erythrocytes in healthy humans. Electrophoresis '88 Proceedings, C. Schafer-Nielsen, s. 424-31, Weinheim 1988.
- , Hvad bestemmer den normale erythrocyts levetid? Ugeskrift for Læger 150, s. 2949-52, København 1988.
- Horn, N., Lind, P.: Extensive analogy between the epitope specificity of mouse hybridoma and human IgE antibodies to D. pteronyssinus major allergen, Der p 1. Proceedings "Mite Allergy. A World-Wide Problem." Bad Kreuznach, Sept. 1987, A. Todt, s. 30-38, Brussels, Belgien 1988.
- Lind, P., Hansen, O.C., Horn, N.: The binding of mouse hybridoma and human IgE antibodies to the major fecal allergen. Der p I of Dermatophagoides pteronyssinus. J. Immunol 140, s. 4256-62, USA 1988.
- , Løwenstein, H.: Characterization of asthma-associated allergens. Bailleire's Clinical Immunology and Allergy Vol. 2, No. 1, s. 67-89, London 1988.
- Linnemann, D., Edvardsen, K., Bock, E.: Developmental study of the cell adhesion molecule L1. Dev. Neuroscience 10, s. 34-42, Schweiz 1988.
- Mogensen, N., Særmark, T., Vilhardt, H.: Endocytosis of the vasopressin receptor by anterior pituitary cells is increased by corticotropin releasing factor (CRF). Regulatory Peptides 20, s. 223-31, Amsterdam 1988.
- Moran, N., Bock, E.: Characterization of the kinetics of neural cell adhesion molecule homophilic binding. FEBS. Letter 242, s. 121-24, Amsterdam, Holland 1988.

- Mosbech, H., Korsgaard, J., Lind, P.: Control of House Dust Mites by Electrical Heating Blankets. *J. Allergy and Clin. Immunol* Vol 1. 81, No. 4, s. 706-10, St. Louis, Missouri, USA 1988.
- Naaby-Hansen, S., Bjerrum, O.J.: Human spermatozoa autoantigens identified and characterized after electroblotting. *Handbook of Immunoblotting of Proteins*. Vol. 2., O. J. Bjerrum, N. H. H. Heegaard, s. 167-79, Boca Raton, Florida, USA 1988.
- Nybroe, O., Linnemann, D., Bock, E.: NCAM biosynthesis in brain. *Neurochem. Int* 21, s. 251-62, England 1988.
- Olsen, J., Cowell, G.M., Kønigshøfer, E., Danielsen, M.E., Møller, J., Laustsen, L., Hansen, O.C., Sjöström, H., Norén, O., et al.: Complete amino-acid sequence of a human intestinal aminopeptidase N as deduced from cloned cDNA. *FEBS Lett.* 238, s. 307-14, Amsterdam, Holland 1988.
- Særmark, T.: Sodium-Calcium exchange in secretory vesicles. Sodium-calcium exchange, T.-J. A. Allen, D. Noble, H. Reuter, s. 54-65, Oxford, London 1988.
- Wahn, U., Schweter, C., Lind, P., Løwenstein, H.: Prospective study on immunologic changes induced by two different *Dermatophagoides pteronyssinus* extr acts prepared from whole mite culture and mite bodies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 82/3, s. 360-70, USA 1988.
- Wood, R.A., Eggleston, P.A., Lind, P., Ingemann, L., Schwartz, B., Gravesen, S., Terry, D., Wheeler, B., Adkinson, N.F.J.: Antigenic Analysis of Household Dust Samples. *Am. Rev. Respir. Dis.* 137, s. 358-63, Baltimore, USA 1988.

Elisabeth Boch

En af de vigtigste opgaver for de danske læger er at muliggøre forskningsarbejde på deres område.

Den danske lægeforening har i samarbejde med de danske læger og på baggrund af de mange gode resultater af arbejdsforskning i de danske læger, som de tidligere på mange lang tid, og at sådanne undersøgelser derfor kan være en vigtig del af den danske lægeforening. Den danske lægeforening har i samarbejde med de danske læger og på baggrund af de mange gode resultater af arbejdsforskning i de danske læger, som de tidligere på mange lang tid, og at sådanne undersøgelser derfor kan være en vigtig del af den danske lægeforening.

Den danske lægeforening har i samarbejde med de danske læger og på baggrund af de mange gode resultater af arbejdsforskning i de danske læger, som de tidligere på mange lang tid, og at sådanne undersøgelser derfor kan være en vigtig del af den danske lægeforening.

Den danske lægeforening har i samarbejde med de danske læger og på baggrund af de mange gode resultater af arbejdsforskning i de danske læger, som de tidligere på mange lang tid, og at sådanne undersøgelser derfor kan være en vigtig del af den danske lægeforening.

Den danske lægeforening har i samarbejde med de danske læger og på baggrund af de mange gode resultater af arbejdsforskning i de danske læger, som de tidligere på mange lang tid, og at sådanne undersøgelser derfor kan være en vigtig del af den danske lægeforening.

Den danske lægeforening har i samarbejde med de danske læger og på baggrund af de mange gode resultater af arbejdsforskning i de danske læger, som de tidligere på mange lang tid, og at sådanne undersøgelser derfor kan være en vigtig del af den danske lægeforening.

Den danske lægeforening har i samarbejde med de danske læger og på baggrund af de mange gode resultater af arbejdsforskning i de danske læger, som de tidligere på mange lang tid, og at sådanne undersøgelser derfor kan være en vigtig del af den danske lægeforening.

Den danske lægeforening har i samarbejde med de danske læger og på baggrund af de mange gode resultater af arbejdsforskning i de danske læger, som de tidligere på mange lang tid, og at sådanne undersøgelser derfor kan være en vigtig del af den danske lægeforening.

Den danske lægeforening har i samarbejde med de danske læger og på baggrund af de mange gode resultater af arbejdsforskning i de danske læger, som de tidligere på mange lang tid, og at sådanne undersøgelser derfor kan være en vigtig del af den danske lægeforening.

Den danske lægeforening har i samarbejde med de danske læger og på baggrund af de mange gode resultater af arbejdsforskning i de danske læger, som de tidligere på mange lang tid, og at sådanne undersøgelser derfor kan være en vigtig del af den danske lægeforening.

Den danske lægeforening har i samarbejde med de danske læger og på baggrund af de mange gode resultater af arbejdsforskning i de danske læger, som de tidligere på mange lang tid, og at sådanne undersøgelser derfor kan være en vigtig del af den danske lægeforening.

Den danske lægeforening har i samarbejde med de danske læger og på baggrund af de mange gode resultater af arbejdsforskning i de danske læger, som de tidligere på mange lang tid, og at sådanne undersøgelser derfor kan være en vigtig del af den danske lægeforening.

Den danske lægeforening har i samarbejde med de danske læger og på baggrund af de mange gode resultater af arbejdsforskning i de danske læger, som de tidligere på mange lang tid, og at sådanne undersøgelser derfor kan være en vigtig del af den danske lægeforening.

Den danske lægeforening har i samarbejde med de danske læger og på baggrund af de mange gode resultater af arbejdsforskning i de danske læger, som de tidligere på mange lang tid, og at sådanne undersøgelser derfor kan være en vigtig del af den danske lægeforening.

Den danske lægeforening har i samarbejde med de danske læger og på baggrund af de mange gode resultater af arbejdsforskning i de danske læger, som de tidligere på mange lang tid, og at sådanne undersøgelser derfor kan være en vigtig del af den danske lægeforening.

Den danske lægeforening har i samarbejde med de danske læger og på baggrund af de mange gode resultater af arbejdsforskning i de danske læger, som de tidligere på mange lang tid, og at sådanne undersøgelser derfor kan være en vigtig del af den danske lægeforening.

Den danske lægeforening har i samarbejde med de danske læger og på baggrund af de mange gode resultater af arbejdsforskning i de danske læger, som de tidligere på mange lang tid, og at sådanne undersøgelser derfor kan være en vigtig del af den danske lægeforening.

Den danske lægeforening har i samarbejde med de danske læger og på baggrund af de mange gode resultater af arbejdsforskning i de danske læger, som de tidligere på mange lang tid, og at sådanne undersøgelser derfor kan være en vigtig del af den danske lægeforening.

Den danske lægeforening har i samarbejde med de danske læger og på baggrund af de mange gode resultater af arbejdsforskning i de danske læger, som de tidligere på mange lang tid, og at sådanne undersøgelser derfor kan være en vigtig del af den danske lægeforening.

Den danske lægeforening har i samarbejde med de danske læger og på baggrund af de mange gode resultater af arbejdsforskning i de danske læger, som de tidligere på mange lang tid, og at sådanne undersøgelser derfor kan være en vigtig del af den danske lægeforening.

Den danske lægeforening har i samarbejde med de danske læger og på baggrund af de mange gode resultater af arbejdsforskning i de danske læger, som de tidligere på mange lang tid, og at sådanne undersøgelser derfor kan være en vigtig del af den danske lægeforening.

Den danske lægeforening har i samarbejde med de danske læger og på baggrund af de mange gode resultater af arbejdsforskning i de danske læger, som de tidligere på mange lang tid, og at sådanne undersøgelser derfor kan være en vigtig del af den danske lægeforening.

Den danske lægeforening har i samarbejde med de danske læger og på baggrund af de mange gode resultater af arbejdsforskning i de danske læger, som de tidligere på mange lang tid, og at sådanne undersøgelser derfor kan være en vigtig del af den danske lægeforening.

Den danske lægeforening har i samarbejde med de danske læger og på baggrund af de mange gode resultater af arbejdsforskning i de danske læger, som de tidligere på mange lang tid, og at sådanne undersøgelser derfor kan være en vigtig del af den danske lægeforening.

Den danske lægeforening har i samarbejde med de danske læger og på baggrund af de mange gode resultater af arbejdsforskning i de danske læger, som de tidligere på mange lang tid, og at sådanne undersøgelser derfor kan være en vigtig del af den danske lægeforening.

Den danske lægeforening har i samarbejde med de danske læger og på baggrund af de mange gode resultater af arbejdsforskning i de danske læger, som de tidligere på mange lang tid, og at sådanne undersøgelser derfor kan være en vigtig del af den danske lægeforening.

Den danske lægeforening har i samarbejde med de danske læger og på baggrund af de mange gode resultater af arbejdsforskning i de danske læger, som de tidligere på mange lang tid, og at sådanne undersøgelser derfor kan være en vigtig del af den danske lægeforening.

Den danske lægeforening har i samarbejde med de danske læger og på baggrund af de mange gode resultater af arbejdsforskning i de danske læger, som de tidligere på mange lang tid, og at sådanne undersøgelser derfor kan være en vigtig del af den danske lægeforening.

Den danske lægeforening har i samarbejde med de danske læger og på baggrund af de mange gode resultater af arbejdsforskning i de danske læger, som de tidligere på mange lang tid, og at sådanne undersøgelser derfor kan være en vigtig del af den danske lægeforening.

Den danske lægeforening har i samarbejde med de danske læger og på baggrund af de mange gode resultater af arbejdsforskning i de danske læger, som de tidligere på mange lang tid, og at sådanne undersøgelser derfor kan være en vigtig del af den danske lægeforening.

Den danske lægeforening har i samarbejde med de danske læger og på baggrund af de mange gode resultater af arbejdsforskning i de danske læger, som de tidligere på mange lang tid, og at sådanne undersøgelser derfor kan være en vigtig del af den danske lægeforening.

Genetik

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 Institutet (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.

Scholarstipendiater: Marie Louise Bisgaard, Annette Møller Jensen.

Fondslønnet: Lone Bachmann Andersen, Li Shen.

TAP: Antal årsværk: 17,3.

Minna Becher, Anja Boesen, Elsebeth Lund Christensen, E. Maria Christensen, Jorun Christophersen, Lis Frandsen, Lizzie Hansen, Kirsten Heerup, Hanne

Holm, Susan Holm, Bjarne Høy, Minni Jensen, Jens Klausen, Mona Kristensen, Ingrid Kryhmand, Elsa Meirum, Anita Niebuhr, Doris Nielsen, May-Britt Nielsen, Anne Olsen, Lisbeth Olsen, Kirsten Wintner.

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. Institutets 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 der f.eks. stammer fra fosteret (prænatal diagnostik). Institutets 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. Cytogenetik

Den direkte, mikroskopiske undersøgelse af menneskets kromosomer har siden 1960'erne været en fast bestanddel af instituttets mere serviceprægede undersøgelser for landets hospitaler, praktiserende læger m.m. Også i forskningsmæssige sammenhænge spiller de cytogenetiske undersøgelsesmetoder en fremtrædende rolle både indenfor grundforskningen med beskrivelse af kromosomstrukturen i såvel normale som abnorme cellelinier og i mere klinisk orienterede problemstillinger.

1.1 Centromeraktivitet i dicentriske kromosomer

Lysmikroskopiske undersøgelser af humane celler med dicentriske kromosomer viser generelt, at det ene centromer er permanent inaktivt. Dette er en fordel for cellerne, idet centromerkonflikter, og dermed dannelse af anafasebroer, forhindres. De lysmikroskopiske observationer har dog tydet på, at aktiviteten kan bevares i begge centromerer, hvis disse ligger tæt sammen, idet centromerer fra samme kromatid så vil orientere sig mod samme pol, og celledelingen forløbe normalt.

Vi har arbejdet med 2 fibroblastcellelinier (etablerede fra patienter af E. Niebuhr) med hver et dicentrisk kromosom. Centromeraktiviteten i de dicentriske kromosomer er blevet undersøgt ved brug af antistoffer rettede mod centromerproteiner kombineret med elektronmikroskopiske analyser af de enkelte kromosomer i seriesnittede metafaseceller. Det har vist sig, at det ene dicentriske kromosom, en translokation mellem kromosomerne 5 og 13, kan aktivere begge sine centromerer samtidigt: de 2 centromerer reagerer lige stærkt med anticentromerantistoffet og begge centromerer udvikler kinetochorer, som er tilhæftningsstedet for mikrotubuli. Der er en sammenhæng mellem aktiviteten af et centromer og antigeniciteten overfor antistoffet, og vi er i gang med at karakterisere de aktive og inaktive centromerer ved hjælp af elektronmikroskopiske immunofarvninger.

Når man analyserer cellelinier med 5;13 translokationer, optræder denne enten monocentrisk eller dicentrisk. Herom er der 2 hypoteser: 1) Når en celle på et tidligt tidspunkt har bestemt, om det pågældende kromosom skal være mono- eller dicentrisk, vil kromosomet herefter optræde i denne konfiguration ved alle følgende delinger. Andre celler kan så bestemme sig for noget andet, og organismen vil bestå af kloner, der hver for sig »avler rent« med hensyn til centromeraktivitet. Herooverfor står en teori om, 2) at en celle i hver eneste deling påny beslutter, hvor mange centromerer, evt. hvilket centromer, det pågældende kromosom skal bruge. Da de lysmikroskopiske undersøgelser viser, at 5;13 translokationen har en ca. 50:50 chance for de 2 konfigurationer, skulle det være muligt at skelne mellem de 2 teorier ved at klonere cellelinien. Projektet udføres i samarbejde med L. Hasholt (A. Wandall).

1.2 Cri du chat syndromet

Halvdelen af de her i landet diagnosticerede godt 50 cri du chat personer i alderen 1-52 år er blevet klinisk efterundersøgt, og der er foretaget en revurdering af de cytogenetiske forhold med analyse af profasekromosomer. Desuden er der gennemført DNA-analyser med 10 polymorfe prober i 20 af de indsamlede komplette familier. Endeligt er der – i samarbejde med professor John J. Wasmuth, University of California, Irvine – påbegyndt etablering af somatiske cellehybrider, som

kun indeholder det ene af de to humane kromosomer nr. 5, nemlig det abnorme (det deleterede). Hertil anvendes en speciel Chinese hamster cellelinie: UCW56, der er karakteriseret ved at den kun kan overleve ved 39°C, såfremt den indeholder det humane kromosom 5; dette skyldes en mutation i LARS-genet, som gør cellelinien termolabil, et forhold som modvirkes af et gen lokaliseret på kromosom 5's lange arm. Ved isole- ring af DNA fra cellekloner, der kun indeholder det deleterede kromosom vil det på længere sigt være muligt, at bidrage til kortlægningen af godt 100 ikke-poly- morfe DNA-prober, idet man herved direkte kan afgøre, om en probe er til stede eller ej, hvorved man und- går at skulle bedømme resultaternes kvalitet.

De foreløbige, klinisk-cytogenetiske resultater tyder afgjort på, at tab af forskellige områder på kromosom 5's korte arm kan have forskellig indflydelse på det kliniske billede og især graden af mental retardering. Det kritiske område, hvor tab altid medfører typiske symptomer på cri du chat syndromet, er lokaliseret til området 5p15.31, der er beliggende i den yderste 1/5 af kromosom 5's korte arm; tab af materiale distalt herfor – mod kromosomets spids – giver kun moderat mental retardering og fravær af den typiske, katte- grådslignende stemme, mens tab af størstedelen af det store centrale område (5p14) slet ikke har fænotypisk effekt.

DNA undersøgelserne har vist, at i 9 ud af 10 familier er det deleterede kromosom opstået ved en sæd- cellemutation, men en nærmere vurdering af denne iøjnefaldende skæve fordeling afventer yderligere re- sultater. I et tilfælde har det været nødvendigt, at re- videre den tidligere cytogenetiske tolkning, idet DNA-analyserne klart viser, at der udover tab af ma- teriale fra kromosom 5's korte arm kan påvises ekstra materiale, der hidrører fra et endnu ikke identificeret kromosom; denne revision giver til fulde forklaringen på netop denne persons svære misdannelser og udtal- te mentale retardering (Li Shen, Huan-ming Yang, E. Niebuhr).

1.3 Cytogenetiske og biokemiske undersøgelser af to store familier med anomalier på kromosom nr. 6

Indsamlingen af materiale og oplysninger fra to store familier med henholdsvis en 2/6 translokation og en inversion af kromosom 6 er fortsat. I translokationsfa- milien er der i en gren, hvor 2/6 translokationen tidli- gere er påvist, nu også diagnosticeret en anden trans- lokation mellem den korte arm af kromosom 1 og den lange arm af kromosom 3. Det vides endnu ikke, om denne nye translokationstype er familiær; det er imid- lertid vigtigt at få dette afklaret, fordi det har betyd- ning for vurderingen af risikoen for at der fødes syge børn. Stamtavlen over translokationsfamilien er ble- vet revideret og ajourført af Heedin Thomsen (E. Niebuhr, H. Eiberg, K. Fenger).

2. Kortlægning af markører og komplekse normalegen-skaber

Kortlægningen af menneskets arvestof er en central humangenetisk forskningsopgave. Herved forstås, at man lokaliserer genetiske systemer til bestemte kromosomer og bestemmer systemernes afstande inden for kromosomerne. Opdagelsen af talrige nye genetiske systemer har givet nye muligheder for kortlægningen ved de klassiske metoder, dvs. ved familie- og slægtsundersøgelser, hvor det størst mulige antal systemer tages i betragtning inden for de samme familier.

2.1 Familieprojektet

På Arvebiologisk Institut er indsamlet blodprøver etc. fra ca. 1000 familier og dette materiale er lagret i flydende kvælstof. Både ved sin størrelse og ved sin art (kerneholdige celler) repræsenterer vort materiale i dag et unikt grundlag for det genetiske kortlægningsarbejde. De andre materialer som forefindes forskellige steder i verden er dels mindre omfattende, dels mindre permanente (mindre effektiv konservering end i nitrogen). Vort materiale er også særdeles vel undersøgt, nemlig for omkring 74 forskellige genetiske systemer. Dette betyder, at enhver videre undersøgelse har overordentlig gode muligheder for at give positive resultater (idag ca. 70 %): Når et nyt genetisk system opdages (Hvilket har sket flere gange om året, og i øget takt), kan det nye system ved hjælp af vor nu gennemtestede familiebank relativt hurtigt sættes i relation til alle de tidligere undersøgte systemer. Derved muliggøres den tilsigtede tilordning af det nye system til et bestemt kromosom og den nærmere bestemmelse af systemets position indenfor kromosomet.

I de senere år er det således lykkedes os, at udrede endnu seks genetiske koblingsrelationer: Serum fucosidase, plasminogen, alfa-2HS glycoprotein, faktor 13A, S-adenocylhomocysteine hydrolase og transcobalamin 2. Desuden har vi påvist en kobling mellem locus for sygdommen cystisk fibrose og det i vort familiemateriale tidligere analyserede system paraoxonase (PON); hvilket hurtigt, i samarbejde med forskellige internationale grupper, førte til lokalisation af det genetiske system for samme sygdom til kromosom nr. 7; dermed er der åbnet mulighed for forebyggelse af cystisk fibrose.

Inden for de sidste år har vi isoleret DNA fra de 25 største familier i materialet, således at også RFLP systemer kan undersøges.

I det forløbne år er typning af serumproteinerne APOA4, APOH og CIR samt spytsystemet RS foretaget. Udfra typeresultaterne er det bevist, at CHE2 og DNA polymorfien CRYG er tæt kobled og kan kortlægges til kromosom 2 i bånd 2q33-q35. Der er endvidere analyseret DNA udfra permanente cellelinier fra nedfrosne lagrede lymfocytter. I alt er celler fra 25 fa-

milier transformeret (H. Eiberg, L. Staub Nielsen, M. L. Bisgaard, N. Møller, J. Mohr).

2.2 Optimering af in situ hybridisering til humane kromosomer

I analogi med in situ hybridisering til filtre kan man foretage in situ hybridisering til fikserede kromosomer i et cytologisk præparat. For at kunne lokalisere det eller de områder på kromosomerne, der er komplementært til en given probe (et stykke DNA eller RNA) er det nødvendigt først at åbne DNA dobbelt strengene på kromosomerne på tilstrækkeligt store områder. Denne proces betegnes denaturering. Der er beskrevet adskillige teknikker til denatureringsforløbet, ligesom der er mange varianter af hybridiseringsprocedurerne. Dette er udtryk for, at teknikken ikke er afklaret.

Vanskelighederne med at praktisere teknikken afspejles i, at for såvel ét- som flergens områder på kromosomerne er de bedst publicerede resultater for den specifikke hybridisering på 25-31 %.

I de foreliggende optimeringsforsøg er der anvendt en ribosomal RNA probe, fordi der bl.a. hos mennesker er mange (3-400) gener, der koder for denne RNA type, og fordi generens placering er velkendt. Generne for det ribosomale 18S, 5.8S og 28S RNA er lokaliseret til karakteristiske områder på kromosomerne no 13, 14, 15, 21 og 22. Disse gener er således velegnet som model i forsøg, hvor man ved hjælp af en ribosomal RNA probe vil undersøge de bedst egnede reaktionsbetingelser til in situ hybridisering.

Til de forsøg, der har ført til de optimerede betingelser, er der anvendt en radioaktivt mærket probe på 1.5 kb. Fra et DNA stykke på 6.6 kb er der enzymatisk skåret et stykke ud på 1.5 kb, som indeholder størstedelen af generne for 28 S ribosomalt RNA. Dette stykke er opformeret og anvendt som skabelon for syntesen af den tilsvarende RNA streng (transskription) på 1.5 kb, der er radioaktivt mærket ved indbygning af et tritieret nukleotid (³H-UTP).

Kromosompræparater er blevet behandlet med to forskellige denatureringsteknikker ved henholdsvis pH 12.5 og 7.0. Endvidere er forskellige procedurer, der er anbefalet til hybridiseringsforløbet, undersøgt. Andre faktorer, der er undersøgt, er saltkoncentrationen, pH og temperatur ved forløbet af de væsentligste reaktioner, ligesom procedurer til inaktivering af kromosomernes proteiner er undersøgt.

De detaljerede omstændigheder for in situ hybridiseringen er beskrevet med henblik på publikation. De viser, at det har været muligt, at forenkle arbejdsgangen betydeligt såvel teknisk som økonomisk sammenlignet med de anbefalede teknikker. I de foreliggende forsøg fandt vi, at den mærkede ribosomale probe i 40-60 % af tilfældene specifikt var hybridiseret til de forventede kromosomområder. En af årsagerne til de opnåede optimerede resultater kan være, at RNA prober – sammenlignet med de anvendte DNA prober (nick-

translateret) – har en veldefineret længde og en høj specifik aktivitet. De nævnte arbejder udføres i samarbejde med lektor, dr.phil Sune Frederiksen, cand.sci.ent. Pernille Dissing Sørensen og stud.med. Henrik Simonsen Biokemisk Institut B (Bodil Lomholt).

2.3 Kortlægning af X-kromosomets lange arm

Med udgangspunkt i fire oprindelige familier med tab af varierende mængde materiale fra den midterste del af X-kromosomets lange arm (Xq21-Xq24) er der – baseret på DNA- og kromosomanalyser – foretaget en opdeling af området i 7 cytogenetisk set veldefinerede subregioner. Anvendelse af dette deletionspanel, der er udvidet med 2 nye familier, har medvirket til en subregional placering af 22 DNA-prober samt, ved sammenligning med andres resultater, at give en tentativ fysisk rækkefølge af 38 loci på X-kromosomets lange arm (Huan-ming Yang, Li Shen, E. Niebuhr).

3. Koblingsanalyser samt epidemiologiske, molekylærbiologiske, biokemiske og immunologiske studier af arvelige sygdomme

Fra helt overvejende at have omfattet klinisk-epidemiologiske studier, dvs. undersøgelser over de enkelte sygdommes udbredelse og natur, er dette område, i takt med udviklingen af analysemetoder, gennem årene blevet udvidet til at omfatte også biokemiske, immunologiske og molekylærbiologiske undersøgelser af udvalgte sygdomme. Hertil kommer koblingsanalyser til fastlæggelse af sygdomsanlæggenes beliggenhed i kromosomerne, samt til belysning af genetisk heterogenitet, d.v.s. en eventuelle variation i det genetiske grundlag for de enkelte sygdomme.

3.1 Hæmofili

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 undersøgelser indlemmes nu i registret. Der er udviklet et program for automatisk opsætning af stamtræer med indskrevne resultater på basis af CPR numre. Der er udgivet en oversigt »Hæmofili i Danmark« til »monitering« af hæmofilens og konduktørers forekomst og til støtte ved det genetiske forebyggelsesarbejde (E. Niebuhr, J. Mohr).

3.2 Polycystisk nyresygdom

Autosomalt dominant nedarvet polycystisk nyresygdom (ADPKD; Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease), også kaldet Cystenyrer, er en af de hyppigste af de simpelt arveligt betingede sygdomme. Det anslås, at den forekommer hos 1 ud af hver 1.000-1.250 danskere.

Sygdommen, der er kendetegnet ved en omdannelse

af nyrevævet til væskefyldte blærer, giver sig sædvanligvis først til kende i 35-45 års alderen; men tidspunktet for optræden af de første symptomer varierer lige fra sidst i fostertilstanden til op i 60-70 års alderen. Sygdommens udviklingshastighed varierer ligeledes; men den fører i løbet af en årrække til nedsættelse og senere ophør af nyrefunktionen, så dialysebehandling og eventuelt nyretransplantation bliver nødvendig. Hver tiende af dem, der får foretaget nyretransplantation i Danmark, får det p.g.a. ADPKD.

Tidligere benævntes sygdommen den voksne form for Cystenyrer (Adult polycystic kidney disease); men denne betegnelse anbefales nu erstattet af ADPKD. Arvegang er et bedre inddelingskriterium end klinisk debutalder.

Efter opdagelsen i 1985 (Reeders og medarbejdere i Oxford og Leiden) af tæt kobling mellem sygdomsanlægget og DNA-markører på den korte arm af kromosom nr. 16, er en tidlig påvisning af sygdomsanlæggets tilstedeværelse eller fravær hos risikoindivider, herunder fostre, i de sygdomsramte familier blevet mulig. Danske familier, hvori sygdommen forekommer, kan derfor tilbydes denne undersøgelse, efter en nærmere kortlægning af familien.

På initiativ af Dr. Martijn H. Breuning, Leiden, søges der nu etableret et nærmere samarbejde inden for EF mellem de institutter og laboratorier, der foretager DNA-markøranalyser af familier med ADPKD. Der er indledt bilaterale samarbejder med Dr. Paul Landais, Paris, og Dr. Wang Run, Nanjing, om sådanne analyser.

Under kortlægningen af danske familier med denne sygdom har det vist sig, at sygdomsanlægget i en af de større danske slægter nedarves uafhængigt af de ovenfor nævnte DNA-markører på den korte arm af kromosom nr. 16. Det betyder, at sygdomsanlægget er beliggende andetsteds, mest sandsynligt på et andet kromosom. Dette fund kommer samtidig med lignende iagttagelser hos et antal udenlandske familier, og det anses derfor for givet, at der er tale om genetisk heterogenitet af ADPKD, altså at sygdomsanlæg med forskellig beliggenhed kan give samme umiddelbare sygdomsbillede. Der er nu taget initiativ (Dr. Stephen T. Reeders, Yale University) til et internationalt samarbejde om kortlægningen af de(t) nye arveanlæg for ADPKD.

Den hyppige forekomst af sygdommen, og dens ofte alvorlige og behandlingskrævende forløb, indebærer store menneskelige og samfundsøkonomiske omkostninger. Muligheden for at kunne forebygge nye tilfælde af ADPKD i de sygdomsramte familier, ved tidlig DNA-analyse og selektiv abort i risikograviditeter, rejser en række spørgsmål om samfundets investering i en sådan service, og om de etiske og menneskelige aspekter, herunder om de pågældende familiers ønsker om, og krav på, adgang til denne. For at belyse dette problemkompleks, som i princippet er fælles for et

stort og voksende antal arvelige sygdomme, for hvilke tidlige diagnostiske (prædiktive) analyser er mulige, er indledt et samarbejde med Gavin H. Mooney, adjungeret professor i sundhedsøkonomi ved Institut for social Medicin, og overlæge, dr.med. Ole Zeuthen Dalgaard, Rigshospitalet, om cost-benefit analyse af genetisk-diagnostiske undersøgelser med udgangspunkt i autosomal dominant polycystisk nyresygdom (S. Nørby).

3.3 Von Hippel-Lindaus sygdom

Von Hippel-Lindaus sygdom er en autosomt dominant nedarvet lidelse, som er karakteriseret ved svulst- og/eller cystedannelser i forskellige organer, især net-hinden, lillehjernen og nyrerne.

Arveanlægget er for nylig, af Dr. Bernd Seizinger og medarbejdere, Harvard Medical School, blevet lokaliseret til den korte arm af kromosom nr. 3. Dermed er der åbnet mulighed for diagnostiske (prædiktive) DNA-markøranalyser i de sygdomsramte familier, og der er taget initiativ til et samarbejde om analyse af danske familier med denne sygdom.

Det er samtidigt blevet sandsynliggjort, at von Hippel-Lindaus sygdom hører til den gruppe af arvelige svulstsygdomme, der udviser dominant arvegang, men hvor sygdomsanlægget funktionelt er recessivt. Det betyder, at de sygdomsramte individer er bærere af (heterozygote for) sygdomsanlægget, som enten er nedarvet fra en af forældrene eller opstået ved nymutation, sekundær beskadigelse af det tilsvarende normale arveanlæg i en af legemscellerne (somatisk mutation) foranlediger en omdannelse til en svulstdannende celle, hvorved sygdommen kommer til udtryk.

Kortlægning og udredning af danske familier, hvori sygdommen forekommer, er fortsat. Der er i forbindelse hermed indledt et samarbejde med cand. stat. Bendix Carstensen og læge Per Sprøgel, Cancerregisteret. Endvidere er der i samarbejde med lektor, cand. scient. Peter Hjorth, Institut for molekylær Biologi og Plantefysiologi, Aarhus Universitet, og overlæge dr. med. Bent Pedersen, Afdelingen for Cytogenetik, Kræftens Bekæmpelse i Aarhus, indledt et projekt vedrørende kortlægning af den somatiske mutations natur, ved hjælp af sammenlignende DNA- og kromosomanalyse af svulstceller og normale legemsceller (hvide blodlegemer) fra patienter med von Hippel-Lindaus sygdom (A. Møller Jensen, S. Nørby).

3.4 Fabry's sygdom

Fabry's sygdom er en arvelig stofskifteanomalie, der tilhører gruppen af lysosomale enzymmangelsygdomme. I lysosomerne foregår normalt nedbrydning af en lang række makromolekyler. Disse processer katalyseres af hydrolaser, som fungerer optimalt ved lysosomernes sure pH. Mangel på et af disse enzymer, α -galaktosidase A (α -galA), er årsagen til Fabry's sygdom. Genet, der koder for α -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 tæt pakket 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 der nylig er beskrevet isolering og kloning af fuld længde-cDNA (»full-length« cDNA) for α -galA. Dette vil kunne anvendes til fremstilling af enzymet i stor skala, og har accentueret behovet for in vitro undersøgelser til løsningen af en række resterende spørgsmål angående betingelserne for enzymets optagelse og effekt i »mål«-vævene. Vi har gennem længere tid studeret Fabry's sygdom in vitro, specielt med henblik på enzymkorrektion, og et disputatsarbejde, der bygger på en serie publikationer inden for dette emne er indleveret til bedømmelse (L.H.).

Vi har tidligere fundet, at oprenset α -galA optaget i Fabry fibroblasterne via mannose 6-fosfat (man 6-P) receptoren havde en effekt på lysosomernes morfologi. Ved at ændre på sammensætningen af det enzym-supplerede medium og ved at forlænge inkubationstiden har vi nu elektronmikroskopisk kunnet iagttage en yderligere effekt, idet det ophobede lamelmateriales struktur synes at gå i opløsning. Undersøgelserne af dyrkede karendotelceller (HUVE celler) er fortsat på grund af denne celletypes kliniske relevans. Vore immunofluorescensundersøgelser af man 6-P receptoren tyder på, at denne, om overhovedet, kun findes i ringe antal på HUVE cellernes overflade. Det er dog muligt, at enzymet kan optages via andre markørsystemer eller ved passiv transport. Vi har således ved en meget cellekrævende metode målt en øget aktivitet i denne celletype efter inkubation i enzym-suppleret medium. For at fortsætte disse studier er det imidlertid nødvendigt at anvende langt mere følsomme metoder. Vi er nu i besiddelse af et antistof, som angives at være specifikt rettet mod placenta α -galA, og som skulle muliggøre, at endocytose og intracellulær transport af enzymet kan følges lysmikroskopisk ved immunologiske farvemetoder og eventuelt også elektronmikroskopisk.

Forskellige gendefekter kan være årsag til Fabry's sygdom. Det vil derfor være af betydning for en generel vurdering af mulighederne for enzymkorrektion at undersøge patienter som i klinisk, biokemisk og genetisk henseende er atypiske. Vi har i det forløbne år fået kendskab til nye familier, hvor sygdommen optræder mere sporadisk, og som ikke umiddelbart kan relateres til de hidtil undersøgte slægter. Vi er i gang med at undersøge disse patienter klinisk, biokemisk og elektronmikroskopisk for om muligt at finde varianter,

hvis celler derefter vil kunne indgå i enzymterapi-forsøg.

Ud fra isolerede lymfocytter er der ved hjælp af interleukin-2, etableret T-celle linier fra nogle af disse patienter og deres slægtninge med henblik på opformering af cellerne og anvendelse til DNA-analyse (L. Hasholt, A. Wandall, S.A. Sørensen).

3.5 *Familier cancerpolypose*

Der er indsamlet et omfattende materiale af blodprøver fra patienter og raske i danske slægter med familær cancerpolypose. Disse slægter er, med klinisk sigte, tidligere undersøgt af dr. Steffen Bülow. Hensigten var at opdage sygdomsgenets kromosomtilhørighed 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, Imperial 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 eventuelt genetisk heterogenitet), dels at i samarbejde med de udenlandske grupper komme nærmere, og efterhånden helt frem til, genet. Et centralt formål er at skabe bedre muligheder for forebyggelse. I det forløbne år er yderligere materiale indsamlet i samarbejde med dr. S. Bülow og familierne er testet for flere RFLP systemer (M. L. Bisgaard, H. Eiberg, J. Mohr).

3.6 *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 (L. Staub Nielsen, H. Eiberg, J. Mohr).

3.7 *Recidiverende herpes*

I samarbejde med Susanne Kroon, dermatovenerologisk afdeling A, Bispebjerg Hospital er foreløbig 38 danske patienter med denne sygdom HLA-typebestemt. HLA-DR7 fandtes forøget, i lighed med hvad der er fundet ved en lignende undersøgelse i USA. Undersøgelserne vil blive udvidet, idet vævstyperne muligvis har association til denne sygdoms udvikling (L. Staub Nielsen, H. Eiberg).

3.8 *Juvenil diabetes mellitus*

Fra vor familiebank (oprettet af H. Eiberg og J. Mohr) er udvalgt raske unge mænd med særlige HLA-DR vævstyper. Frisk tappet blod fra disse personer benyttes i et projekt, der udføres af læge Jens Mølvig på Niels Steensens Hospital. Dette arbejde koncentrerer sig om forholdene omkring nylig opstået sukkersyge

hos unge, idet man sammenligner produktionen af interleukin-1 beta og tumour necrosis factor hos patienterne og hos raske unge mænd med udvalgte HLA-DR vævstyp kombinationer (L. Staub Nielsen).

3.9 Samarbejdet med dr. N. Milman (Amtssygehuset i Gentofte) og dr. N. Graudal (Bispebjerg Hospital) vedrørende primær haemochromatose, der giver et abnormt jernstofs kifte, er fortsat. I en nu afsluttet undersøgelse er der lavet vævstypebestemmelser (HLA-analyser) og statistiske beregninger på de biokemiske målinger, som N. Milman har foretaget på medlemmer af en færøsk og fire danske familier, hvori sygdommen forekommer. Sygdommen er en af de hyppigste, som nedarves autosomalt recessivt. Sygdomsgenet er tæt koblet til HLA-regionen på kromosom 6, og dette forhold kan udnyttes i en udredning af den genetiske status for personerne i en sygdomsramt familie. Og derved kan en behandling eventuelt iværksættes allerede på et tidspunkt, hvor der endnu ikke har vist sig symptomer hos en disponeret (L. Staub Nielsen, K. Fenger, H. Eiberg).

3.10 *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. DNA prober i nærheden af anomalien er ved at blive indkøbt (H. Eiberg, L. Staub Nielsen, J. Mohr).

3.11 *Kortlægning af sygdommen Groenouw's corneale granulære dystrofi*

I en stor slægt med denne sygdom er familiesammenhængene undersøgt og alle blodprøver er indsamlet. Der er nu undersøgt for 30 forskellige markørsystemer med hensyn til en senere koblingsundersøgelse og kromosom bestemmelse af sygdommen. Undersøgelsen er i samarbejde med læge Hans Ulrik Møller fra Århus Universitet (H. Eiberg).

3.12 *Kortlægning af sygdommen juvenil cataract*

I en stor slægt med denne sygdom er familiesammenhængene undersøgt og blodprøverne indsamlet. Blodprøverne er undersøgt for 14 markørsystemer og koblingsundersøgelser har vist at sygdommen sidder på kromosom 16 i båndet q22 i nærheden af haptoglobin systemet. DNA analyser ved hjælp af RFLP systemer er startet, så en præcis orientering af sygdomsgenet og flere markører kan afklares. Undersøgelsen er i samarbejde med lægerne Else Mærner og Thomas Rosenberg fra Statens Øjenklinik (H. Eiberg).

3.13 Kortlægning af sygdommen Marfan syndrom

I samarbejde med flere europæiske grupper Pope and De Groote (Middlesex), Oorthuys (Holland) and Keston (Edinburgh) forsøges at finde hvor genet for Marfans syndrom ligger. Her på instituttet undersøges protein-polymorfier fra alle indsamlede slægter, medens de andre grupper undersøger for RFLP polymorfier (H. Eiberg).

4. 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 dominante arveanlæg og er endvidere karakteriserede ved, at de starter i den sene barnealder eller hos voksne, hvilket blandt andet indebærer, at sygdommene 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 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 sygdoms anlæg 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.

4.1 Huntingtons chorea

Dette er en af de alvorligste sygdomme, der følger en simpel dominant arvegang. Den giver oftest først symptomer omkring 35-40 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 risikoindivider, dvs. mulige anlægshævere, hvoraf nogle eventuelt vil være interesseret i fosterundersøgelse med henblik på at undgå, at anlægget overføres til kommende generationer. Der er foretaget bestemmelse af hyppigheden af genmarkører i en uselekeret population af bloddonorer.

Endvidere er der foretaget markørbestemmelser på en række familier, hvor chorea Huntington forekommer. Sammen med neurologisk afdeling på Rigshospitalet (Steen Hasselbalch) har vi afsluttet en undersøgelse over blodgennemstrømningen i hjernen hos pati-

enter med Huntingtons chorea (S. A. Sørensen, K. Fenger).

4.2 Neurofibromatose

Denne sygdom er en af de hyppigste enkeltgensygdomme der forekommer med en hyppighed på ca. 1 per 3000 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 perifere type er nyligt blevet lokaliseret til kromosom 17, mens anlægget for den centrale er blevet placeret på kromosom 22. DNA fra personer tilhørende familier med neurofibromatose er blevet indsamlet og analyseret. Endvidere er der, i samarbejde med N. Tommerup, J. F. Kennedy Institutet, foretaget cytogenetiske undersøgelser på patienter med neurofibromatose, hvor der er fundet en deletion på kromosom 17 (L. Bachmann Andersen, K. Fenger, S. A. Sørensen).

4.3 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 undersøgt flere store familier med henblik på, at lokalisere generne for de autosomal dominante tilfælde, der ikke skyldes et gen på kromosom 1 (S. A. Sørensen, H. Eiberg, K. Fenger).

4.4 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.

En tidligere undersøgt familie er sammen med L. reservelæge Susanne Gydesen, Hillerød Sygehus blevet genundersøgt m.h.p., om der er opstået ændringer i hjernens blodgennemstrømning hos hidtidige raske individer. Celler fra denne slægt er blevet indsamlet og immortaliseret. Der er indledt et samarbejde med neurologisk afdeling, Rigshospitalet om undersøgelser af yderligere familier med præsenil demens (S. A. Sørensen, L. Hasholt).

4.5 *Dystrophia Myotonica*

Denne sygdom blev kortlagt til kromosom 19 af os og er en alvorlig dominant sygdom. De første symptomer kommer fra (10)-20-30 års alderen og forstærkes derefter og kan føre til 100 % invaliditet. Der er oprettet en DNA-familiebank for denne sygdom, bestående af 30 slægter i årene fra 1972 til idag. Prænatal diagnose foretages ved hjælp af RFLP systemer for denne sygdom (H. Eiberg, J. Mohr).

5. *Statistik og databehandling*

I de fleste lægevidenskabelige fag indgår statistiske overvejelser. Disse kan dels bestå i anvendelse af kendte, mere eller mindre avancerede teknikker og dels kræve udvikling af nye teorier og metoder. Inden for den moderne medicinske statistik kan det specielt nævnes, at beslutningsteori er et vigtigt grundlag for en læges diagnostiske og terapeutiske beslutninger samt for planlægning og tolkning af forsøg med nye lægemidler eller diagnostiske indgreb.

5.1 *Medicinsk beslutningsanalyse*

Studiet af formaliserede metoder til medicinsk diagnose og behandlingsvalg videreføres, dels på det teoretiske plan, dels med indsamling af data om det kliniske problem, som akut gulsot frembyder. Der henvises i øvrigt til en udførligere omtale i Årbog 1987.

Gulsotprojektet (COMIK) har kørt siden 1976 på Hvidovre Hospital (E. Juhl m.fl.), og gruppens forslag til diagnostiske strategier ved akut gulsot er fortsat under afprøvning flere steder (samarbejde med J. D. F. Habbema, R. Segaar, (Rotterdam), S. Lavelle (Galway), R. Boom (Mexico City)). Et udvidet projekt i EF-regie, med indsamling af data for ca. 10.000 patienter, løber frem til 1991. Samtidig forsøger vi at udvide vore forslag til diagnostiske regler ved at inddrage flere undersøgelsesmetoder: et materiale om ultralydsundersøgelser er under bearbejdning.

I samarbejde med J. Damgaard Andersen (Datalogisk Institut) forsøger vi 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. Vi har især tænkt på at tillempen den af Spiegelhalter (Cambridge) og Lauritzen (Aalborg) foreslåede programmeringsteknik, der tillader korrekt propagation af sandsynligheder over et kompliceret felt af kliniske fund og diagnostiske hypoteser, en teknik, som ved sin fremlæggelse i januar 1988 høstede megen anerkendelse, og som vi ved denne lejlighed kommenterede.

Vort teoretiske 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 1989 vil barsle med en oversigt og rekommandation. Arbejdet i gruppen illustreredes ved en poster ved MIE88 (Medical Informatics Europe), Oslo, August 1988.

Studiet af formaliseret diagnose og terapivalg foregår i samarbejde med adskillige udenlandske grupper: J. D. F. Habbema (Rotterdam), P. Glasziou (Sydney) m.fl., ligesom der trækkes på indenlandske kræfter, f.eks. G. Mooney (Institut for social Medicin), E. Rønby Pedersen (Datalogi og Systemvidenskab, Handelshøjskolen) (J. Hilden).

5.2 *Kliniske forsøg*

Delvis i forlængelse af tidligere års beskæftigelse med de etiske og beslutningsanalytiske aspekter ved udformningen af kliniske afprøvninger af behandlingsmetoder har J. Hilden fungeret som diskussionsdeltager ved en session om dynamiske aspekter af kliniske forsøg (XIV Biometrical Conference) og dele af disse overvejelser er under præcisere udarbejdelse. Ligeledes er der planlagt et samarbejde med P. Rossel (Medicinsk videnskabsteori) om de etiske problemer ved brystbevarende canceroperationer – og om de berørte parter holdninger og handlemåder i denne meget omtalte sag. Endelig er en beslutningsanalytisk forkert type forsøgsplan, offentliggjort af R. Sylvestre (Bruxelles), blevet sat under kritik (J. Hilden).

5.3 *Fødselskomplikationer*

Kirsten Holst (Rigshospitalet) er i færd med at færdiggøre analysen af et materiale af godt 4000 fødsler med henblik på risikofaktorer for barnedød eller handicap, med statistisk bistand fra I. Henningsen (Institut for matematisk Statistik): Vi har bidraget til struktureringen af præsentationen af de meget omfattende analyser (J. Hilden).

5.4 *Statistiske og strategiske overvejelser i miljømedicinen*

Til brug ved instituttets jubilæumssymposium er udarbejdet en oversigt over de vanskeligheder, der f.eks. møder den, der vil påvise, at en fabrik udgør en sundhedsfare. Nogle af problemerne er af forsknings-sociologisk art (det er utaknemmeligt at forske i det kontroversielle). Andre har mere eller mindre karakter af statistiske paradokser (J. Hilden).

5.5 *H. H. Ussing's flux-ratio lov*

Det er vist, at en af Ussing beskrevet relation mellem visse af de størrelser, man kan observere ved membrantransportforsøg, er gyldig under overraskende generelle betingelser (samarbejde med L. Bass m.fl., 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 transportforsøg, i

kombination med resultater af f.eks. cellekemiske og elektromikroskopiske undersøgelser. Arbejdet afventer færdiggørelse (J. Hilden).

5.6 Fejlkilder ved brugen af 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 opgørelsesdag, at betragte som censurerede fra da 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 tilstødt dem noget? Det er ukorrekt, men ikke ualmindeligt, at anse dem for censurerede fra sidste kontakt at regne (J. Hilden).

5.7 Kortlægning af spontane aborter i Danmark

Til brug i et projekt om dette emne (J. Modvig, L. Schmidt) er beskrevet statistiske metoder, der korrigerer for den varierende brug af abortus provocatus i de forskellige kommuner (J. Hilden).

5.8 Computerprogrammet PEDIGREE-PLOT

Vi arbejder fortsat med at forbedre vores computerprogram til tegning af stamtavler over familier med arvelige sygdomme. I år har vi konstrueret en del nye symboler til markering af individernes genetiske status; der er brug for mange forskellige symboler, f.eks. hvis der i en familie er tale om angivelse af HLA-vævstypbestemmelse. En variant af programmet er anvendt til tegning af en 9-generationer stor familie (970 individer), hvori øjenssygdommen Marner's cataract forekommer (K. Fenger, S. A. Sørensen).

6. Den udadrettede virksomhed

6.1 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.

6.2 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 og andre forskere i forbindelse med deres projekter (J. Hilden, K. Fenger).

Redaktionshverv:

J. Mohr har redigeret tidsskriftet *Clinical Genetics* og S. A. Sørensen er redaktør ved tidsskriftet *Neurofibromatosis*.

Instituttets 50 års jubilæum i 1988:

Der blev afholdt et 2 dages symposium: *Impact of Medical Genetics on Public Health*.

Gæster:

P. Glasziou (Sydney) besøgte instituttet maj-juni 1988.

Rejser:

J. Hilden var på forelæsningsrejse til flere vesttyske centre for biostatistik januar 1988 og fremlagde et inviteret diskussionsbidrag ved XIV Biometrical Conference, Namur, juli 1988.

L. Bachmann Andersen har været på 6 måneders studieophold på Institute of Medical Genetics, Cardiff, Wales.

J. Hilden, G. Mooney (Institut for social Medicin), T. Gjørup (Herlev Sygehus) og H. Kelbæk (Rigshospitalet) har forestået program og arrangement ved European Society for Medical Decision Making's 2. konference 1-4 juni 1988.

S. Nørby og E. Niebuhr har undervist ved kurser i medicinsk genetik i Beijing, Kina, udsendt af DANIDA, i perioden 20/4-29/5.

S. Nørby var inviteret gæsteforelæser ved Nanjing Railway Medical College i perioden 1.-6. juni.

Udnævnelser:

S. Nørby er udnævnt som adjungeret professor i medicinsk genetik ved Nanjing Railway Medical College, Kina.

Publikationer:

Andersen, L.B., Sørensen, S.A.: *Diagnosis of von Recklinghausen Neurofibromatosis and the Albright Syndrome. Neurofibromatosis 1*, s. 120-23, Basel 1988.

Eiberg, H., Mohr, J.: Major locus for red hair color linked to MNS blood groups on chromosome 4. *Cytogenet. Cell Genet.* 46, s. 610, London 1987.

-, Bixler, D., Nielsen, L.S., Conneally, P.M., Mohr, J.: Suggestion of linkage of a major locus for non-syndromic orofacial cleft with F13A, and tentative assignment to chromosome 6. *Cytogenet. Cell Genetic.* 46, s. 609, London 1987.

-, Mohr, J.: Linkage between complement factor H (CHF) and blood clotting factor XIII B (F13B). *Cytogenet. Cell Genet.* 46, s. 610, London 1987.

Eiberg, H., Marner, E., Rosenberg, T., Mohr, J.: Marner's cataract (CAM) assigned to chromosome 16: linkage to haptoglobin. *Clinical Genetics* 34, s. 272-75, København 1988.

- Glasziou, P., Hilden, J., Simes, R.J.: Single testing when two tests are available. *Medical Decision Making* Vol. 8, s. 223-24, Philadelphia 1988.
- Hasholt, L., Wandall, A., Sørensen, S.A.: Enzyme replacement in Fabry endothelial cells and fibroblasts: uptake experiments and electron microscopical studies. *Clinical Genetics* Vol. 33, No. 5, s. 360-71, København 1988.
- Hilden, J.: Some tricks and tools for intelligent use of multiple tests. Laboratory data and patient care, P. L. M. Kerkhof, M. P. van Dieijen-Visser (eds), s. 85-92, New York 1988.
- , Mooney, G.: Medical decision making. The challenges involved in the changing face of health care. *Theoretical Surgery* Vol. 3, Nr. 1, s. 29-31, Heidelberg 1988.
- Ingemarsson, S., Fenger, K.: Metacarpophalangeal relations in 21 Danish patients with achondroplasia. *Danish Medical Bulletin* Vol. 35, No. 1, s. 104-07, København 1988.
- Keats, B.J.B., Ward, L.J., Lu, M., Simpson, N.E., Eiberg, H., Tippet, P., Williamson, R., Chamberlain, S.: Linkage studies of Friedreich ataxia by means of blood-group and protein markers. *Amer. Journ. Medical Genetics* 41, s. 627-34, Chicago 1987.
- Larsen, M., Krogsaa, B., Warburg, M., Sørensen, S.A., Lund-Andersen, H.: Carriers of X-linked retinitis pigmentosa. A fluorophotometric determination of the permeability of the blood-retinal barrier. *Ophthalmic Paediatrics and Genetics* 7, s. 21-28, Amsterdam 1986.
- Malchow-Møller, A., Thomsen, C., Hilden, J., Matzen, P., Mindeholm, L., Juhl, E.: A decision tree for early differentiation between obstructive and non-obstructive jaundice. *Scand. J. Gastroenterol.* Vol. 23, s. 391-401, Stockholm 1988.
- Milman, N., Graudal, N., Nielsen, L.S., Fenger, K.: HLA determinants in 70 Danish patients with idiopathic haemochromatosis. *Clinical Genetics* 33, s. 286-92, København 1988.
- Mooney, G., Hilden, J.: Editorial: Medical Decision Making. *Theoretical Surgery* 3 (1), s. 29-31, Marburg 1988.
- Nørby, S.: Genetisk forvirring om hæmokromatose. *Ugeskrift for Læger* 150, s. 2476, København 1988.
- , Et er genkort at forstå.. *Ugeskrift for Læger* 150, s. 1431-33, København 1988.
- , Citatfusk og "genetisk rådgivning". *Ugeskrift for Læger* 150, s. 814-15, København 1988.
- : Når mennesket kommer til kort. *Berlingske Tidende* 13. januar, s. KRONIK, København 1988.
- Rosenberg, T., Niebuhr, E., Yang, H.M., Parving, A., Schwartz, M.: Choroideremia, congenital deafness and mental retardation in a family with an X chromosomal deletion. *Ophthalmic Paediatrics and Genetics* Vol. 8, No. 3, s. 139-43, Holland 1987.
- Schwartz, M., Yang, H.M., Niebuhr, E., Rosenberg, T., Page, D.C.: Deletion mapping of the choroideremia locus (TCD) and flanking polymorphic X chromosomal loci. *Humane Gene Mapping* 9, s. 689, Basel 1988.
- , Yang, H.M., Niebuhr, E., Rosenberg, T., Page, D.C.: Regional localization of polymorphic DNA loci on the proximal long arm of the X chromosome using deletions associated with choroideremia. *Hum. Genetics* 78, s. 156-60, Vesttyskland 1988.
- Segaar, R.W., Wilson, J.H.P., Habbema, J.D.F., Malchow-Møller, A., Hilden, J., Maas, P.J.v.d.: Transferring a diagnostic decision aid for jaundice. *Netherlands Journal of Medicine* Vol. 33, s. 5-15, Holland 1988.
- Shaw, D., Eiberg, H.: Report of the committee for chromosomes 17, 18 and 19. *Cytogenetics and Cell Genetics* 46, s. 242-56, London 1987.
- Sørensen, S.A., Cremers, C.W.R.J., Huizing, E.H., Kimberling, W., Parving, A., Steel, K.: Bidology of sensorineural hearing loss in children. *Int. J. Ped. Otorhinolaryngology* 15, s. 1-15, Holland 1988.
- Sørensen, S.A., Mulvihill, J.J., Nielsen, A.: Long-term follow-up of von Recklinghausen Neurofibromatosis: Survival and Neoplasms. *The Year Book of Cancer* 1987, s. 479-80, Chicago 1987.
- Wandall, A.: Kinetochore development in two stable dicentric chromosomes. *Genome* 30, suppl. 1, s. 236, Canada 1988.
- Yang, H.M., Niebuhr, E., Nørby, S., Lund, T., Schwartz, M.: Subregional localization of anonymous Xq DNA probes by deletion mapping. *Human Gene Mapping* 9, s. 722, Basel 1988.
- , Niebuhr, E., Nørby, S., Rosenberg, T., Schwartz, M.: An X chromosome deletion panel as a tool for subregional assignment of X chromosomal probes and disease loci. *Human Gene Mapping* 9, s. 722, Basel 1988.

Sven Asger Sørensen

Øvrige lægevidenskabelige områder

1. 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 været taget til statistikundervisningen på 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 1988 manglede den endelige beslutning.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 12 (ekskl. gæsteforskere).

Forskningsprofessor: Niels Keiding.

Lektorer: Per Kragh Andersen, Lene Theil Skovgaard.

Adjunkt: Dorte Kronborg.

Forskningsstipendiat under PRF: Merete Jørgensen.

Kandidatstipendiater: Peter Dalgaard, Gert Nielsen.

Projektfinsierede statistikere: Jens Henrik Badsberg, Thomas Bayer, Claus Holst, Kim Knudsen, Birthe Lykke Riegels Thomsen.

Gæsteprofessor: John P. Klein.

TAP: Antal årsværk: 4.

Marc Andersen, Marianne Danielsen, Bettina E. Hansen, Lars Sommer Hansen, Helene Holm, Nanny Holst, Kathe Jensen, Lone Jensen, Susanne Kragkov.

Forskningsvirksomhed:

Statistisk Forskningsenheds forskningsaktiviteter kan groft opdeles i tre grupper: teoretisk-statistisk forskning, metodeudvikling i tilknytning til konkrete anvendt-statistiske projekter og en lang række samarbejdsprojekter om mange forskellige lægevidenskabelige opgaver, idet forskningsenhedens medarbejdere foruden med den teknisk-statistiske indsats normalt indgår integreret i drøftelserne også af de substantielle resultater af undersøgelserne.

Den teoretisk-statistiske forskning har i beretningsåret været koncentreret om statistisk teori for (censurerede) overlevelsesh- og forløbsdata; statistiske modeller for gentagne målinger på samme forsøgsobjekt (»repeated measurements designs«) og vækst; epidemiologisk metodik; statistisk metodik i eksperimentel medicin; statistisk analyse af ordnede kategoriserede variable i forbindelse med vurdering af observatørvariation; og statistisk databehandling.

1. Statistisk teori for (censurerede) overlevelsesh- og forløbsdata

Ved »censurerede« overlevelseshdata 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 overlevelseshstiden. 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 Niels Keiding har sammen med Richard Gill, Amsterdam, videreført undersøgelsen af den statistiske teori for venstretrunkerede observationer på basis af Markovprocesser og tælleprocesser.

1.2 Per Kragh Andersen og Niels Keiding arbejder sammen med Ørnulf Borgan (Universitetet i Oslo) og Richard Gill (Center for Matematik og Datalogi, Amsterdam) med en monografi om statistiske modeller baseret på tælleprocesser. I beretningsåret er en detaljeret matematisk-statistisk teori for censurering, truncering og filtrering publiceret separat i lighed med en række case-studies om kerneudglatning af intensiteter og ikke-parametrisk estimation af overgangssandsynligheder i simple Markovprocesser.

1.3 Endelig har Per Kragh Andersen generaliseret ikke-parametriske metoder til estimation af overgangssandsynlighederne i en Markov proces til den situation, hvor der foreligger regressionsmodeller for de enkelte overgangssintensiteter.

1.4 Gert Nielsen og Per Kragh Andersen har fortsat arbejdet med flerdimensionale modeller for venstretrunkerede overlevelseshdata, herunder modeller, der tillader heterogenitet i den betragtede population (frailty-modeller). Modellerne anvendes indenfor studiet af dødsalderens afhængighed af genetiske og miljømæssige faktorer.

1.5 John P. Klein har gennemført en større simula-

tionsundersøgelse af sædvanlige levetidsanalysemetoder egenskaber i små stikprøver.

1.6 John P. Klein og Niels Keiding har udviklet en generalisering af Marshall og Olkins model for flerdimensionale levetider til at tillade vilkårlig underliggende intensitet og multiplikativ effekt af regressorer på samme måde som Cox-modellen.

1.7 Birthe Lykke Riegels Thomsen har dokumenteret en metode til evaluering af hvorledes en kontinuert målt variabel bør indgå i en Cox-model.

1.8 Birthe Lykke Riegels Thomsen og Per Kragh Andersen har gennemført et simulationsstudie af Cox-modellen for grupperede observationstider og flere afgangsårsager.

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.lign.

2.1 Lene Theil Skovgaard fortsætter sine studier af modeller og analysemetoder for »repeated measurements«, 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.

2.2 I forlængelse af denne problemstilling samarbejder Lene Theil Skovgaard og Claus Holst om at undersøge forskellige modeller for sammenhængen mellem de gentagne observationer. Med rekursive grafiske modeller som inspiration anvendes modeller, hvor det antages, at observationer med en vis afstand i tid er uafhængige givet de mellemliggende observationer. Denne beskrivelse forekommer at være en passende afvejning mellem kravet om en simpel beskrivelse af sammenhængen mellem gentagne observationer og den struktur, der forekommer i praktiske forsøg. En væsentlig del af arbejdet er at udvikle metoder til analyse af modellen, og at afprøve dem på eksempler fra litteraturen og på mere realistiske data fra det medicinske område. I disse analyser sammenlignes konklusionerne med resultater fra andre metoder.

2.3 Merete Jørgensen har arbejdet på estimation i en tosidet variansanalyse med censurerede og manglende observationer ved EM-algoritmen, samt udledning af den approximative varians på estimaterne. Metoden er benyttet til en beskrivelse af udviklingsprofilen hos drenge i puberteten, gennem en indbyrdes placering af begyndelsen i udviklingen af en række pubertetsrelaterede vækstfaktorer, herunder spermarche.

3. *Epidemiologisk metodik*

3.1 Dorte Kronborg har arbejdet med metodologiske aspekter af statistisk analyse af infektionssygdomme. Specielt er anvendelsen af tælleprocesmetoder til estimation af infektionsraten studeret. Metodernes rækkevidde studeres gennem anvendelse på et detaljeret materiale vedrørende mæslingeepidemien på Grønland i 1951.

3.2 Niels Keiding fortsætter arbejdet med at opstille mere detaljerede sammenhænge mellem aldersspecifikke incidenser og prævalenser i forskellige ofte ganske komplicerede stikprøvesituationer. Metoderne anvendes i neuroepidemiologi og – i samarbejde med Klaus Dietz, Tübingen og Piet Groeneboom, Delft – ved estimation af transmissionspotentialet for infektionssygdomme med livsvarig immunitet under forskellige vaccinationsstrategier.

4. *Statistiske metoder i eksperimentel medicin*

Peter Dalgaard har i et konkret eksempel vedrørende fluorofotometri arbejdet med samspillet mellem numeriske metoder til løsning af partielle differentiaalligninger og statistiske fittealgoritmer.

5. *Ordnete kategoriserede data med henblik på studiet af inter- og intraobservatørvariation*

I mange lægevidenskabelige undersøgelser indgår data, som kun kan antage et lille antal forskellige værdier. Disse værdier kan være rent kategoriske, d.v.s. uden yderligere struktur som f.eks. blodtype eller hårfarve, eller de kan have en underliggende ordning som en læges graduering af en patient på en skala med inddelingerne »rask«, »måske syg«, »syg«. Det er typisk for ordnete kategoriserede data, at kategoriseringen af dem er udtryk for et subjektivt skøn hos den person, som foretager gradueringen. Det er derfor af interesse at studere konsistensen af kategoriseringen – både når forskellige observatører foretager gradueringen, og når samme observatør foretager gradueringen flere gange. De traditionelle mål for observervariation har den uheldige egenskab, at de afhænger af populations-sammensætningen, hvilket naturligvis begrænser anvendelsesmulighederne kraftigt.

5.1 Lene Theil Skovgaard arbejder med at definere alternative mål for observervariationen, baseret på la-

tente modeller, hvor der betinges med patientens (kendte eller ukendte) sande tilstand.

6. Statistisk databehandling

6.1 Claus Holst arbejder på at implementere de basale datamanipulationer i et PC-baseret statistiksystem. Formålet er at oparbejde et grundlag, der vil lette udviklingen af nye analysemetoder. Statistiksystemet er programmeret i Turbo Pascal, og det er meningen at kildeteksten skal være tilgængelig. Der er således tale om et helt åbent system. Udviklingen sker i samarbejde med cand.stat. Svend Kreiner (Danmarks pædagogiske Institut).

6.2 Jens Henrik Badsberg har videreført arbejdet med sit program til analyse af store kontingenstabeller.

7. 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.

8. Cellebiologi

Sammenhængen mellem cellekoncentration og cellestørrelse for encellede organismer er analyseret og sammenlignet for forskellige medier. Videre studeres disse organismers bevægelsesmønster (Dorte Kronborg; Per Hellung-Larsen, Biokemisk Institut B).

9. Stereologi

Estimation af størrelsesfordelingen af neurosekretoriske granula fra elektronmikroskopiske optagelser fra vandbelastede, normale og vandberøvede rotter (Niels Keiding; Lars Andersen, Medicinsk-anatomisk Institut C).

10. Klinisk fysiologi

10.1 Hos patienter med akut myokardieinfarkt sammenlignes traditionelle undersøgelsesmetoder med nyere kvantitative metoder, specielt med henblik på vurdering af hjerteinsufficiens (Jens Henrik Badsberg, Gert Nielsen, P. F. Højlund-Carlson, Niels Gadsbøll, KAS Glostrup).

10.2 I et studie af drenges spermarche undersøges afhængigheden mellem forekomst af spermatozoer i på hinanden følgende urinprøver og forekomstens relation til objektive pubertetstegn og alder (Merete Jørgensen; C. Thøger Nielsen, Sundby Hospital).

10.3 Anvendelse af en tidligere udviklet metode til estimation af spermarche har muliggjort en placering af spermarchens indtræden i relation til udviklingen i en række andre fysiologiske vækstparametre (Merete Jørgensen; N. E. Skakkebæk, Hvidovre Hospital).

10.4 I en undersøgelse af den pancreatiske sekretion under stimulering med arginin, sammenlignes utrænede og trænedes personer. Hver person er fulgt i et par timer, og sekretionen er målt med visse mellemrum (repeated measurements) (Claus Holst, Lene Theil Skovgaard; Flemming Dela, Med.fysio. B, Københavns Universitet).

11. Neurofysiologi

11.1 Sekretion af vasopressin fra elektrisk stimulerede neurohypofyser (Lene Theil Skovgaard, Simon Spreckelsen, Med. fysio. C, Københavns Universitet).

11.2 Ændring af energiomsætning og koncentration af arachidonsyre under Cortical Spreading Depression er belyst ved analyse af en serie af eksperimenter i storhjernen hos rotter (Dorte Kronborg; Martin Lauritzen, Rigshospitalet).

11.3 Variationskilder i forbindelse med en undersøgelse af hjerneforandringer hos epileptiske rotter (Lene Theil Skovgaard; Helmer Buchardt Pedersen, Hilerød Centralsygehus).

12. Farmakologi

12.1 På basis af oplysninger om personer, der har forsogt selvmord ved hjælp af paracetamol, undersøges effekten af modgiftsbehandling (Lene Theil Skovgaard; Henrik Poulsen, Farmakologisk Institut, Københavns Universitet).

12.2 I forbindelse med en undersøgelse af dioxinindholdet i modermælk er der foretaget analyser til belysning af fedtprocentens betydning for dioxin-indholdet. På baggrund af disse er forskellige sampling-strategier blevet vurderet (Lene Theil Skovgaard; Birgitte Brinck, Sundhedsstyrelsen).

13. Vækst

13.1 Virkning og evt. bivirkning ved tidligere behandling med væksthormon søges afklaret gennem opfølgning af samtlige tidligere eller aktuelt væksthormonbehandlede patienter i Danmark (Merete Jørgensen; Søren Anker Pedersen, Hvidovre Hospital).

13.2 Udviklingen af relativ vægt hos børn i skolealderen fra fødselsårgangene 1931-1956 studeres fortsat. Desuden undersøges om denne udvikling kan forklare en observeret stigning af prævalensen af ekstremt overvægtige målt ved session i 1960'erne (Thomas Bayer; Thorkild I. A. Sørensen, Hvidovre Hospital).

13.3 En undersøgelse af perinatale determinanter for udvikling af fedme i skolealderen er begyndt (Thomas Bayer; Thorkild I. A. Sørensen, Hvidovre Hospital).

13.4 Ved at kombinere spørgeskemadata med oplysninger fra det danske adoptionsregister, skal der foretages en undersøgelse af den genetiske hhv. den miljømæssige komponent i udviklingen af fedme (Lene Theil Skovgaard; Thorkild I. A. Sørensen, Hvidovre Hospital).

14. Ernæringsforskning

14.1 På basis af kostregistreringer hos børn med kræft er effekten af bl.a. den medicinske behandling på børnenes daglige energiindtag belyst (Marc Andersen, Dorte Kronborg; Kim Fleischer Michaelsen, Hvidovre Hospital).

14.2 Sammenhængen mellem væksten det første leveår, målt ved flere forskellige parametre (vægt, knæhæl længde, længde m.fl.), og ernæringen (bryst/flaskeernæring, kalorieindtag, proteinindtag m.v.) vurderes ud fra et materiale bestående af ca. 90 børn fulgt longitudinelt (Birthe Lykke Riegels Thomsen, Kim Fleischer Michaelsen, Hvidovre Hospital).

15. Anæstesiologi:

15.1 I et permanent samarbejde med nuværende og tidligere medarbejdere ved Anæstesiafdelingen, Københavns Amts Sygehus i Herlev, diskuteres løbende de igangværende forskningsprojekter, ligesom der planlægges nye (Lene Theil Skovgaard; Jørgen Viby Mogensen, KAS Herlev, m.fl.).

15.2 Ved monitorering af patienter, der har fået en intens neuromuskulær blokade efter kontinuert infusion af atracurium, er post tetanic count (PTC) og train-of-four (TOF) blevet relateret til den nødvendige reverterings-tid (Lene Theil Skovgaard; Jens Engbæk, KAS Herlev).

15.3 Et datamateriale vedrørende anæstesisforløb (oplysninger om anæstesimode og evt. komplikationer) for patienter, der har været under mistanke for malign hypertermi, er indsamlet (Lene Theil Skovgaard; Helle Ørding, Helsingør Sygehus).

15.4 Udfra longitudinelle sammenhørende registreringer af mekanisk og elektromyografisk respons under anæstesi, er der opstillet en relation mellem disse, med tilhørende prædiktionsområde (Lene Theil Skovgaard; Jens Engbæk, KAS Glostrup).

15.5 En multicenterundersøgelse vedrørende restkurrariseringen efter anvendelse af forskellige typer af non-depolariserende neuromuskulære blokkere er

gennemført og data er ved at blive klargjort (Lene Theil Skovgaard; Jens Engbæk, KAS Glostrup).

15.6 I tidligere undersøgelser er sammenhængen mellem kolinesteraseaktivitet og tid til opvågningen blevet studeret. Det skal nu undersøges om denne sammenhæng kan udvides til også at omfatte patienter, der er i behandling for astma, og som derfor har en væsentligt nedsat kolinesteraseaktivitet (Lene Theil Skovgaard; Ulla Bang, Odense Sygehus).

15.7 Baseret på recovery index resp. tid til 90 % twitch højde, er effekten af anæstesitpe og prækurrarisering 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).

16. Neuromedicin

16.1 I forbindelse med en undersøgelse af blod flow i hjernen hos patienter med klassisk migræne studeres effekten af Compton stråling på CT-målingerne (Dorte Kronborg; Martin Lauritzen, Rigshospitalet).

16.2 Som del af en større undersøgelse af synsbane-funktionen hos patienter med dissemineret sklerose vurderes et testbatteri til undersøgelse af synsfelter (Dorte Kronborg; Jens Henrik Badsberg; Jette Frederiksen, KAS Gentofte).

16.3 Bedømmelse af prognosen efter akut cerebrovasculært insult ud fra tidlige neurologiske fund og CT-scanning (Dorte Kronborg; Niels Blegvad m.fl., Bispebjerg Hospital).

16.4 Beregning af prævalensen af arvelige ataksier ud fra et incidensstudium (Niels Keiding; Lene Werdelin, Hvidovre Hospital).

16.5 Incidens og prævalens af Myasthenia gravis (Niels Keiding; Finn Somnier, Rigshospitalet).

17. Diabetes

17.1 En undersøgelse af risikofaktors betydning for udvikling af proliferativ diabetisk nefropati er afsluttet (Per Kragh Andersen, Allan Deis; Anne Katrin Sjølie, Odense Sygehus).

17.2 Udfra tidligere beregnede incidenser af persistente proteinuri blandt diabetikere, er der etableret en model for udviklingen af denne tilstand, baseret på den tidsmæssige udvikling i urinalbuminudskillelsen efter diabetesdebut. Data vedrørende denne tidsmæssige udvikling er under behandling (Lene Theil Skovgaard; Torsten Deckert, Knut Borch-Johnsen, Niels Steensens Hospital).

17.3 En opfølgning af »sessionsmaterialet« til vurdering af diabetesincidensen blandt 0-20-årige mænd er gennemført. Analyserne har bekræftet tidligere fundne kalendertidseffekter (Per Kragh Andersen; Anders Green, Odense Sygehus).

17.4 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 blodsukkerniveau sammenlignet med forekomsten blandt en kontrolgruppe bestående af personer uden forhøjet blodsukkerniveau under hensyntagen til andre kendte risikofaktorer. Analysen er afsluttet og resultaterne er under publikation (Birthe Lykke Riegels Thomsen; Else Marie Damsgaard, Odense Universitet).

18. Fysiurgi

18.1 Et større projekt vedrører måling af rygduttræning 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. Adskillige variationskilder er i spil og giver anledning til at opstille en såkaldt »dispersion model« (Lene Theil Skovgaard; Fin Biering-Sørensen, Rigshospitalet).

18.2 I et longitudinelt studium af den dynamiske muskelstyrke hos patienter med reumatoid arthritis er muskelstyrkens afhængighed af sygdommens udviklingsstadium blevet belyst (Thomas Bayer; Bente Danneskiold-Samsøe, Frederiksberg Hospital).

19. 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).

20. Laryngologi

For en række syge stemmer, normale stemmer og sangstemmer, relateres en talepædagogisk vurdering af stemmen (tempo, modulation, styrke m.v.) til en akustisk analyse af talesignalet (Birthe Lykke Riegels Thomsen; Svend Prytz, Centralsygehuset i Hillerød).

21. Cancerincidens og cancerprognose

21.1 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).

21.2 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, Finseninstitutet).

21.3 Samarbejdet med Danish Breast Cancer Cooperative Group er videreført. Aktiviteten i beretningsåret har udover diverse kollegial konsulentaktivitet navnlig vedrørt beskrivelsen af den topografiske lokalisation af metastaserne ved recidiv (Niels Keiding, John P. Klein; Danish Breast Cancer Cooperative Group, Claus Kamby, Finseninstitutet).

21.4 En undersøgelse af nyreancerincidensen i Fyns Amt er afsluttet (Per Kragh Andersen; Anders Green, Odense Universitet).

21.5 Overlevelse efter operation for malignt melanom (Halina Frydman, Per Kragh Andersen; K. T. Drzewiecki, Rigshospitalet).

21.6 En undersøgelse af prognosen ved nasopharyngealt carcinom er under planlægning (Per Kragh Andersen; Miguel Mestre, Århus Kommunehospital).

22. Prognosestudier af hjertesygdomme

For patienter indlagt på mistanke om akut myokardieinfarkt (AMI), hvor prognosen blev afkræftet, undersøges prognosens afhængighed af forskellige faktorer. For sammenlignings 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).

23. AIDS

23.1 På basis af et materiale bestående af 108 HIV inficerede mænd er vurderet betydningen af en klasseinddeling af en lymfeknudebiopsi for prognosen m.h.t. 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).

23.2 På grundlag af en landsdækkende undersøgelse søges sundhedspersonalets viden, holdning og reaktioner angående HIV-smittede personer beskrevet (Thomas Bayer, Niels Keiding; Jan Fouchard, Epidemiologisk afd., Statens Seruminstitut, Allan Krasnik, Institut for social Medicin, Københavns Universitet).

24. Leversygdomme

24.1 Resultaterne fra en tidligere opgørelse af en randomiseret klinisk undersøgelse af prednisonbehand-

ling af levercirrhose danner grundlag for en ny prospektiv vurdering af cirrhosepatienters prognose (Per Kragh Andersen; Erik Christensen, KAS Gentofte).

24.2 Med henblik på at belyse validiteten af den kliniske vurdering af ascites er otte patienter (med varierende grad af ascites) blevet undersøgt to gange af et større antal læger. Alle patienter er desuden vurderet ved ultralyd- og isotopfortyndingsundersøgelser (Lene Theil Skovgaard; Thomas Frisch, Hvidovre Hospital).

24.3 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).

24.4 I et andet samarbejde omkring de samme basale data er forberedt interim-analyser vedrørende effekten på den blødningsfri overlevelse af behandling med sklerosering og/eller betablokkere (Per Kragh Andersen; Thorkild I. A. Sørensen, Flemming Bendtsen, Hvidovre Hospital).

24.5 Effekten af Malolitat-behandling af alkoholiske leverlidelser undersøges i et europæisk multicenterforsøg (Jens Henrik Badsberg, Niels Keiding; Niels Tygstrup, Rigshospitalet, Geert Schou, Cancerregisteret).

24.6 Forskningsenheden samarbejder desuden med Rigshospitalet, Medicinsk afdeling A om koordination og drift af en europæisk multicenterundersøgelse af Cyclosporin A-behandling af primær biliær cirrhose.

25. Prognosestudier i odontologien

Opgørelsen af prognosen for permanente tænder efter rodfraktur er blevet færdiggjort og indsendt til publikation (Thomas Bayer; Frances M. Andreasen, Københavns Tandlægehøjskole).

26. Andre prognosestudier

26.1 På basis af et adoptionsregister undersøges dødsalderens afhængighed af genetiske og miljømæssige faktorer. Foruden den totale dødelighed betragtes grupperede dødsårsager som cancer, hjerte-kar sygdomme o.a. (Gert Nielsen; Thorkild I. A. Sørensen, Hvidovre Hospital).

26.2 Prognosen for patienter med kæmpecellearteritis (Niels Keiding og Knud Juel, DIKE; Carsten Bisgård, Holstebro Centralsygehus).

26.3 Prognosen for patienter opereret for mavesår

vurderes v.h.a. statistiske metoder for matchede overlevelsedata (Gert Nielsen, Søren Ditlevsen, Hvidovre Hospital).

27. U-landsepidemiologi

27.1 Af flere kohortestudier foretaget på baggrund af alment sundhedsarbejde i Bandim, Guinea-Bissau, er sygeligheden og dødeligheden blandt børn analyseret for at vurdere virkningen af forskellige vaccinationsstrategier mod mæslinger (Kim Knudsen, Peter Aaby, Institut for Etnologi og Antropologi, Københavns Universitet).

27.2 En større analyse af mæslingeepidemien i Sydgrønland i 1951 er påbegyndt (Dorte Kronborg, Peter Aaby, Institut for Etnologi og Antropologi, Københavns Universitet).

28. Almene medicin

Et datamateriale indsamlet over en tre måneders periode hos praktiserende læger giver mulighed for at identificere de enkelte behandlingsforløb. Varigheden af disse skal beskrives og relateres til køn, sygdomsart m.v. (Lene Theil Skovgaard; Jørn Heldrup, Danida og Institut for almen Medicin).

29. Arbejdsmedicin

29.1 Med udgangspunkt i en stratificeret stikprøve af malere og murere belyses metode-problemer i forbindelse med sammenligning af 2 diagnostiske metoder til vurdering af præsenil demens (Merete Jørgensen; S. Mikkelsen, Arbejdsmedicinsk Klinik, Rigshospitalet).

29.2 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 prospektiv kohorteundersøgelse påbegyndt i 1973. Formålet er at belyse mortalitet og udvikling af lungelidelser, specielt for støvende arbejde (Kim Knudsen; Jørgen Vestbo, Bispebjerg Hospital).

30. 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 m.h.t. 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).

31. Kirurgi

En simpel vurdering af livskvaliteten hos brandsårspatienter er blevet færdiggjort (Thomas Bayer; Eeva Kalaja Petersen, Hvidovre Hospital).

32. Veterinærvidenskabelige projekter

32.1 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).

32.2 Til at undersøge effekten af miljø- og driftsfaktorer på forekomsten af mastitis hos malkekøveg 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).

32.3 For alle svineavlbesætninger indenfor SPF-systemet (Specifik Patogen Fri) undersøges det, hvorledes risikoen for, at der konstateres mykoplasmainfektion i besætningen afhænger af en række faktorer, ved hjælp af en multivariat Cox-model korrigeret for forsinket indgang (Birthe Lykke Riegels Thomsen; Sven Erik Jorsal, Slagteriernes Forskningsinstitut).

33. 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:

33.1 Komplikationer ved rheumatoid arthritis (Per Kragh Andersen; Erik Krogh Rasmussen, Hvidovre Hospital).

33.2 Randomiserede kliniske undersøgelser af kræftsygdomme: kronisk lymfatisk leukæmi (Per Kragh Andersen; Christian Geisler, Finseninstitutet), Hodgkin's sygdom (Per Kragh Andersen; Lena Specht, Finseninstitutet), non-small-cell lungekræft (Niels Keiding, Christian Mouritzen, Århus Kommunehospital).

33.3 Rådgivning i forbindelse med psykologisk test af skizofrene (Dorte Kronborg, Merete Jørgensen; Ralf Hemmingsen, Bispebjerg Hospital).

33.4 Der planlægges en undersøgelse af spredningen af meningitis i Danmark (Dorte Kronborg, Adam Gottschau, KVL; Susanne Samuelsen, Statens Seruminstitut).

33.5 Metodevalidering af elektromyografi (Niels Keiding; A. Fuglsang-Frederiksen, Hvidovre Hospital).

33.6 Evaluering af distriktspsykiatri (Niels Keiding; Helle Charlotte Knudsen m.fl., Institut for social Medicin, Københavns Universitet).

33.7 Planlægning af segregationsanalyse af Menkes sygdom (Niels Keiding; Tønne Tønnesen, Nina Horn, John F. Kennedy Institutet).

33.8 Planlægning af etablering af database om fertilitet i Danmark (Niels Keiding; Otto Andersen, Danmarks Statistik).

33.9 Planlægning af interventionsundersøgelse af ældreomsorgen på Møn (Niels Keiding; Mikkel Vass-Sørensen, Stege Sygehus).

33.10 Opgørelse af multicenterundersøgelse af imipraminbinding til trombocytter hos deprimerede (Niels Keiding; Erling Møllerup, Psykokemisk Institut).

33.11 Kardiovaskulære effekter af pregnanolon emulsion (Peter Dalgaard; Steffen Høgskilde, Institut for eksperimentel Kirurgi).

33.12 En sammenlignende undersøgelse af den infektionsfri periode ved anvendelsen 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).

33.13 Vurdering af vækst hos knoglemarvstransplanterede børn (Merete Jørgensen; Jørn Müller, Pædiatrisk afd., Rigshospitalet).

33.14 Vurdering af 2 forskellige hormonbehandligners effekt overfor placebo ved uni-/ bilateral kryptorkisme (Merete Jørgensen; Peter Christiansen, Børneafdel., KAS Glostrup).

33.15 Rådgivning i forbindelse med tilrettelæggelse/dataregistrering af studie af relation mellem væksthormonudskillelse og fysiologiske vækstparametre (Merete Jørgensen; Katharina Welling, Børneafdel., Hvidovre Hospital).

33.16 Planlægning af studie til belysning af hjernefunktionen hos lavt/højt opløsningsmiddel-eksponerede litografer (Merete Jørgensen; Leif Henriksen, Neurokirurgisk afd., Rigshospitalet).

33.17 Indlæggelsesmønstret blandt skizofrene og manio-depressive (Per Kragh Andersen; Preben Bo Mortensen, Psykiatrisk Hospital, Risskov).

33.18 Interobservatørvariation ved bedømmelse af tumortykkelsen ved malignt melanom (Per Kragh Andersen; Jørgen Loch Andersen, KAS Glostrup).

33.19 Hypofyseantistoffer ved dissemineret sclerose (Niels Keiding; Bente Langvad Hansen, Institut for medicinsk Mikrobiologi).

Projektplanlægning:

Forskningsenhedens arbejdsform involverer foruden de nævnte konkrete statistikprojekter en omfattende indsats ved planlægning, herunder forberedelse af fondsansøgninger o.lign. Nogle projekter har måttet opgives på grund af manglende finansieringsmuligheder, uanset at dette betydelige forberedende arbejde var gjort.

Licentiatvejledning:

Niels Keiding er vejleder ved et medicinsk licentiatprojekt (fluorofotometri) og Per Kragh Andersen ved to (flerdimensional analyse af overlevelsedata, forekomst af mental retardering blandt skolebørn).

Redaktions- og bedømmelsesvirksomhed:

Forskningsenhedens medarbejdere er i betydeligt omfang engageret i redaktions- og bedømmelsesvirksomhed, dels som bedømmere af artikler i statistiske og lægevidenskabelige tidsskrifter (navnlig Per Kragh Andersen, Niels Keiding, Lene Theil Skovgaard, Dorte Kronborg og Merete Jørgensen), dels i akademiske sager (doktorafhandlinger m.v., videnskabelige stilinger: Per Kragh Andersen, Niels Keiding og Lene Theil Skovgaard).

Kollegial rådgivning:

Det indgår i stigende omfang i Forskningsenhedens seniorbemandings 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 8 sådanne Research Reports.

Undervisning:

Forskningsenhedens bemanding er alene baseret på statistisk forsknings- og servicevirksomhed, herunder postgraduate undervisning. I 1988 har vi dog deltaget i den prægraduate statistikundervisning i forbindelse med underbemanding på denne del af Arvebiologisk Institut.

Gæster og rejser:

Ørnulf Borgan (Oslo), Richard Gill (Amsterdam),

John P. Klein (Columbus, Ohio) og Paula Williamson (Sheffield) 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:

Aaby, P., Bukh, J., Lisse, I.M., Seim, E., Silva, M.C.d.: Increased perinatal mortality among children of mothers exposed to measles during pregnancy. The Lancet March 5, s. 516-19, London 1988.

Andersen, L., Keiding, N.: Size Distribution of Neurosecretory Granules in the Supraoptic Nucleus and the Neurohypophysis of Water-Loaded, Normal and Water-Deprived Rats. Acta Anatomica Vol. 132, s. 89-95, Basel 1988.

Andersen, P.K., Borgan, Ø., Gill, R.D., Keiding, N.: Censoring, truncation and filtering in statistical models based on counting processes. Reports from Centre for Mathematics and Computer Science MS-R 8803, s. 36, Amsterdam 1988.

Andersen, P.K.: Anmeldelse af bogen: "The design and analysis of clinical experiments". Statistics in Medicine 7, s. 454, Chichester, England 1988.

—: Multistate models in survival analysis: a study of nephropathy and mortality in diabetes. Statistics in Medicine 7, s. 661-70, Chichester, England 1988.

—, Væth, M.: Statistisk analyse af overlevelsedata ved lægevidenskabelige undersøgelser (2. udgave). København 1988, 213 s.

—, Væth, M.: Survival Analysis. Encyclopedia of Statistical Sciences, Vol. 9, S. Kotz, N. L. Johnson (eds), s. 119-29, New York 1988.

—, Bondeson, U.: Recidivism among Swedish criminals 1970-81. Nordic Seminar on Empirical Life History Analysis and Panel Studies. (Tekniske Rapporter nr. 46), Nordisk Statistisk Sekretariat, s. 45-47, København 1988.

—, Borgan, Ø., Gill, R.D., Keiding, N.: Censoring, truncation and filtering in statistical models based on counting processes. Contemporary Mathematics 80, s. 19-60, USA 1988.

—: Statistical analysis of life time data in the veterinary sciences. Acta Veterinaria Scandinavica Supplementum 84, P. Willeberg, J. E. Agger, H. P. Riemann (eds), s. 75-78, Frederiksberg 1988.

Gluud, C., Henriksen, J.H., Nielsen, G.G., et al.: Prognostic indicators in alcoholic cirrhotic men. Hepatology 8, s. 222-27, USA 1988.

—, Wantzin, P., Eriksen, J., Nielsen, G.G., et al.: No effect of oral testosterone treatment on sexual dysfunction in alcoholic cirrhotic men. Gastroenterology 95, s. 1582-87, USA 1988.

Iversen, L., Klausen, H., Seim, E., Damsgaard, M.T.: Reproducerbarheden af svar på spørgeskemaer

- blandt malere med og uden erhvervsbetinget organisk hjerneskade. Ugeskrift for Læger 150, s. 1528-31, København 1988.
- Jacobsen, N., Badsberg, J.H., Keiding, N., et al.: Predictive factors for chronic graft-versus-host disease and leukaemic relapse after allogenic bone marrow transplantation. Recent advances and future directions in bone marrow transplantation, S. J. Baum, G. W. Santos, F. Takaku (eds), s. 161-64, New York 1988.
- Jorsal, S.E., Thomsen, B.L.: A Cox regression analysis of risk factors related to Mycoplasma suipneumoniae reinfection in Danish SPF-herds. Acta Veterinaria Scandinavica supplementum 84, P. Willeberg, S. F. Agger, H. P. Riemann (eds), s. 436-38, Frederiksberg 1988.
- Jørgensen, M., Keiding, N., Skakkebæk, N.E.: Estimation of spermarche and the probability of sperm positive urine samples after spermarche, from longitudinal spermaturia data. Research Reports, Statistisk Forskningsenhed 88/1, 40 s., København 1988.
- , Mikkelsen, S.: Bias in regression analysis based on a stratified sample, illustrated by examples from an analysis of the relation between a psychological dementia score, atrophy measured by CT-scan of the brain.... Research Report, Statistisk Forskningsenhed 88/6, 39 s., København 1988.
- Keiding, N., Holst, C., Green, A.: Retrospective calculation of diabetes incidence from information in a current prevalent population and historical mortality. Research Report, Statistisk Forskningsenhed 88/2, s. 1-16+9, København 1988.
- , Andersen, P.K., Christoffersen, K.: Modelling excess mortality of the unemployed: choice of scale and extra-Poisson variability. Research Report, Statistisk Forskningsenhed 88/3, 24 s., København 1988.
- , Socialforskning afslører opgave-fejl på bagsiden. Ingeniøren/Job 8, s. 34, København 1988.
- , Beregning af det forventede antal døde. Ugeskrift for Læger 150, s. 173, København 1988.
- , Variable. Ugeskrift for Læger 150, s. 39-40, København 1988.
- , Truncation, Nonparametric estimation under. Encyclopedia of statistical sciences, Vol. 9, S. Kotz, N. L. Johnson (eds), s. 357-59, New York 1988.
- , El metodo del numero esperado de muertes, 1786-1886-1986. Revista de Estadística 2, s. 45-63, Aguascalientes, Mexico 1988.
- , The development in biostatistics and medical statistics. Svenska Statistikersamfundets Jubileumskonferens i Umeå 1987, G. Kulldorff, H. Stenlund (red.), s. 139-44, Umeå 1988.
- , Andersen, O., Andersen, P.K., Christoffersen, K., Iversen, L.: Unemployment and mortality in Denmark 1970-80. Nordisk statistisk sekretariat, Tekniske Rapporter 46, s. 305-07, København 1988.
- Klein, J.P., Keiding, N., Kamby, C.: Semiparametric Marshall-Olkin models applied to the occurrence of metastases at multiple sites after breast cancer. Research Report, Statistisk Forskningsenhed 88/8, s. 49, København 1988.
- , Small sample properties of censored data estimators of the cumulative hazard rate, survivor function, and estimators of their variance. Research Report, Statistisk Forskningsenhed 88/7, s. 30, København 1988.
- Larsen, M., Fledelius, H., Olsen, W., Dalgaard, P., Miyamoto, K., Lund-Andersen, K.: Photometric Oculometry using the Fluorotron Master. Ocular Fluorophotometry, Proceedings. International Society of Ocular Fluorophotometry - ISOF. Florence, Italy, May 1st, 1986, Rosario Broncato, Gabriel Coscas (eds), s. 33-37, Amsterdam 1987.
- , Dalgaard, P., Lund-Andersen, H.: Differential Spectrofluorophotometry in the Human Vitreous Body. Noninvasive assessment of the visual system. Technical digest, Optical Society of America (eds), s. 144-47, Washington, DC 1987.
- Madsen, J.K., Stubgaard, M., Utne, H.E., Hansen, J.F., Duijvendijk, K.v., Reiber, J.H.C., Christoffersen, K.: Prognosis and thallium 201 scintigraphy in patients admitted with chest pain without confirmed acute myocardial infarction. British Heart Journal 59, s. 184-89, London 1988.
- Madsen, J.K., Thomsen, B.L., Mellempgaard, K., Hansen, J.F.: Independent prognostic risk factors for patients referred because of suspected AMI without confirmed diagnosis. Prognosis after discharge in relation to medical history and non-invasive investigations. European Heart Journal 9, s. 610-18, England 1988.
- , Sørensen, J.N., Kromann-Andersen, B., Kjeldgaard, K., Christoffersen, K., Duijvendijk, K.v., Reiber, J.H.C.: Ventricular premature beats on Holter monitoring in patients admitted with chest pain, in whom acute myocardial infarction is not confirmed. The prognostic value and relationship to scars or ischemia. Clin. Cardiol 10, s. 305-10, New York 1987.
- Mikkelsen, S., Jørgensen, M., Browne, E., Gyldensted, C.: Mixed solvent exposure and organic brain damage. A study of painters. Acta Neurologica Scandinavica Vol. 78, Suppl. No. 118, 143 s., København 1988.
- Nielsen, G.G., Sørensen, T.I.A.: Relations between lifelengths within a family: A cohort study based on a Danish adoption register. Nordic Seminar on Empirical life History Analysis and Panel Studies. (Tekniske Rapporter nr. 46), Nordisk Statistisk Sekretariat, s. 319-21, København 1988.

- Nielsen, O.H., Thomsen, B.L., Green, A., Andersen, P.K., Hauge, M., Schiøtz, P.O.: Cystic fibrosis in Denmark 1945 to 1985. *Acta Pædiatr. Scand.* 77, s. 836-41, Skandinavien 1988.
- Schultz, H.B., Ersbøll, J., Hougaard, P.: Prognostic significance of differential cell counts in non-Hodgkin's lymphomas. *Apmis* 96, s. 361-67, København 1988.
- Sørensen, T.I.A., Nielsen, G.G., Andersen, P.K., Teasdale, T.W.: Premature death in adult adoptees. (Letter to the editor). *New England Journal of Medicine* 319, s. 793, Massachusetts, USA 1988.
- Sørensen, T.I.A., Nielsen, G.G., Teasdale, T.W., Andersen, P.K.: Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *New England Journal of Medicine* 318, s. 727-32, USA 1988.
- Thomsen, B.L.: A note on the modelling of continuous covariates in Cox's regression model. *Research Report, Statistisk Forskningsenhed* 88/5, s. 1-17, København 1988.
- Vestbo, J., Knudsen, K.M., Rasmussen, F.V.: Should we continue using Questionnaires on Breathlessness in Epidemiologic surveys. *American Review of Respiratory Diseases* 137, s. 1114-18, USA 1988.
- Vilstrup, H., Skovgaard, L.T.: Kinetics of hepatic alanine uptake and urea synthesis in pigs. *Am. J. Physiol* 254, s. G602-09, USA 1988.
- Ørding, H., Hansen, U., Skovgaard, L.T.: Age, fiber type composition and in vitro contracture responses in human malignant hyperthermia. *Acta anaesthesiol. Scand.* 32, s. 121-24, Skandinavien 1988.
- Østergaard, D., Viby-Mogensen, J., Hanel, H.K., Skovgaard, L.T.: Half-life of plasma cholinesterase. *Acta Anaesthesiol Scand.* 32, s. 266-69, Skandinavien 1988.

Niels Keiding

2. Panum Institutts Fællesafdeling

Til Panum Institut og Rockefellerkomplekset er knyttet en række virksomheder, der er fælles for følgende institutter ved Københavns Universitet:

Antropologisk Laboratorium, Arvebiologisk Institut, Biokemisk Institut A, B og C, Institut for almen Fysiologi og Biofysik, Institut for eksperimentel Hormonforskning, Institut for eksperimentel Kirurgi, Institut for eksperimentel Medicin, Institut for social Medicin, Medicinsk-anatomisk Institut A, B og C, Medicinsk-fysiologisk Institut B og C, Medicinsk-ke-

misk Institut, Neurofysiologisk Institut, Proteinlaboratorium og Statistisk Forskningsenhed.

De fælles servicefunktioner omfatter endvidere følgende institutter og skoler:

Københavns Tandlægehøjskole, Skolen for Klinikassisterer og Tandplejere, Tandteknikerskolen og Hospitalslaborantskolen.

Stab:

Der er til Fællesafdelingen knyttet 1 inspektør, 1,5 dyrlæger, 20 dyreteknikere og dyrepassere, 3 rengøringsledere, 114 rengøringsassistenter, 5 heltids HK-stillinger, fordelt på 7 assistenter, 9 betjente, 1 varmemester, 1,5 fotografer, 1 bibliotekar, 1 teknisk tegner og 2 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-anatomisk Institut B; lektor, mag.scient. B. Lomholt, Arvebiologisk Institut; afdelingsleder, dr.med. C.J. Hedeskov, Biokemisk Institut A; teknikumingeniør H. Andersen, Biokemisk Institut B; lektor, mag.scient. J. Carlsen, Biokemisk Institut C; lektor, dr.med. C. Garbarsch, Medicinsk-anatomisk Institut A; lektor, cand.med. P. Rømert, Medicinsk-anatomisk Institut C; lektor, cand.med. N. Bindslev, Institut for almen Fysiologi og Biofysik; ingeniør F. Neumann, Medicinsk-fysiologisk Institut B; professor, dr.med. N.A. Thorn, Medicinsk-fysiologisk Institut C; professor, dr.med. Arne E. Nielsen, Medicinsk-kemisk Institut, lektor, cand.med. P. Dyhre-Poulsen, Neurofysiologisk Institut; lektor, cand.scient. I.N. Bojesen, Institut for eksperimentel Hormonforskning; lektor, cand.med.vet. H. P. Olesen, Institut for eksperimentel Kirurgi; lektor, cand.scient. P. Christensen, Institut for eksperimentel Medicin; Professor, cand. med. Erik Holst, Institut for social Medicin; professor, cand.stat. N. Keiding, Statistisk Forskningsenhed; lektor, lic.scient. T. Bøg-Hansen, Proteinlaboratoriet, dyrepasser Klaus Bang, dyrepasser Ulla Dansberg, dyrepasser Gunnar Larsen, dyrepasser Emma Nielsen, betjent Oscar Gudman Petersen, betjent Hans Willy Poulsen, betjent Jan Ivan Jensen, betjent Ove Møller Jørgensen, assistent Benny Kolind, assistent Inge Kaas, assistent Willy Adolph, AV-tekniker Bjarne Eriksen, betjent Mogens Hansen, rengøringsassistent Lene Løgstrup, rengøringsassistent Karen B. Olsen, rengøringsassistent Anne M. Videbæk, rengøringsassistent Else L. Petersen, rengøringsassistent Connie Sørensen.

Observatør fra Københavns Tandlægehøjskole: Sekretær Anders Secher.

Fællesafdelingens arbejdsområder:

Administrationskontor, herunder lokalereservation, regnskabsafdeling og skrivestue. Auditoriebetjening. Dyreafdeling. Elektronikværksted. Fotografisk afdeling. Omstillingsbord. Præsensbibliotek. Rengøring. Teknisk tegning. Tjenestekørsel. Varemottagelse og intern transport.

Kunst:

Panum Institutet har modtaget mange store kunstværker fra forskellige fonds, bl.a. af Mogens Andersen, Bjørn Nørgaard, Per Kirkeby, Poul Gernes, N.E. Gjerdevik og Gunnar Hossy.

Gæster:

Panum Institutet modtager besøgende fra ind- og udland. Der har i 1988 været 20 aftenrundvisninger for interesserede grupper fra foreninger, private virksomheder, læreanstalter, kunstforeninger o.m.a.

Morten Møller

3. Medicinsk-historisk Museum

Historie:

Museet blev stiftet som en privat institution i anledning af Den alm. danske Lægeforenings 50 års jubilæum i august 1907. I 1910 fik museet egne lokaler i det netop nedlagte Kgl. Frederiks Hospital i Bredgade, og i 1917 overtog Københavns Universitet samlingerne. Fire år senere måtte man forlade lokalerne i det gamle hospital til fordel for Kunstindustrimuseet, og efter en omflakkende tilværelse tilkendtes museet i 1929 det tidligere Fysiologiske Institut i gården til Bredgade 62. I 1946 lykkedes det at få overdraget resten af bygningskomplekset Bredgade 60-62, omfattende Det kgl. kirurgiske Akademi (opført 1786-87), Titkens Gaard (opført 1754) og det omtalte Fysiologiske Institut (opført 1867).

I disse bygninger blev genstandene opstillet som studiesamlinger, ordnet efter emne, men i slutningen af 1960'erne opstod ønsket om at åbne museet for et alment interesseret publikum. Samlingerne blev herefter delt i en offentlig tilgængelig udstilling og studiesamlinger med bibliotek og arkiv. Samtidig oprettedes en egentlig konservatorafdeling, fotoatelier og værksted. I de senere år er desuden indrettet et mindre område til skiftende særudstillinger.

Se endvidere: Det kgl. kirurgiske Akademi – 200 år. Kan erhverves gennem Medicinsk-historisk Museum.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 2.

Professor: Bengt I. Lindskog.

Lektor: Anna-Elisabeth Brade.

TAP: Antal årsværk: 6.

Kurt Albrechtsen, Nina Brechling, Inger Holm Christensen, Ole S. Christensen, Kirsten Swane Fogh, Annie Iversen, Knud Iversen, Volke Jørgensen, Kirsten Madsen, Gudrun B. Olsson.

Konsulenter: 6.

Kurt Bærentsen, Jørgen Koch, Poul Reinhardt Kruse, Leif Marvitz, Harald Moe, Johan Thomsen.

Fondslønnet: Bodil Haarmark.

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 tirsd., torsd. og sønd. med faste omvisninger kl. 11⁰⁰, 12³⁰ og 14⁰⁰ – kun halvdelen af udstillingerne har været tilgængelige på grund af reparationsarbejder i bygningen med deraf følgende nedpakning af samlingerne. Museet har i det forløbne år været besøgt af 8.270 gæster, hvortil kommer specialgrupper med 3.100 personer, ialt: 11.370 personer.

Samarbejdet med andre museer er fortsat, og der er ydet bidrag til følgende eksterne udstillinger:

- a) Deltaget med genstande i særudstilling på Landbrugshistorisk Museum, Gammel Estrup i anledning af 200-året for Stavnshåndens ophævelse.
- b) Deltaget med genstande i sommerudstillingen på Aalholm Slot.
- c) Opretholdt permanente udstillinger på Apoteksassistentens skolen i Hillerød og i Tandlægeforeningen i København.

Museet har i årets løb haft en tilvækst af videnskabeligt materiale, modtaget dels som gaver, dels som indkøb: 510.

*Forskningsvirksomhed:**1. Husråd omkring år 1900*

Husmoderens »førstehjælp« til husstandens syge, belyst ud fra spørgeskemaer og erindringer (Anna-Elisabeth Brade).

2. Den populærmedicinske litteratur

Skrevet af læger for almuen ca. 1500-ca. 1900 (Anna-Elisabeth Brade).

3. Medicinsk terminologi før og nu

Forbindelsen mellem dansk og skånsk medicin (Bengt I. Lindskog).

Andet:

Anna-Elisabeth Brade: Vejleder og bedømmer af Jesper Norup Nielsen's licentiatafhandling: Naturlæger mellem Shamanisme og Videnskab. København 1988. Gæsteforelæser i museumsforeningen ved Kalundborg og Omegns Museum. Emne: Pest og Kolera.

Bengt I. Lindskog: Gæsteforelæser i Det norske medicinske Selskab. Emne: Företagshälsovården i Sverige 1988. Deltaget i International Kongres i Bologna i perioden 30. august-4. september 1988.

I øvrigt:

Museets biblioteksassistent Fr. Kirsten Swane Fogh er afgået ved døden d. 1. september 1988.

Museets tidligere professor Vilhelm Møller-Christensen er afgået ved døden d. 15. november 1988.

Publikationer:

Anna-Elisabeth Brade:

a) Kirurgisk Akademi 200 år. Læreanstalt. Fakultet. Museum (Dansk medicinsk-historisk Årbog 1987). Herning 1988, s. 9-19.

b) Universitetets medicinsk-historiske Museum. 1907-1987 (Academia Chirurgorum Regia. Det kongelige kirurgiske Akademi 1787-1987). København 1988, s. 201-316.

Kurt Bærentsen, Bodil Haarmark og Poul Reinhardt Kruse:

Den farmacihistoriske Samling i København 1886-1986 (Academia Chirurgorum Regia. Det kongelige kirurgiske Akademi 1787-1987). København 1988, s. 317-344.

Jørgen Koch:

Det kongelige kirurgiske Akademi som selvstændig kirurgisk læreanstalt 1787-1841 (Academia Chirurgorum Regia. Det kongelige kirurgiske Akademi 1787-1987). København 1988, s. 11-73.

Leif Marvitz:

Odontologisk Samling (Academia Chirurgorum Regia. Det kongelige kirurgiske Akademi 1987-1987). København 1988, s. 345-355.

Harald Moc:

Kirurgisk Akademi 1842-1942. Hundrede år i Det lægevidenskabelige Fakultets tjeneste (Academia Chirurgorum Regia. Det kongelige kirurgiske Akademi 1787-1987). København 1988, s. 74-200.

Bengt I. Lindskog

De kliniske sektioner

Med hensyn til de videnskabelige publikationer fra de kliniske sektioner henvises til de enkelte sektioners officielle publikationslister.

1. Klinisk sektion III

1.1 Rigshospitalet

1. Epidemifdeling M

Kliniske forskningsprojekter:

1.1.1 HIV-infektion

1.1.1.1 Eksperimentelle behandlingsforsøg (AZT, Fucidin, Isoprinosin, Pentamidin).

1.1.2 Pulmonale infektioner og lungefunktion.

1.1.3 Endokrine forstyrrelser.

1.1.4 Tarminfektioner.

1.1.5 Vurdering af prognostiske faktorer.

1.1.6 Hvad angår øvrige infektionssygdomme undersøgtes specifikke patogenetiske aspekter ved meningitisinfektion.

1.2 Projekter baseret i afdelingens laboratorium

1.2.1 Autoimmune manifestationer ved HIV-infektion.

1.2.2 Endotoxin (LPS): Målemetodologiske samt kliniske undersøgelser.

1.2.3 Malaria og malaria kemoterapi. Immunologiske undersøgelser.

1.2.4 HIV-diagnostik, klinisk og serologisk, specielt i relation til Afrika.

1.2.5 Purinenzym-undersøgelser ved HIV- og andre sygdomsmanifestationer.

1.3 I samarbejde med andre universitetsinstitutter og hospitalsafdelinger

En række forskningsprojekter er pågående, specielt vedrørende immunologiske og patogenetiske studier over HIV-infektion samt studier af bakterielle infektioner.

2. Medicinsk afdeling A

2.1 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 påbegyndt. Indices for prognosen ved kroniske leversygdomme ud fra kliniske, biokemiske og histologiske variabler er udviklet på grundlag af avancerede statistiske modeller, specielt med henblik på indikation for levertransplantation.

2.2 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 carnitinhindhold bestemmes. Der foretages en analyse af kosten hos patienter med alkoholisk leversygdom, og virkningen af hyperalimentation på ernæringstilstand, leverfunktion og cerebral funktion undersøges.

2.3 Der foretages dyreeksperimentelle undersøgelser over hepatisk encephalopati og urinstofsyntesens regulation, specielt med henblik på hormonal regulation og leverregenerations og ernæringens betydning samt virkninger af kirurgisk stress. Leverens reaktion på toksiske stoffer vurderes ud fra metaboliske og morfologiske forandringer. Ændringer i leverens stofskifte og organismens aminosyreomsætning ved eksperimentel diabetes undersøges.

3. Medicinsk afdeling B

Forskningen har været en videreførelse af det tidligere års aktiviteter koncentreret omkring de store hjertesygdomme. Afdelingens universitetsrelaterede forskning foregår i et nært samarbejde med teoretiske institutter under Københavns- og Århus Universitet, flere afdelinger på Rigshospitalet samt universitetshospitaler i udlandet.

3.1 En klinisk kontrolleret, international multicenter undersøgelse over effekten af trombolysbehandling hos patienter med akut myokardieinfarkt er afsluttet. Resultatet danner baggrund for afdelingens rutinemæssige trombolysbehandling af det akutte myokardieinfarkt. En række klinisk kontrollerede, farmakologisk orienterede undersøgelser vedrørende stabil og ustabil angina pectoris, hjerteinsufficiens og arytmier fortsætter. En klinisk kontrolleret skandinavisk multicenter undersøgelse vedrørende effekten af farmakologisk sænkning af kolesterol på mortalitet ved akut myokardieinfarkt er påbegyndt.

3.2 De eksperimentelle kardiologiske undersøgelser er især koncentreret om regulationen af hjertets regionale gennemblødning og ændringer i kapillærpermeabiliteten under iskæmi og reperfusion. Et metodestudium hvori den lokale clearance metode, til bestemmelse af kapillærpermeabilitet for små hydrofile molekyler, er evalueret over for single injection residue detection metoden, er afsluttet. Den ækvivalente kapillære porestørrelse i det in situ arbejdende hundehjerte er undersøgt ved hjælp af små og store hydrofile molekyler. Afdelingens mikrocirkulationsgruppe har i et samarbejde med forskere på Rigshospitalet, og flere teoretiske institutter ved Københavns Universitet, undersøgt effekten af Neuropeptid Y på den regionale gennemblødning under normale forhold, under iskæmi og reperfusion. Arbejdet er afsluttet og har vist, at hjertet ikke alene har den traditionelle adrenerge og cholinerge innervation men også en peptidnerv innervation, som synes at være en faktor af betydning for myokardiegennemblødningens regulation. Undersøgelserne af ændringer i kapillærpermeabiliteten under reperfusion af et iskæmisk område af myokardiet er afsluttet. Der er påvist en reversibel permeabilitets forøgelse i det in vivo arbejdende hundehjerte, i lighed med undersøgelser på enkeltkapillærer. Afdelingens gruppe for metaboliske studier af myokardiets metabolisme, bestemt ved hjælp af HPLC, har afsluttet et metodestudium og et studium om ændringer i de høj energirige fosfatforbindelsers koncentration under iskæmi og reperfusion. Afdelingens gruppe af myokardiale receptorer for iontransport over membraner har undersøgt Na,K-ATPase koncentrationen under en række patofysiologiske forhold hos forsøgsdyr af forskellig art. I samarbejde med forskere fra Klinisk fysiologisk Institut i Århus har man opsat en ny metode til bestemmelse af Ca-ATPase koncentrationen i myokardiet.

3.3 I afdelingens lipidlaboratorium fortsættes studier af blodets lipider og lipoproteiner, som er af betydning for udviklingen af ateromatøs hjerte-karsygdom, bl.a. studier af cellulære lipoproteinreceptorer.

3.4 I afdelingens kardiologiske laboratorium fortsætter undersøgelserne af værdien af ballondilatation af svære klappestenoser evalueret under ekkokardiografisk og hæmodynamisk kontrol. Under ballonudvidelse af forkalkede aortaklapper med kortvarig cirkulation stop til hjernen studeres elektriske ændringer ved hjælp af EEG. Forskning vedrørende detektering og analyse af sene potentialer i EKG hos patienter med akut myokardieinfarkt og ventrikulær takykardi er påbegyndt.

3.5 I afdelingens respirationsfysiologiske laboratorium er afsluttet en epidemiologisk undersøgelse af fo-

rekomsten af bronkial hyperreaktivitet hos børn og unge.

4. 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.

Forskningsledere:

Professor, overlæge, dr.med. Gunnar Bendixen, overlæge Vagn Andersen, overlæge, dr.med. Bent Weeke, overlæge, dr.med. Jens Halkjær Kristensen, fungerende overlæge, dr.med. Tom Bendix, forskningsprofessor, dr.med. Klaus Bendtzen.

4.1 Fysiurgisk reumatologi

4.1.1 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 en 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 objektivi mål for rygbelastning.

Yderligere foretages biomekaniske undersøgelser af ryggen ved siddende stillinger, dels uden ryglæn, dels med forskellige typer ryglæn.

I et USA-samarbejde evalueres arbejdspladser med skiftende siddende og stående stilling.

4.1.2 Psykologi og rygsygdom: Normalt fokuseres på organiske faktorer ved rygsmerter, selvom det er velkendt, at psykologiske faktorer er væsentlige. En større klinisk kontrolleret undersøgelse skal belyse effekten af psykologisk intervention ved kronisk rygsmerter, sammenlignet med intensiv fysioterapeutisk træning.

4.1.3 Kort eller langt sengeleje ved diskusprolaps: det er ikke afklaret, om det er nødvendigt at holde sengen i tre uger ved prolaps i lænden. Dette praktiseres oftest. En klinisk kontrolleret undersøgelse skal vise, om det går lige så godt med kun én uge i seng. Yderligere opdeles træningen i ugerne efter den ene uges sengeleje i to grupper efter intensitet.

4.1.4 Kombinationsbehandling af smerter: Morfin og/eller dextropropoxifen kan muligvis hæmme eller hindre absorptionen af Paracetamol eller ikke-steroid

antireumatikum. Absorptionsforholdene i forbindelse med kombineret smertebehandling undersøges med henblik på belysning af dette.

4.2 Medicinsk reumatologi, immunologisk medicin

4.2.1 Nyere farmaka i reumatologien: Der udføres prospektive, sammenlignende undersøgelser af virkningen af farmaka på reumatoid arthritis og Sjögrens syndrom og forskellige autoimmunsygdomme. Der afprøves nye former for medikamentel kombinationsterapi ved reumatoid arthritis. Der udføres patogenesestudier ved immunkemiske og immunhistologiske metoder ved Sjögrens sygdom. Der udføres undersøgelser af den immunregulerende, sygdomskorrigerende effekt af Ciclosporin på udvalgte patienter med alvorlige bindevævssygdomme og autoimmunsygdomme, herunder kronisk uveitis. Der foretages undersøgelse over vitamin D's metabolisme ved en række immunsygdomme, idet vitamin D har vist sig at have potente immunsuppressive egenskaber. Der er i disse projekter tale om samarbejde med flere specialafdelinger og institutter også udenfor Rigshospitalet. Det er afgørende for disse kliniske forskningsaktiviteter, at laboratorierne for medicinsk immunologi og for medicinsk allergologi kan samarbejde med epidemiafdelingens laboratorier. Samarbejdet gør det muligt at analysere behandlingseffekter og vurdere behandlingsforløb med en lang række cellulære og humorale laboratorieteknikker.

4.2.2 B-lymfocytter, immunsygdomme 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 af B-lymfocytter, som producerer reumafaktor (anti-IgG, leddegigtautoantistoffer). I disse teknikker kan også samarbejdet mellem immunsystemets celler bedømmes, og den fejlregulation af immunsystemet, der findes ved gigtlidelser og visse betændelsesagtige sygdomme i bindevævet, kan bedømmes, ligesom der kan udføres undersøgelser af udvalgte lægemidlers virkning på de fejlregulerede celler. En særlig række undersøgelser på dette område drejer sig om forholdene ved immundefekter. B-lymfocytundersøgelserne anvendes også til at bedømme effekten og konsekvenser af behandling med gammaglobulin og virkning af vaccination.

4.2.3 Lymfocythormoner, monocythormoner og cellesamarbejde: Lymfocytter, monocytter/makrofager og en række andre celletyper i betændelsesprocesser udskiller, når de stimuleres og samarbejder, biologisk aktive polypeptider af hormonkarakter. Afdeling TTA har en flerårig tradition for metodeudvikling og

basal biologisk udforskning af disse hormoners biokemi, funktionsmåde og betydning som regulerende faktorer i forskellige afsnit af immunsystemet. Forsøg af denne art belyser både suppression, stimulation, regulation af antistofsvær og af andre celleepopulationer. Stofferne har betydning i forbindelse med immuninduceret betændelse bl.a. ved gigtsygdomme og visse endokrine sygdomme, f.eks. type 1 diabetes melitus (sukkersyge) og visse skjoldbruskkirtelsygdomme. De bedste undersøgte af disse bioaktive polypeptider er lymfokinet LIF (leukocytmigrationshæmmende faktor) og monokinerne interleukin 1 (IL-1), tumor nekrotiserende faktor (TNF) og interleukin 6 (IL-6). IL-1 og IL-6 indtager nøglepositioner i forbindelse med cellesamarbejde i organismens immunsvær, og disse hormoners virkninger ophæves af det nyere immunregulerende middel, Ciclosporin (Ciclosporin A). Medikamentet formår altså på denne måde at blokere B- og T-lymfocytaktiveringen, hvilket er basis for brugen af dette medikament ved transplantationer og ved behandling af svære autoimmunsygdomme. Forsøg af denne type er velegnede til at undersøge andre farmakas muligheder og benyttes i laboratoriet til en række projekter, primært med henblik på udvikling af nye immun- og betændelsesmodulerende medikamenter. Afdelingen har et nært samarbejde med Bartholinstituttet, Kommunehospitalet og Isotoplaboratorier, Frederiksberg Hospital vedrørende udforskningen af patogenese og terapeutiske muligheder ved sukkersyge og skjoldbruskkirtelsygdomme. Vi har således, som de første, påvist IL-1 og IL-6's formodede centrale rolle ved udviklingen af sukkersyge. I samarbejde med vævstypelaboratoriet har vi påvist sammenhængen mellem visse vævstyper (HLA-DR2) og produktionen af TNF. Dette har væsentlige kliniske aspekter, idet en række sygdomme, hvor TNF synes af central betydning for sygdomsmanifestationerne, er positivt eller negativt korrelerede til HLA-DR2 typen (ex. kronisk leddegigt og sukkersyge). I samarbejde med epidemiafdeling M's laboratorium har vi nyligt påvist tilstedeværelsen af autoantistoffer mod det ene af de to IL-1 molekyler, IL-1 alfa, der menes af særlig betydning ved de initiale immunaktiveringsprocesser. Disse autoantistoffer er fundet i større mængder i sera fra AIDS patienter, og kan meget vel være af betydning for udviklingen af den livstruende immundefekt hos disse patienter.

4.2.4 Celleaktiveringstilstand bedømt ved membranmarkørundersøgelser: Lymfocytter og makrofager, som indgår i inflammatoriske reaktioner i biopsi og andet biologisk materiale, kan med monoklonal antistofteknik analyseres for cellemembranmarkører. Markørerne afslører cellernes aktiveringstilstand og kan dermed belyse cellernes patogenetiske rolle på undersøgelsestidspunktet, f.eks. under sygdomsforløb og efter medikamentel terapi.

4.2.5 Natural killer celler (NK-celler): NK-celler udgør en særlig population af lymfocytter, som har vist sig at have en afgørende betydning i immunsystemets regulerende og selvregulerende funktion og i forbindelse med patogenetiske processer ved immun sygdomme. Laboratoriet har i en række forsøg gennemført undersøgelser, som belyser NK-cellernes funktioner, fordeling i organismen, aktivering og påvirkelighed af farmaka og forskellige former for fysisk aktivitet.

4.3 Medicinsk allergologi

På Medicinsk afdeling TTA's allergisektion, 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 1988 har koncentreret sig om følgende områder:

4.3.1 Diagnostiske metoder: En række metodestudier omkring diagnosen asthma, rhinitis, fødemiddelallergi og insektallergi er udført. Tilstandene er karakteriseret ved hyperreaktivitet, hvilket blandt andet kan vises 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 allergitests 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 allergologisk data samling (MADS-system). Fiberbronkoskopisk metode er nu indført til opsamling af bronkial sekret til undersøgelse af mediatorer og celler.

4.3.2 Ny medicin til behandling af allergi: En række kliniske studier er gennemført med nye, ikke-søvndysende antihistaminer ved rhinitis og asthma, leukotrienhæmmere ved asthma, nye aerosoler til lokalbehandling af rhinit og asthma med blandt andet nye Lomudal-lignende stoffer og nye lokale steroider. Mange af disse undersøgelser har ført til rekommandationer til patienter og bedring af behandlingen.

4.3.3 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 kap-

sel 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 tarmkanalen udføres.

4.3.4 Laboratorieanalyser: I laboratoriet for medicinsk allergologi er der udviklet følsomme metoder til bestemmelse af allergenspecifikt IgE i blodprøver, sekreter eller i cellekulturer. Også bestemmelse af IgG-subklasser kan nu udføres i de samme vækster, og en vurdering af disses prognostiske betydning under hyposensibilisering gennemføres i en række kontrollerede undersøgelser.

Miljøanalyser er gennemført ved hjælp af bærbare filtre til opsamling af støvbårne allergener. En række fødemiddelallergener er vurderet ved hjælp af nye analyseteknikker (isoelektrisk fokusering og immuno-blotting).

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.

4.3.5 Allergi og psyke: I samarbejde med psykologer er der gennemført flere undersøgelser over psykens indflydelse på allergisymptomer, specielt fødemiddelallergi. Psykologisk test og korttidsbehandling ved hjælp af hypnose er gennemført i kontrollerede opsæt.

4.4 Andet: Gunnar Bendixen er chefditor af tidsskriftet Allergy. Samtlige overlæger er coeditors og/eller referanter ved mange forskellige videnskabelige tidsskrifter og har mange forskellige funktioner indenfor administration og ledelse af speciallægeselskaber, andre kollegiale organer, planlægning og rådgivning for offentlige myndigheder. Afdelingens medarbejdere gennemfører hvert år en lang række studier og kongresrejser og i nogle tilfælde gæsteforelæsninger efter invitation.

5. Medicinsk afdeling P

5.1 Gastroenterologisk afsnit

5.1.1 Beskrivelse af lokaliseringen af tyndtarmsenzymet, sucrase-isomaltase, i enterocytter fra cøliakipatienter og normale (Steffen Friis).

5.1.2 Undersøgelser af fødemidlers egnethed for diætbehandlingen af cøliaki ved kvantitering af potentielt toksiske polypeptider (Steffen Friis).

5.1.3 Undersøgelser omkring de initiale faser af colia-ki's patogenese (Steffen Friis).

5.1.4 Studier omkring gliadins aktivering af T-celler (Steffen Friis).

5.1.5 Kortlægning af vævstypemønstret ved colia-ki, specielt med hensyn til HLA-DR/DP (Steffen Friis).

5.1.6 Pancreasfunktion ved mb. Crohn og ulcerøs colit (Jens Hegnhøj).

5.1.7 Undersøgelser omkring senfølgerne ved ileorec-talanastomoser hos patienter med mb. Crohn (Jens Hegnhøj).

5.1.8 Studier vedrørende absorptionen hos opererede patienter med kroniske inflammatoriske tarmlidelser (Jens Hegnhøj).

5.1.9 Måling af intestinalt CaBP på rotter med opera-tivt induceret korttarmssyndrom (Michael Staun).

5.1.10 Måling af intestinalt CaBP hos børn (Michael Staun).

5.1.11 Colons betydning for calciumabsorptionen (Ellinor Hylander).

5.1.12 Absorptionsstudier hos patienter med malab-sorptionssyndrom (Ellinor Hylander).

5.1.13 Medicinske aspekter ved stråleenteropati (El-linor Hylander).

5.1.14 Undersøgelser vedrørende ændringer af intra-cellulære mineralkoncentrationer i tilslutning til me-tabolisk stress (Karin Ladefoged).

5.1.15 Multicenterundersøgelse af den recidiv-profy-laktiske effekt af Dipentum sammenlignet med Sala-zopyrin ved ulcerøs colit (Karin Ladefoged).

5.1.16 Selenmetabolismen hos patienter med malab-sorption, herunder specielt patienter i hjemmepa-renteral ernæring grundet korttarmssyndrom (Terje Rannem).

5.1.17 Physillium frøskaller og kalk (Calgel) til ned-sættelse af defækationshyppighed og urgency hos tarmresecerede patienter (Terje Rannem).

5.1.18 C-14-triolat/3H oliesyre og 58-Co B₁₂-IF assi-milationen vurderet ved måling af stikprøver af fæces (Terje Rannem).

5.1.19 Galdesyremalabsorption hos patienter efter

colectomi med ileostomi med Kock's reservoir eller med kontinuitetsbevarende indgreb i form af enten ile-orectalanastomose eller J-Pouch (Stig Jarnum).

5.1.20 Betydningen af et ileoanalt reservoir (J-Pouch) for absorption af galdesyre, Na, K, Ca, Mg og oxalat (Stig Jarnum).

5.1.21 Sammenhængen mellem kostens fedt/kalkind-hold og fæcesmasse/fæcesfedtudskillelse/Ca-absorp-tion ved kroniske malabsorptionssyndromer (Stig Jar-num).

5.2 Endokrinologisk afsnit

5.2.1 Udforskning af, hvilke mekanismer og substan-ser, der er afgørende for, hvilken mængde af jodthyro-niner med forskellig biologisk aktivitet, der på et givet tidspunkt secernerer fra glandula thyreoidea (Peter Laurberg).

5.2.2 Klarlæggelse af betydningen af perifer jodthyro-nindejodaser for udvikling og for regulation af meta-bolisme (Peter Laurberg).

5.2.3 Undersøgelser til belysning af forekomsten af symptomgivende jodmangel i Danmark – samt konse-kvenserne af øget jodindtagelse (Peter Laurberg).

5.2.4 Udvikling af den mest optimale behandling af patienter med manifest eller truende thyreotoksisk kri-se (Peter Laurberg).

5.3 Nefrologisk afsnit

5.3.1 Fysiologisk og patofysiologisk regulation af va-sopressin (Mogens Hammer).

5.3.2 Metabolismen af parathyreoideahormon belyst eksperimentelt i den isolerede, perfunderede nyre, le-ver og koblede isolerede, perfunderede lever og nyre (Henrik Daugaard).

5.3.3 Metabolismen af gluko- og mineralokortikoider ved uræmi belyst eksperimentelt i tilsvarende model-ler (Martin Egtved).

5.3.4 Betydningen af steroidfølsomhed og MLC-for-lig for resultatet hos nyretransplanterede patienter (Erling Tvedegaard).

5.3.5 Forekomst og specificitet af lymfocytstimulere-de antigener (klasse II antigener) i isolerede, dyrkede nefronsegmenter fra mennesker og dyr i relation til konventionel MLC-undersøgelse (Hanne Blæhr).

5.3.6 PTH som et muligt uræmisk toksin i ikke nor-malt PTH relaterede endokrine systemer, belyst eks-perimentelt (Klaus Ølgaard).

5.3.7 Medicinsk behandling af hyperparathyreoidisme med D-vitamin i.v. (Lisbet Brandt).

5.3.8 Evaluering af den »knoglebesparende« effekt af et nyt steroidpræparat (Deflazacort) (Klaus Ølgod).

5.3.9 Erythropoietinbehandling ved uræmi (Ove Jul-Nielsen).

5.3.10 Effekten af calciumkanalblokkere ved CyA-nefrotoxicitet (Dorte Toftdahl).

5.3.11 En klinisk opgørelse over effekten af den kombinerede nyre- og pancreastransplantation (Klaus Ølgaard).

5.3.12 Effekt af ernæring på recovery efter akut anuri (Ewa Lewin).

5.3.13 IgA-nefrit, en allergologisk udredning (Karin Ladefoged).

5.3.14 Wegeners granulomatose, effekt af plasmafere-se (Wladimir Szpirt).

5.3.15 Regulation af intracellulært calcium ved uræmi (Lisbet Brandt).

5.3.16 Renalt og intestinalt calciumbindende protein og relation til PTH (Michael Staun).

5.3.17 Lokalisation af den uræmiske immundefekt ved familieundersøgelser (Jørgen Ladefoged).

6. Kirurgisk afdeling C

Afdelingens forskningsaktivitet er fortrinsvis faldet indenfor følgende områder:

Regulation, forekomst og biologisk betydning af neurotensin.

Forekomst og virkning af gallanin.

Diagnose og behandling af sporadiske og familiære former af Zollinger-Ellison's syndrom.

Behandling af peptidproducerende tumorer i pancreas og mave-tarmkanal, herunder carcinoider.

Kvantitering af gastrin pro-hormoner.

Anvendelse af antibiotika ved gastroenterologisk kirurgi.

Regulation af den eksokrine pancreassekretion, specielt med henblik på virkningen af fedt.

Ileoanale reservoieroperationer i kirurgisk behandling af ulcerøs colitis.

Eksperimentelle transplantationer af lever og pancreas.

Anvendelse af isolerede organer til eksperimentel undersøgelse af de fysiologiske styringsmekanismer for ventrikel, duodenem og pancreas.

Sammenligning af intraportal og systemisk pancre-

astransplantation på grise m.h.p. virkningen af eksperimentel hyperinsulinæmi på glucosehomeostase, fedtstofskifte og angiopati.

Eksperimentel vurdering af miltimplantationsteknikker.

Anvendelse af ultralyd-endoskopi til øvre gastrointestinal diagnostik.

Kirurgisk anvendelse af laser.

Kirurgisk behandling af analsygdomme.

Kirurgisk behandling af Crohn's sygdom.

Regulation, forekomst og biologisk betydning af neurotensin.

Indenfor områderne har afdelingen 5 disputatsprojekter og 1 licentiatstudium. Der blev i 1988 forsvaret en disputats om epidermal growth factor.

Flemming Stadil

7. Kirurgisk afdeling D

7.1 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.

7.2 Blærecancer

Behandlingseffekten på overfladiske svulster af kemo-terapi og LASER-stråler søges belyst, og en sammenlignende undersøgelse af højvoltagebehandling versus radikal operation ved dybdevoksende svulster er afsluttet. Opfølgende patientkontrol fortsættes.

7.3 Prostatacancer

Behandlingen af tidlige (lokaliserede) svulster foretages i samarbejde med skandinaviske centre, medens de mere fremskredne former behandles med en prospektiv forsøgsprotokol med hormoner, antiandrogen-er eller orkiektomi.

7.4 Nyresten

Et i samarbejde med Urologisk afd., Amtssygehuset i Herlev, udviklet apparatur til knusning af nyresten med ekstrakorporale, fokuserede shockbølger er under afprøvning i klinisk rutinebrug.

7.5 LASER-behandling

Behandling af condylomer, cancer penis og cancer vesicae urinariae med Laserstråler er under afprøvning.

7.6 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.

7.7 Urologisk laboratorium

En nyudviklet feltgradientsonde anvendes til at un-

dersøge urethras funktion. I det forløbne år er 2 disputater 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 blærelidelser og prognostisering af blæretumorer.

8. Kirurgisk afdeling S (Rekonstruktionskirurgi)

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 risikogruppe.
- Kutan lymfoscintigrafi udføres til kortlægning af lymfedrænagens retning og udbredning fra det hudområde, som er sæde for malignt melanom.
- Klinisk og histologisk beskrivelse af det dysplastiske nævussyndrom.
- 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

Læbeganespaltepatienternes 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.
- Klæbeveen for fibrinklæber, fremstillet af patientens eget blod.

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 implantations-

processen. 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 komplikationshyppighed ved chorionbiopsier, der udvikles nye metoder til screening for misdannelser. Der foretages screening for misdannelser. Der foretages screeningsevaluering. Videreudvikling af det af afdelingen udviklede semi-automatiske kromosomanalyseudstyr pågår. Der foretages cancercytogenetiske undersøgelser i forbindelse med den onkologiske forskning, der foregår ved afdelingen. Desuden arbejdes der med ovariecancers ætiologi, specielt oocytalets betydning. Afdelingen er involveret i undersøgelser over præcancer i cervix uteri. En evaluering af en ændret behandling af præcancer i vulva er igang.

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 kontraseption 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 incontinenksområdet samt vedrørende kontrol af graviditet og af syre-base parametre under fødslen.

10. Thorakskirurgisk afdeling RT

10.1 Eksperimentel kirurgi

Der er anvendt grise, kaniner og hunde. Foretaget på »Institut for experimentel Patologi«. Ialt 48 operationsdage.

10.1.1 Der er udført forsøg vedrørende influx og efflux af kolesterol fra karvæggen på normale grise. En fortsættelse af tidligere undersøgelser »In Vivo Transfer of cholesteryl Ester from High and Low Density Plasma Lipoproteins into Human Aortic Tissue (Arteriosclerosis 1988, 8: 252-262.

10.1.2 Da erfaringen fra hjertetransplantationer viser

en akcentueret cholesterolfobning i coronarkarrene, er der startet en forsøgsserie til udvikling af en model der belyser influx og efflux i transplanterede kar. Forsøg foretaget på kaniner. De foreløbige resultater har været præsenteret ved internationale arteriosclerosekongresser Island juni 1988, Rom oktober 1988.

10.1.3 Der er udført forsøg til indarbejdning af den bedste teknik ved hjertetransplantationer.

10.1.4 Der er udført eksperimentelle undersøgelser over hjernens mikrocirkulation under forskellige betingelser ved ekstrakorporal circulation, en fortsættelse af tidligere arbejde i Brain microvascular function during cardiopulmonary by-pass i J thoracic Cardio-vasc Surg. 1988, 94: 727-735.

10.1.5 Forsøg vedrørende vævsreaktioner ved implantation af forskellige præparationer af dyrisk materiale, grise pericardium og peritoneum med henblik anvendelsen til biologiske klapper.

10.2 Kliniske arbejder

Afdelingen esophaguslaboratorie har fortsat undersøgelser over normal og patologisk fysiologi i esophagus. En række arbejder er bl.a. offentliggjort ved et internationalt workshop »Esophagus 88« afholdt 24-26 marts i Helsingør, med afdelingen som medarrangør af. Her blev også præsenteret et klinisk arbejde over kirurgisk behandling af esophaguscarcinom.

10.2.1 Hjertelungemaskinens komplementaktiverende virkning er undersøgt i et patientmateriale, ligesom aktiveringens afhængighed af kunststoffernes art. Resultaterne vil først blive præsenteret ved et internationalt møde i San Diego februar 1989.

10.2.2 Retrospektive og prospektive undersøgelser over resultaterne efter kirurgi med biologiske klapper, aortaaneurysmer, (også som foredrag ved Fransk-dansk Symposium »Heart Surgery« afholdt Rigshospitalet februar 1988). Malfunktion af mekaniske klapper.

10.2.3 Foreløbige resultater med en ny hjerteklap, Carbomedics-Heart-Valve (offentliggjort ved European Society of cardiothoracic Surgery møde Bordeaux, September 1988).

10.2.4 Der er foretaget undersøgelser vedrørende infektionskomplikationer ved hjertekirurgiske indgreb, dels kliniske, dels undersøgelser af bakterieflora og spredning på operationsstuer.

Resultaterne for flere af disse undersøgelser er endnu ikke publiceret.

11. Neuromedicinsk afdeling

Forskningen har primært omhandlet hjernens regionale gennemblødning, cerebrovaskulære sygdomme, blod-hjerne barrieren, rygmarvskompression ved cancer, dissemineret sclerose og myastenia gravis og amyotrofisk lateral sclerose.

11.1 Forskning om hjernens regionale gennemblødning har specielt omhandlet indledende undersøgelser af demenstilstande som led i et stort projekt. Andre forskningsaktiviteter vedrørende hjernens gennemblødning har bl.a. været fortsat udforskning af »converting enzyhmæmmere« 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.

11.2 Forskningsaktivitet om cerebrovaskulære sygdomme har afsluttet den kliniske del af en stor (1000 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.

11.3 I samarbejde med Østerbro-undersøgelsen er en epidemiologisk undersøgelse omfattende ca. 20.000 personer vedrørende incidens og risikofaktorer for apoplexia cerebri afsluttet.

11.4 Forskningen om blod-hjerne barrieren har videreført etableringen 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 blod-hjerne 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 leversyg.

11.5 Forskningen om rygmarvskompression ved cancer er nyligt påbegyndt og tilsigter bl.a. at belyse værdien af tidlig behandling med kirurgisk indgreb eller stråleterapi.

11.6 Forskningen om dissemineret sclerose har været omfattende med beskrivelse af symptomer fra det autonome nervesystem, beskrivelse af forandringer ved magnetisk resonans scanning. Undersøgelser af stimulation af nervesystemet med magnetiske impulser og registrering af fremkaldte potentialer er lige påbegyndt.

11.7 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 udføres en række forhold vedrørende forløb og epidemiologi.

11.8 Hos patienter med amyotrofisk lateral sklerose er der udført behandlingsforsøg med immunosuppression, og disse patienters plasma undersøges for en immunglobulin-medieret cytotoxisk effekt på erythrocytter. Derudover er monoaminer i cerebrospinalvæske og kognitive funktioner samt cerebral gennemblødning undersøgt hos patienter med amyotrofisk lateral sklerose.

12. Neurokirurgisk afdeling NK

Den basale og kliniske forskning er både en videreførelse af tidligere års aktiviteter og en igangsættelse af nye forskningsprojekter.

12.1 Cerebrospinalvæskens dynamik, specielt målinger af cerebrospinalvæskens resorption

Forskningen omfatter modstandsmålinger af liquors resorption specielt ved højtryks- og normaltrykshydrocephalus, samt ved en række andre tilstande med forhøjet intrakranielt tryk. Resultaterne gennem tidligere år og det seneste år medførte muligheden for at afholde et Alfred Benzon Symposium nr. 27 i juni 1988 i København med titlen »outflow of the cerebrospinal fluid«, som publiceres i 1989. De senere års undersøgelser over CSF-modstandsmåling har vist, at reproducerbarheden af den enkelte undersøgelse er god.

12.2 Neurotransmittere og -hormoner i cerebrospinalvæsken

Undersøgelserne har koncentreret sig om indholdet af forskellige neurotransmittere og neurohormoner i cerebrospinalvæsken, især koncentrationsforskelle i ventrikulær og lumbal cerebrospinalvæske. Undersøgelserne er gennemført i samarbejde med en række klinisk kemiske afdelinger på Rigshospitalet, i København og Lund.

12.3 Svulster i centralnervesystemet

Den kliniske forskning har centreret sig om en epidemiologisk linie, specielt undersøgelse over forekomst og hyppighed af tumorer i centralnervesystemet hos børn i samarbejde med landets øvrige neurokirurgiske, radioterapeutiske og neuropatologiske afdelinger. Der foregår desuden behandlingsmæssig og prognostisk forskning hos patienter med maligne hjernetumorer, især prospektiv undersøgelse over ultralyd-vejledt mulighed for total fjernelse og effekten af forskellige former for behandling. Inden for hypofysenære sygdomme, specielt hypofysetumorer er der en løbende

patofysiologisk, endokrinologisk og operativ forskning, og det samme gælder for behandlingen af acusticusneurinomer, sidstnævnte i samarbejde med øreafdelingen, KAS Gentofte.

Sammen med neuroradiologisk afdeling, RH og afdelingen for Magnetisk Resonans, KKH Hvidovre løber der en række mindre forskningsprojekter over billeddiagnostik og MR-spektroskopi.

12.4 Degenerative sygdomme i columna

En prospektiv undersøgelse af billeddiagnostik, operativ behandling og prognose ved diskusprolaps i cervical- og lumbalcolumna er i fuld udvikling med sammenlignende undersøgelser af kliniske fund, myelografi, CT-scanning og MR-scanning. Undersøgelsen indeholder ligeledes en økonomisk og teknologisk vurdering i samarbejde med Dansk Sygehus Institut.

12.5 Undersøgelse af ICP og CBF under behandling med antihypertensiva

Forskning omkring ICP og hjernens gennemblødning under behandling med antihypertensiva er afsluttet, og de indhøstede data vil give mulighed for en bedre planlægning af neurokirurgiske operationer under kontrolleret hypotension.

12.6 Undersøgelse af ICP og pulstryksanalyse

En forskning omkring ICP og pulstryk er igangsat i samarbejde med en forskningsgruppe fra Warszawa's teknologiske institut og en klinisk-datalogisk gruppe i Leeds, England for at vurdere muligheden for pulstryksanalyse og analyse af ICP under EDB-registrering.

13. Børnepsykiatrisk afdeling

Forskningsaktiviteten på Rigshospitalets børnepsykiatriske afdeling har koncentreret sig om to hovedemner:

13.1 Fortsat analyse af follow-up-materialet for 151 anorexia nervosa-patienter. Delprojektet vedr. højdevækst før, under og efter sygdommen; endvidere om patienternes oplevelse af behandlingen; om årstidsvariationer og sammenhængen mellem tidspunkt for sygdommens debut og fødselstidspunkt; om sygdommens epidemiologi i Danmark 1970-88.

13.2 Opgørelse af journalmaterialet for 400 børnepsykosier (i samarbejde med psykiatrisk børnehospital i Århus).

14. Øre-næse-halsafdeling F

14.1 Inden for oto-neurologi foretages basalfysiologiske studier af balancefunktionen med computer-nystagmografi i samarbejde med fysiologer og flyvemedicinere, herunder specielt undersøgelse af den vestibulære funktion under vægtløshed.

Sammen med arbejdsmedicinsk afdeling undersøges patienter for toksisk encefalopati efter især organiske opløsningsmidler.

14.2 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 af fektioner i hjernestammen.

14.3 Ved Oto-patologisk Laboratorium fortsættes undersøgelser over allergisk og vasomotorisk rhinitis, specielt mastceller i næseslimhinden. Ligeledes fortsætter undersøgelser over forkølelse i samarbejde med et rhinovirus-center i Charlottesvill i U.S.A. Også ciliefunktionen samt luftvejenes biokemi, specielt slimhindens fysiske/kemiske egenskaber undersøges. Antistofbestemmelse ved Wegeners granulomatose undersøges sammen med Seruminstitutet. Immunhistokemiske- og lysmikroskopiske undersøgelser af labyrintens knoglevæv ved forskellige ørelidelser, specielt otosklerose og hos en række forsøgsdyr udføres for at få større viden om labyrintkapslens remodeleringsaktivitet.

14.4 Inden for onkologien arbejdes især med nasopharynxcarcinom og spytkirteltumorer, herunder undersøgelser over Epstein-Barr virus' betydning som onkogen agens ved nasopharynx carcinom. Undersøgelserne foretages ved celledyrkning samt ved transplantation til nøgne mus.

14.5 Ved Foniatrisk Laboratorium arbejdes med udvikling og anvendelse af fonetogrammer til systematisk belysning af stemmelidelser.

15. Øjenafdeling E

15.1 Et disputatsarbejde om følger tilstande ved behandling af sukkersyge i øjets nethinde med Xenon og laserlys er i årets løb blevet antaget og forsvaret for den medicinske doktorgrad. Arbejdet viser bl.a., at øjets pulsationsbølge reduceres. Det samme gælder øjets tryk samt akkomodation, pupilkontraktion og hornhindens følsomhed. Inden for samme emneområde gennemføres på stipendiatbasis et dyreeksperimentelt arbejde om lysbehandling og dens eventuelle indvirkning på pH-værdierne i øjets bageste afsnit.

15.2 Et omfattende arbejde om blod-nethinde barrierens permeabilitet hos normale og hos personer med forhøjet blodtryk og med sukkersyge er afsluttet til indlevering til forsvar for den medicinske doktorgrad.

15.3 Et andet større klinisk prospektivt sukkersygeprojekt omhandler graviditet hos sukkersygepatienter

og dens indflydelse på sukkersygeforandringer i nethinden.

15.4 De såkaldte alderspletter i nethinden (aldersbettinget maculadegeneration) udgør et andet stort klinisk forskningsområde for øjenafdelingen. Sygdommens epidemiologi, prævalens og incidens søges af dækket ud fra populationen i Rigshospitalets medicinske epidemiiske forskningsenhed (Østerbroprojektet). Risikofaktorer samt sygdommens spontane forløb og sygdommens forløb efter laserbehandlinger søges evalueret, bl.a. for at afgrænse de nuværende uafklarede indikationer for laserbehandling, en behandling, som indgår i et separat og fortsat klinisk projekt.

15.5 Blandt andre igangværende projekter kan nævnes undersøgelser over den såkaldte dynamiske synsstyrke, d.v.s. undersøgelse over synsfunktionen over for genstande i bevægelse eller når personen er i bevægelse. Blandt mindre forskningsprojekter fra afdelingens forskellige specialklinikker kan anføres undersøgelser fra glaukomklinikken over axondefekter, over lavtryks-glaucom og over langtidsresultater af operationer for juvenil glaukom samt undersøgelser i vitreo-retinale klinik over langtids effekt af glaslegemeoperationer.

16. Afdeling for dermatologi og venerologi

Sklerodermi. Klinik, epidemiologi og vurdering af sygdomsaktivitet ved hjælp af kvantitativ analyse af hydroxylysin og hydroxyprolin i urin og analyse af aminoterminal type III prokollagen peptid i blod. Endvidere behandling med D-penicillamin monitoreret ved hjælp af kvantitativ bestemmelse af stoffet i blod, urin og væv.

Fibrose. Undersøgelse af de enkelte kollagenfraktioners betydning for udvikling af fibrose vurderet med elektronmikroskopi og mucopolysaccharid-analyse.

Prænatal diagnostik ved hjælp af elektromikroskopi ved bl.a. epidermolysis bullosa, ichthyosis.

Immunfluorescens og hudsygdomme.

Immunologiske undersøgelser ved dermatophytose. Et samarbejde med Rostock Universitet, DDR.

Den immunologiske aktivitet af keratinase ved dermatophyitinfection.

Relationen mellem atopisk dermatitis og gærsvampen *Pityrosporum ovale*.

Fotocarcinogenese.

Carcinogenesestudier over human non-melanom hudcancer.

Præoperativ diagnostik af sarcomer ved hjælp af elektroforetisk påvisning af glykosaminoglykaner og DNH analyse.

Ultralydundersøgelse af maligne melanomer og hudtumorer med henblik på præoperativ bestemmelse af tumortykkelse.

Irritative hudreaktioners patofysiologi belyst ved noninvasive undersøgelsesmetoder.

Psoriasis. Monoklonale antistoffer. Vurdering af hepatisk oxidation og glukuronidering under behandling med tjære.

Sårheling og granulationsvævsdannelse belyst med Gori-TeX-rør(R).

Biokemiske undersøgelser af vækstfaktors indflydelse på sårheling hos grise.

Ulcus cruris. Væksthormons indvirkning på sårheling. Effekten af transkutan nervestimulering. Sårbundens patologi belyst med ultralydundersøgelse, histologiske og biokemiske analyser samt elektronmikroskopi.

17. Klinisk kemisk afdeling

Afdelingens forskning falder hovedsageligt på områderne 1) biologisk aktive peptidsystemer, 2) koagulations- og fibrinolyse mekanismer, 3) hæmoglobino-patier, 4) aterosklerose og 5) cancerforskning. I 1988 har denne forskning udmøntet sig i 60 engelsksprogede publikationer, hvilket kvalitativt og kvantitativt svarer til niveauet fra foregående år (jvf. Rigshospitalets seneste publikationsnøgler). Det største forskningsområde er peptid-forskningen, hvor afdelingen har to grupper, der arbejder med CCK-gastrin og NPY-PP systemerne som modeller. Denne forskning baseres i stigende omfang på molekulære og cellebiologiske teknikker. Med udgangspunkt i den basale biologi søges resultaterne i størst muligt omfang omsat i analyser til forbedring af diagnostik og patogenetisk indsigt ved en række store sygdomme (diverse cancer-former, hjertekarsygdomme, mave-tarmsygdomme m.v.).

18. Anæstesi/afdelingen

I 1988 publicerede afdelingen 14 arbejder.

18.1 Samarbejdet med Thoraxkir. afd. og Fysiologisk Inst. A fortsattes med et større dyreeksperimentelt arbejde om hjernens mikrovaskulære funktion under ekstrakorporal cirkulation.

18.2 En række undersøgelser af blodgennemstrømningen ved hjælp af Doppler-apparatur blev foreløbigt afsluttet med et arbejde om hjertets pumpearbejde under anæstesi.

18.3 Samarbejdet med Fysiologisk Inst. C og kredsløbsfysiologisk afd. ved universitetet i Dallas er fortsat med publikationer om hypovolemisk shock, det arterielle blodtryks reaktion på arbejde under delvis kurerisering, og kredsløbsregulation. En række integrerede kredsløbsundersøgelser er under publikation.

18.4 Fra et flerårigt samarbejde med andre kliniske afdelinger om risiko ved anæstesi og operation følger et delarbejde om cerebrovaskulære komplikationer.

18.5 En bibliografi om anæstesiens historie, der udkom i 1984, foreligger nu i 2. udgave.

18.6 Hertil kommer en række enkelt arbejder om idrætstræning, intubationsteknik, cigaretrygning og anæstesi, optagelse af petidin hos børn, malign hypertermi, samt et historisk arbejde.

18.7 Øvrige aktive områder i 1988: Smertebehandling, anæsthesimetoder, monitoreringsteknologi, ventrikeltømning/anæstesi, kronisk respirationsinsufficiens.

19. Radiologisk afdeling

Forskningen på Rigshospitalets radiologiske afdeling X centrerer sig om to områder: Neuro CT-scanning og medicinsk/kirurgisk ultralyddiagnostik.

19.1 Hos en række patienter, der har fået foretaget SPECTscanning med henblik på flowforhold i hjernen, er der foretaget cerebrale CT-scanninger for at sammenholde flowet med strukturelle forandringer. Et andet område er CT-scanning af spinalkanalen hos patienter med medullært tværnsnitssyndrom på grund af spinale metastaser. I samarbejde med MR-afdelingen, KKH er der foretaget sammenlignende undersøgelser af MR, radiculografi og CT-scanning hos patienter med lumbale discusprolaps. Endelig forskes i cerebrale CT-scanninger hos børn med cerebrale tumorer og akut lymfatisk leukæmi.

19.2 Ved hjælp af ultralyddiagnostik forskes der i forskellige pædiatriske problemer: Nyfødte med »hofte-klik« undersøges for at afsløre dysplasier og luxation. Børn med D-vitamin resistent rachit undersøges med henblik på påvisning af nephrocalcinose. Testisscanninger foretages hos børn med akut lymfoblastær leukæmi efter behandlingsophør med henblik på remission/recidiv. Forskellige muskulære lidelser hos børn forsøges adskilt ved hjælp af ultralyddiagnostik.

19.3 Ultralyd (incl. Dopplerundersøgelser) af under-ekstremitets vener ved mistanke om thrombophlebit. Også ved hjælp af Dopplertechnik undersøges pancreastransplanterede patienter, og endelig forskes ved hjælp af transoesophageal ultralydscanning i dybdevækst af oesophaguscarcinomer under og efter laserterapi.

2. Klinisk sektion IV

2.1 Københavns Kommunes Hospital i Hvidovre

1. Kardiologisk afsnit

Forskningsaktiviteterne omhandler klinisk kardiologiske emner:

1.1 Atrialt natriuretisk peptid, faktorer af betydning for dannelse og omsætning.

1.2 Hjerterinsufficiens med bestemmelse af prognostiske faktorer og behandlingsforsøg med nye vasodilaterende medikamenter og angiotensin-converting-enzyme inhibitorer.

1.3 Arytmier med særligt henblik på deres betydning for prognosen ved hjerterinsufficiens og efter akut myokardieinfarkt studeres i Holterlaboratoriet, hvor også nye antiarytmica vurderes i kliniske forsøg.

1.4 Betydning af trombolyse for behandling af akut myokardieinfarkt.

1.5 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.

1.6 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.

2. Hepatologisk afsnit

Afdelingen har i 1988 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 lever-skade, antiviral terapi ved kronisk B hepatitis, somatropin-behandling af cirrose, østrogenreceptorer i leveren, HBV-DNA analyser ved akut hepatitis, cyclosporin-A-behandling af primær biliær cirrose og fede syrs betydning for udvikling af hepatisk encefalopati. Afdelingen har desuden beskæftiget sig med endotoksiner betydning for udviklingen af alkoholisk cirrose, computer-diagnostik af icterus på europæisk basis, samt epidemiologiske studier af tidlig død, fedme og alkoholisme.

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.

Desuden foregår i samarbejde med klinisk fysiologisk/nuklearmedicinsk afdeling og med Institutet for human Ernæring undersøgelser af det humane energistofskifte og tilsvarende patofysiologiske undersøgelser ved adipositas, magerhed og diabetes mellitus.

Der arbejdes især med kulhydrat-induceret eller medikamentelt udløst termogenese. Endvidere pågår kliniske og eksperimentelle undersøgelser af fedme som medikamentel bivirkning.

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.

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 In vitro undersøgelser over pro-onkogener ved maligne blodsygdomme.

4.1.2 Cellulære immunologiske undersøgelser (NK-celler, monocytter etc.) ved kronisk lymfatisk leukæmi og myelomatose – og farmakologisk modulering heraf.

4.1.3 Bestemmelse af streptokinase-antistoffer.

4.1.4 Undersøgelser over fibrinolyse-induceret æn-

dringer i glukoproteiner i thrombocytternes cellemembran.

4.1.5 Magnetiske resonansundersøgelser af knoglemarv ved leukæmi og andre benigne/maligne hæmatologiske sygdomme.

4.1.6 Magnetiske resonansundersøgelser med spektroskopi af lymfomer med mere i relation til behandling med cytostatica.

4.1.7 Undersøgelser over erythropoietinproduktionen ved myelomatose.

4.1.8 Undersøgelser over ulcuspatogenesen ved polycythaemia vera.

4.2 Den kliniske forskning omfatter:

4.2.1 Undersøgelser over effekten af i.v. infusion af gammaglobulin på pneumococantistofferne hos patienter med B-lymfocytssygdomme.

4.2.2 Deltagelse i en række prospektive randomiserede fase-II og fase-III-undersøgelser vedrørende akut og kronisk leukæmi, myelomatose og malignt lymfom.

4.2.3 Undersøgelse af kromosomforandringer og prognostiske faktorer ved dysmyeloplastiske tilstande.

5. Reumatologisk afdeling

Reumatologisk afdelings forskningsaktiviteter i 1988 falder inden for følgende områder:

5.1 Bindevævsforskning

Afdelingen fortsætter sine systematiske undersøgelser over bindevævsmetabolitter i serum ved inflammatoriske reumatiske sygdomme. Det drejer sig dels om forskellige kollagenmetabolitter, specielt metabolitter af type III og type IV kollagen, laminin og hyaluronsyre. Der er påvist karakteristiske stigninger i serumkoncentrationerne samt i ledvæske i forbindelse med inflammatorisk aktivitet. Kollagenmetabolitterne synes at være mere følsomme aktivitetsindikatorer end de konventionelle indirekte tegn på sygdomsaktivitet. Endvidere har serumkoncentrationen af kollagenmetabolitterne prognostisk betydning med henblik på risikoen for udvikling af irreversible leddestruktioner. Omsætningen af de cirkulerende kollagenmetabolitter er undersøgt i eksperimentelle studier på svin, hvor der er påvist degradation af metabolitterne, først og fremmest i leveren, men også i det lymfatiske væv. I mindre omfang sker der degradation i nyrerne. Undersøgelser hos patienter med kroniske leverlidelser viser, at en nedsat leverfunktion medfører forhøjede værdier af bindevævsmetabolitterne.

5.2 Immunologiske undersøgelser hos patienter med inflammatoriske reumatiske sygdomme

Det drejer sig om analyser af forskellige typer autoantistoffer hos patienter med systemisk lupus, progressiv systemisk sklerose og mixed connective tissue disease med henblik på antistoffernes betydning for sygdomsklassifikation.

5.3 Forløbsanalyser af patienter med reumatoid artrit

Med hovedvægten på en analyse af virkningen af forskellige former for remissionsinducerende behandling.

5.4 Prognosestudier hos patienter med bioptisk verificerede glomerulære nyrelidelser

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.

Der er indledt et samarbejde med Foreningen af Brandsårpatienter, FaB 1981. Carnegie-Fondet har for første gang givet støtte til andet end påskønnelse af helttemodig indsats og har tildelt dette arbejde et beløb på kr. 100.000,-.

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 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. Tre undersøgelser er færdige og er offentliggjort i tidsskriftet »Burns« i 1988.

6.4 En omfattende forskning om Interleukin-1, Tumornecrosis 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.

6.6 Det meget store arbejde om brandsårsbehandlingens historie indtil år 1900 er bragt til en afslutning. Hovedresultaterne er publicerede som et supplement (1) til tidsskriftet »Burns« 1988.

7. Urologisk afdeling

7.1 Løbende evaluering af ekstrakorporal trykbølgebehandling af nyre/uretersten ved Københavns Kommunes stencenter. Dette arbejde foregår i samarbejde med urologisk afdeling, Bispebjerg Hospital.

I forbindelse med den ekstrakorporale stenknusning er initieret 2 delprojekter.

7.1.1 Prospektiv undersøgelse af frekvensen af bakteræmi i forbindelse med ekstrakorporal trykbølgebehandling af nyre/uretersten. Dette arbejde foregår i samarbejde med urologisk afdeling, Bispebjerg Hospital.

7.1.2 Prospektiv randomiseret undersøgelse af lokal infiltrationsanalgesi versus overfladeanalgesi med Emla creme i forbindelse med trykbølgebehandling af nyresten. Arbejdet foregår i samarbejde med urologisk afdeling, Bispebjerg Hospital.

7.2 Dyrkning af blærecancer celler – i samarbejde med Fibigerlaboratoriet, til påvisning af malignitetspotentialitet hos den enkelte patient.

7.3 Studier over reflux hos patienter med Brickerblære udfra vurdering af trykforhold i Brickerblæresegment og radiologiske undersøgelser af reflux grad. Arbejdet foregår i samarbejde med røntgenafdelingen, Hvidovre Hospital.

7.4 Studier over antibiotikaprofylakse ved TUR-P (Ofloxacinprojekt). Denne undersøgelse er et multicenterprojekt og foregår i samarbejde med andre urologiske specialafdelinger i Danmark.

7.5 Fortsat prospektiv undersøgelse af prostataspiral som permanent behandling ved urinretention. Dette arbejde foregår i samarbejde med urologisk afdeling, Københavns Amts sygehus i Herlev.

7.6 Prospektiv undersøgelse af ætiologien til detrusor instabilitet ved obstruktiv prostatahyperprofi (Lidocainprojekt).

7.7 Prospektiv undersøgelse af sædprøver for mænd der skal opereres på mistanke om testiscancer. Undersøgelsens formål er ved sædanalyser at påvise maligne celler i ejakulatet. Undersøgelsen er et multicenterprojekt og foregår i samarbejde med Reproduktionsbiologisk laboratorium, Rigshospitalet.

7.8 Urodynamisk undersøgelse af blærefunktionen hos patienter med dystrofia myotonica. Dette arbejde foregår i samarbejde med neuromedicinsk afdeling, Hvidovre Hospital.

7.9 BCG instillationer ved carcinoma i situ per se i blæren.

7.10 En række mindre projekter til produktionskontrol af visse urologiske standardbehandlinger.

7.11 Afdelingen har deltaget i en række forberedende møder vedrørende kommende landsdækkende protokoller til evaluering af forskellige behandlingsmodaliteter ved blærecancer samt lokaliseret og dissemineret prostatacancer. Disse protokoller forventes aktiverede i 1989.

8. Ortopædkirurgisk afdeling

8.1 Den tidligere foretagne dobbeltblind randomiserede undersøgelse af naprosyns hæmmende virkning på paraartikulær knogledannelse efter hoftealloplastik har bekræftet den tydelige effekt af naprosyn. Undersøgelsen fortsætter med korttidsdosering præ- og umiddelbart postoperativt.

8.2 Ved undersøgelse af det perifere blodtryk hos patienter der får foretaget hofte- eller knæalloplastik viser, at patienter med lavt tryk får en signifikant blodtryks-sænkning i foden med deraf følgende risiko for vaskulær komplikationer. – Blodtryksfaldet synes dog reversibelt.

8.3 Ved en undersøgelse af forløbet under og efter behandlingen af hofte- eller femurfrakturer søges flere forhold klarlagt for at vurdere prognosen. Sidste års undersøgelser har vist god korrelation til personers vandindhold ved impedancemåling. Undersøgelserne fortsætter hos ældre mennesker med hoftebrud.

8.4 Komplikationer under hospitalsophold for hoftebrud vurderes i relation til patienternes præoperative status. Samme forhold undersøges i relation til operationstype, operations-varighed og eventuelle anæstetikkomplikationer.

Svend Rosendahl

9. Kirurgisk gastroenterologisk afdeling

Forskningen har koncentreret sig om følgende hovedområder:

9.1 Fortsatte undersøgelser over smertepatogenesen ved kronisk pancreatitis m.h.p. afklaring af operationsindikation og metode.

9.2 Fortsatte undersøgelser over det kirurgiske stress respons, frisætningsmekanismer og modificerende faktorer, herunder udvikling af nye hypoteser og metoder til opnåelse af total smertefrihed efter større abdominalkirurgi.

9.3 Iværksættelse af en række undersøgelser over den

kirurgiske immunsuppressionspatogenese, herunder den gunstige effekt af histamin₂-blokada.

9.4 Fortsatte undersøgelser m.h.p. optimering af perioperativ antibiotikabehandling til nedsættelse af postoperative infektiøse komplikationer.

9.5 Udvikling af afdelingsinformationssystemer m.h.p. bedre mulighed for produktionskontrol og økonomisk styring.

9.6 Videreføring af colon polyposeregistret som led i forskning omkring epidemiologi, patogenese og behandling.

10. Øjenafdelingen

10.1 Glaukom

10.1.1 En databaseret glaukomjournal udarbejdes bl.a. med henblik på senere videnskabelige opgørelser.

10.1.2 Nye principper for glaukom-terapi afprøves. Lokalbehandling med kulsyreanhydrase. Ny laserteknik (YAG-goniopunktur, panretinal fotokoagulation).

10.2 Katarakt

10.2.1 Indoperation af blød kunstlinse.

10.2.2 Anæsthesimethode ved kataraktoperation.

10.2.3 Efterundersøgelser af katarakt-opererede.

10.3 Nethinde

10.3.1 En opgørelse af profylaktisk laserbehandling på det raske øje hos amotio-patienter er netop afsluttet.

10.3.2 Laserbehandling ved senil maculadegeneration studeres fortsat udfra egne nye teorier.

10.3.3 Retinitis ved svær levercirrhose studeres.

10.3.4 Effekten af ganciclovir mod cytomegalvirus ved AIDS er publiceret og studierne fortsætter.

10.4 Tårer

Afdelingens universitetsrelaterede forskning har gennem årene centreret sig om tårerelaterede emner (cytologi, bakteriologi, vitalfarvning, Sjögrens syndrom, sicca, kontaktlinser, arbejdshygiejne). For tiden arbejdes med følgende emner:

10.4.1 Lactoferrins koncentration ved infektiøse øjnelidelser og dets virkning på bakterier.

10.4.2 Prostaglandiner og IgA hos kontaktlinsebærere.

10.4.3 IgG og IgM, fibronectin, leucotriener hos cataraktopererede.

10.4.4 Dyrkning af corneaeptihelceller.

10.4.5 Krystallisationsfænomenet ved indtørring af tårer (kvantitativ metode publiceret, undersøgelserne fortsætter med fastsættelse af normalgrænse og genoprøvnings af klinisk materiale).

10.4.6 Tåre-pH undersøgelser er netop afsluttet på et klinisk materiale.

10.4.7 Forekomst af blød (hos gravide, ved conjunctivitis), nitrit og leucocytetrase (ved bakteriel conjunctivit) med Stixmetode opgøres.

10.4.8 Arbejdsmiljøundersøgelser: Corneaskader og UV-sferoid degeneration registreres hos svejsere.

10.4.9 Forskellige tårekirurgiske indgreb udføres og erfaringerne bearbejdes.

10.5 Undersøgelser i Grønland

Occult hæmolacri er påvist påfaldende hyppigt hos eskimoer (er publiceret). Dens mulige corneapåvirkning undersøges (Hudson-Stähli's linje). Pterygium-sensibilitet undersøges.

10.6 Medicinal-historie

Øjenspecialet indenfor Københavns Hospitalsvæsen, Københavns Universitet, på Island, Acta Ophthalmologica's historie, nordisk samarbejde o.s.v.

10.7 Andre emner

Peroral acyclovir's oculære farmakokintik, refraktionsundersøgelse af mørke-myopi, videoangiografi, kædesavslæsninger o.s.v.

Redaktionsvirksomhed m.v.:

E. Krogh er Sundhedsstyrelsens sagkyndige rådgiver i oftalmologi. Redaktionsmedlem i Den danske Lægeforenings medicinfortegnelse.

M. Norn er redaktør for Oftalmolog, forfatter Lægemiddelkatalogets øjenafsnit. Medl. Bestyr. Grønlandsmedicinsk Selskab. Øjenkonsulent i Grønland (Angmagssalik aug.-sept.) Inviteret foredragsholder øjenlægeforeningen, Island, inviteret underviser ved videreuddannelse i Bristol. Afdelingen har arrangeret videreuddannelseskursus for vordende øjenlæger, kurser for optikere, åbent hus for øjenlæger, optikere og for borgerne.

Mogens Norn

11. Øre,- næse,-halsafdelingen

11.1 Vedr. infektioner i øvre luftveje arbejdes med følgende undersøgelser.

- a. mikroskopi af aspireret mellemøresekret.
- b. forekomst af bakterieflora ved tonsillitis.
- c. effekten af antibiotisk behandling af recidiverende tonsillitis.
- d. registrering af usædvanlige oto-, -rhino-, -laryngologiske manifestationer ved AIDS.

11.2 Indenfor onkologien foretages undersøgelser af onkogener i maligne tumorer på hoved og hals i samarbejde med Finsensinstituttet.

11.3 I afdelingens laboratorium fortsættes arbejdet med histologiske undersøgelser af slimhinder i de øvre luftveje efter »whole-mount« metoden.

11.4 Arbejdet med hjernestammeaudiometri af nyfødte risikobørn fortsætter.

11.5 Fortløbende undersøgelser over perifere facialispareser.

11.6 Behandling af deviatio og luxatio septi nasi hos nyfødte og børn født ved sectio caesarea.

12. Børneafdelingen

12.1 Ernæring og vækst i første leveår

90 normale spædbørn følges med månedlige kostregistreringer og målinger af vækst, bl.a. elektronisk knæhælmåling, der giver et nøjagtigt udtryk for længdevækst, og HFEA-målinger af kropssammensætningen. Begge metoder er udviklet i samarbejde med Medikoteknisk Institut. Plasma-somatiomedin 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 tværsnitsundersøgelse af danske skolebørn undersøges spermarchealderen. Undersøgelsen foretages i samarbejde med Statistisk Forskningsenhed, Panum Institutet.

12.3 Abnorm, tidlig pubertetsudvikling

Effekten af behandlingen af pubertas præcox med cyproteronacetat og LHRH-analog undersøges i en gruppe på ca. 20 børn i alderen 1-8 år. I undersøgelsen lægges bl.a. vægt på behandlingens effekt på pubertetsudviklingen 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 1976-86.

12.6 Væksthormon

Effekten af biosyntetisk væksthormon hos børn med konstitutionelt betinget væksthormonmangel undersøges i en dobbeltblind, kontrolleret, klinisk undersøgelse.

12.7 Væksthormon

Det undersøges, om væksthormonproduktionen hos normale børn og børn med dværgvækst kan belyses ved bestemmelse af udskillelsen af væksthormon i døgurnin.

Niels E. Skakkebek

13. Neuromedicinsk afdeling

13.1 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.

EEG er undersøgt umiddelbart efter, 8 timer, 24 timer og 1 uge efter krampeanfald, med henblik på at bestemme varigheden af post-iktale forandringer. En hurtigmetode (AccuLevel), der varer 20 minutter, til bestemmelse af phenytoin, phenobarbital og karbamazepin er blevet sammenlignet med en konventionel bestemmelsesmetode, der varer timer til dage. Vigabatrin (gamme-vinyl-GABA) er blevet undersøgt i et 5-årigt follow-up af 60 behandlingsresistente epilepsipatienter.

13.2 I en videnskabelig undersøgelse er Juvenil Myoclon Epilepsi fundet og karakteriseret i betydeligt tidligere og senere alder end hidtil beskrevet. En sammenlignende undersøgelse imellem CT-, MR- og SPECT-scanning og EEG til lokalisering af fokus ved partiel epilepsi er afsluttet.

13.3 Med henblik på amygdalo-hippocampectomi på patienter med behandlings-refrakter epilepsi foretages EEG, CT-, MR- SPECT-scanning, WADA-test, neuropsykologisk og psykiatrisk undersøgelse, samt magnetencefalografi på denne gruppe patienter. En lignende undersøgelse foretages på kandidater til callosotomi.

13.4 En neurogenetisk undersøgelse af patienter med arvelig spastisk paraparese og epilepsi er afsluttet.

13.5 Antallet af nerveceller i hippocampus, striatum og cortex tælles i normale mongolske ørkenrotter og i ørkenrotter udsat for iltmangel for at vurdere dels tabet af nerveceller, dels relation til iltmangel eller andre medfølgende faktorer og dels mulighed for at forhindre evt. celletab med forskellige nye medikamenter, der er under afprøvning.

13.6 Neurologiske komplikationer ses hyppigt hos patienter med HIV infektion. Resultaterne af en follow-up undersøgelse med MR, CT og klinisk neurologisk bedømmelse er ved at blive bearbejdet. Nye opfølgninger af især raske smittebærere og patienter med nydiagnosticeret AIDS fokuserer på afsløring af dysfunktionen i medulla spinalis.

13.7 Hos ca. 2/3 af patienter med nydiagnosticerede neurologiske symptomer på hysterisk grundlag findes et somatisk grundlag ved efterundersøgelse år senere. I håb om at afsløre sikrere kriterier for en tidlig korrekt diagnose foretages CT, MR, CBF, neuropsykologisk vurdering foruden almindelig klinisk psykiatrisk og neurologisk udredning. Der fokuseres på patienter med »hysteriske« hemiføleforstyrrelser eller hemipareser.

13.8 En historisk kohorteundersøgelse af kraftigt og meget svagt opløsningsmiddel-eksponerede litografer omfattende klinisk neurologisk, arbejdsmedicinsk, neuropsykologisk og neuroradiologisk, CBF og computerassisteret neuropsykologisk bedømmelse. Afdøde tidligere opløsningsmiddeleksponerede med af SIS anerkendte hjerneskader undersøges af neuropatolog m.h.p. udelukkelse af konkurrerende ætiologisk lidelse, ligesom hjernerne undersøges for neurontab og/eller ændring i cellekernerne i cortex cerebri, cerebellum og hippocampus.

13.9 Dobbelt-blind forsøg med Clozapin mod tremor er under afvikling. Her benyttes et specialinstrument til registrering af tremor. Samme apparatur benyttes i vurderingen af tremor hos normale sammenlignet med tremor hos Parkinsonpatienter og andre former for tremor.

3.10 En analyse af dopaminmetabolitter i blod og spinalvæske hos Parkinsonpatienter de novo og i behandling udføres i samarbejde med endokrinologisk laboratorium på Herlev Sygehus.

3.11 Dobbelt-blind forsøgene med Madopar HBS og Parlodol over 5 år fortsætter.

13.12 Neurologisk forskningslaboratorium

1) Afsluttede: A) Metode-arb.: Bestemmelse af middelcelle- og middelkerne-volumen v.h.a. nucleator. B) Resultat-arb.: Antal og størrelse af neo-corticalne neuroner hos rotter eksponerede for 2,4 hexandion og acetone. Antal neuroner i neo-cortex og CA1-laget i hippocampus hos rotter med iskæmi.

1) Igangværende: A) Metode-arb.: Total antal humane neocorticalne neuroner bestemt med fractionator. Volumen- og antalsbestemmelse i cerebellum såvel human som fra rotte. Middelcelle-volumen og glia-»placering« i i Substantia Nigra. B) Resultat-arbejde: Antal- og størrelse af humane neo-corticalne neuroner fra: a) Normal-materiale i forskellige aldersgrupper b) Alzheimer's sygdom c) Parkinson's sygdom. Volumen og neuron-antal i talamiske kerner ved skizofreni (behandlet og ubehandlet). Antal neuroner i Substantia Nigra ved Parkinson's sygdom. Antal og middelcellestørrelse af neo-corticalne neuroner hos rotter eksponerede for toluén (inhalation). Glia-neuron ratio og antal i striatum fra rotter og duer af begge køn. Antal neuroner i striatum hos rotter med iskæmi.

14. Neurokirurgisk afdeling

14.1 Undersøgelse af prognosen ved akut subduralt hæmatom.

14.2 Undersøgelse af hjernedødstilfælde i en 5-årig periode.

14.3 Deltagelse i multicenterundersøgelse af resultaterne af behandling for spinale metastaser.

14.5 I samarbejde med medicinsk-endokrinologisk afdeling undersøges de cerebrale aminosyrers betydning for appetitregulationen.

Gunnar Thornval

15. Klinisk kemisk afdeling

Klinisk kemisk afdeling beskæftiger sig med flg. universitetsrelaterede forskningsprojekter.

15.1 Udvikling af en analysemetode til bestemmelse af væksthormon i urin.

15.2 Undersøgelser af det thromboseopløsende proteinstof t-(PA) og dets inhibitor PAI.

15.3 Undersøgelser over magnesiumhomeostase i forbindelse med udvikling af henholdsvis hjertekarsygdom, hypertension og præeclampsie.

15.4 Udvikling af endokrinologisk dynamiske undersøgelsesmetoder til generel belysning af calcium og knoglemineralmetabolisme.

15.5 Identifikation af prædiktorer for postmenopausal osteoporoseudvikling og fraktur.

15.6 Undersøgelse over mulighederne for anvendelse af moderne informationsteknologi i kvalitetssikring og styring i klinisk kemi samt opbygning af strategier med specielt henblik på databegrænsning og øgning af signalstøjforhold i informationsdannelsen.

15.7 Undersøgelser over prædiktiv værdi ved venøs thrombose af markører, der afspejler aktivering af det hæmostatiske system.

15.8 Fortsatte undersøgelser over den kliniske anvendelighed af svangerskabsproteinerne HCG, HPL, SP og PAPP-A i den tidlige graviditet.

15.9 Isolering og renfremstilling af endometrieproteiner samt antistoffremstilling og udvikling af kvantitative immunologiske metoder til klinisk brug.

15.10 Oprensning og karakterisering af calciumoxalat krystalvækstinhibitor i human urin.

15.11 Undersøgelser over transporten af blodets kolesterolfraktioner (HDL og LDL) ind i arterievæggen m.h.p. en nærmere forståelse af sammenhængen mellem kolesterol og hjertesygdomme.

15.12 Udvikling af let anvendelige metoder til monitorering af kostændringer, der kan nedsætte blodets kolesterolkoncentration.

16. Anæstesiologisk afdeling

16.1 Anæstesiologisk afdeling har i samarbejde med kirurgisk gastroenterologisk afdeling fortsat undersøgelserne af postoperativ smertebehandling samt kombinationen af universel og regional anæstesi-effekt på det intra- og postoperative stress-respons. Formålet er at eliminere det kirurgiske stress-respons og at undersøge, om dette vil kunne afkorte den postoperative rekonvalescensperiode.

16.2 I samarbejde med kirurgisk gastroenterologisk afdeling og Farmakologisk Institut undersøges morfins biotilgængelighed ved administration i colostomi.

16.3 I samarbejde med kirurgisk gastroenterologisk afdeling og klinisk fysiologisk afdeling undersøges blodgennemstrømningen i epiduralrummet målt med Xenon under epidural blodade med marcain 0,125%. Formålet er at undersøge, om takyfyllaksien under en kontinuerlig epidural blokade skyldes en øget blodgennemstrømning.

16.4 I samarbejde med kirurgisk gastroenterologisk afdeling undersøges forekomsten af sen postoperativ

episodisk respiratorisk dysfunktion efter abdominal kirurgi. Den episodiske hypoksæmi måles med oxygensaturationsmåler og søges relateret til smerter og indgift af farmaka samt til eventuel ændret respiratorisk funktion bedømt ved torakal pletysmografi.

16.5 I samarbejde med Kommunehospitalets anæstesiologiske afdeling, anæstesiologisk afdeling og toksikologisk afdeling, Karolinska Institut, Stockholm, og gynækologisk-obstetrisk afdeling, Umeå, er foretaget farmakokinetiske og farmakodynamiske humanundersøgelser af et nyt ikke registreret intravenøst steroid anæstesi-middel, Pregnanolone.

16.6 Sammen med klinisk kemisk afdeling, KAS Gentofte, foretages undersøgelser over effekten af elektro-laserakupunktur på smerteintensitet/smertelindring og sammenhængen med beta-enorfinkoncentrationer i perifert blod og i spinalvæske hos kroniske rygsmerterpatienter.

17. Røntgenafdelingen

1988 har været et aktivt år i forskningsmæssig henseende. En række projekter nærmer sig efter indsamling af materiale sin afslutning, mens større arbejder med indsamling af data har haft rimelig god tilgang af patientmateriale og således er kommet et godt skridt videre mod projektafslutning. Antallet af igangsatte forskningsprojekter har derimod ligget lidt lavere end de forgangne år.

17.1 Langtidsvurdering af dilatation af nyrearterier hos patienter med forhøjet blodtryk på grund af arterienose er nu afsluttet og færdigredigeret til udgivelse. Myelopathier i medulla spinalis bedømt ved de billeddiagnostiske undersøgelsesmetoder: Myelografi, CT-scanning og MR-scanning er nu afsluttet og resultaterne er bearbejdet til snarlig udgivelse. Det tidligere beskrevne projekt vedrørende lumbal myelografi og CT-scanning af lænderyggen til vurdering af den diagnostiske sikkerhed af computertomografi er endnu ikke færdigt. Vurdering af obstruktiv icterus, dennes årsag og sværhedsgrad (COMIC IV), ved ultralydscanning af lever og galdeveje sammenlignet med de kliniske parametre og klinisk fysiologiske undersøgelsesmetoder pågår stadig. Dette gælder også udredning af de anatomiske forhold omkring sella turcica og hypothalamus ved hjælp af CT-scanning hos børn og unge med forstyrret væksthormonproduktion. CT-scanning af hjernen og den forlængede marv med henblik på demonstration af medfødte defekter hos børn af schizofrene mødre fortsætter. Et multicenterprojekt om vurderingen af korsbåndsskader i knæledet ved traditionelle radiologiske undersøgelser og sammenlignet med klinisk og MR-scanning pågår stadig, idet det synes at være vanskeligt at rekruttere patienter til dette projekt.

17.2 I samarbejde med gastro-enterologisk og klinisk-fysiologisk afdeling har man i et projekt omkring bugspytkirtlen og dennes betændelsestilstande kunnet afslutte nogle delprojekter.

Et arbejde om trykmåling i sphincter Oddii hos patienter med galdevejsdyskinesi samtidig med foretagen ERCP er nu afsluttet og under udarbejdelse, ligesom et metodearbejde omkring ultralydvejledt trykmåling i pancreas er gennemført. En undersøgelsesse-rie med ovennævnte metodik på patienter der lider af kronisk bugspytkirtelbetændelse har også fundet sin afslutning, og disse delprojekter er under skriftlig udarbejdelse. Samtidig er der påbegyndt et studie af perkutan, ultralydvejledt cystogastrostomi hos patienter med pseudo-cyster i pancreas.

17.3 Det i 1987 påbegyndte projekt vedrørende behandling af hypertrophia prostatae med ultralydvejledt opsætning af spiral er midlertidigt gået i stå på grund af fremkomst af en del komplikationer i forbindelse med spiralindlæggelse. Bestemmelse af aminosyre-indhold i cerebrospinalvæske udhentes ved lumbalpunktur hos patienter henvist til myelografi og korreleret til kliniske data fortsætter, ligesom sammenligning af klinik og radiologi hos dialyserede patienter med henblik på renal osteodystrofi endnu ikke er afsluttet.

17.4 I efteråret 1988 har afdelingen gennemført sin del af et EF-støttet projekt om bedømmelse af den effektive stråledosis til den danske befolkning fra CT-scanning og også herudfra gennemføre vurdering af betydningen og kvalitetskontrol på scanningsudstyr.

18. Patologisk afdeling

Forskningsaktiviteten er centreret om følgende hovedområder:

18.1 Lever

I samarbejde med 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-ogB-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 lysmi-

kroskopisk. Endvidere arbejdes med histokemiske undersøgelser, samt immunperoxidaseundersøgelse med mono- og polyklonale antistoffer for kollagentyper samt fibronectin og laminin.

18.1.2 I samarbejde med hepatologisk afdeling, Hvidovre Hospital, forskes ved utrastrukturelle 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 kliniskfysiologisk 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 infektionsmedicinsk afdeling, Hvidovre Hospital arbejdes med in situ hybridisering med henblik på identifikation af HIV i vævsnit 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 vævssdyrkning 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-scanningens diagnostiske mulighed vedrørende strukturelle og funktionelle knoglemarvsforandringer.

18.4 Histokemi

I samarbejde med internationale centre og WHO arbejdes med problemerne vedrørende farvereaktioner

og de forskellige farvemidlers kemiske struktur med henblik på udarbejdelse af internationale rekommendationer vedrørende valg af farvestof og dets anvendelse, når der ønskes reproducerbare farvereaktioner.

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 Koronarark

I samarbejde med kardiologisk afdeling, Hvidovre Hospital forskes indenfor sammenhæng 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

19.1 Vulvasygdomme

19.1.1 Behandling af cancer vulvae med henblik på at vurdere hos hvilke patienter man kan undgå den radikale operation og hermed de bivirkninger, der følger med.

19.1.2 Behandling af lichen vulvae lokalt med progesteronholdig salve.

19.2 Cancer ovarii

19.2.1 Postoperativ behandling med cisplatin/carboplatin hos patienter under 70 år.

19.2.2 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.

19.3 Borderlinetumor i ovariet

En undersøgelse af afdelingens patientmateriale er under fortsat udvikling. To oversigtsartikler over emnet er nylig offentliggjort, og formålet med undersø-

gelsen er at vurdere sygdomsbilledet samt hvilke behandlingsmetoder man med fordel kan anvende i sygdommens forskellige stadier.

19.4 Undersøgelse af celleprøvetagning med vatpind eller Ayres spatel

Igennem tre år er celleprøver fra cervix uteri taget med vatpind på lige og med spatel på ulige datoer. Resultaterne er gjort op, og manuskript er færdigt. Manuskript vedrørende kræftforstadier under graviditet er indsendt til tidsskrift.

19.5 Undersøgelser af kvinder med urininkontinens

19.5.1 Effekten af vaginal operation for urininkontinens kontra abdominal kolposuspension a.m. Burch hos patienter med urinstressinkontinens, hvor der radiologisk ved kolpocystourethrografi er påvist en posterior descensus, er vurderet efter en lang årrække ved en kvantiteret undersøgelse i form af måling af patientens urinlæk ved en hjemmetest med blevejning.

I samarbejde med Rigshospitalets gynækologiske afdeling og urodynamisk laboratorium undersøges effekten af en i Danmark nyintroduceret operationsmetode for urinstressinkontinens hos kvinder (anatomiske vaginopexi, obturator shelves). Patienternes symptomer kvantiteres og forskellige variable måles præ- og postoperativt.

19.5.2 Den klinisk erkendte effekt af bækkenbundstræning hos kvinder med urininkontinens søges objektiviseret i en undersøgelse over levatormuskulaturens fylde, bedømt ved ultralydundersøgelse før og efter bækkenbundstræning, samtidig med undersøgelse af urodynamiske variable i samarbejde med urologisk afdeling, Hvidovre hospital.

19.5.3 En enquete-undersøgelse søger at kortlægge undersøgelses- og behandlingsstrategi af kvinder med urininkontinens og relaterede symptomer ved de gynækologiske afdelinger i Danmark. Formålet er dels at ajourføre undervisningen ved de postgraduate kurser, dels senere at undersøge eventuelle regionale forskelle i den operative behandling på lignende måde, som det er gjort ved undersøgelser af hysterektomifrekvenser.

19.6 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.

19.7 Metode til måling af spermier

I spermalaboratoriet undersøges sperma hos mænd fra infertile par.

Der arbejdes på at udarbejde en elektronisk metode til at måle velociteten hos spermierne. Ligeledes arbejdes der på at udarbejde en simpel, pålidelig metode til at undersøge sperma for antistoffer og binding af disse til spermierne.

19.8 Undersøgelser af nogle sygelige tilstande i graviditeten

Svangerskabsbetinget kvalme og opkastning (hyperemesis gravidarum) er af ukendt ætiologi. Mange symptomatiske behandlinger er foreslået.

Da ingefær (*rhizoma zingiberis*) i en kontrolleret undersøgelse af patienter med induceret bevægelsesygge havde vist sig bedre til at behandle de symptomer, der ligner hyperemesis-symptomerne end et antihistaminikum, vil man undersøge effekten af ingefær på patienter med svangerskabskvalme og -opkastninger. Ingefær indgives i kapsler i et dobbeltblindt overkrydsningsforsøg.

19.9 Undersøgelser af nogle sygelige tilstande i graviditeten

Magnesiuminfusion til patienter med hypertension og kardialt infarkt er vist at reducere mortaliteten. På grund af effekten på patienternes blodtryk undersøger man i et dobbelt blindforsøg med magnesiuminfusion og magnesiumtabletter effekten på svangerskabsinduceret hypertension og præeklampsi. Der foretages en vurdering dels af den kliniske effekt, dels af blodtryk og nyrefunktion samt serumelektrolytter.

19.10 Undersøgelser af nogle sygelige tilstande i graviditeten

Gravide med epilepsi er fundet at have et øget behov for antiepileptisk medicin under graviditeten. Den kliniske effekt af en hyppig klinisk kontrol og måling af serumkoncentrationer af medikamina søges vurderet retrospektivt i afdelingens materiale af gravide epileptikere, hvorom der har været samarbejdet med neuro-medicinsk afdeling i en årrække.

19.11 Anvendelse af prostaglandin til igangsættelse af fødsler

Såfremt en graviditet er så kompliceret, at igangsættelse af fødslen er nødvendig, kan man anvende prostaglandin til denne igangsættelse. Dette middel er spe-

cielt anvendeligt, når livmoderhalsen er umoden, og anden igangsættelsesmetode derfor er vanskelig.

Undersøgelsen forsøger at vurdere, om det er bedst at give prostaglandin intracervikalt (i livmoderhalskanalen) eller vaginally (i toppen af skeden), idet man forsøger at finde den mest effektive og billigste metode og samtidig forsøger at finde en metode, som giver størst chance for at selve fødslen bliver normal.

19.12 Gravide stofmisbrugere og deres børn

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 er afsluttet 1/10-88.

19.13 For tidlig fødte børn i Københavns Kommune 1980-81

Risikoen for gentagne tilfælde af for tidlig fødte børn eller undervægtige børn i Københavns Kommune 1980-81 undersøges ud fra forekomsten i disse to årgange, hvor terminen for forventet fødsel er grundigt sikret gennem tidlig ultralydundersøgelse.

19.14 Brugeraccept af et AFP program

Bestemmelse af serum-alfafetoprotein (AFP) kan anvendes til at forudsige en øget risiko for neuralrørsdefekter (misdannelser af rygmærk og hjerne) og kromosomfejl.

Undersøgelsens formål er at belyse brugeraccepten af screening med AFP tidligt i svangerskabet.

Baggrunden for undersøgelsen er, at man i øjeblikket diskuterer indførelse af AFP-screening over hele Danmark. Man vil derfor specielt interessere sig for hvilke årsager, der kan være til, at enkelte kvinder ikke ønsker AFP-prøven samt omfanget af evt. problemer, der opleves af kvinder, der har fået falsk positivt svar (fået at vide, at der muligvis var noget galt, selvom alt senere viste sig at være normalt).

Undersøgelsen søger desuden at belyse omkostningerne ved AFP-screening.

19.15 Registrering af forbruget af obstetrisk ultralyd

Registreringen foregår på Hvidovre hospital og Sønderjyllands Amtssygehus. Obstetrisk ultralyd anvendes til at diagnosticere sygelige graviditeter, tvillingegraviditeter, misdannede fostre og til at måle vækst hos fosteret. Desuden får man sikkerhed for terminstidspunktet ved en tidlig ultralydsscanning.

Undersøgelsen har til formål at undersøge henvisnings-, indikations- og undersøgelsesmønstre i forbindelse med samtlige ultralydundersøgelser i 1 år. Des-

uden registreres værdien af ultralydundersøgelserne med hensyn til forudsigelse af patologisk udfald (specielt misdannelser).

Man vil desuden fokusere på forskelle mellem Sønderjyllands Amt, hvor der kun foretages scanning på indikation og Hvidovre Hospital, hvor alle gravide tilbydes en screeningsundersøgelse i graviditeten.

20. Klinisk fysiologisk/nuklearmedicinsk afdeling

En væsentlig del af afdelingens forskning foregår i tæt samarbejde med en række af de kliniske universitetsafdelinger og andre af universitetets institutter. Udover afdelingens mere specifikke forskning ydes teknisk, apparatmæssig og personalemæssig bistand til hospitalets øvrige afdelingers forskning, samt vejledning til studenter der udfører forskning indenfor afdelingens fagområde.

Hovedlinjer og aktuelle projekter er anført nedenfor.

Forskningsområder:

1. Hepatologi.
2. Gastroenterologi.
3. Fysiologisk kinetik.
4. Cardiologi.
5. Kredsløbsregulation, biogene aminer, neuroendokrinologi.
6. Energistofskiftet.

Projektliste:

Den totale og regionale galaktoseomsætning hos grise.

Splanchnicus' PS-produkt for galaktose hos grise.

Proteinkinetiske undersøgelser hos patienter før og efter anlæggelse af peritoneo-venøs shunt.

Effekt af osmotisk aktive stoffer på levergennemblødningen.

Virkning af akut ethanolindgift på kvindelige kønshormoner.

Bestemmelse af organismens samlede PS-produkt.

Virkning af fibrosehæmmer på portatrykket hos patienter med levercirrhose.

Undersøgelse af hjerte/kredsløbsfunktion hos kroniske alkoholmisbrugere.

Måling af ventrikelslimhindens potentialdifferens hos dyr og mennesker efter påvirkning af forskellige medikamenter.

pH og potentialdifferens i ventriklen under penta-gastrinstimulation.

Endotoxiner, det reticuloendotheliale systems funktion ved hepatitis.

Vægttabs indflydelse på thyroideafunktionen og det sympatiske nervesystem.

Thermogenese hos patienter med cirrhose.

Virkning af betablokade på energistofskiftet ved cirrhose.

Lithiumclearance ved cirrhose, natriumabsorptionens lokalisering i nefronet.

Lokalanæstetikas eliminationskinetik i epiduralrummet.

Kredsløbsfunktion og behandlingsprincipper ved postural hypotension.

Effekt af magnesiumbehandling på venstre ventrikels kontraktionsevne hos patienter med iskæmisk hjertesygdom.

Adrenerge forandringer i venstre ventrikels kontraktionsevne ved reduktion i afterload.

Den elektriske potentialdifferens i ventriklen under iskæmi og hypoxi.

Forebyggelse af ventrikelmucosaskade med 'fri radikal' hæmning.

Ændring af plasmavolumen under insulininduceret hypoglycæmi hos normale.

Kinetik af catecholaminer hos mennesker.

Bestemmelse af noradrenalin-clearance i enkelte organer, væv og den samlede organisme.

Energistofskiftet før og efter beta-blokade.

Den kvantitative leverfunktion hos patienter med cirrhose under behandling med væksthormon.

Dynamisk knoglescintimetri hos patienter med metaboliske knoglesygdomme.

Knogleomsætningshastighed ved dialysebehandling.

Profylaktisk behandling af oesophagusvaricer og dennes virkning på leverens hæmodynamik.

Ascitespatogenese ved cirrhose.

Bestemmelse af det centrale blodvolumen hos patienter med cirrhose.

Transportkinetik over peritonealmembranen hos patienter i kronisk ambulant peritonealdialyse.

Vævekstraktion og elimination af bioaktive substanser.

Kinetik af bindevævssubstanser på dyr og mennesker.

Farmakokinetik og -dynamik af ACE-inhibitorer.

Metaboliske neuro-endokrine og hæmodynamiske forstyrrelser ved portal hypertension.

21. Dermatologisk afdeling/Københavns venereaklinik

Fra afdelingen er i 1987 udgået ialt 63 videnskabelige publikationer omhandlende kliniske og basale patientrelaterede emner. Hovedparten af de videnskabelige arbejder er universitetsrelaterede. Publikationsliste er udsendt af Københavns Hospitalsdirektorat.

21.1 Inflammationsprocessen i huden er fortsat hovedemnet for afdelingens forskningsindsats på det dermatologiske og farmakologiske område, og en række biokemiske, patologiske, immunologiske og farmakologiske aspekter er søgt belyst. Ultraviolet (UV) bestråling både med UVA, UVB og de stærkt cancerogene UVC stråler er fortsat en benyttet inflammationsmodel, og nye data er tilvejebragt omhandlende overhudens immunologiske beskyttende egenskaber. Ved hudinflammation og ved UV bestråling optræder

hyperproliferation og øget DNA syntese, og ved hudcancerformer kan DNA mønstre fastlægges. Med en flow cytometrisk teknik er der foretaget DNA analyse af normal, præmalign og malignt humant overhudsvæv, en serie arbejder som i 1987 er publiceret som disputatsarbejde.

21.2 En række arbejder på det klinisk dermatologiske område omhandler beskrivelse af hudsygdomme hos AIDS og HIV inficerede patienter, behandlingsvurdering hos patienter med skinnenssår, beskrivelse af en række pædiatriske hudproblemer og zinkmangeltilstande samt diagnostiske undersøgelser hos patienter med mycosis fungoides.

21.3 På det venerologiske område er publiceret en række artikler omhandlende de seksuelt overførte sygdomme, herunder specielt syfilis, gonoré og chlamydia-infektion samt HIV infektion/AIDS, epidemiologi, diagnostik og ny behandling. Foruden AIDS har især relationerne imellem livmoderhalskræft og infektion med humant papillom virus (HPV) været i fokus.

21.4 To studenterlærebøger er udsendt i 1987: J. Søndergaard, *Dermato/Venerologi. Basisbog 3.* udgave og C. S. Petersen, A-M. Worm og J. Søndergaard: *Lærebog i Venerologi. Seksuelt overførte sygdomme.*

22. Børnepsykiatrisk afdeling

22.1 Psykisk sygelighed hos børnepsykiatriske patienters forældre

Undersøgelse af sammenhæng mellem psykiske symptomer hos børn, undersøgt ambulant eller indlagt på børnepsykiatrisk afdeling i 19 og forekomst af psykiske forstyrrelser hos deres forældre (Anne Mette Skovgaard, Helga Jansen).

22.2 Nordisk børne- og ungdomspsykiatrisk diagnosestudie 19

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).

22.3 Børnepsykiatrisk intervention i forbindelse med distriktspsykiatrisk forsøgsprojekt

Evaluerings af behov for børnepsykiatrisk intervention i form af konsulentbistand, visitation med henblik på ambulant børnepsykiatrisk undersøgelse/behandling eller indlæggelse på børnepsykiatrisk afdeling i forbindelse med oprettelse af distriktspsykiatrisk center i Bispebjerg Hospitals distrikt (Anne Mette Skovgaard).

22.4 Epidemiologisk undersøgelse af psykisk sygelighed hos 1-årige børn i København

22.4.1 Med henblik på afklaring af, hvorvidt sundhedsplejersker ved deres rutineundersøgelser i 1. leveår kan udsige børn i risikogrupper med henblik på udvikling af psykiske symptomer i 1. og 2. leveår, hvor der foretages en sammenlignende undersøgelse vedrørende børn fundet i risikogrupper ved sundhedsplejerskevurdering (0-1 år gammel) og børn, der ved en klinisk børnepsykiatrisk vurdering har symptomer på psykisk lidelse.

22.4.2 Prævalensundersøgelse af frekvens af symptomer på psykisk lidelse hos 1-2-årige børn.

22.4.3 Planlagt kohorteundersøgelse (longitudinel/forløbsundersøgelse) af børn, der i 1. leveår har udvist tegn på psykisk sygdom (Anne Mette Skovgaard).

23. Infektionsmedicinsk afdeling

23.1 Studier over den prognostiske betydning af påvisning af human immunodefekt virus antigen (HIV Ag) hos patienter der er smittet med HIV virus. Det viser sig at påvisning af HIV antigen blandt raske personer der er anti-HIV positive er et dårligt prognostisk tegn for udviklingen af Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS).

23.2 At udvikle en polymerase-chain-reaction (PCR) metode til påvisning af HIV-RNA og associeret DNA. Det er nu muligt at påvise ekstremt små mængder HIV associeret DNA i bl.a. plasma fra alle HIV-smittede personer.

23.4 At dyrke HIV og undersøge forskellige lectiners indvirkning på syncytiedannelsen for at karakterisere glycandelen af overfladeproteinet gp120 på HIV.

23.5 Endvidere in vitro at undersøge indvirkningen på HIV-dyrkning af forskellige potentielle farmaka til behandling af HIV-infektion.

23.6 Kliniske studier over behandling af HIV-infektion hos AIDS-patienter eller raske HIV-smittede personer med forskellige stoffer inklusive Zidovudine, der har vist sig at bedre AIDS-patienternes tilstand og forlænge deres overlevelse.

23.7 Kliniske studier over behandling og profylakse af pneumocystepneumoni (PCP) med bl.a. Pentamidin og sulfotrim, hhv. med og uden metylprednisolon, idet over 60 % af patienterne med AIDS får PCP uden profylakse.

Jens Ole Nielsen

3. Klinisk sektion V

3.1 Københavns Amts Sygehus i Gentofte

1. Børneafdeling L

1.1 Pædiatrisk gastroenterologi

Som landets eneste børneafdeling med lands-/landsdelsfunktion i mave-tarmsygdomme hos børn er en væsentlig del af afdelingens forskning koncentreret indenfor dette område:

1.1.1 Kroniske diarrétilstande med malabsorption, f.eks. forårsaget af svære følger tilstande efter akut betændelse i mave-tarmkanalen eller som følge af intolerance overfor forskellige fødemidler (f.eks. gluten (morbus coeliacus)). Disse undersøgelser foregår i nært samarbejde med afdelingens allergifunktion omkring fødemiddelallergi.

Afdelingens patientmateriale tilbage fra 1972, hvor tyndtarmsbiopsien indførtes som rutine i afdelingen, er ved at blive gjort op. En vurdering af hyppigheden af coeliakisygdommen, dennes fremtoningspræg, forskellige laboratorieundersøgelser ændringer i relation til det kliniske forløb, bliver undersøgt – ikke mindst gliadin antistoffer samt somatomedin C.

Det meget store materiale på omkring 1.000 tyndtarmsbiopsier danner på denne måde udgangspunkt for afdelingens kliniske assistent's disputatsarbejde.

1.1.2 Absorption af vitamin B₁₂ og folinsyre vurderes ved isotopteknik, dels hos patienter med coeliaki, dels hos patienter med inflammatoriske tarmsygdomme, ved postgastroenteritissyndromet samt hos tyndtarmsresecerede patienter.

1.1.3 Børn med disakkaridasemalabsorption undersøges i nært samarbejde med medicinsk afd. F, KAS Gentofte og biokemisk afd. D, Panum Institut, bl.a. har fruktosens anvendelighed i behandlingen af patienter med sukrosemalabsorption været undersøgt.

1.1.4 Siden 1971 har afdelingen haft et samarbejde med medicinsk gastroenterologisk afd. C, KAS Herlev vedr. inflammatoriske tarmsygdomme. Dette samarbejde har fortsat stor betydning for at kunne tilvejebringe et repræsentativt udtryk for denne sygdoms udbredelse, symptomer m.v. i både voksen- og barnealderen.

1.2 Astma, allergologi, immunologi

Som led i børneafdelingens amtsfunktion m.h.t. allergi foregår også en væsentlig del af forskningen indenfor dette område. Det drejer sig dels om forskellige dobbeltblind kontrollerede undersøgelser af bl.a. ven-

toline, spirocort, lumoforte og flutacason propionat i behandlingen af astma bronchiale.

Effekten af inhalationssteroid i behandling af svær astma i spædbarnalderen 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.

1.3 I samarbejde med gynækologisk afd. G, KAS Gentofte er børneafdelingen i gang med en prospektiv undersøgelse af den profylaktiske betydning af amning for udvikling af infektioner i første leveår. Ialt 500 mødre og børn følges 1 år efter fødslen.

1.4 Neurologi

I ca. 20 år har afdelingen specielt interesseret sig for småbarnsalderens hyppigste krampeform – feberkrampene. Undersøgelser over disse kramper 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, i hvis aktivitet for alles vedkommende deltager universitetstilknyttede personer i afdelingen.

2.1 Venelidelser, klinisk vurdering og fysiologisk måling af de forskellige behandlingsmetoder og forholdsregler mod følger af venelidelser.

Dette har været et centralt interesseområde gennem 25 år.

2.2 Målemetoder til registrering af arterielle kredsløbsslidelsers sværhedsgrad og behandlingseffekten ved operative og ikke operative behandlingsmetoder samt spontanforløbet. Endvidere indledende undersøgelser til vurdering af autotransfusion hos karpatisenter.

2.3 Klarlæggelse af urodynamiske målemetoder og deres kliniske anvendelighed ved urinvejslidelser. Specielt har man beskæftiget sig med nervøst betingede forstyrrelser samt lejeændringer af blæren hos kvinder og effekt af forskellige behandlingsmetoder herfor.

2.4 Afprøvning af nye antibiotika, specielt ved blodforgiftning af urinveje.

2.5 Kontrollerede kliniske undersøgelser af behandlingsmuligheder inden for 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 Kvantitering af lactoferrin i næse-svælg-sekreter fra børn med sekretorisk otitis media.

3.2 Kvantitering af immunglobuliner og andre proteiner i sekreter fra ptt. med sygdomme i øvre luftveje.

3.3 Borellia infektion hos ptt. med facialisparesse og ptt. med vertigo.

3.4 Lactoferrin i lungetumorer.

3.5 IgA, lactoferrin og zysozym i slimhinder fra de øvre luftveje.

3.6 Behandling af høfeber med daglig enkeltdosis nasal steroid.

3.7 Forekomst af slimhindepolypper i sinus maxillaris hos høfeberpatienter.

3.8 Undersøgelse over østrogen og progesteronreceptorer i acusticus neurinomer.

3.9 Undersøgelse over petid-indhold i acusticus neurinomer.

3.10 Epidemiologi af sekretorisk otitis.

3.11 Tympanosklerose efter behandling med tubulus.

3.12 Patogenese af kronisk otitis og kolesteatom.

3.13 Studier af perceptiv hørenedsættelse efter recidiverende akut otitis, kronisk sekretorisk otitis og forskellige former for kronisk otitis og kolesteatom.

3.14 Langtidsresultater efter behandling af kolesteatom.

3.15 Langtidsresultater ved homograft stapes protese.

3.16 Diagnostik og behandling af acusticus neurinomer.

3.17 Forekomst af bakterieflora i vegetationes adenoides.

3.18 Studier over næsepolyppernes genese.

3.19 Infektionsimmunologiske studier i de øvre luftveje hos børn med varierende grader af infektion.

3.20 Kvantitative studier over bægerceller og mukøse glandler i slimhinder hos nøgne og normale rotter.

3.21 Effekt af langtidsantibiotikabehandling ved sekretorisk otitis.

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 afdelingens 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 1989.

4.1.2 Afdelingen fortsætter et kontrolleret studie vedrørende cyclosporinbehandlingseffekt på diabetisk retinopati. Resultaterne vil først kunne forventes efter en 5-10 årig periode.

4.2 Afdelingen har afsluttet en klinisk studie over øjengrundsforandringer hos patienter med kronisk pankreatit og sekundær diabetes mellitus. Arbejdet vil blive publiceret i Acta Ophthalmologica.

4.3 Afdelingen fortsætter undersøgelserne over senil maculadegeneration, dels med behandlingsforsøg med Dye-laser og dels med fluorofotometriske undersøgelser. Undersøgelsen vil strække sig over en årrække.

4.4 Afdelingen fortsætter på de fluorofotometriske studier med henblik på blod-retina barrieren ved forskellige lidelser. Afdelinger er i gang med teoretiske og praktiske studier over fluorescein og FG's regionale fordeling i øjengrunden. Arbejdet vil strække sig over en flerårig periode.

5. Neuromedicinsk afdeling

5.1 Eksperimentelle og klinisk farmakologiske undersøgelser over migrænemidlers biologiske effekt.

5.2 Analyse af opioide stoffer i plasma og spinalvæske hos patienter med hovedpine og andre smerter.

5.3 Søvnundersøgelser og analyse af ekstra- og intracranie smertemekanismer ved spændingshovedpine.

5.4 Smertemåling med stimulusudløste potentialer, thermotest, trykdolorimeter og nociceptiv flexorrefleksundersøgelse.

5.5 In vivo studier af humane 5-HT receptorer i håndvener.

5.6 Undersøgelser af peptidholdige perivaskulære nerver og af disse nervers funktion samt af de nævnte peptidtransmitterers indflydelse på ekstrakraniel blodgennemstrømning og lokal ømhed samt smerte.

5.7 Undersøgelser af hjernens blodgennemstrømning under migræneanfald, aktuelt differentialdiagnosen migræne vs. transitorisk cerebral iskæmi m.v. Endvidere undersøges en ny technetium-forbindelse, som giver bedre rumlig opløselighed.

5.8 Eksperimentel nitroglycerin hovedpine. Effekt på ekstra- og intracerebrale kar, tærskel hos ptt. med og uden migræne, relation til EDRF.

5.9 Neuropsykologisk udforskning af afasi og neglect, rehabilitering af patienter med hjerneskade.

5.10 Magnetisk resonansundersøgelse af patienter med dissemineret sclerose. Omfattende testbatteri til undersøgelse af synsbanernes funktion. Kontrolleret undersøgelse af VEP med farvet stimulus.

6. Patologisk-anatomisk Institut

6.1 Gastroenterologisk patoanomi

De immunologiske forhold i ventrikelslimhinden ved Campylobacter-infektion, carcinoïd tumor ved Peutz-Jegher's syndrom og epiteloïd leiomyosarkom undersøges.

6.2 Urogenital patoanomi

Kliniske og histologiske faktorerets betydning for recidiv hos patienter opereret for testiscancer stadium I, lamininforekomsten i blommesæktumorer, blodtypeantigener i germinalcelletumorer og Nucleolar Organizer Region's betydning for malignitetsdiagnosen ved forskellige typer af testis- og ovariecancer undersøges. Endvidere deltages i revision af WHO's klassifikation af testistumorer.

6.3 Lungepatologi

En serie tumormarkører i lavt differentierede karcinomer undersøges med henblik på differentialdiagnostisk anvendelse ved speciel primær/sekundær lungekarcinom. Endvidere undersøges amyloidose i lunger-

ne, og der foretages morfometrisk undersøgelse af lungekarcinomer, og der deltages i undersøgelse af værdien af fiberoptiske undersøgelsesmetoder ved diffuse lungeinfiltrater (lungefibrose).

6.4 Paleopatologi

I samarbejde med Nationalmuseet, Grønlands Landsmuseum og Antropologisk Laboratorium foretages undersøgelser af humant vævsmateriale fra arkæologiske fund, overvejende fra Grønland.

6.5 Andet

Der deltages i en undersøgelse af mammografisk/histologisk korrelation ved ikke-palpabel mamma-cancer og i et nordisk projekt vedrørende myelodysplasi. Yderligere deltages i undersøgelse af forekomsten af infektion med herpesvirus ved uventet intrauterin fosterdød samt i undersøgelse af præmature fødsler.

J. P. Hart Hansen

7. Medicinsk-hematologisk afdeling C

7.1 Laboratorieaktiviteter

På afdelingens speciallaboratorium fremstilles murine monoklonale antistoffer mod humane leucocytantigener ved fusion af RBF-miltceller med FOXP myelomceller. Antistofferne specificitet karakteriseres ved flow-cytometri, immunprecipitation efterfulgt af SDS-polyacrylamidgel elektroforese og immunhistologiske undersøgelser. Antistofferne anvendes til klassificering af leukæmier og maligne lymfomer, immunomagnetisk fjernelse af T-lymfocytter og leukæmiceller fra knoglemarv med henblik på henholdsvis allo-gen og autolog knoglemarvstransplantation og til detaljeret analyse af T-lymfocytreceptorernes struktur (CD 2 og 3). Der er endvidere udarbejdet flow-cytometriske metoder til påvisning af cellulære markører for proliferation (Ki-67) og resistens mod kemoterapi (P-170). Laboratoriet beskæftiger sig endvidere med funktionelle og biokemiske aspekter omkring årsager til anæmi, idet der specielt er udviklet metoder til vurdering af B₁₂stofskiftet, laktoferrin og erythropoietin. Endelig er der iværksat en række laboratorieundersøgelser med henblik på indførelse af autolog knoglemarvstransplantation.

7.2. Klinisk kontrollerede undersøgelser

Afdelingen deltager i nordiske multicenterundersøgelser vedrørende behandling af myelomatose, myelodysplastisk syndrom og hårcelleleukæmi. Endvidere deltager afdelingen i danske multicenterundersøgelser af patienter med leukæmi samt patienter med hypogammaglobulinæmi.

Erik Hippe

3.2 Københavns Amts Sygehus i Glostrup

1. Børneafdeling L

1.1 Pædiatrisk endokrinologi

1.1.1 Afdelingen forestår en landsomfattende undersøgelse af unge diabetikere med henblik på tidlig påvisning af nyrepåvirkning, der foretages en måling af albuminudskillelsen i urinen med en fintmærkende metode, der bestemmer meget små mængder albumin (mikroalbumin). Hvis begyndende nyrelidelse påvises, iværksættes eventuel blodtryksnedsættende behandling. Det er håbet med en intensiveret behandling at kunne begrænse udviklingen af diabetisk nyresygdom.

1.1.2 Afdelingen fortsætter undersøgelsen af væksthormons effekt hos piger med Turner's syndrom. Det er endnu for tidligt at afgøre om sluthøjden vil blive forøget.

1.2 Krampetilstande i barnealderen

1.2.1 Afdelingen foretager en retrospektiv undersøgelse af 300 børn med epilepsi. Formålet er at vurdere behandlingseffektiviteten.

1.2.2 Der er desuden foretaget en undersøgelse af risikofaktorer ved feberkrampe. Der er påvist en helt ny risikofaktor for udviklingen af gentagne feberkrampeanfald, nemlig hyppig feber, som formentlig er korreleret til social status. Fra afdelingen er udgået flere oversigtsarbejder om feberkrampe.

1.3 Voldsramte børn og deres familier

Arbejdet i »Koordinationsgruppen for voldsramte børn og deres familier i Københavns Amt« har dannet model for tilsvarende koordinationsgrupper andre steder i landet.

1.4 Pludselig uventet spædbarnsdød

Projektet pludselig uventet spædbarnsdød fortsætter. Alle behandlede børn er i live og udvikler sig normalt.

1.5 Neonatal/perinatal forskning

Hos nyfødte med og uden intrauterin tilvæksthæmning har man målt såkaldt lean body mass (ved dual-fotonabsorptiometri).

1.6 Prospektiv kardio-vaskulært populationsstudie

I samarbejde med medicinsk afdeling B, Rigshospitalet – Østerbroundersøgelsen – og børneafdelingen, KAS Glostrup, er foretaget et populationsstudie med undersøgelse af mere end 1000 børn til forældre, der er indgået i »Østerbroundersøgelsen«. Resultaterne fra undersøgelsens BT-studie indgår bl.a. i internationale BT-studier fra University of Houston, Texas, USA.

Resultaterne indgår også i standarder for BT for børn og unge, der er under udarbejdning ved Erasmus Universitet, Rotterdam, Holland.

1.7 Andre undersøgelser

Der er foretaget en undersøgelse af forekomsten af condylomer hos småbørn og de potentielle smitteveje.

2. Medicinsk afdeling F

2.1 Ulcussygdommens patofysiologi, undersøgt især ved måling af den intraluminale aciditet i ventriklen og i proksimale duodenum.

2.2 Undersøgelse over mavesårsmidlers indflydelse på ventriklens syresekretion og den intraluminale aciditet i proksimale 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 vedr. behandling af mavesårssygdommen og kronisk pancreatitis.

2.8 Klinisk farmakologiske undersøgelser over pancreas substitutionspræparaterne.

3. Kirurgisk gastroenterologisk afdeling D

Afdelingens forskning falder inden for følgende hovedområder:

3.1 Undersøgelse over anorektale funktionsforstyrrelser

3.1.1 Afdelingen har indrettet et anorektalt fysiologisk laboratorium, hvor de funktionelle forhold hos normalpersoner, patienter med anal inkontinens og med patologiske tømningsforhold undersøges. Endvidere foretages her undersøgelser af patienter opereret for anal inkontinens og evakuationsforstyrrelser med det formål at analysere prognostiske variable. Laboratoriets resultater publiceres løbende i specialtidsskrifter.

3.1.2 Et særligt område, der fortsat arbejdes med, er undersøgelse af de gastrointestinale peptiders virk-

ning på anorektalfunktionen. Endvidere er afdelingen ved at udvikle nye og mere præcise målemetoder til vurdering af analkanalens dynamiske funktion ved hjælp af tværsnitsmålinger baseret på fieldgradient princippet.

3.2 Den fysiologiske regulation af ventriklens sekretion og tømningsforhold

Undersøgelser over ventrikelfysiologien er foregået på afdelingens laboratorium de sidste 10 år med særlig henblik på regulationen af ventriklens syresekretion. I øjeblikket pågår undersøgelser over simultan ventrikelsekretion, ventrikeltømmning, duodenogastrisk reflux samt ekstern pancreas sekretion efter indgift af et måltid baseret på en multipel isotop fortyndingsteknik. Første del af disse undersøgelser er afsluttet og antaget til publikation. Det, man særlig interesserer sig for i øjeblikket, er forskellige peptiders effekt på den integrerede funktion som beskrevet, særligt forskellige glucagon-forstadier bl.a. oxyntomodulin og GLP-1.

3.3 Klinisk epidemiologisk undersøgelse af patienter med neoplastiske polypper i colon og rectum

Siden 1977 er samtlige patienter med adenomer i colon og rectum fulgt og registreret systematisk med henblik på en analyse af de faktorer, der betinger cancerudvikling. Disse undersøgelser er sket i samarbejde med histopatologer samt Dansk Institut for klinisk Epidemiologi, og i øjeblikket er mere end 800 patienter indgået i denne undersøgelse. En licentiatstuderende har været tilknyttet dette projekt indtil november 1986. Licentiatafhandlingen er antaget.

3.4 Kontrollerede kliniske undersøgelser af kirurgisk gastroenterologiske behandlinger

Herunder behandling af blødende ulcus, pancreaticointestinale fistler samt hernie kirurgi.

4. Medicinsk afdeling C

4.1 Epidemiologisk forskning

Gennem mere end 20 år har afdelingen beskæftiget sig med befolkningsundersøgelser med det formål at belyse sygdomsmønstret i normalbefolkning samt at undersøge forskellige risikofaktorerens betydning for udviklingen af hjerte-kredsløbssygdomme.

Der er foretaget såvel prævalens- som incidensundersøgelser på aldersmæssigt veldefinerede befolkningsgrupper. Det senest gennemførte projekt (GENMONICA) omhandler en genundersøgelse af bestemte risikofaktorerens betydning for udviklingen af hjerte/kredsløbssygdomme i veldefinerede aldersgrupper. Per 1. december er der påbegyndt en undersøgelse af prævalensen af hovedpine baseret på en ny hovedpineklassifikation.

4.2 Hypertension

Medicinsk afdeling C har igennem mere end 10 år i et tæt samarbejde med klinisk fysiologisk afdeling deltaget i udredning af patofysiologiske mekanismers betydning for blodtryksregulationen. Aktuelt anvendes lithium clearance for at måle eventuelle forskelle mellem normale og hypertensive på lav, normal og høj saltindtagelse. I forbindelse hermed vurderes en række hormonsystemers betydning for blodtryksregulationen og er i særlig grad det atriale natriuretiske peptid.

Endelig foretages løbende kliniske afprøvninger af forskellige antihypertensivas effekt.

4.3 Hyperlipoproteinæmi

Medicinsk afdeling C har i en årrække varetaget diagnostik og behandling af patienter med forhøjet kolesterol. Der foretages løbende diætiske studier samt klinisk kontrollerede undersøgelser over nyere kolesterolsænkende medicamina.

4.4 Kardiologisk forskning

Ved medicinsk afdeling Cs kardiologiske afsnit med tilhørende kardiologiske laboratorium, er der i en årrække foretaget en række undersøgelser vedrørende diagnosticering og prognostisering af akut myocardiinfarkt. En anden vigtig forskningsopgave har været at vurdere den kliniske eccocardiografiske og isotopangio-scintigrafiske undersøgelsesmetode i forbindelse med akut myocardiinfarkt. Herudover deltager afdelingen løbende i udforskningen af kliniske problemstillinger indenfor områderne akut myocardiinfarkt, hjertearytmi, angina pectoris samt anvendelsen af mobile behandlingsenheder (hjerreambulancer).

Arne Leth

5. Afdeling for reumatologi og rehabilitering

5.1 Bindevævsbiokemiske og biofysiske studier.

5.2 Klinisk forskning inden for reumatologien.

5.3 Udvikling af vandrejournalteknik.

5.4 Indeksering af kroniske sygdomme.

Inden for ovennævnte emner er der publiceret:

Helin, P.: Febris rheumatica. Gammel sygdom – ny viden. Ugeskrift for Læger 1987; 36: 2412-2413.

Christau, B., Helin, P.: Reaktiv artrit efter vaccination mod hepatitis B. Ugeskrift for Læger 1987; 149: 1882.

Bliddal, H., Helin, P.: Leucopenia in adult Still's disease during treatment with azathioprine and sulphasalazine. Clinical rheumatology 1987; 2: 244-250.

3.3 Københavns Amts Sygehus i Herlev

1. Medicinsk-gastroenterologisk afdeling C

Afdelingens videnskabelige aktivitet falder fortsat inden for 6 større områder:

1.1 Betændelsesprocessens biologi hos normalpersoner og patienter med inflammatoriske tarmsygdomme

Undersøgelserne omfatter både den inflammatoriske proces' cellulære bestanddele og de humorale mediatører i processen, prostaglandiner, leukotriener og andre arakidonsyrederivater.

1.2 Klinisk-epidemiologiske undersøgelser af colitis ulcerosa og Crohn's sygdom

Afdelingen viderefører, baseret på sin store database, en omfattende og ajourført registrering af de to sygdomme i sygehusets optageområde. Fra databasen høstes der fortsat væsentlige epidemiologiske resultater.

1.3 Kontrollerede kliniske undersøgelser inden for gastroenterologien

Undersøgelserne omfatter ulcussygdommene, Crohn's sygdom og ulcerøs colit. Den globale undersøgelse af ciklosporin A's virkning ved svære tilfælde af mb. Crohn, planlagt og koordineret fra afdelingen, er nu bragt til afslutning. En række andre undersøgelser er i gang eller igangsat i beretningsåret.

1.4 Kombinerede klinisk-socialmedicinske undersøgelser

Afdelingen har videreført samarbejdet med primær lægetjeneste og sociale myndigheder, fx i udløbere af den store Rødovre-undersøgelse. Undersøgelsen af styrketrænings mulige effekt ved kronisk lændehold er gennemført i et samarbejde mellem fysiurgisk-reumatologisk afdeling, primær lægetjeneste i området og afdeling C.

1.5 Forskningsetik og -metodologi, almen lægelig etik samt videnskabsteori

Afdelingen har fortsat været videnskabeligt aktiv på dette område, hvilket afspejler sig i både en national og en international indsats.

1.6 Videnskabelig publikation, redaktion og informationsformidling, samt klinisk kvalitetskontrol

På disse områder har afdelingen i analytisk form og især internationalt taget initiativer til en udvikling af det nødvendige begrebsapparat, iværksættelse af undersøgelser etc.

Poul Riis

2. Patologisk-anatomisk Institut

2.1 Nefropatologi

2.1.1 Morfologiske studier af parenkymbeskadigelser i nyrevævet korreleret til »urinprofiler« efter indgivelse af forskellige kontraststoffer anvendt på eksperimentelle dyremodeller med forskellige inducerede nyresygdomme.

2.1.2 Morfologiske og immunologiske studier af rektion ved dyreeksperimentel xenotransplantation (nyrer og hjerte) i samarbejde med Nefropatologisk Laboratorium, Odense Universitet.

2.1.3 Studier af parenkymatøse nyreforandringer ved cyclosporin-A behandling (nyretransplantater).

2.2 Uropatologi

2.2.1 Fortsat opfølgning af kvalitative og kvantitative forandringer i blærevæggen ved dysfunktionelle blærelidelser og »Painfull Bladder«.

2.2.2 Dyreeksperimentelle studier af (veldefineret) hypoxi's betydning for udvikling af fibrose og øget «mastcelle»koncentration i urinblæren og lunger.

2.3 Immunologi

Studie af den akutte nyregraftrektion ved human nyretransplantation belyst ved morfologisk og immunhistokemisk undersøgelse af konsekutiv graftbiopsi med relation til specifikke led i den cellemedierede immunrespons (Disputatsarbejde).

2.4 Biopisk diagnostik

2.4.1 Undersøgelser af reproducerbarhed og interobservansvariation ved rektionsdiagnosen på nyregraften. Korrelation til klinik og behandlingskonsekvens.

2.4.2 Undersøgelse af den diagnostiske reproducerbarhed ved blindvurdering af histologiske og cytologiske finnålspunktater fra abdominale organer (lever, pancreas, nyrer, tarm og retroperitoneum).

2.4.3 Parathyreoidealokalisation ved anvendelse af ultralydvejledt histologisk og cytologisk finnålspunktat mhp. alkoholinaktivering.

2.5 Elektronmikroskopi

2.5.1 Fortsat ultrastrukturel karakteristik af dyrkede svedkirtler (samarbejde med Pædiatrisk afd., Rigshospitalet).

2.5.2 Scanning EM undersøgelse af tuba uterina med speciel henblik på ciliebærende celler hos normale og sterilitepatienter.

2.5.3 Studier over resistensmekanismen belyst ved ultrastrukturelle membrankinetiske, immunologiske og biokemiske undersøgelser af kemoterapifølsomme og -resistente tumorceller (Disputatsarbejde).

2.6 Arteriosklerose

Pato-anatomiske undersøgelser af aterosklerotiske plaques lokalisation i arterievæggen med korrelation til identifikation (lokalisation og sværhedsgrad) ved ultralydsundersøgelser.

2.7 Onkologi

Histologisk klassifikation og gradering samt østrogen-receptorstatus relateret til behandling og prognose indenfor mammae, gonader, endometrie- samt hoved- og halstumorer.

Svend Larsen

3. Gynækologisk-obstetrisk afdeling

3.1 Obstetrik

3.1.1 Doppler flow målinger af fosterets kredsløb, belyst ved modellforsøg og kliniske forsøg.

3.1.2 Vurdering af forskellige metoder til igangsættelse af fødslen.

3.1.3 Påvisning af hæmmet fostervægt ved hjælp af ultralyd.

3.1.4 Betydning af hæmmet fostervægt for barnets senere udvikling.

3.1.5 Vurdering af forskellige smertestillende midler under fødslen.

3.1.6 Undersøgelse af fordele og ulemper ved ventilation ved primær vandafgang.

3.1.7 Undersøgelser af patofysiologien ved præeklampsia.

3.1.8 Metodeundersøgelse af transcutan iltelektrode.

3.1.9 Bestemmelse af kuliltekoncentration i blodet hos moder og det nyfødte barn.

3.1.10 Betydning af jerntilskud til gravide.

3.1.11 Undersøgelse af fødselsforløb hos førstegangs-fødende.

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 Antihormoners anvendelse ved abortus provocatus.

3.2.4 Epidemiologisk undersøgelse af årsager til barnløshed.

3.2.5 Vurdering af ultralydmetoders værdi ved undersøgelser for barnløshed.

3.2.6 Epidemiologisk undersøgelse af forekomsten af blødningsforstyrrelser blandt kvinder i Københavns Amt.

4. Kirurgisk gastroenterologisk afdeling D

4.1 Lever

Udvikling af diagnostik ved kirurgisk leversygdomme og opfølgning af operationsresultater.

4.2 Pancreas

Udvikling af diagnostik, inoperabilitetskriterier og operativ teknik. Pancreastransplantation, spec. studier af rejektionsprediktorer. Klinisk eksperimentelle undersøgelser ved pancreatitis.

4.3 Galdeveje

Fortsat udvikling af non-operative aflastende metoder til palliation ved cancer og midlertidig foranstaltning ved benigne sygdomme. Udvikling og operativ behandling af Klatskin tumorer.

4.4 Medicinsk statistik og forskningsmetode

Kritisk vurdering af publicerede undersøgelser, anvendelse af specielle måleskalaer samt metaanalyse- og screeningsproblemer.

4.5 Mammae

Studier af in situ karcinomer, vurdering af cancer diagnostik.

4.6 Ventrikel

Undersøgelser over endoskopisk behandling ved blødende ulcus.

4.7 Kolostomier

Udviklingsarbejder af ny »kolostomiprop«.

4.8 Behandling af ekstrem fedme

Forskning over sen-komplikationer til operative indgreb.

4.9 Diverse

Kliniske arbejder omkring c. pancreatis, pancreatitis, cholelithiasis, cancer recti, sigmoiditis m.m.

Observatørvariation, kliniske målemetoder, visitation og håndtering af akutte kirurgiske patienter.

5. Ortopædkirurgisk afdeling T

5.1 Knæled

Videreførelse af lymfoscintigrafiske studier på patienter med kronisk synovitis til vurdering af resorptionsforholdene med henblik på indikation for synovektomi (Lymphology 1987, 20:98-101).

Videreførelse af eksperimentelle studier sammen med nuklear/med. afdeling og Den kgl. Veterinær- og Landbohøjskole af lymfoscintigrafi på normale kaninknæled og knæled med synovitis til vurdering af ledvæske resorptionsforholdene (Med Sci Res, 1987 15: 909-910, Acta Orthop scand. in press).

5.2 Skulderled

Udvikling af diagnostik med henblik på terapeutiske muligheder hos patienter med skuldersmerter ved kliniske undersøgelser suppleret med ultralydsundersøgelser (Acta Orthop Scand in press) artroskopi, knoglescintigrafi og intraartikulære trykmålinger.

5.3 Fodled

Sammen med klinisk fysiologisk afd., rheumatologisk afd. og fysioterapeuter analyser af fodledsdistortioner hos idrætsudøvere, specielt med henblik på optræning.

5.4 Infektioner

Videre udarbejdelse af metode til infektionsregistrering og forebyggelse (Nord. Med. 1988, 103: 135-137).

5.5 Artroseforskning

5.5.1 Sammen med Landbohøjskolen videreførelse af patogenetiske studier på dyreeksperimentelle modeller specielt med henblik på initiale forandringer af glycosaminoglycanindholdet i ledvædske og ledbrusk.

5.5.2 Sammen med R. H. experimentelle studier på kaninknæ vedrørende artroseproblematik ved menisklæsioner.

5.6 Diverse

Kliniske opgørelser over behandlingsresultater af colum femoris frakturer, clavicula frakturer og fracturer af os scapioidea. Endvidere vurdering af behandlingen af cystis poplitae samt for skellige studier i relation til hofte- og knæleds alloplastikker.

6. Røntgenafdelingen

Afdelingen deltager løbende i en række projekter i samarbejde med sygehusets kliniske afdelinger. For øjeblikket arbejdes med følgende projekter.

6.1 En række undersøgelser over røntgenkontraststof-

fers påvirkning af nyrefunktionen ved direkte måling af kontraststofclearance samt måling af proteinudskillelsen og enzymudskillelsen i urinen.

6.2 En fase II undersøgelse af et nyudviklet non-ioni- sk kontraststof (Ioxilan) til intravenøs urografi og abdominal angiografi. Det er den første kliniske undersøgelse i verden der foretages af dette kontraststof.

6.3 En række undersøgelser af værdien af rutinemæssig thoraxrøntgen hos patienter med mammacancer i forskellige sygdomsstadier.

6.4 En kortlægning af hudtykkelse hos kvinder som henvises til mammografi med måling på mammogrammerne.

6.5 En sammenlignende undersøgelse af bariumholdig kontraststof og vandopløseligt non-ionisk kontraststof til tarmpassageundersøgelse hos patienter mistænkt for ileus.

6.6 En undersøgelse af forekomsten af knoglemetastaser hos patienter med cancer mammae.

6.7 En sammenlignende undersøgelse af værdien af to forskellige kontraststoffer til arteriografi hos nyretransplanterede patienter.

6.8 Undersøgelse af værdien af intravenøs digital subtraktionsangiografi som led i en rutinemæssig intravenøs urografi hos nyretransplanterede patienter før udskrivelsen.

6.9 En undersøgelse med forstørrelsesoptagelser med finfokus teknik af fingerknogler til påvisning af hyperparathyreoidisme hos uræmikere.

6.10 En sammenlignende undersøgelse af forskellige former for blæresubstitution ved hjælp af cystometri og cystografi.

6.11 Afdelingen har i de sidste ca. 5 år i samarbejde med Løvens kemiske Fabrik, Centrallaboratoriet Nykøbing Falster samt Biophysica Foundation, Californien foretaget en lang række eksperimentelle undersøgelser på rotter og kaniner af forskellige kontraststoffers påvirkning af nyrefunktionen.

Sven Dorph

7. Anæstesi- og intensiv terapi/afdeling

Afdelingens forskningsaktiviteter falder generelt indenfor områderne 1) anæstesi/operation. 2) Intensiv terapi og 3) smertebehandling.

7.1 Anæstesi/operation

7.1.1 Afdelingen har i et kontraktligt samarbejde med

firmaet Brüel & Kjær udviklet en anæstesisgasmonitor baseret på akustiske principper. Derudover er gennemført en række pilotstudier med pulsoximetri m.h.p. at dokumentere hypoxiske hændelser under anæstesi og opvågning sat i relation til mulige cerebrale sequelae. Studierne er forstudie til et dansk-amerikansk multicenterprojekt om værdien af anvendelse af pulsoximetri.

7.1.2 Den neuromuskulære gruppe: denne gruppe består af 6-8 læger, ingeniører og statistikere som i mere end 10 år har arbejdet med problemer vedr. brugen af neuromuskulært blokerende stoffer under anæstesi. Specielt interesserer gruppen sig for udvikling af nye metoder til måling af disse stoffers effekt og for evaluering af sammenhængen mellem brugen af muskelafslappende midler under bedøvelse og postoperative komplikationer. I 1988 har gruppen bl.a. lanceret et nyt simpelt måleprincip baseret på måling af acceleration.

7.1.3 Dansk Kolinesterase Kartotek (DKK): DKK, der er et landsdækkende register for patienter med arveligt betingede ændringer i plasma kolinesterasen, har hjemsted på afdelingen. Tre til fire af afdelingens læger er løbende involveret i især kliniske undersøgelser vedr. betydningen af arveligt betingede ændringer i plasma kolinesterasen. Afdelingen har i år været vært for »The First International Workshop on Plasma cholinesterase«, og er i øvrigt involveret i afprøvnin-gen af bl.a. nye neuromuskulært blokerende stoffer, der metaboliseres af kolinesterase.

7.1.4 Dansk Malign Hypertermi Register (DMHR): DMHR, der er et landsdækkende register for patienter med disposition for malign hypertermi (MH) har hjemsted på afdelingen. Testning af patienter fra hele landet for disposition til MH foregår løbende på afdelingen (in vitro undersøgelser af muskelbiopsier). Et disputatsarbejde baseret på arbejdet med MH er ved at nærme sig afslutningen.

7.2 Intensiv terapi

Forskningen har i det forløbne år koncentreret sig om 2 større projekter: a) forløbsanalyser hos patienter indlagt i intensivafdelingen i perioden 1979-1983, b) værdien af et ambulatorium for patienter i senstadiet af svær kronisk lungesygdom.

7.3 Smertebehandling

Der foregår en række farmakokinetiske og farmakodynamiske studier over optagelse af stærke analgetiske appliceret buccalt.

8. Medicinsk endokrinologisk afdeling

8.1 Katekolaminer og det sympatoadrenale nervesystem

8.1.1 Dopas oprindelsessted og kinetik perifert og centralt. Patofysiologiske undersøgelser hos patienter med Parkinsons sygdom og børn med neuroblastom.

8.1.2 Kinetiske undersøgelser af noradrenalin: Plasma sojourn og regional afgift.

8.1.3 Insulinets betydning for kredsløbsregulationen ved fødeindtagelse hos normale og diabetespatienter.

8.1.4 Samspejlet mellem ældning, katekolaminer og neuropeptid Y.

8.1.5 Hypokondri og det centrale adrenalinsystem.

8.1.6 Fedme og katekolaminer.

8.1.7 Udviklingen af forskellige teknikker til vurdering af katekolaminernes omsætning: plasma DHPG, NPY, mikroneurografi og mikrodialyse.

8.1.8 Udviklingen af en følsom teknik til måling af p21, et produkt af ras onkogenet/protoonkogenet.

8.2 Thyreoidea

8.2.1 Profylaktisk thyroxinbehandling efter strumektomi. Påvirkning af strumastørrelse og osteocalcin.

8.2.2 Ændringer i strumastørrelse den første måned efter radiojodbehandling

8.2.3 Behandling af thyreoideacyster med fibrin-klæber.

8.2.4 Ændringer i strumastørrelse og thyreoideaantistoffer ved behandling af Hashimotos thyreoidit.

8.2.5 Cerebrale flowmålinger under og efter thyreotoksikose.

8.2.6 Knoglemineralindhold ved subklinisk hypertyreose.

8.3 Kardiologi

8.3.1 Undersøgelse af nyrefunktionen under forløbet af akut myokardieinfarkt.

8.3.2 Klinisk-ekkokardiografisk undersøgelse af venstre hjertekammers størrelse med henblik på udvikling af atriefibrin.

8.3.3 Fortsættelse af multicenterstudie af verapamils mulige profylaktiske effekt efter myokardieinfarkt.

8.3.4 Multicenterstudie af ACE-hæmning tidligt efter myokardieinfarkt.

8.3.5 Klinisk-ekkokardiografisk studie af forekomst/hypighed af diastolisk venstresidig hjerterinsufficiens.

9. Klinisk-kemisk afdeling

9.1 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 anæstesiaafdelingerne i Herlev og Gentofte og Odense en klinisk evaluering af vor algoritme til beregning af parametre mhp en mere detaljeret analyse af arterieblodets »oxygenstatus«. Effekten af røde blodlegemer på liquid-junctionpotentiallet ved anvendelse af potentiometriske elektroder er med stor sandsynlighed vist at bero på en osmotisk fortyndingseffekt og ikke en protein effekt som tidligere antaget. Afdelingen er indgået i et EF samarbejde om udvikling og evaluering af »biosensorer«.

9.2 En metode til måling af den intracellulære Ca^{2+} -aktivitet og pH ved hjælp af fluorescens-indikatorer 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^{2+} -aktivitet. Endvidere måling af Inositol phosphater, Protein kinase C og Diacylglycerol.

9.3 Der er udviklet en teknik til automatisk monitorering af peptidsyntesereaktioner på fast fase og principet anvendes bl.a. til optimeret syntese af peptider med sekvenshomologi til proteiner fra malariaparasitter og HIV-virus. Der er endvidere udviklet en protokol for parallel syntese af et stort antal peptider i mikroskala.

10. Kirurgisk urologisk afdeling

10.1 Udvikling af ekstrakorporal shockbølgeknusning af nyre- og galdesten.

10.2 Behandling af avanceret cancer vesicae urinariae og cancer renis med Interleukin-2 og LAK-celler (i samarbejde med Onkologisk afdeling).

10.3 Blæremuskulatur's reaktion, herunder perfusion, under infravesikal obstruktion,

10.4 Venøse og neurale mekanismer ved erektil dysfunktion.

10.5 Udvikling af on-line blodtabsmåling ved transuretral kirurgi.

10.6 Blærerekonstruktionsmodeller.

10.7 Algoritme for prædiktation af blæretumorecidiv.

10.8 Ultralydsprojekter vedrørende anvendelse af ultrahøje frekvenser til »histologisk diagnostik« og farvedoppler.

10.9 Afdelingen indgår i de landsdækkende undersøgelser DAVECA og DAPROCA.

3.4 Københavns Amts Sygehus Nordvang

1. Børnepsykiatrisk afdeling

1.1 Ondt i familien, systemisk perspektiv på et familieafsnit i udvikling. En undersøgelse og vurdering af et forsøgsprojekt vedr. 3 ugers familieindlæggelse på børnepsykiatrisk afdeling, KAS Nordvang. Forfatterne er Ingrid Larsen og Inge Eldrup. In print Akademisk Forlag, udgivelse februar 1989.

1.2 Spiseforstyrrelser og familiebehandling. Forfatter er klin. psyk. Hanne Henriques. Dansk Psykolog Nyt, 42. årgang, 11/1988.

2. Psykiatrisk afdeling R

2.1 Arbejdet med personlighedsvurdering ved hjælp af questionnaires fortsættes. Afdelingen har i 1988 medvirket ved tilrettelæggelse og gennemførelse af den første internationale kongres om personality disorder i København.

2.2 Afdelingen deltager fortsat i udforskningen af paniktilstande, og der er planer om at gennemføre en efterundersøgelse af patienter, som har deltaget i det internationale projekt. I den angstklinik, der er knyttet til afdelingen, gennemføres basal klinisk forskning vedrørende svære angsttilstande, og man vil i den kommende tid supplere de elektrofysiologiske undersøgelser med EEG-analyser, bl.a. med hensyn til lateralisering under sensorisk stimulation.

2.3 Undersøgelser af retspsykiatriske problemer fortsætter, og det forventes, at projektet om tvangsindlæggelser kan færdiggøres i 1989. Aktuelt undersøges forskellige forhold vedrørende kortvarige tvangsforanstaltninger under indlæggelse.

2.4 Afdelingen deltager stadig i psykofarmakologisk udviklingsarbejde, og et projekt vedrørende den løbende kontrol af ordinationspraksis er under udvikling.