

Udvalgte beretninger

Det lægevidenskabelige Fakultet og Københavns Teahøjskole er i fuld gang med planerne for samordning og dermed dannelsen af Det sundhedsvidenskabelige Fakultet, som skal være realitet i efteråret 1992. Det nye fakultet vil forholde sig både til akademisk, såvel som humanbiologiske forskningsområder, fremskridt til at blive et sundhedsvidenskabeligt fakultet, som vil kunne tilbyde et bredt udbud af uddannelsesmuligheder.

Det nye fakultet vil være et samarbejde mellem de forskellige videnskabelige fakulteter og de kliniske institutioner. Men også på de kliniske og praktiske områder vil man få et tæt samarbejde.

Især vil man få et tæt samarbejde mellem de forskellige videnskabelige fakulteter og de kliniske institutioner. Men også på de kliniske og praktiske områder vil man få et tæt samarbejde.

Fakultetet blev som i 1980 for til at optage studier og hold på 25 studenter på de to-årige humanbiologiske uddannelsesforløb. Den faglige erfarings af disse to-årige uddannelsesforløb viser, at uddannelsen hos studenterne er meget høj. Uddannelsesforløbet er ikke mere betydningsfuldt for lærerne end ventet, og de lærere som er tilknyttet i det humanbiologiske område lægger stor vægt på at være involveret i arbejdet. Det første hold blev færdigt i efteråret 1991, hvor en evaluering af studiet kan foretages.

De første hold lægevidende, som tager efter den nye uddannelse, er det første hold i den kliniske del af studiet. Studieringen, som er resultatet af et samarbejde i samarbejde af 1970'erne, og som indebærer mange nye tanker og gode idéer, har vist sig væsentlig afgørende. Det betyder ikke desto mindre, at samarbejdet mellem den kliniske og praktiske del af studiet er et samarbejde, som er et samarbejde. Det er ikke muligt at prøve at den praktiske uddannelse hos i samarbejde, hvor studenterne også skal have ud til at være involveret i den nye studieplan synes derfor nødvendigt, endda efter det er helt generelt.

Den kliniske studier og undervisning foregår for tiden i de kliniske sektioner på Hvidovre, Rigshospitalet, Kommunehospitalet og Kommunehospitalet. Sygehusledelsen inden for det sundhedsvidenskabelige område har gennem de sidste par år haft et tæt samarbejde med fakultetet på at koordinere samarbejdet i de forskellige sektioner af området. Det har bl.a. medført, at specialafdelinger bliver nedlagt, fusioner eller sammenlægning. Fakultetsbestyrelsen følger denne udvikling nøje, og der er overvejet om en sammenlægning af de tre kliniske sektioner, hvorved man vil kunne finde frem til en bedre udnyttelse af den kliniske undervisningskapacitet og af den højeste akademiske sag i sundhedsvidenskabelig forskning. Denne tanke har fået almindelig tilslutning, og arbejdsgrupper arbejder med planer til en praktisk gennemførelse af et samarbejde mellem de kliniske sektioner på tværs af de nuværende sektionsgrænser.

Det lægevidenskabelige Fakultet har hidtil ikke haft etableret en nært samarbejde med de sundhedsvidenskabelige fakulteter. Den nye studieplan har været gennemgået under flere forskellige videnskabelige fakulteter, men det betyder, at det første hold af studenterne skal have mulighed for at tage de to-årige uddannelsesforløb. Den nye studieplan forberedelse er således et resultat af et samarbejde mellem de forskellige videnskabelige fakulteter og de kliniske institutioner. Men også på de kliniske og praktiske områder vil man få et tæt samarbejde.

Det lægevidenskabelige Fakultet

Det lægevidenskabelige Fakultet har hidtil ikke haft etableret en nært samarbejde med de sundhedsvidenskabelige fakulteter. Den nye studieplan har været gennemgået under flere forskellige videnskabelige fakulteter, men det betyder, at det første hold af studenterne skal have mulighed for at tage de to-årige uddannelsesforløb. Den nye studieplan forberedelse er således et resultat af et samarbejde mellem de forskellige videnskabelige fakulteter og de kliniske institutioner. Men også på de kliniske og praktiske områder vil man få et tæt samarbejde.

Ph.D.-uddannelsen vil blive indført efter det nye fakultet. Der skal udarbejdes studieprogrammer, findes vejledere, arrangeres foredrag og foredrag om handlinger. Fakultetet har på dette område udvalgt samarbejde med de andre lægevidenskabelige fakulteter og Forskerakademiet for at udnytte ressourcerne bedst muligt. Der er tilføjede muligheder for at samarbejde med de andre humanbiologiske uddannelsesforløb på de to-årige uddannelsesforløb.

De stadig mere begrænsede ressourcer har derfor været medført, at det igen er blevet nødvendigt at gennemføre personalevedtagninger på det tekniske område. En stor del af den tid, som kunne være brugt på koordinering, planlægning for fakultetets videnskabelige aktiviteter blev således til at finde ud af, hvordan man kunne udnytte ressourcerne bedst muligt. Det betyder ikke desto mindre, at samarbejdet mellem de forskellige sektioner af området er et samarbejde.

Dannelsen af Det sundhedsvidenskabelige Fakultet og udviklingen af nye betingelser, at fakultetets studieplan må tages op til revision. Der er mulighed for at arbejde sammen, som skal foretages i samarbejde med de andre sektioner, som er et samarbejde med de forskellige sektioner af området. Det betyder ikke desto mindre, at samarbejdet mellem de forskellige sektioner af området er et samarbejde.

Den videnskabelige aktivitet er fortsat i fuld gang. Der er i årets løb konfereret de forskellige fakulteter i forskellige sektioner, samt udvalgt i forskellige sektioner.

Arne Pihl Larsen

Besvarelser af universitetets prøveopgaver

Hjærnskov-Bartolucci, Leif. Funktionerne af regulatoriske peptider i smertestof, søvnregulering og den kliniske betydning hos (Madsen A. Guld).

Dekanens beretning

Det lægevidenskabelige Fakultet og Københavns Tandlægehøjskole er i fuld gang med planerne for sammenlægning og dermed dannelsen af Det sundhedsvidenskabelige Fakultet, som skal være realitet i efteråret 1992. Det nye fakultet vil forhåbentlig have tre uddannelser, idet den humanbiologiske forsøgsuddannelse fagligt ser ud til at blive en succes.

De tre uddannelser vil især på det teoretiske område have fælles interesser inden for de medicinsk-biologiske grundfag, som alle efterhånden samles på Panum Institutet. Men også på de kliniske og parakliniske områder vil man få et frugtbart samarbejde. Integrationen af undervisningen af lægestuderende og tandlægestuderende er allerede begyndt.

Fakultetet fik i sommeren 1990 lov til at optage endnu et hold på 24 studenter på den to-årige humanbiologiske forsøgsuddannelse. Den foreløbige erfaring af dette intensive studium viser, at motivationen hos studenterne er meget høj. Undervisningen er måske mere belastende for lærerne end ventet, og de lærere som er engageret i det humanbiologiske studie lægger utrolig stor indsats og pionerånd i arbejdet. Det første hold bliver færdigt i efteråret 1991, hvor en evaluering af studiet kan foretages.

De første hold lægestuderende, som læser efter den ny studieordning, er nået et stykke ind i den kliniske del af studiet. Studieordningen, som er resultatet af et udvalgsarbejde i slutningen af 1970'erne, og som indeholder mange nye tanker og gode intentioner, har vist sig vanskelig at gennemføre. Det skyldes ikke alene, at ressourcerne i mellemtiden er færre end forudset, men tillige at studieplanen nok er for ambitiøs. Det er ikke muligt at presse al den planlagte undervisning ind i semestrene, hvis studenterne også skal have tid til selvstudier. En revurdering af den ny studieplan synes derfor nødvendig, endnu inden den er helt gennemført.

Den kliniske studenterundervisning foregår fortsat i tre adskilte kliniske sektioner på henholdsvis Rigshospitalet, Kommunens og Amtets hospitaler. Sygehusevæsenet inden for det storkøbenhavnske område har gennem de sidste par år haft et snævert samarbejde med henblik på at koordinere anstrengelser for den bedst mulige betjening af området. Det har bl.a. medført, at specialafdelinger bliver nedlagt, flyttet eller sammenlagt. Fakultetet har fulgt denne udvikling nøje, og der er overvejelser om en sammenlægning af de tre kliniske sektioner, hvorved man vil kunne finde frem til en bedre udnyttelse af den kliniske undervisningskapacitet og af den højeste akademiske sagkundskab i området. Denne tanke har fået almindelig tilslutning, og arbejdsgrupper arbejder med planer til en praktisk gennemførelse af et samarbejde mellem de kliniske afdelinger på tværs af de nuværende sektionsgrænser.

Det lægevidenskabelige studium har hidtil ikke indeholdt en egentlig uddannelse i forskningsmetodik. Den ny studieplan har nogle teoretiske emner under faget medicinsk videnskabsteori, og studiet indeholder desuden korte perioder, hvor studenterne skal løse mindre selvstændige opgaver. Da den prægraduate forskeruddannelse er så beskeden, er der behov for en mere systematisk forskeruddannelse postgraduat. Fakultetet vil derfor søge at stimulere flere læger til at gå ind i en Ph.D.-uddannelse. Det gælder ikke mindst det kliniske område, hvor en disputats traditionelt har været en vigtig kvalifikation for at opnå slutstillinger på de større sygehuse. Det er muligt, at Ph.D.-uddannelsen til en vis grad vil afløse disputaterne som kvalifikationskrav på dette område. Det synes meget hensigtsmæssigt, fordi det indebærer en systematiseret, tidsbegrænset forskeruddannelse. Fakultetet vil i stigende grad prioritere ansøgninger fra Ph.D.-studerende ved uddeling af forskningsstipendier og ved besættelse af klinisk assistent stillinger.

Ph.D.-uddannelsen stiller imidlertid store krav til fakultetet. Der skal udarbejdes studieprogrammer, findes vejledere, arrangeres kurser og bedømmes afhandlinger. Fakultetet har på dette område indledt et samarbejde med de andre lægevidenskabelige fakulteter og Forskerakademiet for at udnytte ressourcerne bedst muligt. Der er tillige muligheder for at kombinere visse dele af den humanbiologiske uddannelse med Ph.D.-uddannelsen.

De stadig mere begrænsede ressourcer har desværre medført, at det igen i år har været nødvendigt at gennemføre personalenedskæringer på det teoretiske område. En stor del af den tid, som kunne være brugt til konstruktiv planlægning for fakultetets videreudvikling, er blevet anvendt til at finde ud af, hvorledes man kan reducere personalet uden at invalidere institutternes funktion for alvorligt.

Dannelsen af Det sundhedsvidenskabelige Fakultet og udviklingen iøvrigt betinger, at fakultetets langtidsplan må tages op til revision. Der er nedsat en arbejdsgruppe, som skal forberede udarbejdelsen af selve planen, som gerne snarest muligt må færdiggøres, så det kommende fakultets organisation og prioritetsområder kan fastlægges. I overvejelserne indgår dannelsen af større enheder og decentraliseret styre, således at ressourcerne anvendes mest hensigtsmæssigt.

Den videnskabelige aktivitet er fortsat af betydelig omfang. Der er i årets løb konfereret 46 doktorgrader, tildelt 4 licentiatgrader, samt uddelt 1 guldmedalje.

Jørgen Falck Larsen

Besvarelser af universitetets prisspørgsmål

Bjørnskov-Bartholdy, Leif: Forekomsten af regulatoriske peptider i småcellede lungecarcinomer og den kliniske betydning heraf (Medicin A, Guld).

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 Grüger, udgået fra bartsckærerfaget, 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 laboratoium 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 anatominundervisning 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 studiosal, mikroskopisal, bibliotek, fakultetskontor m.m. I Bredgade 62 foregik anatomiundervisningen, indtil man i 1942 kunne flyttes 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 undervisningsstilbudet 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 klasse-

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

I 1966 blev instituttet opdelt i tre sideordnede institutter betegnet Medicinsk-anatomisk Institut A, B og C, hver med sin bestyrer og stab: professor dr.med. Erik Andreasen (A), professor dr.med. E. Landboe-Christensen (B), professor dr.med. H. Moe (C). Endvidere etableredes en fællesafdeling, hvortil Antropologisk Laboratorium blev knyttet. Ved opdelingen udgjorde instituttets samlede lærerstab 23 stillinger (3 professorer, 5 afdelingsledere, 15 videnskabelige assistenter, samt 2 konservatorer, 1 portner, 3 laboratoriebetjente, 20½ ikke-videnskabelige assistenter og 1 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 fabriksjendom i Rådmandsgade blev indkøbt og indrettet med undervisningslokaler og laboratorier i 1967. I samme år indførtes en ny studieordning, og denne studieordnings forprøveundervisning i anatomi, omfattende cytologi, almen histologi og almen embryologi, gennemførtes her. Til at varetage denne undervisning oprettedes i 1974 et professorat i normal, medicinsk cytologi, som blev besat med O. Behnke, knyttet til institut C.

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

I 1970 påbegyndtes opførelsen af et stort institut-

kompleks på det nedlagte Blegdamshospitals grund. Bygningskomplekset skulle indeholde undervisningslokaler og forskningslokaler for samtlige Det lægevidenskabelige Fakultets teoretiske institutter og var oprindeligt beregnet til en årlig optagelse af 750 studerende; dette tal blev senere reduceret til 470: Institutkomplekset fik navnet Panum Institut (Peter Ludvig Panum 1820-1885, professor i fysiologi og komparativ anatomi ved Københavns Universitet i 1864-1885). I takt med færdiggørelsen blev bygningen taget i brug, og De medicinsk-anatomiske Institutter A, B og C, Antropologisk Laboratorium og Fællesafdelingen flyttede ind i årene 1980 til 1983. De anatomiske institutter blev herved etableret i moderne og velegnede forskningslaboratorier og undervisningslokaler.

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

Den i 1977 indførte adgangsregulering ved de videregående uddannelser kom også til at omfatte Det lægevidenskabelige Fakultet ved Københavns Universitet; således påbegyndte i 1982 kun 343 studenter det lægevidenskabelige studium i København. Det reducerede studentertal medførte en meget kraftig reduktion i behovet for 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 Institut.

Jørgen Rostgaard

Fællesafdelingen:

Afdelingen varetager tekniske og administrative funktioner, der er fælles for de 3 institutter, og som påhviler disse i fællesskab samt forvalter økonomien i forbindelse hermed. Disse fællesfunktioner er a) arbejdsopgaver med studenterundervisningen, eksaminer og prøver, b) forvaltning af samlinger, undervisningsmateriale og undervisningslokaler, c) 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; en videnskabelig medarbejder fra hvert af de tre institutters bestyrelser samt 3 af fællesafdelingens teknisk-administrative medarbejdere.

Medlemmer i 1990 var: Lektor, afdl. M. E. Matthiessen, institut A, lektor S. Seier Poulsen, institut B, lektor H. B. Mikkelsen, institut C, laboratoriebetjentformand F. Grandt, overassistent L. Legind, histolaborant U. Hjortenberg.

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.

M. E. Matthiessen

Medicinsk-anatomisk Institut A

Forskningsvirksomhed:

Cellulær biologi med særlig henblik på proteintransport og regulation af normale og maligne celledifferenceringsprocesser in vitro og in vivo indenfor immunsystemet, nervesystemet, kirtel- og dækepitel samt stroma.

Undersøgelsesteknologi omfatter kvantitative og kvalitative immunologiske, cytokemiske og ultrastrukturelle metoder og teknikker.

1. Cellulær immunologi

1.1 Aktivering af T-lymfocytter

T-lymfocytter, normale som maligne, kan aktiveres til intracellulær calciumfrigørelse, interleukin-produktion og interleukin-receptor ekspression samt til øget eller hæmmet (lymfoceller) proliferation efter immunologisk krydsbinding af cellernes vævstype (MHC) klasse I molekyler. Efter transfektion med DNA kodende fra MHC klasse I antigen til klasse I negative celler, har vi vist, at klasse I molekylerne ikke i sig selv er istand til at inducere et aktiveringsignal,

men at disse molekyler er af afgørende betydning for en funktionel opregulering af cellernes lymfokin IL-2 og IL-4 receptorer (M. H. Nissen, B. Rubin, C. Geisler, T. Plesner, P. Brams, S. Dissing).

1.2 Struktur og funktion af proteolytiske fragmenter af transplantationsantigenets tunge kæde genereret med C1s komplementkomponenten

Komplementsystemet er en del af kroppens immunforsvar og består af mindst 20 forskellige komponenter. To af disse komponenter er C1r og C1s. Vi har fundet, T C1s in vitro er proteolytisk aktiv mod den tunge kæde af vævstypeantigenet MHC klasse I. Da C1s komplement fraspalter de to yderste domæner af MHC klasse I molekylet, tror vi processen kan være af fundamental immunologisk betydning. Derfor ønsker vi at klarlægge strukturen af MHC klasse I fragmenter dannet ved proteolyse med C1s komplement biokemisk og funktionelt (M. H. Nissen, H. Eriksson, M. H. Claesson).

1.3 Thymusepitels betydning for T lymfocyt modningen

T lymfocytten som er central i vores immunologiske forsvar, modnes under påvirkning af vævsceller i thymus til at kunne skelne eget væv fra fremmet og til at reagere på fremmet væv. Tidligere års undersøgelser af serum-frit dyrket thymusepitels betydning for T lymfocytternes differentiering og funktionelle modning er fortsat. Vi arbejder med karakterisering af de dyrkede epitelcellers fænotyper og af sekretion fra epitelcellerne. Deres effekter på humane T-celle linier fra thymus og subpopulationer af T celler fra mus undersøges ved samkultur af lymfocytter og epitelceller fra mus og mennesker (C. Röpke, M. H. Claesson, M. H. Nissen, J. M. Elbrønd).

2. Strukturel cellebiologi

2.1 Endocytose og intracellulær proteintransport i dyrkede celler

Ved en kombination af morfologiske og biokemiske metoder dissekerer vi endocytoseapparatet i dyrkede celler. Mere specifikt ønskes clathrin-afhængige og uafhængige endocytosemekanismer, endosomers og lysosomers funktionelle og strukturelle organisering, og de videre transportveje fra endosomerne til cellens Golgi apparat og tilbage til celleoverfladen, belyst. Et centralt aspekt er reguleringen af forskellige endocytosemekanismer og -veje i relation til cellers vækst og differentiering. Endvidere lægges særlig vægt på cellers endocytose og intracellulære transport af cytotoksiske proteiner mhp. at forbedre mulighederne for at konstruere potente immunotoksiner og i det hele taget at udnytte kendskabet til endocytose indenfor lægemiddeludvikling (B. van Deurs og S. H. Hansen i samarbejde med K. Sandvig, Inst. f. Kræftforskning, Radium-hospitalet, Oslo).

2.2 Dyrkning og karakterisering af humant mammaepitel

Der henvises til tidligere årbøger. Der er etableret cellekulturer i kemisk defineret medium fra den humane mammaekirtel. Disse omfatter normalt mammaepitel, immortaliserede, non-tumorigene cellelinier, og tumorigene cellelinier. Der arbejdes forsat med udvikling af in vitro modelsystemer, som tillader studier af såvel normal mammaekirtel differentiering som tumorigenese. Desuden arbejdes der med epitelcellers påvirkning af stromacellekulturer via konditionerede medier (O. W. Petersen, L. Rønnov-Jessen, B. van Deurs).

2.3 Ætanols virkning på leverceller

Lys- og elektronmikroskopiske undersøgelser af ætanols virkning på levervæv undersøges på et materiale fra gravide minipigs og deres fostre, som har været eksponeret for ætanol svarende til sidste halvdel af drægtighedsperioden. Endvidere undersøges periportale leverceller og centrolobulære leverceller fra fuldbårne grisefostre med henblik på påvisning af kvantitative cytologiske forskelligheder (M. E. Matthiessen i samarbejde med P. Rømer, Medicinsk-anatomisk Institut C).

3. Kvantitativ histokemi

3.1 Effekten af glykolipider på bindingen af antistof til β -celler i pancreas

Vi har udviklet en kvantitativ immunocytokemisk metode til påvisning af antistoffer (ICA), som kan forekomme i sera hos patienter med type I diabetes. Ved hjælp af denne metode undersøges det om glycolipider udgør en del af ICA autoantigener (P. E. Høyer, M. O. Marshall, Novo-Nordisk).

3.2 Indvirkning af vækstfaktorer og cytokiner på dyrkede humane thyreoeytters stofskifte

a) Med fluorescensratio teknik foretages dynamiske målinger og lokalisering af intracellulære ionkoncentrationer under hormonpåvirkninger (L. Kayser, P. E. Høyer). b) Måling af produktion af cAMP og thyreoglobulin fra celler under påvisning af vækstfaktorer og/eller cytokiner (Å. Krogh Rasmussen, Rigshospitalet og Frederiksberg, L. Kayser, K. Bech, N. Steensen, K. Bendtzen, RH, U. Feldt-Rasmussen, RH, H. Perrild, Bispebjerg).

3.3 Regulation af enzymaktiviteter i dyrkede thyreoeytter

I fortsættelse af studier på marsvine thyreoideasnit af TSH's regulation af den intralysosomale enzymaktivitet (bl.a. β -galactosidase), arbejder vi nu med måling af bl.a. den lysosomale β -galactosidase aktivitet i dyrkede thyreoeytter. Der anvendes kvantitativ cytoke-mi, en teknik, der gør det muligt at studere enzymerne

i deres naturlige matrix og at identificere forskelle i heterogene celle populationer (H. Perrild, L. Kayser, P. E. Høyer).

4. Inflammation

4.1 Granulationsvæv

Morfologiske undersøgelser foretages på viscose-celulosesvampe implanterede på rotter (se tidligere år) (L. Ryde-Pedersen, K. Hørslev-Petersen, L. Thorbjørn Jeñsen, C. Garbarsch, I. Lorenzen).

4.2 Arteritis temporalis

Immuncytokemi foretages på kar fra patienter med arteritis temporalis (C. Garbarsch, I. Lorenzen, P. Christoffersen, T. Mørk Hansen, B. Collatz Christensen).

5. Medicinsk embryologi og neuroanatomi

5.1 Differentiering og morfogenese

Grundlaget for en udviklingsbeskrivelse af præembryoner, embryoner og fostre er en identifikation af specifikke cellepopulationer. De enkelte celler og celletyper karakteriseres ved deres morfologi kombineret med deres expression af mange forskellige differentieringsmarkører. I udvalgte områder i embryoner og fostre undersøges oprindelse, fordeling og funktion af plasmaproteiner og vækstfaktorer (Y. Balslev, F. v. Bülow, H. Hadberg, T. Moos, K. Møllgård, M. Stagaard, O. Terkelsen).

5.2 Differentiering i det tidlige fosteranlæg

Effekten af fetuin og proteiner med lignende virkning på cellers vækst og differentiering undersøges på dyrkede muse-embryoner fra 2-celle stadiet (»udifferentierede« celler). Der arbejdes samtidigt med at ændre basis-mediets indhold af proteiner og carbohydrater – idet det normalt anvendte medie ikke i tilstrækkelig grad understøtter cellernes basale metaboliske (stofsifte) krav (O. Terkelsen).

5.3 Vækstfaktorer og hypofyse

Tidlige stadier i den humane hypofyseudvikling undersøges med henblik på forekomst af glykoproteinerne fetuin og α_2 HS-glycoprotein, idet vi tidligere har påvist tilstedeværelse af sure glycoproteiner, især i follikulære strukturer. I afgrænsede områder i hypofyseanlægget foregår der muligvis en programmeret celledød. Glycoproteinerne eventuelle betydning for de proteolytiske processer undersøges (F. von Bülow)

5.4 Hjernebarriere-systemer, plasmaproteiner og vækstfaktorer

(A) I hjerneanlægget fra menneskefostre og fostre fra egnede forsøgsdyr undersøges oprindelse, fordeling og funktion af plasmaproteiner og vækstfaktorer.

(B) Tungmetallers og tungmetalbindende plasmaproteineres retrograde axonale transport i neuroner med projektion ud over blod-hjerne barrieren undersøges ved hjælp af autometallografiske og immunocyto kemiske teknikker på fostre, nyfødte og voksne forsøgsdyr (K. Møllgård, T. Moos).

5.5 Neurogenese og synaptogenese

Etablering af neuronale netværk i neocortex undersøges i forskellige forsøgsdyr lys- og elektronmikroskopisk samt immunocyto kemisk med antistoffer rettet mod udviklende dendritter og axoner. Forskellige plasmaproteiner anvendes som markører for de første postmigratoriske neuroner i neocortex vækstzoner (Y. Balslev, K. Møllgård).

5.6 Gliogenese

Glicaceller er med til at skabe de udprægede regionale forskelle man finder i cytoarkitektur og funktionel opdeling i nervesystemet. Påvisningen af en række markører for gliaceller og neuroner i udvalgte hjerneområder danner grundlag for en beskrivelse af karakteristiske udviklingsmønstre for regional gliogenese i human føtal CNS. Disse udviklingsmønstre anvendes til en vurdering af den normale morfogenese i fosterhjerne. Viden om tidlig normal hjerneudvikling er af stor betydning for vurdering af normale og potentielt syge fosterhjerners (H. Hadberg, M. Stagaard).

Særlige hverv:

K. Møllgård var dekan for Det lægevidenskabelige Fakultet indtil 1.5. 1990.

M. H. Claesson er medlem af fakultetsrådet og akademisk sekretær i fakultetets forskningsudvalg.

Y. Balslev er medlem af fakultetsrådet.

B. van Deurs er formand for Biologisk Selskab, og formand for bestyrelsen af Weimanns Legat.

F. von Bülow er sikkerhedsleder ved område 2, Panum Institutet.

Rejser:

B. van Deurs har holdt inviteret foredrag ved Cellebiologisk afdeling, Institut for Arterioskleroseforskning, Universitetet i Münster, Tyskland samt ved Second European Workshop on Endocytose, Paris (medarrangør og chairman); deltaget i Gordon Conference on Lysosomes, New Hampshire, USA samt været på to besøg ved Institut for Kræftforskning, Radiumhospitalet, Oslo.

O. W. Petersen har været inviteret foredragsholder ved kongres i »Deutsche Gesellschaft für Zell Biologie« i Bremen.

Redaktionsvirksomhed:

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

K. Møllgård er medredaktør af Journal of Neurocy-

tology. P. E. Høyer er medredaktør ved *The Histochemical Journal*.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 9,8.

Professor: K. Møllgård (med.dr.).

Lektorer: M. H. Claesson (dr.med., docent), C. Garbarsch (dr.med.), P. E. Høyer (cand.med.), M. E. Matthiessen (dr.med., afd.leder), O. W. Petersen (dr.med.), C. Röpke (dr.med.), B. van Deurs (dr.med., docent), F. von Bülow (mag.scient.).

Adjunkt: M. H. Nissen (cand.med.) fratrædt 1.10.90.

Kandidat- og seniorstipendiater: S. H. Hansen, (cand.med.), L. Kayser (cand.med.), M. Stagaard (cand.med.), O. Terkelsen (cand.med.).

Scholarstipendiat: T. Tscherning.

Færdiggørelsesstipendiat: T. Moos.

Specialestuderende: V. Voss-Jensen, C. H. Mørk Hansen, L. Rønnev-Jessen, N. Quirin Hansen.

TAP: Antal årsværk: 7/4.

H. Algreen-Ussing, Y. Balslev, P. Jensen, K. Krogh, I. Madsen, B. Olsen, K. Ottosen, K. Pedersen, A. M. Rulykke.

Specialer:

Afsnit for strukturel Cellebiologi:

Hansen, Christina H. Mørk: Vimentin ekspresion i humane mammaepitelceller (Vejledere Ole W. Petersen og Bo van Deurs).

Rønnev-Jessen, Lone: Differentiering af stromale celler fra normalt og neoplastisk forandret humant mammavæv og interaktion med epiteliale celler i kultur (Vejledere Ole W. Petersen og Bo van Deurs).

Afsnit for cellulær Immunologi:

Voss-Jensen, Vibeke: Modificeret β_2 -mikroglobulin: Karakterisering af komplement komponent C1's spaltning af β_2 -mikroglobulin og undersøgelse af modificeret β_2 -mikroglobulins binding til den tunge kæde af MHC klasse I antigener.

Quirin Hansen, Niels: Regulatoriske forhold mellem vævstypekompleks (MHC) klasse I og receptorerne for interleukin 2 og interleukin 4 samt funktionelle forhold mellem disse molekyler (Vejledere Mogens Holst Nissen og Mogens H. Claesson).

Publikationer:

Buschard, K., Damsbo, P., Röpke, C.: Activated CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes in newly diagnosed type 1 diabetes: a prospective study. *Diabetic Medicine. Journal of the British Diabetic Association* 7, s. 132-136, Great Britain 1990.

Claesson, M., Dissing, S., Plesner, T., Sturmhöfel, K., Brams, P.: T-cell activation. III. Attempts to acti-

vate MHC class I-negative and class I-transfected EL4 T-lymphoma cells by immobilized anti-CD3 antibody. *Scand. J. Immunol.* 32, s. 29-35, 1990.

Claesson, M.H., Tscherning, T., Nissen, M.H., Lind, K.: Inhibitory effect of mycoplasma released arginase. Activity in mixed-lymphocyte and tumor cell cultures. *Scandinavian Journal of Immunology* 32, s. 623-630, 1990.

-, Ropke, C.: Thymic Epithelial Cells, I. Expression of strong suppressive (veto) activity in mouse thymic epithelial cell cultures. *Scandinavian Journal of Immunology* 32, s. 595-600, 1990.

Dissing, S., Geisler, C., Rubin, B., Plesner, T., Claesson, M.H.: T cell activation. ii. Activation of human T lymphoma cells by cross-linking of their MHC class I antigens. *Cellular Immunology* 126, s. 196-210, USA 1990.

Geertsen, P.F., Hermann, G.G., Claesson, M.H., Steven, K., Zeuten, J.: Interleukin-2 baseret immunterapi af kræftsygdomme. *Ugeskrift for Læger* 47, s. 3513-18, Den Alm. Danske Lægeforening 1990.

Kayser, L., Perrild, H., Petersen, P.H., Skovsted, L., Hansen, J.E.M.: Acute beta-blockade changes the extracellular distribution of thyroid hormones. *J. Endocrinol. Invest.* 13, s. 277-281, Italien 1990.

Kirkeby, S., Moe, D., Jacobsen, P., Rømert, P., Matthiessen, M.E.: Polymeric aldehyde preparations: Their chemistry and fixation capacity. *Micron and Microscopia* 20, No. 3/4, s. 217-221, Great Britain 1989.

Loft, S., Poulsen, H.E.: Metabolism of metronidazole and Antipyrine in hepatocytes isolated from mouse and rat. *Xenobiotica* vol. 20, s. 185-191, USA 1990.

Norén, O., Dabelsteen, E., Høyer, P.E., Olsen, J., Sjöström, H., Hansen, G.H.: Onset of transcription of the aminopeptidase N (leukemia antigen CD 13) gene at the crypt/villus transition zone during rabbit enterocyte differentiation. *FEBS Lett.* 259, s. 107-112, Amsterdam Holland 1989.

Perrild, H., Hegedüs, L., Baastrup, P.C., Kayser, L., Kastberg, S.: Thyroid function and ultrasonically determined thyroid size in patients receiving long-term lithium treatment. *American Journal of Psychiatry* 147, s. 1518-1521, USA 1990.

Petersen, O.W., Laursen, I., Hansen, S.H., van Deurs, B.: Effect of insulin on growth and expression of smooth muscle isoactin in human breast gland myoepitelial cells in a chemically defined culture system. *European Journal of Cell Biology* 50, s. 500-509, Stuttgart 1989.

-, van Deurs, B., Van N.K., Winkel M.M., Laursen, I., Balslev, I., Briand, P.: Differential Tumorigenicity of Two Autologous Human Breast Carcinoma Cell Lines, HMT-3909S1 and HMT-3909S8, Established in Serum-free Medium. *Cancer Research* 50, s. 1257-1270, USA 1990.

Rasmussen, Å.K., Kayser, L., Bech, K., Feldt-Ras-

- mussen, U., Perrild, H., Bendtzen, K.: Differential effects of interleukin 1 α and 1 β on cultured human and rat thyroïd epithelial cells. *Acta Endocrinol* 122, s. 520-526, København 1990.
- Reimann, J., Claësson, M.H., Qvirin, N.: Suppression of the immune response by micro-organisms. The paradox: Interactions of bacteria with invariant (monomorphic) determinations of antigen receptors and MHC molecules. *Scand. J. Immunol.* 31, s. 543-46, 1990.
- Rømert, P., Matthiessen, M.E., Quistorff, B.: Ultrastructural changes of liver parenchyma following digitonin-pulse perfusion of rat liver. *Cell Tissue Res.* 261, s. 423-430, Tyskland 1990.
- Sandvig, K., van Deurs, B.: Selective modulation of the endocytic uptake of ricin and fluid phase markers without alteration in transferrin endocytosis. *The Journal of Biological Chemistry* 265, No. 11, s. 6382-6388, USA 1990.
- Søgaard-Pedersen, B., Matthiessen, M.E.: Transmission electronmicroscope observations on enamel following silver methenamine staining. *Scand. J. Dent. Res.* 98, s. 387-390, Danmark 1990.
- , Boye, H., Matthiessen, M.E.: Scanning electron microscope observations on collagen fibers in human dentin and pulp. *Scand. J. Dent. Res.* 98, s. 89-95, Danmark 1990.
- van Deurs, B., Sandvig, K., Petersen, O.W., Olsnes, S.: Endocytosis and intracellular sorting of ricin. *Trafficking of Bacterial Toxins*, Catharine B. Saelinger, Editor, CRC, s. 91-119, USA 1990.
- , Hansen, S.H., Petersen, O.W., Melby, E.L., Sandvig, K.: Endocytosis, intracellular transport and transcytosis of the toxic protein ricin by a polarized epithelium. *European Journal of Cell Biology* 51, s. 96-109, Stuttgart 1990.

Mogens Claësson

Medicinsk-anatomisk Institut B

1. Elektromikroskopiske undersøgelser og metoder

Undersøgelser er gennemført 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 syreproducerende celler i mavesækken. Endvidere er metode-kritiske studier af den elektronmikroskopiske præparationsteknik udført. Undersøgt er effekten af perfusionstrykket i dyrs blodkar ved servostyret perfusionshastighed. Endvidere er undersøgt betydningen af flow-hastighed og iltmætning. Under-

søgelserne er udført af J. Rostgaard i samarbejde med S. S. Poulsen og K. Qvortrup.

2. Neuroanatomisk arbejdsgruppe

2.1 Undersøgelser over peptiderge nervetråde samt receptorer for neuropeptider i centre i centralnervesystemet, der er involverede i døgnrytmer. Vi har tidligere vist, at corpus pineale innerveres af nervetråde, der indeholder Neuropeptid Y (NPY). En nærmere karakterisering af disse nervetråde forsøges nu ved hjælp af immunocyto kemi på ultrastrukturelt niveau. Ligeledes undersøges, ved hjælp af I-125 mærket PYY, receptoren for NPY på lys- og elektronmikroskopisk niveau. Disse undersøgelser suppleres med receptorstudier på dyrkede pinealocytter (Morten Møller, J. D. Mikkelsen, P. J. Larsen, E.-T. Zhang, J. Olcese (Hamburg), og S. Sheikh).

2.2 Forbindelser i hjernen involveret i styringen af døgnrytmer

Nucleus suprachiasmaticus (SCN) er en hypothalamisk kerne, der styrer omtrent samtlige kendte døgnrytmer i organismen. Formålet med de igangværende neuroanatomiske studier har været at lokalisere de nerveceller, der styrede denne endogene klokke, samt at karakterisere disse celler. SCN modtager forbindelser fra corpus geniculatum laterale (vist ved Phaseolus vulgaris leucoagglutinin-tracing), retina (vist ved cholera toxin B-tracing). Den geniculohypothalamiske bane indeholder neuropeptid Y-amid og proNPY (68-97). Neuroner i SCN er vist at indeholde gastrin releasing peptid (GRP), henholdsvis GRP (18-27) og GRP (1-27). Da vi nu i flere detaljer kender de neuroanatomiske forbindelser til og fra SCN, og deres præcise indhold af transmittersubstanser vil der i den følgende tid foregå studier, der har til formål at studere, hvordan disse baner udøver indflydelse på døgnrytmerne (Jens D. Mikkelsen, M. Møller, P. J. Larsen, Mairead O'Hare (Molekylært Endokrin. Lab., RH)).

2.3 Substans P i neuroendokrine områder

Gennem et bredt spektrum af neuroanatomiske teknikker undersøges neuropeptidet substans P (SP) i neuroendokrine og døgnrytmeregulerende systemer i rottens centralnervesystem. For at klarlægge SP's eventuelle indflydelse som transmitter, der indgår i regulation af væskebalancen, udføres disse undersøgelser på såvel normale som osmotisk stressede forsøgsdyr. Receptorautoradiografiske studier med SP ligan der belyser den hypothalamiske distribution af SP receptorer og dermed neuropeptidets angrebspunkter. DP's og beslægtede neuropeptiders rolle som stimulus for vasopressin-udskillelsen til blodkredsløbet studeres gennem fysiologiske stimulationsstudier. Anterograde neuronale tracinger fra limbiske SP-holdige områder udføres m.h.p. at afgøre, om disse områder bidrager med et SPérgt input til hypothalamus (Philip J.

Larsen, J. K. Mikkelsen, M. Møller, Stafford Lightman (Charing Cross and Westminster Med. Sch., London, England)).

3. Epidemal growth factor (EGF)

EGF er et 6 kD stort peptid, som hører til den stadigt voksende gruppe af peptider, der er af betydning for cellulær vækst og differentiering.

3.1 Lokalisation og ontogenese af EGF

En immunhistokemisk undersøgelse af, hvornår og i hvilke organer EGF dukker op hos det humane foster.

3.2 EGF i urin

Der udskilles store mængder af EGF, men også som 45 kD EGF. Vi har oprenset og delvist karakteriseret 45 kD EGF fra rotteurin. Desuden har vi undersøgt metabolismen af dette 45 kD EGF efter i.v. indgift hos rotten.

3.3 EGF i nyre

EGF dannes som et 120 kD stort forstadie i de distale nyretubuli. Vi undersøger, hvorledes EGF-forstadiet spaltes til 6 kD og 45 kD EGF i nyrerne.

3.4 EGF i mælk

EGF findes i rottemælk i en højmolekylær form. Denne omdannes til mindre former, bl.a. 6 kD EGF. Mælk-EGF er oprenset og delvist karakteriseret. Sekretionsforholdene undersøges.

3.5 EGF i lungevæv

EGF formodes at have betydning for lungemodningen. Vi undersøger EGF i lungevæv, specielt i type II pneumocytten.

3.6 Autoimmunitet mod EGF

For at undersøge om EGF-mangel medfører bortfaldssymptomer, har vi induceret autoimmunitet mod EGF hos rotter. Immunologisk fjernelse af EGF hæmmer bl.a. føtal lungeudvikling.

3.7 EGF's cytoprotektive effekt i mavetarmkanalen

Betydningen af EGF for vedligeholdelsen af en intakt slimhinde i mave-tarmkanalen undersøges på en rottemodel (Steen Seier Poulsen, Lasse Raaberg og Per E. Jørgensen. Projekterne udføres i samarbejde med E. Nexø, L. Thom, P. Roepstorff, L. Tollund og D. Warburton, Los Angeles).

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

4.1 Morfologiske og histokemiske undersøgelser af sekretionsprocessen i isolerede Langerhanske øer.

4.2 Undersøgelser af de forandringer, der optræder i cellerne i de Langerhanske øer i forbindelse med deres isolation og dyrkning uden for organismen (J. Egeberg).

5. Anvendelse af husdyr som modeldyr til komparative studier af såvel normale som sygelige anatomiske og cytologiske strukturer er i 1990 fortsat med støtte fra flere fonde. Materialerne relateres til tilsvarende sygdomme hos mennesket. Indsamling af materialer vanskeliggøres af kvægbrugsorganisationerne, da disse ikke ønsker fri udnyttelse af det eksisterende dyremateriale til forskningsmateriale (K. M. Hansen).

Andre aktiviteter og hverv:

J. Rostgaard har deltaget i udarbejdelse af pensumbeskrivelser i makroskopisk og mikroskopisk anatomi.

J. Rostgaard er medlem af Fakultetsrådet, forskningsudvalget og legatudvalget.

Morten Møller er næstformand i »European Pineal Society« og sekretær i Dansk Selskab for Neurovidenskab. Morten Møller har modtaget Ulrich og Hustru Marie Brinch's videnskabelige hæderspris.

K. M. Hansen er medlem af den videnskabelige redaktionskomité for tidsskriftet: »Génétiqne, Sélection, Evolution«, Frankrig.

Foredrag og rejser:

Morten Møller har gæsteforelæst på Mahidol University, Bangkok, og været medarrangør af 5th Colloquium of European Pineal Study Group, Guildford.

Jens D. Mikkelsen har besøgt Institute of Hormone and Fertility Research, Hamburg, og Inst. Natl. Res. Agriculture, Jouy-en-Josas, Frankrig.

Per E. Jørgensen har holdt foredrag om EGF i nyre og urin ved European Association of Urology's kongres i Amsterdam. Per E. Jørgensen og Lasse Raaberg har deltaget i 8th International Symposium on gastrointestinal Hormones i Timmendorfer Strand.

K. M. Hansen har holdt foredrag for dyrlæger om arvelige dyresygdomme.

Laborant Else Hansen har ved »9th European Colloquium on Cytogenetics« holdt foredrag om kromosomfejl (1;29).

Stab:

VIP: Antal årsværk: 11.

Professor: Dr.med. J. Rostgaard.

Afdelingsledere: Cand.med. F. Bro-Rasmussen, cand.med. J. Egeberg.

Lektorer: Cand.med.vet. K. M. Hansen, dr.med. Morten Møller, cand.med. Steen Seier Poulsen.

Seniorstipendiat: Cand.med. Jens Damsgaard Mikkelsen.

Kandidatstipendiater: Cand.med. Per Erik Jørgensen, cand.med. Nicolai Brink Larsen, cand.med. Philip Just Larsen, cand.med. Lasse Raaberg.

TAP: Antal årsværk: 9,7.

Laboranter: M. Andreassen (orlov), L. Bakhøj, H. Fal-sing, M.-A. Gleic, S. Grainger, E. Hansen, B. Hou-lind, U. Rentzmann, J. Schousboe.

Assisterter: J. Kørner, A. Sparsø.

Fotograf: G. Hahn.

Laboratorietjente: P. Christensen.

Publikationer:

- Brown, P.J., Poulsen, S., Wells, M.: Serine protease immunohistochemistry and lectin histochemistry in the small intestine of weaned and unweaned pigs. *Research in Veterinary Science* 50, s. 1-5, London 1990.
- Christensen, S., Shalmi, M., Rasmussen, S.N., Han-sen, M.: Tetraethylammonium and p-Aminohip-purateas Clearance Markers for Renal PlasmaFlow in the Rat during Saline and Glucose Infusion. *Renal Physiol Biochem* Nr. 13, s. 314-323, Basel, Schwtzerland 1990.
- Damsgaard M.J., Fink-Jensen, A.: The striato-ento-peduncular pathway in the rat. A retrograde trans-
port study with wheatgerm-agglutinin-horseradish peroxidase. *Brain Research* 476, s. 194-98, Amster-dam, 1989.
- , Lænkholm, A., Beck, B., Svendsen, J., Clausen, P.: Neuropeptide Y is found in nerve fibres in the hu-man myocardium as an amidated molecule. *Acta Physiol Scand* 139, s. 583-584, Stockholm, 1990.
- , Blinkenberg, M., Kruse-Larsen, C.: An immuno-histochemical localization of neuropeptide Y (NPY) in its amidated form in human frontal cor-tex. *Peptides* vol. 11, 1990, s. 129-137, USA, 1990.
- , Agoston, D., Fahrenkrug, J., Whittaker, V.: A pep-tide with N-terminal histidine and C-terminal isoleu-cine amide (PHI) and vasoactive intestinal pep-tide (VIP) are copackaged in myenteric neurones of the Guinea pig ileum. *Peptides* 1989 vol. 10, s. 571-575, USA 1989.
- , Møller, M., Cozzi, Merati, D., Capsoni, S.: Vaso-active intestinal peptide-like immunoreactive nerve fibres in the pineal gland of the sheep. *J. Pineal Res.* 1990 8, s. 41-47, Philadelphia 1990.
- Fink-Jensen, A., Møller, M.: Direct projections from the anterior and tuberal regions of the lateral hypo-thalamus to the rostral part of the pineal complex of the rat. An anterograde neuron-tracing study by using *Phaseolus vulg.* *Brain Research* 522, s. 337-342, 1990.
- Hyldegaard, O., Møller, M., Madsen, J.: Protection against spinal decompression sickness by oxygen and heliox breathing. *Proc. XVIth annual meeting of the European Undersea Biomedical Society* 16, s. 131-136, Amsterdam 1990.
- Jørgensen, P.E., Rasmussen, T.N., Olsen, P.S., Raaberg, L., Poulsen, S.S., Nexø, E.: Renal uptake and excretion of epidermal growth factor from plas-ma in the rat. *Regulatory Peptides*. Elsevier Science Publishers. 1990, 28, s. 273-281, Holland 1990.
- , Raaberg, L., Poulsen, S.S., Nexø, E.: The urinary excretions of epidermal growth factor in the rat is reduced by aprotinin, a proteinase inhibitor. *Regu-latory Peptides* 31, s. 115-124, Holland 1990.
- , Nexø, E., Raaberg, L., Rasmussen, T.N., Poulsen, S.S.: Metabolism of i.v. administered 45 kDa epi-dermal growth factor in the rat. *Regulatory pep-tides* 30, s. 113-124, Elsevier Science Publishers B.V. 1990.
- Larsen, J.N.B., Bersani, M., Olcese, J., Juul H.J., Møller, M.: Somatostatin and prosomatostatin in the retina of the rat: An immunohistochemical, in-situ hybridization, and chromatographic study. *Vi-sual Neuroscience* vol. 5, s. 441-52, Cambridge University Press, USA 1990.
- Larsen, P.J., Møller, M., Mikkelsen, J.D.: Substance P in the Hypothalamo-Neurohypophyseal system of the Rat. An Immunohistochemical and Receptor Binding Study.. *Proceedings of the 4th Internatio-nal Conference on the Neurohypophysis* s. 4-6, Ox-ford, UK 1990.
- Mau, S.E., Larsen, P.J., Mikkelsen, J.D.: Substance P and related tachykinins induce receptormediated hydrolysis of polyphosphoinositides in the rat an-te-rrior pituitary. *Molecular and Cellular Endocrinolo-gy* 69, s. 69-78, Amsterdam 1990.
- Mikkelsen, J.D., Møller, M.: A direct neural projec-tion from the intergeniculate leaflet of the lateral geniculate nucleus to the deep pineal gland of the rat, demonstrated with *Phaseolus vulgaris* leuco-agglutinin. *Brain Research* 520, s. 342-346, Elsevier Science Publishers B.V. 1990.
- Mikkelsen, J.D., Larsen, P.J., Møller, M.: Vasoactive Intestinal Peptide (VIP) in the mammalian Hypo-thalamo-Neurohypophyseal Tract. *Proceedings of the Fourth International Conference on the Neuro-hypophysis* s. 1-4, Oxford, U.K. 1990.
- : Projections from the lateral geniculate nucleus to the hypothalamus of the Mongolian Gerbil (*Merio-nes unquiculatus*): An anterograde and retrograde tracing study. *The Journal of comparative Neurolo-gy* 299, s. 493-508, Philadelphia, USA 1990.
- , Larsen, P.J., Møller, M., Vilhardt, H., Særmark, T.: Substance P in the median eminence and pitui-tary of the rat. Demonstration of immunoreactive fi-bers and specific binding sites. *Neuroendocrinology* 50, s. 100-108, Basel, Schweiz 1989.
- : A neuronal projection from the lateral geniculate nucleus to the lateral hypothalamus of the rat de-monstrated with *Phaseolus vulgaris* leucoaggluti-nin tracing. *Neuroscience Letters* 116, s. 58-63, Amsterdam, Holland 1990.
- Møller, M., Mikkelsen, J., Martinet, L.: Innervation of the mink pineal gland with neuropeptide Y (NPY) – containing nerve fibers. An experimental

- immunohistochemical study. *Cell Tissues Res.* 261, s. 477-484, Springer-Verlag 1990.
- Olsen, P.S., Bülow, S., Jørgensen, P.N., Poulsen, S.S., Nexø, E.: Gastrointestinal regulatory peptides in familial adenomatous polyposis. *Digestion* 46, s. 228-232, Karger, Basel 1990.
- Qvortrup, K., Rostgaard, J.: Mesothelium of Reissner's membrane in Guinea pigs: an electron microscopic study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 248, s. 57-62, Berlin 1990.
- , Rostgaard, J.: Three-dimensional organization of a transcellular tubulocisternal endoplasmic reticulum in epithelial cells of Reissner's membrane in the guinea pig. *Cell and Tissue Research* 261, s. 287-299, Heidelberg 1990.
- Raaberg, L., Nexø, E., Tollund, L., Poulsen, S.S., Christensen, S.B., Christensen, M.S.: Epidermal Growth factor reactivity in rat milk. *Regulatory Peptides* 30, s. 149-158, Elsevier Science Publishers B.V. 1990.
- Rasmussen, T.N., Jørgensen, P.E., Almdal, T., Poulsen, S.S., Olsen, P.S.: Effect of Gastrin on liver regeneration after partial hepatectomy in rats. *GUT* 31 (1), s. 92-95, London 1990.
- , Thim, L., Raaberg, L., Harling, H., Holst, J.J.: Pancreatic spasmolytic peptide (PSP), a potential growth factor for the intestine: neural control of secretion. *Digestion* 46 (S2), s. 226-231, Basel 1990.
- Rostgaard, J., Qvortrup, K.: Ultrahin sectioning for electron microscopy: the distilled water in the knife through may extract phosphatase reaction products from the sections. *Journal of Microscopy* Vol. 156, s. 253-257, England 1989.
- Schröder, H., Stehle, J., Møller, M.: Stimulation of Serotonin-N-Acetyltransferase Activity in the Pineal Gland of the Mongolian Gerbil (*Meriones unguiculatus*) by Intracerebroventricular Injection of Vasoactive Intestinal Polypeptide. *Journal of Pineal Research* 1989, nr 7, s. 393-399, Philadelphia 1989.

Morten Møller

Medicinsk-anatomisk Institut C

Forskningsvirksomhed:

Peptiderge nerveceller

Det hypothalamiske neurohypofysære system består bl.a. af nerveceller i nucleus supraopticus med udløbere til neurohypofysen, hvor cellernes sekretionsprodukt, det antidiuretiske hormon og oxytocin, udskilles i blodet. Tilførsel af varierende mængder vand til dy-

rene påvirker disse nervecellers aktivitet. Kernelegemernes fibrillære centre fremtræder i elektronmikroskopet som lyse områder omgivet af en mere elektron-tæt fibrillær komponent. Når der blev taget hensyn til Schweizer-ost-effekten påvistes det, at de enkelte centre blev dobbelt så store efter suppression af den sekretoriske aktivitet (Lars Andersen, i samarbejde med Niels Keiding, Statistisk Forskningsenhed).

Blodpladeendocytose

Klarlæggelsen af blodpladers endocytosemekanismer er fortsat. Ved anvendelse af sporstoffer i den flydende fase er det vist, at endocyteret materiale kan følge to veje: dels til blodpladens specifikke granula, dels til et lysosomalt system af tubuli og vesikler. Undersøgelser over visse enzyms fordeling i blodplader antyder, at et membransystem, som hidtil er anset for værende et sammenhængende system, formentlig må opdeles i funktionelt forskellige afsnit (O. Behnke).

Laboratoriet for funktionel anatomi

1. Muskelsener og -aponeuroser er elastiske og rummer under deformation betydelige elastiske energimængder. De spiller derfor en stor rolle i det samlede energiregnskab ved løb, spring og visse bevægelser i arbejdslivet og er på samme måde afgørende for støddæmpning og beskyttelse af bevægeapparatet (F. Bojsen-Møller, i samarbejde med S. Ravn, E. B. Simonsen og M. Voigt).

2. Mekanisk aflukning af canalis inguinalis og canalis femoralis. Ved CT-scanning med og uden bugpresse vises, at venerne ved bugpresse udvides, så de netop udfylder den givne plads (F. Bojsen-Møller, i samarbejde med J. Hahn-Pedersen, Ålborg Amts Sygehus).

3. Fylogenesen af ligamentum sacrotuberale og n. cutaneus perforans (F. Bojsen-Møller, i samarbejde med M. Midttun, Bispebjerg Hospital).

Regulation af HDL-receptorer

HDL er et lipoprotein, som synes at beskytte mod åreforkalkning. En øgning af blodets HDL-indhold, sammen med en sænkning af lipoproteinet LDL, kan forebygge nye karlæsioner og tilbagedanne etablerede, måske fordi HDL fjerner kolesterol fra karvæggen. I cellekultur er påvist en HDL-receptor i celleoverfladen. Binde HDL til receptoren overføres intracellulær kolesterol til overfladen og fjernes herfra af HDL. Vi undersøger receptorregulationen hos mennesker under diætetisk og farmakologisk påvirkning af kolesterolstofskiftet, idet vi har udviklet en teknik til måling af HDL-binding til frisk isolerede blodceller (K. Nilausen, i samarbejde med H. Meinertz, Rigshospitalet).

Lys- og elektronmikroskopiske undersøgelser af levervæv

1. Undersøgelse af den tredimensionale opbygning af

leveracinus på grundlag af digitonin perfunderede rottelevere (P. Rømert, i samarbejde med B. Quistorff, Biokemisk Inst. A).

2. Undersøgelse af udviklingen af den strukturelle zoneinddeling i foetale griselevere (P. Rømert, i samarbejde med M. E. Matthiessen, Medicinsk-anatomisk Inst. A).

3. Undersøgelse af ætanols virkning på foetale griselevere (P. Rømert, i samarbejde med M. E. Matthiessen, Medicinsk-anatomisk Inst. A).

Elektronmikroskopiske undersøgelser af fedtceller, glucosetransportør og insulinreceptor

I fortsættelse af tidligere undersøgelser (se årbøgerne 1986-'89) har vi i indeværende år:

(1) Fortsat undersøgelserne af glucosetransportørernes lokalisering i fedtceller, (2) afsluttet en undersøgelse af den solubiliserede insulinreceptors kvartærstruktur, og (3) etableret en procedure for rekonstitution af insulinreceptoren, samt indledt en undersøgelse af mulige konformationsændringer af den rekonstituerede receptor ved binding af insulin (J. Tranum-Jensen, i samarbejde med J. Vinten (Med.fys.Inst.B), samt K. Christiansen og J. Carlsen (Biokemisk Inst.C)).

Komplementlyse

Afsluttet en elektronmikroskopisk undersøgelse af forekomsten af C5b-9(m) komplementkomplekser i arteriosklerotiske placques, samt strukturelt karakteriseret en særlig komplementaktiverende lipidkomponent i placques (J. Tranum-Jensen, i samarbejde med S. Bhakdi, Inst.f.med.Mikrobiologi, Mainz, Tyskland).

Det cellulære grundlag for motorikkens regulering i fordøjelseskanaalen og andre hulorganer, med specielt henblik på struktur og funktion af det interstitielle væv

1. Sammenlignende undersøgelse af organisationen af Cajal's interstitialceller i tynd- og tyktarm hos flere species (marsvin, kaniner, grise).

Der er ved disse undersøgelser fastslået gennemgående organisatoriske principper. Undersøgelsen er udvidet til at omfatte ventriklen hos grise (L. Thuneberg, i samarbejde med E. Ditlev Hansen, H. Jessen, H. B. Mikkelsen og J. J. Rumessen).

2. Den glatte muskelcelles struktur.

Lys- og elektronmikroskopiske rekonstruktioner ud fra vævssnit har demonstreret en regelmæssig organisation af den glatte muskelcelles kontraktile apparat (L. Thuneberg).

3. Korrelerede elektrofysiologiske og morfologiske undersøgelser af pacemakeraktivitet under selektiv destruktion af ICC via methylenblåtakkumulation og illumination af de farvede ICC (L. Thuneberg, i samarbejde med J. Huizinga, Intestinal Disease Research Unit, McMaster Univ., Canada).

4. Scanning elektronmikroskopiske undersøgelser af ventrikel- og tarmvæg.

Ventriklens og tarmvæggens naturlige overflader og grænsefladerne mellem de forskellige indre lag undersøges ved hjælp af scanningelektronmikroskopi. Interessen er specielt rettet mod tyndtarmens pacemakerceller, de såkaldte Cajal's interstitialceller.

Cajal's interstitialceller har hidtil næsten udelukkende været undersøgt ved hjælp af lysmikroskopi og transmissionselektronmikroskopi. Det har vist sig, at scanningelektronmikroskopet kan bidrage væsentligt til belysning af de Cajal'ske interstitialcellers overflademorfologi, indbyrdes relationer og relationer til fordøjelseskanaalens nerveplexer og muskulatur (H. Jessen, i samarbejde med L. Thuneberg).

5. Immunhistokemiske undersøgelser af muscularis externa i tarmen hos marsvin, kaniner og mennesker.

(1) Undersøgelser af fordelingen af mononucleære celler i muskulaturen hos mennesker, og

(2) Prostaglandin syntasens beliggenhed hos marsvin, kaniner og mennesker (H. B. Mikkelsen, i samarbejde med J. J. Rumessen).

6. Lys- og elektronmikroskopiske undersøgelser af muscularis externa i human tynd- og tyktarm. Med henvisning til målbeskrivelse i Københavns Universitets Årbog 1989 er følgende klarlagt i 1990:

(1) Optimering af immersionsfixativer med henblik på den tykke humane muscularis.

(2) Struktur og organisation af pacemakerceller, glatte muskelceller og interstitielle elementer i den normale humane tyndtarms-muskulatur.

(3) Tilsvarende undersøgelser af normal tyktarm samt væv fra patienter med inflammatorisk tarmsygdom er påbegyndt (J. J. Rumessen, i samarbejde med H. B. Mikkelsen og L. Thuneberg).

Anden virksomhed:

J. Tranum-Jensen er medlem af fakultetets stipendieudvalg, medlem af fakultetsnedsat ad hoc udvalg vedr. omfanget af fagenes undervisningsforpligtelser, medlem af fakultetsnedsat udvalg for den undervisningsmæssige integration med Københavns Tandlægehøjskole ved oprettelsen af Det sundhedsvidenskabelige Fakultet, samt formand for de anatomiske institutters undervisningsudvalg.

Hanne Mikkelsen er medlem af fagstudienævn I, fakultetsstudienævnet samt udvalg derunder.

Redaktionsvirksomhed:

F. Bojsen-Møller er section editor af Acta Anatomica, section editor af Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports, og medredaktør af European Journal of Morphology (tidl.: Acta Morphologica Neerlandica Scandinavica).

Gæster:

Cand.scient. E. B. Simonsen har fortsat sit licentiatstudium om belastningen af bevægeapparatet under symmetriske og asymmetriske løft under vejledning af F. Bojsen-Møller og i samarbejde med Gymnastikteoretisk Institut og Arbejds miljøinstituttet.

Cand.scient. Michael Voigt, der har stipendium fra Team Danmark, har påbegyndt et licentiatstudium om de elastiske forhold i muskelsener og -aponeuroser, i samarbejde med F. Bojsen-Møller og med Arbejds miljøinstituttet.

Professor P. Huijing, PhD., Dept. of Functional Anatomy, Vrije Universiteit, Amsterdam, er tilknyttet som gæsteforsker betalt af Forskerakademiet med henblik på undervisning i funktionel anatomi og biomekanik for områdets Ph.D-studerende.

Stud.mag Peter Faber har gæstet instituttet i forbindelse med sit arbejde om primathåndrodens fylogense (magisterkonferens) og har F. Bojsen-Møller som vejleder, i samarbejde med lektor Niels Bonde, Institut for Palæontologi.

Rejser:

K. Nilausen har som medlem af »The adjunct faculty« været gæsteforsker på Rockefeller University i New York i august 1990 og har her samarbejdet med dr. M. Rizack.

L. Thuneberg har været Visiting professor i perioden 15.7.-15.10.90 ved Intestinal Disease Research Unit (hos Dr. J. Huizinga), McMaster University, Hamilton, Canada, og har i forbindelse hermed afholdt 6 gæsteforelæsnings om det strukturelle grundlag for mavetarmkanalens pacemakeraktivitet. L. Thuneberg har endvidere 15.-18/10.90 deltaget i American Motility Society's biennial meeting i Newport, Rhode Island, USA.

J. J. Rumessen har i maj deltaget i American Gastroenterological Association's årsmøde i San Antonio, Texas, USA, i juni deltaget i Skandinavisk Forening for Gastroenterologi's årsmøde i Reykjavik, Island, samt i okt. deltaget i American Motility Society's biennial meeting i Newport, Rhode Island, USA.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 10.

Professor: Dr.med. O. Behnke.

Lektorer: Cand.med. L. Andersen; afd.leder, dr.med. F. Bojsen-Møller; cand.odont. H. Jessen; cand.med. H. B. Mikkelsen; cand.med. K. Nilausen; cand.med. P. Rømert; mag.scient., dr.med. L. Thuneberg; cand.med. J. Tranum-Jensen.

(Den videnskabelige stabs gennemsnitsalder er ved udgangen af 1990 54 år).

Seniorstipendiat: Cand.med. J. J. Rumessen.

TAP: Antal årsværk: 8,75.

Laboranter: B. Christensen (fratrådt 30/11), M. Juhl Christensen, L. Hansen, V. Heidemann, U. Hellhammer (orlov, fratrådt 31/12), S. Peters, K. Sjøberg (ledende laborant). (Endvidere har J. Harpøth, Med. fys.B, midlertidigt (1/3-31/12.90) været tilknyttet instituttet).

Overassistenter: L. Sharwany, H. Øhlenschläger.

Fotograf: K. Stub-Christensen.

Ingeniørassistent: B. G. Andersen (elektronikværksted).

Laboratoribetjent: K. Christensen (mek. værksted). (TAP-stabens gennemsnitsalder er ved udgangen af 1990 54 år).

Speciale:

Ravn, Susanne: Biomekanisk undersøgelse af forskellige spring (Vejledere: lektor, dr.med. Finn Bojsen-Møller, Med.anat.Inst.C, i samarbejde med lektor Niels Bonde, Institut for Palæontologi).

Publikationer:

Andersen, L., Keiding, N.: Size of the Fibrillar Centres of the Nucleoli in the Supraoptic Nucleus of the Rat Taking the Swiss Cheese Effect into Account. *Acta Anat* Vol. 138, s. 348-351, S. Karger AG, Basel (publisher) 1990.

Andersen, L.: Number, volume and size distribution of nucleoli in rat neurosecretory cells with suppressed and stimulated secretion. *Acta Anatomica* 137, s. 311-315, S. Karger AG, Basel (publisher) 1990.

—: Electron microscopy and morphometry of nucleoli in rat neurosecretory cells with stimulated and suppressed secretion. *Acta Anatomica* 138, s. 220-223, S. Karger AG, Basel (publisher) 1990.

Bhakdi, S., Hugo, F., Tranum-Jensen, J.: Functions and relevance of the terminal complement sequence. *Blut* 60, s. 309-318, Springer-Verlag 1990.

Biering-Sørensen, F., Ryde, H., Bojsen-Møller, F., Lyquist, E.: Shock absorbing material on the shoes of long leg braces for paraplegic walking. *Prosthetics and Orthotics International* 14, s. 27-32, 1990.

Bojsen-Møller, F.: 10 kritiske punkter vedrørende sportsskoens udformning. *Idrætsreumatologi*, L. Krohn, P. M. Bugge, J. Halkjær Kristensen, H. Vinterberg (eds.) Hässle, s. 1-176, Hässle, København 1990.

Jarnvig, I., Naesh, O., Hindberg, I., Behnke, O., Bregengaard, C., Wilhelm, B.: Platelet responses to intravenous infusion of Intralipid^(R) in healthy volunteers¹⁻³. *American Journal of Clinical Nutrition* vol. 52, s. 628-31, USA 1990.

Kirkeby, S., Moe, D., Jakobsen, P., Rømert, P., Matthiessen, M.E.: Polymeric aldehyde preparations: their chemistry and fixation capacity. *Micron and Microscopica Acta* vol. 20, No. 3/4, s. 217-221, GB 1989.

- Meinertz, H., Nilausen, K., Faergeman, O.: Effects of dietary proteins on plasma lipoprotein levels in normal subjects: Interactions with dietary cholesterol. *J. Nutrition Science and Vitaminology* 36 (Suppl), s. S151-S158, Tokyo 1990.
- Mikkelsen, H.B., Rumessen, I.T., Thuneberg, L.: Prostaglandin H synthase immunoreactivity localized by immunoperoxidase technique (PAP) in the small intestine and kidney of rabbit and guinea-pig. *Histochemistry* 93, s. 363-367, Heidelberg, Vesttyskland 1990.
- Moe, H.: *Mikroskopets Historie*. København 1990, 261 s.
- Rumessen, J.J., Hamberg, O., Gudmand-Høyer, E.: Interval sampling of end-expiratory hydrogen (H₂) concentrations to quantify carbohydrate malabsorption by means of lactulose standards. *Gut* 31/1, s. 37-42, London, UK 1990.
- , Bodé, S., Hamberg, O., Gudmand-Høyer, E.: Fructans of Jerusalem artichokes: Intestinal transport, absorption, fermentation and influence on blood glucose, insulin and C-peptide responses in healthy subjects. *American Journal of Clinical Nutrition* 52/4, s. 675-81, USA 1990.
- Rømert, P., Matthiessen, M.E., Quistorff, B.: Ultrastructural changes of liver parenchyma following digitonin-pulse perfusion of rat liver. *Cell Tissue Res.* 261, s. 423-430, Tyskland 1990.
- Seifert, P.S., Hugo, F., Tranum-Jensen, J., Zähringer, U., Muhly, M., Bhakdi, S.: Isolation and characterization of a complement-activating lipid extracted from human atherosclerotic lesions. *Journal of Experimental Medicine* 172, s. 547-57, Rockefeller University Press 1990.
- Thorball, N., Rømert, P.: *Centralnervesystemets Anatomi*. København 1990, 155 s.
- Winther-Nielsen, H.: Vinblastine cytotoxicity in amebloblasts (disputats). *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand.* Vol. 98, Suppl. 11, s. 1-56, København 1990.

O. Behnke

Antropologisk Laboratorium

Forskningsaktivitet:

Aktiviteten har som tidligere omfattet registrering og undersøgelse af skeletfund indsendt af museer. Endvidere har laboratoriet foretaget undersøgelser på begæring af Retsmedicinsk Institut.

Der er med støtte af Carlsbergfondet foretaget EDB-registrering af knoglesamlingerne i samarbejde med Nationalmuseet og Grønlands Landsmuseum (B. Fröhlich, N. Lynnerup, J. P. Hart Hansen).

1. Dentalantropologisk forskning

Laboratoriets mangeårige odontologiske medarbejdere, professor emeritus, dr.odont. P.O. Pedersen har fortsat sine undersøgelser af kranier af grønlandske eskimoer, delvis i samarbejde med B. Fröhlich og V. Alexandersen. Endvidere har P.O. Pedersen undersøgt tænder og kæber fra danske historiske personer.

Andre dentalantropologiske projekter indgår i undersøgelser af skeletmateriale fra stenalderen (V. Alexandersen, E. Kannegaard, E. Brinch Petersen, C. Meicklejohn), fra jernalderen (V. Alexandersen, U. Lund Hansen, B. Sellevold) og fra middelalderen (V. Alexandersen, E. M. S. Bayer-Olsen). Rodvariationen hos nulevende danskere undersøges (V. Alexandersen, O. Carlsen) samt forekomsten af mandibular torus i Østgrønland (P. O. Pedersen, B. Fröhlich).

2. BMC (Bone Mineral Content) i fortid og nutid

Projektet er fortsat med undersøgelser af knoglers kemiske sammensætning i forhold til histologisk struktur og nedbrydningsmæssige faktorer (P. Bennike). Et nyt scannerprogram til dual-photonabsorptometri er udviklet til bestemmelse af organisk-uorganisk ratio (T. Toft). Røntgendiffraktometri foretages på Mineralogisk afdeling, Geologisk Institut. Projektet er i sin afsluttende fase (P. Bennike, H. Bohr, E. Leonardsen).

3. Menneske og miljø i fortidens Grønland

En EDB-baseret registrering af antropologiske og arkæologiske/kulturhistoriske data vedr. det grønlandske materiale i laboratoriet og andre institutioner i Danmark, Grønland og udlandet er afsluttet i samarbejde med Grønlands Landsmuseum og Nationalmuseet. Et omfattende katalog med bibliografi er under færdiggørelse (N. Lynnerup, B. Fröhlich, J. Arneborg, H. Elling, A. Koch, C. Andreasen, V. Alexandersen, J. P. Hart Hansen).

4. Nordboerne i Grønland

N. Lynnerup har fået godkendt en antropologisk undersøgelse af nordboerne i Grønland som licentiatstudium. Dele af projektet er igangsat, bl.a. en undersøgelse af nordbognogler fra klosteret ved Narssarsuaq (N. Lynnerup, V. Alexandersen).

5. Knoglehistomorfo-metriske undersøgelser

Ved lysmikroskopi, knoglehistomorfo-metri, måling af knoglemineralindhold og ultralydsscanning foretages individualersbestemmelse samt vurdering af knoglestruktur, også i nutidigt skeletmateriale (B. Mejncke).

6. Andre igangværende undersøgelser

Osteometriske undersøgelser med fastlæggelse af normalværdier for lårbens anatomiske og mekaniske vinkler (L. B. Simper), aldersbestemmelse (osteonanalyse) på tværsnit af lårben (B. Fröhlich, N. Lynne-

rup, J. L. Thomsen), pneumatiseringsgraden af processu mastoidei (P. Homø, N. Lynnerup), forekomsten af pandebihuler hos eskimoer (N. Lynnerup, P. Homø), undersøgelse af skeletter fra velbevarede middelaldergrave i Randers (B. Frøhlich, N. Lynnerup, H. Hjalgrim), bearbejdelse af skeletfund fra Kartago (B. Frøhlich) samt undersøgelser af m. interosseus dorsalis primus (P. Faber).

Anden virksomhed:

J. P. Hart Hansen er redaktør af Arctic Medical Research og Meddelelser om Grønland; Man and Society. P. Bennike er osteologisk konsulent for Medicinsk-historisk Museum, og B. Frøhlich og N. Lynnerup har givet vejledning og bistand til oprettelsen af EDB-registreringssystem samme sted.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 2,1.

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

Seniorstipendiat: Mag.scient., lic.med. P. Bennike.

Forskningsstipendiat: B. Frøhlich, Ph.D.

TAP: Antal årsværk: 0,1.

Publikationer:

Alexandersen, V.: Tændernes betydning i skeletforskningen. I Larsson L. (ed.) Gravskick og gravdata. Institute of Archeology Report series No. 32, s. 23-26, Lund 1988.

—: The late-mesolithic dentition in Southern Scandinavia. Rivista di Antropologia Vol. LXVI, s. 191-204, Rom 1988.

—: Tandforholdene i enkeltgravstid/stridsøksetid. I Larsson L.: Stridsyxe-kultur i Sydskandinavien. University of Lund. Institute of Archeology Report series No. 36, s. 169-180, Lund 1989.

Amnitsbøll, T., Møller, R., Møller, G., Kobayasi, T., Hino, H., Asboe H.G., Hansen, J.P.H.: Collagens and glycosaminoglycans in mummified skin. Medd. Grønland, Man & Soc 12, s. 93-99, København 1989.

Bennike, P.: Middelalderens skeletfund. En historisk oversigt over antropologiske studier af danske skeletter. Hikuin 1990 17, s. 135-146, 1990.

—: Human Remains from the Grøfte Dolmen. Journal of Danish Archaeology 7, s. 70-76, Odense Univ. Press 1990.

—, Bohr, H.: Bone Mineral Content in the Past and Present. Osteoporosis, Christiansen, Claus og Overgård, K. (eds), s. 89-91, København 1990.

Brothwell, D., Holden, T., Liversage, D., Gottlieb, B., Bennike, P., Boesen, J.: Establishing a Minimum Damage Procedure for the Gut Sampling of Intact Human Bodies: The Case of the Huldremose Woman. Antiquity vol. 64 (245), s. 830-35, Cambridge, England 1990.

—: Boganmeldelse af: The Mummies from Qilakitsoq-eskimos in the 15th century. Ugeskrift for Læger 152, s. 2188-89, København 1990.

—, Bender, J.L., Hedeager, L.: Forskeruddannelse – til hvad? Forskning og Samfund 5, s. 24-25, København 1990.

Frøhlich, B., Ortner, D., Al-Khalita, A.: Human disease in the ancient middle East. Dilmon Vol. 14, s. 61-73, Bahrain 1990.

Hansen, J.P.H., Melgaard, J., Andreasen, C.: The scientific reports on the investigations of the Qilakitsoq mummies fra Northwest Greenland. Medd. Grønland, Man & Soc 12, s. 5-9, København 1989.

Hansen, J.: The mummies from Qilakitsoq – paleopathological aspects. Medd. Grønland, Man & Soc 12, s. 69-82, København 1989.

—: Circumpolar Health and Arctic Medical Research. International Cooperation. Arctic Research. Advances and Prospects., V. M. Kotlyakov og V.E.Sokolov (eds), s. 367-372, Moskva, USSR 1990.

Kromann, N.P., Mikkelsen, F., Løytved, E.R., Hansen, J.: Dermatological examination of the Qilakitsoq mummies. Medd. Grønland, Man & Soc 12, s. 83-88, København 1989.

Lynnerup, N., Thomsen, I., Frøhlich, B.: A Non-Invasive Technique for Age ad Death Determination. Med. Sci. Law vol. 30, no. 4, s. 4, 1990.

Myhre, J., Svendstrup, L., Hansen, J.P.H.: Histological investigations of mummified human tissue from Qilakitsoq. Medd. Grønland, Man & Soc 12, s. 106-108, København 1989.

J. P. Hart Hansen

Fysiologi

Institut for almen Fysiologi og Biofysik

Professor, dr.med. Christian Crone døde d. 2. august 1990. Hans videnskabelige indsats blev mindet ved en række forelæsninger d. 7. september. Talerne var professor E. M. Renkin, University of California, Davis, U.S.A., professor C. C. Michel, St. Mary's Hospital, London, England, og professor emeritus O. Sten-Knudsen, Københavns Universitet.

Instituttets forskningsaktivitet er rettet mod at klarlægge fysiske og kemiske betingelser for nogle elementære livsprocesser som kontraktilitet, excitabilitet og transport af ioner og uladede molekyler gennem organismens cellemembraner.

En neurobiologisk gruppe (A) søger at karakterisere og påvirke hjernens stofskifte og ionhomeostase ved forskellige patologiske tilstande (især iltmangel) hos forsøgsdyr og udforsker sammenhængen mellem synapserfunktion og hjernens gennemblødning hos raske personer.

Den membran- og transportbiologiske gruppe er bred og omfatter: (B) en kapillærfysiologisk gruppe, som undersøger molekulære mekanismer i membranen fra endotelceller, der beklæder blodkarsystemets indside og hvorigennem al udveksling af stoffer mellem blod og celler sker; (C) en epitelfysiologisk gruppe, der udforsker, hvorledes ioner og uladede molekyler (inkl. vand) transporteres gennem epitelcellemembraner og epitelcellelag fra spytkirtler, lever, luftvejs- og tarmslimhinde, øjets nethinde og blod-hjernebarrieren; (D) en muskelfysiologisk gruppe, der undersøger ionstrømme gennem membranen fra hjerte- og skeletmuskelceller; (F) en gruppe, der undersøger stoftransport gennem membranen i andre ikke-epitelliale celler, f.eks. røde blodlegemer.

Metoder og teknikker, som anvendes i forskningsprojekterne, omfatter bl.a. »patch clamp«- og mikroelektrodeteknikker til måling af membraners elektriske egenskaber, herunder gennemtrængelighed for ioner, anvendelse af radioaktive isotoper til måling af membraners gennemtrængelighed for både ioner og uladede molekyler, og digital billedbehandling, der med en fluorescenceteknik f.eks. kan afbilde den rumlige fordeling af frie kalciumioner i en enkelt celle.

(A) Skader i fosterhjernen efter iltmangel

Vi undersøger, om visse kalciumkanalblokkere kan beskytte rottefosterhjernen mod skader opstået pga. nedsat glukoseomsætningshastighed efter hypoksi. Dette er vist i den voksne menneskehjerne, men er ikke undersøgt i fosterhjernen. Vi benytter en kombination

af [6-¹⁴C]glukose, autoradiografi samt non-kompetitive receptorantagonister, som under nitrogenindånding forhindrer en glutamatophobning, hvis excitotoksiske virkning synes at bestå i aktivering af en post-synaptisk Ca²⁺-kanal knyttet til en agonistfølsom subtype NMDA-receptor, hvorved neuronerne optager Ca²⁺ og NaCl, mister K⁺ og får nedsat glukoseomsætning (H. E. Brøndsted, J. Reith, A. Gjedde, F. F. Johansen).

(A) Hjerneødem under akut hyponatriæmi

Akut hyponatriæmi fremkaldes hos rotter ved infusion af destilleret vand i bughulen. Med ionselektive mikroelektroder måles i hjernebarken: Størrelsen af ekstracellulærrummet (ECS) samt ekstracellulære koncentrationer af Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca²⁺. Efter to timer decapiteres rotten. Total vandindhold bestemmes ved gravimetri, vævsindhold af Na⁺, K⁺ og Cl⁻ ved flamme-fotometri og coulometri. Cortex vandindhold stiger fra 80,17 % til 81,52 %. ECS angivet som fraktion af totalvand bestemmes til 0,18 mod 0,19 kontrol. Det konkluderes, at det i cortex akkumulerede vand fordeles ligeligt mellem celler og ECS (J. A. Lundbæk).

(A) Neuronal celledød belyst i et in vitro system

Hypoxisk induceret neuronal celledød undersøges i et cellekultur set-up der tillader samtidig påvisning af ion-ændringer og celledød. Ca²⁺ og pH måles mikrospektrofluorometrisk i enkelte celler. Celledød konstateres ved nukleær farvning med propidium iodide. Propidium iodide kan passere den levende celledes intakte plasmamembran. Både hypoxi og lavt pH inducerer en 10-fold stigning af intracellulær Ca²⁺. Vi har fundet at stigningen i Ca²⁺ ikke er nødvendig for initiering og progression af celledødsprocessen, men snarere reflekterer graden af cellebeskadigelse. Igangværende forsøg fokuserer på tertiære messenger systemers afhængighed af intracellulær Ca²⁺ og celledød (M. Nedergaard).

(A) Relationen mellem hjernens neuronale virksomhed og gennemblødning

Ved hjælp af positronemissionstomografi (PET) har jeg i Montreal bestemt gennemblødning og iltstofskifte i relevante områder af storhjernebarken under vibratorisk påvirkning af fingerspidserne hos frivillige forsøgspersoner. Disse målinger har bekræftet, at iltforbruget ikke stiger, når gennemblødningen stiger under denne påvirkning. På basis heraf formoder vi, at gennemblødningen reguleres direkte af neurotransmissionen med en transmitter- eller second-messenger-metabolit som mellemed, muligvis Endothelium-Derived Relaxation Factor (EDRF). EDRF, der formentlig er identisk med nitrogenoxid (NO), frigøres ved nedbrydning af arginin i post-synaptiske neuroner. NO's påståede rolle som gennemblødningsregulator i hjernen undersøges nu ved hjælp af modeller af

neuronal netværk (A. Gjedde, S. Marrett, E. Meyer, H. Kuwabara, S. Ohta, Montreal Neurological Institute).

(A) Non-lineær dynamik anvendt på biologiske problemstillinger

1. Nervecellers signalbehandling. Det er vist eksperimentelt, at impulstransmissionen mellem nerveceller hyppigt er kaotisk, hvilket åbner muligheden for en mere kompleks signalbehandling end tidligere antaget (M. Colding-Jørgensen).

2. Excitabile membraners impulsudsendelse. En eksperimentel og teoretisk undersøgelse af, hvorledes impulsudsendelsen i nerve-, muskel- og kirtelceller afhænger af den intracellulære Ca^{2+} -koncentration (M. Colding-Jørgensen, H. Østergaard Madsen, B. Bodholt, E. Mosekilde).

3. Hulorganers biomekanik. Den mekaniske opførelse af en urinblære lavet af et stykke tyndtarm beskrevet ud fra kliniske og eksperimentelle undersøgelser (M. Colding-Jørgensen, K. Steven).

(B) Karakterisering af en »in vitro blod-hjerne barriere«

Der undersøges primærkulturer af rottehjerneendotel med det overordnede mål at belyse de mekanismer, som udvikler, opretholder og regulerer transporten over blod-hjerne barrieren. Cellerne isoleres og dyrkes i London, hvor også de fysiologiske eksperimenter udføres. Der er påbegyndt en serie elektronmikroskopiske undersøgelser af kulturerne. Arbejdet omfatter: a. stereologisk karakterisering af transportrelaterede organeller samt af cellemellemrummets geometri. b. rekonstruktion af tætte junctions' organisation. c. cytokemisk lokalisering af Na-K-ATPasen samt d. vurdering af gliacellers inductive effekt på a, b og c efter co-kultur med astrocytter (M. Bundgaard, N. J. Abbott, King's College London).

(B) Inflammationsprocessen i kapillærendotel

Med video-kontrast-enhancement og fluorescensmikroskopi undersøges de processer, der ligger bag den øgede transport af makromolekyler fra blod til væv under betændelsesagtige omstændigheder. I dyrkede endotelceller fra humane navlestrengsvener følges åbningen og lukningen af individuelle intercellulære kløfter imellem cellerne og samtidig måles lokale ændringer i cellernes intracellulære Ca^{2+} -koncentration efter tilsætning af inflammationsfremkaldende stoffer som bradykinin og histamin. Ved kombination af fluorescensmikroskopi med elektronmikroskopi karakteriseres og lokaliseres frigivelsen af Ca^{2+} fra de indre depoter – sandsynligvis det endoplasmatiske retikulum (J. Frøkjær-Jensen, S. Dissing, R. Curry, University of California).

(B) Vasodilationsmekanismer

In vivo forsøg med frømusklen m. cutaneus pectoris har vist, at vasodilatation opnås ved 1) præsynaptisk hæmning af transmitterfrigørelse og 2) postsynaptisk aktivering af intracellulære second messenger systemer (cAMP, cGMP). I Glasgow har jeg undersøgt den neurogene kontrol af blodkar vha. rottehalearteriepræparationen (in vitro). Noradrenalin frigjort fra sympatiske nerver aktiverer både postsynaptiske α_1 - og α_2 -receptorer. α_1 -receptoraktivering fører til phosphatidylinositol hydrolyse (som hæmmes af cAMP og cGMP, se ovenfor), hvilket medfører frigørelse af intracellulært Ca^{2+} og dermed vasokonstriktion. α_2 -receptoraktivering medfører influx af extracellulært Ca^{2+} , som er medvirkende til vasokonstriktionen (A. Fuglsang).

(C) Ca^{2+} -ionens rolle i stimulus-sekretions-koblingen i eksokrine kirtler

Ved anvendelsen af fluorescensmikroskopi samt digital billedbehandling har vi udført kontinuert registrering af den intracellulære, frie Ca^{2+} -koncentration i isolerede celleøer fra rottens eksokrine pankreas og parotis. Cellerne er blevet stimuleret med karbachol og bombesin. Vi har undersøgt hastigheden hvormed Ca^{2+} stiger i de enkelte celler, samt den rumlige fordeling i cellen af Ca^{2+} som funktion af tiden efter stimulation. Dette har resulteret i en karakterisering af to komponenter i Ca^{2+} -stigningen: Ca^{2+} -influx fra mediet samt Ca^{2+} -frigørelse fra intracellulære depoter (S. Dissing, B. Nauntofte, N. Jørgensen, J. Gromada, O. Sten-Knudsen).

(C) Stimulationsinducerede ændringer af den intracellulære koncentration af frit, ioniseret kalcium i dyrkede, humane svedkirteludførselsgangsceller målt med fluorescensmikroskopi

Tilsætning af stoffer som histamin eller metacholin, der vides at være i stand til at stimulere iontransporten gennem svedkirtlers udførselsgangsepitel, medfører en hurtigt indsettende stigning af den intracellulære kalciumkoncentration til en værdi, der er ca. 3 gange større end i hvile. Undertiden optræder der oscillationer med en periode på ca. 1 min (J. H. Poulsen, P. S. Pedersen, Rigshospitalet).

(C) Regulationen af spyttsekretion i collagenaseisolerede acini fra rottens ørespytkirtel

Virkningen af forskellige peptider på iontransport og amylasefrigørelse relateres til receptorbindingsstudier. Det viser sig, at visse peptider sandsynligvis deltager i spyttsekretionens regulation (R. Goll, J. H. Poulsen, J. J. Holst).

(C) Iontransport i oksefrøens retinale pigmentepitel

Jeg har færdiggjort arbejdet om $Na^+ : HCO_3^-$ cotransport i pigmentepitelets mod nethinden vendende

membran. To artikler omhandler dette transportsystems kinetik samt dets betydning for nethindens surhedsgrad er indsendt til publikation. Jeg har desuden identificeret et furosemid-følsomt $\text{Na}^+:\text{K}^+:2\text{Cl}^-$ cotransportsystem i pigmentepitelets retinale membran. Den eksperimentelle del af dette arbejde er ved at være afsluttet. Undersøgelser af pigmentepitelets transport af mælkesyre er påbegyndt (M. la Cour, T. Zeuthen, N. Andersen).

(C) Cellemembraners vandpermeabilitet

Vandpermeabiliteten for to epiteliale cellemembraner er blevet bestemt ved hjælp af elektrofysiologiske teknikker, nemlig den ventriculære cellemembran i plexus chorioideus (Necturus Maculosus) og den retinale membran i oksefrøens pigmentepitel. Vandbevægelsen i pigmentepitelet er uafhængig af ionbevægelser. Vandbevægelsen i plexus chorioideus membranen afhænger derimod nøje af samtidig cotransport af KCl over membranen, m.a.o. der er en kobling mellem KCl og H_2O på membranplan i dette epitel. Denne kobling kan forklares hvis vandkanalen er lokaliseret tæt ved cotransport-molekylet. En model for kobling mellem salt og vandtransport i lække epiteler er blevet formuleret på dette grundlag (T. Zeuthen, A. Bækgaard).

(C) Bestemmelse af aminosyresekvensen for membranproteiner der binder diuretika

Vi har ved anvendelse af en furosemid-affinitetsgel oprenset et furosemidbindende membranprotein (cotransportør, se foregående afsnit). Der er fremstillet antistoffer mod proteinet. Ved hjælp af disse kan vi påvise en stor udbredelse af proteinet hos både højt- og lavtstående dyr samt en forhøjet koncentration af proteinet i væv, der formodes at have volumenregulerende/sekretorisk funktion. Antistofferne hæmmer proteinets funktion som cotransportør 30-50%. Screeningen af et c-DNA bibliotek har resulteret i en isolering af de bakterielle kloner, der producerer proteinet (A. Bækgaard, T. Zeuthen, E. Bock, E. K. Hoffmann, J. Engberg).

(C) Absorption af aminosyrer fra tarmen

Absorptionskapacitetens variation på langs af tarmen har givet anledning til fejlforklaringer. Den er derfor af metodologisk interesse. Vi undersøger dette forhold hos kanin og marsvin.

Kloridafhængig aminosyretransport i tarmen: en højaffin taurintransportør er kloridafhængig. Vi undersøger to andre aminosyretransportører i kanintyndtarm for kloridafhængighed. Vi udstrækker undersøgelsen af kloridafhængighed til rottens, marsvins og hønens tarm. Endelig undersøger vi, om kloridafhængigheden er udtryk for direkte cotransport af aminosyre og kloridion (B. G. Munck, L. K. Munck).

(C) Levercellemembranens glycintransport

Vi har fundet, at leverceller opkoncentrerer aminosyren glycin med en faktor 8 ved ekstracellulære koncentrationer, der er så lave at kun et højaffin transportsystem kan være involveret; for den elektrogene optagelse af alanin finder vi derimod en faktor 20. Såvel alanin som glycin transporteres Na^+ -afhængigt, men glycin desuden tilsyneladende Cl^- -afhængigt. Det undersøges om glycintransporten kan være elektrogen (M. Folke, L. K. Munck).

K^+ -transport i leverceller

Rb-86 blev fundet uegnet som tracer for den passive efflux af K^+ (Københavns Universitets Årbog 1989). Når den aktive influx af K^+ manipuleres eksperimentelt, er vore målinger med K-42 og Rb-86 derimod næsten ens (M. Folke, L. Ø. Kristensen).

(C) Sekretionskontrol i trakeaepitel; acetylcholin-induceret IP_3 -dannelse

Vi har arbejdet i lektor N. Bindslevs laboratorium i ca. 2 år og har især beskæftiget os med fysiologiske processer, som har særlig relevans for sygdommene cystisk fibrose og astma. Vi har karakteriseret de muscarine receptorer i sekretoriske epiteler og glat muskulatur og kan nu opdele de muscarine receptorer i endnu to typer: M_1 som er speciel for sekretoriske væv, og M_3 som er speciel for glat muskulatur. I 1990 har vi studeret trakeaepitelet for at fastslå, hvilke sekundære messengers der aktiveres af acetylcholin ved kloridsekretion (B. Winding, H. Winding, N. Bindslev).

(C) Ionkanaler og desensitisering ved ACh-induceret Cl^- -sekretion i trakealt epitel

Vi har demonstreret, at tilstedeværelsen af eksternt Ca^{2+} på serosasiden er nødvendig for den ACh-inducerede Cl^- -sekretion. ACh inducerer en Ca^{2+} -kanal, der hverken er af L-, T-, eller N-type. ACh aktiverer desuden en serosal, kinin-følsom K^+ -kanal, ufølsom for Ba^{2+} og charybdotoxin. Høj koncentration af ACh, $>10 \mu\text{M}$, desensitiserer den ACh-inducerede Cl^- -sekretion. Desensitiseringen ophæves med fx atropin, en heterolog desensitisering, hvor muskarin-receptoren, M_4 , bevares i den serosale cellemembran (B. Winding, M. Colding-Jørgensen, N. Bindslev).

(C) Intercellulær kommunikation mellem cilierede celler

Rensning af luftvejene indebærer, at ciliebevægelsen fra et stort antal celler koordineres. I cellekulturer kan kommunikationen mellem de cilierede celler studeres, idet en mekanisk påvirkning af en enkelt celle medfører forøgelse af cilieslagenes frekvens for cellen, hvorefter dette respons breder sig til andre celler. Udbredelsen af responset kunne afspejle udbredelsen af en Ca^{2+} -bølge. En sådan bølge vil blive forsøgt registreret med fluorescensmikroskopi, hvorved et cellulært

signal skulle kunne korreleres med en fysiologisk funktion. Jeg har udviklet de nødvendige teknikker, så en sådan registrering kan udføres i løbet af 1991 (M. Hansen).

(D) Kloridtransport gennem skeletmuskelfibermembraner

Transporten omfatter mindst to typer, en konduktiv af betydning for kontrol af fiberens kontraktion, og en elektroneutral anionudveksling af betydning for celleindrets ionkoncentrationer. Cellemiljøets surhedsgrad er afgørende for, hvilken type der dominerer. Dette udnytter vi i forbindelse med brug af kemiske aniontransporthæmmere til at karakterisere de enkelte typer. Undersøgelser i årets løb med irreversibelt bundne hæmmere (potentielle markører til identifikation af transportproteinerne) antyder, at transportveje blokeres med et argininreagens, mens centre for pH-kontrol påvirkes af et carboxyl-reagens ved allosterisk binding (J. Skydsgaard).

(D) Hjertemuskelcellefysiologi

Under et fondsstøttet etårigt studieophold i USA udføres undersøgelser af intracellulært magnesiums betydning for calciumstrømme og pH's betydning for Na^+/K^+ pumpens spændingsafhængighed: Vi måler membranstrømme på dialyserede, isolerede hjertemuskelceller med en patchpipette voltage clamp teknik. Sænkning af den intracellulære magnesiumkoncentration til få mikromolær reducerer ikke den indgående rektifikation væsentligt, men calciumstrømmen af L-typen øges. Forhøjelse af den intracellulære magnesiumkoncentration reducerer calciumstrømmen. Aktionspotentialets varighed er omvendt proportional med den intracellulære magnesiumkoncentration. Det undersøges om Na^+/K^+ pumpens strøm-spændingskarakteristik og transiente strømme (i Na^+/Na^+ exchange modus) påvirkes af pH (M. Suenson, D. C. Gadsby, G. A. Nagel, Laboratory of Cardiac Physiology, Rockefeller University, New York).

(E) Aktivering af ionkanaler under volumenregulation

Jeg har anvendt patch-clamp teknikken til at studere ionkanaler i Ehrlich ascites tumorceller. Hermed er karakteriseret en Ca^{2+} -afhængig K^+ -kanal og en Cl^- -kanal, der ikke er direkte Ca^{2+} -afhængig, men som aktiveres af Ca^{2+} -ionophoren A23187. Endelig er beskrevet en stræk-aktiveret K^+ -kanal, der også leder Ca^{2+} . Efter cellesvulmen aktiveres alle kanaler. Hypotesen er, at den stræk-aktiverede kanal aktiveres når cellen svulmer. Hermed lukkes der Ca^{2+} ind i cellen, der aktiverer både K^+ og Cl^- -kanalen, hvormed K^+ og Cl^- forlader cellen, så den genvinder sit volumen (O. Christensen).

(E) Kanalaktivitet i Ehrlich ascites tumor celler

Med patch-clamp teknikken har jeg studeret kanalaktiviteten i disse celler når de udsættes for hypotont chok, hvad der får dem til at svulme og efter ca. 10 min genvinde det oprindelige volumen. I attached patch konfigurationen har jeg set aktivitet fra tre konduktive kanaler: en Cl^- -kanal som ikke påvirkes af calciumionophoren A23187, en uspecifik kationkanal som påvirkes af A23187 og en K^+ -kanal som også påvirkes af ionophoren. Konduktansen for de tre kanaler er hhv. 10 pS, 23 pS og 34 pS. Kun K^+ -kanalen er også set i inside-out konfigurationen og er, som den eneste af de tre kanaler påvirket direkte af Ca^{2+} . Dette indikerer en Cl^- -kanal uafhængig af Ca^{2+} , en uspecifik kationkanal indirekte påvirket af Ca^{2+} , og en K^+ -kanal som påvirkes direkte af Ca^{2+} (K. Beck Jacobsen).

(E) Fortsatte undersøgelser af stoftransport gennem blodlegemembraner fra menneske

Bikarbonattransport i temperaturintervallet 0-38°C undersøges for at belyse mekanismen bag udvekslingen af anioner over blodlegemembranen (P. Gasbjerg, J. Brahm).

Anionudvekslingen over blodlegemembranen kan hæmmes irreversibelt, men ikke fuldstændigt med DIDS. Vi undersøger, om restudvekslingen medieres af den dominerende aniontransporter under fysiologiske forhold (capnophorin) eller foregår gennem transportveje med andre transportkarakteristika (P. Gasbjerg, J. Funder, J. Brahm).

Andres forsøg til belysning af transportmekanismen for glukose over den humane blodlegemembran har ført til en forkastelse af den klassiske transportmodel. Ved at anvende eksperimentelle metoder med høj tidsopløsning har vi vist, at den klassiske transportmodel er tilstrækkelig til at beskrive glukosetransportens kinetik i røde blodlegemer (P. Gasbjerg, J. Brahm).

Endvidere undersøges: 1) Transporten af vand og nonelektrolyter gennem erythrocytmembraner og endotelcellemembraner (i samarbejde med W. R. Galey og C. Levinson, Univ. of New Mexico, USA); 2) Steroid-hormoners transport gennem blodlegemembran (i samarbejde med W. Moll, Universität Regensburg, BRD); 3) Transport af fedtsyrer gennem blodlegemembranen (i samarbejde med I. Bojesen og E. Bojesen, Biokem.Inst.B.).

Andre aktiviteter:

Redaktionshverv:

C. Crone og N. Bindslev: Lærebogen Fysiologi, FADL's Forlag, 1990. J. Frøkjær-Jensen: Tissue & Cell; Microcirc. Clin. & Exp.. A. Gjedde: J. Cerebr. Blood Flow & Metabol.; Int. J. Neural Networks; J. Neuroscience Methods; Cerebrovasc. & Brain Metabol. Rev.

Forelæsninger efter invitation:

M. Colding-Jørgensen: DTH; NATO's adv. workshop in Complex Dynamics & Biol. Evolution; Erasmus programmet, Bruxelles. M. la Cour: 9th Int. Congr. of Eye Research, Helsinki. J. Frøkjær-Jensen: Pharma-Biotek Forsk.center, Danmark. A. Fuglsang: Physiol. Soc., Glasgow; Dept. Pharmacology, Glasgow; Brit. Pharm. Soc., Belfast. A. Gjedde: Fernström symposium, Lund; 1. Craigie Conf. on Brain Capillaries, Toronto; Mind/Brain Inst., Johns Hopkins Univ., Baltimore; 31. Benzon Symp., København; 13. Ann. ENA Meeting, Stockholm; NIMH, Bethesda; Yale Univ. Transplant Project, New Haven. T. Zeuthen: Oxford University.

Rejser og udlandsophold:

J. Brahm: Studierejse i USA. A. Fuglsang: Forskningsophold i 9 måneder ved Glasgow University. A. Gjedde: Gæsteforsker ved Montreal Neurological Institute. M. Nedergaard: Forskningsophold ved Cornell Med. Ctr., New York. M. Suenson: Gæsteforsker ved Rockefeller University, New York, siden 1.8.90.

Arbejde indenfor kollegiale organer:

M. Colding-Jørgensen: Medlem af koordinationsudvalg mellem FBU og FSN. J. Frøkjær-Jensen: Bestyrelsesmedlem i Biologisk Selskab. J. H. Poulsen: Medlem af styringsgruppen for integration af uddannelserne i Det sundhedsvidenskabelige Fakultet.

Symposium:

B. G. Munck har arrangeret 10. møde af Europ. Intestinal Transport Group.

Stab:

VIP: Antal årsværk: Universitetsansatte 17 (heraf 2,5 på orlov), fondsansatte 7,5.

Professor: Dr.med. C. Crone (afgået ved døden).

Lektorer: Cand.med. N. Bindslev, dr.med. J. Brahm, dr.med. H.E. Brøndsted, dr.med. M. Bundgaard, cand.med. M. Colding-Jørgensen, dr.scient. S. Dissing, cand.med. M. Folke, cand.med. J. Funder, dr.med. A. Gjedde (orlov), cand.med. B. G. Munck, dr.med. J. Hedemark Poulsen, dr.med.vet. J. Skydsgaard, cand.med. M. Suenson, dr.scient. T. Zeuthen (orlov).

Adjunkt: Dr.med. A. J. Hansen (orlov) (fratrådt).

Seniorstipendiat: Cand.med. M. la Cour.

Kandidatstipendiat: Cand.scient. P. Gasbjerg.

Forskningsstipendiater: Cand.scient. A. Bækgaard, dr.scient. J. Frøkjær-Jensen, cand.med. A. Fuglsang, cand.scient. M. Hansen, dr.med. M. Nedergaard.

Scholarstipendiater: Stud.med. R. Goll, stud.med. J. A. Lundbæk, stud.med. B. Winding.

Licentiatstuderende: Cand.polyt. H. Ø. Madsen.

Specialestuderende: Stud.polyt. B. Bodholdt, stud.sci-

ent. J. Gromada, cand.scient. K. B. Jacobsen, stud.scient. N. K. Jørgensen.

Tilknyttede medicinstuderende: Stud.med. H. L. Jørgensen, stud.hum.biol. P. Kofoed, stud.med. M. U. Rømer.

Gæsteforskere: Cand.med. N. E. O. Andersen, cand.med. F. Kaiser, dr.med. L. Ø. Kristensen, dr.med. M. Lauritzen, cand.med. L. K. Munck, lic.odont. B. Nauntofte, prof. dr.med. O. Sten-Knudsen, læge S. Wang.

A-TAP: Antal årsværk: 3 (heraf 1 på orlov).

Civ.ing. O. Christensen (orlov), ing. S. Christoffersen, civ.ing. H.-P. Nissen-Petersen.

TAP: Antal årsværk: Universitetsansatte 14,1 (heraf 1,6 på orlov), fondsansatte 1,2.

Hospitalslaboranter: P. Hagman, I. Kjær, A. Mikkelsen, E. Munch (orlov), B. Olsen, V. Sejer (orlov), T. Soland, I. Østermark-Johansen.

Laboratorietekniker: J. Amtorp, L. Grøndahl, E. Huusom (orlov).

Laborant: H. Wedel.

Overassistenter: E. Flagstad, H. Mosthaf, A. Thomsen.

Ingeniørassistenter: B. Deublein, S. Lohmann, K. J. Sørensen.

Elektroniktekniker: H. P. Valdal

Elektronikmekaniker: P. B. Nielsen.

Rengøringsassistenter: C. H. Sørensen, A. M. Vibæk.

Laborantpraktikanter og EFG-elever: J. H. Hansen, P. K. B. Jakobsen, K. V. Knudsen, M. A. Kristensen, L. Olsen, I. F. Thomsen.

Speciale:

Bodholdt, Brian: Ikke-lineær dynamik i fysiologiske systemer.

Publikationer:

Andersen, V., Munck, B. G., Munck, L. K., Skadhauge, E.: In vitro studies of theophylline-induced changes in Na, K and Cl transport in hen (*Gallus domesticus*) colon suggesting bidirectional, basolateral NaK2Cl cotransport. *Comp. Biochem. Physiol.*, vol. 96A, s. 197-193, Great Britain, 1990.

Benviste, H., Balslev-Jørgensen, M., Lauritzen, M., Lundbæk, J., Zhang, E., Wieloch, T., Hansen, A. J.: The role of glutamate receptors for calcium entry in hippocampal neurons during ischemia. *Cerebral Ischemia and Calcium*, Hartman, A. & Koschinsky, W., s. 181-186, New York, USA 1989.

Bindslev, N.: Cellemembranens fysiologi. *Fysiologi*, Crone, C., Bindslev, N., Engberg, I., Garby, L., Hultborn, H., Saltin, B., s. 13-49, Danmark 1990.

Brøndsted, H.E., Reith, J., Gjedde, A.: Regional glucose phosphorylation rate in rat brain during acute

- ethanol intoxication. *Acta Neurol. Scand.* Vol. 81, s. 229-232, Danmark 1990.
- , Gjedde, A.: Glucose phosphorylation rate in rat parietal cortex during normoglycemia, hypoglycemia, acute hyperglycemia, and in diabetes-prone rats. *Acta Neurol. Scand.* Vol. 81, s. 233-236, Danmark 1990.
- Claesson, M., Dissing, S., Plesner, T., Sturmhöfel, K., Brams, P.: T-cell activation. III. Attempts to activate MHC class I-negative and class I-transfected EL4 T-lymphoma cells by immobilized anti-CD3 antibody. *Scand. J. Immunol.* vol. 32, s. 29-35, Oslo, Norge 1990.
- Colding-Jørgensen, M., Østergaard-Madsen, H., Bodholt, B., Mosekilde, E.: A simple model for Ca^{2+} -dependent oscillations in excitable cells. Modelling and Simulation. Proceedings of the 1990 European Simulation Multiconference, B. Schmidt., s. 630-635, USA 1990.
- , Fundamental properties of the action potential and repetitive activity in excitable membranes illustrated by a simple model. *J. Theor. Biol.* Vol. 144, s. 37-67, London, England 1990.
- , Om enheder. *Fysiologi*, Crone, C., Bindslev, N., Engberg, I., Garby, L., Hultborn, H., Saltin, B., s. 579-582, Danmark 1990.
- , Chaotic transmission between nerve cells. *Acta physiol. scand.* vol. 140, s. 26 A, Sverige 1990.
- Crone, C., Sauman, G., Basset, G.: News from the alveoli. *NIPS* Vol. 5, s. 50-53, USA 1990.
- , Kredsløbets fysiologi. *Fysiologi*, Crone, C., Bindslev, N., Engberg, I., Garby, L., Hultborn, H., Saltin, B., s. 217-282, Danmark 1990.
- Dissing, S., Geisler, C., Rubin, B., Plesner, T., Claesson, M.H.: T cell activation. II. Activation of human T lymphoma cells by cross-linking of their MHC class I antigens. *Cell. Immunol.* Vol. 126, s. 196-210, USA 1990.
- , Hansen, H.J., Undén, M., Nauntofte, B.: Inhibitory effects of amitriptyline on the stimulation-induced Ca^{2+} increase in parotid acini. *Eur. J. Pharmacol.* Vol 177, s. 43-54, Holland 1990.
- , Hoffman, J.: Anion-coupled Na efflux mediated by the human red blood cell Na/K pump. *J. Gen. Physiol.* Vol. 96, s. 167-193, USA 1990.
- , Structure and function of cell membranes studied by means of fluorescent probes and radiosotopes. Danmark 1990, pp. 80 s.
- , Nauntofte, B., Sten-Knudsen, O.: Spatial distribution of intracellular, free Ca^{2+} in isolated rat parotid acini. *Pflügers Arch.* vol. 417, s. 1-12, Tyskland 1990.
- , Nauntofte, B.: Na^+ transport properties of isolated rat parotid acini. *Am. J. Physiol.* vol. 259, s. G1044-1055, USA 1990.
- Folke, M.: Nyrefysiologi. *Fysiologi*, Crone, C., Bindslev, N., Engberg, I., Garby, L., Hultborn, H., Saltin, B., s. 487-527, Danmark 1990.
- Frøkjær-Jensen, J.: Anatomical correlates of capillary permeability. *Front. Diabetes* Vol. 9, s. 28-42, Basel 1990.
- , Curry, F., Dissing, S.: Bradykinin-induced CA^{2+} waves towards the nuclear region in cultured endothelial cells from human umbilical cord veins. *J. Physiol.* Vol. 424, s. 28P, England 1990.
- Fuglsang, A.: Arteriolar vasodilatation in autoperfused frog skeletal muscle in vivo: interventions with second messenger systems. *J. Physiol.*, vol. 429, 77P, England 1990.
- Hansen, A.J., Lundbæk, J.A.: Ion distribution in brain during ischemia. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* vol. 1, s. 353-357, New York, USA 1989.
- Hansen, M.B., Bindslev, N.: Serotonin receptors for chloride secretion in hen colon. *Comp. Biochem. Physiol.* Vol. 94 C, s. 189-197, England 1989.
- Jakobsen, K.B., Christensen, O., Hoffmann, E.K.: Ionic channels in Ehrlich ascites tumor cells. *Acta Physiol. Scand.* 136, s. 9A, Oxford 1989.
- Jensen, J. S., Mathiesen, E. R., Nørgaard, K., Hommel, E., Borch-Johnsen, K., Funder, J., Brahm, J., Parving, H.-H., Deckert, T.: Increased blood pressure and erythrocyte sodium/lithium countertransport activity are not inherited in diabetic nephropathy. *Diabetologia* vol. 33, s. 619-624, Tyskland 1990.
- Jørgensen, P. L., Folke, M.: Neutralitetsregulationen og syre-base balance. *Fysiologi*, Crone, C., Bindslev, N., Engberg, I., Garby, L., Hultborn, H., Saltin, B., s. 543-551, Danmark 1990.
- Kronborg, D., Dalgaard, P., Lauritzen, M.: Letter to the Editor: Ischemia may be the primary cause of neurological deficits in classic migraine. *Arch. Neurol.* vol. 47, s. 124-125, 1990.
- Lauritzen, M., Hansen, A.J., Kronborg, D., Wieloch, T.: Cortical spreading depression is associated with arachidonic acid accumulation and preservation of energy charge. *J. Cerebr. Blood Flow & Metabol.* vol. 10, s. 115-122, New York 1990.
- Laursen, H., Andersen, N., Gyiring, J.A., Hansen, A.J., Siesjö, B.K.: Interrelationship between leucocyte infiltration and brain acidosis in experimental pneumococcal meningitis. *Acta neurol. scand.* vol. 80, s. 173, København 1989.
- Lundbæk, J. A., Hansen, A. J.: Relation between the extracellular space size and tortuosity in brain and red cell suspensions. *Acta physiol. scand.* vol. 136, suppl. 582, s. 74, Sverige 1989.
- Munck, L.K., Munck, B.G.: Chloride-dependence of amino acid transport in rabbit ileum. *Biochim. Biophys. Acta* vol. 1027, s. 17-20, Netherlands 1990.
- Munck, L. K., Munck, B. G.: Intestinal transport of potassium. Effects of changing apical and basolateral influx of sodium in the isolated mucosa of the

- hen (*Gallus domesticus*) colon. *Comp. Biochem. Physiol.* vol. 96A, s. 181-186, Great Britain 1990.
- Nauntofte, B., Dissing, S.: Cholinergic-induced HCO_3^- loss from rat parotid acini. *Proc. Finn. Dent. Soc.* vol. 85, s. 308-317, Finland 1989.
- Nedergaard, M., Desai, S., Pulsinelle, W.: Dicarboxy-dichlorofluorescein: A new fluorescent probe for measuring acidic intracellular pH. *Analyt. Biochem.* vol. 187, s. 109-114, USA 1990.
- Poulsen, J.H., Nauntofte, B.: Role of anion transport in secretion of primary saliva. *Epithelial Secretion of Water and Electrolytes*, Young & Wong, s. 143-155, Berlin-Heidelberg, Tyskland 1990.
- Poulsen, J.H., Olsen, D.H.: Kredsløbsregulation: renin-angiotensin-systemets betydning. *Nord.Med.* vol. 105, s. 212-213, Danmark 1990.
- : Psykosocial supplerende terapi af patienter med cancer mammae: bliver resultatet dobbelt så godt? *Ugeskrift for Læger* vol. 152, s. 1992, Danmark 1990.
- : Almen epiteltransport. *Fysiologi*, Crone, C., Bindslev, N., Engberg, I., Garby, L., Hultborn, H., Saltin, B., s. 58-62, Danmark 1990.
- Sehested, M., Skovsgaard, T., Buhl-Jensen, P., Demant, E.J.F., Friche, E., Bindslev, N.: Transport of the multidrug resistance modulators verapamil and azidopine in wild type and daunorubicin resistant Ehrlich ascites tumour cells. *Br. J. Cancer* vol. 62, s. 37-41, Macmillan Press, UK. 1990.
- Sestoft, L., Folke, M.: Mechanisms of changes in K^+ balance on reduction reestablishment of flow in isolated rat liver. *Am. J. Physiol.* vol. 258, s. G45-G51, USA 1990.
- Steven, K., Colding-Jørgensen, M., Dorph, S., Vestergård, Å., Petersen, K.: Det ideelle blæresubstitut. *Dansk Kirurgisk Selskabs Årsmøde*, København 1989.
- Zeuthen, T.: KCl co-transport increases water across an epithelial cell membrane. *J. Physiol.* vol. 427, s. 24 P, England 1990.
- Zhang, E., Hansen, A.J., Wieloch, T., Lauritzen, M.: Influence of MK-801 on brain extracellular calcium and potassium activities in severe hypoglycemia. *J. Cerebr. Blood Flow & Metabol.* vol. 10, s. 136-139, New York 1990.

Jørgen Funder

Medicinsk-fysiologisk Institut B

Historie:

Oprettet 1. august 1964 (med begrænset annum).
En stab på 1 professor (udnævnt 1. jan. 1964) og 2

videnskabelige assistenter huset midlertidigt i daværende (eneste) Medicinsk-fysiologisk Institut. Juli 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. 1. februar 1980 flyttet til nuværende lokaler i Panum Institutet, blok 18, 5. og 6. sal.

Sidste halvår af 1990 har været præget af nedskæringstrusler og udmeldelse af uansøgt afsked.

Forskningsvirksomhed:

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

Flemming Dela, Kandidatstipendiat:

Afslutning af undersøgelse af effekten af fysisk trænings indflydelse på den insulinstimulerede glukosemetabolisme i human skeletmuskel hos unge, raske mænd. Databehandling pågår. Start af tilsvarende undersøgelse hos ældre, raske mænd og hos type 2 diabetikere.

Deltagelse i kongresser, møder m.v.

Deltaget i American College of Sports Medicine Annual Meeting 1990, Salt Lake City, Utah, USA. Foredrag: Staff Meeting. Prof. J. O. Holloszy's Group. St. Louis, USA.

Flemming Gjedde:

Isolering og karakterisering af et insulinbindende alfa-et serumglobulin. Det insulinbindende alfa-et globulin, der forårsager over halvdelen af serums insulinlignende aktivitet, søges isoleret ved hjælp af gelfiltreringer og kromatografi. Det renfremstillede protein tilstræbes karakteriseret ved dets biologiske egenskaber og ved immunologiske reaktioner.

Aase Handberg:

Insulinreceptorkinasen og glucosetransportørernes betydning for insulinresistensen ved ikke-insulinkrævende diabetes.

Det er vist, at insulinresistens i skeletmuskulatur spiller en afgørende rolle for udvikling af ikke-insulinkrævende diabetes (NIDDM). Formålet med dette studium er derfor at undersøge, om der er defekter i insulins virkning på cellemembranniveau (i.e. insulinreceptoren og glucosetransportørerne), som kunne forklare den nedsatte insulinstimulerede glucoseoptagelse i skeletmuskulatur ved NIDDM.

Vi har udviklet en metode til kvantitering af den insulinfølsomme glucosetransportør (BLUT4) og den »basale glucosetransportør« (BLUT1) i små mængder muskel udtaget ved biopsi, og har fundet, at insulinresistens ved NIDDM ikke er associeret med nedsat GLUT4. Derimod findes en hyperinsulinæmisk glucoseclamp at reducere GLUT4 indholdet efter 3 timer. GLUT4 indholdet varierer med fibertype og alder, hvorfor en kvantitativ sammenhæng herimellem er bestemt på rotter.

Thorkil Ploug:

Mammale celler optager glucose ved faciliteret diffusion medieret af integrale membranproteiner (glucose-transportører), hvoraf 5 forskellige isoformer til dato er blevet identificeret. Der arbejdes på at klarlægge de forskellige glukosetransportør isoformers funktion, regulation, cellulære og subcellulære lokalisation i human- og rotteskeletmuskulatur og hvorledes fysisk træning, inaktivitet og sukkersyge influerer herpå.

Per Sejrsen:

Undersøgelser over diffusion og blodgennemstrømning.

1. Undersøgelser over nogle indikatorstoffers fri diffusion i vand og i muskeltvæv.
2. Subcutan gennemblødning på crus under transcutan nervestimulation er blevet målt i samarbejde med Hans Lund, Stefen Kipper, Susanne Nybo Jensen og Lennart Friis-Hansen.
3. Måling af gennemblødningen i tynd- og tyktarm på grise, med ¹³³Xenon, udført i samarbejde med Poul Erik Mortensen og Jesper Olsen.

Anden virksomhed:

Postgraduat undervisning:

Isotopkursus: Tracerkinetik.

A-lægekursus for anæstesiologer: Kapillærpermeabilitet og måling af blodgennemstrømning.

Forskerkursus på Rigshospitalet: Kapillærpermeabilitet og måling af interstitiel diffusion.

Bestyrelsesarbejde:

Medlem af bestyrelsen for isotopkursus for læger.

Gorm Wagner:

Genital-fysiologisk undersøgelser specielt af den glatte muskulaturs regulering i corpus cavernosum er fortsat i dette år.

Anden virksomhed; som tidligere år, samt medlem af det lægevidenskabelige fakultetsråd og chefredaktør for Int. J. Impotence Res.

J. Vinten:

Regulation af glucosetransport.

Arbejdet i denne projektgruppe omfatter:

1. Lokalisering af glucosetransportører i fedtcelle-

membraner under insulinstimulation af glucosetransporten (i samarbejde med J. Trantum-Jensen).

2. Ultrastrukturel karakterisering af insulinreceptoren, oprenset fra human placenta (i samarbejde med K. Christiansen, J. Carlsen og J. Trantum-Jensen).
3. Kvantitering af glucosetransportører i muskeltvæv fra diabetespatienter (i samarbejde med Å. Handberg).
4. Karakterisering af effekten af fysisk træning på glucosetransportører i fedtvæv (i samarbejde med B. Stallknecht og H. Galbo).

Stab:

VIP: Antal årsværk: 6.

Institutbestyrer, afdelingsleder: Gorm Wagner.

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

Kandidatstipendiat: Flemming Dela.

Stipendiater: T. Ploug, Aase Handberg.

TAP: Antal årsværk: 7,5.

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

Finmekaniker: J. Jønson.

Publikationer:

Beck-Nielsen, H., Handberg, A., m.fl.: Impairment of glucose tolerance Mechanism of action and impact on cardio-vascular system. American J. Gyn. and Obst., USA 1990.

Friis B., Handberg, A., Beck-Nielsen, H., Pedersen, O.: Kinetics of insulin binding and kinase activity of the partially purified insulin receptor from human skeletal muscle. Biochim Biophys Acta 1059, s. 306-312, Holland (Elsevier) 1990.

Handberg, A., Vinten, J., Vaag, A., Damsbo, P., Beck-Nielsen, H.: Expression of insulin regulatable glucose transporters in skeletal muscle from type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. Diabetologia 33, s. 625-627, Germany (Springer) 1990.

Jørgensen, J. C., Sejrsen, P.: Neuropeptide Y Reduces Ovarian Blood Flow in the Rat. Peptides 11, s. 451-454, Pergamon Press plc 1990.

Mortensen, P., Olsen, J., Sejrsen, P., Bülow, J., Edelfors, S.: Mucosal/submucosal blood flow in the small intestine in pigs determined by local washout of ¹³³Xe and microsphere techniques. Acta Physiol. Scand. 139, s. 311-317, 1990.

Richter, E., Mikines, K., Galbo, H., Kiens, B.: Effect of exercise on insulin action in human skeletal muscle. Journal of Applied Physiology 66, s. 876-885, Maryland, USA 1989.

Svendsen, J., Sheik, S., Jørgensen, J., Mikkelsen, J., Paaske, W., Sejrsen, P., Haunsø, S.: Effect of neuro-

peptide Y on blood flow in canine myocardium: preferential increased vascular tone in smaller intramyocardial arterioles rather than in larger epicardial coronary arteries. *Am. J. Physiol.* 259, s. h1709-1717, 1990.

Vaag, A., Handberg, A., Lauritzen, M., Henriksen, J.E., Damgård P.K., Beck-Nielsen, H.: Variation in absorption of NHP insulin due to intramuscular injection. *Diabetes Care* 13, s. 74-76, USA (ADA) 1990.

Gorm Wagner

reaktion under svømning og dykning. Samarbejde med Lund's Universitet.

3. Receptorer for benzodiazepin-lign. substanser i rygmarven med virkning på luftskiftet. Samarbejde med Polish Academy of Sciences, Dept. of Neurophysiology, Warszawa.

Redaktionel virksomhed:

I året løb har jeg fungeret som referent for amerikanske og japanske fysiologiske tidsskrifter.

Rejser og gæsteforelæsninger:

I sommerperioden har jeg arbejdet på Chiba University Medical School og på Yamagata University. Desuden har jeg arbejdet på Dept. Neurophysiology, Polish Academy of Sciences, Warszawa, Dept. of Zoo-physiol. Lunds Universitet, og Division of Respiratory and Critical Care Physiol. and Medicine, Harbor-UCLA Medical Center, Californien.

Har holdt 5 gæsteforelæsninger under besøgene.

Stab:

Afdelingsleder, dr.med. P-E. Paulev samt en række gæsteforskere fra ind- og udland, der har deltaget i årets forskning. Navnene er for størstedelen anført i publikations-listen, samt under forskningsvirksomhed. Det drejer sig om videnskabeligt arbejdende studenter samt forskere med ansættelse udenfor instituttet.

Publikationer:

Ahn, B., Nishibayashi, Y., Okita, S., Masuda, A., Takaishi, S., Paulev, P., Honda, Y.: Heart rate response to breath holding with supramaximal exercise. *Europ. J. Appl. Physiol. and Occup. Physiol.* 59, s. 146-151, 1989.

–, Sakakibara, Y., Paulev, P., Masuda, A., Nishibayashi, Y., Nakamura, W., Honda, Y.: Circulatory and respiratory responses to lower body negative pressure in man. *Jpn. J. Physiol.* 39, s. 9190920, 1989.

–, Nishibayashi, Y., Okita, S., Masuda, A., Takaishi, S., Paulev, P., Honda, Y.: Heart rate response to breath holding with supramaximal exercise. *Europ. J. Appl. Physiol. and Occup. Physiol.* 59, s. 146-151, 1989.

Emmeluth, C., Schütten, H.J., Knigge, U., Warberg, J., Bie, P.: Increase in plasma sodium enhances natriuresis in response to sodium loading indogs. *Acta Physiol Scand* 140, s. 119-127, U.K. 1990.

Glogowska, M., Paulev, P.: Medullary respiratory neurons with projections to the ventral surface of the medulla in the guinea pig. In proceedings for the IUPS Satellite Symposium. Proceedings for the IUPS Satellite Symposium. "Chemireceptors and Chemoreceptor Reflexes", s. 30, Warsaw 1989.

Medicinsk-fysiologisk Institut B, kybernetik

Forskningsvirksomhed:

I årets løb er publiceret en række arbejder om hjertets funktion under svømning, samt dykning hos mennesket. Det er nu muligt at måle hjertets minut-volumen under vand med ny japansk teknik. Dette førte til opdagelse af en generel »survival reflex« hos mennesket, samt hos alle andre pattedyr, mens den klassiske »diving bradycardia« kun udløses i tilspidsede katastrofe situationer. Det har ligeledes i Japan været muligt at simulere legemets reaktioner på muskelaktivitet ved hjælp af CO₂ indåndet på en måde, der svarer til det venøse blods CO₂ afgivelse. Disse resultater er suppleret med målinger på japanske patienter med rygmarvslæsioner. Under sommerens arbejde på japanske universiteter, bl.a. med en svensk kollega, har vi opnået interessante resultater vedr. ændringer af blodtryksregulationen og hjertets funktion med alderen. Ved hjælp af matematiske modeller har det været muligt at sætte de eksperimentelle resultater ind i en overordnet sammenhæng som har ændret vor forståelse af kontrolsystemet i den forlængede rygmarv og i hjernen. I efterårsferien opnåedes i Warszawa ny erkendelse vedr. carotis-legemets funktion. Den »cardio-dynamiske« hypotese til forklaring af proportionaliteten mellem stigningen i luftskifte og blodskifte under arbejde er endeligt aflivet i samarbejde med hypotesens ophavsmand. I slutningen af året blev et fortsat samarbejde aftalt med professor K. Wasserman, UCLA.

Af nye projekter kan anføres:

1. Årsagen til essentiel hypertension. Regulationen af puls, slagvolumen og arterielt blodtryk under dynamisk muskelaktivitet. Samarbejde med Chiba University Medical School i Japan og Lund's Universitet.

2. Virkninger af forskellige lungerumfang på hjertets

- , Paulev, P.: Effects of hypoxia on breathing in the guinea pig. Proceedings for the IUPS Satellite Symposium "Chemoreceptors and Chemoreceptor Reflexes", s. 29, Warsaw 1989.
- , Paulev, P., Pokorski, M.: Medullary respiratory neuros with projections to the ventral surface of the medulla in the guinea pig. Institutpublikation 1989, s.
- Grove, M., Gerner, C., Boel, J., Paulev, P.: Styrketræning og anabole steroider. Månedsskrift for praktisk Lægegerning september, s. 511-517, 1984.
- Honda, Y., Ahn, B., Nishibayashi, Y., Okita, S., Masuda, A., Takaishi, S., Paulev, P.: Possible involvement of peripheral chemoreceptor mechanism in bradycardia observed during breath holding with supramaximal exercise. In Proceedings for the IUPS Satellite Symposium. "Chemoreceptors and Chemoreceptor Reflexes", s. 44-45, Warsaw 1989.
- , Ahn, B., Nishibayashi, Y., Okita, S., Masuda, A., Takaishi, S., Paulev, P.: Possible involvement of peripheral chemoreceptor mechanism in bradycardia observed during breath holding with supramaximal exercise. Institutpublikation 1989, s.
- Johansen, K., Elling, F., Paulev, P.: Ductus arteriosus in pilot whales. The Japanese J. of Physiol. Vol. 38, No. 3, s. 387-392, 1988.
- Masuda, A., Paulev, P., Sakakibara, Y., Ahn, B., Takaishi, S., Pokorski, M., Nishibayashi, Y., Honda, Y.: Estimation of Peripheral Chemoreceptor Contribution to Exercise Hyperpnea in Man. Jpn. J. Physiol. Vol. 38, No. 5, s. 607-618, 1988.
- Miyamoto, Y., Mussal, M., Nakazono, Y., Paulev, P., Sugawara, T.: Carbon dioxide in human respiratory control: Exercise compared to inhalation. Proceedings of the Physiol. Soc. Meeting at Univ. of Oxford, July 1-2, s. 178, London 1989.
- , Mussal, M., Nakazono, Y., Paulev, P., Sugawara, T.: Carbon dioxide in human respiratory control: Exercise compared to inhalation. Proceedings of the Physiol. Soc. Meeting at Univ. of Oxford, July 1-2. 1989. J. Physiol., s. ?, London 1989.
- Nielsen, U., Kruse, P., Ladefoged, J., Paulev, P., Sørensen, J.: Virker blodtrykssænkende stoffer på præcisionen ved pistolskydning? Dansk Idræt 23, s. 14-15, 1984.
- Paulev, P., Thorbøll, J.E., Nielsen, U., Kruse, P., Jordal, R., Bach, F.W., Fenger, M., Pokorski, M.: Opioid involvement in the perception of pain due to endurance exercise in trained man. Japanese J. of Physiol. Vol. 39, No. 1, s. 67-74, 1989.
- , Thorbøll, J.E., Nielsen, U., Kruse, P., Jordal, R., Bach, F., Fenger, M., Pokorski, M.: Opioid involvement in the perception of pain due to endurance exercise in trained man. Japanese J. of Physiol. vol. 39, no. 1, s. 67-74, 1989.
- Paulev, P.: Exercise and risk factors for arteriosclerosis in 42 married couples followed over 4 years. J. Chronic Diseases. Maj, 37 (7), s. 547-553, 1984.
- , Jordal, R., Kristensen, O., Ladefoged, J.: Therapeutic effect of exercise on hypertension. Eu rop. J. Appl. Physiol. 53, s. 180-185, 1984.
- , Jordal, R., Kristensen, O., Ladefoged, J.: Therapeutisk motion ved essentiel hypertensio arterialis. Månedsskrift for praktisk lægegerning Juli, s. 393-396, 1984.
- , Boel, J., Gerner, C., Grove, M., Victor, M.: Har amfetaminer effekt på atletiske præstationer? Månedsskrift for praktisk lægegerning november, s. 675-678, 1984.
- Doping betragtet som eufomani. Månedsskrift for praktisk lægegerning November, s. 683-684, 1984.
- , Honda, Y., Sakakibara, Y., Morikawa, T., Tanaka, Y., Nakamura, W., Nakazono, Y., Miyamoto, Y.: Respiratory and cardiac response to dynamic exercise in man. The Japanese J. of Physiol. Vol. 38, No. 3, s. 375-386, 1988.
- , Honda, Y., Sakakibara, Y., Morikawa, T., Tanaka, Y., Nakamura, W., Nakazono, Y., Miyamoto, Y.: Brady- and tachycardia in light of the Valsalva and the Mueller maneuver (Apnea). Japanese J. of Physiol. Vol 38, No. 4, s. 507-517, 1988.
- , Pokorski, M., Honda, Y., Morikawa, T., Sakakibara, Y., Tanaka, Y.: Cardiac output and heart rate in man during swimming while breathholding. Jpn. J. Physiol. Vol. 40 (4), s. 117-125, 1990.
- , Miyamoto, Y., Mussal, M., Nakazono, Y., Pokorski, M., Sugawara, T.: Transient ventilatory responses to carbon dioxide inhalation and to exercise in man. Proceedings for the IUPS Satellite Symposium "Chemoreceptors and Chemoreceptor Reflexes", s. 65-66, Warsaw 1989.
- Paulev, P., Boel, J., Gerner, C., Grove, M., Victor, M.: Blod-doping – fup eller fakta. Månedsskrift for praktisk lægegerning November, s. 679-682, 1984.
- Pokorski, M., Masuda, A., Paulev, P., Sakakibara, Y., Ahn, B., Takaishi, S., Honda, Y.: Importance of arterial chemoreceptors for cardiorespiratory responses to static exercise in man. Proceedings for the IUPS Satellite Symposium. "Chemoreceptors and Chemoreceptor Reflexes", s. 76-77, Warsaw 1989.
- , Paulev, P., Morikawa, T., Masuda, A., Takaishi, A., Ahn, B., Honda, Y.: Carbon dioxide chemoreflex in spinal man. Proceedings for the IUPS Satellite Symposium "Chemoreceptors and Chemoreceptor Reflexes", s. 75, Warsaw 1989.
- , Paulev, P., Morikawa, T., Masuda, A., Takaishi, A., Ahn, B., Honda, Y.: Carbon dioxide chemoreflex in spinal man. Institutpublikation 1989, s.
- , Masuda, A., Paulev, P., Sakakibara, Y., Ahn, B., Takaishi, S., Honda, Y.: Importance of arterial chemoreceptors for cardio-respiratory responses to static exercise in man. Institutpublikation 1989, s.

- , Sakakibara, Y., Masuda, A., Morikawa, T., Ahn, B., Takaishi, S., Paulev, P., Honda, Y.: Carbon dioxide chemoreflex in spinal man. Institutpublikation 1989, s.
- Pokorski, M., Paulev, P.-E. and Glogowska, M.: Are central respiratory chemoreceptors confined to ventro-lateral medulla? *Materia Medica Polona*, Vol. 21 No 4 (72): 301-304, 1989/90.
- Paulev, P.-E., Pokorski, M., Honda, Y., Morikawa, T., Sakakibara, Y. and Tanaka, Y.: Cardiac output and heart rate in man during swimming while breath-holding. *Jpn. J. Physiol.* 40: 117-125, 1990.
- Pokorski, M., Sakakibara, Y., Masuda, A., Morikawa, T., Ahn, B., Takaishi, S., Paulev, P.-E., and Honda, Y.: Cardiac responses to hypoxia and hypercapnia in spinal man. *Europ. Heart J.* 11: 611-618, 1990.
- Honda, Y., Ahn B., Nishibayashi, Y., Okita, S., Masuda, A., Takaishi, S. and Paulev, P.-E.: Possible involvement of peripheral chemoreceptor mechanism in bradycardia observed during breath holding with supramaximal exercise. In: *Chemoreceptors and Chemoreceptor Reflexes*, ed. H. Acker, A. Trzebski, and R. G. O'Regan. Pp. 249-254. Plenum Press, N.Y. & London 1990.
- Paulev, P.-E., Mussell, M. J., Miyamoto, Y., Nakazono, Y. and Sugawara, T.: Modeling of alveolar carbon dioxide oscillations with and without exercise. *Jpn. J. Physiol.* 40 (6): 893-905, 1990.
- Mussell, M. J., Miyamoto, Y., Paulev, P.-E., Nakazono, Y. and Sugawara, T.: A constant flux of CO₂ injected into the airways mimics metabolic CO₂ in exercise. *Jpn. J. Physiol.* 40 (6): 877-891, 1990.
- Paulev, P.-E., Pokorski, M., Honda, Y., Ahn, B., Masuda, A., Kobayashi, T., Nishibayashi, Y., Sakakibara, T., Tanaka, Y. and Nakamura, W.: Facial cold receptors and the survival reflex diving bradycardia in man. *Jpn. J. Physiol.* 40 (5): 701-712, 1990.
- Pokorski, M., Masuda, A., Paulev, P.-E., Sakakibara, Y., Ahn, B., Takaishi, S., Nishibayashi, Y. and Honda, Y.: Ventilatory and cardiovascular responses to hypoxic and hyperoxic static handgrip exercise in man. *Resp. Physiol.* 81: 189-202, 1990.
- Pokorski, M., Sakakibara, Y., Masuda, A., Morikawa, T., Ahn, B., Takaishi, S., Paulev, P.-E. and Honda, Y.: Carbon dioxide chemoreflex in spinal man. In: *Chemoreceptors and Chemoreceptor Reflexes*, ed. H. Acker, A. Trzebski, and R. G. O'Regan. Pp. 237-242. Plenum Press, N.Y. & London, 1990.
- Paulev, P.-E.: Essentiel hypertension – et led i et inaktivitetssyndrom. *Månedsskr. Prakt. Lægegern.*, August, Pp. 585-590, 1990.
- Glogowska, M., Paulev, P.-E., and Pokorski, M.: Medullary Respiratory Neurons with Projections to the Ventral Surface of the Medulla in the Guinea Pig. In: *Chemoreceptors and Chemoreceptor Reflexes*, ed. H. Acker, A. Trzebski, and R. G. O'Regan. Pp. 311-316, Plenum Press, N.Y. & London 1990.
- Paulev, P.-E., Miyamoto, Y., Mussell, M. J., Nakazono, Y., Pokorski, M. and Sugawara, T.: Transient ventilatory responses to carbon dioxide inhalation and to exercise in man. In: *Chemoreceptors and Chemoreceptor Reflexes*, ed. H. Acker, A. Trzebski, and R. G. O'Regan. Pp. 243-249, Plenum Press, N.Y. & London, 1990.
- Paulev, P.-E.: Inaktivitetssyndromet contra fysisk aktiv livsførelse. *Månedsskrift for praktisk Lægegerning*, Oktober Pp. 721-726, 1990.
- Pokorski, M., Masuda, A., Paulev, P.-E., Sakakibara, Y., Ahn, B., Takaishi, S. and Honda, Y.: Importance of arterial chemoreceptors for cardio-respiratory responses to static exercise in man. In: *Chemoreceptors and chemoreceptor Reflexes*, ed. H. Acker, a. Trzebski, and R. G. O'Regan. Pp. 255-259, Plenum Press, N.Y. & London, 1990.

Poul-Erik Paulev

Medicinsk-fysiologisk Institut C

Historie:

Instituttet blev oprettet 1. september 1967. September 1976 overflyttedes instituttet fra Rådmandsgadekomplekset til lokalerne i Panum Institutets bygning 12, etage 2 og 3.

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 hjernen eller fra mavetarmkanalen og b) intracellulære signalpeptider, der er reguleret af calciumioner. Desuden arbejdes der med den fødeinducerede termogenese fysiologi og patofysiologi samt dykkemedicin.

En række af instituttets medarbejdere deltager sammen med kolleger, bl.a. ved Rigshospitalet og Bispebjerg Hospital, i Centret for Neuropeptidforskning under regeringens bioteknologi-program.

1. Hormonal regulation af væskebalance og kredsløb

Det eksperimentelle arbejde vedrørende kredsløb og nyrefunktioner er fortsat med anvendelse af en forbedret model, der bygger på trænedede, akut kateteriserede hunde.

A. Eksperimentelle serier: Forsøg vedrørende centralnervøs kontrol af nyrens saltudskillelse via intracerebrale koncentrationsreceptorer er afsluttet. Det viser, at fysiologisk relevante stimuli er i stand til at udløse markant forøgelse af den renale Na^+ udskillelse. Mekanismen undersøges nærmere (C. Emmeluth, P. Bie). I andre forsøg har vi sammenlignet de kardiovaskulære og renale virkninger af atrialt natriuretisk peptid (ANP og urodilatin). Det er vist, at urodilatin og ANP givet intravenøst på forskellige forsøgsdage til de samme hunde har forskellig natriuretisk virkning (M. E. Bestle og P. Bie). Vi har endvidere undersøgt eksistensen af amiloridblokérbar, distal Li^+ reabsorption hos vanddiuretiske hunde og fundet en sådan omvendt af beskeden størrelse. Det er endvidere vist, at den fraktionelle Li^+ reabsorption hos normale og vanddiuretiske vågne hunde er uventet høj selv under amilorid blokade (J. B. Laursen og P. Bie i samarbejde med Michael Shalmi og Sten Christensen).

B. Udvikling af assays (vasopressin, endothelin og atrialt natriuretisk hormon) medførte en vis omprioritering i forhold til de opstillede planer. Vasopressin: Følsomheden er med anvendelse af et japansk antistof, SepPak ekstraktion, luftblæseinddampning og kul-fældning forbedret til ca. 0,1 fmol/tube og metoden er således nu anvendeligt til måling af vasopressin i plasma fra vanddiuretiske individer. Endothelin-1: Udviklingen baseret på et kommercielt antistof er afsluttet. Følsomhed, reproducerbarhed og genfinding er fuldt tilfredsstillende. Der er udført forsøg med infusioner af endothelin-1 til hunde. Disse viser, at endothelin-1 er i stand til at øge den renale fritvandsclearance, og at de anvendte doser af endothelin resulterede i farmakologiske plasmakoncentrationer. Humane undersøgelser planlægges. Atrialt natriuretisk peptid: Assay er opsat som en modifikation af den af H. J. Schütten udarbejdede metode i samarbejde med denne.

P. Bie er institutbestyrer. Han er medarrangør af det postgraduate kursus »Elementær modelsimulation af biologiske systemer«.

2. Betydningen af regulatoriske peptider i styringen af organfunktioner

De regulatoriske peptider er små æggehvide-stoffer, som alle højere organismer anvender som budbringere i kommunikationen mellem celler og organer. På målcellerne/organerne findes receptorer, som binder peptiderne og oversætter informationen til intracellulære signaler, som udløser den endelige effekt. Når peptiderne produceres af endokrine celler og transporteres med blodet til målorganet kaldes de hormoner. Når de frigives fra nerve-ender, som når målorganet optræder de som neurotransmittere, og frigives de fra naboceller kaldes de parakrine transmittere. I dette laboratorium arbejder vi med repræsentanter for alle tre grupper. Formålet er at belyse omfanget af peptidernes betydning for styringen af organfunktion-

er, specielt: binyrernes, spytkirtlernes, mave-tarmkanalens galdevejenes og bugspytkirtlens funktioner. På længere sigt vil den vundne indsigt kunne anvendes til udvikling af nye principper for behandling af funktionsforstyrrelser i de nævnte organer, idet det har vist sig, at peptiderne på afgørende måde deltager i styringen.

Den første opgave består i at isolere organismens peptider og belyse deres kemiske struktur. Uden nøje kendskab hertil kan intet udledes om betydningen af peptiderne. Gennem en kombination af gen-teknologi og protein-kemiske metoder er det lykkedes os at karakterisere en række ikke tidligere kendte peptider indenfor alle tre kategorier.

Dernæst kortlægger vi ved hjælp af immunohistokemiske metoder peptidernes præcise lokalisation i organismen (til endokrine eller parakrine celler eller til nerveceller) og vi søger ved hjælp af autoradiografi at lokalisere receptorer for radioaktive derivater af peptiderne. Disse undersøgelser foretages i samarbejde med Medicinsk-anatomisk Institut B, Panum Institutet.

Ved hjælp af isolerede perfunderede præparationer af de relevante organer undersøger vi a) peptidernes virkning; b) endokrin sekretion af peptiderne, og c) frigørelse fra nerveender. Endelig forsøger vi ved hjælp af specifik blokade (tachyphylaksi, antagonist eller immunoneutralisation) at vise hvilken betydning den påviste frigørelse havde for organfunktionen. De funktioner, der undersøges omfatter eksokrin og endokrin sekretion og motilitet.

(J. J. Holst, M. Bersani, T. Norre Rasmussen, C. Ørskov, P. Schmidt, R. Goll).

J. J. H. er formand for fagstudienævn for fase I af lægeuddannelsen. Medlem af Det lægevidenskabelige Fakultets stipendieudvalg. Medl. af bestyrelsen, Weimanns Legat. Han har modtaget Odd Fellow prisen for 1990.

3a. Energibalancens regulation: I samarbejde med bl.a. A. Astrup, J. Bülow og L. Simonsen er undersøgt fødeinducerede stofskiftetigninger m.h. udløsningsmekanisme, organlokalisering og mulig farmakologisk stimulation, resp. blokering med tanke på klinisk intervention. I relation hertil deltages i undersøgelser af patienter med adipositas og diabetes samt vægttabende cancerpatienter.

3b. Dykkermedicin: Der arbejdes med undersøgelser over behandling af dykkersyge med ånding af tungtopløselige gasblandinger (O. Hyldegaard, J. Madsen); blodets rheologiske forhold i relation til opståelsen af dykkersyge (T. Dahl, J. Madsen) samt registrering og analyse af dykkersygdomme og -uheld (J. Ahrenkiel, O. Hyldegaard & J. Madsen). J. Madsen deltager i Søværnets dykkermedicinske udvalg og er medlem af European Diving Technology Commission.

Han har ydet konsulentbistand til bl.a. Mærsk Olie & Gas A/S og Storebæltskonsortiet. Han er medarrangør af det første postgraduate kursus i dykkermedicin.

4. Regulation af genekspresion og intracellulær færdiggørelse af regulatoriske peptider (især neuropeptider)

Gruppen indgår i Regeringens Bioteknologiske Center for Neuropeptid Forskning (N. A. Thorn er centerleder).

Vort arbejdsfelt er den såkaldte posttranslatoriske færdiggørelse af regulatoriske peptider, især det for sådanne studier velegnede neurosekretoriske modelhormon vasopressin samt visse hormoner i pancreasøtvæv. Færdiggørelsen indbefatter 3 trin af enzymatiske reaktioner. Det sidste af disse er sandsynligvis limiterende og genstand for regulation ved hjælp af forskellige faktorer.

I det forløbne år har vi karakteriseret den limiterende cofaktor for amidringsenzym, askorbinsyres, transportforhold i neurosekretoriske nerveender samt i pankreasøtvæv. I begge væv transporteres askorbinsyre over plasmamembranen ved en Na^+ afhængig proces, der reguleres af forskellige faktorer. Amidringsenzymets karakteristika i øtvæv og deres granula samt regulerende faktorer er blevet beskrevet og det er påvist, at der i nyfødthedsperioden sker interessante ændringer i enzymets forhold.

N. A. Thorn er medlem af styret for Intl. Union of Physiol. Sciences, er formand for den danske nationalkomité for fysiologi og har opponeret ved disputats i Norge (N. A. Thorn, An Zhou, F. S. Nielsen, M. Krøigaard, A. Juul).

5. Fysiologisk-farmakologiske studier over regulationen af neuropeptidfrigørelse

A. Egenskaber og regulationen af de intracellulære Ca^{2+} -depoter. B. Ca^{2+} -depoternes rolle i sekretionen fra nerve- og neuroendokrine celler.

Intracellulære Ca^{2+} -depoter er ansvarlige dels for bevaringen af Ca^{2+} -ionens meget lave koncentration i cellens cytosol (en af forudsætningerne for enhver celledens normale funktion), og dels for den dynamiske signalering ved hjælp af forbigående, nøje regulerede » Ca^{2+} -udslip« fra depoterne. Depoterne kan under forbrug af energi optage Ca^{2+} fra cytosol og opkoncentrere det, samt under påvirkning med visse signalmolekyler frigøre det igen og dermed bevirke en forbigående stigning i det frie Ca^{2+} i cytosol. Ved vores indledende undersøgelser har vi fremstillet delvis oprensede præparationer af de intracellulære membraner fra binyremarven fra kvæg, og vist at de kan fungere som Ca^{2+} -depoter. I disse præparationer har vi fundet stærke holdepunkter for, at den energikrævende Ca^{2+} transport kan inddeles mindst i to Ca^{2+} -optagelsessy-

stemer. De to systemer kunne adskilles ved hjælp af den nye inhibitor thapsigargin som hæmmer ca. 70 % af den energikrævende Ca^{2+} -optagelse. Det næste trin vil være at karakterisere de to forskellige Ca^{2+} -optagelsessystemer på hele chromaffine celler i dyrkning. En sådan karakterisering er en nødvendig forudsætning for de efterfølgende bestræbelser på at kortlægge de to systemers fysiologiske betydning (M. Treiman, D. Mathiasen, M. Røssum, K. Lollike).

6. Oxytocins og vasopressins virkningsmekanisme i livmodervævet

Arbejdet har bestået af studier over hormonernes receptorbinding, internalisering samt intracellulære second messengers i rottens såvel som humant myometrievæv (livmodervæv). Studierne på humant livmodervæv fra gravide såvel som ikke gravide er gennemført i samarbejde med Rigshospitalets afd. Y.

Karakteren af oxytocins binding til myometriereceptorer er undersøgt indgående gennem associations- og dissociationsmålinger. Det har her kunnet påvises, at bindingsprocessen ikke er ideelt reversibel, hvilket betyder, at de i litteraturen eksisterende metoder til karakteristika af bindingskinetik må ændres radikalt. Vi arbejder nu på at finde alternative modeller for denne karakteristika, såvel som vi undersøger, hvorvidt denne egenskab kan genfindes også i andre receptor-, vævs- og artstyper.

For yderligere at klarlægge mekanismen bag myometriets regulation af peptidreceptorer, har vi påbegyndt måling af internalisering af receptorer i livmodercellerne. Resultaterne herfra er endnu præliminære. Måling af intracellulære inositolforbindelser efter stimulation med vasopressin eller oxytocin er udført, og resultaterne indikerer, at receptorbindingens størrelse ikke er den eneste faktor af betydning for størrelsen af det intracellulære respons. Vi er nu ved at lede efter andre faktorer af betydning for vævets respons på hormonerne. Vi har påvist og karakteriseret den kontraktile effekt af artsspecifikt neuropeptid-Y på myometrievæv.

Sideløbende med ovenstående arbejder har vi søgt at isolere receptorproteinet for oxytocin i livmoderen. Imidlertid har det vist sig at receptoren efter isolation mister sin affinitet til hormonet. Opgaven er derfor af kompleks karakter og kræver yderligere udviklingsarbejde.

Sammen med Rogert Bauer, Fysisk Institut, Landbohøjskolen, har vi udviklet en metode til kvantitering af receptorbinding in vivo, hvilket ikke tidligere har været muligt, ved hjælp af gamma spektrometri af isotopmærkede oxytocinanaloger (H. Vilhardt, A. Atke, H. S. Jacobsen, C. O. Hansen).

H. Vilhardt har været officiel opponert ved to disputats og er prodekan ved Det lægevidenskabelige Fakultet.

7. Neuroendokrine mekanismer involveret i frigørelsen af hypofyse- og hypothalamushormoner

A. Histaminerg regulation af hypofyse- og hypothalamushormon sekretionen.

a) Betydningen af centrale histamin receptorer: Betydningen af den præsynaptiske histamin (HA) H_3 -autoreceptor for stress-induceret frigørelse af ACTH og α -melanocyt stimulerende hormon (α -MSH) undersøges (U. Knigge, T. Jørgensen, J. Warberg).

b) Lokalisation af histamins virkningssted: Der er udført neuronoverskæringer, hvorved det præmamillære område (indeholdende histaminerge neuroner) isoleres fra den anteriore del af hypothalamus. Herefter udføres stimulationer (histamin, stress) (P. Søb Jensen, M. Møller, U. Knigge, J. Warberg).

c) Betydningen af hypothalamiske neuropeptider og neurotransmittere: Forbehandling af rotter med antiserum specifikt rettet mod corticotropin releasing hormon (CRH) hæmmer såvel den HA- som den stress-inducerede frigørelse af ACTH og β -endorfin (β -END) (A. Kjær, U. Knigge, J. Warberg).

d) Virkningen af HA og stress på processering af pro-opiomelanocortin (POMC): Såvel HA som stress stimulerer frigørelsen af β -END immunoreaktivitet fra både hypofyse for- og mellemlap (U. Knigge, T. Jørgensen, H. Jørgensen, S. Matzen, J. Warberg).

B. Serotoninerig regulation af hypofyse- og hypothalamushormon sekretionen. Vore undersøgelser tyder på, at en virkning af serotonin (5HT) medieret gennem $5HT_2$ -receptorer kun kan finde sted, såfremt $5HT_1$ -receptoren samtidig er aktiveret (H. Jørgensen, U. Knigge, J. Warberg).

C. Betydningen af neurohypofysære peptider. Undersøgelserne tyder på, at vasopressin (men ikke oxytocin) spiller en væsentlig medierende rolle for PRL frigørelsen (A. Kjær, U. Knigge, J. Warberg).

D. Betydningen af gastrin releasing peptide (GRP). GRP stimulerer frigørelsen af ACTH fra hypofyseforlappen, men kun i ringe grad POMC peptider (α -MSH) fra mellemlappen (L. Olsen, U. Knigge, J. Warberg).

E. Fordelingen af neuropeptid Y (NPY) receptor subtyper (Y_1 og Y_2) i centralnervesystemet. Der udføres bindingsforsøg med radioaktivt mærket NPY til en præparation af cellemembraner fra forskellige CNS områder (Cherine Rehfeld, J. Warberg).

F. Hormonfrigørelsen under reversibel hypovolæmisk shock hos mennesker. Ved optræden af præsynkopale symptomer under vipning til 50°C ses en kraftig stigning i plasmakoncentrationen af ACTH, β -END, cortisol og PRL. Der er udført vippeforsøg un-

der histaminerg og serotoninerig blokade (S. Matzen, N. H. Secher, U. Knigge, J. Warberg).

G. Endokrine reaktioner hos mennesket under orthostatisk stress. De foreløbige resultater viser, at indsnævring af det arterielle pulstryk kan være et stimulus for AVP sekretion ved LBNP (lower body negative pressure), samt at et trykfald i sinus caroticus kan bidrage til en øget AVP sekretion under vipning (P. Norsk, J. Warberg).

J. Warberg har været officiel opponenter ved 3 disputater og har bedømt 1 licentiatafhandling. Han er bestyrelsesmedlem af Dansk endokrinologisk Selskab og Lektorforeningen (kasserer), samt lærerformand for fysiologifaget.

Gæsteforskere:

Prof. T. Barth (Czechoslovakiske Videnskabernes Akademi); dr.med. U. Knigge samt lægerne A. Kjær, S. Matzen og N. B. Nielsen.

Udgivervirksomhed m.m.:

P. Bie er medlem af editorial board, Am. J. Physiol. samt specialist editor ved Clin. Sci. J. J. Holst er medlem af redaktionskomiteen i Regulatory Peptides, Scand. J. Gastroenterol., Int. J. Pancreatol. N. A. Thorn er dansk redaktør af Acta Physiol. Scand.

Rejser og inviterede foredrag:

P. Bie har holdt inviteret foredrag på et møde i The Physiological Society, Oxford. J. Madsen har deltaget i 16th annual meeting of the European Undersea Biomedical Soc., amsterdam. J. J. Holst har holdt gæsteforelæsninger ved Endokrinologisk Selskabs årsmøde, Esbjerg, Novo-Nordisk, Bagsværd, samt Biomedicum, Uppsala og Karolinska, Stockholm. Inviterede foredrag ved internationale møder i Lund, Wien, Sigriswill (Schweiz) og Erlangen. N. A. Thorn har efter invitation holdt foredrag og seminars ved XXII Nordiske Kongres for klinisk kemi i Trondheim, 18. Fysiologikongres i Krakow og ved universiteter i Japan og Singapore. J. Warberg har holdt inviteret foredrag på 3rd Workshop on Welfare of Laboratory Animals, København og deltaget i 2nd Intl. Congress of Neuroendocrinology, Bordeaux, Frankrig.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 13 1/6.

Professor: N. A. Thorn.

Docenter: P. Bie, J. J. Holst, H. Vilhardt.

Lektorer: Afd. leder, J. Madsen, M. Treiman, J. Warberg.

Stipendiater (kandidater): A. Atke, M. Berzani, C. Emmeluth, H. Jørgensen, T. N. Rasmussen, J. Ruvic, B. Schjoldager, An Zhou.

9 scholarstipendiater.

TAP: Antal årsværk: 10,6.

B. Lynderup Christensen, I. L. Braig, T. Eidsvold, E. D. Engberg, J. Halkier, T. Hansen, K. Karlens, I. Kjeldsen, K. Klausen, E. Larsen, N. W. Mortensen, I. Pedersen, L. Rabenhøj, G. L. Thaarup.

Publikationer:

Ahrenkiel, J., Hyldegaard, O., Madsen, J.: Diving Accident in Denmark 1980-88. Proceedings of the second meeting of the nordic aerospace medical association. NAMA-2, Eds.: Peter Norsk & Søren Vesterhauge, s. 94-97, Kbnvn. 1990.

Andersen, L.J., Andersen, J. L., Schütten, H. J., Warberg, J., Bie, P.: Antidiuretic effect of subnormal levels of arginine-vasopressin in normal man. *Am J. Physiol* 259, s. R53-60, USA 1990.

Astrup, A., Andersen, T., Christensen, N.J., Bülow, J., Madsen, J., Quaade, F.: Impaired glucose-induced thermogenesis and arterial norepinephrine response persist after weight reduction in obese humans. *Am. J. Clin. Nutr.* Vol. 51, s. 331-337, USA 1990.

Astrup, A., Toubro, S., Cannon, S., Hein, P., Breum, L., Madsen, J.: Caffeine: a double-blind, placebo-controlled study of its thermogenic, metabolic and cardiovascular effects in healthy volunteers. *Am. J. Clin. Nutr.* Vol. 51, s. 759-767, USA 1990.

Atke, A., Engstrøm, T., Vilhardt, H.: Binding of oxytocin and vasopressin to rat myometrial receptors. Proceedings of the Fourth International Conference on the Neurohypophysis., N. A. Thorn, H. Vilhardt and M. Treiman, s. 148-150, Oxford 1989.

-, Vilhardt, H.: Effects of oxytocin on rat myometrial Ca^{2+} - and Mg^{2+} - ATPases. Proceedings of the Fourth International Conference on the Neurohypophysis., N. A. Thorn, H. Vilhardt and M. Treiman, s. 135-137, Oxford 1989.

Bülow, J., Madsen, J., Højgaard, L.: Reversibility of the effects on local circulation of high lipid concentrations in blood. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* Vol. 50, s. 291-296, Oxford, UK 1990.

Bornstein, S., Ehrhart-Bornstein, M., Scherbaum, W.A., Pfeiffer, E.F., Holst, J.J.: Effects of splanchnic nerve stimulation on the adrenal cortex may be mediated by chromaffin cells in a paracrine manner. *Endocrinology* 127, s. 900-906, Baltimore 1990.

Edelfors, S., Olsen, J., Sejrsen, P., Mortensen, P.E., Bülow, J.: Mucosal/submucosal blood flow in the small intestine in pigs determined by local washout of ^{133}Xe and microsphere techniques. *Acta Physiol Scand.* 139, s. 311-317, 1990.

Ehrhart, M., Thorn, N.A., Treiman, M.: Chronic osmotic stimulation reduces vasopressin but not synaptophysin content in rat neurohypophysis. *Neuroscience Letters* 119, s. 122-124, Holland 1990.

Emmeluth, C., Schütten, H.J., Knigge, U., Warberg,

J., Bie, P.: Increase in plasma sodium enhances natriuresis in response to sodium loading in dogs. *Acta Physiol Scand* 140, s. 119-127, U.K. 1990.

Engstrøm, T., Vilhardt, H.: Oxytocin Concentrations in Plasma, hypothalamus and the posterior pituitary of rats following continuous infusion of oxytocin. Proceedings of the Fourth International Conference on the Neurohypophysis., N. A. Thorn, H. Vilhardt and M. Treiman, s. 98-100, Oxford 1989.

Goetz, K.L., Wang, B.C., Leadley, R.J.Jr., Zhu, J.L., Madwed, J., Bie, P.: Endothelin and sarafotoxin produce dissimilar effects on renal blood flow, but both block the antidiuretic effect of vasopressin. Proceedings of the Society of Experimental Biology and Medicine 191, s. 425-427, Baltimore, Maryland, USA 1989.

Henriksen, H.J., Bendtsen, F., Schütten, H.J., Warberg, J.: Hepatic - intestinal disposal of endogenous human α -atrial natriuretic factor 99-126 (ANF) in patients with cirrhosis. *Am J. Gastroenterol* 85, s. 1155-1159, U.S.A 1990.

Hilsted, J., Wilken-Jensen, C., Birch, K., Nielsen, M.D., Holst, J.J., Kehlet, H.: Endocrine, metabolic and cardiovascular responses to adrenalin after abdominal surgery. *Acta Endocrinologica* 123, s. 143-148, København 1990.

Hirsch, F.R., Holst, J.J., Spang-Thomsen, M., Larsson, L.: Immunocytochemical demonstration of bombesin immunoreactivity in small cell carcinoma of the lung. A methodological study and a review of the literature. *Lung Cancer* 6, s. 1-8, Amsterdam 1990.

Holst, J.J., Muckadell, O.B.S.d., Fahrenkrug, J.: Somatostatin inhibits neurally stimulated pancreatic secretion indirectly. *Pancreas* 5, s. 611-614, New York 1990.

-: Identification of peptidergic transmission in the peripheral nervous system. *Neuropeptides and their receptors*, Ed. Thue W. Schwartz, Linda Hilsted, Jens F. Rehfeld, s. 251-266, København 1990.

-: Peptidergic mechanisms in the pancreas. *Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie* Vol. 303, nos 1/2, s. 252-269, Brugge, Belgium 1990.

-: Neuronal control of pancreatic exocrine secretion. *European Journal of Clinical Investigation* Vol. 20, Suppl. 1, s. S33-S39, Oxford 1990.

-, Östenson, C., Harling, H., Messell, T.: Porcine pancreastatin has no effect on the endocrine secretion from the porcine pancreas. *Diabetologia* 33, s. 403-406, Berlin 1990.

Holst, J.J.: Kap 17: Mavetarmkanalens Fysiologi s. 429-472 Kap 9: Det autonome nervesystem 199-207 i kap 16: Binyremarven s. 412-415 i kap 16: Blodsukkeret s. 415-428. Fysiologi, Christian Crone, Niels Bindslev, Ingemar Engberg, Lars Garby,

- Hans Hultborn, Bengt Saltin(eds), København 1990.
- Hyldegaard, O., Leyssac, P.P., Madsen, J.: Heliox in the treatment of decompression sickness. Proceedings of the second meeting of the Nordic aerospace medical association – NAMA-2, Eds.: Peter Norsk & Søren Vesterhauge, s. 90, København 1990.
- , Møller, M., Madsen, J.: Protection against spinal decompression sickness by oxygen and heliox breathing. Proc. XVIth annual meeting of the European Undersea Biomedical Society 16, s. 131-136, Amsterdam 1990.
- Højgaard, L., Bülow, J., Madsen, J.: Gastric mucosal electric potential difference, pH, blood flow and morphology during hypoxia and selective gastric ischemia with and without allopurinol pretreatment in anaesthetized dogs. Acta physiol. Scand. Vol. 139, s. 185-192, Oxford, England 1990.
- Jacobsen, J., Søfelt, S., Sheik, S., Warberg, J., Secher, N.H.: Cardiovascular and endocrine responses to haemorrhage in the pig. Acta Physiol Scand 140, s. 161-166, U. K. 1990.
- Juul, A., Thorn, N.A.: Characterization of the uptake of a stable enkephalin analogue (DADLE) to isolated nerve terminals from ox neurohypophyses – morphine stimulates uptake. Proceedings of the Fourth Internat. Conf. on the Neurohypophysis (New Aspects of Morphology, Function and Regulation) Copenhagen July 2-5, 1989, Thorn, N.A., Vilhardt, H & Treiman, M., s. 177, London 1989.
- Kjær, A., Knigge, U., Warberg, J.: The prolactin releasing effect of histamine is unrelated to its vascular actions. Acta Endocrinol (Kbh.) 122, s. 49-54, København 1990.
- Knigge, U., Matzen, S., Warberg, J.: Histamine as a regulator of the stress-induced release of peripheral catecholamines. Endocrinology 126, s. 1430-1434, USA 1990.
- Larsen, J.N.B., Bersani, M., Olcese, J., Holst, J.J., Møller, M.: Somatostatin and prosomatostatin in the retina of the rat: An immunohistochemical, in-situ hybridization, and chromotographic study. Visual Neuroscience vol. 5, s. 441-52, Cambridge University Press, USA 1990.
- Madsen, J.: Similarities and differences between the baromedical aspects of aviation and diving. Proceedings of the second meeting of the nordic Aerospace Medical Association. NAMA-2, Eds.: Peter Norsk & Søren Vesterhauge, s. 83-85, Kbhvn. 1990.
- Matzen, S., Knigge, U., Schütten, H., Warberg, J., Secher, N.: Atrial natriuretic peptide during head-up tilt-induced hypovolaemic shock in man. Acta Physiol Scand 140, s. 161-6, Skandinavien 1990.
- , Knigge, U., Warberg, J.: Brain regulation of renin secretion involves central histaminergic neurons. Neuroendocrinology 52, s. 175-180, Karger, Basel 1990.
- , Knigge, U., Schütten, H. J., Secher, N.H.: Atrial natriuretic peptide during head-up tilt induced hypovolaemic shock in man. Acta Physiol Scand 140, s. 161-166, U. K. 1990.
- Messell, T., Harling, H., Böttcher, G., Johnsen, A.H., Holst, J.J.: Galanin in the porcine pancreas. Regulatory Peptides Vol 28, s. 161-176, Amsterdam 1990.
- Mikkelsen, J.D., Larsen, P.J., Møller, M., Vilhardt, H., Særmark, T.: Substance P in the median eminence and pituitary of the rat. Demonstration of immunoreactive fibers and specific binding sites. Neuroendocrinology 50, s. 100-108, Basel, Schweiz 1990.
- Mohr, E., Zhou, A., Thorn, N.A., Richter, D.: Rats with physically disconnected hypothalamo-pituitary tracts no longer contain vasopressin-oxytocin gene transcripts in the posterior pituitary lobe. FEBS Letters, Volume 263 2, s. 332-336, Amsterdam 1990.
- Norström, A., Andersson, A., Vilhardt, H.: Contractile effect of oxytocin and 1-deamino-1-carba-2-tyrosine (O-methyl)-oxytocin in myometrial tissue from non pregnant and term pregnant women. Acta Endocrinologica 122, s. 566-68, Copenhagen 1990.
- Nørgaard, J.P., Vilhardt, H.: DDAVP (1-Desamino-8-d-Arginine vasopressin)- lægemiddelinformation. Ugeskrift for Læger 151, s. 3091-3092, København 1989.
- Pedersen, J.H., Christiansen, J., Holst, J.J., Krarup, T., Hint, K., Palmgren, N.: Inhibition of gastric acid secretion by jejunal glucose and its relation to osmolality and glucose load. Scand. J. Gastroenterol Vol 25 no 2, s. 103-111, Oslo 1990.
- Philipsen, E., Myhre, J., Larsen, S., Nielsen, M.D., Holst, J.J., Hilsted, J.: The relationship between some beta-adrenergic mediated responses and plasma concentrations of adrenaline and cyclic AMP in man. Acta Endocrinologica 122, s. 115-120, København 1990.
- Rasmussen, T.N., Jørgensen, P.E., Almdal, T., Poulsen, S.S., Olsen, P.S.: Effect of Gastrin on liver regeneration after partial hepatectomy in rats. GUT 31 (1), s. 92-95, London 1990.
- Rasmussen, T.N., Thim, L., Raaberg, L., Harling, H., Holst, J.J.: Pancreatic spasmolytic peptide (PSP), a potential growth factor for the intestine: neural control of secretion. Digestion 46 (S2), s. 226-231, Basel 1990.
- Schütten, H.J., Kamp-Jensen, M., Nielsen, S.L., Sztuc, F.J., Engquist, A., Warberg, J., Bie, P.: Inverse relation between central venous pressure and the plasma concentration of atrial natriuretic peptide during positive-pressure breathing. Acta Physiol Scand 139, s. 389-390, U.K. 1990.
- Scopsi, L., Ferrari, C., Pilotti, S., Holst, J.J., Rehfeld, J.F., Fossati, G., Rilke, F.: Immunocytochemical

- localization and identification of prosomatostatin gene products in medullary carcinoma of human thyroid gland. *Human Pathology* Vol 21, no. 8, s. 820-830, Saunders, Philadelphia, USA 1990.
- Shokouhamiri, M.H., Lindkaer, S., Holst, J.J., Nielsen, O.V., Sanchezalmeira, R., Lauritsen, K.B.: Glucagon Response to hypoglycemia and the effect of oral glucose tolerance test on gastric inhibitory polypeptide secretion in pancreas transplanted pigs. *Transplantation Proceedings* Vol 22 no. 2, s. 729-731, Appleton & Lange, Connecticut, USA 1990.
- Simonsen, L., Bülow, J., Astrup, A., Madsen, J., Christensen, N.J.: Diet-induced changes in subcutaneous adipose tissue blood flow in man: effect of β -adrenoceptor inhibition. *Acta Physiol. Scand.* Vol. 139, s. 341-346, Oxford, England 1990.
- Sjövall, M., Holst, J.J., Lundell, L., Olbe, L.: Somatostatin response to gastrin-releasing peptide infusion in man. Effect of proximal gastric vagotomy and cholinergic blockade. *Regulatory Peptides* 29, s. 133-141, Amsterdam 1990.
- Spreckelsen, S.V., Løllike, K., Treiman, M.: Ca^{2+} and vasopressin release in isolated rat neurohypophysis: Differential effects of four classes of Ca^{2+} Channel Ligands. *Brain Research* 514, s. 68-76, Holland 1990.
- Thorn, N.A.: Kap. 16. Endokrinologi. *Fysiologi*, Chr. Crone, Niels Bindslev, Ingemar Engberg, Lars Garby, Hans Hultborn, Bengt Saltin, s. 377-394, København 1990.
- , Vilhardt, H., Treiman, M.: Proceedings of the Fourth Internat. Conference on the Neurohypophysis (New Aspects of Morphology, Function and Regulation) Copenhagen July 2-5, 1989. London 1989, 177 s.
- , Nielsen, F.S., Jeppesen, C.K.: Role of ascorbic acid in posttranslational processing of neurohypophyseal peptides – and involvement of hormonal regulation of ascorbic acid transport. Proceedings of the Fourth Internat. Conf. on the Neurohypophysis (New Aspects of Morphology Function and Regulation), Copenhagen July 2-5, 1989., Thorn, N.A., Vilhardt, H. & Treiman, M. (eds.), s. 177, London 1989.
- Vilhardt, H.: Internalization of growth hormone-releasing factor by rat anterior pituitary cells: Inhibition by cerulenin, an inhibitor of fatty acid acylation. *Journal of Molecular Endocrinology* 4, s. 51-59, 1990.
- : Basic pharmacology of desmopressin, a review. *Drug Investigation* Vol. 2, suppl. 5, s. 2-8, New Zealand 1990.
- , Barth, T.: Czechoslovak academy of sciences, Prague. Effect of desmopressin (DDAVP) on factor VIII in various species. Proceedings of the Fourth International Conference on the Neurohypophysis., N. A. Thorn, H. Vilhardt and M. Treiman, s. 165-167, Oxford 1989.
- : Pharmacology of Desmopressin. Desmopressin in Nocturnal Enuresis., S. R. Meadow, s. 26-29, London 1989.
- Wang, B.C., Bie, P., Leadley, R.J.Jr., Goetz, K.L.: Cardiovascular effects of calcitonin-gene related peptide in conscious dogs. *American Journal of Physiology* 257, s. R726-31, Bethesda, Maryland, USA 1989.
- Zhou, A., Thorn, N.A.: Evidence for presence of peptide alpha amidating activity in pancreatic islets from new-born rats. *Biochemical Journal* 267, s. 253-256, London 1990.
- , Matsumoto, T., Farver, O., Thorn, N.A.: Uptake of ascorbic acid to freshly isolated cells and secretory granules from the intermediate lobe of ox hypophyses. *Acta Physiol Scand.* 138, s. 229-234, Blackwell Publications, Oxford 1990.
- , Nielsen, F.S., Jeppesen, C., Matsumoto, T., Thorn, N.A.: Ascorbic acid uptake in tissues which produce amidated peptide hormones. Proceedings of the Fourth Internat. Conf. on the Neurohypophysis (New Aspects of Morphology, Function and Regulation), Copenhagen July 2-5, 1989., Thorn, N.A., Vilhardt, H & Treiman, M. (eds.), s. 177, London 1989.

Peter Bie

Neurofysiologisk Institut

Forskningsvirksomhed:

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

1. Morfologiske studier af den motoriske enhed og det perifere nervesystem

Vi har fortsat udført histologiske, histokemiske, immunohistokemiske og elektronmikroskopiske undersøgelser af nerve- og muskelbiopsier fra patienter med neuromuskulære sygdomme. En undersøgelsesrække af patienter med malign hypertermi er afsluttet (Z. Kamiencieka, H. Ørding, H. Schmalbruch).

Vi har fundet en ny mutant mus med spinal muskelatrofi (pmn/pmn). Disse mus undersøges for øjeblikket på Pasteur-Instituttet i Paris, på Ludwig-Instituttet i Montreal, på Max-Planck-Instituttet i München og på universitetet i Bielefeld, bl.a. for at teste, om nogle nye motoneuronotrofe stoffer kan helbrede sygdommen. Denne mutant er den hidtil bedste model for den spinale muskelatrofi hos mennesker; den genetiske undersøgelse på Pasteur-Instituttet skal afklare,

om gendefekten hos musen er identisk med defekten ved Werdnig-Hoffmanns sygdom. Hvis dette er tilfældet, vil man ved hjælp af pmn-musen kunne identificere det manglende eller abnorme protein, udvikle en metode til fosterdiagnostik og udføre behandlingsforsøg, som af etiske grunde ikke kan gøres på patienter (H. Schmalbruch, J. Skovgaard-Jensen, L. Kurland, M. Bjærg).

Forskellige morfologiske, fysiologiske og immunocyto kemiske aspekter af muskulaturens denervation, reinnervation og regeneration undersøges i samarbejde med Dept. af Physiol. i Bristol, England (D. Lewis, W. Al-Amud, H. Schmalbruch) og Institut für Neuro pathologie, Universität Mainz, Tyskland (A. Bornemann, H. Schmalbruch).

I et nyt projekt, som udføres sammen med Rigshospitalets neurofysiologiske Laboratorium, undersøges hos katte de perifere nervers regenerationsevne ved hjælp af kronisk implanterede elektroder. Formålene er, 1) at belyse om nervefibrens regeneration er afhængig af de Schwannske celler eller om axonernes vækst fremmes overvejende af bestemte molekyler i bindevævet, og 2) at teste »proteser«, som kunne erstatte nervetransplantation ved kirurgiske indgreb på patienter med nervelæsioner (Chr. Krarup, K. Fugleholm, H. Schmalbruch).

2. Nerveceller og nerveretværk, med særligt henblik på det motoriske system

Arbejdsgruppens overordnede mål er: a) at belyse hvorledes komplekse membranegenskaber og transmitterfunktioner bidrager til signalbehandling i nerveceller, b) at afdække disse mekanismers betydning i rygmargens motoriske nerveretværk, og, med det basale gangmønster som eksempel at demonstrere, hvorledes komplekse mekanismer i nerveceller og nerveretværk konkret bidrager til motorisk funktion.

Metodologisk spænder projektet fra enkeltcelle undersøgelser i isolerede in vitro præparater og bedøvede forsøgsdyr til funktionelle undersøgelser på forsøgsdyr og mennesker (J. Hounsgaard, H. Hultborn, H. Jahn sen, O. Kiehn, J. Midtgaard, A. Mosfeldt Laursen, J. Rekling).

2.1 Signalbehandling i nerveceller og nerveretværk

2.1.1 Signalbehandling i cerebellums neuroner. Stel lat-celle inhibitionen af Purkinjeceller er undersøgt. Dynamikken i denne synapse er stærkt influeret af de cellespecifikke præ- og post-synaptiske dynamiske egenskaber (J. Midtgaard).

Undersøgelserne af den spatiale synaptiske integration i Purkinjeceller er videreført. Ved hjælp af fura-2 er regulationen af Ca-influx i Purkinjeceller visualiseret. Spatial heterogenicitet af Ca-influx kan persistere i flere hundrede ms., og forklares bedst med at den spatiale synaptiske integration er influeret af en transient K^+ -konduktans, I_A (J. Midtgaard, W. Ross).

2.1.2 Det spinale motoriske netværk. Studier af inter neuroner i rygmargens forhorn har påvist en subpopu lation af celler, i hvilke plateau potentialer kan udløses under neutrale omstændigheder (uden tilsætning af transmittere eller farmaka). Plateau potentialerne dannes af en dihydropyridinfølsom Ca^{++} strøm.

Ved differentiell polarisering af motoneuroner er føl gende konklusioner nået: Ca^{++} kanaler af både N og L typen findes i distale dendritter i alle fire kvadrater. Repetitive regenerative potentialer medieret af N-type Ca kanaler har en laveste frekvens på ca. 5 Hz. Både frekvens og amplitude er følsom for graden af distal polarisering mens kun amplituden er følsom for gra den af somatiske polarisering. Der blev ikke påvist gradering af plateau potentialer medieret af to typer Ca^{++} kanaler (J. Hounsgaard, O. Kiehn).

2.2 Interaktionen mellem neurotransmittere, neuromodulatorer og neuronernes membranegenskaber

Synaptisk transmission er i pattedyrhjernen kompli ceret af, at transmittervirkninger afhænger af den postsynaptiske membrans egenskaber og disse er igen afhængige af membranpotential og påvirkning af andre transmittere og modulatorer. Vi undersøger i in vitro præparater fra rotter og marsvin virkningen af en række stoffer, der med stor sandsynlighed er transmit tere i CNS og af stoffer som findes i hjernen.

2.2.1 Undersøgelse af virkningen af acetylcholineste rase (AChE) på lillehjernens Purkinjeceller. AChE frigøres ved stimulation af nervefibre i cerebellum, men virker ikke som enzym i denne del af hjernen. Undersøgelserne viser, at AChE modulerer Purkinjecel lernes aktivitet; det øger deres evne til at generere hur tige aktionspotentialer og giver en mere effektiv impu sloverførsel mellem nervecellerne.

2.2.2 Den organotypiske slice kultur teknik er i løbet af året indkørt som rutine i laboratoriet. Den synapti ske transmission studeres nu i co-kulturer af hippo campus og septum. Endvidere undersøges vasopres sins mulige transmitterfunktion i hippocampus.

2.2.3 Undersøgelser af, hvorledes nervecellers aktive elektriske membranegenskaber sammen med det syn aptiske input genererer den nerveaktivitet, der videre føres til omgivelserne. Undersøgelserne forventes fort sat i samarbejde med Dr. S. Karnup, Puschino, USSR, i den kommende periode.

2.2.4 Undersøgelser af virkningen af thyrotropin-re leasing hormone (TRH) i nucleus hypoglossi har vist, at TRH har en modulerende virkning på membran egenskaberne hos motoneuroner i hypoglossusker nen. TRH lukker K^+ -kanaler og dette fører til en po tentiering af svaret på den excitatoriske aminosyre N-

metyl-d-aspartat (NMDA). Svaret bliver spændingsafhængigt i højere grad end sædvanligt og TRH får således en afgørende betydning for, hvorledes NMDA-receptor medierede synaptiske potentialer integreres.

2.2.5 Når den inhibitoriske transmitter glycin appliceres i hypoglossuskernen får man et depolariserende svar på dendritter og hyperpolariserende svar på somata. Undersøgelser på kulturer kan muligvis belyse sagen yderligere, da de morfologiske forhold her kan klarlægges langt bedre end i en slice (H. Jahnsen, J. C. Reklung, A. Mosfeldt Laursen).

2.2.6 En række tidligere undersøgelser baseret på slicepræparater af hjernestammeneuroner, har været generet af mange fejlslagne forsøg. Det antages almindeligvis, at de afgørende faktorer for opnåelse af gode intracellulære registreringer fra disse slicepræparater er varigheden af hypoxien under præparationsproceduren, samt mekaniske påvirkninger under udtagning af hjernen og dens udkæring til slices. Jeg har undersøgt en tredje mulighed: ophobning af toksiske aminosyrer. Forbehandling med NMDA blokkeren ketamin og NBQX (Ferrosan/Novo), som beskytter mod følgerne af anoxi i intakte præparater, forbedrede ikke overlevelsen af motorneuroner (hypoglossus) in vitro (A. Mosfeldt Laursen).

2.3 Rygmarvens organisation i relation til generering og styring af bevægelser

Det ville være et stort fremskridt, hvis man ud fra basale neuronale mekanismer og koblingsmønstre kunne forstå, hvorledes specifikke bevægelsesmønstre kan genereres. De største landvindinger i den retning er hidtil gjort på nogle meget simple bevægelser hos invertebrater. Hvis dette forskningsmål skal følges op i vertebrater må man først koncentrere sig om basale bevægelsesmønstre som f.eks. gangbevægelser. Det er tidligere demonstreret, at gangens basale bevægelsesmønstre genereres i rygmarven. Hos decerebrerede spinale katte aktiveres dette netværk efter indgift af noradrenalin-agonister. I kurerede dyr ses da en sekventiel aktivitet i de motoriske nerver som ved gang (kaldes »fiktiv locomotion«). Samtidigt registreres aktiviteten i rygmarvens interneuroner og motorneuroner med mikroelektroder. Vi fortsætter analysen af det spinale lokomotionscenter (H. Hultborn, O. Kiehn, J.-P. Gossard, R. Brownstone, I. Barajon, M. Ballegaard).

Ole Kiehn har i årets løb studeret, hvordan sensoriske impulser regulerer aktive membranegenskaber i det neuronale netværk (i det stomatogastriske ganglie) som er ansvarligt for spiserørets og mavesækkens bevægelse hos krebsdyr. Forsøgene er udført ved Cornell University, Ithaca, New York.

3. Undersøgelse af kontrollen af bevægelser hos mennesker

3.1 Muskelaktivitet og muskelstivhed under bevægelse

Der er to fundamentalt forskellige opgaver, som bevægeapparatet skal løse under bevægelser. Ved landing skal musklerne fungere som støddæmpere og ved kombination af landing og afsæt skal musklerne virke som fjedre og overføre energi fra en bevægelse til den næste. Musklerne fungerer det ene øjeblik som støddæmpere og det næste som fjedre. Musklernes mekaniske egenskaber kan kun kontrolleres af centralnervesystemet og vi har undersøgt muskelstivheden og EMG-aktivitet og reflekser (Hoffmann-refleks) under bevægelser. Reflekserne var undertrykt, når støddæmpning var ønsket, men ikke når musklerne fungerede som fjedre. Sandsynligvis forudprogrammeres EMG aktiviteten og reflekserne dæmpes, når musklerne skal fungere som støddæmpere, mens reflekserne er aktive, når musklerne fungerer som fjedre (P. Dyhre-Poulsen, E. B. Simonsen, M. Voigt).

3.2 Undersøgelser af motoriske styringsmekanismer på rygmarvsniveau hos raske forsøgspersoner

I undersøgelserne benyttes flere forskellige non-invasive elektrofysiologiske metoder, bl.a. undersøgelser ved hjælp af monosynaptiske reflekser (Hoffmann-refleks) og undersøgelser af fyringen af enkelte motorenheder (post-stimulus histogrammer, cross-correlation).

En af hovedinteresserne er at belyse, hvordan en motoneuronpool »forstærkning« kan moduleres (af hjernen eller af en sensorisk tilbagekobling) ved at ændre på rekrutteringstakten af konsekutivt rekrutterede motorenheder.

Et andet projekt belyser hvordan det segmentelle netværk, herunder den reciproke inhibition og præsynaptisk inhibition af sensoriske fibre, organiseres under udførelsen af co-kontraktioner (samtidig aktivitet i modsat virkende muskler) for at stabilisere et led (J. Nielsen, Y. Kagamihara).

4. Vertikale prosencephaliske systemers kemi, struktur og funktion

Dele af vort hidtidige arbejde synes at vise, at prosencephalon kan inddeles i »systemer«. Disse »systemer« består af et corticall område og dets associerede dele af thalamus og neostriatum. Vi har valgt at kalde disse »systemer« for »vertikale prosencephaliske systemer« (VPS-er), idet de er resultatet af en »vertikal« opdeling af prosencephalon. Det minimale VPS består muligvis af en thalamisk »barrelloid«, en »søjle« i cortex samt et neostrialt »modul«. VPS-erne menes at være anatomisk-funktionelle realiteter i lige så høj grad som de prosencephaliske »lag«: thalamus, neostriatum og cerebral cortex. Relationen mellem »systemerne« og

»lagene« i prosencephalon minder om forholdet mellem søjlerne« og lagene i cortex.

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

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

Kollegiale organer:

H. Hultborn: Institutbestyrer, formand for bestyrelsen i fakultetets 'Center for Neurovidenskaberne'. Medlem af Konsistorium og dets forretningsudvalg.

Redaktion af videnskabelige tidsskrifter, internationale tillidsposter m.v.:

I. Divac: Redaktionsarbejde for Acta Neurobiol. Exp. Behav. Brain Sci., Exp. Brain Res., NATO Sci. Affairs Division og Proc. Natl. Acad. Sci. (USA). Medlem af den videnskabelige komité i Europ. Training Progr. for Brain and Behav. Res.

H. Hounsgaard: Medlem af Editorial Board for Neuroscience (IBRO) og co-editor for Int. J. of Neural Systems.

H. Hultborn: Co-editor for Exp. Brain Res., dansk repræsentant i IBRO.

H. Jahnsen: Medlem af Editorial Board for Neuroscience (IBRO).

H. Schmalbruch: Co-editor for Cell and Tissue Res.

Rejser og gæsteforelæsnings efter invitation:

I. Divac: Symposium vedr. basale ganglier, i Presqu'île de Giens, Frankrig. Annual Meeting of Italian Ethologists, Lericci, Italien. Gæsteforsker ved Dept. of Neurol., Reed Res. Center, Univ. of California, Los Angeles, USA, fra september 1990.

J. Hounsgaard: Albert Ludwigs Universität, Freiburg, Tyskland. Brain Research Institute, Zürich, Schweiz. Washington University, St. Louis, USA. University of Missouri, St. Louis, USA. 8th Annual Meeting of the Neurotrauma Society, St. Louis, USA. Purdue University, West Lafayette, In. USA. Workshop on Fundamental Neurobiology, Piriapolis, Uruguay.

H. Hultborn: University of Göttingen, Tyskland; Collège de France, Paris; Milan University og plenary lecture ved Int. Symp. in Bonn on Motoneuronal Plasticity.

H. Jahnsen: Royal Free Hosp., London og Dept. of Pharmacology, Oxford.

O. Kiehn: Symposium on Synaptic Transmission, Glasgow University, Scotland; Alberta University, Edmonton, Canada; Brandeis, Boston, USA. 'Postdoc' ved Cornell Univ. Sect. Neurobiol. and Behavior, hele året.

J. Midtgaard: Liverpool: Physiological Society symposium. Plymouth, UK: Microelectrode Workshop. New York Medical College, New York: Forskningsophold. Dept. of Physiology and Biophysics, NYU, New York.

A. Mosfeldt Laursen: European Neuroscience Association, Stockholm. Formidlende virksomhed: I serien »Nysyn« udgivet af Munksgårds forlag: H. Jahnsen og A. Mosfeldt Laursen: »Hjernevindinger. Vundet af ny forskning. 105 s.

H. Schmalbruch: Technische Hochschule, Aachen, Tyskland; Neurol., Peking, Kina. Dept. Neuropathol. Changchun, Kina. Dept. Neuropathol. Shanghai, Kina. VIII Internat. Congress on Neuromuscular Diseases, München, Tyskland. Satellitsymposium »Motor Control«, Bonn, Tyskland. Efteruddannelseskursus for Pædiater, Nyborg.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 13.

Professorer: Hans Hultborn, Arne Mosfeldt Laursen. Adjungeret professor: Claus Bræstrup (NOVO).

Lektorer: Ivan Divac, Poul Dyhre-Poulsen, Jørn Hounsgaard, Zofia Kamieniecka og afdelingsleder Henning Schmalbruch.

Adjunkt: Henrik Jahnsen.

Kandidatstipendiater: Jens Midtgaard, Jens Nielsen. Seniorstipendiater: Ole Kiehn, Jesper Mogensen, Jens Rekling.

Indenlandske gæsteforskere: L. Bang, M. Ballegaard, L. Carstens, K. Fugleholm, B. Glenthøj, L. Holm, S. Holm, O. Kjærulff, C. Krarup, A. Larsen.

Udenlandske gæsteforskere: M. Appleyard, I. Barajon, A. Bornemann, R. Brownstone, M. O. L. Figueroa, A. Galaniga, J.-P. Gossard, Y. Kagamihara, S. Milosevic, S. Pescher, B. Petrovic-Minic, J. A. Ramirez, J. Regidor, G. Wörtwein.

TAP: Antal årsværk: 10,76.

Vagn Ousager Andersen, Marianne Bjærg, Allan Djørup, Else Marie Fischer, Kirsten Gerstorff, Egil Gudbrandsen, Lis Hansen, Kurt Helmer, Margit Løvgreen, Jan Nielsen, Elisabeth Nyholm, Flemming Riis.

Fondslønnede: Ilse Duun, Hanne Larsen, Huang Nguyen.

Publikationer:

Benveniste, H., Jørgensen, M.B., Lauritzen, M., Lundbæk, J.A., Zhang, E., Wieloch, T., Hansen, A.J.: The role of glutamate receptors for calcium entry in hippocampal neurons during ischemia. *Pharmacology of cerebral ischemia 1988.*, Editor: Joseph Kriegstein, s. 181-85, Boca Raton, Florida 1989.

Bjærg, M., Kamieniecka, Z., Kirkeby, S., Kurland, L., Schmalbruch, H., Skovgaard J.J., Thomsen, P.: Progressive motor neuropathy: a new recessive mutant in the mouse. *Journal of Physiology* 423, s. 82P, England 1990.

Crone, C., Hultborn, H., Mazieres, L., Morin, C., Nielsen, J., Pierrot-Deseilligny, E.: Sensitivity of monosynaptic test reflexes to facilitation and inhibition as a function of the test reflex size: a study in man and the cat. *Experimental Brain Research* 81, s. 35-45, Berlin-Heidelberg 1990.

Divac, I.: The prefrontal cortex: a comparative view. *IBRO News* 18, No. 1, s. 3, Oxford, England 1990.

-, Oberg, R.: Prefrontal cortex: The name and the thing. *Experimental Brain Research* 19, s. 213-220, Berlin-Heidelberg 1990.

-, Mogensen, J.: Long-term retrograde labelling of neurons. *Brain Research* 524, s. 339-341, Amsterdam 1990.

Eken, T., Hultborn, H., Kiehn, O.: Possible functions of transmitter-controlled plateau potentials in α -motoneurons. *Progress in Brain Research*, Allum, J.H.J. & Hulliger, M. (eds.), s. 257-267, Elsevier Science Publishers B.V. 1989.

Houngaard, J., Nicholson, C.: *The Isolated Turtle Brain and the Physiology of Neuronal Circuits. Preparations of Vertebrate Central Nervous System in*

Vitro., H. Jahnsen (Editor), s. 155-181, Chichester, England 1990.

-, Kiehn, O.: Evidence for voltage-sensitive sodium channels and N- and L-like calcium channels in distal dendrites of spinal motoneurons in an in vitro preparation from the turtle. *Journal of Physiology* 424, s. 47P, England 1990.

-, Midtgaard, J.: Complex information processing in real neurones. *Neurocomputing*, F. Fogelmann Soulié & J. Héroult (Editors) NATO ASI Series, Vol. F 68, s. PP 379-388, Berlin Heidelberg 1990.

Kernell, D., Hultborn, H.: Synaptic effects on recruitment gain: a mechanism of importance for the input-output relations of motoneurone pools? *Brain Research* vol. nr. 507, s. 176-179, Amsterdam 1990.

Kiehn, O.: Monoaminergic regulation of plateau potentials in vertebrate motoneurons. (Thesis). ISBN 87-983522-0-2, s. 1-45, København 1990.

Midtgaard, J.: Electrophysiological response properties of inhibitory interneurons in the turtle cerebellar cortex in vitro. *Journal of Physiology* 424, s. 61P, England 1990.

-, Electrophysiological response properties of inhibitory interneurons in the turtle cerebellar cortex in vitro. *Journal of Physiology* 424, s. 61P, England 1990.

Rekling, J.C.: Excitatory effects of thyrotropin-releasing hormone (TRH) in hypoglossal motoneurons. *Brain Research* 510, s. 175-179, Amsterdam 1990.

-, Jahnsen, H., Laursen, A.M.: The effect of two lipophilic δ -aminobutyric acid uptake blockers in CA1 of the rat hippocampal slice. *British Journal of Pharmacology* 99, s. 103-106, Hants, England 1990.

Schmalbruch, H.: Growth and denervation response of skeletal muscle fibers of newborn rats. *Muscle & Nerve* 13, s. 421-432, New York 1990.

Hans Hultborn

Kemi og biokemi

Biokemisk Institut A

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsvirksomhed falder indenfor områderne: Insulinsekretion i isolerede Langerhansske øers beta celler (1), leverstofskifte (2), blodtryksregulation (3), GABA_A receptorer i primærkulturer (4), metabolisk regulation specielt i lever og muskler (5).

1. Undersøgelser over stimulus-sekretionskoblingen i isolerede Langerhansske øer

1.1 Protein kinase C og Ca²⁺ i glucose-induceret sensibilisering/desensibilisering af insulinsekretion

Det er tidligere påvist, at det bifasiske forløb af glucose-induceret insulinsekretion kan skyldes protein kinase C aktivering, idet protein kinase C udøver en beskyttende virkning mod Ca²⁺ ved sænkning af Ca²⁺-induceret sekretion (1. fase), og kompenserer for denne hæmning ved induktion af 2. fase af insulinsekretionen. I det forløbne år er protein kinase C's rolle i glucose-induceret sensibilisering/desensibilisering af insulinsekretionen undersøgt. Det er påvist, at glucose kan stimulere nedregulering af protein kinase C, og at nedregulering under 2. fase af sekretionen kan føre til sensibilisering, som efterfølges af Ca²⁺-induceret desensibilisering (3. fase) af sekretionen. De opnåede resultater kan antages at være af betydning som en mulig mekanisme ved nedsat glucose-induceret insulinsekretion i diabetes (Peter Thams, C. J. Hedeskov, K. Capito).

1.2 Tilbagekoblingshæmning af receptor-medieret phosphoinositid hydrolyse i isolerede Langerhansske øer

Aktivering af bl.a. muscarine receptorer på Langerhansske øers β-celler udløser et såkaldt phosphoinositid response med phospholipase C katalyseret dannelse af diacylglycerol og inositolphosphater. Vi har tidligere påvist, at ovennævnte phospholipase C i ø-homogenater inaktiveres i tilstedeværelse af Ca²⁺, calmodulin, phorbolster og ATP, formentlig ved phosphorylering. I det forløbne år er der foretaget undersøgelser over, hvorvidt der i intakte β-celler kan påvises en tilbagekoblingshæmning af carbacholin-medieret inositolphosphat produktion ved præincubation af øerne med Ca²⁺ ionophoren A 23187, phorbolsteren TPA, oleylacetyl glycerol samt endelig forskolin, der øger det intracellulære indhold af cyklisk AMP markant (C. J. Hedeskov, A. Kardasz, K. Capito, P. Thams).

1.3 Undersøgelse af stofskiftet i de Langerhansske øer samt af insulins virkning i målvævene i en dyremodel for type-2 diabetes

Type-2 diabetes er karakteriseret ved dels en abnorm insulinsekretion dels ved en øget insulinresistens. Ved langtids-fedtfordring af mus udvikler disse en type-2 diabetes lignende tilstand og kan derfor anvendes til at undersøge det metaboliske grundlag for udviklingen af denne sygdom. Dette gøres ved dels at undersøge stofskiftet i de insulin-producerende Langerhansske øer og dels undersøge insulins virkning i lever, muskler og fedtvæv i kontrol- og fedtfordrede mus. Desuden undersøges tidsforløbet for udviklingen af de forskellige metaboliske defekter med henblik på at etablere en årsagssammenhæng. I det forløbne år har undersøgelserne især fokuseret på regulationen af insulin-receptorens tyrosin kinase aktivitet i forskellige målvæv, samt på proinsulin mRNA niveauerne i de Langerhansske øer (H. Islin, K. Capito, S. E. Hansen, C. J. Hedeskov, P. Thams).

1.4 Regulation af glucoseomsætningen i isolerede Langerhansske øer

Omsætningshastigheden af glucose i de Langerhansske øer er korreleret med hastigheden af insulin udskillelsen og menes at være regulerende for en række af de cellulære processer, der udløser exocytoseprocessen. Ved en stigning i blodglucose, som det f.eks. ses efter et måltid, sker der således en stigning i omsætningen af glucose i de Langerhansske øer og en heraf følgende stigning i plasmainsulin. Omsætningen af glucose nedsættes på ukendt vis under forskellige omstændigheder, f.eks. ved aktivering af cellernes alpha-receptorer med clonidin eller efter påvirkning med prostaglandin E₂. Da kendskab til regulationen af glucoseomsætningen er afgørende for forståelsen af stimulus-sekretions koblingen forsøges det gennem målinger af metabolit koncentrationer og flux hastigheder fastlagt på hvilket trin i glucoseomsætningen disse stoffer indvirker (K. Capito, S. E. Hansen, C. J. Hedeskov, P. Thams).

2. Udvikling og anvendelse af langtidskulturer af rotteleverceller

Karakteriseringen af langtids-primærkulturer af rotteleverceller er videreført indenfor følgende områder:

2.1 Glucosemetabolismen.

Undersøgelserne har været koncentreret om betydningen af henholdsvis glucosekoncentrationen og forholdet mellem koncentrationerne af insulin og glucagon. Det er herunder påvist, at glucoseoptagelsen øges ved koncentrationer af glucose på over 9 mM, medens et højt insulin/glucagon forhold under alle forsøgsomstændigheder øger optagelsen. Disse forhold er nøjere belyst gennem målinger

af glucosekinaseflux og glucose 6-fosfataseflux. Ligeledes har man undersøgt de nævnte parametres betydning for glycogendannelsen og glycolysen, ligesom man har målt aktiviteten af enzymerne glucokinase og glucose 6-fosfatase og relateret dem til de nævnte fundne og beregnede parametre. Man har endvidere iværksat undersøgelser over fructoses betydning for flux gennem glycolysen og glycolysen.

2.2 Insulinanaloger. Fortsatte undersøgelser har vist, at insulinanaloger med forskellig receptoraffinitet har samme virkning på enzyminduktion, glycogendeposering og albuminsekretion. Forskelligheder i analogernes degradation og påvirkning af tilgængeligt receptorantal synes ikke at kunne forklare de fundne observationer. Fortsatte undersøgelser med den under 2.6 angivne teknik skal søge at belyse forholdene nøjere.

2.3 Lipogenese. Fortsatte undersøgelser har fokuseret på virkningen af essentielle fedtsyrers betydning for insulins stimulering af lipogenesis målt v.hj. af tritieret vand. Foreløbige undersøgelser har vist, at insulins langtidsvirkning hæmmes af n-6 og n-3 fedtsyrer, med den største hæmning af columbinsyre (en linolsyre analog), arachidonsyre og eicosapentaensyre.

2.4 Proteinmetabolisme. Et nyt system er opsat til samtidig undersøgelse af proteinsyntese og proteindegradation i dyrkede leverceller. Foreløbige undersøgelser har vist, at det er muligt at opretholde konstante syntesehastigheder i kultursystemet, ligesom degradationen fandtes af samme størrelsesorden som i den levende organisme. For at kunne undersøge betydningen af forskellige aminosyrers betydning for proteinmetabolismen har man påbegyndt analyser af forbruget af de enkelte aminosyrer i kulturerne.

2.5 Mikrocarrier-kulturer. Der er i årets løb udviklet en metode til dyrkning af hepatocytter på mikrocarriers (Cytodex). Kulturerens kapacitet til omsætning af paracetamol i et søjleperifusionssystem er undersøgt.

2.6 Perifusionssystem. Det er lykkedes at udvikle et perifusionssystem til dyrkede celler. Systemet tillader perifusion over flere dage. Det har vist sig muligt med det udviklede system at kunne bibeholde cellemængden som ved stationære kulturer. Ligeledes synes cellerne ikke påvirkede af perifusionen idet visse lever-specifikke karakteristika ikke ændres relativt til hvad man finder i stationære kulturer. Systemet afgiver mulighed for at undersøge en række parametre ved fysiologiske hormonkoncentrationer ligesom det er muligt at holde koncentrationer af hormoner og substrater konstant (J. Dich, P. Elsner, N. Grunnet, S. Jensen, L. Mikkelsen, Charlotte Vermehren, R. Vind).

3. Undersøgelser over renin-angiotensin systemet

3.1 Fremstilling af monoklone og polyklone antistoffer mod humant angiotensinogen

Vi har udarbejdet et ELISA-system til analyse af plasmakoncentrationen af angiotensinogen, renin substrat. Der analyseres før og efter behandling med østrogener i antikonceptionelt øjemed, i forbindelse med graviditet; hos normale og præeklampsi patienter; i amnionvæske og cerebrospinalvæske (I. Rubin i samarbejde med J. Selmer, R& D. NOVO, R. Karlsson, Umeå Universitet, M. Lauritzen, Klin.neurofys. afd. Hvidovre Hospital).

3.2 Præparation af humant renin og fremstilling af specifikke renin delpeptidkonjugater til oparbejdning af højspecifikke antistoffer (I. Rubin i samarbejde med J. Marcussen, Afd. for botanisk Fysiologi, KVL).

3.3 Identifikation af højmolekylære angiotensiner, »big angiotensin« ved hjælp af bioteknologiske analysemetoder (I. Rubin i samarbejde med E. Lauritzen, Statens Seruminstitut).

3.4 Teoretisk analyse af ELISA-teknikken til bestemmelse af K_A for Ag-Ab reaktionen (I. Rubin i samarbejde med M. Ballegaard, A. Hunding, Kemisk Lab. H. C. Ørsted Institutet).

4. Undersøgelser af GABA_A receptorer i primærkulturer af cerebellare granula-celler

Der er blevet udført forsøg omkring:

4.1 Ion kanal typer og deres eventuelle kobling til GABA receptorer ved hjælp af: a) bindingsstudier, b) funktionelle neurotransmitter frisætningsforsøg, c) direkte intracellulær ion måling ved hjælp af fluorescerende prober (Bo Belhage).

4.2 Neuromodulatorers indflydelse på den morfologiske distribuering af GABA receptorer og Ca⁺⁺ kanaler ved hjælp af: a) EM-immunoguldmarkning, b) ligand/affinitets EM-guldmarkning (Bo Belhage).

4.3 Neurotransmitterfrisætnings dynamik og mekanisme, herunder forskellige stimuli's differentierede aktiverings mekanisme, ved hjælp af: a) cytoskellet-depolimeriserende stoffer og specifikke neurotransmitter uptake inhibitorers indflydelse på frisætning af transmitter, b) simultan on-line måling af intracellulært Ca⁺⁺ og transmitterfrisætning under indflydelse af disse stoffer (Bo Belhage).

5. Panum NMR-instrumentcenter

Med støtte fra SSVF oprettedes i 1989 et instrumentcenter for In Vivo NMR-spektroskopiske undersøgelser. Første fase af instrumentcentret var færdiginstal-

leret i foråret 1990. Anden fase blev installeret i oktober-november 1990. Der er i årets løb bevilget midler fra Undervisningsministeriets pulje for Instrumentcentre til udvidelse af centret med bl.a. NMR-mikroskopi. Dette udstyr forventes installeret i løbet af efteråret 1991.

NMR-centrets forskning drejer sig om at undersøge forskellige aspekter af metabolisk regulation, dels *In Vivo*, dels på en række eksperimentelle modeller, som strækker sig fra vævsekstrakter til intakte perfunderede organer. Arbejdet er hovedsageligt koncentreret om lever- og muskelspektroskopi, hvor sammenhængen mellem metabolisk/mekanisk belastning (for henholdsvis lever og muskler) og oxidativ phosphorylering undersøges.

Herudover arbejdes der med implanterede humane tumorceller (af typen småcellet lungecancer), med det formål bl.a. at etablere en ^{31}P -NMR baseret metode til at bedømme effekten af stråle- og kemoterapi på tumorstofskiftet. I forbindelse hermed er der i årets løb udviklet et celle-perfusionssystem beregnet på NMR måling af en række forskellige celletyper.

Endelig arbejdes der med et specielt aspekt af metabolisk regulation, nemlig malign hypertermi. Formålet med dette projekt, hvortil der anvendes svin som forsøgsdyr, er at belyse hvilke metaboliske ændringer, der kan tænkes at udløse den ukontrollerede maligne varmereproduktion.

Projektdeltagere: Bjørn Quistorff (centerleder), L. O. Justesen, M. Mizuno, L. Immerdal, I. Therkelsen, P. Villemoes, M. Jacobsen (NMR-center, Panum), N. Grunnet, J. Dich (Biokem.Inst.A), H. Klenow (Biokem.Inst.B), K. Overgaard Hansen (Biokem.Inst.C), P. Rømert (Med.anat.Inst.C), Egil Møller (Kbh. Tandlægehøjskole), P. Kristjansen, C. Kristensen (Onk. afd. K, RH), M. Spang-Thomsen (Pat.anat.Inst.), N. Secher (Anaesth.afd., RH), K. Bock (Kem.afd. Carlsberg), J.C. Haselgrove (MR afd., Skejby Sygehus), P. Fogd-Jørgensen, B. Moesgaard (Biokem.afd., KVL), J. Bangsbo, L. Johansen, B. Saltin (Gym.Theor.Inst., August Krogh Inst.), O. Pedersen (Hvidøre Hospital).

Udenlandske samarbejdspartnere: J. Evans, L. Witters (Dartmouth Med. School, USA), B. Chance, S. Dodgeson, A. Tanaka (Univ. Pennsylvania, USA), P. Cozzone, F. Desmoulin, S. Masson (NMR Center, Marseille, Frankrig), I. Hassinen, (Dept. Biochem., Univ. Oulu, Finland).

Kollegiale organer m.v.:

John Dich er medlem af fakultetsrådet samt dettes budget- og forretningsudvalg.

Bjørn Quistorff er af Statens sundhedsvidenskabelige Forskningsråd udnævnt til centerleder for Panum NMR instrumentcenter. Han har desuden i årets løb modtaget Simon Spies Fondens æreslegat på kr.

100.000 og er af Alfred Benzon Fonden tildelt et 1-årigt seniorforsker stipendium.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 16,8.

Lektorer: Dr.phil. K. Capito, cand.med. J. Dich, dr.phil. N. Grunnet, mag.scient. S.E. Hansen, dr.med. C.J. Hedeskov, cand.med. B. Quistorff, lic.scient. P. Thams, dr.med. H. I. D. Thieden.

Seniorstipendiat: Cand.med. K. Falk Petersen.

Kandidatstipendiat: Cand.med. B. Belhage.

Forskningsstipendiater: Cand.scient. H. Islin, cand.scient. L.O. Justensen, A. Kardasz, Ph.D., cand.pharm. L. Mikkelsen, M. Mizuno, Ph.D., tekn.ing. P. Villemoes, cand.pharm. P.N. Westergaard.

Scholarstipendiat: L. Johansen.

TAP: Antal årsværk: 20,64.

Ingeniørassistent: S. Nielsen.

Hospitalslaboranter: R. Jørgensen, A. Sommerfeldt, E. Thieden, B. Vinther, H. Wennicke.

Laboratorieteknikere: L. Lund Hansen, L. Immerdal, B. Jensen, P. Vingaard Larsen.

Laboranter: L. Høyer Christiansen, E. Nordstrøm Jensen, S. Johannessen, M. Nord, I. Therkelsen.

Assistent: M. Jacobsen, G. M. Rossing.

Laboratoriebetjente: Aa. J. Knudsen, V. F. Nielsen.

Rengøringsass. (glasvask): S. Hendriksen, K. Jensen, B. M. Nielsen, R. A. Petersen, S. A. Skou.

Efg-elever: M. L. Christensen, E. Jacobsen.

Ph.D.afhandling:

Afhandlingens opbevaringssted angives i parentes efter titlen.

Mizuno, Masao: Human respiratory muscles – Fibre morphology and capillary supply (Gym. teoretisk Lab. August Krogh Inst.).

Publikationer:

Abraham, J.H., Schousboe, A.: A GABA-agonist like effect of taurine on the formation of low affinity GABA receptors on cultured cerebellar granule cells. Functional Neurochemistry of Taurine, Herminia Pasantés-Morales, William Shain, David L. Martin, Rafael Marfin del Río, s. 77-81, 1990.

Belhage, B., Hansen, G.H., Schousboe, A.: GABA agonist induced changes in ultrastructure and GABA receptor expression in cerebellar granule cells is linked to hyperpolarization of the neurons. Int. J. Devl. Neuroscience 8, s. 473-479, UK 1990.

-, Hansen, G.H., Meier, E., Schousboe, A.: Effects of inhibitors of protein synthesis and intracellular transport on the (γ -aminobutyric acid) GABA agonist-induced functional differentiation of cultured cerebellar granule cells. Journal of Neurochemistry 55, s. 1107-1113, USA 1990.

Bianchi, A., Quistorff, B., Witters, L.A.: Hepatic zo-

- nation of insulin-stimulated tyrosine phosphorylation. *FEBS Lett.* 269, s. 435-439, Holland 1990.
- Dich, J., Grunnet, N.: Primary Cultures of rat hepatocytes. *Methods in Molecular Biology* Volume 5, s. 161-176, Clifton, USA 1990.
- Dunlop, J., Grieve, A., Schousboe, A., Griffiths, R.: Characterization of the receptor-mediated sulphur amino acid-evoked release of (³H) D-aspartate from primary cultures of cerebellar granule cells. *Neurochem. Int.* 16, s. 119-132, England 1990.
- Evans, J.L., Quistorff, B., Witters, L.A.: Hepatic Zonation of acetyl-CoA carboxylase activity. *Biochemical Journal* 270, s. 665-672, England 1990.
- Frandsen, A., Quistorff, B., Schousboe, A.: Phenobarbital protects cerebral cortex neurons against kainate but not against other excitatory amino acids. *Neuroscience Letters* 111, s. 233-238, 1990.
- , Schousboe, A.: Development of excitatory amino acid induced cytotoxicity in cultured neurons. *Int. J. Dev. Neuroscience* 8, s. 209-216, England 1990.
- Haselgrove, J.C., Quistorff, B., Bashford, L., Chance, B., Mayevsky, A.: Time resolved 3-D recording of redox ratio during spreading depression in gerbil-brain. *Brain Research* 506, s. 109-114, USA 1990.
- Hertz, E., Yu, A.C.H., Hertz, L., Juurlink, B.H.J., Schousboe, A.: Preparation of primary cultures of mouse cortical neurons. *A Dissection and Tissue Culture Manual for the Nervous System*, Shahar, Abraham, -DeVellis, Jean, -Vernadakis, Antonia, -Haber, Bernhard, eds., s. 183-186, New York 1989.
- Hertz, L., Juurlink, B.H.J., Hertz, E., Fosmark, H., Schousboe, A.: Preparation of primary cultures of mouse (rat) astrocytes. *A Dissection and Tissue Culture Manual for the Nervous System*, Shahar, Abraham, -DeVellis, Jean, -Vernadakis, Antonia, -Haber, Bernhard, eds., s. 105-108, New York 1989.
- Knudsen, C., Grunnet, N., Quistorff, B.: Zonation of cytosolic acetyl-CoA synthase in rat liver. *Pharmacology & Toxicology* 67 Suppl. 1, s. P26, Helsinki 1990.
- Kristjansen, P., Quistorff, B., Vindeløv, L., Spang-Thomsen, M.: ³¹P-NMR spectroscopic pharmacokinetic analyses and In Vivo activity of difluorodeoxycytidine (dFdC) on two small cell lung cancer (SCLC) xenografts. *Annals of Oncology*, Suppl. Vol. 1, Abstract W3:9, 1990.
- , Pedersen, E., Quistorff, B., Elling, F., Spang-Thomsen, M.: Early effects of radiotherapy in small cell lung cancer xenografts monitored by ³¹P NMR and biochemical analysis. *Cancer Research* 50, s. 4880-84, 1990.
- , Pedersen, E.J., Quistorff, B., Spang-Thomsen, M.: ³¹P-NMR and biochemical quantitation of the ATP/Pi ratio in small cell lung cancer xenografts following radiotherapy. Abstract 112BL, 81.st ann. meeting american assoc. for cancer res., Washington May 1990.
- Lauritzen, E., Masson, M., Rubin, I., Holm, A.: Dot immunobinding and immunoblotting of picogram and nanogram quantities of small peptides on activated nitrocellulose. *Journal of Immunological methods* 131, s. 11, London, England 1990.
- Mizuno, M., Justesen, L.O., Secher, N., Quistorff, B.: Partial Curarization abolishes splitting of the 31-p-NMR inorganic phosphate peak during intense forearm exercise in man. *Acta Physiol. Scand.* 139, s. 611-613, 1990.
- Moesgård, B., Quistorff, B., Therkildsen, I., Jørgensen, P.F.: Non-invasive ³¹P-MRS of porcine skeletal muscle in vivo. XIV Intern. Conf., Magn Res in Biol. Systems. Abstract, s. P-1k-5. Warnick, Sept. 1990.
- Pasantes-Morales, H., Moran, J., Schousboe, A.: Volume sensitive release of taurine from cultured astrocytes: Properties and Mechanism. *GLIA* 3, s. 427-432, Wiley-Liss, Inc, New York 1990.
- Pasantes-Morales, H., Moran, J., Schousboe, A.: Taurine release associated to cell swelling in the nervous system. *Functional Neurochemistry, of Taurine*, Herminia Pasantes-Morales, William Shain, David L. Martin, Rafael del Rio, eds., s. 369-376, New York 1990.
- Petersen, A., Quistorff, B.: Inosine-Pyruvate-phosphate but not adenosine-pyruvate-phosphate medium introduce millimolar amounts of 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate in human erythrocytes. A ³¹P-NMR study. *Biochemical Journal* 266, s. 441-446, England 1990.
- Quistorff, B., Dich, J., Grunnet, N.: Preparation of isolated rat liver hepatocytes. *Methods in Molecular Biology*, vol. 5, Walker, J. & Pollard, J. W., eds., s. 151-160, Clifton, USA 1990.
- , Nielsen, S., Thomsen, C., Jensen, C.E., Henriksen, O.: A simple calf muscle ergometer for use in a standard whole-body MR-scanner. *J. Magn. Res. Med* 13, s. 444-449, 1990.
- , Preparation of isolated periportal and perivenous rat liver hepatocytes. *Methods in Molecular Biology*, V. Pollard & J. M. Walker, eds., s. 177-189, Clifton, USA 1990.
- , Metabolic heterogeneity of liver parenchymal cells. *Essays in Biochemistry* 25, s. 83-136, England 1990.
- Regan, C.M., Gorman, A.M.C., Larsson, O.M., Maguire, C., Martin, M.L., Schousboe, A., Williams, D.C.: In Vitro screening for anticonvulsant induced teratogenesis in neural primary cultures and cell lines. *Int. J. Dev. Neuroscience* 8, s. 143-150, England 1990.
- Rubin, I., Lykkegård, S., Agerlin O.A., Selmer, J., Ballegaard, M.: Monoclonal antibodies against human angiotensinogen, their characterization and

- use in an angiotensinogen enzyme linked immunosorbent assay. *Journal of Immunoassay* No. 3 & 4, s. 257-274, New York 1988.
- Rømert, P., Matthiessen, M.E., Quistorff, B.: Electron microscopic changes of liver parenchyma following digitonin-pulse-perfusion of rat liver. *Cell & Tiss. Res.* 261, s. 423-33, Tyskland 1990.
- : Ultrastructural changes of liver parenchyma following digitonin-pulse perfusion of rat liver. *Cell Tissue Res.* 261, s. 423-430, Tyskland 1990.
- Schousboe, A., Meier, E., Drejer, J., Hertz, L.: Preparation of Cultures of Mouses (rat) Cerebellar Granule Cells. A Dissection and Tissue Culture Manual of the Nervous System, Shahar, Abraham-Devellis, Jean,- Vernadakis, Antonia,- Haber, Bernhard., s. 203-206, New York 1989.
- , Moran, J., Pasantes-Morales, H.: Potassium-stimulated release of taurine from cultured cerebellar granule neurons is associated with cell swelling. *Journal of Neuroscience Research* 27, s. 71-77, Wiley-Liss Inc. 1990.
- : Neurochemical alterations associated with epilepsy or seizure activity. *Comprehensive Epileptology*, Mogens Dam & Lennart Gram, eds., s. 1-16, New York 1990.
- , Krogsgaard-Larsen, P., Larsson, O.M., Gonalves, S.F., Harbaugh, R.E., Wood, J.D.: GABA uptake inhibitors: Possible use as antiepileptic drugs. *Amino Acids: Chemistry, Biology and Medicine*, G. Lubec and G.A. Rosenthal, eds., s. 345-351, Leiden 1990.
- , Sánchez-Olea, R., Pasantes-Morales, H.: Depolarization induced neuronal release of taurine in relation to synaptic transmission: Comparison with GABA and glutamate. *Functional Neurochemistry of Taurine*, Herminia Pasantes-Morales, William Shain, David L. Martin, Rafael Martin del Rio, eds., s. 289-297, 1990.
- Squires, R.F., Saederup, E., Damgaard, I., Schousboe, A.: Development of benzodiazepine and picrotoxin (t-butylbicyclophosphorothionate) binding sites in rat cerebellar granule cells in culture. *Journal of Neurochemistry* 54, s. 473-478, New York 1990.
- Thams, P., Capito, K., Hedekov, C.J., Kofod, H.: Phorbol-ester-induced down-regulation of protein kinase C in mouse pancreatic islets. Potentiation of phase 1 and inhibition of phase 2 of glucose-induced insulin secretion. *Biochemical Journal* 265, s. 777-787, England 1990.

C. J. Hedekov

Biokemisk Institut B

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskning har i en årrække haft hovedvægt på studier af nucleinsyrers egenskaber og syntese og på den levende celledens vækstregulering.

Karakterisering af 5S RNA gener

5S RNA generenes struktur i højerestående eukaryote celler har ikke før været karakteriseret detaljeret. DNA fra humane celler er skåret med restriktionsenzymmer og 5S RNA generne er isoleret i fragmenter af forskellig størrelse. Der er fundet fem DNA fragmenter, som indeholder det korrekte 5S RNA gen, et med en enkelt basemutation, samt flere pseudogener. Strukturen af 5S RNA generne i normale celler og i humane cancerceller er bestemt ved restriktionsenzym analyse. 5S RNA generne og pseudogenernes ekspresion undersøges i ekstrakter fra HeLa celler. Ved in situ hybridisering til metafasekromosomer er generenes lokalisation bestemt (Sune Frederiksen, Pernille D. Sørensen og Jens Nederby i samarbejde med Niels Tommerup, Kennedy Institutet samt Bodil Lomholt, Arvebiologisk Institut).

Studier over cellulær kontrol af vækst, masse, sult, overlevelse og stress

Den encellede organisme, Tetrahymena, er et velegnet celledesystem til disse studier. Væksthastigheden og celledens masse er stærkt afhængig af temperatur og mediets art. Væksten standser, når oxygenmætningen nærmer sig nul. Omrytningen afhjælper dette, men kan bevirke et celledelingsstress. Tilsætning af en umættet fedtsyre – f.eks. oliesyre – ophæver det omrytningens betingede stress. Det antages, at celledens membran bliver mere smidig ved oliesyretilsætningen. Ved overførsel til f.eks. Hepes-buffer kan enkeltceller sultes i 12 dage. Herved falder størrelsen fra ca. 8000 μm^3 til under 400 μm^3 (Per Hellung-Larsen).

Transkriptionsregulering

Vi har i tidligere årsberetninger beskrevet undersøgelser over transkriptionsreguleringen i Tetrahymena og E. coli. Andre har beskrevet, at subunits i eukaryote RNA polymeraser kan forekomme i flere strukturelle varianter med forskellige phosphoryeringsgrader. Disse opfører sig forskelligt i SDS-gel-elektroforese. Gel mobiliteten af de phosphoryerede molekyler svarer til de ændringer, der kan observeres når E. coli RNA polymerasen inkuberes med et peptid fra Tetrahymena. Vi søger at klarlægge hvordan dette peptid kan påvirke RNA polymerasen, og om eventuel phosphoryering af polymerasens store subunit også i dette system spiller en rolle for polymerasens aktivitet og struktur (Helge Andersen).

Undersøgelser over cellekernens non-histon proteiner

Cellekernen indeholder DNA i proteinbundet form i en struktur (chromatin), hvori der indgår fem forskellige basiske proteiner (histoner). Herudover indeholder kernen en lang række andre proteiner (non-histon proteiner), hvis struktur og funktion i vidt omfang er ukendt. Nogle kan muligvis have en betydning for chromatins rumlige struktur, mens andre må antages at være bestanddele af kerneskelettet. Dette fremkommer som et tredimensionalt protein netværk ved ekstraktion af chromatin fra cellekerner efter enzymatisk kløvning af DNA. Vi søger at opklare lokalisationen og funktionen af nogle af de mest prominente non-histon proteiner ved hjælp af chromatin fraktionering og fragmentering af kerneskelettet (Mogens Engelhardt).

Karakterisering af et kemosensorisk system

Undersøgelser af de to regulatoriske peptider, PDGF (blodplade-afledt vækstfaktor) samt Schiffmanns kemotaktiske peptid har vist, at de udøver en styring af pattedyrcellers vækst og kemosensoriske adfærd.

Vi anvender den ciliate protozo Tetrahymena, som modelorganisme til at studere ovennævnte peptiders optagelses- og virkningsmekanisme, idet de begge har en effekt.

Studier af fluorescerende derivater af Schiffmanns peptid, tyder på at nogle af disse peptiderivater har delvist bevaret deres biologiske aktivitet. Derivaterne internaliseres i cellerne i vesikler. Der er skabt evidens for, at der forefindes receptorer for de ovennævnte to signalpeptider på celleoverfladen med den tilføjelse, at de nævnte receptorer er delvist specifikke og måske overlappende (Vagn Leick).

DNA genkendelse

DNA'ets rolle som bærer af den genetiske information i form af en lineær kode af de fire baser (A, C, G og T) er velbeskrevet. Biologisk korrekt udnyttelse af denne information kræver imidlertid at DNA'et sekvensspecifikt bliver genkendt af proteiner (transkriptionsfaktorer), som aktiverer/deaktiverer (tænder/slukker) specifikke gener, og af proteiner, som kopierer DNA koden enten til RNA (transkription ved enzymet RNA polymerase) eller DNA (replikation ved enzymet DNA polymerase).

Sekvensspecifik protein-DNA genkendelse er dels baseret på specifikke (hydrogen-)bindinger mellem aminosyrerester i proteinet og baser i DNA helixen dels på genkendelse af DNA'ets konformation.

Ved brug af reagenser, som reagerer med DNA og derved måler dets tilgængelighed undersøger vi sekvensspecifik binding af proteiner til DNA og betydningen af DNA-konformationen for denne. Specielt studerer vi bindingen af proteinerne RNA polymerase, prokaryote repressorer, CRP og TFIIIA til DNA promoter sekvensen ved hjælp af uranyl induceret photochemisk kløvning af DNA. Endelig udvikler vi synteti-

ske ligander som er designet til at binde til og spalte DNA dobbelt-helixen ved forudbestemte sekvenser (Peter E. Nielsen, Niels Erik Møllegaard, Søren Holst Sønnichsen).

Karakterisering af små RNA molekyler i Tetrahymena

Eukaryote celler indeholder et stort antal forskellige små RNA molekyler (op til 400 nukleotider lange), hvoraf de flestes funktion er ukendt. Vi arbejder med at karakterisere to grupper af disse molekyler i ciliaten Tetrahymena, dels nogle RNA'er (U RNA'er), der er involveret i splejsning af mRNA, dels nogle nukleolære RNA'er, hvis funktion er ukendt. Vi har identificeret alle de RNA'er, der formodes at være involveret i splejsning og klonet og karakteriseret generne, der koder for dem. Vi har identificeret syv nukleolære RNA'er, hvoraf fem er blevet strukturbestemt. Nogle af disse er ikke kendte fra andre organismer. Vores arbejdshypotese er, at nogle af disse molekyler i lighed med den selvplejsende intron i Tetrahymenas ribosom-RNA har enzymatisk aktivitet og er involverede i den nukleolære forarbejdning af det ribosomale RNA transskript til færdige ribosom-RNA'er (Henrik Nielsen, Henrik Ørum, Jan Engberg).

Regulation af genspression i ciliaten Tetrahymena

De grundlæggende molekylærbiologiske processer lader sig med fordel studere i simple organismer som *E. coli*, gær og encellede dyr. Vi studerer gens struktur og funktion i ciliaten Tetrahymena. Vi har klonet og karakteriseret gener, der transskriberes af de tre forskellige RNA-polymeraser i eukaryote organismer og studerer disse gens aktivitet under forskellige fysiologiske forhold. Især interesserer vi os for, hvordan forskellige gens aktivitet koordineres, f.eks. hvilke mekanismer, der tilsikrer at ribosomets hovedbestanddele, ribosom-RNA og ribosomale proteiner, syntetiseres i balancerede mængder. Et andet hovedprojekt omhandler den udviklingsmæssige aktivering af gener under den kønnede formering i Tetrahymena (Jan Engberg, Henrik Nielsen).

Purinostofskiftet i pattedyrceller

Lave koncentrationer af purinribosid forårsager accumulation af dyrkede fibroblaster af purinribosidtriphosphat uden at ATP-indholdet ændres. Høje koncentrationer af purinribosid forårsager en hurtigere accumulation af purinribosidtriphosphat og en samtidig hurtig udtømming af cellernes ATP, primært i form af inosin. Der er foretaget oprensning til renhed af 1-N-oxider af forskellige adenosinderivater med henblik på undersøgelse af deres mulige anti-HIV effekt og anti-neoplastiske effekt. Der er med HPLC-teknik foretaget analyser med henblik på måling af cellulær omsætning af en række purinforbindelser (Hans Klenow i samarbejde med Peter Ebbesen, Sune Frederiksen, Kay Overgaard Hansen og Karsten R. Svendsen).

Transport af fedtsyrer gennem cellemembraner

Med forseglede røde blodlegmemembraner, ghost, fyldt med buffer med eller uden albumin (A) har vi vist at palmitinsyre bindes mest til membranens inderside, så transporten gennem membranen kan måles i ghost uden A. Fedtsyre effluxen fra ghost er analyseret ved hjælp af en compartment model, der beskriver processen i tre trin: Afdissociation fra A, transport gennem membranen og transport ud i mediet. Hastighedskonstanterne for de tre trin er bestemt ved forskellige temperaturer og pH: Mediets A koncentration er afgørende for effluxen. Vi har desuden udviklet en ny metode til måling af frie fedtsyrekoncentrationer i vandige medier, ved at bruge ghost som semipermeable dialysesække (Inge N. Bojesen, Eigil Bojesen).

Personaleforhold:

Den 31. august 1990 fratrådte professor i Biokemi, dr.phil. Hans Klenow. Han var professor fra 1964.

Andre aktiviteter:

Peter Nielsen er associate editor på Bioconjugate Chemistry.

Jan Engberg har været på sabbatical ophold på La Trobe University, Melbourne, Australien, i perioden 1. august 1989 til 31. juli 1990.

Henrik Nielsen har deltaget i kursus i »String Algorithms and Molecular Sequence Analysis«, Trento, Italien.

Peter Nielsen har deltaget i »23. Jerusalem Symposium in Quantum Chemistry and Biochemistry«, Jerusalem Israel. British Biophysical Society meeting in »DNA-structure«, Southampton, England samt i »Board-meeting for Bioconjugate Chemistry«, Boston, USA.

Inge N. Bojesen har deltaget i »31. International Conference on the Biochemistry of Lipids«, Münster, Tyskland.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 15,5.

Professor: Hans Klenow.

Lektorer: Inge N. Bojesen, Jan Engberg, Mogens Engelhardt, afdelingsleder Sune Frederiksen, Per Helling-Larsen, Vagn Leick.

Gæsteforsker: Helge A. Andersen.

Senior- og kandidattipendiater: Claus Jeppesen, Niels-Erik Møllegaard, Henrik Nielsen, Pernille Sørensen, Henrik Ørum.

Seniorstipendiat: Peter E. Nielsen.

Specialestuderende: Michael Grave, Charlotte Hallenberg, Jens Nederby, Søren Holst Sönnichsen.

TAP: Antal årsværk: 12,5.

Torben Duun, Karin Frederiksen, Aase Frederiksen, Franz Frenzel, Birthe Juul Hansen, Hanne Hegelund, Ellen Høyer, Rita Skovgaard Jensen, Irene Jørgensen,

Annie Larsen, Jørgen Nielsen, Kirsten Olsen, Peter S. Pedersen, Hanne Robinson, Inger Lyhne Sørensen. Aflønnet af bioteknologimidler: Else Uhrenfeldt, Janne Vesterholt.

Følgende personer har arbejdsfunktioner fælles for Biokemisk Institut A, B og C, men er valgbare til Biokemisk Institut B's institutråd:

VIP: Antal årsværk: 1.

Ingeniør Henning Andersen.

TAP: Antal årsværk: 0,5.

Aase Nørgaard.

Ph.D.afhandlinger:

Afhandlingernes opbevaringssted angives i parentes efter titlen.

Jeppesen, Claus: Kemisk og fotokemisk probning af protein/DNA-interaktioner – med særlig vægt på studiet af E. coli RNA-polymerase (Biokemisk Institut B).

Nielsen, Henrik: Introns og ribozymaktivitet i ciliaten Tetrahymena (Biokemisk Institut B).

Publikationer:

Andersen, H., Houen, G.: Purification and partial characterization of a transcription-inhibitory peptide from Tetrahymena. Biol. Chem. 370, s. 41-46, 1989.

Bojesen, I.N., Bojesen, E.: Fatty acid-binding to erythrocyte ghost membranes and transmembrane movement. Molecular and Cellular Biochemistry 98, s. 209-215, Holland 1990.

Engberg, J.N., Nielsen, H., Lenaers, G., Murayama, O., Fujitani, H., Higashinakagawa, T.: Comparison of primary and secondary 26S rRNA structures in two tetrahymena species: Evidence for a strong evolutionary and structural constraint in expansion segments. Journal of Molecular Evolution 30, s. 514-521, Springer Verlag, New York 1990.

-, Nielsen, H.: Complete sequence of the extrachromosomal rDNA molecule from the ciliate Tetrahymena thermophila strain B 1868 VII. Nucleic Acids Research Vol. 18, No.23, s. 6915-6919, Oxford, England 1990.

Engelhardt, M.: Cation-dependent solubilization of rat thymocyte chromatin is closely related to decondensation of the nuclei. Biochimica Biophysica Acta. 1087, s. 173-179, Amsterdam 1990.

Eriksson, S., Jernström, B., Nielsen, P.E., Nordén, B.: Interaction of benzopyrene diol epoxide with chromatin studied by flow linear dichroism. Febs Letters Vol.248, 1,2, s. 201-204, Holland 1989.

Helling-Larsen, P., Leick, V., Tommerup, N., Kronborg, D.: Chemotaxis in Tetrahymena. European Journal of Protistology 25, s. 229-233, Stuttgart 1990.

Jeppesen, C., Nielsen, P.: Uranyl mediated photofoot-

- printing reveals strong E.coli RNA polymerase-DNA backbone contacts in the +10 region of the DeoP1 promoter open complex. *Nucl. Acids. Res* 17, 13, s. 4947-56, 1989.
- Jeppesen, C.: Kemisk og fotokemisk probing af protein/DNA-interaktioner – med særlig vægt på studiet af E.coli RNA-polymerase. (Licentiatrapport). Biokemisk Inst. B., København 1990, 33 s.
- Kubista, M., Nielsen, P.E., Norden, B.: Electric and Flow Linear Dichroism of Unfolded and Condensed Chromatin: A Comparative Study at Low and Intermediate Ionic Strength. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics* vol. 7, nr. 1, s. 19-33, USA 1989.
- Kubista, M., Hagmar, P., Nielsen, P.E.: Reinterpretation of Linear Dichroism of Chromatin Supports a Perpendicular Linker Orientation in the Folded State. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics* Vol. 8, nr. 1, s. 037-054, U.S.A. 1990.
- Leah, R., Frederiksen, S., Engberg, J., Sørensen, P.D.: Nucleotide sequence of a mouse 5S rRNA variant gene. *Nucleic Acids Research* Vol. 18, No.24, s. 7441, Oxford, England 1990.
- Leick, V., Hellung-Larsen, P.: A Paper Membrane Filter Assay for Ciliate Chemoattraction. *Analytic Biochemistry* 184, s. 63-66, Californien 1990.
- Nielsen, H.: Introns og ribozymaktivitet i ciliaten *Tetrahymina*. (Licentiatrapport). Biokemisk Inst. B., København 1990, 84 s.
- Nielsen, P.E.: In vivo footprinting: Studies of protein-DNA interactions in gene regulation. *BioEssays* 11, 5, s. 152-55, 1989.
- , Jeppesen, C.: Photochemical probing of DNA complexes. *Trends in Photochemistry & Photobiology* 1, s. 39-47, Indien (Bombay) 1990.
- : Photochemical Probes for Studying Protein-DNA Interactions. (Doktordisputats). København 1990, 54 s.
- , Møllegaard, N.E., Jeppesen, C.: DNA conformational analysis in solution by uranyl mediated photocleavage. *Nucleic Acids Research* Vol.18, Nr. 13, s. 3847-3851, Oxford 1990.
- : Chemical and Photochemical Probing of DNA Complexes. *Journal of Molecular Recognition* Vol. 3, Nr. 1, s. 1-25, England 1990.
- Sørensen, P.D., Simonsen, H., Frederiksen, S.: Nucleotide Sequence of a human 5S rRNA gene. *Nucleic Acids Research* Vol. 18, nr.10, s. 3060, Oxford, England 1990.
- Thuesen, I., Engberg, J.: Recovery and analysis of human genetic material from mummified tissue and bone. *Journal of Archaeological Science* Vol.17, s. 679-689, London 1990.
- Zhen, W.: Psoralens as photoactive probes in studies of protein-DNA interaction. Licentiatrapport, s. 121, København 1989.

Sune Frederiksen

Biokemisk Institut C

Historie:

Der henvises til Københavns Universitets Årbog for 1988.

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsaktiviteter omfatter oprensning og karakterisering af proteiner og hormoner, studier af normale og patologiske processer knyttet til biologiske membraner samt undersøgelser af de molekylære forandringer, der opstår ved stimulering og hæmning af cellevækst. Sigtet med en del af instituttets forskning er at belyse basale cellebiologiske fænomener, som vedrører enzymkinetik, biosyntese og intracellulær transport af membranproteiner, og aktivering og regulering af blodkoagulation og fibrinolyse. En sådan forøget viden er af betydning for forståelsen af normale og patologiske cellers fenotype og af proteiners 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, hæmostaseforskning og cancerforskning.

Posttranslatorisk assembly og membranindsætning

Membranproteinet cytochrom b_5 's polypeptidkæde syntetiseres i cytoplasmaet mens den prostetiske gruppe dannes i mitochondrierne. Det cytochrom b_5 der kan isoleres fra mitochondrier skyldes kontaminering med et tidligere postuleret overgangsganel mellem ER og mitochondrier. Vi undersøger i hepatocytter fordelingen af det nysyntetiserede protein i de tre kompartments for at klarlægge hvor holoenzymet samles og hvorledes det siden finder sin rette membran (J. Carlsen, K. Christiansen).

Insulinreceptoren. Struktur og rekonstitution

En model for den kvartærnære struktur af den detergent opløselige insulinreceptor er bestemt ved elektronmikroskopi. Receptoren har form som et bogstav T, 24 nm højt og 18 nm bredt. Molekylets volumen er beregnet til 420 nm³ svarende til en molmasse på 340.000 dalton i overensstemmelse med molvægten beregnet ud fra aminosyresammensætningen. Receptorens topografi i membranen undersøges ved indsætning af receptoren i kunstige lipidvesikler. Arbejdet udføres i samarbejde med lektor J. Trandum-Jensen, Med. Anat. C. og lektor J. Vinten, Med. Fys. B (K. Christiansen, J. Carlsen).

Strukturel og funktionel karakterisering af P-Glycoprotein i multidrug-resistente tumorceller

Resistensudvikling mod cytotatika er ofte ledsaget af

øget indhold af et 150-170 kDa membranprotein (P-glycoprotein) i den resistente tumorcelle. Projektets formål er at bidrage til en karakterisering af dette specielle protein, der menes at være involveret i en aktiv udadtransport af cytotostatika over plasmamembranen. Til undersøgelserne benyttes en daunorubicin resistent Ehrlich ascites tumor cellelinie hvorfra P-glycoproteinets desuden søges oprenset. Arbejdet udføres i samarbejde med M. Sehested, P. B. Jensen og E. Friche Rigshospitalet/ Finseninstituttet (E. J. F. Demant, K. Christiansen, J. Carlsen, I. Cezanne).

Neurosecernerede peptidhormoner

I fortsatte undersøgelser over den evolutionære udvikling af visse neuropeptidhormoner er det lykkedes os at identificere og oprense nye medlemmer af den hormon familie, som vi oprindeligt opdagede hos rejer. Opdagelsen af disse nye peptidhormoner, som vi nu har isoleret fra rottehjerne og fra hjernevæv fra forskellige fisk, dokumenterer at denne hormonfamilie er meget vidtstrakt repræsenteret i dyreverdenen og måske udgør det evolutionært ældste hormon i vores natur. Arbejdet sker i internationalt samarbejde (L. Josefsson).

Cytochrome oxidase, mekanisme og regulation

Under dette enzyms funktion sker der reversible ændringer af dets konformation, som antages at være led i en pumpemekanisme. I takt med oxidationen af cytochrom c og reduktion af oxygen flyttes brintioner over den indre mitochondriemembran i cellen. Der ved bidrager enzymet til opbygningen af et elektrisk potentiale og en brintiongradient, hvis energi cellen kan udnytte. Konformationsændringen kan registreres som en ændring i enzymets følsomhed for cyanid. Denne ændrings afhængighed af andre faktorer, der bestemmer enzymets aktivitet, må antages at kunne belyse enzymets funktionsmekanisme og dennes regulering. Gennem det sidste år er enzymets cyanidfølsomhed blevet bestemt ved varierende ionstyrke i enzymets miljø (P. K. Jensen).

Studier over mikrovillusmembranproteinernes ekspresion og struktur

Forskningen omkring mikrovillusmembranproteinerne har til hensigt at belyse molekulære mekanismer, som regulerer deres ekspresion i normale og patologisk forandrede celler. Undersøgelserne omfatter bestemmelse af disse proteins og tilhørende gensers struktur, studier over disse proteins intracellulære transport og sortering og den hermed forbundne kemiske modificering samt studier over årsagen til patologiske ændringer i enzymproduktionen.

Vævsspecifik regulering

Aminopeptidase N/CD13 genet hos gris er blevet lokaliseret til kromosom 7 (samarbejde med P. Thom-

sen, KVL). De funktionelle elementer i dette gens promoter er blevet analyseret. Resultaterne viser at en 170 bp strækning opstrøm for genets TATA-box er af afgørende betydning for promoterfunktionen og at denne region interagerer med transcriptionsfaktorerne SP1 og LFB1 samt med en ikke tidligere beskrevet faktor. Et projekt med at klonе genet for dipeptidyl peptidase IV/CD 26 fra gris er påbegyndt. Som et første skridt er tilsvarende cDNA fra gris blevet klonet.

Reguleringen af ekspresionen af mikrovillusmembran enzymer og mulighederne for at påvirke denne er blevet studeret under den normale udvikling hos gris (samarbejde med P. Sangild, KVL). Det er demonstreret at aminopeptidase N enzymaktivitet og mRNA stiger parallelt i postnatalperioden hos rotter (samarbejde med F. Raul, Strassbourg).

Et arbejde med karakterisering af varieret ekspresion af blodtypeantigen A i tarmceller er afsluttet (samarbejde med S. Auricchio, Napoli og E. Dabelsten, KTH) (E.M. Danielsen, O. Norén, J. Olsen, H. Quist, H. Sjöström, N. Torp).

Intracellulær transport og sortering

Immunoguld mærkningsteknikker i kombination med elektron mikroskopi bruges for at klarlægge hvilke celle organeller, der deltager i den intracellulære transport af mikrovillusmembran enzymer. Følsomheden i denne teknik er blevet markant forbedret ved installation af en ultracryo mikrotom, som muliggør immunologisk detektion af enzymerne, uden at vævet først skal indstøbes i epoxiresin. Dette har åbnet for muligheden at mærke også med monoklonale antistoffer. Teknikken skal nu anvendes for at afslutte et arbejde med proteinsortering som funktion af tarmcellernes differentieringsgrad og for at afslutte et studium over dipeptidyl peptidase IV's forekomst i sektretgranula i glucagonproducerende celler. Teknikken bruges for at karakterisere tubulovesikulære strukturer, der opstår ved behandling med mikrotubulus depolymeriserende stoffer. Gruppen har tidligere påvist, at mikrovillus membranenzymene er dimerer. Vi har vist, at dime-riseringen finder sted i det endoplasmatiske reticulum og kan påvirkes ved ændringer i enzymernes primærstruktur. Enzymernes glycosylering er af afgørende betydning for ekspresionen i mikrovillusmembranen. Fruktose påvirker denne og bevirker en intracellulær nedbrydning af nysyntetiseret enzym, således at ekspresionen i mikrovillusmembranen kraftigt reduceres.

Et studium over proteinsekretionen til tyndtarmens lumen er blevet afsluttet. Forekomsten af mikrovillusmembranenzymene i succus entericus skyldes overvejende afstødning af epitelceller og forekomsten af serum proteiner skyldes en selektiv transport over epitelet af de lavmolekulære serum proteiner.

Den intracellulære post-Golgi transport af amino-peptidase N/CD13 er blevet undersøgt ved transfek-

tion af MDCK-celler med tilsvarende cDNA (samarbejde med M. Spiess, Basel). Arbejdet viser at der er direkte transport af enzymet til den apikale membran (80%) og til den basolaterale membran (20%). Arbejdet danner grundlag for mutagenesestudier som sigter til identificering af sorteringssignaler (V. Andersen, E. M. Danielsen, G. H. Hansen, M. Lauridsen, O. Norén, H. Sjöström, C. K. Vogel).

Cøliaki

Et arbejde med at studere optagelsen af pepsin/trypsin behandlet gliadin i tyndtarmceller hos cøliaki patienter og raske er blevet afsluttet (samarbejde med E. Dabelsteen, KTH og S. Jarnum, RH). Undersøgelserne viser at tyndtarmepitelceller hos cøliaki patienter har en større gliadin optagelse, hvilket kan have patogenetisk betydning. For at studere toksiciteten af immunoreaktive gammagliadiner er en metode til præparation af disse blevet udviklet, således at in vivo installation i cøliakitarm nu er mulig. Som en indledning til etablering af en in vitro toksicitetstest er cellekulturer af tarmcellelinjerne IEC6, IEC18 og Caco2 blevet etableret (S. U. Friis, U. Kärnström, O. Norén, H. Sjöström).

Hypolaktasi

En undersøgelse af det molekylære grundlag for lav laktase ekspresion i ileum er blevet påbegyndt (samarbejde med S. Auricchio, Napoli). Laktase i denne del af tarmen har en anden molekylær form end i proximal jejunum. Den er ikke glycosyleret og undergår ikke proteolytisk spaltning til det modne enzym. For bedre at forstå reguleringen af laktasesyntesen på transkriptionel niveau er promoterregionen af laktase genet klonet og sekventering og funktionel analyse er påbegyndt (E. M. Danielsen, O. Norén, H. Sjöström, J. Troelsen).

Effekt af 3'-deoxyadenosin N¹-oxid (3'-dANO) på væksten af humane tumorer

3'-dANO's væksthæmmende virkning er betinget af dets omdannelse i cellen til 3'-deoxyadenosintriphosphat (3'-dATP), som er den egentlige væksthæmmer. Ved måling af aktiviteten af de enzymer der omdanner 3'-dANO til 3'-dATP i en given celle, kan man forudsige, om 3'-dANO vil udøve en væksthæmmende effekt. Igangværende forsøg omfatter: Enzymatisk analyse af forskellige humane tumoreres evne til at omdanne 3'-dANO til 3'-dATP samt måling af 3'-dANO's væksthæmmende effekt på disse. Arbejdet udføres i samarbejde med S. Frederiksen, Biokemisk Inst. B (K. Ramløv Svendsen, K. Overgaard-Hansen).

Blodkoagulation og fibrinolyse

Enzymkinetiske undersøgelser over aktivering af fak-

tor XII og prekallikrein på overflader af negativt ladede phospholipider, effekten af divalente metalioner og hæmning af disse reaktioner med β_2 -glycoprotein I og histidinrigt glycoprotein fortsættes. Sideløbende hermed er vi ved brug af en modificeret ELISA-teknik i gang med at undersøge mekanismerne ved protein-protein og protein-overflade interaktioner i blodkoagulationen. Desuden undersøger vi sammenhængen mellem kallikrein-kininogen systemet og plasminogen aktivering, og endelig undersøges det hvilken rolle β_2 -glycoprotein I spiller for dannelsen af antiphospholipid-antistoffer og i diagnosen af Lupus Erythematosus (I. Schousboe).

Substrat specificitet af humane thymidin kinaser (TK1 og TK2) overfor antivirale dideoxynukleosider)

Fosforylering af thymidin analogerne: 3-azido-2', 3'-dideoxythymidin (AZT), 3'-fluoro-2', 3'-dideoxythymidin (FLT) og 3'-didehydro-2', 3'-dideoxythymidin (D4T), er essentielt for deres hæmmende effekt af HIV replikation. TK1 fosforylerede effektivt AZT og FLT. TK2 fosforylerede kun i ringe grad AZT og viste negativ kooperativitet. FLT og 2', 3'-dideoxycytidin var ikke substrater for TK2 og D4T hverken for TK1 eller TK2. AZT, FLT og D4T var alle kompetitive hæmmere. Resultaterne indikerer, at TK2 har en mindre tolerance for modificering af deoxyribose end TK1. Samarbejde med B. Munch-Petersen, RUC og S. Eriksson, Sverige (G. Tyrsted).

Andre aktiviteter:

Institutet har etableret og afholdt et 3 ugers molekylærbiologisk kursus for humanbiologer herunder et 2 ugers øvelseskursus.

E. M. Danielsen: Har holdt foredrag på Biokemisk Forenings årsmøde. Er medlem af Biologisk Selskabs bestyrelse. Har deltaget i ASCB 30th annual meeting, San Diego, Ca.

L. Josefsson: Er medlem af IFCC Education Committee og af International Advisory Board of Clinical laboratory. Har i 6 uger været gæsteforsker ved Kristinebergs Marinbiologiske Station, Fiskebäckskil, Sverige.

G. Hansen: Har deltaget i 3rd European Congress on Cell Biology, Firenze. Har deltaget i 3rd International Karolinska Institute Center for Biotechnology symposium on »Intracellular routing of protein molecules«.

U. Kärnström: Har deltaget i symposium over »Zöliakie-pathogenetische und klinische aspekte«, Leipzig.

O. Norén: Er medlem af Statens sundhedsvidenskabelige Forskningsråd; EMBL council/EMBC; EFCAN-BRIDGE og EFCOMAC-Biology; Styringsgruppen for bioteknologisk center »Biomembraner«, Århus Universitet. Har afholdt forelæsning ved Institutionen for cellulær og molekylær Biologi, Karolinska

Institutet, Stockholm. Har deltaget i EMBL-symposium »Oncogenes and Growth control«, Heidelberg.

J. Olsen: Har deltaget i 3rd European Congress on Cell Biology, Firenze.

H. Sjöström: Er medlem af Landsforeningen for Kræftens Bekæmpelse's videnskabelige udvalg. Har holdt foredrag i Medicinsk Selskab. Har deltaget i 3rd International Karolinska Institute Center for Biotechnology symposium on »Intracellular routing of protein molecules«.

Udenlandske forelæsere:

Robert Tijan, Berkely, San Francisco. Giorgio Semenza, ETH-Zentrum, Zürich. Keith Mostov, USFCA, San Francisco.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 16.

Professorer: O. Norén, L. Josefsson, H. Sjöström.

Lektorer: J. Carlsen, K. Christiansen, P.K. Jensen, K. Overgaard-Hansen, I. Schousboe, G. Tyrsted.

Gæsteforskere: S. U. Friis, K. R. Svendsen.

Stipendiater: V. Andersen, E. Demant, G. Hansen, M. Danielsen, U. Kärnström, M. Lauridsen, C. K. Vogel.

Studerende: G. Brenzel, H. Busch, I. Cezanne, J. Nissen, J. Olsen, H. Qvist, N. Torp, J. Troelsen.

TAP: Antal årsværk: 10.

Laboratorieteknikere: D. Anthonsen, L.W. Cloos, C. G. Iversen, R. Lintner, M. S. Rasmussen, K. Samulsen.

Laboranter: B. Harder, J. Møller, B. Nystrøm, I. Henningsen, L. Lausten, L. Wetterberg.

Laborantelev: H. Gedby.

Assistent: T. Porst.

Mekaniker: I. Abramowitz.

Glasvask: N. Adrian, L. Sørensen.

Ph.D. afhandlinger:

Afhandlingernes opbevaringssted angivet i parentes efter titlen.

Andersen, Vibeke: Tyndtarmsaftens protein. Sammensætning og fremkomst (Biokemisk Institut C).

Gorr, Sven-Ulrik: Storage and Sulfation of Chromogranin A (Biokemisk Institut C).

Lauridsen, Mona: Subcellular localization and characterization of dipeptidase IV in pancreas A-cells and small intestinal enterocytes (Biokemisk Institut C).

Publikationer:

Belhage, B., Hansen, G.H., Schousboe, A.: GABA agonist induced changes in ultrastructure and GABA receptor expression in cerebellar granule cells is linked to hyperpolarization of the neurons. *Int. J. Devl. Neuroscience* 8, s. 473-479, UK 1990.

-, Hansen, G.H., Meier, E., Schousboe, A.: Effects of protein synthesis and intracellular transport on the (δ -aminobutyric acid) GABA agonist-induced functional differentiation of cultured cerebellar granule cells. *Journal of Neurochemistry* 55, s. 1107-1113, USA 1990.

Belhage, B., Hansen, G.H., Meier, E., Schousboe, A.: Effects of inhibitors of protein synthesis and intracellular transport on the GABA (δ aminobutyric acid) agonist induced functional differentiation of cultured cerebellar granule cells. *Journal of Neurochemistry* 55, s. 1107-1113, New York 1990.

Danielsen, E.M.: Biosynthesis of intestinal microvillar proteins. Dimerization of aminopeptidase N and lactase phlorizin hydrolase. *Biochemistry* 29, s. 305-308, USA 1990.

-, Perturbation of intestinal microvillar enzyme biosynthesis by amino acid analogs. *J. Biol. Chem.* 265, s. 14566-14571, U.S.A. 1990.

Demant, E.J.F., Sehested, M., Jensen, P.B.: A model for computer simulation of P-glycoprotein and transmembrane delta pH-mediated anthracycline transport in multidrug resistant tumor cells. *Biochim. Biophys. Acta* 1055, s. 117-125, Elsevier Science Publishers 1990.

Freund, J.N., Torp, N., Duluc, I., Foltzer-Jourdainne, C., Danielsen, E.M., Raul, F.: Comparative expression of the mRNA for three intestinal hydrolases during postnatal development in the rat. *Cellular and Molecular Biology* 36 (6), s. 729-736, Great Britain 1990.

Friche, E., Jensen, P.B., Sehested, M., Demant, E.J.F., Nissen, N.N.: The solvents Cremophor-EL and Tween-80 modulate daunorubicin resistance in the multidrug resistant Ehrlich ascites tumor. *Cancer Commun.* 2, s. 297-303, Pergamon Press 1990.

Friis, S.U., Larsen, K., Boserup, J., Kristensen, S., Jarnum, S., Rasmussen, S.: Gliadin antibody titers in coeliac patients during short-term provocations with bread made from wheat flour and enzymatic digested wheat flour. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2, s. 361-365, London UK 1990.

Hansen, G.H., Danielsen, E.M., Norén, O., Sjöström, H.: Organelles involved in the intracellular transport of newly synthesized aminopeptidase N and their acidity. *European J. Cell Biology* 49, s. 154-161, Stuttgart, BRD 1989.

-, Norén, O., Sjöström, H.: Biosynthesis of microvillar proteins. Subcellular localization of intestinal aminopeptidase N along the crypt-villus axis. *Mammalian Brush Border Membrane Proteins*, M. J. Lentze and E.E. Sterchi (editors), s. 29-42, Stuttgart, BRD 1989.

Jensen, P.B., Sørensen, B.S., Demant, E.J.F., Sehested, M., Jensen, P.S., Vindeløv, L., Hansen, H.H.: Antagonistic effect of aclarubicin on the cytotoxic-

- ty of Etoposide and 4'- (9-acridinylamino) methanesulfon-m-anisidide in human small cell lung cancer cell lines and on topoisomerase II-mediated DNA. *Cancer Res.* 50, s. 3311-3316, Waverly Press, Inc. Baltimore 1990.
- Josefsson, L., de C.N., Fraser, C.G., Deom, A., Worth, H., Zinder, O.: Guidelines (1988) for training in Clinical laboratory management. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 27, s. 393-401, Berlin, New York: 1989.
- , Britto, A.L.M., Castrucci, A.M.d.L., Visconti, M.A.: Quantitative in vitro assay for crustacean chromatophorotropins and other pigment cell agonists. *Pigment Cell Research* 3, s. 28-32, Copenhagen 1990.
- Norén, O., Dabelsteen, E., Høyer, P.E., Olsen, J., Sjöström, H., Hansen, G.H.: Onset of transcription of the aminopeptidase N (leukemia antigen CD 13) gene at the crypt/villus transition zone during rabbit enterocyte differentiation. *FEBS Lett.* 259, s. 107-112, Amsterdam Holland 1989.
- Nørskov-Lauritsen, N., Ebbesen, P., Demant, E.J.F., Christensen, J.M.J.: Bleomycin-iron complexes and DNA radiation damage. *Cancer Biochem. Biophys.* 11, s. 265-273, New York 1990.
- Olsen, J., Sjöström, H., Norén, O.: Cloning of the aminopeptidase N gene: Identification of possible regulatory elements and the exon distribution in relation to the membrane spanning region. *FEBS Letters* 251, s. 275-281, Amsterdam 1989.
- Schousboe, I.: The inositol-phospholipid-accelerated activation of prekallikrein by activated factor XII at physiological ionic strength requires zinc ions and high-M, kininogen. *Eur. J. Biochem.* 193, s. 495-499, Springer Verlag, Tyskland 1990.
- Sehested, M., Skovsgaard, T., Buhl-Jensen, P., Demant, E.J.F., Friche, E., Bindslev, N.: Transport of the multidrug resistance modulators verapamil and azidopine in wild type and daunorubicin resistant Ehrlich ascites tumour cells. *Br. J. Cancer* 62, s. 37-41, Macmillan Press, UK. 1990.
- Staub, M., Friis, S., Dabelsteen, E., Hansen, G.H.: Immunomicroscopic localization of the 10 000 molecular weight calcium-binding protein in the human enterocyte. *APMIS* 97, s. 901-907, Copenhagen 1989.
- Wessels, H.P., Hansen, G.H., Fuhrer, C., Look, T., Sjöström, H., Norén, O., Spiess, M.: Aminopeptidase N is directly sorted to the apical domain in MDCK cells. *Journal of Cell Biology* 111, s. 2923-2930, New York 1990.
- Ødum, L., Halkier, T., Højrup, P., Schousboe, I.: Characterization of urinary proteinase inhibitors with segments of amino acids sequences identical to sequences of pancreatic secretory trypsin inhibitor. *Int. J. Biochem.* 21, s. 1319-1327, Pergamon Press, New York 1989.

Medicinsk-kemisk Institut

Forskningsvirksomhed:

Calciumphosphater og knogle- og tandmateriale

Undersøgelser af dannelses-, vækst- og opløsningsprocesser af calciumphosphat- og calciumpyrophosphatkrystaller med henblik på belysning af biomineralisationsprocesser. Endvidere undersøges calciumphosphat-baseret keramisk materiale, der har potentiel anvendelse som knogleimplantat, samt forskellige inhibitorers indflydelse på demineralisation og remineralisation af knogle- og tandmateriale, naturligt og kunstigt fremstillet. Der udvikles metoder til bestemmelse af mineralindhold i knoglemateriale ved hjælp af røntgen-optagelser på holografisk film, som analyseres i billedanalytisk udstyr (J. Christoffersen, M. R. Christoffersen, W. Kibalczyk, E. Rostrup).

JC har været opponert på to dr.med. disputatser.

Krystalvækstkinetik

Undersøgelser af kinetik og mekanisme ved dannelse og vækst af amorfe og krystallinske partikler ved udfældning af tungtopløselige elektrolytter i vandig opløsning fortsattes. I 1990 fortsattes det eksperimentelle arbejde over udfældning af forskellige krystallinske former af zinkoxalat, og kinetikken ved omdannelse af vaterit til calcit i vandig opløsning ved 10-40 °C studeredes, blandt andet ved simulering af forløbet gennem computerberegninger ud fra modeller hvilende på faktisk målte kinetiske data (Arne E. Nielsen, Damir Kralj, Maria Djarova).

Infrarød Spektroskopi

Bestemmelse af de frekvenser, ved hvilke en kemisk forbindelse absorberer infrarød stråling, giver atomernes (mekaniske) svingningsfrekvenser i molekylerne, og gør det muligt at drage slutninger vedrørende molekylernes symmetri og struktur, samt at bestemme størrelsen af de kræfter, som virker mellem atomerne i det pågældende molekyle. For at få det tilstrækkelige antal data er det nødvendigt at foretage målinger på molekyler, hvor ét eller flere af atomerne H, ¹²C eller ¹³N er ombyttet med D, ¹³C eller ¹⁵N. I fortsættelse af undersøgelsen i 1989 af CaCO₃'s polymorfe former er i 1990 gennemført en mere detaljeret undersøgelse for calcit, aragonit og vaterit af de absorptionsbånd (over 200 cm⁻¹), som skyldes gittersvingninger. For vaterit er gitterfrekvenserne målt for første gang, og der er foretaget en tydning af de observerede bånd på basis af krystalstrukturen.

For tiden arbejdes med undersøgelser af CaCO₃·nH₂O og triformaldehydoxim (Flemming A. Andersen, Ljerka Brečević, K. A. Jensen).

Organisk kemi

Undersøgelser over forbindelser indeholdende P=N- (phosphorimid) og P(O)-N= (phosphoramid) bindingsystemer. Der udfærdiges beskrivelse af resultaterne af undersøgelser over forbindelser indeholdende phosphorimid -(P=N-) systemet, hvor nitrogen-atomet tillige er bundet til en let udskiftelig trimethylsilylgruppe (-Si(CH₃)₃). Disse forbindelser kan benyttes til indføring af phosphoramido- og phosphorimidogrupper i forskellige organiske molekyler (J. Wiczorkowski).

Stab:

VIP: Antal årsværk: 5.

Professor: Dr.phil. Arne E. Nielsen.

Afdelingsleder: Lektor, mag.scient. Flemming A. Andersen.

Lektorer: Dr.med. Jørgen Christoffersen, Ph.D. M. R. Christoffersen, docent, dr.techn. Jan Wiczorkowski.

TAP: Antal årsværk: 4,5.

Birgit Brøndsted, Lisbeth Rabing Christensen, Julita Kuzimska, Anne-Marie Olsson, Peder Rasmussen, Mette Kjær Schou.

Publikationer:

Christoffersen, J., Arends, J.: Nature and role of loosely bound fluoride in dental caries. *Journal of Dental Research Special Issue* 69, s. 601-605, Washington 1990.

-, Christoffersen, M.R.: Kinetics of spiral growth of calcite crystals and determination of the absolute rate constant. *Journal of Crystal Growth* 100, s. 203-211, Amsterdam 1990.

-, Smits, M., Ruben, J., Arends, J.: Combined effect of xylitol and fluoride on enamel demineralization in vitro. *Caries Research* 24, s. 256-257, Basel 1990.

-, Kibalczyk, W., Christoffersen, M.R., Zielenkiewicz, A., Zielenkiewicz, W.: The effect of magnesium ions on the precipitation of calcium phosphates. *Journal of Crystal Growth* 106, s. 355-366, Amsterdam 1990.

Christoffersen, M.R., Christoffersen, J., Kibalczyk, W.: Apparent solubilities of two amorphous calcium phosphates and of octacalcium phosphate in the temperature range 30-42°C. *Journal of Crystal Growth* 106, s. 349-354, Amsterdam 1990.

Kirkeby, S., Moe, D., Jakobsen, P., Rømert, P., Matthiessen, M.E.: Polymeric aldehyde preparations: their chemistry and fixation capacity. *Micron and Microscopica Acta* vol. 20, No. 3/4, s. 217-221, GB 1989.

Larsen, P.M.L., Nielsen, R., Larsen, J.: Neonataltermometres måleusikkerhed. *Ugeskrift for Læger* 152/20, s. 1454-1456, Copenhagen 1990.

Nielsen, A.E., Brečević, L., Kralj, D.: Vaterite growth and dissolution in aqueous solution I. Kinetics of crystal growth. *Journal of Crystal Growth* 104, s. 793-800, Amsterdam 1990.

J. Christoffersen

Neuropsykiatrisk Institut*Historie:*

Psykokemisk Institut ændrede i 1990 navn til Neuropsykiatrisk Institut. Dette skete fordi instituttets forskningsområder er blevet bredere end der er dækning for i ordet psykokemi og for at markere den tætte tilknytning til den neuropsykiatriske forskning på Rigshospitalets psykiatriske afdeling.

Forskningsvirksomhed:

Receptorundersøgelser i relation til affektive sygdomme (Erling T. Møllerup, Per Plenge, Inge Errebo Larsen, Anette Lunde, Helle Johanning):

De biokemiske, farmakologiske og kliniske receptorundersøgelser er beskrevet i Københavns Universitets Årbog for 1989; undersøgelserne er fortsat efter samme retningslinier i 1990.

Lithiumbehandling

(Erling T. Møllerup, Per Plenge):

Indtagelse af lithiumsalte er stadig den vigtigste forebyggende behandling overfor tilbagevendende manier og endogene depressioner. På grund af behandlingens ofte årelange varighed er bivirkninger et problem for mange patienter. En del af bivirkningerne skyldes en række lithiuminducerede metaboliske ændringer, som sekundært kan give anledning til f.eks. vægtøgning, ændring i nyrefunktion eller hormonelle forandringer. Undersøgelser især i U.S.A. har vist, at bivirkningerne kan mindskes ved at reducere den daglige lithiumdosis, men prisen er en dårligere profylaktisk virkning. Vi har i en årrække arbejdet med den hypotese, at mange bivirkninger ved lithiumbehandling kan undgås hvis man jævnlige sænker kroppens indhold af lithium så meget, at de lithiumfremkaldte metaboliske ændringer normaliseres, eller man kunne forestille sig, at visse regenerative processer kun kunne finde sted når lithiumkoncentrationen blev tilstrækkelig lav. Denne hypotese har vi afprøvet i kliniske undersøgel-

ser i Danmark, og har herved fundet, at når patienter kun indtager lithium hveranden dag i stedet for hver dag, er der forskellige bivirkninger der formindskes. Samtidigt ser det ud til at den profylaktiske virkning bevares. For yderligere at afprøve hypotesen har vi i 1990 startet en klinisk undersøgelse i samarbejde med WHO. Vi har udarbejdet forsøgsprotokol, fået fremstillet lithium- og placebo-tabletter, og fået disse pakket i særlige datomærkede blisterpakninger, så patienterne får lithium hveranden dag og placebo hveranden dag. I 1990 påbegyndtes disse undersøgelser på psykiatriske afdelinger i Athen, Casablanca, Mexico City, Montreal, Moskva og Zagreb, og i 1991 regner vi med at starte i Basel, Liverpool, München og Peking.

Synaptisk remodellering i relation til trofiske stoffer og stabilisering af neurale netværk

(Ole Steen Jørgensen, i samarbejde med Anette Bjerregaard, Lotte Hansen og Anette Hansen – Neuropsykiatrisk Institut; Jørn Kragh og Tom Bolwig – Neuropsykiatrisk Laboratorium, Rigshospitalets Afd. O; Robert Balázs – Netherlands Institute for Brain Research, NL; Donald Stein – Rutgers University, NJ):

Neurotrofiske stoffer spiller en væsentlig rolle for modvirkning af den i nerveceller iboende tendens til selvdestruktion og for stimulering af nervecellers vækst og differentiering. Som arbejds-hypothese antager vi, at de også er betydningsfulde stimulatorer ved den synaptiske remodellering som følger læsioner og andre kraftige påvirkninger af hjernen, inklusiv degenerative sygdomme som Alzheimer's demens. Vi kan direkte påvise synaptisk remodellering ved det forøgede forhold mellem NCAM (markør for nydannede nervecellemembraner) og forskellige markører for fuldt differentierede nerveender. Synaptisk remodellering resulterer også i aktivering af astrocytter, målt ved øget GFAP. Vi har fundet øget synaptisk remodellering i det limbiske system efter elektrokonvulsiv stimulering og ved elektrisk kindling. Den pyriforme hjernebark påvirkes væsentlig mere end andre hjerneområder. I hjerneprøver fra mus med genetisk degeneration af cerebellære granuleceller har vi konstateret, at NCAM er en væsentlig bedre markør for synaptisk remodellering end de neuronale proteiner GAP-43 og L1.

Funktionelle undersøgelser af det prefrontale system

(Jesper Mogensen – Neurofysiologisk Institut til 15 nov. 1990):

Rottehjernens præfrontale systems funktionelle forhold er blevet undersøgt i relation til adfærd og kognition, og funktionel og strukturel plasticitet er blevet påvist efter lokal eller diffus hjerneskade. Der er etableret dyremodeller, som kan anvendes til neurobiologiske undersøgelser relevante for schizofreni og Alzheimer's demens.

På Neuropsykiatrisk Institut er der udført adskillige andre væsentlige forskningsprojekter i 1990. Disse er der imidlertid ikke plads til at omtale i denne rapport p.g.a. de fastlagte pladskrav.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 3.

Lektorer: Mag.scient. Ole Steen Jørgensen, mag.scient., dr.med. Erling T. Møllerup, cand.scient., dr.med. Per Plenge.

Fondslønnet VIP: Mag.art. Jesper Mogensen.

TAP: Antal årsværk: 1,6.

Bente G. Bennike, Gyda Centervall.

Studenter: Stud.scient. Anette Bjerregaard, stud.scient. Inge Errebo Larsen, stud.med. Anette Hansen, stud.scient. Lotte Hansen, stud.scient. Helle Johanning, stud.scient. Anette Lunde, stud.scient. Helle Smidth Mogensen.

Speciale:

Johanning, Helle: Biokemiske og farmakologiske aspekter af 5HT_{1B} receptoren.

Publikationer:

Balázs, R., Hack, N., Jørgensen, O.S.: Selective stimulation of excitatory amino acid receptor subtypes and the survival of cerebellar granule cells in culture: effect of kainic acid. *Neuroscience* 37, s. 251-258, 1990.

-, Hack, N., Jørgensen, O.S.: Interactive effects involving different classes of excitatory amino acid receptors and the survival of cerebellar granule cells in culture. *Int J Dev Neurosci* 8, s. 347-359, 1990.

Hansen, A., Jørgensen, O.S., Bolwig, T.G., Barry, D.: Hippocampal kindling alters the concentration of glial fibrillary acidic protein and other marker proteins in rat brain. *Brain Res.* 531, s. 307-311, 1990.

Jensen, H., Olafsson, K., Bille, A., Andersen, J., Møllerup, E.T., Plenge, P.: Lithium every second day. A new treatment regiment. *Lithium* 1, s. 55-59, 1990.

Jørgensen, O.S., Brooksbank, B.W.L., Balázs, R.: Neuronal plasticity and astrocytic reaction in Down syndrome and Alzheimer disease. *J Neurol Sci* 98, s. 63-79, 1990.

Møllerup, E.T., Dam, H., Kim, M., Loldrup, D., Plenge, P., Rosenberg, R., Schlepelern, S.: Imipramine binding in depressed patients with psychogenic pain. *Psychiatric Res* 32, s. 29-34, 1990.

-, Plenge, P.: Lithium treatment regiment and side effects. *Biol.Psychiatry* 28, s. 464-466, 1990.

-, Plenge, P.: Why some depressed patients may have low platelet 3H-imipramine binding. *Acta psychiatr. Scand.* 82, s. 330-334, 1990.

-, Langer, S., Plenge, P.: Validity of imipramine platelet binding sites as a biological marker of endoge-

Patologi

Neuropatologisk Institut

Forskningsvirksomhed:

Instituttet arbejder både med eksperimentel og klinisk neuropatologisk forskning. En del af forskningen foregår på basis af omfattende servicevirksomhed over for Retspatologisk Institut og Rigshospitalet. Iskæmi-gruppen indgår som delcenter i det bioteknologiske forskningscenter vedrørende udvikling af lægemidler (PharmaBiotec); arbejdsområdet er bl.a. molekulær neuropatologi ved neurodegenerative sygdomme (molekulære mekanismer ved neuronale, synaptiske og relaterede processer, som ligger til grund for disse tilstandes neuropatologi og patofysiologi); til undersøgelserne anvendes bl.a. immunhistokemi, in situ hybridisering, kvantitativ receptorautoradiografi og fluorescensmikroskopi, morfometri, mikrodialyse (incl. HPLC).

Excitotoksiske mekanismer (receptormedieret neuronød) ved neurodegeneration

(H. Benveniste, E. Valente, M. B. Jørgensen, F. F. Johansen, T. Bruhn, M. Berg Jensen, C. V. Jensen, T. Christensen, N. H. Diemer).

Neurotransmitterfrigørelse, der normalt finder sted ved kommunikation mellem nerveceller, har vist sig under specielle forhold at kunne have destruktiv effekt. Dette gælder blandt andet for den hyppigst forekommende excitatoriske neurotransmitter i hjernen, glutamat.

Udgangspunktet for vores forskningsprojekter indenfor dette felt var opdagelsen af, at cerebral iskæmi hos rotten inducerer selektivt neurontab i regioner med mange glutamatreceptorer (samme neuropatologiske billede som hos mennesket), og at der under iskæmien i disse regioner frigøres store mængder neurotransmitter, herunder glutamat (påvist ved hjælp af mikrodialyseteknik). Vi har fundet, at præiskæmisk fjernelse af glutamaterge nervetråde (denervation) til de iskæmi-følsomme nerveceller (pyramideceller) i hippocampus-regionen beskytter disse i tilfælde af kortere iskæmiepiseroder, sandsynligvis fordi frigørelse af glutamat fra transmitterpolen under iskæmi (den calcium-afhængige frigørelse) ikke kan finde sted. Også hindring af den glutamaterge neurotransmission efter en iskæmiperiode har vist sig at have en beskyttende effekt. Dette har vi vist dels ved hjælp af en umiddelbart postiskæmisk denervation og fornylig ved anvendelse af en antagonist (NBQX, i samarbejde med T. Honoré) mod en af glutamat-receptortyperne (AMPA-receptoren). NBQX kan indgives systemisk

og er effektivt hos rotten, selvom der ventes op til 2 timer efter recirkulationens påbegyndelse.

Vore resultater tyder på, at der under iskæmien – muligvis forårsaget af glutamatfrigørelsen – finder en sensibilisering sted af pyramidecellerne i hippocampus, således at disse ikke tåler den postiskæmiske (normale eller endog nedsatte) aktivitet. Vore (og andre gruppers) autoradiografiske studier har ikke vist nogen opregulering af glutamatreceptorernes antal eller affinitet. De efterfølgende led i transmissionskæden efter glutamatreceptorerne, 2. og 3. messengers undersøges derfor nu. Åbningen af receptorstyrede og spændingstyrede calciumkanaler under iskæmiske forhold fører til en stigning af fri intracellulær calcium med aktivering af efterfølgende messengers. Autoradiografisk bestemmelse af inositoltrisfosfat-binding viste heller ikke nogen opregulering, men derimod et udtalt og vedvarende fald, begyndende kort tid efter recirkulation. Derimod fandt vi expression af det transcriptionsregulerende c-fos oncogen (»sidste« led i transmissionskæden, påvist ved hjælp af en situ hybridisering) med forekomst af fos proteinet i de vulnerable pyramideceller i hippocampus.

Undersøgelserne af den multifaktorielle iskæmi-problematik fortsætter, idet det, som ovenfor omtalt, nu er muligt at begrænse betydningen af en af de involverede parametre ved denne form for neuronbeskadigelse, nemlig AMPA-receptorens. Der fokuseres på betydningen af: a) en anden type glutamatreceptor, den metabotrope, b) den øgede intracellulære calciumkonc., c) nedsættelse af (den postiskæmiske) glutamatfrigørelse (i samarbejde med A. Schousboe) d) oncogen-expressionen.

Den receptormedierede neurondegeneration undersøges også hos rotter med kainsyre-inducerede kramper. Efter lokal administration af glutamat analog kainsyre i hippocampus og striatum ses selektivt nervecelletab. I samarbejde med P. Krogsgaard-Larsen har vi i kvantitative morfologiske studier vist, at AMPA antagonisten AMOA indgivet lokalt delvis kan forhindre tabet i striatum.

Baggrunden for det overraskende fund, at glutamat antagonist NBQX, der indgives systemisk, nedsætter krampetærsklen for kainsyre undersøges nærmere ved hjælp af receptorautoradiografi, deoxyglucoseteknik og c-fos in situ hybridisering.

Endelig foretages undersøgelser over de biogene aminers betydning ved kainsyreinducerede kramper og – neurontab.

Vaskulære, parenkymatøse og cellulære reaktioner i centralnervesystemet ved patologiske tilstande (H. Laursen)

Fælles for mange patologiske tilstande i CNS er ændringer i blod-hjerne-barrieren og forekomst af hjerneødem, som kan føre til patientens død. Blod-hjernebarrierens permeabilitet undersøges immunhistoke-

misk på vævssnit og sammenholdes med vævets struktur. Hjerneødem undersøges meget nøjagtigt ved måling af vævets massefylde.

Thiaminmangel, cerebral iskæmi, meningitis og kardiovaskulær shunting er tilstande, hvor disse forhold kan være af betydning, og de undersøges derfor eksperimentelt (H. Laursen, R. Hemmingsen, T. Bolwig, J. Waaben, H. Rabek Sørensen, J. Gyiring, A. J. Hansen m.fl.).

Undersøgelser over morfologiske forandringer i centralnervesystemet efter intratekal administration af humant β -endorfin er afsluttet (L. Klinken, P. Hée, M. Ballegaard).

Kliniske neuropatologiske forskningsprojekter:

I forbindelse med instituttets servicevirksomhed udføres studier af proteolytiske enzymer, vækstfaktorer, epidemiologiske opgørelser og flow-cytometriske undersøgelser af neuroepiteliale tumorer. Endvidere undersøges væv fra patienter med demenssygdomme og metastatiske neoplastiske sygdomme til CNS histologisk, og benzodiazepin- og serotoninreceptorer bestemmes i normalt og patologisk hjernevæv. Til sidst skal nævnes enzymatiske og morfometriske undersøgelser af muskelvæv (H. Laursen m.fl.).

Undersøgelserne over morfologiske forandringer i centralnervesystemet hos patienter med organisk opløsningsmiddelsyndrom er blevet fortsat, og en del af materialet er blevet bearbejdet statistisk (L. Klinken, M. Weis Bentzon).

Undersøgelserne over hypofysetumorerens morfologi er blevet fortsat, et arbejde over »entrapped« tumorceller er afsluttet, og et arbejde over hypofysens morfologi ved Cushings syndrom er påbegyndt (L. Klinken, S. Holck, J. Lindholm).

Undersøgelser over morfologiske forandringer i hjernebarken ved normaltrykshydrocephalus er blevet videreført (L. Klinken og H. Laursen i samarbejde med M. Juhler m.fl.).

N. H. Diemer har gæsteforelæst ved Tokyo Medical and Dental University.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 8.

Direktør: Dr.med. Leif Klinken.

Lektorer: Dr.med. Nils Henrik Diemer, dr.med. Henning Laursen.

Adjunkt: Cand.med. Flemming Fryd Johansen.

Seniorstipendiat: Cand.med. Helene Benveniste.

Kandidatstipendiater: Cand.med. Torben Bruhn, cand.med. Michael Berg Jensen, cand.med. Martin Balsev Jørgensen (bioteknologi), cand.med. Claus Verner Jensen (bioteknologi), cand.med. Eva Valente (introduktionsstipendiat).

Scholarstipendiat: Stud.med. Thomas Christensen (bioteknologi).

TAP: Antal årsværk: 3,87.

Sekretærer: Astrid Vyrdal (fra 12.2.90). Elin Christensen (RH, fra 1.3.90).

Laboranter: Ulla Jensen, Jan Lauritzen, Birgitte Søb (alle RH) Lisbeth Thatt Jensen, Berit Jensen (til 1.2.90), Ann Meisler, Bente Mertz (fra 1.8.90) (alle KU), Marianne Nielsen (KU og SSVF), Eva Rathkens (bioteknologi).

Gæsteforskere: N. A. Svendgaard, T. Shiokawa, Anne Nørremølle, Troels Munk.

Publikationer:

Benveniste, H., Jørgensen, M.B., Sandberg, M., Christensen, T., Hagberg, H., Diemer, N.H.: Ischemic damage in hippocampal CA1 is dependent on glutamate release and intact innervation from CA3. *Journal of cerebral blood flow and metabolism* 9, s. 629-639, New York 1989.

-, Jørgensen, M.B., Lauritzen, M., Lundbæk, J.A., Zhang, E., Wieloch, T., Hansen, A.J.: The role of glutamate receptors for calcium entry in hippocampal neurons during ischemia. *Pharmacology of cerebral ischemia 1988*, Editor: Joseph Kriegstein, s. 181-85, Boca Raton, Florida 1989.

Deckert, J., Jørgensen, M.B.: Evidence for pre- and postsynaptic localization of adenosine A1 receptors in the CA1 region of rat hippocampus: a quantitative autoradiographic study. *Brain Research* 446, s. 161-64, Ireland 1988.

Diemer, N.H., Johansen, F.F., Jørgensen, M.B.: N-Methyl-D-Aspartate and Non-N-Methyl-D-Aspartate Antagonists in Global Cerebral Ischemia. *Stroke* Vol. 21, No 11 – Supplement III, s. 39-42, USA 1990.

Holck, S., Klinken, L.: Entrapped, non-neoplastic adenohipophysocytes in human pituitary adenomas. *Clinical neuropathology* 5, s. 251-253, München-Deisenhofen, Germany 1990.

Jensen, O.A., Klinken L.: Pathology of Brain and Eye in Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS): Comparison of Lesions in Consecutive Autopsy Material. *Ophthalmology Digest* 1990 1, s. 18-19, Holland 1990.

Johansen, F.F., O'Hara, M.M.T.: Loss of somatal neuropeptide Y immunoreactivity in the rat hippocampus following transient cerebral ischemia. *Journal of neurosurgical anesthesiology* I, s. 339-345, New York 1989.

-, Diemer, N.H.: Temporal profile of interneuron and pyramidal cell protein synthesis in rat hippocampus following cerebral ischemia. *Acta Neuropathologica* 81, s. 14-19, Berlin (Springer-Verlag) Tyskland 1990.

Jørgensen, M.B., Deckert, J., Wright, D.C., Gehlert, D.R.: Delayed c-fos proto-oncogene expression in the rat hippocampus induced by transient global

- cerebral ischemia: an in situ hybridization study. *Brain Research* 484, s. 393-398, Ireland 1989.
- , Wright, D.: The effect of unilateral and bilateral removal of the entorhinal cortex on the glucose utilization in various hippocampal regions in the rat. *Neuroscience Letters* 87, s. 227-32, Ireland 1988.
- , Deckert, J., Wright, D.C.: Binding of [^3H] inositoltrisphosphate and [^3H]phorbol 12,13-dibutyrate in rat hippocampus following transient global ischemia: a quantitative autoradiographic study. *Neuroscience Letters* 103, s. 219-224, Ireland 1989.
- , Wright, D.C., Diemer, N.H.: Postschismic Glucose Metabolism is Modified in the Hippocampal CA1 Region Depleted of Excitatory Input or Pyramidal Cells. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 10, s. 243-251, New York 1990.
- Klinken, L.: Lav fødselsvægt, tobaksrygning og reagensglasbørn. *Ugeskrift for læger* 152, s. 2001-2002, København 1990.
- , Thomsen, J., Rasmussen, B.B., Wiet, R.J., Tos, M.: Estrogen and Progesterone Receptors in Acoustic Neuromas. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 116, s. 202-204, USA 1990.
- , Thomsen, J., Rasmussen, B.B., Wiet, R.J., Tos, M.: Letter to the Editor. Receptors in Acoustic Neuroma. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 116, s. 1092, USA 1990.
- Laursen, H., Gefke, K., Andersen, L.I., Waaben, J., Husum, B.: Brain oedema in hypothermic cardiopulmonary bypass. *Acta neurol. scandinav. Vo. 80, No. 2, s. 174, København 1989.*
- , Andersen, N.E.O., Gyiring, J.A., Hansen, A.J., Siesjö, B.K.: Interrelationship between leucocyte infiltration and brain acidosis in experimental pneumococcal meningitis. *Acta neurol. scandinav. 80, s. 173, København 1989.*
- Plenge, P., Møllerup, E.T., Laursen, H.: Regional Distribution of the Serotonin Transport Complex in Human Brain, Identified with ^3H -Paroxetine, ^3H -Citalopram and ^3H -Imipramine. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.* 14, s. 61-72, Great Britain 1990.
- Tønder, N., Sørensen, T., Zimmer, J., Jørgensen, M.B., Johansen, F.F., Diemer, N.H.: Neural grafting to ischemic lesions of The adult rat hippocampus. *Exp. Brain Res.* 74, s. 512-26, New York 1989.

N. H. Diemer

Øjenpatologisk Institut

Historie:

Se tidligere årbøger.

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 Instituttet er center for histopatologiske undersøgelser af øjne og væv fra øjne og øjenomgivelser fra hele landet. Instituttet koordinerer alle danske tilfælde af maligne melanomer i øjet (pigmenterede kræftsvulster). Patienter, der er suspekte for sådanne svulster, undersøges og registreres løbende på instituttets tumorstation.

1.2 Tumorerne undersøges histopatologisk, histokemisk og elektronmikroskopisk, og ved anvendelse af monospecifikke antistoffer undersøges indholdet af vævskaraktiske proteiner, ligesom instituttet har påbegyndt en nærmere undersøgelse af lectinmønstret i benigne og maligne øjensvulster (O. A. Jensen, J. U. Prause, Anne Støvhase).

1.3 Forekomsten af nukleære organiserende regioner (AgNOR) undersøges i uveale melanomer m.h.p. en mulig diagnostisk, prognostisk værdi (O. A. Jensen).

1.4 Stereologisk måling af kernevolumen i maligne chorioideale melanomer udføres i samarbejde med Stereologisk Forskningslaboratorium, Aarhus Universitet (F. Brandt Sørensen, O. A. Jensen).

Flowcytometrisk undersøgelse af DNA aneuploidi og AgNOR i okulære maligne melanomer. Undersøges i samarbejde med Finsenlaboratoriet (J. K. Larsen, O. A. Jensen).

2. Sjögrens syndrom

2.1 Sjögrens syndrom, er en generaliseret kirteldysfunktion på autoimmun basis. Fælles europæiske sygdomskriterier for syndromet søges etableret i EF-regi, ligesom et dansk Sjögren center er udpeget omkring Rigshospitalet (J. U. Prause).

2.2 Forskellige medicaminas indflydelse på tåresekretionen måles ved kliniske tests og ved biokemiske undersøgelser af tårefilmens indhold af bakterienedbrydende enzymer (lysozym) og proteiner (J. U. Prause).

2.3 Fortsatte studier af histologiske og immunhistopatologiske forandringer hos patienter med Sjögrens

syndrom udføres i samarbejde med Med.afd.TTA Rigshospitalet (J. U. Prause).

2.4 De epidemiologiske aspekter af Sjögrens syndrom er blevet belyst ved en interviewundersøgelse (K. Bjerrum, J. U. Prause).

2.5 Behandling af okulære tørhedstilstande kræver erstatning af den manglende tårefilm. Forskellige mucomimeticas egnethed afprøves bl.a. i samarbejde med Løvens kemiske Fabrik (S. Johansen, J. U. Prause).

2.6 Eksperimentelt Sjögren's syndrom hos mus. Der arbejdes med transplantationskimplanter, som udvikler en exocrinopathi, der har mange lighedspunkter med de manifestationer, man har fundet hos Sjögren-patienter. Det undersøges om tidlig behandling (med et bromhexin-præparat) kan hindre eller forsinke sygdommens udvikling. Endvidere undersøges serumniveauerne af kønshormoner og cortisol hos »Sjögren-musene« samt hos normale kontroller af samme køn, afstamning og alder (A. Ussing, J. U. Prause, I. Sørensen, P. Bennett).

3. Karakteristik af glycoproteiner i den humane tårefilm

3.1 Ved anvendelse af lectiner med varierende specificitet foretages biokemisk karakterisering af den normale tårefilms indhold af glycoproteiner. Dette sker i samarbejde med Proteinlaboratoriet (K. Bjerrum, J. U. Prause).

3.2 Undersøgelse af spytt- og tåreglycoproteinindholdet hos patienterne udføres med henblik på forskelle i sekreternes glycoproteiner til belysning af sygdommens patogenese. Undersøgelsesresultaterne sammenholdes med biopsier fra de afficerede områder (J. U. Prause, J. Thorn).

4. Transvitreal retinochorioideal biopsi.

Ved en speciel biopsiteknik, er det muligt at udtage biopsier fra glaslegeme, nethinde og årehinde hos patienter med medfødte lidelser eller med læsioner mistænkt for malignitet. Metoden er under fortsat udvikling og raffinering og benyttes løbende i behandling af maligne intraokulære svulster (O. A. Jensen, J. U. Prause i samarbejde med E. Scherfig, Rigshospitalets øjenafd.).

5. Membranundersøgelser

5.1 Membrana limitans interna retinae danner grænsen mellem øjets corpus vitreum og retina. Forstyrrelser i membranen ses ved en lang række potentielt synstruende lidelser.

De morfologiske forhold omkring og i membranen undersøges hos normale og syge dyr og mennesker ved

anvendelse af lys-, scanningelektron- og transmissionselektronmikroskopi. Som dyremodeller anvendes spontandiabetiske og spontanhypertensive rotter (S. Heegaard).

5.2 Øjets pigmentepithels iontransport har afgørende betydning for synsansecellernes extracellulære miljø. Det er i det forløbne år vist, at pigmentepithellets transepitheliale HCO_3^- -transport reguleres, således at ændringer i nethindens surhedsgrad modvirkes (M. La Cour, Institut f. almen Fysiologi og Biofysik).

6. Arteritis temporalis

Et consecutivt 10-årigt materiale af patienter mistænkt for arteritis temporalis er indsamlet i samarbejde med Sankt Lukas Stiftelsen. På instituttet vurderes de cellulære komponenter og de immunologiske forandringer i karbiopsier, og fundene sammenholdes med de kliniske iagttagelser (M. Baerwolff, J. U. Prause, O. A. Jensen, J. E. Beck-Jensen, S. Ry Andersen).

7. I samarbejde med Øjenafdelingen, Rigshospitalet, vurderes conjunctivale biopsier m.h.p. at afklare, om langvarig medicinsk behandling af glaucom ændrer det conjunctivale væv, således at senere kirurgi besværliggøres (O. Baun, J. U. Prause, S. Heegaard, S. Kessing).

8. Dyreeksperimentelle studier af allergi – med særligt henblik på det immunologiske grundlag for en rationel profylakse

Som model benyttes en særlig marsvinestamme med et henholdsvis højt og lavt niveau af astmatisk respons på indånding af ægalbumin og med en kraftig øjenallergisk reaktion, som det er lykkedes at kontrollere ved allergisering af conjunctivalhulen. Projektet omfatter flere delprojekter. Disse udføres i samarbejde mellem instituttets fastansatte VIP'er, Lise Lundberg og O. Marker, Institut for med. Mikrobiologi, J. W. Spärck, Statens Seruminstitut samt D. Sompolinsky, Tel-Aviv.

På instituttet er de histopatologiske undersøgelser af alle øjenregionens væv på de dyr, som er indgået i ovennævnte projekt blevet foretaget (J. U. Prause).

Undervisning:

Foruden studentundervisning 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.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 2 (heraf 1,2 service årsværk).
 Professor: Dr.med. O. A. Jensen.
 Lektor: Dr.med. J. U. Prause (instituttetsbestyrer).
 Fondsstipendiat: S. Johansen.

Gæsteforskere: S. Ry Andersen, K. Bjerrum, S. Heegaard, M. LaCour, J. Thorn, A. Ussing, M. Baerwolff.

TAP: Antal årsværk: 3,0 (heraf 2,4 service årsværk). Sekretærer: K. Helbech (32 timer/uge), M. Tind (1 års orlov pr. 1/3-90).

Laboranter: M. Gustafson, A. Støvhase, H. Iversen (fondslønnet).

Publikationer:

Andersen, S.R., Prause, J.U.: Histopathological Examinations of Eyes. Medd. om Grønland, Man & Society, Bioscience 12, s. 109-111, København 1989.

Andersen, S.: Ophthalmopathologische Befunde bei Moorleichen. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde. 197, s. 187-190, Stuttgart 1990.

Bjerrum, K., Prause, J.: Primary Sjögren's Syndrome: A subjective description of the disease. Clinical and Experimental Rheumatology 8, s. 283-288, 1990.

-, Prause, J.: Socialmedicinske Aspekter af primært Sjögren's Syndrom. Ugeskrift for Læger 152/29, s. 2113-2116, København 1990.

Jensen, O.A., Klinken L.: Pathology of Brain and Eye in Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS): Comparison of Lesions in a Consecutive Autopsy Material. Ophthalmology Digest 1990 1, s. 18-19, Holland 1990.

Jensen, O., Bretlau, P.: Melanotic Schwannoma of the Orbit. Immunohistochemical and ultrastructural study of a case and survey of the literature. APMIS (Acta Path. Microbiol. Immunol. Scand.). 98, s. 713-723, København 1990.

Manthorpe, R., Manthorpe, T., Oxholm, A., Oxholm, P., Prause, J.U.: Primary Sjögren's syndrome: New concepts. Omega-6 Essential Fatty Acids Pathophysiology and Roles in Clinical Medicine., s. 239-253, London 1990.

Mogensen, P.H.: Histopathology of anterior parts of the optic pathway in patients with multiple sclerosis. Acta Ophthalmologica 68, s. 218-20, København 1990.

J. U. Prause

Patologisk-anatomisk Institut

Historie:

Se Københavns Universitets Årbog 1989.

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsaktivitet omfatter eksperimentel kræftforskning på humane tumorer herunder strålebehandling, kemoterapi, hormonerapi, molekylærbiologiske undersøgelser af tumorers arveforhold samt deres evne til at udtrykke produktion af komponenter, der er af betydning for deres spredning. Endvidere foregår der metodeudvikling indenfor immuncytokemi på ultrastrukturelt niveau.

Pasteurella multocida toksin

P. multocida producerer et toksin (PMT), som har enestående evne til at aktivere osteoklastmedieret knoglenedbrydning. Der er etableret et modelsystem, hvor der inddryppes PMT i næsen af nyfødte rotteunger, hvor der ses knoglenedbrydning allerede 24 timer efter første inddrykning. Det har ikke været muligt at følge PMT's skæbne med immuncytokemiske metoder. Imidlertid har det vist sig muligt at mærke PMT med kolloidalt guld, som gør det muligt at visualisere PMT direkte.

Immuncytokemiske metoder har derimod vist sig særdeles anvendelige til demonstration af PMT i bakterier, der producerer PMT. Der har været anvendt monoklonale antistoffer mod PMT på cryoultrasnitte *P. multocida* i en flerlagsteknik med 5nm kolloidale guldparkler som markør (F. Elling i samarbejde med C. iDali, Guixian Gao, Patologisk-anatomisk Institut og N. T. Foged samt P. Frandsen Statens veterinære Serumlaboratorium, København). Transformering af raf og myc onkogener i mus. På Fibiger Institutet induceres lungekræft i mus med ras og myc onkogener ved indgift af butyleret hydroxytoluen og ethyl nitrosurea. Histologisk og elektronmikroskopisk klassifikation foregår på elektronmikroskopisk afdeling (lektor, dr.med.vet. F. Elling og dr.med. J. Forchhammer, Fibiger Institutet).

Laminin og lamininreceptoren

Ekspression og regulation af basalmenbrankomponenten laminin og den $1/8$ receptor i normale og patologiske tilstande.

Laminin ekspression i maligne tumorer. Fokus på A kæden af laminin herunder karakteristisk af en mulig tumorrelateret laminin A cDNA clon. Tumorinduce-ret laminin ekspression i lever. Fokus på struktur, funktion og regulation af sinusoidal laminin ved maligne tumorer. Kontrol (regulation) af laminin ekspression i maligne tumorer. Fokus på DNA-bindende transkriptionsfaktorer af typen homeobox proteiner (Ulla M. Wewer, Reidar Albrechtsen).

Redaktionsvirksomhed: U. Wewer er medlem af editorial board i tidsskriftet *Differentiation*.

Fortsatte experimentelle undersøgelser over udviklingen af særlige cellulære biokemiske forandringer karakteristiske for rheumatoid arthritis og pleuritis hos patienter

I forbindelse med udviklingen af tilsvarende forandringer i dyreeksperimentelle modeller med bl.a. undersøgelser af forekomsten af såkaldte rheumatoid arthritis-celler m.v., har vi undersøgt forandringernes relation til en eventuel immungenese. Det er herigennem endeligt fastslået, at forandringerne er uafhængige af en immunologisk baggrund og formentlig baseret på en simpel, kvalitativ metabolisk miljøændring. Parallelt er identiteten strukturelt mellem rheumatoide arthritisceller fra patienter og fra dyreforsøg vurderet elektronmikroskopisk i samarbejde med overlæge P. Faurschou, lektor N. Grunnet, lektor M. H. Nielsen og lektor O. Winding.

Undersøgelser over baggrunden for den immunologiske mekanisme ved induceret astmatisk bronchit hos højreaktive marsvinestammer. Der henvises til præliminær beskrivelse af dette projekt i sidste årsberetning.

Immuncytokemi på elektronmikroskopisk niveau

Videreudvikling af metoderne til immun-gold cytochemisk farvning (IMGF) af eet / simultant flere antigener ved LM- og EM-us. (M. H. N., L. B.). Indførelsen af epipolarisations mikroskopi ved us. af semitynde cryosnit efter IMGF + sølvforstærkning (M. H. N.; L. B.). In vitro dannelse af Herpes virus glykoproteiner følges i LM og EM ved IMGF (M. H. N.; L. B. samt H. Nielsen, B. Norrild, Med.mikrobiol.Inst.). Endvidere er der foretaget EM-us. af *Pneumocystis carinii* lungeinfektioner ved immundefekt (M. H. N. samt O. Settnes, Med.mikrobiol.Inst.), af cilier og spermatozoer fra patienter med kronisk lungelidelse og/eller infertilitet (M. H. N. samt læger fra RH), samt immunologisk identifikation af glykolipidantigen som er lokaliseret i pankreas-øer hos rotter med diabetes mellitus (M. H. Nielsen, L. Bastholm og K. Buchardt, Bartolinstitutet).

Vækstkinetik og experimentel terapi

Human lunge- og brystkræft etableret in vitro og transplanteret til immun-inkompetente nude mus studeres med henblik på at kortlægge tumorernes biologiske karakteristika og følsomhed for stråle-, kemo- og endokrin terapi. Vækstkurver, isotopmærknings teknik og flow cytometrisk DNA analyse anvendes til detaljeret beskrivelse af tumorernes vækstkinetik, og med de fastlagte parametre som referencer studeres effekten af kendte såvel som nye anti-cancer terapeutika. Tumor vækstkurver konstrueres ved anvendelsen af et til formålet designet computer program, som end-

videre beregner terapi-induceret vækst-forsinkelse (specific growth delay), som er et mål for behandlingseffekt (lektor, dr.med. Mogens Spang-Thomsen). Redaktionsvirksomhed: M. S.-T. er referee for en række internationale cancer tidsskrifter.

Vækstfaktorer og brystkræft

Undersøgelserne af brystkræft in vitro og transplanteret til nude mus fokuserer på polypeptid vækstfaktorerens regulation af tumorernes vækst og respons på endokrin terapi, samt deres rolle i udvikling af resistens heroverfor. Molekylærbiologiske teknikker anvendes i karakteriseringen af gener, hvis aktivitet ændres under endokrin manipulation og under udvikling af resistens. Resultater antyder, at en kortlægning af disse processer vil kunne udnyttes til rationel terapi af brystkræft. Endvidere isoleres de forskellige cellepopulationer fra brystkræft og karakteriseres med hensyn til steroidhormon metabolisme, sekretion af proteolytiske enzymer og proliferative egenskaber (forskningsleder, dr.med. Nils Brüner). Redaktionsvirksomhed: N. B. er referee for en række internationale cancer og hormon tidsskrifter.

Experimentel in vivo NMR-spektroskopi

I samarbejde med NMR-centret, Panum Institutet studeres småcellet lungecancer transplanteret til nude mus in vivo med NMR-septroskopi under ubehandlet vækst samt under kemo- og stråleterapi. Sideløbende undersøges tumorerne biokemisk med henblik på en uddybende beskrivelse af de energi-metaboliske forhold. Undersøgelserne har til formål at søge den non-invasive NMR-teknik etableret til prædiktation og tidlig monitorering af behandlingseffekt i kliniske og eksperimentelle systemer. Endvidere anvendes metoden til farmakokinetiske studier, hvor intratumorelle koncentrationer af cytostatika bestemmes (videnskabelig assistent, cand.med. Paul E. G. Kristjansen).

Onkogener i småcellet lungekræft

Som led i studier af småcellet lungecancer anvendes molekylærbiologiske teknikker i undersøgelse af amplifikation og expression for en række onkogener, samt retinoblastom (Rb) antionkogenet. Aktiviteten på RNA og protein niveau af disse onkogener sammenholdes for vævs materiale fra såvel patienter som fra tumorer etableret på nude mus og som kontinuerlige cellekulturer. Den onkogene status relateres til tumorernes proliferative egenskaber. Tillige studeres udvalgte onkogeners betydning for effekten af anticancer-terapi (kandidatstipendiat, cand.med. Kåre Rygaard).

Vækstfaktor receptorer i småcellet lungekræft

I cellelinier og xenotransplantater af småcellet lungecancer undersøges forekomsten af receptorer for epidermal growth factor (EGF) samt for transformering

growth factor α og β (TGF α , TGF β). I tumor linier med påvist receptor indhold studeres endvidere effekten af cytotatika og radioterapi på receptor profilen. Tilsvarende undersøges om receptor profilen påvirkes ved etablering af tumorerne i in vitro og in vivo model-systemer. Foruden den deskriptive registrering af kvantitative og kvalitative ændringer i receptor profil, relateres vækstfaktor receptor data til tumorernes vækstkinetiske parametre (videnskabelig assistent, cand.med. Lars Damstrup; 1. reservelæge, dr.med. Hans Skovgaard Poulsen).

Strålesensitivitet for småcellet lungekræft

På et panel af småcellet lungecancer cellelinier bestemmes den cellulære survival kurve efter bestråling in vitro. Undersøgelserne anvender et clonogent assay samt et extrapolations assay. Resultaterne tillader bestemmelse af tumorcellernes strålefølsomhed (D_0), men også cellernes kapacitet for reparation af stråleskade (D_q). Kendskab til denne sidste parameter er af væsentlig betydning for planlægning af rationel fraktioneret stråleterapi. In vitro sensitivitets resultaterne relateres til tumorernes øvrige biologiske karakteristika med henblik på etablering af in vivo prædiction af tumorers D_q (scholarstipendiat, stud.med. Marianne Krarup; lektor dr.med. Mogens Spang-Thomsen).

Resistensudvikling i småcellet lungekræft

Der er beskrevet en række mekanismer for udvikling af resistens i experimental cancer overfor kemoterapi, men det er ikke klart i hvilket omfang disse mekanismer er aktive, når resistens udvikles i patienters tumorer. Laboratoriet råder over »sæt« af tumorer etableret fra patienter før behandling og efter udvikling af resistens. På disse tumorer kortlægges sensitivitetsmønstret overfor klinisk anvendte kemoterapeutika, og endvidere undersøges hvilke resistensmekanismer, der er ansvarlig for den udviklede resistens (videnskabelig assistent, cand.med. Lone Nørgård Petersen).

Onkogen expression i frisk og nekroptisk human væv

Som supplement til og reference for laboratoriets studier af onkogen expression i cancervæv, undersøges hvorvidt nekroptisk human vævsmateriale er anvendeligt til studier af gen expression, da dette ville give en bekvem adgang til væv, som ikke kan erhverves som biopsier fra patienter. Fra det indhøstede normalvævs materiale ekstraheres DNA og RNA, og med anvendelse af Southern og northern blotting teknikker studeres expressionen af en række gener (scholarstipendiat, stud.med. Susanne Larsen).

Metastaser og invasion

Et essentielt karakteristikum for cancer er evnen til spredning ved lokal invasion eller ved metastasering. Modeller til in vivo studier af disse fænomener for humane tumorer har hidtil manglet, men en særlig bag-

grundsstamme af nude mus tillader nogle tumorer at udtrykke disse egenskaber. Formålet med dette projekt er derfor at etablere de omtalte nude mus med xenotransplanterede humane maligne tumorer som model for basalbiologiske studier af cancercellers invasion og metastasering. I undersøgelserne anvendes subpopulationer af humane cancer cellelinier, selekteret for øget invasivt potentiale. I cellerne introduceres genet for β -galactosidase, hvorefter selv meget små metastaser kan detekteres ved en simpel farve reaktion (forskningsleder, dr.med. Nils Brünner; lektor, dr.med. Mogens Spang-Thomsen).

Medullære mammarcarcinomer

Via DBCG-protokollen (Danish Breast Cancer Group) er de som medullært carcinom rubricerede tilfælde reklassificeret histologi og analyseret med hensyn til histologiske træk (SH og TS). Der undersøges af DNA-indhold ved flow-cytometrisk analyse af tumormateriale fra paraffinblikke (JL). Endvidere er undersøgt intra- og interobservatør-variation ved den histologiske vurdering.

De morfologiske observationer sættes ved hjælp af DBCG's statistikere i relation til forløbet af patienternes cancersygdom (Lise Pedersen, Susanne Holck, Torben Schiødt, Jørgen Larsen).

Mammasarkomer

Der er foretaget immunhistokemiske undersøgelser, med særligt henblik på fibronectin (Lise Christensen, Torben Schiødt).

Vulvacancer

I fortsættelse af tidligere undersøgelser over vulvacancerens klinik og patologi er et nyt stort 10-årigt patientmateriale under behandling, idet der foretages en opdeling og analyse efter de tidligere fundne kriterier (J. Visfeldt).

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 cellemekomponenter (J. Visfeldt).

I løbet af året har vi endvidere indsamlet testiscancer fra børn under 15 år fra hele landet på basis af lister fra Cancerregisteret. Disse tumorer vil blive re-evalueret histologisk og immunhistokemisk, og der vil blive registreret forekomst af carcinoma in situ epitel i omgivende testis tubuli.

AIDS

Undersøgelser af pato-anatomiske forandringer hos patienter med AIDS, specielt baseret på sektionsfund er fortsat.

De histologiske forandringer som forårsages af selve

HIV-infektionen, de opportunistiske infektioner, samt neoplasierne undersøges på et stort obduktionsmateriale (J. Visfeldt).

Redaktionsvirksomhed: Professor, dr.med. J. Visfeldt er redaktør ved APMIS.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 16.

Bestyrer: Dr.med.vet. Folmer Elling.

Professorer: Dr.med. Torben Schiødt, dr.med. Jakob Visfeldt.

Lektorer: Dr.med. Reidar Albrechtsen, dr.med.vet. Folmer Elling, dr.med. Poul Faarup, dr.med. Morten Nielsen, dr.med. Mogens Spang-Thomsen, dr.med. Ulla Wewer.

Seniorstipendiat: Nils Brünner.

Stipendiater: Lars Damstrup, Helle Jensen, Paul E. G. Kristjansen, Lone Nørgård Petersen, Kåre Rygaard.

Scholarstipendiater: Susanne Larsen, Marianne Krarup.

TAP: Antal årsværk: 14,6.

Sekretær: Annette Krogh.

Laboranter: Lone Bastholm, Inge Nøhr Børgesen, Vibeke Hornhaver, Bodil Lindholm, Evy Thorsen, Brit Valentin.

Fondslønnede laboranter: Nina Broholm, Connie Pilgaard, Jette Holmstrøm Røhrmann, Aase G. Valsted. Staldpersonale: Conny Hansen, Janet Pagels, Søren Haages.

Fotografisk afdeling: Bent Børgesen.

Elektronmikroskopisk afdeling: Bendt Mijakowski (betjent).

Publikationer:

Hirsch, F.R., Holst, J.J., Spang-Thomsen, M., Larsson, L.: Immunocytochemical demonstration of bombesin immunoreactivity in small cell carcinoma of the lung. A methodological study and a review of the literature. *Lung Cancer* 6, s. 1-8, Amsterdam 1990.

Kristjansen, P., Pedersen, E., Quistorff, B., Spang-Thomsen, M.: Early Prediction of response to irradiation in small cell lung cancer on nude mice by in vivo ³¹P-NMR spectroscopy. *Cancer Research* 50, s. 4880-84, 1990.

Folmer Elling

Farmakologi

Farmakologisk Institut

Forskningsprojekter:

1. Allergiske, inflammatoriske og immunologiske lidelser: Basale mekanismer, diagnostik og medikamentel behandling

1.1 Mediatorer fra mastceller menes helt eller delvist at forårsage symptomerne ved allergiske lidelser af type I (høfeber, nældefeber, etc.) udviklingen af nye lægemidler og behandlingsprincipper ved disse sygdomme er betinget af et nøje kendskab til de mekanismer, der medvirker i mastcellereaktionen. Rotte mastceller kan isoleres til en næsten ren cellepopulation, og er derfor velegnede til studier af cellulær funktionsregulation. Sådanne undersøgelser er ikke blot af relevans for patofysiologi og behandling af allergiske sygdomme, men tillige af almen interesse, idet en række celle typer benytter analoge processer.

Undersøgelserne har specielt fokuseret på calciums og protein kinase C's rolle i stimulus-respons koblingen (NG, JKN).

1.2 Mikroorganismer og deres produkter mistænkes for at spille en vigtig rolle for udløsning og forværring af astma. Vi har fundet, at bakterier og forskellige bakterieprodukter (LPS, peptidoglykan) frigør histamin. Der er to mekanismer: en allergisk (IgE-medieret) og en ikke-allergisk. En anden vigtig virkning er, at bakterieprodukter ligesom virus kan forstærke (potensere) histaminfrigørelse. Potenseringen finder sted, hvad enten histaminfrigørelsen er allergisk eller ikke-allergisk betinget. Mekanismen ved potenseringen undersøges. Den skyldes muligvis karbohydrater, som indgår i bakterievæggen (peptidoglykaner), i LPS samt i influenza A virus (neuraminidase). Potenseringen ophæves af forskellige monosaccharider (galactose, N-acetylglucosamin, alpha-metyl-D-glucosid, m.m.) men ikke af glucose. Mekanismen bag den hæmmende effekt persisterer efter udvaskning af ikke-bundet sukker. Foruden undersøgelse af histaminfrigørelse fra basofile leukocytter, vil også lungemastceller og epitheliale celler opnået ved bronikoalveolær lavage blive undersøgt. Endvidere foretages nasalprovokation med dræbte bakterier for at undersøge histaminfrigørelse og dens potensering in vivo. Da mikroorganismer stimulerer celler til frigørelse af cytokiner vil cytokiners evne til mediatorfrigørelse og potensering ligeledes blive undersøgt (KK, PC, TD, SN; nogle af projekterne i samarbejde med H. Bisgaard, H. Permin og K. Bendtzen, RH).

1.3 Effekten af frie radikalgenererende systemer er undersøgt vedr. histaminfrigørelsen fra isolerede mastceller. Desuden er effekten af alderen på isolerede mastceller undersøgt med henblik på forandringer dels i cellernes reaktivitet mod histaminfrigørende agens dels i energimetabolismen. Effekten af midler som modvirker, respektive neutraliserer frie radikaler har herved også været formål for studier (BD).

2. Renal farmakologi

2.1 Diuretikas farmakodynamik

Projektets formål er at belyse diuretikas tubulære og hæmodynamiske virkninger samt kompensatoriske modregulationsmekanismer under diuretikabehandling. I 1990 har vi afsluttet en undersøgelse over effekten af kronisk diuretikainfusion på hæmodynamiske, tubulære og strukturelle parametre med henblik på at lokalisere de antinatriuretiske kompensationer. Endvidere påbegyndtes en undersøgelse af reninsystemets betydning for antinatriuresen udløst under konstant furosemidinfusion hos rotter (SC, JSP, MS, HEL, MB, BP).

2.2 Patofysiologiske mekanismer ved kronisk nyreinsufficiens

Lithiumbehandling medfører hos nyfødte rotter kronisk interstitiel nefropati førende til kronisk nyresvigt. Modellen karakteriseres bl.a. ved glomerulære forandringer, idet nogle glomeruli hypertrofierer medens andre, tilsyneladende atubulære glomeruli, atrofierer. I 1990 afsluttedes en forsøgs serie til belysning af funktionelle og morfologiske konsekvenser af uninefrectomi og høj proteinindtagelse på Li-nefropati (SC, JSP, MS i samarbejde med Niels Marcussen, University of Alberta, Canada).

2.3 Lithiumclearance som markør for proksimal Na-reabsorption

Under normale fysiologiske forhold reabsorberes Li parallelt med NaCL og vand i nyrenes proksimale tubuli, men kun i ringe udstrækning længere distalt i nefronet. Li clearance kan derfor benyttes som kvantitativt mål for udstømningen af Na-ioner fra de proksimale tubuli og – i forbindelse med GFR bestemmelse – til beregning af proksimal og distal Na-reabsorption. Projektet har til formål at afprøve hypotesen om Li-ions selektive proksimale reabsorption, samt at vurdere under hvilke forhold hypotesen ikke er holdbar (SC, MS, JSP).

2.4 Stress og nyrefunktion

Bedøvelsesmidler påvirker nyrefunktionen markant, hvorfor vi har udviklet en ubedøvet, akut kateteriseret rottemodel med henblik på nyrefysiologiske studier. Projektet skal belyse, i hvilket omfang stress udløst af akut operation og »restraining« påvirker nyrefunktion-

nen, og om subanæstetiske doser af forskellige farmaka kan fjerne stress-symptomerne uden at påvirke nyrefunktionen (SC, NL, JSP, MS).

2.5 *Insulinisotoper som markør for GFR*

Den glomerulære filtrationshastighed bestemmes traditionelt som inulin-clearance baseret på en kemisk bestemmelse af inulin i plasma og urin. Ofte anvendes dog radioaktive inulinisotoper (^{14}C , ^3H), og clearance beregnes da ud fra radioaktivitetsmålinger. Vi har i 1990 afsluttet et arbejde, som viser, at ^3H -inulin leveret fra ledende internationale leverandører ofte er dekomponeret i en grad, som invaliderer dets anvendelse som GFR-markør (SC, JSP, MS, HL).

2.6 *Cardiovaskulær farmakologi*

I samarbejde med stud.med. Peder Ingeholm og cand.med. Mogens Tangø undersøgte reguleringen af beta-adrenerge receptorer fra isolerede lymfocytter fra hjertepatienter efter behandling med et lægemiddel, som er en partiel beta-1-agonist. I samarbejde med docent Jan Karlsson, Karolinska Sygehuset, Stockholm er fortsatte studier foretaget vedr. hjertepatienters funktionelle restitution ved fysisk træning (BD).

3. *Neuropsykofarmakologi: Stemningsregulerende farmakas indflydelse på adenylat cyklase og undersøgelser af dette enzyms regulation*

Lithium (Li), antidepressiva, el-stimulation og MAO-hæmmere kan ved kronisk behandling påvirke neurohormonreceptorers antal og funktion via second messenger systemer, f.eks. adenylat cyklasen (AC). Der er fremsat den hypotese, at de nævnte behandlingers effekt på AC medvirker til deres terapeutiske virkninger.

3.1 En central del af vore undersøgelser er at belyse den (de) mekanisme(r), hvorved Li in vitro og efter kronisk behandling hæmmer forskellige AC'er i rottehjerne dels for at belyse Li's virkningsmekanisme og dels for at studere de mekanismer, der regulerer enzyms aktivitet (AG, AM).

3.2 Andre second messenger systemer – så som fosfoinositid systemet – påvirkes af psykofarmaka. Dette system interagerer med AC systemet, så de i fællesskab modulerer neuronale processer. Vi undersøger protein kinase C's regulation af hjernens AC'er samt Li og imipramins indflydelse herpå (AM, AG).

3.3 Endvidere undersøges Li og neuroleptikas (især haloperidol og klozapin) effekter på dopamin-sensitve AC'er i rottehjernens hippocampus og frontale cortex (PH, AG, AM).

3.4 Rubidium har en antidepressiv effekt. Vi har vist,

at rubidium og Li virker antagonistisk på cAMP dannelsen i intakt hjernevæv. Kronisk behandling med rubidium nedsætter derimod cAMP syntesen. Undersøgelsens formål er at belyse, ved hvilke mekanismer rubidium påvirker dannelsen af cAMP i hjerne (AG, AM).

3.5 Studier over funktionerne af neurohormonreceptorer (bl.a. β -adrenerge, GABAerge og muskarine) og adfærdsmæssige ændringer hos rotter efter behandling med psykofarmaka (Li, rubidium, imipramin) og efter eksponering overfor bekæmpelsesmidler. Interaktion mellem psykofarmaka og bekæmpelsesmidler samt bekæmpelsesmidler indbyrdes (JS, AG, AM sammen med dr.pharm. A. V. Christensen, Skt. Hans Hospital).

3.6 Li's indflydelse på cAMP dannelsen i dyrkede humane T-lymfocytter efter korttids- og langtids eksponering i dyrkningsmediet undersøges for at belyse Li's virkning i humant monocellulært modelsystem (AG, AM, sammen med læge E. Hansen og læge S. Lisbye, RH, hudafdelingen).

3.7 En række undersøgelser tyder på, at Li potenserer antidepressivas terapeutiske effekt. Vi undersøger aktiviteterne af AC's enkelte proteiner i lymfocytter fra depressive patienter i behandling med nortriptylin i kombination med Li eller placebo. Patienterne behandles på Frederiksberg Hospitals Psyk. Afd. Isolering af celler samt analytiske processer udføres på Farmakologisk Institut (AM, AG sammen med overlæge P. Arup, læge H. Jensen og læge K. Olesen, Frederiksberg Hospitals Psyk. Afd. D).

3.8 Psykofarmaka og bekæmpelsesmidler: Studier over funktionen af neurohormonreceptorer (f.eks. beta-adrenerge, muscarine og GABAerge) og adfærdsmæssige ændringer hos rotter efter behandling med psykofarmaka (lithium, rubidium, imipramin) og efter eksponering overfor bekæmpelsesmidler. Interaktion mellem psykofarmaka og bekæmpelsesmidler, samt bekæmpelsesmidler indbyrdes (JSS, AG, AM, sammen med dr.pharm. A. V. Christensen, Skt. Hans Hospital).

4. *Smertestillende farmaka*

Morfins virkningsmekanisme og kliniske farmakologi undersøges. Den aktive metabolit, morfin-6-glukuronid (M-6-G) har i dyreforsøg større analgetisk effekt end morfin og bidrager måske væsentligt til morfins kliniske effekt. Vi er igang med at undersøge morfins og M-6-G's binding til subpopulationer af opioidreceptorer og virkninger på adenylatcyklase i rottehjerne (CBC, AG, AM).

Desuden bestemmer vi steady-state koncentrationen af morfin og M-6-G i plasma hos postoperative

patienter, der får morfininfusion subkutan for at relatere koncentrationer til analgesi og respirationshæmning (CBC i samarbejde med Sten Andersen, KAS Gentofte). Endvidere undersøges morfins elimination hos præmature og mature nyfødte (CBC i samarbejde med Vibeke Feilberg, KAS Glostrup og Kåre Lunstrøm, RH).

5. Lægemiddelbivirkninger

Undersøgelser over lægemiddelbivirkninger i Danmark siden 1968, med henblik på analyse af forskellige lægemiddelbivirkningers forekomst vedr. forskellige præparater i relation til forbrug. Projektet er 3-årigt, og foreløbig er afsluttet en undersøgelse over bivirkninger af ulcusmedicin i relation til forbruget, overførsel til håndkøb 27. marts 1989 og ændringer i medicin-tilskudsreglerne (JSS og Morten Andersen, projektansat læge i samarbejde med Sundhedsstyrelsens lægemiddelaflædeling og Bivirkningsnævnet).

6. Klinisk farmakologi

Se professor E. Hvidberg, Rigshospitalets oversigt.

7. Toksikologi og miljømedicin

7.1 Kun de færreste af omgivelsernes kemiske substanser (xenobiotica), som ikke anvendes i energiomsætningen, er toksiske i sig selv, men kan omdannes enzymatisk i organismen til reaktive metabolitter. Hovedhypotesen i det løbende forskningsprogram er, at sygdomsfremkaldende cellulær beskadigelse kan henføres til en manglende balance mellem 1) den samlede mængde dannede reaktive metabolitter/frie radikaler og 2) kapaciteten af reparations/forsvarsmekanismerne.

Hovedvægten i det toksikologiske og miljømedicinske forskningsprogram er lagt på udforskning af reaktive metabolitters skadelige virkninger, herunder oxidativ DNA-skade, og regulationen af de vigtigste enzymsystemer for omdannelsen af xenobiotika til reaktive metabolitter. cytokrom P450 superfamilien, xantinoksidase og acetyltransferase. Regulationen af disse enzymsystemer er undersøgt *in vivo* og *in vitro*. Metabolismen af modelstoffet metronidazol er kortlagt i humane mikrosomer (samarbejde med University of Sheffield, England). Indflydelsen af eksperimentel galdevejsobstruktion og leveriskæmi på metabolismen af stoffet antipyrin er undersøgt i samarbejde med forskere fra Universitetshospitalet i Lund. Den toksikologiske mekanisme for paracetamol er undersøgt hos mennesker i samarbejde med National Center for Toxicological Research, U.S.A. Særlige genetiske forhold vedr. fremmedstoffet metabolismen er undersøgt hos patienter, der har udviklet halotan hepatitis (samarbejde med Leo Ranek, Med. Afd. A, Rigshospitalet og klinisk farmakologisk afd., Odense Universitet). I et EF-projekt er en ELISA metode til måling af urins indhold af 6-betahydroxycortisol samt et mål

for cytokrom P450IIIA3 aktiviteten blevet standardiseret. Metabolismen af diætætisk koffeins metabolisme bedømt fra én urinprøve anvendes som mål for cytokrom P450IA2, acetyltransferase og xantinoksidase. Det er fundet, at P450IA2 og xantinoksidase aktiviteten fordobles af 30 dages intensiv fysisk træning (samarbejde med Forsvarets Idrætshøjskole). Der er fundet en ca. 20 % øgning af P450IA2 aktiviteten efter indtagelse af broccoli. Tobaksrygning øgede P450IA2 med 50 %, mens erhvervsmæssig udsættelse for røg med indhold af polyaromatiske kulbrinter fra støbning af jern ingen effekt havde (samarbejde med Arbejdsmedicinsk Klinik, Vejle Sygehus). En metode til bestemmelse af urinudskillelse af hydroxyleret DNA-base (8-OH-deoxyguanine) som mål for oxidativ DNA-beskadigelse er operationel i *in vitro* systemer, og der arbejdes på at raffinere metoden til anvendelse på human urin.

Med det udviklede batteri af non-invasive metoder er det nu muligt at undersøge sammenhæng mellem dannelsen af reaktive metabolitter og DNA-beskadigelse, herunder relationen til miljømæssige og arbejdsmiljømæssige ekspositioner og udvikling af sygdomme. Der er kontakt med en række samarbejdspartnere mhp. sådanne studier. Da de udviklede metoder også kan anvendes eksperimentelt *in vivo* og *in vitro*, er der skabt mulighed for mere detaljeret at afklare mekanismerne gennem tilsvarende dyre- og *in vitro* forsøg (AFN, SL, HEP).

7.2 Organiske opløsningsmidlers toksiske effekter

Målet med forskningen er: 1) at finde biokemiske og morfologiske ændringer, der forklarer de symptomer, der ses efter eksposition med organiske opløsningsmidler. 2) at undersøge om alkoholindtagelse øger organiske opløsningsmidlers effekt på centralnervesystemet. 3) at undersøge om eksponering under graviditet med organiske opløsningsmidler påvirker fostrets hjerne varigt.

P.g.a. deres lipofile karakter optages opløsningsmidlerne let i nervesystemet og en lang række undersøgelser fastslår, at specielt nervecellemembranens funktion ændres. For at klarlægge en mulig sammenhæng mellem opløsningsmidler, der mistænkes for neurotoksicitet og påvirkning af nervecellemembranen, undersøges hyppigt anvendte opløsningsmidlers effekt på nervecellemembranens funktion bedømt ud fra ATPaseaktivitet, »membranfluidity« og calciums membrantransport.

Interaktionen opløsningsmiddel/alkohol undersøges ved samtidig eksposition af rotter med toluen og alkohol i op til 8 uger. Påvirkningen af nervecellen vurderes som ovenfor nævnt. Da alkohol synes at modvirke visse af toluens effekter, startes et projekt, hvor interaktionen alkohol/opløsningsmiddel generelt undersøges *in vitro* (SE, AR-J).

I samarbejde med cand.scient. U. Hass (AMI) un-

dersøges N-methylpyrrolidons (NMP) effekt på rottehjernen efter eksposition i fosterperioden. En mulig effekt bestemmes med samme parametre som ovenfor (SE, AR-J, UH). Nyfødte rotteunger eksponeres i deres første 28 dage med opløsningsmiddel (toluen). Umiddelbart derefter og efter yderligere 90 dages levetid uden eksposition undersøges rottehjernens morfologi (SE, AR-J i samarbejde med L. Slomianka, Århus Universitet).

8. Mediko-teknik

8.1 Undersøgelse af intravenøse anæstetika til fremkaldelse af analgesi-stadiet hos forsøgsdyr

Dyreforsøg foretages sædvanligvis enten på bedøvede eller vågne dyr. Begge metoder har ulemper, idet anæstetimidler påvirker kredsløb, respiration, hormonal status o.s.v. Ubedøvede forsøgsdyr er ofte påvirkede af stress, som ligeledes påvirker kredsløb, respiration, hormoner, etc. Med anæstetika i lav dosering kan man fremkalde et analgesistadie, hvor dyret er beroliget med nedsat smertefølelse, men ikke er bevidstløst. Formålet med undersøgelsen er at bestemme, hvilken dosering af intravenøse anæstetika, som vedligeholder analgesistadiet hos rotter med permanente intravenøse katetre. Det er endvidere undersøgt, hvilken indflydelse analgesistadiet har på nyrefunktionen (NH, SC, MS, JSP).

8.2 Måling af cufftrykvariationer hos patienter i intensiv behandling

Tidligere målinger har vist, at trykket i endotrachealtubers cuff kan ændre sig i løbet af minutter til timer. Et lavt cufftryk medfører risiko for aspiration, mens et for højt cufftryk medfører risiko for beskadigelse af luftvejsslimhinden som følge af nedsat gennemblødning. Den væsentligste årsag til trykændringerne er sandsynligvis ændringer i trachealmuskulaturens tonus og deraf følgende ændring i luftvejsslimhindearealet. I samarbejde med Intensiv Afdelingen, KAS Herlev, registreres cufftrykket ved langtidsobservation af intuberede patienter. Ved hjælp af speciel måleteknik kan trykændringerne omregnes til ændringer i luftvejsslimhindearealet (NK i samarbejde med dr. Lis Dragsted, dr. Maiken Jensen og overlæge Jesper Qvist, Anæstesiafd., KAS Herlev).

8.3 Undersøgelse af pædiatriske tracheostomikatetre

Tracheostomikatetre til børn har i nogle tilfælde vist sig at have uacceptabel høj strømningsmodstand for respirationsluften. Ved måling i laboratoriet er det lykkedes med anvendelse af et test-flow, som er relateret til kateterets anvendelse med hensyn til alder og vægt, at fastsætte en grænseværdi for den maksimale, klinisk acceptable strømningsmodstand. Testproceduren er blevet accepteret som en del af International Standard for Paediatric Tracheostomi Tubes (NL).

8.4 Lufrørsmodel til afprøvning af endotrachealkatetre
Der er udviklet en modeltrachea, som har elastiske egenskaber svarende til det normale lufrør. Formålet med modellen er at afprøve funktionen af de høj- og lavvolumencuffs, som anvendes i klinikken. Med højvolumencuffs kan man, i modsætning til lavvolumencuffs, kontrollere, at cuffens tryk på luftvejsslimhinden er korrekt. Endvidere kan højvolumencuffens tryk variere parallelt med luftvejstrykket, og kan derfor aflukke lufrøret for et højt indblæsningstryk under respirationsbehandling. Der er uenighed om, hvilket cuffvolumen der er nødvendigt for at opnå denne funktion, og dette vil kunne afklares med lufrørsmodellen (NL).

8.5 Udvikling af nyt endotrachealkateter

For at modvirke langtidsændringer i cufftrykket er det nødvendigt at anvende et luftreservoir, der kan udligne uønskede trykændringer. Der er udviklet et nyt endotrachealkateter med automatisk regulation af cufftrykket, idet ventilfunktionen sætter cuffen i forbindelse med et luftreservoir under udåndingsfasen, og aflukker denne forbindelse under respiratorens indblæsningsfase (NL).

8.6 CPAP behandling af søvnapnoe

Det har vist sig, at et kontinuerligt positivt luftvejstryk på omkring 10 cm vand ved indblæsning af luft via en næsemaske kan forhindre de perioder med respirationsstop under søvn, som ses ved søvnapnoe. Behandlingens bivirkninger i form af smerte p.g.a. udtørring, støj, etc. gør CPAP behandlingen uacceptabel for nogle af patienterne. Formålet med projektet er at udvikle et apparatur med færre bivirkninger (NL i samarbejde med overlæge Finn Vejøl Rasmussen, FAC, Hillerød).

Øvrige aktiviteter:

- A. Formand for Sundhedsstyrelsens Bivirkningsnævn (JS).
- B. Formand for Bekæmpelsesmiddelrådet under Miljøstyrelsen (JS).
- C. Medlem af Sundhedsstyrelsens Registreringsnævn (JS).
- D. Sekretær for Sundhedsstyrelsens Registreringsnævn (HEP).
- E. Medlem af EF's udvalg vedr. lægemiddelsikkerhed (JS).
- F. Medlem af EF's Videnskabelige Udvalg for Kosmetologi (JS).
- G. Formand for Dansk Standardiseringsråds udvalg S104 (NL).
- H. Redaktør af Pharmacology & Toxicology (JS).
- I. Editorial Board: Immunopharmacology: (SN). Lithium: (SC). Agents and Actions: (BD). Int. Arch. Allergy Appl. Immunol: (BD). Pharmacology and Toxicology: (BD).

J. Generalsekretær for 20. Nordiske Kongres for Fysiologi og Farmakologi (SC).

K. Organisationskomitéen for 20. Nordiske Kongres for Fysiologi og Farmakologi (HRP).

L. Medlem af:

Fakultetsrådets stipendieudvalg (SN). Arbejdsgruppen for miljø og arbejdsmedicin (HEP, SL). Fakultetsrådet og observatør ved FBU (HEP). Fagstudienævns 2 (NL, NG). Fakultetsstudienævnet (NG). Humanbiologisk udvalg (SE). Styringsgruppen for lærestalernes Fælles Miljøkursus (SE). Nordisk Lægemiddelnævns og WHO's arbejdsgruppe vedr. ATC/DDD (SL).

M. Gæsteforelæser ved:

XIth International Congress of Nephrology, Tokyo (SC). Rocha E. Silva Symposium, Sao Paulo (SN). International Symposium on Lithium, Monaco (AG). XVII C.I.N.P. Congress og Satelitsymposium, Kyoto, Japan (AG). American Association for Clinical Pharmacology Jan. 1990, San Diego, U.S.A. (HEP). National Center for Toxicological Research, Arkansas, U.S.A. (HEP). University of Little Rock, Arkansas, U.S.A. (HEP). VI Symposium on Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q, Rom, Italien (BD).

N. Vurdering af:

Licentiatafhandling (Hanne Bisgaard) Naturvid. Fakultet (HEP). Licentiatafhandling (Ulla Larsen) Farmaceutisk Højskole (BC). Disputats (F. Tønnesen), Lægevid. Fakultet (SN). Disputats (K. Winther), Lægevid. Fakultet (BD). Disputats (P. Hildebrandt), Lægevid. Fakultet (BD).

O. Stillingsbedømmelser:

Seniorforsker, Arbejds miljøinstituttet (HEP, JS). Afdelingsforstander, Statens Planteavlsvforsøg (JS). Lektorat Farmakologisk Institut (SN).

Stab:

VIP: Antal årsværk: 12.

Professorer: B. Diamant, J. S. Schou.

Lektorer: C. Broen Christensen, S. Christensen, S. Edelfors, A. Geisler, N. Grosman, S. Loft, N. Lomholt, S. Norn, H. Enghusen Poulsen, A. Ravn-Jensen. Seniorstipendiat: A. Mørk.

Kandidatstipendiat: P. Clementsen, A. Fisher-Nielsen, J. Søberg Petersen.

Fondslønnet stipendiat: K. Kristensen.

Gæsteforsker: K. Vistisen.

Videnskabelige studentermedarbejdere: M. Bak, B. Borg, T. Dein, P. Hollund, P. Ingeholm, A. Juhl-Nielsen, H. Lunau, L. B. Paulsen, M. Shalmi.

TAP: Antal årsværk: 13,03.

Sekretærer: M. Jacobsen, L. Juul.

Laboranter: P. Elsmann, K. Ebbesen*, H. Fenger-Eriksen*, A. Francker, D. Glendrup, A. Haumann*,

A. Jensen*, L. Kolster, M. Nielsen, E. Philipson, L. Reiff.

Fondslønnet laboranter: A. Afzali, L. Gertman.

Laborantelever: A. Jørgensen, P. Rosted, R. Sukanya.

Betjente: O. Madsen, S. Pedersen.

Finmekanikerelever: H. Jensen, J. Skov, L. Aaberg.

* delvist fondslønnet.

Ph.D. afhandling:

Afhandlingens opbevaringssted angivet i parentes efter titlen.

Mørk, Arne: Lithiums kroniske virkninger på adenylylat cyklase aktiviteter i hjernen. En undersøgelse af adenylylat cyklasens proteinkomponenter i rottens cerebrale cortex, hippocampus og corpus striatum (Det naturvidenskabelige Fakultet).

Publikationer:

Christensen, C.B., Bigler, D., Eriksen, J.: Morphine, morphine-6-glucuronide and morphine-3-glucuronide concentrations in plasma and cerebrospinal fluid during long-term high-dose intrathecal morphine administration. *Pain* 41, (1990), s. 15-18, 1990.

Christensen, S.: Furosemide effect during volume expansion: Evidence against lithium transport in the loop. *Kidney International* Vol. 37, Suppl. 28, (1990), s. 45-51, New York 1990.

-, Shalmi, M., Rasmusen, H., Amtorp, O.: Effect of chronic oral furosemide administration on the 24-hour cycle of Lithium clearance and electrolyte excretion in humans. *European Journal of Clinical Pharmacology* 38, (1990), s. 275-280, New York 1990.

-, Ottosen, P., Marcussen, N., Olsen, S.: Lithium-induced uraemia - an experimental model of chronic renal failure. *Lithium and the Kidney*, vol. 3 in *Lithium Therapy Monographs*, Ed: Christensen, S., s. 155-163, Basel 1990.

-, Shalmi, M., Rasmussen, S.N., Hansen, M.: Tetraethylammonium and p-Aminohippurateas Clearance Markers for Renal PlasmaFlow in the Rat during Saline and Glucose Infusion. *Renal Physiol Biochem* Nr. 13, s. 314-323, Basel, Switzerland 1990.

-, Shalmi, M., Petersen, J.S.: Stereospecificity of the effects of ozolinone on renal hemodynamics and on segmental tubular sodium reabsorption in conscious rats. *European Journal of Pharmacology* 180, s. 69-75, Amsterdam, Netherlands 1990.

-, Petersen, J.S., Shalmi, M., Thomsen, K.: Distal lithium reabsorption in the sodium-restricted rat is not dependent on the urinary sodium to lithium concentration ratio. *Clinical Science* 79, s. 109-112, Essex, UK 1990.

Diamant, B.: New insights into the mechanisms of histamine release from rat peritoneal mast cells. 1939-1989: Fifty years Progress in Allergy. A Tribute to

- Paul Kollos, Editor: B. H. Waksman, s. 142-172, Basel 1990.
- Karlsson, J.: Ubikinon - kolesterolets ukendte søster. Ugeskrift for Læger Nr. 152/45, s. 3365-3367, Danmark 1990.
 - Steiness, E., Sørensen, J.D., Jensen, M.K., Bech, O.M.: Effects of Long-Term Coenzyme q10 and Captopril Treatment on Survival and Functional Capacity in Rats with Experimentally Induced Heart Infarction. The Journal of Pharmacology and Experimental. Vol. 255, No. 1, s. 346-350, U. S. A. 1990.
 - Folkers, K., Karlsson, J.: Skeletal muscle characteristics of significance for metabolism in health and disease. Advances in Myochemistry, G. Benzi, s. 283-291, England 1989.
 - Karlsson, J., Folkers, K., Edlund, P.O., Lund, B.: Skeletal muscle and blood CoQ10 in health and disease. Highlights in Ubiquinone Research, Giorgio Lenaz, Ottavio Barnabei. Alfredo Rabbi Università of Bologna, Italien. Maurizio Battino, University of Ancona, s. 288-295, London, England 1990.
 - Bech, O.M., Kahr, O., Steiness, E.: Time course of functional deterioration after coronary artery ligation in rats. Cardiovascular Research 23, (1989), s. 649-654, USA 1989.
 - Østrogen eller kalcitonin som osteoporosprofylax? Läkartidningen Vol. 86, nr. 6 (1989), s. 417, Sverige 1989.
 - Edelfors, S., Ravn-Jensen, A.: The effects of Alcohols in Vitro on the Nervous Cell Membrane Measured by Changes in the (Ca²⁺/Mg²⁺) ATPase Activity and Fluidity of the Synaptosomal Membrane. Pharmacology & Toxicology 67, s. 56-60, 1990.
 - Ravn-Jensen, A., Slomianka, L., Danscher, G., Rungby, J.: The effect of low-level toluene exposure on the developing hippocampal region of the rat: Histological evidence and volumetric findings. Toxicology 62, s. 189-202, 1990.
 - Olsen, J., Sejrsen, P., Mortensen, P.E., Bülow, J.: Mucosal/submucosal blood flow in the small intestine in pigs determined by local washout of ¹³³Xe and microsphere techniques. Acta Physiol Scand. 139, s. 311-317, 1990.
 - Geisler, A., Mørk, A.: The interaction of lithium with magnesium dependent enzymes. Lithium and Cell Physiology, R. O. Bach, V. S. Gallicchio, s. 125-136, New York, USA 1990.
 - Grosman, N.: The Influence of Ether Lipid (AMG) on Histamine Release From Isolated Rat Mast Cells: Synergistic Interaction with TPA Indicates Protein Kinase C Activation. Immunopharmacology 20, s. 143-149, 1990.
 - Sphingosine inhibition and promotion of histamine release for isolated rat mast cells. Agents and Actions Vol. 31, s. 171-177, Basel 1990.
 - Ether lipid (AMG) exhibits both synergistic and inhibitory interactions with the ionophore A23187 in mast cell histamine release. Immunopharmacology 19, s. 113-119, 1990.
 - Nielsen, J.K.: Unusual effects of the ionophore A23187 at suboptimal concentrations in mast cell histamine release. Agents and Actions Vol. 30, s. 131-133, Basel 1990.
 - Nielsen, J.K.: Influence of TBM-8 and calmidazolium on phorbol ester promoted histamine release from isolated rat mast cells. Agents and Actions Vol. 30, s. 134-136, Basel 1990.
 - Hamberg, O., Ovesen, L., Dorfelt, A., Loft, S., Sonne, J.: The effect of dietary energy and protein deficiency on drug metabolism. European Journal of Clinical Pharmacology 38, s. 567-70, Berlin 1990.
 - Højsted, J.C., Bigler, D., Rask, H., Christensen, C.B., Ruback-Petersen, K.: Comparative bioavailability of a morphine suppository given rectally and in a colostomy. European Journal of Clinical Pharmacology 39, s. 49-50, 1990.
 - Loft, S.: Single dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxazepam during concomitant administration of propranolol and labeltalol. Br. J. Clin. Pharmacol. 29, s. 33-37, 1990.
 - The effect of dietary energy and protein deficiency on drug metabolism. Eur. J. Clin. Pharmacol 38, s. 567-570, 1990.
 - Glucuronidation of Oxazepam is not Spared in Patients with Hepatic Encephalopathy. Hepatology Vol. 11, nr. 6, s. 951-956, 1990.
 - Poulsen, H.E.: Prediction of Xenobiotic Metabolism by Non-Invasive Methods. Pharmacology & Toxicology 67, s. 101-108, 1990.
 - Metronidazole and Antipyrine as Probes for the Study of Foreign Compound Metabolism. Pharmacology & toxicology Vol. 66, Supplement VI, s. 1-31, DK 1990.
 - Poulsen, H.E.: Consumption, overdose and death from analgesics during a period of over-the-counter availability of paracetamol in Denmark. Journal of Internal Medicine 227, s. 423-428, 1990.
 - Poulsen, H.E.: Analgetikaforbrug, -overdosering og -dødsfald i Danmark 1979-1986. Ugeskrift for Læger 152/4, s. 250-252, DK 1990.
 - Poulsen, H.E.: Mechanism of paracetamol toxicity. The Lancet 335, s. 732, 1990.
 - Poulsen, H.E.: Metronidazole Elimination is Preserved in the Elderly. Human & Experimental Toxicology 9, s. 155-159, 1990.
 - Poulsen, H.E.: Metabolism of metronidazole and antipyrine in hepatocytes isolated from mouse and rat. Xenobiotica Vol. 20, nr. 2, s. 185-191, 1990.
 - Poulsen, H.E.: Metabolism of metronidazole and Antipyrine in hepatocytes isolated from mouse and rat. Xenobiotica vol. 20, s. 185-191, USA 1990.
 - Loft, S., Egsmose, C., Sonne, J., Poulsen, H.E., Døssing, M.: Metronidazole Elimination is preserved

- in the elderly. Human and experimental toxicology 9, s. 155-159, Houndmills, Basingstoke, U.K. 1990.
- , Poulsen, H.E.: Prediction of xenobiotic metabolism by non-invasive methods. *Pharmacology & Toxicology* 67, s. 1-31, København 1990.
- Marcussen, N., Ottosen, P., Christensen, S.: Ultrastructural quantitation of atubular and hypertrophic glomeruli in rats with lithium induced chronic nephropathy. *Virchows Archiv, A Pathol. Anat.* 417, s. 513-522, New York 1990.
- Mortensen, P., Olsen, J., Sejrsen, P., Bülow, J., Edelfors, S.: Mucosal/submucosal blood flow in the small intestine in pigs determined by local washout of ¹³³Xe and microsphere techniques. *Acta Physiol. Scand.* 139, s. 311-317, 1990.
- Munck, L.K., Christensen, C.B., Kampmann, J.P., Larsen, U., Brandebjerg, P.E., Pedersen, L.: Codeine in analgesic Doses Does not Depress Respiration in Patients With Severe Chronic Obstructive Lung Disease. *Pharmacology & Toxicology* 66, s. 335-340, 1990.
- Mørk, A., Klysner, R., Geisler, A.: Effects of treatment with a lithium-imipramine combination on components of adenylate cyclase in the cerebral cortex of the rat. *Neuropharmacology* Vol. 29 No. 3, s. 261-267, Oxford, England 1990.
- , Actions of lithium on second messenger Activity in the Brain. The adenylate cyclase and phosphoinositide systems. *Lithium* Vol 1 No. 3, s. 131-147, London, England 1990.
- , Geisler, A.: 5-Hydroxytryptamine receptor agonists influence calcium-stimulated adenylate cyclase activity in the cerebral cortex and hippocampus of the rat. *European Journal of Pharmacology* Vol. 175, s. 237-244, Amsterdam, Nederlandene 1990.
- Norn, S., Clementsen, P., Pedersen, M., Permin, H., Espersen, F.: Influenza A virus potentiates bacteria-induced histamine release. *Allergy* 45, s. 464-470, 1990.
- , Clementsen, P., Pedersen, M., Permin, H., Jarløv, J.O.: Virus enhances IgE. and non-IgE-dependent histamine release induced by bacteria and other stimulators. *Agents and Actions* Vol. 30, s. 61-63, 1990.
- , Clementsen, P., Kilian, M., Milman, N., Bæk, L., Fomsgaard, A.: Endotoxin from *Haemophilus influenzae* enhances IgE-mediated and non-immunological histamine release. *Allergy* 45, s. 10-17, 1990.
- , Clementsen, P., Fomsgaard, A., Kilian, M.: *Haemophilus influenzae* potentiates basophil histamine release possibly by its endotoxins. *Agents and Actions* Vol. 30, s. 57-60, 1990.
- , Clementsen, P., Kristensen, K.S., Hannoun, C., Jarløv, J.O.: Carbohydrates inhibit the potentiating effect of bacteria, endotoxin and virus on basophil histamine release. *Agents and Actions* Vol. 30, s. 53-56, 1990.
- , Clementsen, P., Kristensen, K.S., Hannoun, C.: Influenza A virus enhances basophil histamine release and the enhancement is abolished by carbohydrates. *Allergy* 45, s. 471-476, 1990.
- , Clementsen, P., Kristensen, K.S., Bach-Mortensen, N., Permin, H., Koch, C.: Bacteria and endotoxin enhance basophil histamine release and potentiation is abolished by carbohydrates. *Allergy* 45, s. 402-408, 1990.
- , Pedersen, M., Permin, H., Bendtzen, K.: Cytokine-induced release of histamine from basophil leukocytes from AIDS patients. *Agents and Actions* 30, s. 294-296, 1990.
- Ott, P., Dalhoff, K., Hansen, P., Poulsen, H.: Consumption, overdose and death from analgesics during a period of over-the-counter availability of paracetamol in Denmark. *J Intern Med* 227, s. 423-8, Northampton 1990.
- Ott, P., Dalhoff, K., Hansen, P.B., Loft, S., Poulsen, H.E.: Analgetika forbrug, -overdosering og -dødsfald i Danmark 1979-1986. *Ugeskrift for Læger* 152, s. 250-252, København 1990.
- , Dalhoff, K., Hansen, P.B., Loft, S., Poulsen, H.E.: Consumption, overdose and death from analgesics during a period of over-the-counter availability of paracetamol in Denmark. *Journal of internal medicine* 227, s. 423-428, Stockholm 1990.
- Ottosen, P., Jacobsen, N., Christensen, S.: Morphological and enzyme histochemical changes by lithium in laboratory animals. Lithium and the Kidney, vol. 3 in *Lithium Therapy Monographs*, Ed: Christensen, S., s. 82-94, Basel 1990.
- Schou, S.J.: Mechanistic Studies in Man, Laboratory Animals, In Vitro Systems. *Fd Chem. Toxic.* Vol. 28, nr. 11, s. 767-770, England 1990.
- , Letter from the Editor. *Pharmacology & Toxicology* 66, s. 1-3, 1990.
- , Letter from the Editor: Toxicology relevant to man in his environment. Publication of EEC Notes for Guidance. *Pharmacology & Toxicology* 67, s. 191 og 271, 1990.
- Sonne, J., Døssing, M., Loft, S.: Single dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxazepam during concomitant administration of propranolol and labetalol. *Br. J. clin. Pharmacol.* 29, s. 33-37, England 1990.
- , Dragsted, J., Loft, S.: Influence of a very low Calorie Diet on the Clearance of Oxazepam and Antipyrine in Man. *European Journal of Clinical Pharmacology* 36, s. 407-409, Tyskland 1989.
- , Andreasen, P.B., Loft, S., Døssing, M., Andreasen, F.: Clucurorvidation of oxazepam is not spared in patients with alcoholic cirrhosis and hepatic encephalopathy. *Hepatology* 6, s. 951-956, St. Louis 1990.
- , Dragsted, J., Loft, S., Døssing, M., Andreasen, F.: Influence of a very low calorie diet on the clearance

of oxazepam and antipyrine in man. *European journal of clinical pharmacology* 36, s. 407-409, Berlin 1989.

-, Døssing, M., Loft, S., Volmer-Larsen, A., Victor, M.A., Hamberg, O., Thyssen, H.: Single dose

pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxazepam during concomitant administration of propranolol and labetalol. *British Journal of Clinical Pharmacology* 29, s. 33-37, Oxford 1990.

Svend Norm

pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxazepam during concomitant administration of propranolol and labetalol. *British Journal of Clinical Pharmacology* 29, s. 33-37, Oxford 1990.

Svend Norm

pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxazepam during concomitant administration of propranolol and labetalol. *British Journal of Clinical Pharmacology* 29, s. 33-37, Oxford 1990.

Svend Norm

Mikrobiologi

Institut for medicinsk Mikrobiologi

Historie:

Om instituttets historie henvises til årbøgerne 1984 og 1986 samt til 500-års jubilæumsskriftet »Københavns Universitet 1479-1979«, vol VII: 335-44.

Instituttet har i 1990 fået besat et professorat i medicinsk virologi og et lektorat i infektionsimmunologi. Et forskningsadjunktur i medicinsk virologi er under besættelse.

Efter mere end 80 år i de smukke omgivelser på Juliane Maries Vej har instituttet i 1990 påbegyndt sin overflytning til nyere og mere tidssvarende lokaler på Panum Institutet, idet den virologiske og den parasitologiske afdeling blev overflyttet i maj. Den samlede overflytningsperiode forventes at vare tre år, og instituttet vil i denne periode være fordelt over tre lokaliteter. Overflytning af substratafdeling samt opretningsafdeling forventes at ske ultimo 1991. I 1991 forventes instituttets nye øvelseslokaler at være færdige, således at studenterundervisningen fra og med forårssemesteret 1992 vil finde sted på Panum.

Forskningsvirksomhed:

Medicinsk mikrobiologi omfatter læren om de sygdomsfremkaldende mikroorganismer og organismens naturlige og erhvervede forsvar, herunder de infektiøse processers molekylærbiologi. Fagområdet omfatter følgende hoveddiscipliner: bakteriologi, virologi, parasitologi, mykologi og infektionsimmunologi, herunder immunpatologi, blodtypeserologi, transplantations- og tumorimmunologi.

Den medicinske mikrobiologi omfatter endvidere forebyggelse, kontrol og bekæmpelse af infektionssygdomme, herunder antibiotikabehandling og vaccination samt behandling af immunologisk betingede sygdomme.

Instituttets forskningsaktivitet har som sædvanligt været koncentreret om de ovennævnte discipliner, med hovedvægt på følgende klinisk orienterede og teoretisk basalvidenskabelige problemstillinger.

Bakteriologi:

Common antigen's association med LPS fra *P. aeruginosa* undersøges af N. Høiby, Geoffrey Shand og Anders Fomsgaard. Polyagglutinable *P. aeruginosa* stammer søges typebestemt ved hjælp af genomic fingerprinting (N. Høiby i samarbejde med Bente Ojenevi).

Antistofsvær og beskyttelse mod kronisk *P. aeruginosa* infektion i lungerne hos rotter undersøges ved

forskellige parenterale og orale immuniseringsforsøg (N. Høiby i samarbejde med Svend Stenvang Pedersen og Helle Krogh Johansen).

Forekomst af immunkomplekser og identificering af antigen- og antistofkomponenterne i disse undersøges i sputum og serum fra cystisk fibrose patienter (N. Høiby i samarbejde med Gitte Kronborg og Geoffrey Shand).

P. aeruginosa undersøges i fritsvømmende planktonisk og biofilm form. De to forskellige vækstformers interaktion med beta-laktamantibiotika og neutrofile granulocytter undersøges nærmere for at finde de resistensmekanismer, som bakterier i biofilm kan benytte sig af (N. Høiby i samarbejde med Birgit Giwercman, Elisabeth T. Jensen og Arsalan Kharazmi, Statens Seruminstitut).

Karakterisering af bakterielle antigener med henblik på diagnostik og patogenese. Et kromosomalt RNA probe-hybridiserings mønster for *Flavobacterium meningosepticum* sammenlignes med kendte DNA-DNA homologimønstre. Klassifikation/typning af *Legionella* bakterier foretages med en Polymerase Chain Reaction (PCR). Disse metoder danner ligeledes grundlag for påvisning og klassifikation af mundtrepioner, ligesom disse fosfataser undersøges. En række almindeligt forekommende mikroorganismer undersøges for krydsreaktivitet med værtsorganismens egne komponenter med henblik på ætiologien til autoimmune sygdomme (Hanne Colding i samarbejde med Jette Bangsborg, Peter Hindersson, Niels Erik Fiehn, Bente Langvad Hansen, Brita Bruhn og Niels Høiby).

Undersøgelse af et 30 kilodalton (kDa) protein fra *Legionella micdadei*, det såkaldte macrophage infectivity potentiator (Mip) protein:

Undersøgelse af cis-trans-isomerase aktivitet i vort rekombinante *L. micdadei* Mip protein.

Specifik deletering af regioner i Mip genet relateret til proteinets enzymatiske aktivitet. Resulterende *E. coli* rekombinanter undersøges i fagocytose/baktericid assay med humane makrofager.

Konstruktion af *L. micdadei* stamme med specifik mutation i Mip genet, undersøgelse af denne i diverse cellulære assays (Jette Bangsborg i samarbejde med Peter Hindersson, Barry Wright, Texas A & M University, og Nicholas Cianciotto, Northwestern University, Chicago).

Udvikling af forbedrede metoder til påvisning og identificering af *Legionella*-isolater v.h.j.a. restriktionsfragmentanalyser og Southern blots. Polymerase chain reaction på vand-/patientprøver. Anvendelse af monoklonale antistoffer og ELISA teknik til antistof- og antigenpåvisning (Jette Bangsborg i samarbejde med Inge Clemmensen og Geoffrey Shand, DAKO-PATTS A/S, Jørgen Skov Jensen, Mycoplasma laboratoriet, Statens Seruminstitut, samt Peter Hindersson, Hanne Colding og Niels Høiby).

*Virologi:**Klinisk virologisk afdeling:*

Udvikling af følsomme diagnostiske metoder til påvisning af den humane parvovirus B19-infektion:

Metoder til påvisning af B19-DNA i kliniske prøver ved hjælp af polymerase-kædereaktioner (PCR) og den såkaldte »Nested-PCR« er udviklet, hvor reaktionsprodukterne kontrolleres ved hjælp af såkaldte »internal probes« mærket med nonradioaktive stoffer, fx Digoxigenin (Allan Hornsleth, Yun Zhi-Bing).

Forekomst af B19-infektioner blandt immunsupprimerede patienter og patienter med kronisk anæmi (Allan Hornsleth og Yun Zhi-Bing i samarbejde med Marianne Gundestrup og Niels Jacobsen).

Følsomme metoder til påvisning af Respiratorisk Syncytial virus (RSV) samt Influenza virus er udviklet og publiceret. Reaktivitet af RSV-polypeptider med IgG-subklasseantistoffer er undersøgt i detaljer og publiceret (Allan Hornsleth, Marek Jankowski).

Biokemisk virologisk afdeling:

Analyse af human papillomavirus (HPV) og disses relation til udvikling af cervix cancer: HPV type 16 og 18's betydning for udvikling af cervix cancer søges belyst via en karakterisering af de virale genprodukter. Der fremstilles monoklonale antistoffer rettet mod en række virale proteiner, og et samspil mellem cellulære og virale proteiner søges undersøgt i forbindelse med viral transformation af vævskultur celler (Bodil Norrild, Christina Svendsen, Bolette Hellung Lauridsen, Karsten Pedersen i samarbejde med Klaus Kock, SSI, og Arne Holm, Landbohøjskolen).

Fortsat klinisk epidemiologisk forskning til belysning af HPV's betydning for udvikling af cancer i vulva, vagina og cervix. To store studier gennemført i samarbejde med danske hospitaler er afsluttet. Et større retrospektivt studium af prævalensen af HPV i forskellige etniske grupper er igangsat i samarbejde med kolleger i USA. Et dansk multicenter studium af HPV typer involveret i kronisk vulvitis er påbegyndt (Anne Sebbelov, Christina Svendsen, Bodil Norrild).

Immunhistokemisk og elektronmikroskopisk analyse af Herpes simplex virus type 1 (HSV-1) morfogenese. HSV-1 livscyklus og værtscellens reaktion herpå belyses gennem immunoguld elektronmikroskopi ved analyse af HSV-1 glykoproteiners intracellulære transport i HSV-1 inficerede cellekulturer (Bodil Norrild og Helle Jensen i samarbejde med Gary H. Cohen's forskningsgruppe, University of Pennsylvania).

Isolation og karakterisering af receptor (R) for Mæslingevirus (MV), samt bestemmelse af de biologisk aktive steder på MV-overfladeproteinet (H), der binder til R ved infektion. De biologisk aktive steder på H er R-bindingsområdet, der har interesse i R-bindingsstudier og de antistofbindende områder, der har interesse i relation til beskyttelsen efter en MV vacci-

nation. Der fremstilles syntetiske peptider, repræsenterende H, som binder til R. Disse og MV-overfladeproteinerne indbygges med et glykosid Quil A i et kompleks (ISCOM), der benyttes ved immunisering af dyr. Antistofferne benyttes til at karakterisere H og til at lokalisere og isolere R (Ib Rode Pedersen i samarbejde med M. Blixencrone-Møller, Kristian Dalsgård, P. Heegård, T. Bøg-Hansen).

*Immunologi:**Infektionsimmunologi og immunpatologi*

Samspillet mellem virus og den inficerede vært. Dette projekts formål er at belyse funktionen og regulationen af de immunologiske mekanismer, der initieres ved virusinfektioner – specielt med henblik på T celle funktioner. Samspillet fører i heldigste tilfælde til en infektion uden væsentlige kliniske symptomer, som efterlader organismen med solid og varig immunitet. I den modsatte ende af spektret optræder massiv, virusbetinget vævsskade, og i atter andre tilfælde (AIDS) giver infektionen anledning til immunsuppression, eller immunsvækkelse i sig selv forårsager patologiske forandringer hos værten.

I mus er det lykkedes os at finde gener (såvel indenfor som udenfor det vigtigste vævstypenantigenkompleks: MHC), der øver indflydelse på udfaldet af infektionen. Disse gener har en klar betydning for veldefinerede T celle funktioner, hvis styrke er direkte korreleret til organismens evne til at eliminere virus. Antallet af gener, deres arvegang, lokalisation og funktion søges afklaret. Endvidere undersøges (som andre delprojekter) de opløselige mediatorer (interleukiner, interferoner m.v.), der indgår i initiering og regulering af det immunologiske svar. Endelig studeres den patogene effekt af T celle funktioner, der er effektive ved virus-inducerede, immunbetingede vævsskader i centralnervesystemet (Ole Marker og Allan Randrup Thomsen i samarbejde med Niels Henrik Diemer, Irene Hedelund Andersen, Anders Neunschwander og Jan Pravsgaard Christensen).

Autoimmunitet

Der er foretaget undersøgelser af en række almindeligt forekommende mikroorganismer for krydsreaktivitet med visse af værtsorganismens egne komponenter. En sådan krydsreaktivitet kunne være det indledende trin i udvikling af autoimmunitet og autoimmun sygdom. Selvom det specifikke immunrespons ved flere af disse sygdomme er kendt, f.eks. myastenia gravis, er ætiologien fortsat ukendt. En særlig interesse har dissemineret sclerose, hvor den immunpatologiske proces forløber i centralnervesystemet, tilsyneladende uden direkte årsagssammenhæng med specifikke mikroorganismer (Bente Langvad Hansen i samarbejde med bl.a. Niels Høiby, Hanne Colding, Jette Bangsborg og Georg Nørgaard Hansen).

Allergi

4 marsvinestammer, selektivt indavlede i ca. 30 generationer for højt henholdsvis lavt astmatisk niveau, er videreført i 1990. De seneste forsøg har afsløret, at også dynamikken i de cellemedierede reaktioner er væsentligt forskellige i de 4 stammer. Disse dyr er specielt egnede til udforskningen af allergiske og parasitære lidelser.

Ovennævnte marsvinestammer har i 1990 været anvendt i en række projekter, som videreføres uden for instituttet efter lektor Lise Lundbergs fratræden med udgangen af februar 1991.

Avlen af de 4 marsvinestammer er under etablering i »Dyrlæge Møllegaard Hansens Avlslaboratorier«.

Interferonlaboratoriet:

Studier af interferon (IFN) systemet hos mennesket: Reguleringen af IFN-systemet hos mennesket sker dels via autoantistoffer, dels via andre mekanismer. Flere patient-grupper har vist tegn på abnorm autoantistofaktivitet mod IFN. Andre patientgrupper ændrer IFN-alfa til syrelabil IFN. Biologiske IFN-målinger, som foretages via måling af cellulær dehydrogenase (MTT-metode), sammenholdes med målinger af biotinylerede r-IFN-probes, ELISA teknik (Kurt Berg).

*Parasitologi**Malaria og leishmaniasis*

Der er igangsat studier til belysning af, hvorledes malaria og leishmania parasitterne påvirker det menneskelige immunsystem. Det langsigtede mål med undersøgelserne er at udvikle vacciner og nye lægemidler mod malaria og leishmaniasis. Parasitantigener oprenses ved hjælp af kromatografi og elektroforese, og derpå karakteriseres antigenernes evne til at stimulere monocytter, T-celler og B-celler fra personer, der er immune efter overstået malaria eller leishmaniasis. Til forsøgene anvendes blodprøver fra afrikanere (Thor Theander i samarbejde med Rigshospitalet, University of Khartoum, Sudan, Kenya Medical Research Institute, Nairobi, Kenya, samt institutioner i Australien, Skotland og USA).

Pneumocystis carinii

Fortsatte forsøg på at dyrke *Pneumocystis carinii* in vitro (O. P. Settnes).

Patologiske og biokemiske undersøgelser af *Pneumocystis carinii*-inficerede lunger (O. P. Settnes i samarbejde med J. Genner, Frederiksberg Hospital).

Fortsat undersøgelse af dyr fra Zoologisk Have for forekomst af *Pneumocystis carinii* i lungerne (Settnes i samarbejde med E. Eriksen, Zoologisk Have).

Undersøgelse for *Pneumocystis carinii* i underernærede børn i Ghana (O. P. Settnes i samarbejde med S.

Aeyettey og K. Kesse, University of Ghana Medical School, Accra, Ghana).

Arbejde inden for kollegiale organer:

Bente Langvad Hansen varetager instituttets undervisningsadministration og er medlem af Fagstudienævnet II.

Ole Marker er medlem af fakultetsrådet og formand for fakultetets forskningsudvalg.

Bodil Norrild er medlem af Kræftens Bekæmpelses forskningsråd og Statens naturvidenskabelige Forskningsråd.

Osv. P. Settnes er fortsat institutbestyrer, samt medlem af Fbu's internationale udvalg.

Gæster og rejser:

Gæsteforskere i parasitologisk afdeling: Cand.med. Ching Ming, Nanning, Kina, fra januar til december, og cand.scient. Yousif Abu-zeid, Khartoum, Sudan, fra maj til december.

Jette Bangsborg har med poster og foredrag deltaget i The 90th Annual Meeting of the American Society for Microbiology, Anaheim, Calif., USA, og med poster i The 7th Annual Meeting of the Scandinavian Society for Antimicrobial Chemotherapy, Oslo, Norge.

Kurt Berg har i november deltaget i workshops om interferon/anti-interferon ved The International Interferon Congress i San Francisco.

Bodil Norrild har været gæsteforsker ved The Ludwig Institute for Cancer Research, London, fra 1. februar til 31. december og gæsteforelæser i Glasgow 9. november.

O. P. Settnes har i november besøgt University of Ghana Medical School, Accra, Ghana.

Thor Theander har i februar/marts opholdt sig ved Kenya Medical Research Institute, Nairobi, og University of Khartoum. Marts/april forskningsrejse til Brigham Young University, Utah, USA. April inviteret til at forelægge forskningsresultater ved »Fogarty/WHO International Conference on Cellular Mechanisms in Malaria Immunity«, Washington USA. August deltagelse i 7th International Congress of Parasitology, Paris.

November inviteret foredragsholder »7th Annual Meeting of the Scandinavian Society for Antimicrobial Chemotherapy«, Oslo, Norge.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 14,5.

Professorer: Allan Hornsleth, Niels Høiby.

Lektorer: Kurt Berg, Søren Buus, Hanne Colding, Bente Langvad Hansen, Lise Lundberg, Ole Marker, Ib Rode Pedersen, O. P. Settnes.

Adjunkter: Jette Bangsborg, Thor Theander, Allan Randrup Thomsen.

Orlov: Bodil Norrild.

Licentiatstuderende: Anne Marina Sebbelov, Lars Hviid, Michael Kemp.

Kandidatstipendiat: Anne Lund Sørensen.

Seniorstipendiat: Peter Hindersson.

TAP: Antal årsværk: 18,75.

K. H. Andersen, G. T. Andersen, I. Emborg, C. Hansen, H. Heiligstadt, B. Hershøj, I.-L. Hjorth, B. Hoff-Jensen, I. M. Hüffeldt, G. Jønson, B. Larsen, P.-E. Larsen, G. Metzsch, J. Møller, M. L. Nielsen, G. E. Rasmussen, B. H. Simonsen, B. Sneskov, K. Thommesen, B. Vangedal, B. Winkel.

Orlov: C. Bertelsen, D. Petersen.

Fondslønnede: M. P. Andersen, L. Bæhr, B. P. Christensen, L. M. Christensen, H. Fjordvang, L. S. Michelsen, G. Thermanen.

Specialer:

Petersen, D.: Anvendelighed af IMM/S,740-marsvin som model ved studiet af fødemiddelallergi.

Søndergaard, J.: Marsvin som model til studier af fødemiddelallergi. Antistofproduktion og anafylaktiske reaktioner i high-responder-stamme (IMM/S,740) og low-responder-stamme (IMM/S,201) marsvin oralt sensibiliseret med soyaprotein via foderet.

Publikationer:

Bangsbo, J., Collins, M.T., Høiby, N., Hindersson, P.: The cloning and expression of Legionella micdadei common antigen in E. coli. APMIS 97, s. 14-22, København 1989.

Berg, K., Hansen, M.B., Nielsen, S.E.: A sensitive bioassay for precise quantification of interferon activity as measured via the mitochondrial dehydrogenase function in cells (MTT-method). A.M.P.I.S. 98, s. 156-162, London 1990.

Bille-Hansen, B., Jorsal, S.E., Henriksen, S.A., Settles, O.P.: Pneumocystis carinii pneumonia in Danish piglets. The Veterinary Record Vol 127 October 20 1990, s. 407-408, 1990.

Carlsen, K., Hornsleth, A.: Den 5. Børnesygdom, Erythema Infectiosum. Ugeskr. Læger 152, s. 1383-1384, København 1990.

Colding, H.: Bacterial Vaginosis. Gynecology: Clinical Update 1, s. 1-8, USA 1990.

Eriksen, N.H.R., Espersen, F., Laursen, L., Skinhøj, P., Høiby, N., Lind, I.: A nosocomial spread of group C meningococcal diseases. Brit.Med.J. 298, s. 568-569, England 1989.

Fomsgård, A., Dinesen, B., Shand, G.H., Pressler, T., Høiby, N.: Anti-lipopolysaccharide antibodies and differential diagnosis of chronic Pseudomonas aeruginosa lung infection in cystic fibrosis. J. Clin.Microbiol. 27, s. 1222-1229, 1989.

Friis, B., Eiken, M., Hornsleth, A.: Chest X-ray appe-

arances in Pneumonia and Bronchiolitis. Acta Pæd.Scand. 79, s. 219-225, Stockholm 1990.

Hansen, B.L., Hegedüs, L., Hansen, G.N., Hagen, C., Hansen, J.M., Høier-Madsen, M.: Pituitary-cell autoantibody diversity in sera from patients with untreated Graves' disease. Autoimmunity 5, s. 49-57, England 1990.

Hansen, G.N., Hansen, B.L., Jørgensen, P.N., Scharer, B.: Immunocytochemical localization and immunochemical characterization of an insulin-related peptide in the insect Leucophaea maderae. Cell Tissue Res. 259, s. 265-273, 1990.

Hansen, M.B., Ross, C., Berg, K.: A sensitive antiviral neutralisation bioassay for measuring antibodies to interferon. J.Immunological Methods 127, s. 241-248, London 1990.

-, Nielsen, S.E., Berg, K.: Re-examination and further development of a precise and rapid method for measuring cell growth/cell kill. Journal of Immunological Methods 119, s. 203-210, London 1989.

Hornsleth, A.: A rapid test for detection of Respiratory Syncytial Virus in Nasopharyngeal Secretion. Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis. 9, s. 356-58, München 1990.

-, Carlsen, K.: Parvovirus B19 infektioner. Ugeskr. Læger 152 (19), s. 1354-57, København 1990.

-, Hantavirusinfektioner. Ugeskr. Læger 152, s. 2902-2903, København 1990.

Høiby, N., Bruun, B.: Brugervejledning 1989. Statens Seruminstitut. København 1989, PP.51 s.

-, Antibiotikabehandling af øvre luftvejsinfektioner hos børn. Teori og Terapi I, s. 14-17, København 1989.

-, Ciprofloxacin in urinary tract infections. Scand. J. Infect. Dis. Supplement 80, s. 54-57, Sverige 1989.

-, Pedersen, S.S.: Cross-infection with Pseudomonas aeruginosa in Danish cystic fibrosis patients. Antibiot.Chemother. 42, s. 124-129, 1989.

-, Pedersen, S.S.: Nyt håb for patienter med cystisk fibrose. Forskning og Samfund 15, s. 3-5, København 1989.

-, Pedersen, S.S.: Estimated risk of cross-infection with Pseudomonas aeruginosa. Acta Paediat. Scand. 78, s. 395-404, Stockholm 1989.

-, Bruun, B.: Crossed immunoelectrophoretic analysis of Flavobacterium Meningoseptium DNA hybridization groups I and II. APMIS 97, s. 591-594, København 1989.

Jankowski, M., Hornsleth, A.: IgA-subclass-specific antibody-reactivity to Respiratory Syncytial Virus Polypeptides investigated by Western Blot. Res.Virol. 141, s. 343-353, Paris 1990.

Jensen, T., Pedersen, S.S., Høiby, N., Koch, C., Flensburg, E.W.: Use of Antibiotics in cystic fibrosis. The Danish approach. Antibiot-Chemother. 42, s. 237-246, U.S.A. 1989.

Jorsal, S.E., Bille-Hansen, V., Henriksen, S.A., Sett-

- nes, O.P.: Pneumocystis carinii pneumonia in Danish Pig Herds. Proceedings International Pig Veterinary Society 11th Congress July 1-5, 1990, s. Lausanne, Schweiz 1990.
- Kharazmi, A., Bibi, Z., Nielsen, H., Høiby, N., Döring, G.: Effect of Pseudomonas aeruginosa thamnolipid on human neutrophil and monocyte function. APMIS 97, s. 1068-72, København 1989.
- Kronborg, G., Fomsgård, A., Shand, G.H., Høiby, N.: Determination of the components of immune-complexes made in vitro by antigens of Pseudomonas aeruginosa. J. Immunol Method 122, s. 51-57, 1989.
- Lam, M.Y.C., McGroarty, E.J., Kropinski, A.M., MacDonald, L.A., Pedersen, S.S., Høiby, N., Lam, J.S.: Occurrence of a common lipopolysaccharide antigen in standard and clinical strains of Pseudomonas aeruginosa. J. Clin. Microbiol. 27, s. 962-967, 1989.
- Ojienyi, B., Lam, J.S., Høiby, N., Rosdahl, V.T.: A comparison of the efficiency in serotyping of Pseudomonas aeruginosa cystic fibrosis patients using monoclonal and polyclonal antibodies. APMIS 97, s. 631-636, København 1989.
- Pedersen, S.S., Høiby, N., Shand, G.H., Pressler, T.: Antibody response to Pseudomonas aeruginosa antigens in cystic fibrosis. Antibiot. Chemother. 42, s. 130-153, U.S.A. 1989.
- , Espersen, F., Høiby, N., Shand, G.H.: Purification, characterization and immunological cross-reactivity of alginate produced by mucoid Pseudomonas aeruginosa from patients with cystic fibrosis. J. Clin. Microbiol. 27, s. 691-699, 1989.
- , Shand, G.H., Hansen, G.N., Hansen, B.L.: Induction of experimental chronic Pseudomonas aeruginosa lung infection with P. aeruginosa entrapped in alginate microsphaeres. APMIS (Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica) 98, s. 203-211, København 1990.
- Ross, C., Hansen, M.B., Schyberg, T., Berg, K.: Autoantibodies versus the human interferon system. Scand.J.Immunology 30 (no.5), s. 647-648, København 1989.
- Settnes, O.P., Henriksen, S.Å.: Pneumocystis Carinii in large domestic animals i Denmark. A preliminary report. Acta Veterinaria Scandinavica 30, s. 437-440, København 1989.
- Shand, G.H., Pedersen, S.S., Lam, K., Høiby, N.: Iron-regulated outer membrane proteins and virulence in Pseudomonas aeruginosa. Antibiot. Chemother. 42, s. 15-26, U.S.A. 1989.

Osv. P. Settnes

Almen medicin og social medicin

Institut for almen Medicin

Historie:

Institut for almen Medicin er af størrelse stadig et beskeden institut, men det er i en opprioriteringsfase i forbindelse med den nye studieordning, hvor almen medicin bliver obligatorisk eksamensfag. Institutets forskning kan godt forsynes med hovedoverskriften »Kvalitetsvurdering af arbejdet i almen praksis« (svangre- og børneprofylakse, patientlægeforholdet, etik, ældre og gamle i eget hjem m.v.). Institutet deltager bredt i danske, nordiske og internationale aktiviteter, herunder med de øvrige almenmedicinske institutter i Danmark, instituttet i Lund, nordiske kongresser for almen medicin, andet internationalt arbejde, ikke mindst i EF's forsknings- og udviklingsprogram. Inden for instituttets rammer er der et frugtbart samarbejde med Den centrale forskningsenhed for almen Praksis og Videreuddannelsen i almen Medicin.

Forskningsvirksomhed:

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. Den praktiserende læge har også vigtige funktioner i forhold til sundhedsvæsenet og tildeling af sociale ydelser.

Forskningsområdet kommer derfor naturligt til at omhandle:

1. Sundhedstjenesteforskning.
2. Helbredsphenomener.
3. Læge- patientrelationer.
4. Forebyggelse og tidlig intervention.
5. Andet.

1. Sundhedstjenesteforskning:

Anvendelsesmuligheder af forløbsundersøgelser i almen praksis – en kritisk analyse

Ud fra data fra 3 måneders individuelle kontaktførelser belyses 3 delprojekter. 1) Markovkædemodellers anvendelighed, 2) Klassificering af helbredsproblemer i 10 hovedkategorier med ensartet kontaktførelse, 3) Udvikling og afprøvning af et EDB-baseret registreringssystem af kontaktførelser med henblik på nye forskningsprojekter (Hanne Hollnagel, Institut for almen Medicin, Central forskningsenhed for almen Praksis i samarbejde med Statistisk Forskningsenhed).

Befolkningsundersøgelserne i Glostrup af 1936-populationen

En løbende klinisk epidemiologisk helbredsundersøgelse af en total population på 1196 personer født i 1936. Er helbredsundersøgt ved alderen 40, 45 og 51 år. Følges nu via registre over hospitalsindlæggelser og død (Hanne Hollnagel, Institut for almen Medicin).

Europæisk undersøgelse af henvisninger fra den primære lægelige sektor

Projektet er den danske del af et fælles EF-projekt. 2 % af landenes alment praktiserende læger har registreret 30 konsekutive henvisninger til speciallæge eller hospital, samt ventetid på tilbagemelding. Formålet med hovedprojektet er at sammenligne grupper af alment praktiserende læger med høj eller lav henvisningshyppighed, at vurdere forsinkelsesmønstre, samt at give tilbagemelding til de henvisende læger. Dataindsamlingen er afsluttet, og en foreløbig resultatopgørelse er foretaget. Under udarbejdelse er en publikation, som dels kan være en tilbagemelding til COMAC/HSR, dels egnet til offentliggørelse. Herudover er individuelle sammenlignelige publikationer planlagt (Jørgen Kelstrup fra Danmark).

Patientforløb i almen praksis

Prospektiv undersøgelse af aktiviteten i almen praksis i relation til patienters henvendelser. Undersøgelsen markerer en overgang fra tværnsnitsundersøgelser af lægeaktiviteten ved isolerede patientkontakter til forløbsundersøgelse i af aktiviteten i relation til helbredsproblemer. Undersøgelsen vil bygge på EDB-registrering ved hjælp af ICPC-klassifikationen, der er oversat til dansk og muliggør registrering af henvendelsesårsag, diagnose samt diagnostisk og behandlingsmæssig aktivitet (Finn Børllum Kristensen, Lars Chr. Lassen, Poul A. Pedersen).

Lægers territorier i den primære sundhedstjeneste

En internordisk undersøgelse (Niels de Fine Olivarius m.fl.). En epidemiologisk undersøgelse af de gruppe 2 sikrede i Danmark. En register- og spørgeskemaundersøgelse (Niels de Fine Olivarius m.fl.).

Lokale samordningsproblemer inden for og mellem sundheds- og socialsektoren ved varetagelsen af bevægeapparatets sygdomme

Formålet med projektet er at undersøge omfang og karakter af samarbejdsproblemer inden for og mellem en primærkommunes sundheds- og socialtjeneste og mellem den lokale primære og sekundære sundhedstjeneste ved bevægeapparatets sygdomme m.h.p. at skabe grundlag for ændrede samarbejdsrutiner tilpasset patienternes og behandlernes behov. Projektet omfatter dels en kontaktskemabaseret, kvantitativ opgørelse af forekomst af udvalgte, større sygdomsgrupper inden

for bevægeapparatet, samt af disses afledte samarbejdsforhold og -problemer imellem overvejende kvalitativ vurdering af samarbejdsparterbetødning baseret på strukturerende interviews (Jutta Ølgod, Margith Grønabæk, Merete Lundsteen).

Projekt Forskningsetik

En undersøgelse af det videnskabetiske komitesystem, dets effekt og holdning til videnskabetiske dilemmaer blandt komitedlemmer og biomedicinske forskere (Niels Hermann).

Perinatal Audit

Kvaliteten af perinatal omsorg i relation til perinatal død i 3 danske amter (Karen Vitting Andersen, Niels Hermann).

Dødelighed blandt fostre og spædbørn i Danmark

Analyse af fostres og nyfødtes overlevelse efter 28 svangerskabsuger samt i første leveår i relation til moderens alder, paritet, bopæl og socialgruppe samt analyse af årsagerne til dødfødsel og død i første leveår ud fra Det medicinske Fødselsregister (Finn Børllum Kristensen).

Tværgående analyse af forebyggende helbredsundersøgelser i graviditeten -evaluering og hypotesudvikling med henblik på forbedret indhold, samordning og forsøgsvirksomhed (Finn Børllum Kristensen, Anne-Marie Nybo Andersen, Karen Vitting Andersen, Niels Hermann, jordemoder Vibeke Weirum Knudsen og jordemoder Hanne Kjærgård Nielsen).

Distriktspsykiatri i et geografisk afgrænset område

Bearbejdningen af data fra andet tværsnit er foretaget i samarbejde med Willy Karlslund, Central forskningsenhed for almen Praksis og Knud Juul, Dike. Datafasen for denne del af undersøgelsen er tæt på sin afslutning med udgangen af året, og beskrivelsen af data er begyndt at tage form (Torben Mahneke).

Medicinsk teknologivurdering

Lungefunktionsmålinger i almen praksis. Som eksempel på et teknologivurderingsprojekt er lungefunktionsmåling undersøgt i alle relevante led (Jens Albæk, DSI, Torben Jørgensen, DSI, Poul A. Pedersen).

Honoreringssystemets betydning for lægers adfærd

Ydelser i københavnske praksis før og efter overenskomstændring. Hovedresultatet publiceret. Flere del-emner under analyse (Poul A. Pedersen, Peter von Scholten, Allan Krasnik, Gavin Mooney, Peter Groenewegen, Adam Gottschau, Henk Fliemann).

Patientforløb i almen praksis

Planlægning af episodebaseret sygdoms- og aktivitetsregistrering i et antal praksis under planlægning (Finn Børllum Kristensen, Lars Chr. Lassen).

Kvalitetsvurdering og effektevaluering af den tværfaglige og tværsektorielle indsats over for ortopedkirurgiske rehabiliteringspatienter

Formål: At kortlægge rehabiliteringsforløbet for patienter efter udført karkirurgi eller amputation på grund af dysvaskulære sygdomme i underekstremiteterne og ved hjælp af indsamlede data at afprøve, om Nottingham Health Profile (NHP) og/eller Edinburgh Rehabilitation Status Scale (ERSS) er egnede redskaber til effektevaluering af den tværfaglige rehabiliteringsindsats. Materiale: 2 × 75 patienter, som konsekutivt indlægges med operationskrævende dysvaskulære sygdomme i underekstremiteterne. Metode: Epidemiologisk dataindsamling og objektive undersøgelser af 75 karkirurgisk behandlede patienter og 75 amputerede patienter sideløbende med registrering ved hjælp af to ratingscales (Hanne Thorsen).

2. Sygdomsfænomener i almen praksis

Formelle og uformelle sociale ressourcers betydning for forløbet af sygdom, eksempel ryglidelser

Problemstillinger: Beskrivelse af sygdomsopfattelser og sygdomshandlinger hos personer med rygbesvær samt af betydningen af private ressourcer, netværksressourcer og offentlige ressourcer for forløbet af ryglidelsen. Metode: Surveyundersøgelse i befolkningen af 684 20-54 årige mænd og kvinder, endvidere forløbsundersøgelse af 55 udvalgte personer med rygbesvær og oplysninger fra disses behandlere (Dorte Gannik i samarbejde med Marianne Jespersen).

Diabetesomsorg i almen praksis

Formål: At forbedre kontrol og behandling af ikke-insulinkrævende diabetes mellitus i primærsektoren. Ca. 500 alment praktiserende læger og ca. 1300 patienter med nykonstatet diabetes mellitus indgår i et interventionsstudie med follow-up foreløbig frem til 1995 (Niels de Fine Olivarius m.fl.).

Efterundersøgelse af fastma og allergisk rhinitis

Under analyse (Peder Jelding-Dannemand, Susanne Rygner, Poul A. Pedersen, Eva Weeke).

Undersøgelse af diagnose og prognose hos patienter med blod i urinen

Under analyse (Valdemar Hvidt, Christian Pedersen, Poul A. Pedersen, Lars Bo Svendsen).

Voltaren gel ved forstuvet ankel, lændemyoser og seneskedehindebetændelse

Placebo-kontrolleret multipraktisundersøgelse. Dataindsamling afsluttet. Under analyse (Poul A. Pedersen, Jørgen Scheel).

Kontrolleret klinisk undersøgelse af Cimetidin ved halsbrand

Sammenligning med antacidum og placebo. Analyse afsluttet (Poul A. Pedersen, Niels Nørrelund).

Kronisk bronchitis i almen praksis

Analyse afsluttet (Arvid Frank Jørgensen, Jo Coolidge, Poul A. Pedersen, Kurt Pheiffer Petersen, Stig Waldorff, Eva Widding).

Dødeligheden ved astma

Registerbaseret rapport om den stigende dødelighed. Publikation afsendt (Niels Nørrelund).

Hæmorrhagia per rectum

Forløbet efter forekomst af synligt blod i afføringen. Dataindsamling iværksat (Niels Nørrelund).

3. Forskning vedrørende læge-patientforholdet

Pilotprojekt vedrørende kommunikationsproblemer mellem indvandrerpatienter og danske praktiserende læger (Lise Dyhr).

Kontakt med egen læge ved akut indlagte patienter

Til belysning af anvendelighed af egen lægeviden om patienter til hospitalets brug randomiseres akut indlagte patienter på afd. G, Bispebjerg Hospital til to grupper, med eller uden kontakt til egen læge. Igangværende projekt (1. reservelæge Else Rasmussen, BBH/G og Jens Aage Stauning).

Konsultationen

Tredive båndoptagne konsultationer samt før- og efterinterviews. Metoder til at analysere konsultationen, den kliniske beslutningsproces, sygdomsproces og kontakt mellem læge og patient (Jan-Helge Larsen, Lars Chr. Lassen, Niels Hoffmeyer).

Kvaliteten af konsultationer i almen praksis

Projektet indgår i instituttets arbejde med at udvikle et videnskabeligt fundament for kvalitetsvurdering i almen praksis. Formålet er at udvikle og afprøve kvalitetskriterier for konsultationsprocessen, hvis opfyldelse er prædiktiv for de opstillede effektmål. Projektet ligger i forlængelse af et gennemført Ph.D.-studium, og der fokuseres på effektmålene patienttilfredshed, efterlevelse af ordinationer og livsstilsråd, symptomstatus, funktionsstatus og alment velbefindende. I projektets første fase analyseres båndafskrifter af 300 konsultationer fra 10 britiske alment praktiserende læger. Effektmålene baseres på patientinterviews. Der anvendes en kombination af kvalitative og kvantitative analysemetoder efter et mønster, som blev udviklet i Ph.D.-studiet (Lars Chr. Lassen i samarbejde med dr. Theo Scofield og dr. Peter Havelock, University of Oxford, England).

Psykologbistand i almen praksis – evaluering af et forsøg i Københavns Kommune

I Københavns Kommune er der iværksat en 2-årig forsøgsordning med psykologbistand til almen praksis. Forskningsprojektet består i en evaluering af dette forsøg. Formålet med evalueringen er at vurdere relevansen og den hensigtsmæssige udformning af denne psykologbetjening. Evalueringen dækker 4 problemstillinger: 1) Behovet for psykologbistand til almen praksis, herunder eventuel fremtidig dimensionering. 2) Udbyttet på kortere sigt af psykologbistand til almen praksis for de berørte patienter. 3) Samarbejdet og modeller herfor mellem almen praksis, psykolog og de øvrige berørte parter. 4) Den mest hensigtsmæssige afgrænsning af arbejdsopgaver mellem almen praksis, psykolog og øvrige (Cand.rer.soc. Finn Dam Rasmussen, mag.scient.soc. Dorte Gannik, Poul A. Pedersen).

Den alment praktiserende læges viden om sine patienter

En interview- og journalundersøgelse hos alment praktiserende læge (Klaus Witt).

4. Forskning vedrørende forebyggelse og tidlig intervention

Målgruppe analyse og barrierekortlægning ved sundhedsoplysende indsats. Formålet med dette projekt er at afprøve og evaluere en analysemodel til afdækning af en målgruppes karakteristika for at kunne indrette den sundhedsoplysende indsats mest hensigtsmæssigt. Projektet, som har en kombineret kvantitativ og kvalitativ dataindsamlingsstrategi, foregår i samarbejde med et større interventionsprojekt for patienter med sendiabetes. Modellen, Focus Group Research, afprøves på et antal af de patienter, der indgår i dette projekt, og på baggrund heraf produceres et vejledende oplysningsmateriale, som endelig evalueres af samtlige patienter i diabetesprojektet (Projektleder Sybille Bojlén. Ansvarlig for »Diabetesomsorg i almen praksis er Niels de Fine Olivarius, Central Forskningsenhed for almen Praksis).

Psykisk syge gravide kvinder og deres børn

Kvinder med psykiske lidelser har øget risiko for ricidiv i forbindelse med graviditet, fødsel og moderfunktion. Børnene har øget risiko for fejludvikling som følge af problemer i mor-barnsamspil og stimulation. Projektet belyser moderens psykiske tilstand, barnets udvikling, morbarnsamspillet karakter samt hjælpeforanstaltninger omkring mor og barn (Lene Lier, cand.psych. Marie Gammeltoft, jordemoder Inger Junge, Rigshospitalet, 1. reservelæge Peter Bagger, Rigshospitalet, overlæge Marianne Hertz, Rigshospitalet).

Psykiatrisk sygdom i forbindelse med graviditet, fødsel og barnets første leveår

En landsdækkende epidemiologisk undersøgelse af alle kvinder, som fødte i perioden 01.01.73-31.12.83 og blev indlagt på psykiatrisk afdeling +/- 2 år fra fødslen. Undersøgelsen belyser bl.a. hyppighed, indlæggelsestidspunkter og -varighed, diagnoser og prognose ved senere fødsler, obstetriske og perinatale komplikationer samt demografiske karakteristika (Lene Lier, Marianne Kastrup).

5. Andet

Nyvvurdering af Niels Steensens muskelteori fra 1667.

Arbejdet videreføres på fuldtid fra 1. september 1990 efter tildeling af Alfred Benzon seniorforskerstipendium. Hittidige resultater er publiceret i artikel i J. Biomechanics (Troels Kardel).

Redaktionserhverv:

Dorte Gannik: Medlem af redaktionspanelet for Dansk Sociologi. Medlem af redaktionen for Acta Sociologica Scandinavica.

Jens Aage Stauning: National Editor Denmark, Scandinavian Journal of Primary Health Care.

Helga Wolf: Redaktion af konferencerapport: »Ammeviden/Ammevilkår – viden og visioner fra amningens verden« Udgivet december 1990 på FADL's forlag.

Arbejde inden for kollegiale organer m.v.:

Paul Backer: Chef de file (programleder) i EF-forskning vedrørende primær sundhedstjeneste. Repræsentant for klinikere i fagstudienavn II. Medlem af Det lægevidenskabelige Fakultets koordinationsgruppe.

Sybille Bojlén: Medlem af Den almindelige danske Lægeforenings Ethiske Råd, observatør i Ethisk Udvalg. Medlem af DADL's Hygiejnekomité's arbejdsgruppe vedrørende sundhedsoplysning.

Dorte Gannik: Kontaktperson for Kvalitativ forskningsgruppe, et tværfagligt netværk for forskere på sundhedsområdet. Medlem af samfundsvidenskabelig referencegruppe for Forskningsinstituttet for human Ernæring. Censor ved Danmarks farmaceutiske Højskole. Næstformand for Dansk selskab for Sundhedsuddannelserne. Faglig referent for Social Science and Medicine. Initiativ tager til teoriudviklingsgruppe for sociologer på sundhedsområdet.

Troels Kardel: Censor i videnskabsteori, Københavns Universitet.

Jørgen Kelstrup: Formand for Videnskabsetisk Komité for Københavns og Frederiksberg kommuner og medlem af Centrale videnskabsetiske Komité.

Finn Børlum Kristensen: Medlem af institutbestyrelsen og stedfortrædende institutbestyrer. Institutets repræsentant i Dansk selskab for almen Medicins bestyrelse.

Jan-Helge Larsen: Medlem af fakultetsrådet, for-

mand for undervisningsudvalget. Medlem af Dansk Selskab for almen Medicins uddannelsesudvalg. Medlem af Krediforeningen Danmarks fond for særlige formål.

Lars Chr. Lassen: Medlem af Det lægevidenskabelige Fakultetsstudienævns koordineringsgruppe til indførelsen af den nye studieplan. Formand for fakultetsstudienævnets udvalg vedrørende obligatoriske, selvstændige valgfri opgaver. Medlem af fakultetsstudienævnets udvalg vedrørende medicinsk databehandling.

Jens Aage Stauning: Bestyrelsesmedlem, Fonden for Tidsskrift for praktisk Lægegerning.

Klaus Witt: Medlem af Dansk Selskab for almen Medicins forskningsudvalg.

Gæster:

19.11.90 Professor Chen Fu-wen, dermatolog, professor Wang Baoqiong, gynækolog, professor Xiao Jianyun, otolog, professor Liu Xiulan, nuklearmedicin og professor Rong Yin-lin, administrator, Alle Hunan Medical University, Changsha, Hunan, P. R. Kina.

12.07.90. Director Carol J. R. Hogue, M. P. H., Ph.D., Director, Division of Reproductive Health, Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Center for Disease Control, Atlanta, USA.

Dr. Theo Scofield and dr. Peter Havelock, University of Oxford, Department of Public Health and Primary Health Care oktober 1990. Gæsteforelæsning, seminar samt møder m.h.p. fælles forskningsprojekt.

Rejser:

Paul Backer: I forbindelse med ledelsen af EF-forskningen i primær sundhedstjeneste deltaget i mange workshops, seminarer, styrelsesmøder i Bruxelles, London, Birmingham, Padua, Madrid, Sevilla, München, Budapest, Köln og Wien. Nordiska hälsovårdshögskolan, Göteborg: halvårlige forelæsninger om EF-forskning i primær sundhedstjeneste.

Dorte Gannik: Work and Welfare, an international symposium at the University of Karlstad, Sweden, 18.-20.06.90. Caring of women for mens symptoms: what men and women receive of back symptoms and how they manage them in everyday life. Paper for Third Congress of the European Society of Medical Sociology, Marburg, Tyskland, 19.-21.09.90. Women's health work in everyday life. A case study of how men and women deal with back trouble. Paper for the Fourth International Congress om Women's Health Issues, 14.-17-11-90, Palmerston North, New Zealand.

Marie Gammeltoft: The Effect of Relationships on Relationships. A conference of Infancy. London november 1990.

Troels Kardel: Studiebesøg: Institut for Videnskabshistorie, Firenze, og Medicinhistorisk biblio-

tek, Yale University. Studieophold: Ortopædisk Biomekanisk Laboratorium, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota. Gæsteforelæsning Medicinhistorisk Institut, Yale University, New Haven.

Lene Lier: The Effect of Relationships on Relationships. A conference of Infancy. London, november 1990. Nordisk samarbejdsgruppe for børnepsykiatrisk forskning. Seminar Reikjavik, Island, september 1990. Emne: Epidemiologi. Foredrag: Brug af registre i psykiatrisk/børnepsykiatrisk epidemiologisk forskning. Montpellier, Frankrig, oktober 1990. European Multicenter Project on Perinatalité: L'association de Formation et de Recherche sur L'enfant et son environnement. Foredrag: Les recherches Danois dans la Grosse L'accouchement et les relation entre mere et son enfant.

Finn Børllum Kristensen: Washington, USA, maj: Inviteret foredragsholder ved International Collaborative Effort on Infant and Perinatal Mortality Symposium. Uppsala, Sverige, maj: Inviteret foredragsholder ved det svenske forskningsråd State of the Art Conference: The scientific basis og antenatal care routines. Nijmegen, Maastricht, Amsterdam, Holland, november: Studietur vedrørende registrering af patientforløb i almen praksis. Göteborg, Sverige, november: Kursusleder og underviser på Nordiska Hälsovårdshögskolan på Nordisk Forskerkursus i perinatal epidemiologi. Manchester, Oxford, Storbritannien, december: Studietur vedrørende registrering af patientforløb i almen praksis. Bethesda, MD, USA, maj: International Center for Health Statistics, International Statistics Branch. Baltimore, MD, USA, maj: John Hopkins University, School of Hygiene and Public Health, Health Services Research.

Jan-Helge Larsen: Budapest, Ungarn. EGPRW. The Consultation as a mutual process and Recognition, 24.-27. maj. Oxford, England. COMNET 90. The Consultation as a mutual process of Recognition. Gävleborgs Län, Sverige. Metoder til at analysere konsultationsprocessen 2.-4. oktober. Tampere, Finland. Læge-patientforholdet i lægeuddannelsen.

Lars Chr. Lassen: Oxford, England, april: Forskningsmøde som led i projekt. Oxford, England, juni: Forskningsmøde som led i projekt, samt deltagelse i International Conference on Communication in Health Care. Kupio, Finland, august: Forskningsmøde vedrørende Outcome Research in General Practice. Nijmegen, Maastricht, Amsterdam, Holand, oktober/november: Studietur vedrørende registrering af patientforløb i almen praksis. Manchester, Oxford, England, december: Studietur vedrørende registrering af patientforløb i almen praksis.

Niels de Fine Olivarius: Seminar om diabetesforskning i almen praksis, Oslo. Projektet Diabetesomsorg i almen praksis - metodologiske aspekter. European Educational Programme in Epidemiology. 3rd residential summer course. EEPE, IARC, Firenze.

Poul A. Pedersen: Extern bedømmer af forskningsprogrammet ved Rijksuniversitetet Limburg, Maastricht, Holland. Studierejse til Maastricht, Nijmegen, Amsterdam, Manchester og Oxford.

Finn Dam Rasmussen: Budapest, Ungarn. EGPRW. The consultation as a mutual process of recognition. 24.-27. maj.

Kongresser, gæsteforelæsninger, seminarer m.v.:

Dorte Gannik: Stress and coping. Seminar med Robert Karasek. Psykologisk Laboratorium, Københavns Universitet 02.-03.05.90. Tredie temadag om humanistisk sundhedsforskning, Københavns Universitet, Amager, 26.10.90. Møderække i Kvalitativ forskningsgruppe: Tema for efteråret 1990: Validitet. Tema for efteråret 1990: Livskvalitet.

Jan-Helge Larsen: Kursus i kvalitativ forskning. Metoder til at analysere konsultationsprocessen, september 1990.

Niels de Fine Olivarius: Begrebet livskvalitet i konkret projektsammenhæng. Kvalitativ forskningsgruppe, København.

Finn Dam Rasmussen: Center for Velfærdsstatsstudier, Ålborg. Velfærdsstatens internationalisering. 29.11.-01.12.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 5,3.

Professor: Paul Backer.

Lektorer: Halvtid: Jan-Helge Larsen, vikar Ole Risør (lektor Hanne Hollnagel har orlov fra 01.09.89-01.09.91).

Ekstern lektor: Klaus Witt.

Adjunkt: Finn Børllum Kristensen.

Seniorstipendiater: Niels Hermann, Lars Chr. Lassen.

Videnskabelige medarbejdere i øvrigt: Lene Lier, Cand.psych. Marie Gammeltoft, cand.psych. Lone Nielsen, Sybille Bojlén, Hanne Thorsen.

TAP: Antal årsværk: 2,4.

Bente Jacobsen, Christina Toulstrup, Monica Vesselbo, Per Rønnet Rasmussen.

TAP (funds aflønnede): Antal årsværk: 1,4.

Signe E. Andersson, Anne-Grete Teisner, Hanne Broström, Per Rønnet Rasmussen.

Central Forskningsenhed for almen Praksis

VIP: Antal årsværk (incl. funds aflønnede): 4.

Forskningsleder: Poul A. Pedersen.

Forskningslektor: Mag.scient.soc. Dorte Gannik.

Forskningsmedarbejdere i øvrigt: Niels de Fine Olivarius, mag.scient.soc. Jutta Ølgod, lektor Hanne Hollnagel, cand.rer.soc. Finn Dam Rasmussen, Lise Dyhr.

TAP: Antal årsværk: 5 (incl. funds aflønnede).

Lise Bergsøe, Birthe Vester-Andersen, Ann-Charlotte Brydholm, Willy Karlsund, Karsten Sørensen, Annette Nielsen, Charlotte Bramsnæs, Christian Hundrup, Jesper Løken Bjørshol.

Videreuddannelsen i almen Medicin:

VIP: Antal årsværk: 1.

Kursusleder: Per Blicher-Hansen.

TAP: Antal årsværk: 0,6.

Monica Vesselbo.

Publikationer:

Bülow, B.A., Knudsen, L.B., Mac, F., Kristensen, F.B.: Fødselskomplikationer og indgreb blandt indvandrerkvinder og danske kvinder i perioden 1983-1987. Ugeskrift For Læger 152/40, s. 2917-2920, København 1990.

Backer, P.: Den almen medicinske forskning frem mod årtusindskiftet. København 1991, 8 s.

-: The Interface Study (Interface between primary and secondary health care). The Interface Study (Interface between primary and secondary health care), D. L. Crombie, J. vand der Zee, P. Backer, Commission of the European Communities., s. 137, Birmingham 1990.

-: The interface Study. Journal of The Royal Collee of General Practitioners 3Occational Paper 48, s. 67, London 1990.

Gannik, D., Schmidt, D.: Sygdom fra et lægevidenskabeligt til et samfundsmæssigt anliggende. Sociologi under forandring, Peter Gundelach - Nils Mortensen - Jens Chr. Tonboe, s. 415-447, København 1990.

-: Kvalitetsvurdering i almen praksis - på et bredere grundlag? Månedsskrift for praktisk Lægegering s. 795-800, København 1990.

-: Sociologien og sundheden. Sociologiens Fingeraftryk. En hvidbog om sociologi i Danmark, Adamseu, Lis m.fl., s. 40-43, København 1990.

Hollnagel, H.: Registrering af kontaktføreløb i almen praksis. Månedsskrift for praktisk Lægegering 68. årg., nov. 1990, s. 801-07, København 1990.

Kardel, T.: Niels Stensens geometrical theory of muscle contraction (1667). A reappraisal. J. Biomechanics Vol. 23, no. 10 pp. 95, s. 13, Exford 1990.

-: Niels Stensen's "Nye Muskelstruktur" fra 1667 vinder indpas. Ugeskrift for Læger 153/5:331-2, s. 2, København 1991.

Knudsen, L.B., Kristensen, F.B., Mac, F.: Spædbarnsdødelighed blandt drenge og piger i Danmark, født 1980 - 1987. Ugeskrift For Læger 152,27, s. 1989-1991, København 1990.

-: Mac, F., Kristensen, F.B.: Gravide indvandrerkvinders brug af det svangreprofylaktiske tilbud i Danmark 1983-1987. Ugeskrift For Læger 152/28, s. 3611-3614, København 1990.

Kristensen, F.B.: Registrering af kontaktføreløb i almen praksis. Medicus 3, s. 8, Århus 1990.

-: Axelsen M, Nielsen M. Jordemoder for indvandrerkvinder. Ugeskrift For Læger 152/29, s. 2127, København 1990.

-: Registrering i almen Praksis-Kvalitet og muligheder. Månedsskrift for praktisk Lægegering 1990; 68, s. 551-56, 1990.

Larsen, J.: Infants colic and Belly Massage. The Practitioner 22.4.1990, vol. 234, Issue No 1487, s. 396-7, London 1990.

-: Rehabilitering af kroniske smertepatienter - set fra almen praksis. Månedsskrift for praktisk Lægegering 1. januar 1991, s. 5-9, København 1991.

Lunde, Inge: Den månedlige forbindelse. En interviewundersøgelse af 22-årige kvinders viden om holding til og oplevelse af menstruationen og holding til kvindekroppen. Nordisk Sexologi 1989,7:235-242.

-: Kontractionsvalg, fødsler og aborter hos 221 tilfældigt udvalgte 22-årige kvinder. Nordisk Sexologi 7, s. 8, 1990.

Olivarius, N.d.F., Gannik, D., Jensen, F.I.: De gruppe 2 - sikredes viden om og syn på sikringsgruppe 2. Ugeskrift for Læger 152, s. 1450-54, København 1990.

Pedersen, P.A., Kristensen, F.B.: Dansk Medicinsk Statistik og dansk praksisforskning. Ugeskrift For Læger 152/12, s. 828-829, København 1990.

Sperling, L.S., Knudsen, L.B., Secher, N.J., Kristensen, F.B.: Variationer i hyppigheden af kejsersnit i Danmark. Ugeskrift For Læger 152/43, s. 3152-3155, København 1990.

Institut for social Medicin

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsindsats er centreret omkring følgende områder: 1) Sundhedsvæsenets organisation og funktion, 2) levevilkår og helbredsforhold 3) sundhedsfremme, sundheds- og sygdomsadfærd og 4) 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 1990 har dette manifesteret sig gennem et samarbejde med bl.a. Socialmedicinsk Institut ved Aarhus Universitet, Dansk Institut for klinisk Epidemiologi, Københavns amts sygehusvæsen og Han-

delshøjskolen 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, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan, samt med WHO/EURO, tillige med EF forskningsprojekter. Hvert forskningsprojekt er af pladshensyn kun præsenteret ved titel og forsker(e). For yderligere oplysning henvises til de pågældende forskere.

Medicinsk kvindeforskning

Ved oprettelsen af lektoratet i Medicinsk Kvindeforskning april 1987 blev den medicinske kvindeforskning formelt knyttet til Institut for social Medicin ved Københavns Universitet, men Gruppen for medicinsk Kvindeforskning har været knyttet til instituttet siden dens oprettelse i 1979. Kvinder søger hyppigere læge end mænd, de bruger næsten dobbelt så meget medicin, men de lever længere end mænd. Kvinder er også de hyppigste brugere af det alternative sundhedssystem. Er det fordi de er mere syge? Gør de sig selv, eller gør sundhedssystemet dem til patienter?

Det er en lille flig af det område, som den medicinske kvindeforskning søger at afdække. Men ikke kun dette, for vi har oplevet, at kvinden fra at være synlig i den medicinske faglitteratur, omend som syg og afgivende, nu stort set er blevet usynlig. Måske er det sket, fordi myter og fordomme er blevet kritiseret. Eller måske fordi man har misforstået kravet om social lighed. Det er derfor også vores opgave at gøre kvinden synlig igen. Det har vi bl.a. gjort med udgivelsen af bogen *Kvinden i psykiatrien*, og vi håber, andre projekter vil munde ud i lignende publikationer. Forskningsmæssigt arbejdes der mest med projekter, der søger at belyse kvinders fysiske, psykiske og sociale situation omkring klimakterium, menstruation, graviditet og fødsel osv. Også formidlingsmæssigt har vi beskæftiget os meget med disse aspekter.

Vi finder det vigtigt at medvirke til, at der ikke fortsat sker en sygeliggørelse af kvinders biologi. Det medfører, at det ikke kun er nødvendigt med en formidling til læger og studerende, men også bredt til den øvrige befolkning. Det gør vi ved at deltage i radio- og fjernsynsprogrammer, skrive kronikker og ikke mindst publicere forskningsresultater meget bredt – dvs. i ikke-videnskabelige tidsskrifter. Vi søger at udbygge samarbejdet med andre fagområder, fordi tværfagligheden er et vigtigt element af kvindeforskningen, ligesom undervisningen er tværfaglig og følges af repræsentanter for mange fagområder.

Undervisningsvirksomhed ved Institut for social Medicin

Prægraduat drejer det sig om fem undervisningsfag: 1) 30 timers kursus i epidemiologi for studerende på

3. semester; 2) 50 timers kursus i medicinsk sociologi for studerende på 3. semester; 3) 30 timers kursus i socialmedicin på 2. del B, 4. semester, et kursus som fra 1991 erstattes af et 60 timers kursus i klinisk socialmedicin; 4) 20 timers kursus i administrativ medicin, som fra 1992 skal gives på studiets 12. semester; 5) dele af det 80 timers kursus i arbejds- og miljømedicin, som for tiden udvikles med henblik på indførelse i 1992; 6) deltagelse i koordineret klinisk undervisning. Dertil kommer vejledning af studerende, som skriver afløsningsopgaver i socialmedicin (5-10 per år) og studerende, der skriver OSVAL-opgaver (25-30 pr. år). Endvidere varetager lektoren i medicinsk kvindeforskning, der er ansat ved Institut for social Medicin, en række undervisningstilbud i dette fagområde.

Postgraduat afholder Institut for social Medicin flere tilbagevendende kurser: 1) 120 timers postgraduat forskerkursus i kvantitative metoder i empirisk samfundsmedicinsk forskning i samarbejde med Biostatistisk Institut, 2) 60 timers postgraduat forskerkursus i gerontologi og 3) 140 timers kursus i international sundhed.

1. Sundhedsvæsenets organisation og funktion evalueret af gængse kirurgiske operationer

En serie projekter inden for sundhedstjenesteforskning beskæftiger sig med evaluering af gængse behandlinger, herunder hysterektomi, kolecystektomi og prostatektomi. Disse projekter gennemføres i et nært samarbejde mellem Institut for social Medicin, Dansk Institut for klinisk Epidemiologi (DIKE) og en række kliniske hospitalsafdelinger.

Forløbsundersøgelse af hospitalsindlæggelser og dødelighed blandt hysterektomerede kvinder (Tavs Folmer Andersen, Anne Loft).

Forløbsundersøgelse af hospitalsindlæggelse og dødelighed blandt cholecystektomipatienter (Tavs Folmer Andersen).

Prospektiv undersøgelse af prostatektomipatienter før og efter operation (Tavs Folmer Andersen).

Regionale variationer i nordisk helsetjenesteforskning (Mette Madsen, Dansk Institut for klinisk Epidemiologi, Tavs Folmer Andersen).

En sammenlignende undersøgelse af svangreprofylaksens og fødselshjælpens udvikling i Danmark og Sverige (Signild Vallgård).

Græsted-Gilleleje's sundhedsprojekt (Sundhedsplejerske Lis Wagner).

Det danske sundheds- og socialvæsen og de ældre. Age care research Europe, 1: Ældres helbred og levekår.

- (Bjørn E. Holstein, Erik Holst, Pernille Due, Gert Almind).
- Age care research Europe, 2: Beslutningsprocessen ved ydelser til ældre (Pernille Due, Erik Holst, Bjørn E. Holstein, Gert Almind).
- Age care research Europe, 3: Sundhedspolitisk analyse af ældres vilkår i Danmark (Erik Holst, Hirobumi Ito, stud.med. Michala Zinck).
- Fysisk, psykisk og social funktionsevne i en ældrepopulation (Ergoterapeut Kirsten Avlund Frandsen).
- Funktionsevne blandt ældre i et langsigtet perspektiv. En follow-up undersøgelse af 1914-populationen i Glostrup (Ergoterapeut Kirsten Avlund Frandsen).
- Funktionsevne blandt 75-årige i tre nordiske lande (Ergoterapeut Kirsten Avlund Frandsen).
- 70-års undersøgelsen i 1984, en gerontologisk undersøgelse af 1914-populationen i Glostrup (Kirsten Schultz-Larsen).
- Aldring og velbefindende (Lars Tornstam).
- Ensomhedens dimensioner (Lars Tornstam).
- Overgreb mod ældre i hjemmet (Lars Tornstam).
- Gamle kvinder i Norden (Pernille Due).
- Evaluering af distriktpsychiatri i Københavns Kommune (Allan Krasnik, Helle-Charlotte Knudsen).
- Humangenetik og befolkningshygiejne (cand.mag. Lene Koch).
- Forbrug af almen praksis i Danmark (Allan Krasnik).
- Honoreringssystemets betydning for lægeadfærd i almen praksis (Allan Krasnik, Gavin Mooney, Mogens Trab Damsgaard).
- Development of training and research in health economics (Gavin Mooney).
- Economic analysis in medical decision making (Gavin Mooney).
- Cost benefit analysis of ante-natal diagnosis of polycystic kidney disease (Gavin Mooney, cand.polit. Mette Lange).
- Development of ante-natal screening and diagnosis in Denmark (Gavin Mooney, cand.polit. Mette Lange).
- 2. Levevilkår og helbredsforhold*
Arbejds miljø og helbred
- Arbejds miljø og helbred i slagteribranchen (Tage Søndergård Kristensen).
- Arbejds miljø og hjerte/karsygdomme (Tage Søndergård Kristensen, cand.stat. Ole Olsen).
- Betydningen af arbejdsbetinget stress for kredsløbs-sygdomme og risikofaktorer (Tage Søndergård Kristensen).
- Psykosociale risikofaktorer til udvikling af iskæmisk hjertesygdom (Lars Møller).
- Forebyggelse af hjerte/karsygdomme (Cand.stat. Ole Olsen).
- Dødeligheden i erhverv udsat for forbrændingsprodukter (Eva Støttrup Hansen).
- Forekomst af mesenchymale tumorer i relation til udsættelse for bekæmpelsesmidler (Eva Støttrup Hansen).
- Kræftforekomst i Trige-området (Eva Støttrup Hansen).
- Levevilkår og helbred.
- Spontane aborter i Danmark (Jens Modvig, Lone Schmidt, Mogens Trab Damsgaard).
- Bløderes sociale forhold (Jakob Bjørner, Bjørn Holstein).
- Livskvalitet ved efterbehandling af brystkræft (Mogens Grønvold).
- Arbejdssophør, arbejdsløshed og helbred.
- Helbredsforhold blandt afskedigede værftsarbejdere (Lars Iversen).
- Helbredsmæssige og sociale senvirkninger af erhvervsbetinget organisk hjerneskade hos malere 6-8 år efter diagnosen blev stillet (Lars Iversen, Mogens Trab Damsgaard).
- Befolkningens arbejds- og omsorgsmønstre (Kathryn Dean, Ph.D.).
- 3. Sundhedsfremme, sundheds- og sygdomsadfærd*
Institut for social Medicin er siden 1988 udpeget som WHO Collaborating Center for Health Promotion Research.

En analytisk oversigt over forskningsinitiativer til måling af sociale netværk og målingernes anvendelse som led i sundhedsfremmende aktiviteter er under udarbejdelse (Kathryn Dean, Ph.D., centerleder, Allan Krasnik, Hirobumi Ito).

Sundhedsadfærd i den danske befolkning (Pernille Due, Bjørn E. Holstein).

Socialt netværk og sundhed (Kathryn Dean, Ph.D., Erik Holst).

Sundhedsadfærd blandt skoleelever (Bjørn Holstein, Pernille Due, Hirobumi Ito).

AIDS-forskning.

Udbredelsen af AIDS-virus i Danmark og forhold, som influerer på sygdommens udvikling (Allan Krasnik).

Viden, holdning og adfærd blandt ansatte i sundhedssektoren i forbindelse med pleje og behandling af homoseksuelle mænd, HIV-smittede og AIDS-patienter (Allan Krasnik).

Tobaksproblem, trafikikkerhed, international sundhed (Tage Egsmose).

4. Medicinsk kvindeforskning

Bulimia (Birgit Petersson).

Abort efter 12. uge (Birgit Petersson).

Ansøgning om sterilisation før det fyldte 25. år (Birgit Petersson).

Lægers dødsårsager (Birgit Petersson).

Undersøgelse af beslutningsprocessen i forbindelse med provokeret abort (Birgit Petersson).

Undersøgelse af psykosociale aspekter hos kvinder med astma (Birgit Petersson).

Redaktionshverv af videnskabelige tidsskrifter mv.:

Tavs Folmer Andersen: Medlem af redaktionspanel for Sundhedsstyrelsen organ »Journal for Sundhedsvesenet«; konsulent (reviewer) for Ugeskrift for Læger.

Kathryn Dean: Arrangør af International Methodological Project on Issues and Options for the Collection and Analysis of Population Health data; redaktør af bogen af samme navn.

Eva Støttrup Hansen: Referee og medlem af redak-

tionen for Scandinavian Journal of Work, Environment & Health; referee for Statistics in Medicine.

Erik Holst: Medlem af redaktionskomiteén for Scandinavian Journal of Social Medicine; af Danish Medical Bulletin; af International Journal of Social Science & Medicine; af International Journal of Health Promotion.

Lene Koch: Medlem af Editorial Advisory Board: Reproductive and Genetic Engineering; af Journal of International Feminist Analysis.

Allan Krasnik: Redaktør af Ugeskrift for Læger; af Nordisk Medicin.

Lis Wagner: Redaktionsmedlem af »Klinisk Sygepleje«; af Vård i Norden; fagrådsmedlem af Gerontologi og Samfund.

Arbejde inden for kollegiale organer:

Tavs Folmer Andersen: Medlem af Agency for Health Policy and Research Port Team, USA, vedrørende prostataproblemer

Kathryn Dean: Adjungeret Associate professor ved University of Minnesota, College of Nursing; temporary advisor, WHO, Regional Office for Europe.

Tage Egsmose: Formand, fakultetets kursusudvalg i International sundhed (tropemedicin og hygiejne); formand, Landsforeningen Røgfrit Miljø; faglig konsulent for de lokale foreninger i Danmark.

Erik Holst: Medlem af Det lægevidenskabelige Fakultetsråd; af fakultetets forretnings- og budgetudvalg; formand for fakultetets SVF-udvalg; medlem af SVF-fællesudvalgets formandskab; bestyrer, Panum Fællesafdeling; medlem af Nordisk Planeringsgrupp for Hälso och Sjukvårdsforskning under Nordisk Råd; medlem af akademiske bedømmelsesudvalg; professorat i socialodontologi, Københavns Tandlægehøjskole; professorat i biostatistik, Københavns Universitet; professorat i geriatri, Københavns Universitet; forskningsadjunkt i almen medicin, Københavns Universitet; disputats: Ole Vedel Rasmussen: Medical Aspects of Torture.

Bjørn E. Holstein: Formand for fagstudienævn 2; medlem af fakultetsstudienævnet; af dets forretningsudvalg; af fakultetets stipendieudvalg; sekretær for samme; bestyrelsesmedlem (sekretær), Dansk gerontologisk Selskab; bestyrelsesmedlem af European Society of Medical Sociology; medlem af Gerontologisk Fagråd, Dansk gerontologisk Selskab; formand for Socialforskningsinstituttets forskningsudvalg; for Komiteén for Sundhedsoplysning, Det sagkyndige udvalg; bestyrelsesmedlem, Komiteén for Sundhedsoplysning; medlem af Tobaksskaderådet; af repræsentantskabet for Centret for små Handicapgrupper; af det psykosociale udvalg, Kræftens Bekæmpelse; videnskabelig rådgiver ved konference om adfærdsforskning i den Norske Kræftforening; temporary advisor, WHO/EURO, Copenhagen.

Lars Iversen: Institutbestyrer; medlem af fakulte-

tets lokaleudvalg; af tilsynsrådet, Institut for Arbejds- miljø, Danmarks tekniske Højskole; fagkonsulent, Statens sundhedsvidenskabelige Forskningsråd; formand, efteruddannelsesudvalget, Dansk Selskab for social og administrativ Medicin.

Helle Charlotte Knudsen: Formand, Fraktionen af yngre psykiatere.

Allan Krasnik: Stedfortrædende institutbestyrer; formand, Dansk Selskab for social og administrativ Medicin; kursusleder; Kursus i Samfundsmedicin; bestyrelsesmedlem, Københavns Medicinske Selskab; medlem af undervisningsudvalget; af postgraduat udvalg ved Institut for social Medicin; af fakultetets fagstudienævn I; formand for studieplansudvalg, administrativ medicin; medlem Fagrådet, Dansk Institut for Sundheds- og Sygeplejeforskning.

Tage Søndergård Kristensen: Medlem af Hjerteforeningens bestyrelse; af Tobaksskaderådet; af repræsentantskabet for Glostrupundersøgelserne.

Birgit Petersson: Forkvinde, Dansk Forening for Kvinde- og Kønsforskning; medlem af styregruppen for WISE (Womens' International Studies Europe); af Dansk Psykiatrisk Selskabs efteruddannelsesudvalg; af Studenterrådgivningens bestyrelse; koordinator for Gruppen for medicinsk Kvindeforskning.

Lars Tornstam: Medlem af Socialstyrelsens videnskabelige Råd (Sverige); af Delegationen for social forskning, prioriteringskomité i relation til gerontologisk forskning (Sverige).

Lis Wagner: Bestyrelsesmedlem, Dansk gerontologisk Selskab; medlem af Forebyggelsespolitisk Råd, Sundhedsministeriet; af repræsentantskabet Ældre Fonden.

Gæsteforelæsninger efter invitation:

Tavs Folmer Andersen: »Registerforskning og kvalitetsvurdering i sundhedsvæsenet«, Odense Universitet, marts; »Metoder til kvalitetsvurdering i sundhedsvæsenet«, Dansk medicinsk Selskab, marts; »Evalueringstudier med udgangspunkt i regionale variationer«, Dansk Selskab for social og administrativ Medicin, april; »Mortality following Prostatectomy«, Dartmouth Medical School, Hanover, USA, september; »Eksempler på registerbaseret forskning«, Dansk Selskab for medicinsk Informatik, oktober.

Kathryn Dean: »Nutrition Education Research in Health Promotion«, National Nutrition & Education Research Conference, Montreal, juni; »Interpersonal Relationships, Family Responsibility and Illness Among Women«, International Symposium on Women and Quality of Life, Barcelona, oktober.

Tage Egsmose: »Flow chart for development of tuberculosis cases from recently and previously infected persons«, Regional European Meeting of the International Epidemiological Association, Granada, februar; »Smoking, Health and Legislation«, St. Vincent

Hospital, Sidney, marts; »Road users. Public Health and Road Safety«, Australian Doctors Fund, Sidney, marts; »Essential matters in a national tobacco programme and some barriers«, VII World Conference on Tobacco and Health, Perth, april; »Workshop on ethics for epidemiologists«, UCLA Los Angeles, august; »Speed limits save lives – violence on the road«, XIIth Scientific Meeting International Epidemiological Association, UCLA, Los Angeles, august.

Erik Holst: »A programme for teaching comparative health policy«, Workshop on European Master's of Public Health, Association of Schools of Public Health in the European Region/WHO/EURO, Rennes, juli; »Handicap, Vieillesse et Travail«, Président d'Honneur, Colloque, Montreal, oktober.

Bjørn E. Holstein: »Visioner om 1990-tallets ældrepolitik«, Forskersymposium om Åldrandet, livslopp och generationer, Tampere, Finland, marts; »Lægekontakt og helbred blandt 70-95-årige« og »Måling af selvrapporateret helbredsstatus; siger det noget om helbred?«, 10. nordiske kongres i gerontologi, Reykjavik, Island, maj; »Social inequalities in health in a random sample of elderly community residents in Denmark«, Third International Congress of the European Society of Medical Sociology, Marburg, Tyskland, september; »Social welfare policy for the elderly«, International Forum for Civil Participation and Welfare, Chiba, Japan, september.

Lars Iversen: »Hospital admission before and after a shipyard closure«, Fryske Akademy, Holland, april; »Hvad ved vi om sammenhængen mellem socialt netværk og helbred«, Barnbyn Skå, Sverige oktober.

Lene Koch: »Kvindens erfaringer med reagensglasmetoden«, Fødselstiftelsen, Århus Kommunehospital, januar; »Ethiske aspekter af reagensglasmetoden«, Teologi- og Naturvidenskabeligt Fakultet, Aarhus Universitet, februar; »Sociale og etiske aspekter af reagensglasmetoden«, Institut for Offentlig Ret, Oslo Universitet, marts; »Kvindens erfaringer med reagensglasbehandling«, Foreningen for Familieplanlægning, november; »Risks of In Vitro Fertilisation«, WHO-Konference, København, juni; »Humangenetik og befolkningshygiejne«, Norges Almenvidenskabelige Forskningsråd (NAVF), Konference om Kvinder, Miljø og Udvikling, november.

Allan Krasnik: »Field work in Danish public health training«, Meeting of the Association of Schools of Public Health in the European Region, Rennes, august; »Effects of changing remuneration system in general practice: activities and attitudes of Physicians«, Second European Conference on Health Services Research and Primary Health Care, Köln, december.

Lars Møller: »Plasma fibrinogen and ischaemic heart disease: Associations with risk factors«, Leiden Fibrinolysis Workshop 3 on Life Style and Fibrinolysis, Leiden, april; »Plasma fibrinogen and ischaemic heart

disease risk factors«, XII Congress of the European Society of Cardiology, Stockholm, september.

Ole Olsen: »Psykosociale risikofaktorer for hjertesygdom«, Institut for Socialmedicin, Karolinska Institutionen, Stockholm, maj; »Socialt netværk og hjertesygdom«, 3. danske samfundsmedicinske konference, Hindsgavl, maj; »Kostfaktorer som årsag til kroniske sygdomme. Årsagsteoretiske og metodologiske aspekter«, Lægeforeningens Hygiejnekomite, november; »Fortolkning af årsager. Kvantificering af forebyggelsesmuligheder ved hjælp af ætiologiske fraktioner«, Dansk Selskab for Arbejdsmedicin, november.

Birgit Petersson: »Behovet for et bredere syn på reproduktionsteknologien«, NAVF's seminar om Kvinner, miljø og udvikling, Oslo, februar; Kvindeforskningsseminar, Grenå, juni; »Screening for brystkræft«, 7. nordiske kvinde-juristmøde, Gilleleje, april; »Kvindens krop, biologisk belyst«, Kvindeforskningsseminar, Grenå, juni.

Signild Vallgård: »Forlossningsvården i Danmark och Sverige«, Kvinnokliniken, Karolinska Sjukhuset, Stockholm, oktober; »Sygehusvæsenet i Danmark 1930-87«, Historisk Institut, Aarhus Universitet, november.

Lars Tornstam: »Åldrandet förr, nu och i framtiden«, Finlands gerontologiske forening, årsmøde, Tammerfors, marts; »Myter om åldrandet«, Sveriges pensionärs riskförbund, Östersund, Sverige, marts; »Gerotranscendens«, 10. nordiske konference i gerontologi, Reykjavik, maj; »Gerotranscendence – a reformulation of the disengagement theory«, The Future of Adult Life, Second International Relationships, Oxford, juli; »Formal and Informal Support for the Elderly«, International Forum for Civil Participation on Welfare, Japan, august; De framtida pensionärerna – börde eller resurs?«, Expertgruppen för forskning om regional utveckling, Befolkningskonferens 90, Växjö, december.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 19,7.

Professor: Cand.med. Erik Holst.

Lektorer: Dr.med. T. Egsmose, mag.scient. soc. B. E. Holstein, mag.scient.soc., dr.med. L. Iversen, cand.med., lic.med. A. Krasnik, cand.med. B. Petersson. Adjunkt: Mag.scient.soc. M. Trab Damsgaard.

Lektorer: Mag.scient.soc., lic.med. T. Folmer Andersen, mag.scient.soc. T. Søndergård Kristensen.

Seniorstipendiater: K. Dean, Ph.D., cand.mag. S. Vallgård, cand.med. E. Støttrup Hansen.

Kandidatstipendiater: Cand.med., socionom J. Modvig, cand.stat. O. Olsen.

Videnskabelige medarbejdere i øvrigt (fondslønnede): Adjungerede professorer: G. Mooney, M. A. (sundhedsøkonomi), sociolog L. Tornstam (socialgerontologi).

Forskningsstipendiater: Heltidsbeskæftigede: Cand.

med. P. Due, cand.med. M. Grønvold, mag.scient. soc. H. Ito, cand.med. H. C. Knudsen, cand.mag. L. Koch, cand.psyk. R. Kovacs, cand.med. L. Møller. Deltidsbeskæftigede: Sundhedsplejerske, stud. lic. med. E. Guldager Christensen, fysioterapeut K. Avlund Frandsen, cand.polit. M. Lange, cand.med. K. Schultz-Larsen, sundhedsplejerske, stud.lic.med. L. Wagner.

Undervisningsassistenter: J. Sahl Andersen, J. Bue Bjørner, P. Brandt, S. Rask Bredkjær, H. Brønnum-Hansen, M. Christensen, M. Velsing Groth, A. Hauberg, C. Hendriksen, O. Nygaard Jensen, L. Kirkeskov Jensen, O. Jensen, U. Juul Jensen, F. Kamper-Jørgensen, H. Kirk, S. Krüger Kjær, K. Schultz-Larsen Jürgensen, L. Knudsen, F. Hassing Larsen, L. Launsø, H. Lærum, I-L. Mouridsen Reiler, H. Nielsen, K.E. Petersen, L. Schmidt, P. Skov, G. Steensberg, M. Teilman, B. Welcher.

Studentforskere: M. Zinck.

TAP: Antal årsværk: 10,2.

Heltids- og deltidsbeskæftigede: (inkl. fondslønnede): Assistenter: R. Christensen, A. Haastrup Larsen, B. Krejsgaard, I. Magner.

Efg-elev: Pia Nielsen

Fuldmægtig: I. Fisker Hansted Olsen.

Ingeniør: F. Neumann

Overassistenter: B. Pallesen, S. Streyffert, R. M. Vergo.

Sekretærer, fondslønnede: M. Holck Christensen, M. Henriksen.

Systemplanlægger: A. Sawitz.

Hæderspriser:

Tage Egsmose blev den 3. september tildelt Dansk lungemedicinsk Selskabs hæderspris på 10.000 kr. stillet til rådighed af ASTRA. Begrundelsen for prisen: Tage Egsmose's mangeårige arbejde med tobaksproblemet.

Specialer:

Christensen, Per K.: Undersøgelse af vigtige socialmedicinske spørgsmål vedrørende hjertetransplantationer.

Erdal, Jesper og Jensen, Bo Hou: Hjemløse i København.

Steendahl, Ulla: Methylmetacrylat og porganisk demens, – en dosis-responsanalyse blandt tandteknikere og optikere.

Ventegodt, Søren: Måling af livskvalitet.

Publikationer:

Ahlbom, A., Axelson, O., Hansen, E.S., Høgstvedt, C., Jensen, U.J., Olsen, J.: Interpretation of "negative" studies in occupational epidemiology. Scand J Work Environ Health vol 16, s. 153-7, Stockholm 1990.

- Andersen, T.F., Mooney, G.: Variationer er symptomer på mangler i sundhedsvæsenet – Mon sundhedens væsen overhovedet ved, hvad de gør? *Journal for Sundhedsvæsenet*. Præsentationsnummer., s. 12-3, Sundhedsstyrelsen, København 1989.
- , Brønnum-Hansen, H., Sejr, T.: Elevated Mortality Following Transurethral Resection of the Prostate for Benign Hypertrophy But Why? *Med Care* Vol 28, s. 870-881, USA 1990.
- Blais, R., Andersen, T.F., Bredesen, J.: Strategie pour composer avec les variations Geographiques dans l'utilisation des services de sante au Danemark. *Revue Belge De Securité Sociale*. Bruxelles. s. 629-645, 1989.
- Bridges, B.A., Bowyer, D.E., Hansen, E.S.: The possible involvement of somatic mutations in the development of atherosclerotic plaques. *Mutations Research* nr. 239, The Netherlands, s. 143-148, 1990.
- Due, P.: Det sociale netværk på prøve: støtte eller belastning? *Gerontologi og samfund* vol.6, s. 12-4, København 1990.
- Egsmose, T.: Epidemiologi – en introduktion i principper og metoder. Kbh.s. Universitet, Inst. for social Med. 1990, 188 s.
- Fouchard, R.J., Krasnik, A., Schmidt, K.: Oplysning om sikker sex til mænd med homoseksuel adfærd – en brugervurdering af den hidtidige indsats i Danmark. *Ugeskr Læger* 152, s. 2433-7, København 1990.
- Groth, M., Lyngenbo, O.: Respiratory symptoms in Danish welders. *Scand J Soc Med* 17, s. 271-6, Stockholm 1989.
- Hansen, E.S.: Shared risk factors for cancer and atherosclerosis – a review of the epidemiological evidence. *Mutation Research* 239, s. 163-79, Ministere Van Sociale Voorzorg, Holland 1990.
- , Ahlbom, A., Axelson, A., Høgstædt, C., Jensen, U.J., Olsen, J.: "Negative Results" – no effect or information? *Stockholm: Arbete och Hälsa*, Sverige 1990, 59 s.
- : Errors which always bring about underestimation of an effect. "Negative Results" – no effect or information? I Hansen ES, Ahlbom A, Axelsen O, Høgstædt C, Jensen UJ, Olsen J., s. 17-24, Stockholm, Sverige, 1990.
- : A cohort study on the mortality of firefighters. *Brit J Ind Med* vol 47, s. 805-9, London 1990.
- : The proportionate mortality ratio and its relationship with measures of mortality. *Statistics in Medicine* vol 9, s. 315-23, London 1990.
- : Chest symptoms in chimney sweeps and postmen – a comparative survey. *Int J Epid* vol 19, s. 339-42, London 1990.
- Hein, H.O., Kristensen, T.S., Suadicani, P., Gyntelberg, F.: Hjertekredssygdom og arbejdsmiljø. København 1990, 145 s.
- Holst, E., Holstein, B.E.: Socialmedicinsk undersøgelse blandt ældre i ti EF-lande. Bortfaldsanalyse i en spørgeskemabaseret undersøgelse blandt privatboende 70-95 årige i fire danske kommuner. *Ugeskr Læger* 152, s. 225-7, København 1990.
- Holstein, Due, P., Almind, G., Holst, E.: Hvilke pensionister får hjemmehjælp? Socialmedicinsk undersøgelse af 1.2.61 70-95 årige. *Ugeskrift for Læger* 1990, 152, s. 228-32, København 1990.
- Holstein, B.E.: Ældres egenomsorg. Nye tider – nye ældre: *Helbred.*, Marianne Schroll, s. 87-96, København 1989.
- : Ældrebefolkningen – De ældres vilkår. *Klinisk socialmedicin – en introduktion.*, Jens Modvig & Henrik Sælan, Eds., s. 138-143, København 1989.
- , Almind, G., Due, P., Holst, E.: Ældres selvrapporterede helbred og lægemiddelforbrug. *Ugeskr Læger* 1990, 152, s. 386-91, København 1990.
- Holstein, B.E.: Kan det nytte at have sundhedspleje?. *Tidsskr Sygeplejeforsk* 6, s. 36-43, København 1990.
- Iversen, L.: Virksomhedslukninger, arbejdsløshed og helbred. *Ugeskr Læger* 152, s. 1309-10, København 1990.
- : Virksomhedslukninger, arbejdsløshed og helbred-medicinsk-sociologiske studier inden for værfindustrien. *Dansk Sociologi* 1, s. 24-34, København 1990.
- : Virksomhedslukninger, arbejdsløshed og helbred. København 1990, 92 s.
- Jürgensen, K.S., Avlund, K., Schroll, M.: 70-åriges helbred før og nu. En kohortesammenligning af 70-årige mænd og kvinder tilhørende 1897- og 1914-populationerne i Glostrup. *Ugeskr Læger* 1990: 152, s. 2993-7, København 1990.
- Jürgensen, K.S., Avlund, K., Schroll, M.: 70-åriges sociale situation før og nu. En kohortesammenligning af 70-årige mænd og kvinder tilhørende 1897- og 1914-populationerne i Glostrup. *Ugeskrift for Læger* vol. 152, s. 2988-92, København 1990.
- Koch, L., Kirkebæk, B., Knudsen, L.: Frit valg eller social kontrol. *LEV, Landsforeningen Evnesvages* Vel 2, s. 12-5, København 1990.
- : Genomprojektet: Eugenik eller ej? *Naturkampen* 58, s. 16-9, København 1990.
- : In Vitro Fertilisation – an Irrational Choice? *Reproductive and Genetic Engineering*, vol 3, s. 235-42, New York 1990.
- : Fornuft eller ufornuft. Hvorfor vælger kvinder reagensglasbefrugtning? *LOKE* 1990; 4: s. 5-7, København 1990.
- : Heidrun Kaupen-Haas (ed): *Der Griff nach der Bevölkerung*. *Acta Sociologica* vol 33, s. 167-8, Oslo, Norge 1990.
- : Human Reproduction. The case of in vitro fertilisation. Life-cycles of medical technologies. I: Andreasen, PB, Lund, AB, eds. *Life cycles of Medical Technology*, s. 57-67, Frederiksberg 1990.

- : Myter om in vitro fertilisation – etiske og sociale aspekter af IVF, set i lyset af kvinders erfaringer. I: Hellum A, Syse AS, Aasen HS: Menne-ske, Natur og Fødselsteknologi. Verdivalg og rettslig regulering, s. 61-71, Oslo, Norge 1990.
- Krasnik, A., Groenewegen, P.P., Pedersen, P.A., Scholten, P.v., Mooney, G., Gottschau, A., Flierman, H.A., Damsgaard, M.T.: Changing remuneration systems: Effects on activity in general practice. *Brit Med J* Vol. 300, s. 1698-1701, 1990.
- Krasnik, A.: Sundhedslov med nye udfordringer. *Journal for sundhedsvæsenet* 2, s. 26-7, København 1990.
- : Forebyggelse – hvordan? *Ugeskr Læger* 152, s. 1427-8, København 1990.
- , Fouchard, R.J., Bayer, T.: Health Workers and AIDS: Knowledge, Attitudes and Experiences as Determinants of Anxiety. *Scand Soc Med* 18, s. 103-13, Stockholm 1990.
- , Wangel, M.: AIDS and Danish adolescents – knowledge, attitudes, and behaviour relevant to the prevention of HIV-infection. *Dan Med Bull* 37, s. 275-9, København 1990.
- Kristensen, T.S.: Arbejdets organisering og de ansattes helbred. I: Klausen H, Gregersen P, Iversen L, eds., *Pas på arbejdsmiljøet*, s. 11-22, København 1990.
- : De store folkesygdomme og arbejdsmiljøet: Hjertesygdomme. I: Klausen H, Gregersen P, Iversen L, eds., *Pas på arbejdsmiljøet*, s. 76-81, København 1990.
- , Møller, L., Holstein, B.: Forekomsten af passiv rygning i Danmark. *Ugeskr Læger* 1990; 152, s. 2498-2501, København 1990.
- : Re: "Cardiovascular diseases and the work environment: a critical review of the epidemiologic literature on chemical factors. *Scand J Work, Environment Health* vol. 16, s. 147-8, Helsinki 1990.
- Lange, M., Nørby, S., Mooney, G.: Developing a cost-benefit approach to prenatal analysis for ADPKD. Abstract i "Workshop on Inherited Polycystic Kidney Disease", Paris 7.-8. juni 1990. Institutpublikation 1990, s. 37 s.
- Lidegaard, Ø., Olsen, O., Kristensen, T.S.: Sygdomsætiologi og -profylakse. Teori og praksis. *Nord Med* 105, s. 87-90, Stockholm 1990.
- Lofit, A., Andersen, T.F., Madsen, M.: A quasi-experimental Design based on Regional Variations: Discussion of a Method for evaluating Outcomes of Medical Practice. *Soc Sci Medicine* 28, s. 147-154, Oxford 1989.
- Lyngenbo, O., Groth, S., Groth, M., Olsen, O., Ros-sing, N.: Occupational lung function impairment in never-smoking Danish welders. *Scand J Soc Med* 17, s. 157-64, Stockholm 1989.
- Michelsen, N., Holstein, B.E.: Brændstof til danske børn (leder). *Ugeskr Læger* Vol. 152, s. 3511-2, København 1990.
- Mødvig, J., Schmidt, L., Damsgaard, M.T.: Measurement of total risk of spontaneous abortion: The virtue of conditional risk estimation. *Amer J Epid* vol 132, s. 1021-38, USA 1990.
- Mooney, G., Andersen, T.F.: Challenges facing modern health care. In: Mooney G, Andersen T F, eds, *The Challenges of Medical Practice Variations*, s. 192-200, London 1990.
- Møller, L., Kristensen, T.: Plasma fibrinogen and ischaemic heart disease: Associations with risk factors. *European Heart Journal* 11, Supplementum, s. 67, 1990.
- , Kristensen, T.: Fibrinogen and associations with risk factors for cardiovascular disease. *Fibrinology* 4, s. 56-8, 1990.
- Nørby, S., Schwartz, M., Eiberg, H., Schmidt, L.: The unborn and newborn child II – Risk factors predicting perinatal morbidity and mortality in 4,138 infants. *Acta Obstet Gynecol Scand* 68, s. 707-12, Paris 1990.
- Olsen, O.: Psykosociale faktorer og hjertekarsyg-domme – estimation af etiologiske fraktioner. s. 38, *Inst. för Stressforskning*, 38 s. Stockholm 1989.
- Pedersen, J.B., Fromholt, P., Holstein, B.E., Hviid, P., Kirk, H., Schroll, M., Viidik, A.: *Gerontologisk Håndbog*. København 1990, 164 s.
- Pedersen, P.A., Krasnik, A., Scholten, P.V.: Honoreringsystemets betydning for praktiserende lægers adfærd. *Ugeskr Læger* 152; s. 3039-40, København 1990.
- Petersson, B.: Kvindeproblemer er altid relevante. I: Jacobsen (red.), *Kvinder skal eje Morgendagen*. s. 72, København 1989.
- : Dødskriterium og ny teknologi . *Lolland-Falsters Stiftsbog*., s. 49-55, Maribo 1989.
- : Fra pige til kvinde. København 1989, 64 s.
- : Bulimia. *Månedsskr Prakt Lægeger* 6, s. 439-444, København 1989.
- , Børner, H.: Bulimia. I: Birgit Petersson og medarbejdere (red.), *Kvinden i psykiatrien*. s. 143-153, København 1989.
- : Når Grænsen er overskredet – om Abort efter 12. uge. I: Else Marie Kjerkegaard, Ingerlise Koefoed og Birgit Petersson, eds. *Livet begynder ved Befrugtningen*. s. 111-121, København 1989.
- , Cramers, M.: En Abort i 1966. I: Else Marie Kjerkegaard, Ingerlise Koefoed og Birgit Petersson, eds. *Livet begynder ved Befrugtningen*. s. 93-9, København 1989.
- , Kastrup, M.: Psykiske Lidelser – Forekomst og Behandling. I: Birgit Petersson og medarbejdere. eds. *Kvinden i Psykiatrien*. s. 11-26, København 1989.
- : Medicinsk Kvindeforskning – Nogle personlige

- overvejelser. *Ydun (Kvindetidsskrift RUC)* 11, s. 5-12, København 1989.
- , Kastrup, M.: *Lægerne i Psykiatrien. I: Birgit Petersson og medarbejdere. eds. Kvinden i Psykiatrien.* s. 249-54 (5), København 1989.
- : *Folketest for Brystkræft kan anbefales. Kvinden og Samfundet.* 6, s. 6-8, København 1989.
- : *Teknologi og Kultur. I: Pindborg et al., Se Døden i Øjnene. Etisk Råd.*, s. 167-78, København 1989.
- , Køster, A., Garde, K.: *Den kvindelige Biologi. Den tredje Skønhed.*, s. 9-20, Aarhus 1989.
- : *Can you dope yourself with food? Acta Psychiatr Scand* 361, s. 18-23, 1990.
- : *Arvelige sygdomme der opstår sent i livet – etiske og samfundsmæssige perspektiver. Videnskabshistorie og -teori, Styringsgruppen for medicinsk Kvindeforskning,* s. 217-21, København 1990.
- , Christensen, A.: *Etik, Moral og Politik. I: Videnskabshistorie og -teori, Styringsgruppen for Kvindeforskning,* s. 209-13, København 1990.
- , Kastrup, M., Garde, K.: *Kønssforskelle i relation til psykiatriske diagnoser. Agrippa-psykiatriske tekster* 12, s. 7-13, Danmark 1990.
- , Thorup, A.: *Abort efter 12. uge. Sex & Sundhed* 9, s. 13-16, Foren. for Familieplanlægning, København 1990.
- , Willadsen, J., Garde, K.: *Lægernes menneskeopfattelse. Ugeskr Læger* 152, s. 1692-4, København 1990.
- Prener, A., Gyntelberg, F., Hugod, C., Kristensen, T.S., Nielsen, P.E.: *Passiv rygning – eksposition og helbredsmæssige konsekvenser. København* 1990, 34 s.
- , Gyntelberg, F., Hugod, C., Kristensen, T.S., Nielsen, P.E.: *Passiv rygning – eksposition og helbredsmæssige konsekvenser. I: Vejlsgaard R et al (eds), Medicinsk Årbog 1990,* s. 147-159, København 1990.
- Ruth, J.E., Öberg, P., Fromholt, P., Sigurdadottir, S., Tornstam, L., Waerness, K.: *Livsformer och livshistoria hos äldre. Gerontologia* 2, s. 1-13, 1989.
- Schultz-Larsen, K., Avlund, K., Schroll, M.: *Kan ældre mennesker ved motion forbedres deres sundhed og livskvalitet? Månedsskr Prakt Lægegern Vol* 67; s. 829-37, Temanummer, København 1990.
- Solstad, K., Hansen, N.R., Lindhardt, A.M., Petersson, B.: *Arbejdsløsheds betydning for indlagte på en psykiatrisk afdeling. Ugeskr Læger* 152, s. 2428-30, København 1990.
- Tornstam, L.: *Bilden av de gamla. STUD. MED.* 62, s. 20-22, København 1989.
- : *Gero-transcendence: a reformulation of the disengagement theory. Aging: Clinical and Experimental Research Vol. 1,* s. 55-63, Milano 1989.
- : *Att växa till vishet. Forskning om vishet. Aldring & Eldre* 3, s. 16-9, 1990.
- : *Att växa till vishet. I: Bremme K. red, Aktivt åldrande,* s. 32-41, Stockholm 1990.
- : *Dimensions of loneliness. Aging: Clinical and Experimental Research Vol 3,* s. 259-65, 1990.
- : *Ensamhetsoplevelser hos de ældre IV: Ett sociohistorisk perspektiv. Gerontologia* 4, s. 157-76, 1990.
- Vallgård, S.: *Eriksson BE. Vägen till centralhospitalet. Två studier i den anstaltsbundna sinnessjukvårdens förhistoria i sverige. Ugeskr Læger* 152, s. 2188, København 1990.

Lars Iversen

Retsmedicin

Retsmedicinsk Centralinstitut

Historie

I 1905 blev der oprettet en selvstændig lærestol i retsmedicin ved Københavns Universitet. Fra 1910, da instituttet havde fået eget hus på Frederik V's Vej 9, blev statsobducenturfunktionen henlagt til instituttet. Fra 1916 blev obduktionsarbejdet delt, således at 50 % af obduktionerne fra provinsen blev foretaget af instituttet i København, medens den anden halvdel varetoges af statsobducenten i Århus. I 1937 blev der yderligere foretaget en opdeling af statsobducenturfunktionen, idet der blev oprettet et statsobducentur i Odense. Denne opdeling er stort set stadig gældende, idet de tre retsmedicinske institutter dækker de samme områder, som de tidligere statsobducenturer dækkede.

I 1953 oprettedes på instituttet i København tre afdelinger, en retspatologisk afdeling, en retsserologisk afdeling og en retskemisk afdeling.

Siden 1976 har det retsmedicinske institut været placeret i Teilumbygningen, Frederik V's Vej 11.

I 1982 blev de tre subspecialer inden for retsmedicin opdelt i selvstændige institutter: Institut for Retspatologi, Institut for Retsgenetik og Institut for Retskemi.

Disse tre institutter danner tilsammen Det retsmedicinske Centralinstitut ved Københavns Universitet. Centralinstitutet ledes af en bestyrelse, som er sammensat af tre personer for hvert af de retsmedicinske institutter. Derudover har centralinstitutet en lille, selvstændig stab af teknisk administrative medarbejdere (se nedenfor).

Stab:

TAP: Antal årsværk: 4.

Margot Birthe Grandjean, Lene Frøstrup Jensen, Steen Lærke Nielsen, Karin Vendelbo.

Centralinstitutets arbejde omfatter først og fremmest administrative opgaver, som er fælles for de tre institutter, f.eks. økonomi, EDB m.v.

Jørn Simonsen

Retspatologisk Institut

Instituttets opgave er dels at drive forskning, give undervisning og udføre særlige opgaver for retsvæsenet, som er pålagt instituttet ved lov.

Priserne for instituttets forskellige ydelser udgjorde i 1990:

Obduktion	kr. 6.171
Mikroskopisk undersøgelse	kr. 3.829
Personundersøgelse	kr. 3.978
Findestedsundersøgelse	kr. 3.978
Ligsyn	kr. 1.515
Ligsyn v/embedslæge	kr. 814

Instituttets retsobducenturfunktion har i 1990 omfattet følgende:

Obduktioner	830
Mikroskopiske undersøgelser	519
Personundersøgelser	131
Findestedsundersøgelser	13
Ligsyn	1178
Ligsyn v/embedslæge	812

Forskningsvirksomhed:

1.1 Undersøgelse af døds måder og dødsårsager hos kroniske alkoholikere i et retsmedicinsk materiale (Anders U. Hansen, Jørn Simonsen).

1.2 Læsionsmønstret hos personer, som er faldet fra stor højde i vand (Jørn Simonsen).

2.1 Skizofreni og vuggedød. En undersøgelse over evt. arvelig sammenhæng (Preben Geertinger, Erik Strömrgren).

3.1 En analyse af en 2-årig undersøgelse af pludselig spædbarnsdød i Danmark (Karin Helweg-Larsen).

3.2 En analyse af pludselig spædbarnsdød i Østdanmark baseret på data fra en spørgeskemaundersøgelse ved interview med forældrene (Karin Helweg-Larsen, Iben Rosenberg).

3.3 En prospektiv undersøgelse af voldtægts ofre (Karin Helweg-Larsen).

3.4 Efterfølgende til voldtægt og voldtægtsforsøg (Dorte Eckstrøm, Karin Helweg-Larsen, Alice Theilgaard, Nina Welner).

3.5 Yngre insulinafhængige diabetikere – en analyse af mortalitet og dødsårsag over en 20-årig periode og den mulige sammenhæng med ændring i insulin type (Knuth Borch-Johnson, Karin Helweg-Larsen).

3.6 Selvmord i Storkøbenhavn og Storstrøms Amt (Karin Helweg-Larsen, Thea Kølsen Fischer).

3.7 Pludselig spædbarnsdød i Danmark i 1987 (Karin Helweg-Larsen, Bent Kluge, P. Lange).

- 3.8 Clamydias mulige betydning for pludselig spædbarnsdødelighed (Karin Hellveg Larsen, Jytte Banner Lundemose).
- 4.1 Forekomsten af HIV-antistoffer blandt eufomaner obducerede på Retsmedicinsk Institut i København i perioden 1988-90 (Birgitte Kringsholm, Peter Theilade).
- 4.2 Tidligere morfologiske organforandringer ved HIV-infektion (Per Christoffersen, Jette Junge, Birgitte Kringsholm).
- 4.3 Obducerede tilfælde af drukning i Danmark 1987-89 (Anne Filskov, Kirsten Kock, Birgitte Kringsholm).
- 4.4 Bestemmelse af serumkreatinin og serumurinstof ved drukning resp. ikke-drukning i blod fra højre og venstre hjertehalvdel samt i perifert blod (Birgitte Kringsholm, Karen Worm).
- 5.1 Cancer among Circumpolar Inuit. Descriptive epidemiological analysis of cancer among Inuit in Greenland, Canada, Alaska and Siberia (L. Gaudette, A. Lanier, Nils Højgaard Nielsen, J. Nikitin, H. Storm).
- 5.2 The detection of human papillomavirus in invasive cervical cancer of Alaska and Greenland Native women. A comparison of HPV prevalence and genomic coding of HPV capsid regions from two time periods, and relative contributions of screening and HPV to cervical cancer (M. Davidson, I. Hawkins, J. Icenogle, A. Iversen, H. Jensen, A. Lanier, Nils Højgaard Nielsen, B. Norrild, A. Parkinson, M. Sloss).
- 5.3 Cervical cytology in Greenland. Extent and impact of uncoordinated screening activity 1986-90 (H. Jensen, Nils Højgaard Nielsen).
- 6.1 Air Pollution and Health Protective Behavior in Copenhagen (Torben Cordtz, Lilli Kirkeskov Jensen, Peter Saugman, Kirsten Schmidt, Torsten Skov, Peter Theilade).
- 6.2 Farmakoepidemiologisk undersøgelse med registrering af ændringer i det daglige medicinforbrug hos astmapatienter i relation til luftforurening og vejrforhold (Torben Cordtz, Lilli Kirkeskov Jensen, Peter Saugman, Kirsten Schmidt, Torsten Skov, Peter Theilade).
- 6.3 Dødelige dekstropoksifenforgiftninger i Østdanmark 1982-1989 (Hans Bay, Erling Segest, Peter Theilade).
- 6.4 Dødelige dekstropoksifenforgiftninger i Østdanmark 1982-1989 (C. N. Harris, Erling Segest, Peter Theilade).
- 6.5 Ketoacidose i et retsmedicinsk materiale (Søren Felby, Erik Nielsen, Peter Theilade, Jørgen L. Thomsen).
- 6.6 Dødelige alkoholforgiftninger i en 5-årig periode ved Retsmedicinsk Institut i København (Peter Theilade, Jørgen L. Thomsen).
- 6.7 Stigningen i HIV-positive og i AIDS-patienter i Retsmedicinsk Instituts materiale i løbet af de sidste 3 år (Birgitte Kringsholm, Peter Theilade).
- 7.1 En retsmedicinsk undersøgelse af dødsfald blandt alkoholister (disputatsprojekt, Jørgen L. Thomsen).
- 7.2 Forekomst og evt. betydning af ketoacidose hos alkoholister (Søren Felby, Peter Theilade, Jørgen L. Thomsen).
- 7.3 Aldersbestemmelse ved osteoanalyse (Bruno Frøhlich, Niels Lynnerup, Jørgen Lange Thomsen).
- 7.4 Forekomsten af silikonepartikler i vævet omkring brystproteser (Søren Felby, McGhan Medical Corporation, Jørgen Lange Thomsen).
- 7.5 Dødelige Landbrugsulykker (S. Albrektsen, B. Olsen, J. L. Thomsen).
- 8.1 Aldersbestemmelse ved osteon-analyse. Metodeudvikling til aldersbestemmelse af individer ud fra mikroskopiske præparater fra femur (Bruno Frøhlich, Niels Lynnerup, Jørgen Lange Thomsen).
- 8.2 Computerbaseret dødstidspunktsbestemmelse (Niels Lynnerup).
- 8.3 Retsmedicinsk diagnose register (Erling Falk, Markil Gregersen, Niels Lynnerup, Steen Lærke).
- 8.4 Pneumatiseringsgraden af ossa temporalia (P. Homøe, Niels Lynnerup).
- 8.5 Register over grønlandsk antropologisk materiale (P. Andreasen, J. Arneborg, J. P. Hart Hansen, Niels Lynnerup).
- 8.6 Skeletmateriale fra Narsaarsauqq (Bruno Frøhlich, Jens Peder Hart Hansen, Niels Lynnerup).
- 8.7 Frue Kloster Kirkegård – den antropologiske del (B. Frøhlich, H. Hjalgrim, N. Lynnerup).

Undervisning:

Retspatologisk Institut varetager langt størsteparten af undervisningen af medicinske studenter i retsmedicin, ligesom instituttet afholder alle eksaminationerne. Derudover er der meddelt undervisning ved forskellige A-kurser til speciallægeuddannelse, paramedicinsk personale og personale inden for Justitsvæsenet.

Anden virksomhed:

Jørn Simonsen er formand for Retslægerådet og medlem af bestyrelsen for RCI. Han har endvidere deltaget i forskellige justitsministerielle udvalg, i et symposium afholdt af Den almindelige danske Lægeforening om tortur, i 2 møder om pludselig uventet spædbarnsdød (København, Oslo) samt i et møde i Sevilla Working Party i Luxembourg. Endelig har Jørn Simonsen været udsendt til Grønland som medlem af Rigspolitichefens ID-gruppe i forbindelse med et flystyrt.

Preben Geertinger er medredaktør af tidsskriftet *Iatrogenics*, Munksgaard.

Karin Helweg-Larsen er redaktør af NYS, medlem af Den almindelige danske Lægeforenings Ethiske udvalg, medlem af Konsistoriums ligestillingsudvalg og formand for Retsmedicinsk Centralinstituts undervisningsudvalg. Karin Helweg-Larsen har foretaget en del kortvarige rejser i forbindelse med forskningsaktivitet vedr. pludselig uventet spædbarnsdød, bl.a. i Nice, Trondhjem og Oslo.

Birgitte Kringsholm har haft studierejser til Tyskland, USA og Canada.

Jørgen Lange Thomsen har deltaget i videnskabeligt møde i Lund, Dundee og Adelaide, Australien.

Niels Lynnerup har deltaget i videnskabeligt møde i Lund, Sverige.

Gæster:

Retspatologisk Institut har haft besøg af personalet fra Det retsmedicinske Institut i Lund, Sverige.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 8.

Instituttleder: Professor, statsobducent, dr.med. Jørn Simonsen.

Vicestatsobducent: Dr.med. Preben Geertinger.

Lektorer: Dr.med. Stig Asnæs (orlov siden 01.02.90), Karin Helweg-Larsen, Birgitte Kringsholm, dr.med. Nils Højgaard Bryde Nielsen, Peter Theilade, Jørgen Thomsen.

Adjunkt: Lic.med. Hans Petter Hougen (orlov).

Adjunktvikar: Niels Lynnerup.

Introduktionsstipendiat: Ellen Garde.

TAP: Antal årsværk: 11.

Ledende sekretær: Beate Christensen.

Sekretærer: Lise Lotte Bahn, Birthe Christiansen, El-

se Giannini, Lise Madsen, Vivi Schjerning, Rut Svanberg, Kirsten Svelle, Lone Harriet Thomsen.

Ledende laborant: Aase Lindballe.

Laboranter: Bodil Bojsen, Tove Grønbæk, Sys Jørgensen.

Publikationer:

Cordtz, T., Jensen, L.K., Theilade, P.: Københavnerluft. En undersøgelse af sundhedsadfærd ved luftforurening i "Københavnsområdet". København 1990, 55 s.

Knudsen, L., Helweg-Larsen, K.: Hyppighed af tilgrænsende dødsårsager til pludselige uventede spædbarnsdødsfald i Danmark 1972-83. Ugeskrift for Læger 152/16, s. 3 1/2, København 1990.

Lynnerup, N., Thomsen, I., Fröhlich, B.: A Non-Invasive Technique for Age and Death Determination. *Med. Sci. Law* vol. 30, no. 4, s. 4, 1990.

Rasmussen, O.V., Helweg-Larsen, K., Kelstrup, J.: The medical component in fact-finding missions. *Danish Medical Bulletin* 37, Aug. 1990, s. 3 1/2, København 1990.

Theilade, P.: Carbon Monoxide Poisoning. Five-Years Experience in a Defined Population. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology* vol. 11, no. 3, s. 6, New York 1990.

Theilade, P., Kringsholm, B.: Røntgenundersøgelse af "The Body Packer". Ugeskrift for Retsvæsen 6. januar 1990, s. 12-15, København 1990.

Thomsen, J.L., Christensen, L., Nielsen, M.: Histologic Changes and Silicone Concentrations in Human Breast Tissue Surrounding Silicone Breast Prostheses. *Plastic and Reconstructive Surgery* Vol. 85, No. 1, s. 4, 1990.

Jørn Simonsen

Retsgenetisk Institut*Instituttets retslig-sociale funktioner*

Instituttet er centrallaboratorium for Danmark, Færøerne og Grønland for retslige blodtypebestemmelser og andre arvebiologiske undersøgelser i faderskabs- og familiesammenføringssager samt for undersøgelse og typebestemmelse af biologiske spor i kriminalsager.

Undersøgelserne kan kun rekvireres af retsvæsenet, politiet og Direktoratet for Udlændinge.

Priserne for undersøgelserne er pr. 1. januar 1991:

Standardundersøgelse i faderskabssager . . .	kr. 1.392
Udvidet undersøgelse i faderskabssager . . .	kr. 3.764
DNA-profilanalyse	kr. 3.018
Sporundersøgelse i kriminalsager	kr. 292

Udviklingsarbejder

Instituttet har i 1990 indført retsgenetiske undersøgelser med DNA-metoder i faderskabs-, familiesammenførings- og kriminalsager. Undersøgelsen kaldes DNA-profilanalyse, og den består for tiden af undersøgelse af fire til fem VNTR-regioner (Variable Numbers of Tandem Repeats). En VNTR-region kan betragtes som et klassisk genetisk system med en høj diskriminationsevne.

Instituttet har deltaget i et europæisk samarbejde arrangeret af The European DNA Profiling Group vedrørende standardisering af metoderne til DNA-profilanalyse i kriminalsager.

Instituttets retslig-socialt aktiviteter i 1990 har omfattet:

Faderskabsager:

Standardundersøgelser	6.992
Antal sager	1.229
Personer	4.260
Udvidede undersøgelser	385
Antal sager	120
DNA-profilanalyser	61
Antal sager	18

Familiesammenføringssager:

Standardundersøgelser	52
Antal sager	11
Udvidede undersøgelser	18
Antal sager	4
DNA-profilanalyser	52
Antal sager	11

Sporundersøgelser:

Antal sager	413
Antal effekter	1.376
Antal undersøgelser	7.557
Standardtypebestemmelser	479
DNA-profilanalyser	38
Antal sager	12

*Forskningsvirksomhed:**1.1 Unges alkohol- og narkotikavaner*

I fortsættelse af det metodekritiske studium af de epidemiologiske undersøgelser af unges alkohol- og narkotikavaner i perioden 1980-88 er der foretaget en yderligere bearbejdelse af data. Materialet omfatter 10 anonyme spørgeskemaundersøgelser – alle omfattende skoleelever, samt en kvalitativ interviewundersøgelse. Ved at sammenholde data om misbrug med alder, køn, misbrugsdebut samt forskellige sociale parametre fra de forskellige undersøgelser vurderes muligheden for at indkredse reelle risikogrupper, til trods for, at de enkelte undersøgelser er udført på lokalt plan og primært ud fra lokale ønsker (Poul Brix i samarbej-

de med Mogens Christoffersen, Ballerup Kommune og Helle Nielsen, Nyk. F. Centralsygehus).

2.1 Analyse af den primære struktur af enzymet sur phosphatase

Et igangværende projekt vedrørende enzymet sur phosphatase i røde blodlegemer har fornylig ført til fastlæggelsen af den primære struktur for de to isozymer, Bf og Bs, hvis dannelse styres af ACPI*B genet. Det videre arbejde har i det forløbne år bl.a. været rettet mod bestemmelsen af aminosyresekvensen for fire andre allozymer (Af, As, Cf og Cs), hvis dannelse styres af ACPI*A og ACPI*C allelerne. Dette arbejde er nu næsten afsluttet. Den tidligere fremsatte hypotese om alternativt splejsning på RNA niveau som mekanisme for dannelse af f og s isozymer er hermed yderligere blevet bestyrket. Samtidig er det vist, at den genetiske forskel mellem de to A isozymer på den ene side og de to B isozymer på den anden beror på substitution af en enkelt aminosyre (arginin med glutamin) (Jørgen Dissing og A. Johnsen, Rigshospitalet).

2.2 Analyse af genet for enzymet sur phosphatase

Et arbejde vedrørende DNA-sekvensbestemmelse og analyse af genet for sur phosphatase er påbegyndt (Jørgen Dissing og G. F. Sensabaugh, Berkeley).

3.1 DNA-profilanalyse i kriminalsager

Udviklingsarbejdet vedrørende anvendelse af DNA-profilanalyse med single-locus proberne MS1, MS31, MS43a og YNH24 i kriminalsager er blevet fortsat. Der er indsamlet et dansk populationsmateriale omfattende ca. 300 ubeslægtede personer.

Med henblik på at opnå et større erfaringsmateriale med hensyn til analyse af DNA fra biologiske spor er DNA-profiler fra ca. 50 eksperimentelle blodpletter, hvoraf de ældste er opbevaret i 10 år, blevet sammenlignet med DNA-profiler fra blodprøver fra de respektive donorer (Birthe Eriksen).

3.2 Statistiske undersøgelser ved DNA-profilanalyse i kriminalsager

Analyseusikkerheden ved DNA-profilanalysen er undersøgt på ca. 2000 dobbeltbestemmelser. Standarddeviationen øges eksponentielt med stigende fragmentlængde (målt i antal basepar). Efter transformation af fragmentlængderne til normaliseret vandringlængde (målt i mm) er målefejlene normalfordelt med en standarddeviation, som er konstant over hele det undersøgte område (SD = ca. 0.5 mm fra 1500 til 20000 basepar). Der er påvist en signifikant korrelation mellem afvigelserne for to bestemmelser af hvert af de to bånd, der bestemmes med en probe. Undersøgelser over det enkelte bånd uafhængighed af de øvrige bånd i en DNA-profil er påbegyndt (Birthe Eriksen, Ole Svensmark).

4.1 Kvantitativ vurdering af DNA-profilanalyse i faderskabs- og familiesammenføringssager

Der er i 1990 udviklet en metode til kvantitativ vurdering af resultatet af DNA-profilanalyse og serologiske typebestemmelser ved rets genetiske undersøgelser i familiesammenføringssager m.v. omhandlende tyrkiske statsborgere. Ved udnyttelse af nedfrosne metafasekromosomer fra parterne i antropologiske undersøgelser i ca. 10 år er polymorfien af VNTR-regionerne D2S44 (YNH24), D7S22 (g3), D12S11 (MS43a), D7S21 (MS31) og D5S43 (MS8) i den tyrkiske befolkning blevet undersøgt. Frekvensen af en række serologiske typeegenskaber i Tyrkiet er beregnet ved anvendelse af danske og tyske materialer af typebestemte tyrkiske immigranter. Der er på dette grundlag beregnet indices til belysning af de omhandlede tyrkiske børns afstammingsforhold i form af fader \times moder/tyrkisk befolkning, fader/tyrkisk befolkning, moder/tyrkisk befolkning, fader/broder til fader samt moder/søster til moder i ca. 20 familiesammenføringssager (Hans Gürtler).

5.1 DNA-profilanalyse i faderskabs- og familiesammenføringssager

I 1990 er metoderne til undersøgelse af polymorfien af VNTR-regionerne D2S44 (YNH24), D7S22 (g3), D12S11 (MS43a), D7S21 (MS31) og D5S43 (MS8) blevet yderligere udviklet, således at DNA-profilanalyse kan indgå som et led i instituttets rutinemæssige undersøgelser i faderskabssager. Der er i 1990 foretaget DNA-profilanalyse på blodprøver fra 705 personer. Hovedparten af de undersøgte personer var danskere, mens 111 var tyrkere, heraf 65 ubeslægtede, som er undersøgt med henblik på at opnå viden om fordelingen af DNA-profiler blandt tyrkiske indvandrere til brug i familiesammenføringssager samt faderskabs- og kriminalsager (Hanna E. Hansen, Niels Morling).

5.2 HLA-antistoffer hos gravide

I samarbejde med overlæge F. Gundolf, Blodbanken, Centralsygehuset, Esbjerg, er der undersøgt sera fra i alt 2.072 gravide kvinder med henblik på fremskaffelse af specifikke HLA-antistoffer (Hanna E. Hansen).

6.1 Immungenetiske undersøgelser af HLA-regionen

I samarbejde med primært lic.med. Lars Fugger, Væstvstypelaboratoriet, Rigshospitalet, er foretaget undersøgelser af polymorfien af HLA-regionens BAT-gener hos raske, og BAT-geners associationer med forskellige autoimmune sygdomme er undersøgt. Der er udviklet metoder til undersøgelse af varianter af HLA-DP gener med PCR-teknik, og metoderne er anvendt til undersøgelse af associationer med juvenil rheumatoid arthritis og dissemineret sklerose. Polymorfien af T-celle-receptorens betakædegener blev undersøgt ved dissemineret sklerose, og det blev undersøgt,

hvorvidt der i blodlymfocytter fra patienter med dissemineret sklerose kunne påvises retroviralt DNA af type HTLV-I (Niels Morling).

7.1 Kortlægning af cystenyre-locus PKD2

Der er tidligere identificeret en større dansk slægt med autosomal dominant polycystisk nyresygdom (cystenyrer), hvor sygdomsgenet nedarves uafhængigt af DNA-markører tæt koblet til cystenyre-locus PKD1, som er beliggende på den korte arm af kromosom nr. 16. Med det formål at indkredse beliggenheden af sygdomsgenet i denne slægt (locusbetegnelse PKD2) er nedarvningsmønstret blevet sammenholdt med mønstret for et antal genetiske markører omfattende blod- og serumtyper, forskellige enzymtyper samt fire højpolymorfe DNA-markører. Der er ved denne undersøgelse fundet et vist statistisk belæg (odds ca. 200:1) for en genetisk kobling mellem PKD2 og locus for DNA-markøren YNH24 (D2S44), som er beliggende på kromosom nr. 2. Undersøgelsen, der indgår i den af EF støttede »Concerted Action« vedr. polycystisk nyresygdom, fortsætter i samarbejde med Dr. Martijn Breuning, Leiden, og lektor Hans Eiberg, Arvebiologisk Institut, Københavns Universitet (Søren Nørby).

7.2 Kortlægning af Lebers hereditære opticusatrofi ved mitokondrie-DNA analyse

Der er udviklet metoder til analyse for den punktmutation i det mitokondrielle DNA (mtDNA), som er den hyppigste årsag til sygdommen. Det drejer sig om en GC \rightarrow AT substitution af basepar nr. 11.778, den såkaldte Wallace-mutation. I forbindelse med dette arbejde er en af mutationen dannet genkendelsessekvens for restriktionsenzymet MaeIII blevet opdaget, og den diagnostiske betydning heraf karakteriseret. Desuden er udviklet en mere direkte metode til påvisning af Wallace-mutationen, baseret på allelspecifik amplifikation ved PCR-teknik. Det er blevet påvist, at én af de danske slægter med Lebers sygdom ikke besidder Wallace-mutationen, hvorfor lidelsen i denne slægt må skyldes en anden mtDNA-mutation. Det er planlagt at søge dennes natur afklaret. Undersøgelserne over Lebers sygdom sker i samarbejde med overlæge Thomas Rosenberg, Statens Øjenklinik (Søren Nørby).

7.3 Kortlægning af mitokondrielle muskelsygdomme ved mitokondrie-DNA analyse

I et samarbejde med Drs. Patrick Lestienne og Isabelle Nelson, INSERM U 298 i Angers, Frankrig, er en mtDNA-deletion på ca. 5.500 basepar blevet karakteriseret hos en dansk patient med den neuromuskulære lidelse Kearns-Sayres syndrom (Søren Nørby).

8.1 EDB-systemer til DNA-profilanalyse

Arbejdet med opbygningen af statistisk/administrati-

ve edb-systemer til anvendelse i forbindelse med DNA-profilanalyse er fortsat (Ole Svensmark).

9.1 Polymorfe VNTR-regioner undersøgt med PCR teknik

Opformering af DNA med PCR-teknik (polymerase chain reaction) er af stor retsgenetisk interesse i forbindelse med undersøgelser af biologiske spor, idet metoden både har meget stor følsomhed og kan anvendes på delvis nedbrudt DNA. Der er indledningsvis foretaget metodologiske og tekniske undersøgelser med anvendelse af tre genetiske polymorfe systemer (VNTR-regionerne MCT118, ApoB og YNZ22). Desuden er indsamling af populationsdata for disse tre systemer påbegyndt (Mariann Thyman).

Gæster:

Dr. George Sensabaugh, Ph.D., Forensic Science Group, Dept. of Biomedical & Environmental Health Sciences, Berkeley, USA, har givet seminar på instituttet. Directeur de Recherche, Patrick Lestienne, D.Sc., Centre Hospitalier Régional et Universitaire Angers, Frankrig har arbejdet på instituttet i december 1990.

Andre aktiviteter:

Stud.scient. Lilli Sander Jensen har påbegyndt speciale i biokemi på instituttet med J. Dissing som ekstern vejleder. Projektet omfatter bl.a. bestemmelse af DNA-sekvens af udvalgte områder af ACP1-genet.

Niels Morling har været studievejleder for lic.med. Lars Fugger under gennemførelse af licentiatstudiet 'Analyse af HLA-regionens gener med oligonukleotidprober' ved Det lægevidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet. Licentiatgrad 1990. Niels Morling har været bedømmer og opponent ved dr.med. Bo Hofmanns disputats: 'Aids Immunology: HIV Induced Cellular Immune Deficiency', som blev forsvaret for den medicinske doktorgrad ved Det lægevidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet i 1990. Niels Morling har for Dansk Selskab for klinisk Immunologi og Sundhedsstyrelsen afholdt kursus i immunologisk diagnostik. Kurset, som er på 80 timer, er obligatorisk for uddannelsessøgende i specialet klinisk immunologi. Niels Morling er medlem af Den danske Nationalkomite for Immunologi, næstformand i Dansk selskab for klinisk Immunologi (DSKI), medlem af DSKI's forskningsudvalg, medlem af DSKI's paragraf 14-udvalg, medlem af Justitsministeriets Samarbejdsudvalg vedrørende retsmedicinske Ydelser og medlem af Det faglige Underudvalg under Justitsministeriets Samarbejdsudvalg vedrørende retsmedicinske Ydelser. Niels Morling har i 1990 været formand for Dansk Selskab for klinisk Immunologi, medlem af bestyrelsen for Immunologisk Selskab og medlem af Sundhedsstyrelsens permanente Blodproduktudvalg.

Søren Nørby har været medlem af bestyrelsen for Dansk Selskab for medicinsk Genetik.

Retsgenetisk Institut har afholdt 'The Biannual Meeting of the English Speaking Working Group of the International Society for Forensic Haemogenetics', 12.-14. Oktober 1990.

Undervisning:

Foruden deltagelse i undervisningen i retsmedicin for studerende ved Det lægevidenskabelige Fakultet har instituttets medarbejdere holdt foredrag og undervist ved en række kurser og møder for danske og nordiske politifolk vedrørende retsgenetiske undersøgelser. Niels Morling har undervist ved seminarer vedrørende retsgenetiske undersøgelser i faderskabssager for studerende ved Det retsvidenskabelige Fakultet og har været ekstern vejleder ved udfærdigelse af synopsis vedrørende retsgenetik i forbindelse med eksamen i bevisret ved Det retsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet.

Orlov:

Lektor, cand.med. Poul Brix har haft orlov i perioden 1.5. 1990-31.10. 1990 med henblik på ansættelse som amanuensis for alment praktiserende læge.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 9.

Institutbestyrer: Dr.med. Niels Morling.

Instituttleder: Dr.med. Niels Morling.

Lektorer: Cand.med. Poul Brix, mag.scient. Jørgen Dissing, cand.pharm. Birthe Eriksen, cand.med. Hans Gürtler, dr.scient. Hanna E. Hansen, cand.med. & lic.scient. Søren Nørby, dr.phil. Ole Svensmark, lic.pharm. Mariann Thyman.

TAP: Antal årsværk: 27.

Sekretærer: Birgit Baagdan, Gylna Christensen, Bente Fischer, Annette Jacobsen, Lilli Schmidt.

Laboranter: Susanne Billesbølle, Heidi Broksø (orlov), Tove Danaa, Anne Haahr, Karen Haagendal, Lone Irgens-Møller (vikar), Lene Saksvold Jensen, Daisy Jørgensen, Doris Jørgensen, Kristian Kaa, Dorte Bisgård Larsen (fondsansat), Erna Larsen, Jane Hellung Lauridsen, Helle Marcher, Grethe Masmumba, Annie Søndervang Olsen, Aase Palvig, Pia Porsborg, Lis Ravat, Winnie Ruben, Lis Bundgaard Skibsbye, Susanne Solstad, Ruth Støttrup, Ulla Kirsten Sørensen, Karen Tarbensen, Birgit Tønnesen, Birthe Slot Vilmann og Margrethe Melchior Vinther.

Publikationer:

Dalgaard, O.Z., Nørby, S.: Risk Evaluation for First Degree Relatives of ADPKD Patients. Abstract i "Workshop on Inherited Polycystic Kidney Disease", Paris, 7.-8. juni 1990. Institutpublikation 1990, s. 1 s.

- Dissing, J., Svensmark, O.: Human Red Cell Acid Phosphatase: Purification and Properties of the A,B and C Isozymes. *Biochim. Biophys. Acta* 1041, s. 232-242, Elsevier, Amsterdam 1990.
- , Johnsen, A.H.: Human Red Cell Acid Phosphatase (ACPI): The primary structure of the two isozymes Bf and Bs encoded by the ACPI*B allele. *Advances in Forensic Haemogenetics* 3, Editorer: Polesky, H.F. and Mayr, W.R., s. 211-213, Berlin 1990.
- Fugger, L., Morling, N., Jakobsen, B., Svejgaard, A., Spies, T., Strominger, J.: Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) of two HLA-B associated transcripts (BATs) genes in healthy Danes. *Tissue Antigens* 36, s. 57-61, Copenhagen 1990.
- , Sandberg-Wohlheim, M., Morling, N., Ryder, L., Hood, L., Svejgaard, A.: The germline repertoire of T-cell receptor beta chain genes in patients with relapse/remitting multiple sclerosis and optic neuritis. *Immunogenetics* 31, s. 278-280, Berlin Heidelberg 1990.
- , Morling, N., Sandberg-Wohlheim, M., Ryder, L., Svejgaard, A.: Failure to demonstrate HTLV-I in multiple sclerosis patients. *J General Virol* 71, s. 1103-1107, Cambridge 1990.
- , Morling, N., Sandberg-Wohlheim, M., Ryder, L., Svejgaard, A.: Tumor necrosis factor alpha gene polymorphism in multiple sclerosis and optic neuritis. *J Neuroimmunol* 27, s. 85-88, Amsterdam 1990.
- , Morling, N., Ryder, L., Ødum, N., Svejgaard, S.: Technical aspects of typing for HLA-DP alleles using allele-specific DNA in vitro amplification and sequence-specific oligonucleotide probes. *Detection of single base mismatches. J Immunological Methods* 129, s. 175-185, Amsterdam 1990.
- , Bendtzen, K., Morling, N., Ryder, L., Pedersen, F.K., Friis, J., Halberg, P., Svejgaard, A.: IL-6 gene polymorphism in rheumatoid arthritis, pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and in healthy Danes. *J Immunogenetics* 16, s. 461-465, Berlin Heidelberg 1990.
- , Ryder, L., Morling, N., Ødum, N., Friis, J., Pedersen, F.K., Heilmann, C., Sandberg-Wohlheim, M., Svejgaard, A.: DNA typing for HLA-DPB1*02 and -DPB1*04 in multiple sclerosis and juvenile rheumatoid arthritis. *Immunogenetics* 32, s. 150-156, Berlin Heidelberg 1990.
- Hansen, H.E.: Possible family relationships revealed by determination of HLA-transplantation antigens. *Meddelelser om Grønland. Man & Society*; 12. The mummies from Qilakitsoq Eskimos in the 15th century, J. P. Hart Hansen & H.C. Gulløv, s. 144-147, Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck A/S København 1989.
- Lange, M., Nørby, S., Mooney, G.: Developing a cost-benefit approach to prenatal analysis for ADPKD. Abstract i "Workshop on Inherited Polycystic Kidney Disease", Paris 7.-8. juni 1990. Institutpublikation 1990, 37 s.
- Lestienne, P., Nelson, I., Nørby, S.: Polymerase chain reaction (PCR) as a tool for studying mitochondrial DNA mutations in human disease. *Proceedings of the 5th European Congress on Biotechnology, Copenhagen, July 8-13, 1990.*, Claus Christiansen, Lars Munck & John Villadsen (red.), Vol. I, s. 406-409, Munksgaard, København 1990.
- , Nørby, S.: The structure, function and pathology of the human mitochondrial genome. *Proceedings of the 5th European Congress on Biotechnology, Copenhagen, July 8-13, 1990.*, Claus Christiansen, Lars Munck & John Villadsen (red.), Vol I, Munksgaard, s. 85-94, København 1990.
- Nørby, S., Rosenberg, T.: Lebers hereditære opticusatrofi. En arvelig sygdom der skyldes mitokondrie-DNA mutation. *Ugeskrift for Læger* vol. 152, s. 3149-3152, København 1990.
- , Schwartz, M.L., Eiberg, H.: Search for a Second loens ADPKD. Abstract i Workshop on Inherited Polycystic Kidney Disease. Paris, 7.-8. juni, 1990. Abstract. Institutpublikation 1990, s. 33.
- Nørby, S.: Seglcelleanæmi arves autosomt recessivt. *Ugeskrift for Læger* Vol. 152, s. 2582, København 1990.
- , Schwartz, M.: Possible locus for polycystic kidney disease on chromosome 2. *The Lancet* Vol. 336, s. 323-324, London 1990.
- , Det er menneskeligt at fejle - men er det også human? *Ugeskrift for Læger* Vol. 152, s. 629, København 1990.
- , Er toksoplasmose human? *Ugeskrift for Læger* Vol. 152, s. 1914, København 1990.
- , Human - for sidste gang(?) *Ugeskrift for Læger* Vol. 152, s. 2380, København 1990.
- Schwartz, M., Jensen, F., Skovby, F., Nørby, S.: Prenatal analyses for ADPKD. Abstract i "Workshop on Inherited Polycystic Kidney Disease", Paris 7.-8. juni 1990. Institutpublikation 1990, s. 38.
- Thymann, M., Svensmark, O.: Haptoglobin subtype determination by isoelectric focusing in agarose gel: Application to paternity testing and presentation of a new 2 variant. *Electrophoresis* 11 hæfte 1, s. 61-65, VCH Verlagsgesellschaft mbH 1990.
- Ødum, N., Ryder, L.P., Georgsen, J., Jakobsen, B., Geisler, C., Møller, J., Morling, N., Dickmeiss, E., Svejgaard, A.: Accessory signals in T-T cell interactions between antigen- and alloantigen-specific, human memory T cells generated in vitro. *Scand J Immunol* 31, s. 717-728, Oxford 1990.
- , Morling, N., Georgsen, J., Jakobsen, B.K., Frenz, G., Jensen, G.F., Fugger, L., Svejgaard, A.: HLA-DP antigens in patients with alopecia areata. *Tissue Antigens* 35, s. 114-117, Copenhagen 1990.

Retskemisk Institut

Retslig sociale funktioner:

Instituttet har til opgave at udføre undersøgelser på prøvematerialer modtaget fra politiet, hvor resultatet tænkes anvendt i retslig sammenhæng. Det samlede antal undersøgelser i 1990 er opgjort til:

Alkoholbestemmelser	23747
Retskemiske undersøgelser	6702
Narkotika-effektundersøgelser	441
Ledsagestoffer	49

Instituttet skal fortolke sine analyseresultater samt afgive sagkyndig vurdering til retsvæsenet i retstoksikologiske spørgsmål:

Forskningsvirksomhed:

Instituttet har den dobbeltopgave 1) at varetage sædvanlige universitære funktioner (undervisning og forskning) 2) inden for sit fagområde at foretage de retslig-sociale undersøgelser.

Retskemisektionen:

Retskemisektionen fortsætter med udvikling af isolerings- og analysemetoder til bestemmelse af lægemidler og disses metabolitter i organer ved dødelige forgiftninger. Endvidere søges udviklet metoder af retslig værdi til kvantitativ undersøgelse for lægemidler og narkotika samt disses metabolitter i små blodmængder udtaget fra trafikanter (Anni Steentoft, Karen Worm og Jens Toft). Indenfor narkotika-gruppen har der især været lagt vægt på morfinbestemmelser i terapeutiske koncentrationer (Anni Steentoft), samt forekomsten af metadon hos narkomaner (Karen Worm).

Antallet af lægemidler, der falder i gruppen sure/ neutrale er i vækst for øjeblikket, hvorfor nye metoder hertil udvikles (Jens Toft). Forbedre cannabis GC/MS-metode således at nuværende metode til analyse på urin overføres til blod (Jens Toft).

Ligeledes overføre immunbaserede analysemetoder (RIA) for cannabis på urin til blod (Jens Toft).

Betydningen af lægemiddelforbruget for trafikikkerheden i Danmark søges belyst ud fra undersøgelser udført på blod og organmateriale (Anni Steentoft og Karen Worm).

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 og Karen Worm).

Undersøgelse af administrationsvejens betydning for organkoncentrationer hos døde efter indtagelse af lægemidler i overdosis (Anni Steentoft og Karen Worm).

Samarbejde på nordisk plan støttet af NAD (Nordiska nämnden for Alkohol- og Drogforskning) med henblik på en sammenlignende retstoksikologisk un-

dersøgelse over narkomandødsfald i de nordiske lande (Anni Steentoft).

Alkoholsektionen:

Der er udviklet en metode til undersøgelse af blod for indhold af ledsagestoffer fra forskellige alkoholholdige drikkevarer. Der arbejdes med metoden for at opnå erfaring med den, dels ved at analysere blod og urin indeholdende alkohol fra levende og døde, dels ved at foretage kontrollerede forsøg.

En metode til undersøgelse af ketonstoffer i blod er udviklet (S. Felby). Metoden anvendes nu til undersøgelse af ketonstofkoncentration i blod fra lig, med henblik på at undersøge om dødsårsagen blandt alkoholister skyldes svigt af stofskiftet. Projektet udføres i samarbejde med Retspatologisk Institut.

En metode til påvisning af spormængder petroleum/benzin (lavere alifatiske kulbrinter) i blod er under udarbejdelse (S. Felby).

Narkotikasektionen:

I narkotikasektionen er udviklet en automatisk kapillar gaskromatografisk metode til rutinemæssig sammenligning af heroinprøver/amfetaminprøver. Der foretages en kortlægning af samtlige heroinprøver/amfetaminprøver indsendt til instituttet i 1989 og fremover (S. Felby og E. Nielsen).

Der foretages stadig undersøgelse af dansk dyrket hamp. Erfaringer fra stikprøver fra forskellige marker sammenlignes med en undersøgelse af samtlige planter fra enkelte marker (S. Felby og E. Nielsen).

Metalsektionen:

Sektionen fortsætter med udvikling og gennemprøvelse af subtilisinfordøjelse af hår forud for analyse for gifte. Desuden udvikles metode til bestemmelse af små mængder arsen i SID-sager i samarbejde med farmacistuderende (B. Kæmpe).

Instituttet deltager i kvalitetskontrolanalyser (QA) såvel i nordisk som i EF-regi.

Instituttet er vært for den 29. TIAFT 91-kongres i dagene 24.-27. juni med QA som hovedtema.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 8.

Instituttleder: Bent Kæmpe.

Lektorer: Søren Felby, Erik Nielsen, Anni Steentoft, Jens M. Toft, Karen Worm.

TAP: Antal årsværk: 22¼ årsværk.

Overassistent: I. Frederiksen.

Assistent: A. Borgstrøm, E. Ekholm, Kirsten Johansson.

Laboratorieteknikere: B. Drehn, B. Iversen.

Laboranter: M. D. Bordoy, N. Christiansen, I. Dige, L. S. Eriksen, M. Haxthausen, H. Hvenegaard, J. L. Jensen, O. M. L. Jensen, A. Jørgensen, V. F. Møller,

H. W. Nielsen, I. Nielsen, M. Nielsen, S. Nielsen, M. Nordland, A. Raschkewitz, V. Roggenkamp, Z. J. Rusin, I. Schou, B. G. Simonsen, A. Sørensen (vikar), G. Taarnberg, A. Thiesen, K. Wellejus.
 Laborantelever: Gitte H. Jensen, Dorthe Larsen, Anette Spahn.
 Laboratoriebetjent: B. K. Thirsgaard.

Publikationer:

Felby, S., Nielsen, E.: Histologic Changes and Silicone Concentrations in Human Breast Tissue Surrounding Silicone Breast Prostheses. *Plastic and Reconstructive Surgery* Vol. 85, No. 1, s. 38-41, USA 1990.
 -, Nielsen, E.: Den retskemiske blodalkoholbestem-

melse ved Københavns Universitets Retskemiske Institut. *Ugeskrift for Retsvæsen* s. 260-264, Danmark 1990.

-: Alkoholbestemmelse på Retsmedicinsk Institut. *Dansk Politi* 2, s. 92-94, Danmark 1990.

-: Ledsagestofanalyse. *Dansk Politi* 5, s. 217-219, Danmark 1990.

Stentoft, A., Kaa, E., Worm, K.: Fatal intoxications in the age group 15-34 years in Denmark in 1984 and 1985. *Zeitschrift für Rechtsmedizin* 103, s. 93-100, Tyskland 1989.

Worm, K., Stentoft, A.: Fatal Poisoning by Cyclic Antidepressants. *Pharmacopsychiatry* 23, s. 9-13, Tyskland 1990.

Bent Kempe

1989. *Forskningsselskabet for Retsmedicin* og udgav den 1. udgave af *1990* og den 2. udgave af *1991*. I 1990 blev der udgivet *1991* og *1992*. I 1991 blev der udgivet *1992* og *1993*. I 1992 blev der udgivet *1993* og *1994*. I 1993 blev der udgivet *1994* og *1995*. I 1994 blev der udgivet *1995* og *1996*. I 1995 blev der udgivet *1996* og *1997*. I 1996 blev der udgivet *1997* og *1998*. I 1997 blev der udgivet *1998* og *1999*. I 1998 blev der udgivet *1999* og *2000*. I 1999 blev der udgivet *2000* og *2001*. I 2000 blev der udgivet *2001* og *2002*. I 2001 blev der udgivet *2002* og *2003*. I 2002 blev der udgivet *2003* og *2004*. I 2003 blev der udgivet *2004* og *2005*. I 2004 blev der udgivet *2005* og *2006*. I 2005 blev der udgivet *2006* og *2007*. I 2006 blev der udgivet *2007* og *2008*. I 2007 blev der udgivet *2008* og *2009*. I 2008 blev der udgivet *2009* og *2010*. I 2009 blev der udgivet *2010* og *2011*. I 2010 blev der udgivet *2011* og *2012*. I 2011 blev der udgivet *2012* og *2013*. I 2012 blev der udgivet *2013* og *2014*. I 2013 blev der udgivet *2014* og *2015*. I 2014 blev der udgivet *2015* og *2016*. I 2015 blev der udgivet *2016* og *2017*. I 2016 blev der udgivet *2017* og *2018*. I 2017 blev der udgivet *2018* og *2019*. I 2018 blev der udgivet *2019* og *2020*. I 2019 blev der udgivet *2020* og *2021*. I 2020 blev der udgivet *2021* og *2022*. I 2021 blev der udgivet *2022* og *2023*. I 2022 blev der udgivet *2023* og *2024*. I 2023 blev der udgivet *2024* og *2025*. I 2024 blev der udgivet *2025* og *2026*. I 2025 blev der udgivet *2026* og *2027*. I 2026 blev der udgivet *2027* og *2028*. I 2027 blev der udgivet *2028* og *2029*. I 2028 blev der udgivet *2029* og *2030*. I 2029 blev der udgivet *2030* og *2031*. I 2030 blev der udgivet *2031* og *2032*. I 2031 blev der udgivet *2032* og *2033*. I 2032 blev der udgivet *2033* og *2034*. I 2033 blev der udgivet *2034* og *2035*. I 2034 blev der udgivet *2035* og *2036*. I 2035 blev der udgivet *2036* og *2037*. I 2036 blev der udgivet *2037* og *2038*. I 2037 blev der udgivet *2038* og *2039*. I 2038 blev der udgivet *2039* og *2040*. I 2039 blev der udgivet *2040* og *2041*. I 2040 blev der udgivet *2041* og *2042*. I 2041 blev der udgivet *2042* og *2043*. I 2042 blev der udgivet *2043* og *2044*. I 2043 blev der udgivet *2044* og *2045*. I 2044 blev der udgivet *2045* og *2046*. I 2045 blev der udgivet *2046* og *2047*. I 2046 blev der udgivet *2047* og *2048*. I 2047 blev der udgivet *2048* og *2049*. I 2048 blev der udgivet *2049* og *2050*. I 2049 blev der udgivet *2050* og *2051*. I 2050 blev der udgivet *2051* og *2052*. I 2051 blev der udgivet *2052* og *2053*. I 2052 blev der udgivet *2053* og *2054*. I 2053 blev der udgivet *2054* og *2055*. I 2054 blev der udgivet *2055* og *2056*. I 2055 blev der udgivet *2056* og *2057*. I 2056 blev der udgivet *2057* og *2058*. I 2057 blev der udgivet *2058* og *2059*. I 2058 blev der udgivet *2059* og *2060*. I 2059 blev der udgivet *2060* og *2061*. I 2060 blev der udgivet *2061* og *2062*. I 2061 blev der udgivet *2062* og *2063*. I 2062 blev der udgivet *2063* og *2064*. I 2063 blev der udgivet *2064* og *2065*. I 2064 blev der udgivet *2065* og *2066*. I 2065 blev der udgivet *2066* og *2067*. I 2066 blev der udgivet *2067* og *2068*. I 2067 blev der udgivet *2068* og *2069*. I 2068 blev der udgivet *2069* og *2070*. I 2069 blev der udgivet *2070* og *2071*. I 2070 blev der udgivet *2071* og *2072*. I 2071 blev der udgivet *2072* og *2073*. I 2072 blev der udgivet *2073* og *2074*. I 2073 blev der udgivet *2074* og *2075*. I 2074 blev der udgivet *2075* og *2076*. I 2075 blev der udgivet *2076* og *2077*. I 2076 blev der udgivet *2077* og *2078*. I 2077 blev der udgivet *2078* og *2079*. I 2078 blev der udgivet *2079* og *2080*. I 2079 blev der udgivet *2080* og *2081*. I 2080 blev der udgivet *2081* og *2082*. I 2081 blev der udgivet *2082* og *2083*. I 2082 blev der udgivet *2083* og *2084*. I 2083 blev der udgivet *2084* og *2085*. I 2084 blev der udgivet *2085* og *2086*. I 2085 blev der udgivet *2086* og *2087*. I 2086 blev der udgivet *2087* og *2088*. I 2087 blev der udgivet *2088* og *2089*. I 2088 blev der udgivet *2089* og *2090*. I 2089 blev der udgivet *2090* og *2091*. I 2090 blev der udgivet *2091* og *2092*. I 2091 blev der udgivet *2092* og *2093*. I 2092 blev der udgivet *2093* og *2094*. I 2093 blev der udgivet *2094* og *2095*. I 2094 blev der udgivet *2095* og *2096*. I 2095 blev der udgivet *2096* og *2097*. I 2096 blev der udgivet *2097* og *2098*. I 2097 blev der udgivet *2098* og *2099*. I 2098 blev der udgivet *2099* og *2100*. I 2099 blev der udgivet *2100* og *2101*. I 2100 blev der udgivet *2101* og *2102*. I 2101 blev der udgivet *2102* og *2103*. I 2102 blev der udgivet *2103* og *2104*. I 2103 blev der udgivet *2104* og *2105*. I 2104 blev der udgivet *2105* og *2106*. I 2105 blev der udgivet *2106* og *2107*. I 2106 blev der udgivet *2107* og *2108*. I 2107 blev der udgivet *2108* og *2109*. I 2108 blev der udgivet *2109* og *2110*. I 2109 blev der udgivet *2110* og *2111*. I 2110 blev der udgivet *2111* og *2112*. I 2111 blev der udgivet *2112* og *2113*. I 2112 blev der udgivet *2113* og *2114*. I 2113 blev der udgivet *2114* og *2115*. I 2114 blev der udgivet *2115* og *2116*. I 2115 blev der udgivet *2116* og *2117*. I 2116 blev der udgivet *2117* og *2118*. I 2117 blev der udgivet *2118* og *2119*. I 2118 blev der udgivet *2119* og *2120*. I 2119 blev der udgivet *2120* og *2121*. I 2120 blev der udgivet *2121* og *2122*. I 2121 blev der udgivet *2122* og *2123*. I 2122 blev der udgivet *2123* og *2124*. I 2123 blev der udgivet *2124* og *2125*. I 2124 blev der udgivet *2125* og *2126*. I 2125 blev der udgivet *2126* og *2127*. I 2126 blev der udgivet *2127* og *2128*. I 2127 blev der udgivet *2128* og *2129*. I 2128 blev der udgivet *2129* og *2130*. I 2129 blev der udgivet *2130* og *2131*. I 2130 blev der udgivet *2131* og *2132*. I 2131 blev der udgivet *2132* og *2133*. I 2132 blev der udgivet *2133* og *2134*. I 2133 blev der udgivet *2134* og *2135*. I 2134 blev der udgivet *2135* og *2136*. I 2135 blev der udgivet *2136* og *2137*. I 2136 blev der udgivet *2137* og *2138*. I 2137 blev der udgivet *2138* og *2139*. I 2138 blev der udgivet *2139* og *2140*. I 2139 blev der udgivet *2140* og *2141*. I 2140 blev der udgivet *2141* og *2142*. I 2141 blev der udgivet *2142* og *2143*. I 2142 blev der udgivet *2143* og *2144*. I 2143 blev der udgivet *2144* og *2145*. I 2144 blev der udgivet *2145* og *2146*. I 2145 blev der udgivet *2146* og *2147*. I 2146 blev der udgivet *2147* og *2148*. I 2147 blev der udgivet *2148* og *2149*. I 2148 blev der udgivet *2149* og *2150*. I 2149 blev der udgivet *2150* og *2151*. I 2150 blev der udgivet *2151* og *2152*. I 2151 blev der udgivet *2152* og *2153*. I 2152 blev der udgivet *2153* og *2154*. I 2153 blev der udgivet *2154* og *2155*. I 2154 blev der udgivet *2155* og *2156*. I 2155 blev der udgivet *2156* og *2157*. I 2156 blev der udgivet *2157* og *2158*. I 2157 blev der udgivet *2158* og *2159*. I 2158 blev der udgivet *2159* og *2160*. I 2159 blev der udgivet *2160* og *2161*. I 2160 blev der udgivet *2161* og *2162*. I 2161 blev der udgivet *2162* og *2163*. I 2162 blev der udgivet *2163* og *2164*. I 2163 blev der udgivet *2164* og *2165*. I 2164 blev der udgivet *2165* og *2166*. I 2165 blev der udgivet *2166* og *2167*. I 2166 blev der udgivet *2167* og *2168*. I 2167 blev der udgivet *2168* og *2169*. I 2168 blev der udgivet *2169* og *2170*. I 2169 blev der udgivet *2170* og *2171*. I 2170 blev der udgivet *2171* og *2172*. I 2171 blev der udgivet *2172* og *2173*. I 2172 blev der udgivet *2173* og *2174*. I 2173 blev der udgivet *2174* og *2175*. I 2174 blev der udgivet *2175* og *2176*. I 2175 blev der udgivet *2176* og *2177*. I 2176 blev der udgivet *2177* og *2178*. I 2177 blev der udgivet *2178* og *2179*. I 2178 blev der udgivet *2179* og *2180*. I 2179 blev der udgivet *2180* og *2181*. I 2180 blev der udgivet *2181* og *2182*. I 2181 blev der udgivet *2182* og *2183*. I 2182 blev der udgivet *2183* og *2184*. I 2183 blev der udgivet *2184* og *2185*. I 2184 blev der udgivet *2185* og *2186*. I 2185 blev der udgivet *2186* og *2187*. I 2186 blev der udgivet *2187* og *2188*. I 2187 blev der udgivet *2188* og *2189*. I 2188 blev der udgivet *2189* og *2190*. I 2189 blev der udgivet *2190* og *2191*. I 2190 blev der udgivet *2191* og *2192*. I 2191 blev der udgivet *2192* og *2193*. I 2192 blev der udgivet *2193* og *2194*. I 2193 blev der udgivet *2194* og *2195*. I 2194 blev der udgivet *2195* og *2196*. I 2195 blev der udgivet *2196* og *2197*. I 2196 blev der udgivet *2197* og *2198*. I 2197 blev der udgivet *2198* og *2199*. I 2198 blev der udgivet *2199* og *2200*. I 2199 blev der udgivet *2200* og *2201*. I 2200 blev der udgivet *2201* og *2202*. I 2201 blev der udgivet *2202* og *2203*. I 2202 blev der udgivet *2203* og *2204*. I 2203 blev der udgivet *2204* og *2205*. I 2204 blev der udgivet *2205* og *2206*. I 2205 blev der udgivet *2206* og *2207*. I 2206 blev der udgivet *2207* og *2208*. I 2207 blev der udgivet *2208* og *2209*. I 2208 blev der udgivet *2209* og *2210*. I 2209 blev der udgivet *2210* og *2211*. I 2210 blev der udgivet *2211* og *2212*. I 2211 blev der udgivet *2212* og *2213*. I 2212 blev der udgivet *2213* og *2214*. I 2213 blev der udgivet *2214* og *2215*. I 2214 blev der udgivet *2215* og *2216*. I 2215 blev der udgivet *2216* og *2217*. I 2216 blev der udgivet *2217* og *2218*. I 2217 blev der udgivet *2218* og *2219*. I 2218 blev der udgivet *2219* og *2220*. I 2219 blev der udgivet *2220* og *2221*. I 2220 blev der udgivet *2221* og *2222*. I 2221 blev der udgivet *2222* og *2223*. I 2222 blev der udgivet *2223* og *2224*. I 2223 blev der udgivet *2224* og *2225*. I 2224 blev der udgivet *2225* og *2226*. I 2225 blev der udgivet *2226* og *2227*. I 2226 blev der udgivet *2227* og *2228*. I 2227 blev der udgivet *2228* og *2229*. I 2228 blev der udgivet *2229* og *2230*. I 2229 blev der udgivet *2230* og *2231*. I 2230 blev der udgivet *2231* og *2232*. I 2231 blev der udgivet *2232* og *2233*. I 2232 blev der udgivet *2233* og *2234*. I 2233 blev der udgivet *2234* og *2235*. I 2234 blev der udgivet *2235* og *2236*. I 2235 blev der udgivet *2236* og *2237*. I 2236 blev der udgivet *2237* og *2238*. I 2237 blev der udgivet *2238* og *2239*. I 2238 blev der udgivet *2239* og *2240*. I 2239 blev der udgivet *2240* og *2241*. I 2240 blev der udgivet *2241* og *2242*. I 2241 blev der udgivet *2242* og *2243*. I 2242 blev der udgivet *2243* og *2244*. I 2243 blev der udgivet *2244* og *2245*. I 2244 blev der udgivet *2245* og *2246*. I 2245 blev der udgivet *2246* og *2247*. I 2246 blev der udgivet *2247* og *2248*. I 2247 blev der udgivet *2248* og *2249*. I 2248 blev der udgivet *2249* og *2250*. I 2249 blev der udgivet *2250* og *2251*. I 2250 blev der udgivet *2251* og *2252*. I 2251 blev der udgivet *2252* og *2253*. I 2252 blev der udgivet *2253* og *2254*. I 2253 blev der udgivet *2254* og *2255*. I 2254 blev der udgivet *2255* og *2256*. I 2255 blev der udgivet *2256* og *2257*. I 2256 blev der udgivet *2257* og *2258*. I 2257 blev der udgivet *2258* og *2259*. I 2258 blev der udgivet *2259* og *2260*. I 2259 blev der udgivet *2260* og *2261*. I 2260 blev der udgivet *2261* og *2262*. I 2261 blev der udgivet *2262* og *2263*. I 2262 blev der udgivet *2263* og *2264*. I 2263 blev der udgivet *2264* og *2265*. I 2264 blev der udgivet *2265* og *2266*. I 2265 blev der udgivet *2266* og *2267*. I 2266 blev der udgivet *2267* og *2268*. I 2267 blev der udgivet *2268* og *2269*. I 2268 blev der udgivet *2269* og *2270*. I 2269 blev der udgivet *2270* og *2271*. I 2270 blev der udgivet *2271* og *2272*. I 2271 blev der udgivet *2272* og *2273*. I 2272 blev der udgivet *2273* og *2274*. I 2273 blev der udgivet *2274* og *2275*. I 2274 blev der udgivet *2275* og *2276*. I 2275 blev der udgivet *2276* og *2277*. I 2276 blev der udgivet *2277* og *2278*. I 2277 blev der udgivet *2278* og *2279*. I 2278 blev der udgivet *2279* og *2280*. I 2279 blev der udgivet *2280* og *2281*. I 2280 blev der udgivet *2281* og *2282*. I 2281 blev der udgivet *2282* og *2283*. I 2282 blev der udgivet *2283* og *2284*. I 2283 blev der udgivet *2284* og *2285*. I 2284 blev der udgivet *2285* og *2286*. I 2285 blev der udgivet *2286* og *2287*. I 2286 blev der udgivet *2287* og *2288*. I 2287 blev der udgivet *2288* og *2289*. I 2288 blev der udgivet *2289* og *2290*. I 2289 blev der udgivet *2290* og *2291*. I 2290 blev der udgivet *2291* og *2292*. I 2291 blev der udgivet *2292* og *2293*. I 2292 blev der udgivet *2293* og *2294*. I 2293 blev der udgivet *2294* og *2295*. I 2294 blev der udgivet *2295* og *2296*. I 2295 blev der udgivet *2296* og *2297*. I 2296 blev der udgivet *2297* og *2298*. I 2297 blev der udgivet *2298* og *2299*. I 2298 blev der udgivet *2299* og *2300*. I 2299 blev der udgivet *2300* og *2301*. I 2300 blev der udgivet *2301* og *2302*. I 2301 blev der udgivet *2302* og *2303*. I 2302 blev der udgivet *2303* og *2304*. I 2303 blev der udgivet *2304* og *2305*. I 2304 blev der udgivet *2305* og *2306*. I 2305 blev der udgivet *2306* og *2307*. I 2306 blev der udgivet *2307* og *2308*. I 2307 blev der udgivet *2308* og *2309*. I 2308 blev der udgivet *2309* og *2310*. I 2309 blev der udgivet *2310* og *2311*. I 2310 blev der udgivet *2311* og *2312*. I 2311 blev der udgivet *2312* og *2313*. I 2312 blev der udgivet *2313* og *2314*. I 2313 blev der udgivet *2314* og *2315*. I 2314 blev der udgivet *2315* og *2316*. I 2315 blev der udgivet *2316* og *2317*. I 2316 blev der udgivet *2317* og *2318*. I 2317 blev der udgivet *2318* og *2319*. I 2318 blev der udgivet *2319* og *2320*. I 2319 blev der udgivet *2320* og *2321*. I 2320 blev der udgivet *2321* og *2322*. I 2321 blev der udgivet *2322* og *2323*. I 2322 blev der udgivet *2323* og *2324*. I 2323 blev der udgivet *2324* og *2325*. I 2324 blev der udgivet *2325* og *2326*. I 2325 blev der udgivet *2326* og *2327*. I 2326 blev der udgivet *2327* og *2328*. I 2327 blev der udgivet *2328* og *2329*. I 2328 blev der udgivet *2329* og *2330*. I 2329 blev der udgivet *2330* og *2331*. I 2330 blev der udgivet *2331* og *2332*. I 2331 blev der udgivet *2332* og *2333*. I 2332 blev der udgivet *2333* og *2334*. I 2333 blev der udgivet *2334* og *2335*. I 2334 blev der udgivet *2335* og *2336*. I 2335 blev der udgivet *2336* og *2337*. I 2336 blev der udgivet *2337* og *2338*. I 2337 blev der udgivet *2338* og *2339*. I 2338 blev der udgivet *2339* og *2340*. I 2339 blev der udgivet *2340* og *2341*. I 2340 blev der udgivet *2341* og *2342*. I 2341 blev der udgivet *2342* og *2343*. I 2342 blev der udgivet *2343* og *2344*. I 2343 blev der udgivet *2344* og *2345*. I 2344 blev der udgivet *2345* og *2346*. I 2345 blev der udgivet *2346* og *2347*. I 2346 blev der udgivet *2347* og

Eksperimentelle områder

Institut for eksperimentel Immunologi

Forskningsvirksomhed:

Instituttet har med 1990 afsluttet sin deltagelse i 2 af de 14 bioteknologiske centre under Det bioteknologiske Forsknings- og Udviklingsprogram 1987-1990, Fiskebiologisk Forskningscenter og Bioteknologisk Center for Immunologi. De 2 centres struktur og forskningsområde er beskrevet i instituttets beretning i Årbog 1988. Fiskebiologisk Forskningscenter har ved udgangen af 1990 redegjort for sin forskning i NOMBA (Nordic Molecular Biology Association) Bulletin nr. 2, 1990. En meget væsentlig del af instituttets grundforskning, som i det flg. er kortfattet resumeret i 8 punkter, er blevet muliggjort ved bevillingerne via disse 2 centre.

1. Mekanismerne ved antigeners processering og ved udvikling af autotolerans

Immunapparatets hovedopgave er at afvise og fjerne individfremmede stoffer, bakterier og virus, men samtidig tolerere egne komponenter. Hvis der opstår defekter i sidstnævnte funktion, kan det føre til udvikling af autoimmune sygdomme som f.eks. diabetes mellitus, gigtsygdomme m.fl. Såvel egne som fremmede antigener optages i antigenprocesserende celler, hvori antigenet udsættes for kontrolleret enzymatisk nedbrydning. Nogle af antigenfragmenterne bindes til MHC molekyler (vævstypemolekyler), transporteres ud på celleoverfladen og genkendes her af T-lymfocytter, som regulerer det videre immunsforsvar mod antigenet. Dette projekt har til hensigt at belyse antigenprocesseringens regulation og betydning for individets autotolerans. Vi arbejder især med det af os nyligt viste forhold, at MHC molekylerne beskytter peptidfragmenterne mod total nedbrydning.

Vi søger også at identificere de proteolytiske enzymer, der er ansvarlige for antigenprocesseringen og klarlægge disses betydning for autotolerans. Endelig er vi ved at udvikle en ELISA-baseret teknik til bestemmelse af binding mellem ovennævnte peptidfragmenter og MHC-II (S. Mouritsen, O. Werdelin, H. Elsner, I. Dalum, A. Stryhn Hansen, F. Wagner, S. Buus).

2. MHC klasse II molekyler involveret i sukkersyge

Visse humane MHC klasse II DQ molekyler synes stærkt associeret med risikoen for at udvikle insulinkrævende sukkersyge. Vi ønsker at bestemme peptidbindingsmotiverne for DQ molekyler, som disponerer respektive beskytter mod sygdommen. Denne viden

vil kunne anvendes til at lede efter evt. autoantigener og til udviklingen af DQ antagonist, som kan anvendes i forebyggelse og behandling af sukkersyge (M. S. Schøller, G. Bærentsen, A. Holm, L. Breuning, S. Buus).

3. Peptidbinding til MHC klasse I molekyler

Vi er nu istand til at måle bindingen af peptider til MHC klasse I i et direkte biokemisk assay. Bindingen er ved at blive beskrevet thermodynamisk, og dens specificitet skal undersøges biokemisk og funktionelt (A. C. Olsen, L. Østergaard, L. Breuning, M. Olsen, S. Buus).

4. Karakterisering af aberrante MHC klasse II antigener hos rotte

Rotte MHC klasse II RT1Bb2-genet er blevet sekventeret færdig. Den komplette genstruktur søges afdækket ved direkte PCR-medieret kloning af den korresponderende cDNA-klon. analyser af RT1Bb2-genet og andre MHC geners transcription og expression i forskelligt væv er påbegyndt (N. Kirkby, A. M. D. Pedersen, J. Schøller).

5. Undersøgelse af TCR/CD-3 kompleksets opmodning

Jurkat J76, en human T celle mutant, udviser manglende expression af TCR/CD-3 receptorkomplekset. Ved hjælp af rekonstitueret receptor expression som følge af gen-transfektion samt PCR-medieret kloning af mutant genet er mutationen blevet vist at ligge i TCRA-genet (C. Geisler, J. Schøller).

6. Cancer og immunresponsgener

Dette projekts første fase er afsluttet med en analyse af 10 methylcholantren-inducerede tumorer, hvoraf 6 er induceret i T celle-defekte nøgne mus og 4 i normale syngene mus. Tumorerne fra de nøgne mus havde gennemgående store mængder af MHC molekyler på overfladen, men tumorerne fra de normale mus relativt lidt. 2 af de »nøgne« tumorer, men ingen af de normale, gav anledning til udvikling af cytotoxiske T celler ved transplantation til normale mus. Disse resultater er forenelige med immunselektion foretaget af T celler, og et selektionspres rettet mod varianter af tumorceller, der udtrykker store mængder af MHC klasse I molekyler (B. Laub Petersen, H. Juul-Madsen, S. Mouritsen, O. Werdelin).

7. Immunapparatets funktion ved virusinfektioner

Projektets formål er at belyse interaktionen mellem værtens immunapparat og et indtrængende virus. I en dyremodel (mus) er det lykkedes os at finde gener såvel indenfor som udenfor MHC med indflydelse på udfaldet af infektionen. Disse gener har også en klar indflydelse på veldefinerede T celle funktioner af betydning for organismens evne til at eliminere virus.

Antallet af gener, deres arvegang, lokalisation og funktion søges afklaret. Endvidere søges mekanismerne bag virus-associeret immunsuppression klarlagt ved sammenligninger mellem musestammer, som er gode respektivt dårlige til at rejse et virus-specifikt immunsvær. Endelig studeres den patofysiologiske effekt af de T celle funktioner, der er virksomme ved virusinducerede, immunbetingede vævsskader i centralnervesystemet (A. Randrup Thomsen i samarbejde med stud.med. I. H. Andersen, O. Marker, Institut for medicinsk Mikrobiologi og N. Diemer, Neuropatologisk Institut, K. U.).

8. MHC klasse II gener hos fisk

De første MHC gener fra fisk er i 1990 blevet klonet og sekventeret, først i Japan (karpe), dernæst her på instituttet (karpe og regnbueørred). Med en »hjemmelavet« probe for klasse II β kæden fra regnbueørred har vi nylig påvist genetisk polymorfi i mRNA i en ørredfamilie af helsekønde og er dermed blevet istand til at undersøge samme polymorfis funktionelle betydning i blandede lymfocyt kulturer (J. Glamann, H. Juul-Madsen, M. Simonsen).

Inviterede foredrag og forelæsninger:

Især S. Buus, S. Mouritsen, M. Simonsen og O. Werdelin har i 1990 bidraget med foredrag ved internationale møder i Europa og USA.

Redaktionshverv:

O. Werdelin er medredaktør af APMIS (Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica).

Hæderspriser:

Morten Simonsen modtog den 24. februar Novo Nordisk-Prisen 1990.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 10,5.

Professor: Dr.med. M. Simonsen.

Lektorer: Dr.med. O. Werdelin (institutbestyrer), cand.med. A. Randrup Thomsen.

Adjunkter: Cand.med. S. Mouritsen, lic.scient. J. Schøller.

Seniorstipendiat: Cand.med. S. Buus (til 1/9 1990).

Forskningsstipendiater: Lic.scient. H. Elsner, cand.med. J. Glamann, cand.scient. H. Juul-Madsen, cand.scient., stud.lic. L. Østergaard Petersen, cand.scient. M. Skak Schøller.

Specialestuderende: A. C. Boysen, I. Dalum, A. M. Dam, A. Stryhn Hansen, L. Hougs, N. Kirkby, H. Machholm, M. Nielsen, A. C. Olsen, F. Wagner, N. Wagtmann.

TAP: Antal årsværk: 3,53.

Sekretær: U. Hagland.

Laboranter: L. Breuning (vikar), B. Holm (orlov), K. Holm (orlov), B. Nielsen, S. Schreiber.

Rengøring: C. Simonsen.

Værksted: H. Andersen.

Ph.D. afhandlinger:

Afhandlingens opbevaringssted angives i parentes efter titlen.

Kaastrup, Peter: The role of the major histocompatibility complex in rainbow trout and common carp (Institut for eksperimentel Immunologi).

Verland, Sten: Molecular interactions between the class I major histocompatibility antigens and the insulin receptor (Institut for eksperimentel Immunologi).

Specialer:

Ahring, Philip K.: Fremstilling og karakterisering af kulturer af tumorinfiltrerende lymfocytter fra humant, malignt melanom.

Ifversen, Peter: Generation of human antibodies against the melanoma associated antigen p97 by in vitro restimulation of lymph node lymphocytes.

Sciuto, Martin: Diabetes in the spontaneously diabetic BB/WOR rat: The possible role of natural killer cells.

Publikationer:

Dissing, S., Geisler, C., Rubin, B., Plesner, T., Claesson, M.H.: T cell activation. II. Activation of human T lymphoma cells by cross-linking of their MHC class I antigens. Cell. Immunol. Vol. 126, s. 196-210, USA 1990.

Dunon, D., Salomonsen, J., Skjødt, K., Imhof, B.A.: "Ontogenic Appearance of MHC class I (B-F) Antigens During chicken Embryogenesis". Developmental Immunology Vol. 1, s. 127-135, United Kingdom 1990.

Geisler, C., Schøller, J., Rubin, B., Wahi, M.A., Weiss, A.: "Association of the human CD3-zeta chain with the alpha beta-T cell receptor/cd3 complex. Clues from a T cell variant with a mutated T cell receptor alpha chain". The Journal of Immunology 145, s. 1761-1767, Bethesda, Maryland, USA 1990.

Juul-Madsen, H., Olsson, L.: Discrepancy between transcriptional products and cell surface expression of MHC class I antigens in metastatic and non-metastatic Lewis lung tumor cells. APMIS 98, s. 624-36, 1990.

Kaufman, J., Skjødt, K., Salomonsen, J., Simonsen, M., Pasquier, P.R.: MHC-like molecules in some non mammalian vertebrates can be detected by some cross-reactive xenoantisera. The Journal of Immunology Vol. 144, no. 6, March 15, s. 2258-2272, USA 1990.

-, Salomonsen, J., Skjødt, K.: Size polymorphism of

chicken major histocompatibility complex-encoded B-G molecules is due to length variation in the cytoplasmic heptad repeat region. Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 87, s. 8277-8281, Washington DC, USA 1990.

Schøller, J., Rubin, B.: Mouse cytolytic T cells reactive with rat islet tumour RIN 5AH-B cells. APMIS 98, s. 281-286, København 1990.

Simonsen, M.: Alloreactive T cells. Scandinavian Journal of Immunology 32, s. 565-575, Oxford 1990.

Werdelin, O.: Autoantigen Processing and the Mechanisms of Tolerance to Self. Organ-Specific Autoimmunity, Pierluigi E. Bigazzi, Georg Wick, Konrad Wicher, s. 1-9, New York and Basel 1990.

O. Werdelin

thoracicus og vena cava superior. De i undersøgelsen medtagne metabolitter er aminoterminal peptid type III procollagen (PIIINP), carboxyterminal peptid I procollagen (PICP) og hyaluronan (HA).

Fortsatte undersøgelser vedrørende prodrugprincipets anvendelse med dextran som makromolekyle konjugeret til steroider og non steroider antiinflammatoriske lægemidler er gennemført. Princippet vurderes ved fastlæggelse af nedbrydningen af konjugatet i mave-tarmkanalen og måling af plasmatidskoncentrationen.

Forskellige stoffers hæmostatiske effekt er målt på grise i en serie forsøg, hvor der er foretaget standardiserede incisioner på milten. Resultaterne er vurderet på baggrund af forsøgsdyrenes almene koagulationsstatus.

Sekretet fra kroniske sår, ulcus cruris, er opsamlet fra patienter indlagt på hudafdelingen på Rigshospitalet. Den fibrinolytiske aktivitet i sekretet og sekretets indflydelse på koagulationsmekanismen er undersøgt med henblik på optimering af en sårbandage til brug ved behandlingen af kroniske sår.

Autologt vævslim fremstillet ud fra patientens eget blod, har været afprøvet i klinikken på 80 patienter opereret på thoraxkirurgisk afdeling på Rigshospitalet. Vævslimen vil fremover blive produceret af blodbanken og anvendt rutinemæssigt på thoraxkirurgisk afdeling. Analysing af det færdige produkt vil blive udført på Institut for eksperimentel kirurgisk forskning.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 1 $\frac{3}{4}$.

Lektorer: Cand.med.vet. H. P. Olesen, lic.scient. E. Sjøntoft (indtil 30/6), cand.polyt. U.S. Weis-Fogh.

TAP: Antal årsværk: 2 $\frac{1}{2}$.

Laboratorietekniker P. Friis (indtil 31/8), laborant B. Hansen, oversygeplejerske I. Mundberg, laborantelev M. Møller Hansen, hospitalslaborant T. Wandall.

Publikationer:

Bitsch, M., Kromann-Andersen, B., Schou, J., Sjøntoft, E.: The Elasticity and the Tensile Strength of Tunica Albuginea of the Corpora Cavernosa. The Journal of Urology Vol. 143, s. 642-645, Baltimore 1990.

Jensen, L.T., Olesen, H.P., Risteli, J., Lorenzen, I.: External Thoracic duct-venous shunt in conscious pigs for long term studies of connective tissue metabolites in lymph. Laboratory Animal Science Vol. 40, No 6, s. 620-624, Cleveland 1990.

Levander, B., Kofoed, H., Olesen, H.P.: Carbon Fiber Implant in the Cervical Spine. NeuroOrthopedics vol. 8, s. 89-95, Austria 1990.

Peitersen, E., Quaade, F., Breum, L., Olesen, H.P.: Esophageal Banding: Pilot Study of a new Opera-

Institut for eksperimentel kirurgisk forskning

Historie:

I 1957 blev der med hjælp fra Danske Forsikringssekskabers Fond af 1952 oprettet et institut for eksperimentel kirurgisk forskning ved Københavns Universitet. Instituttets formål var, foruden at drive selvstændig forskning, at bistå og samarbejde med kirurgiske afdelinger i det storkøbenhavnske område med eksperimentelle undersøgelser på dyr. Selv om dette samarbejde har været stærkt stigende igennem de sidste år blev instituttet nedlagt med udgangen af 1989 på grund af besparelser.

Det har dog været muligt, med en stærkt reduceret stab, at fortsætte de fleste af instituttets aktiviteter finansieret af eksterne midler. Eksperimentel kirurgisk forskning vil ved hjælp af sponsorstøtte fra industrien og ved fondsmidler fortsætte sine aktiviteter.

Aktiviteter:

Afdelingen har videreført og udbygget arbejdet med undersøgelser af polymere forbindelsers vævskompatibilitet. Det drejer sig dels om bløde polymere materialer til proteser, katetre m.m. og dels om hårde polymere forbindelser, porcelæner, hydroxylapatit og metallegeringer. Materialerne implanteres på forsøgsdyr (gris, hund og kanin) og evalueres på baggrund af røntgenundersøgelser, lys-, polarisations- og fluorescensmikroskopi, knoglehistomorfometri, scanningelektronmikroskopi, toksikologiske undersøgelser, lokale blodperfusionmålinger og autoradiografi.

Studier over bindevævsmetabolitters transport og nedbrydning over lymfe- og organsystemer er fortsat. Som forsøgsdyr er anvendt grise, der ved kirurgiske indgreb har fået anlagt ekstern shunt mellem ductus

- tion for Obesity. Surg. Res. Comm. Vol. 9, s. 177-182, United Kingdom 1990.
- Schroeder, E., Sørensen, S.S., Olesen, H.P.: Fibrin sealant Compared to Microsutures in Experimental Tubal Microsurgery – A Biomechanical Study. Surg. Res. Comm. 7: 2-3, s. 155-160, U.K. 1990.
- Sivertsen, U.W., Schroeder, E., Olesen, H.P., Sørensen, S.S.: Autologous fibrin sealant in reconstructive rabbit oviduct microsurgery. Fertility and Sterility Vol. 54 No. 1, s. 157-160, Birmingham, Alabama, U.S.A. 1990.

Ulla S. Weis-Fogh

Institut for eksperimentel Medicin

Forskningsvirksomhed:

Instituttet er i år udvidet med et afsnit for human patofysiologi (prof. J. Giese).

Instituttets forskningsprojekter har til formål at bidrage til forståelsen af de mekanismer, som ligger til grund for nyrens andel i sygdommen forhøjet blodtryk (hypertension).

J. Giese's projekt er saltstofskiftet ved hypertension som i år har omfattet målinger og fysiologiske effekter af atrial natriuretisk faktor. Har endvidere arbejdet med færdiggørelse af forskningsarbejde fra tidligere ansættelse som overlæge ved Klinisk fysiologisk/nuclearmedicinsk Afdeling, KAS Glostrup – i samarbejde med en række kolleger fra nævnte afdeling.

P. Christensen har fortsat udviklingsarbejdet med eksisterende og nye radioimmunoassays (prostaglandiner, angiotensiner); har påbegyndt et udviklingsarbejde til måling af Li og Na med flammelos atomabsorptions spektrofotometri. Deltager i projekter, som omfatter prostaglandinernes betydning for: a) nyrens patofysiologi og for blodtrykket ved hypertension; b) isosmotisk væsketransport over epithelcellelag (i samarbejde med P.P. Leyssac og O. Frederiksen); c) igangsætning af fødsels-veer hos grise; d) duodenal slimhindens bicarbonatproduktion hos mennesker; e) det cellulære immunologiske respons hos diabetikere og normale (effekten af polyumættede fedtsyrer (N-3-PUFA) på cytokin, PGE₂ og LTB₄ produktionen).

O. Frederiksen har fortsat undersøgelser af transportmekanismer involveret i isosmotisk saltvandsabsorption i pattedyrs lavmodstandsepitheler med anvendelse af kaninens galdeblære som modelorgan. Der er især fokuseret på bicarbonat ionens rolle som stimulator/regulator af absorptionen. NaCl absorption synes at foregå uafhængigt af klorid/bicarbonat udveks-

ling i den luminale cellemembran, men helt afhængigt af en luminal membranbunden og en cytoplasmatiske kulsyreanhydrase samt af en cellulær brint ionpumpe (samarbejde med stud.med. M. Holm). Desuden søges mulige transportveje for absorptionen belyst ved ultrastrukturelle undersøgelser af epithellet (samarbejde med J. Rostgaard, Med. Anat. Inst. B, Panum-inst.).

P. P. Leyssac undersøger sammen med stud.med. F. M. Karlsson og O. Skøtt, i et mikropunktur studie den primære virkning af et øget filtrationstryk på nyrens funktion (GFR). I samarbejde med O. Frederiksen og A. Alfrey (Denver, Co., USA) undersøges lithium transportens mekanisme i øvre nyregangssystem (proximale tubuli). En række undersøgelser i samarbejde med hospitalsafdelinger i København er fortsatte og påbegyndte: studier med lithium clearance metoden af patientgrupper med forstyrrelser i nyrens salt- og vandudskillelse, svigtende nyrefunktion og/eller kredsløbsforstyrrelser (forhøjet blodtryk, nyretransplantation, kronisk nyresvigt, diabetes og hjerteinfarkt).

O. Skøtt har fortsat studier over reninsekretion fra forskellige in vitro systemer: Vandbevægelsers rolle for exocytose v.hj.a. permeabiliserede juxtaglomerulære celler (BL Jensen). Leukotrieners rolle i calciummedieret reninsekretion fra isolerede, superfunderede rotteglomeruli (P. Christensen, Li Zhijun, BL Jensen). Ny teknik til mikrodisektion og superfusion af afferente arterioler fra kaniner. Tryk-responser fra mikrodisekerede og perfunderede afferente arterioler (AEG Persson, M. Salomonsson, Lunds Universitet). Ionspecifitet i macula-densa medieret reninfrigivelse fra mikrodisekerede, perfunderede og superfunderede juxtaglomerulære apparater (med drs. Briggs, Schnermann, Weihprecht, Lorenz, University of Michigan).

Bedømmelsesudvalg:

J. Giese er formand for NOVO's fonds komité, Det læge- og naturvidenskabelige Udvalg og Det veterinærvidenskabelige Udvalg; desuden medlem af NOVO-NORDISK Prisen's bedømmelsesudvalg.

P. P. Leyssac er medlem af The National Health and Medical Research Council Panel of Independent Assessors, Commonwealth of Australia.

Arbejde i kollegiale organer:

J. Giese er medlem af Humanbiologisk Arbejdsgruppes Forretningsudvalg/Humanbiologisk Studienævn. Har haft talrige opgaver m.h.t. planlægning og implementering af det humanbiologiske studium i almindelighed og undervisning i patofysiologi i særdeleshed.

Redaktionel virksomhed:

P. P. Leyssac er medredaktør af tidsskriftet Renal Physiology & Biochemistry.

Kongresdeltagelse:

P. P. Leyssac og O. Skøtt har deltaget som inviterede foredragsholdere ved XI Int. Congress of Nephrology, Tokyo, Japan, Juli 1990.

P. P. Leyssac og O. Skøtt har deltaget som inviterede foredragsholdere ved Sattelite Symposium: The Juxtaglomerular Apparatus and the Tubuloglomerular Feedback, Kanazawa, Japan, Juli 1990.

P. P. Leyssac har deltaget som inviteret foredragsholder ved NATO Advanced Workshop on Complex Dynamics and Biological Evolution, Hindsjavl, August 1990.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 6.

Professor: Dr.med. J. Giese (afsnit for human patofysiologi).

Afdelingsleder: Dr.med. P. P. Leyssac.

Lektorer: Cand.scient. P. Christensen, cand.med. O. Frederiksen.

Adjunker: Cand.med. N.-H. Holstein-Rathlou, dr.med. O. Skøtt.

N.-H. Holstein-Rathlou er i 1990 under orlov fra KU associate professor ved Dept. Physiology & Biophysics, University of Southern California, Los Angeles, USA.

TAP: Antal årsværk: 4,3 universitetsansatte, 1,3 fondslønnede laboranter og 1 laborant-praktikant.

Laboranter: H. Bendixen, I. Godfrey, A. Salomonsen, B. Sørensen, C. Temdrup, L. Wybrandt (orlov).

Praktikant: J. I. Pedersen.

Assistent: C. Ravn.

Assistent for Human Biol. studiet: Lisbeth Jensen.

Laboratoriebetjent: Skjold H. Pedersen.

Glasvask: K. Henriksen.

Publikationer:

Dieperink, H., Starklint, H., Kemp, E., Leyssac, P.P.: Mechanisms of cyclosporin A nephrotoxicity – rat to man. Nephrotoxicity, Bach, P.H. and Lock, E.A., s. 277-283, New York 1989.

Feldt-Rasmussen, B., Jensen, T., Dieperink, H., Mandrup-Poulsen, T., Nerup, J., Bendtzen, K., Andersen, V., Kemp, E., Leyssac, P.P.: Nephrotoxicity of cyclosporin A in patients with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. Diabetic Medicine Vol. 7, s. 429-433, Sussex, U.K. 1990.

Hansen, C.P., Frederiksen, O.: Calcium dependence of BAY K 8644 effects on the rabbit gall-bladder. Pflügers Arch. Vol. 415, s. 44 4-48, Heidelberg 1990.

Hyldegaard, O., Leyssac, P.P., Madsen, J.: Heliox in the treatment of decompression sickness. Proceedings of the second meeting of the Nordic aerospace medical association – NAMA-2, Eds.: Peter Norsk & Søren Vesterhauge, s. 90, København 1990.

Leyssac, P.P.: Validity of the lithium clearance concept assessed with micropuncture studies. Kidney International Vol. 37, Suppl. 28, s. S17-S21, New York 1990.

–, Frederiksen, O., Holstein-Rathlou, N.: Renal tubular transport of lithium. Lithium therapy Monographs Vol. 3, s. 19-33, Basel 1990.

–, Karlsen, M.F., Skøtt, O.: Intrarenal control of GFR, with special reference to proximal reabsorption. Acta Physiol. Scand. Vol. 139, Suppl. 591, s. 74-78, Oxford, U.K. 1990.

–, Holstein-Rathlou, N., Alfrey, A.C., Skøtt, P.: A micropuncture study of proximal tubular transport of lithium during osmotic diuresis. Am. J. Physiol. Vol. 258, s. F1090-1095, Baltimore 1990.

Olsen, N.V., Hansen, J.M., Ladefoged, S.D., Fogh-Andersen, N., Nielsen, S.L., Leyssac, P.P.: Overall renal and tubular function during infusion of amino acids in normal man. Clinical Science Vol. 78, s. 497-501, Essex, U.K. 1990.

–, Hansen, J.M., Ladefoged, S.D., Fogh-Andersen, N., Leyssac, P.P.: Renal tubular reabsorption of sodium and water during infusion of low-dose dopamine in normal man. Clinical Science Vol. 78, s. 503-507, Essex, U.K. 1990.

Weihprecht, H., Lorenz, J.N., Schnermann, J., Skøtt, O., Briggs, J.P.: Effect of adenosine-receptor blockade on renin release from rabbit isolated perfused juxta-glomerular apparatus. J. Clin. Invest. Vol. 85, s. 1622-28, New York 1990.

Wogensen, L.D., Kolb-Bachofen, V., Christensen, P., Dinarello, C., Mandrup-Poulsen, T., Martin, S., Nerup, J.: Functional and morphological effects of interleukin-1 B on the perfused rat pancreas. Diabetologia Vol. 33, s. 15-23, Vesttyskland 1990.

Paul P. Leyssac

Proteinlaboratoriet*Historie:*

Der henvises til tidligere årbøger. Proteinlaboratoriet har fortsat til huse i Sigurdsgade 34 og afventer overflytning til Panum Institutet. Laboratoriet har i de senere år i stigende grad beskæftiget sig med bioteknologiske metodikker. Fakultetets proteinesekeuator er i 1986 blevet overflyttet til laboratoriet, ligesom der er etableret faciliteter for peptidsyntese. I 1987 blev Proteinlaboratoriet delcenter i Forskningscenter for medicinsk Bioteknologi. I slutningen af 1990 blev det besluttet, at dette center skal fortsætte frem til 1995.

Centret omfatter desuden Kemisk Laboratorium II, Mikrobiologisk Institut (begge Det naturvidenskabelige Fakultet), Statens Seruminstitut, Genteknologi-gruppen (Biokemisk Institut, Panum Institutet), Finslaboratoriet (Rigshospitalet), og Institut for Kemi (Den kgl. Veterinær- & Landbohøjskole). Centret er lokaliseret på Københavns Universitet.

Forskningsvirksomhed:

Studier af celleadhæsionsmolekyler

1. Transfektion

Ekspression af NCAM er induceret i metastaserende NCAM-negative celler ved transfektion med fuld længde humant NCAM cDNA.

De etablerede kloner er stabile transfektanter, deres ekspression er undersøgt ved hjælp af immunblotting og ved påvisning af biosyntese. Fuld længde cDNA kloner for 2 celleadhæsionsmolekyler tilhørende cadherin-familien, N-Cadherin og E-Cadherin, er netop blevet transiceret ind i cadherin negative celler, og en undersøgelse af deres ekspression er påbegyndt.

Ligeledes er vi begyndt at etablere co-transfektanter, hvor vi transicerer med 2 eller flere cDNA kloner samtidig.

1.1 Aggregationsevnen

NCAMs betydning for cellers aggregationsevne er bestemt ved at anvende de NCAM transicerede celler.

1.2 Celle-substratbinding

NCAMs betydning for celle-substratinteraktioner bliver undersøgt i et adhæsionsassay, i hvilket NCAM eller forskellige ekstracellulære matrixkomponenter adsorberes til plastik. Transfektanter med forskellig NCAM ekspression tilsættes og mængden af bundne celler bestemmes. Med dette system vurderes det om transfektanterne udtrykker funktionelt NCAM. Endvidere evalueres funktionen af forskellige NCAM isoformer og forskellige celletyper.

1.3 Bestemmelse af migratorisk aktivitet

De transicerede cellers migratoriske aktivitet er vurderet i et in vitro migrationssystem, i hvilket to cellekulturkammer (et øvre og et nedre) er holdt adskilt ved hjælp af en polykarbonatmembran. Celler sættes til det øvre kammer og til varierende tider herefter tælles det antal celler, som har været i stand til at migrere igennem membranen ind i det nedre kammer.

De NCAM transicerede celler er ikke i stand til at vandre igennem membranen. Behandles membranen med NCAM vandrer cellerne derimod igennem. Endvidere behandles polykarbonatmembranen med en række ekstracellulær matrixkomponenter for at vurdere disse molekylers betydning for migrationseffektiviteten.

1.4 Karakterisering af metastaseringsvejen

Celleadhæsionsmolekylet NCAMs rolle for metastaseringsprocessen bliver p.t. undersøgt ved at injicere de transicerede celler i syngene dyr samt i nøgne mus (Klaus Edvardsen, Claus Møller, Lisbeth Krog, Marianne Olsen, Elisabeth Bock).

2. Transgene mus

Vi har i et samarbejde med dr. Steinunn Bækkeskov, San Francisco, påbegyndt undersøgelser af NCAM ekspression, under regulation af celle-specifikke promotor/enhancer regioner, i transgene dyr. Første generation af mus er født og vi afventer en kontrol af om NCAM genet er indbygget i de valgte celler, før en egentlig avl kan påbegyndes (Klaus Edvardsen, Elisabeth Bock).

3. Karakterisering af opløseligt NCAM

Arbejdet omfatter biokemisk karakterisering af opløseligt NCAM, samt undersøgelse af opløseligt NCAM's virkning i forskellige celle-assays, herunder interaktion med extracellulær matrix (Marianne Olsen, Lisbeth Krog, Elisabeth Bock).

4. mRNA ekspression af celleadhæsionsmolekyler

mRNA ekspressionen af celleadhæsionsmolekylerne Celle-CAM 105, NCAM, L1 og N-cadherin er blevet undersøgt i forskellige væv og cellelinier fra rotter ved brug af Northern blotting analyser. I disse analyser har vi brugt syntetiske DNA-oligonukleotider som hybridiserings-prober. For hvert CAM har vi designet et mindre antal prober ud fra publicerede cDNA-sekvenser for de pågældende CAM'er. Disse prober dækker mindre områder af cDNA-sekvenserne fra 5'-til 3'-enden af proteinkodende regioner. Herved har vi kunnet påvise, at alternativ splejsning muligvis forekommer hos alle de undersøgte CAM'er (Henrik Gårds-voll, Anna-Maria Andersson, Anne-Marie Dalseg, Dmitri Zhernosekov og Elisabeth Bock).

5. In situ hybridisering

In situ hybridiseringsteknikken er under etablering. Ved in situ hybridisering undersøges den cellulære lokalisering af forskellige NCAM-mRNA typer i hjerne, hjerte, pancreas, muskel, ovarier samt i tumorer deriveret fra disse væv (Lise-Lotte Hofmann Frisch, Anna-Maria Andersson og Elisabeth Bock).

6. Downstream Processing

Vi er specielt interesserede i specifikke oprensingsmetoder 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 ascites-væske med henblik på deres anvendelse i kliniske metoder. Vi har tidligere gjort rede for en ejendommelig selekti-

vet hvad angår antistoffer og divinylsulfon-aktiveret 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 gelmatrice, koblingsbetingelser, serum fra nogle meget anvendte dyr, kaniner, mus og geder samt komælk. Desuden har vi udført systematiske undersøgelser over kobling af immunglobulin direkte fra ascites-væske. Formålet med disse bioteknologiske undersøgelser har været at kunne angive en simpel måde til direkte fremstilling af immunglobuliner, immunsorbenter og serum uden antistoffer. Reaktionen med divinylsulfon-aktiveret 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 immunglobulin-fractionen 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 har undersøgt en lang række analoge derivater af aktiverede geler og fundet flere velegnede alternativer til den originale 'T-gel'.

De nye matricer, der blev syntetiseret ved kobling af aromatiske og heteroaromatiske grupper til divinylsulfon-aktiveret agarose, blev sammenlignet med 'T-gelen' og vi fandt et lignende bindingsmønster og en lignende selektivitet. Yderligere kunne vi vise at koncentrationen og den detaljerede struktur af den koblede ligand spiller en væsentlig rolle for bindingsmønsteret og kapaciteten af den færdige matrix.

Vi forestiller os at kromatografi på T-gel-analoger vil komme til at indtage en fremtrædende plads som en hurtig og effektiv 1-trins-oprensningsmetode for immunglobuliner, og et absolut konkurrencedygtigt alternativ til Protein A-oprensning af immunglobuliner. Desuden har vi vist at T-gelen og de analoge geler er velegnede til salt-afhængig fraktionering af mange andre proteiner, specielt i lidt større skala end laboratorie-skala som pilot-skala. Dette undersøges med bl.a. proteiner fra æggehvide, planteekstrakter og komælk. Undersøgelser med serum rensat for immunglobuliner ved disse metoder antyder en interessant anvendelse som erstatning for føtalt kalveserum. Andre undersøgelser med konglomerat agarosepartikler godtgør et stort anvendelsespotential af de ny-udviklede metoder (Allan Lihme, Peter Heegaard, Tomas Wikborg,

Christian Schou, Bente Konggård Andersen, Lotte Henriksen, Kaja Lausteen Knudsen, Marie Bendix Hansen, Ingrid Kromann, Margit Aagesen, Lars Rønsholt, Hans Bisgaard Frantzen, Ana Maria Calderon de la Barca, T. C. Bøg-Hansen).

7. *Neurale proteiner ved aldringsprocesser og celleinteraktioner i rottehjernen*

Under hjernens aldring sker der, udover et neurontab, også en forringelse af betingelserne for neural transmission og plastisk interaktion mellem de neurale celler, hvilket er forudsætninger for normal dynamik og funktion i hjernen. Proteiner, der er involveret i celleinteraktioner i hjernen søges karakteriseret i aldrende rottehjerner med eller uden indlæringsdefekter. Desuden er der påbegyndt etablering af cellebiologiske systemer til studier af neural aldring og interaktioner mellem neuronale og non-neuronale celler i centralnervesystemet med henblik på dels at øge indsigten i celleinteraktioners betydning for de neurale cellers funktion, dels at undersøge forskellige veldefinerede faktors indflydelse på neural degeneration. Dele af projektet udføres i samarbejde med forskere ved H. Lundbeck A/S (D. Linnemann).

8. *Karakterisering af cytokiner*

Cytokinerne interleukin 1 og -6, samt tumor necrosis faktor- α (TNF- α) undersøges med hensyn til molekylær basis for biologisk aktivitet (akut-fase protein induktion og immunstimulation) ved brug af multi-peptidsyntese og et in-vivo assay for akut-fase induktion (mus). Ved multi-peptidsyntese fremstilles ved kemiske metoder små, overlappende peptidfragmenter, der dækker hele cytokinmolekylet. Disse fragmenter testes efter oprensning og karakterisering i biologiske assays for cytokinaktivitet og cytokinreceptorbinding og resultaterne sammenholdes med de kendte tertiære strukturdata for cytokinmolekylerne. I musemodellen testes for induktion af akut-fase proteiner og specielt for ændringer i disse proteiners glycosylering. Endelig arbejdes der med opsætning og karakterisering af primære muse-hepatocyt kulturer med henblik på udvikling af et in-vitro assay for akut-fase induktion (Peter Heegaard, Klaus Bendtzen, Britt Grønvold, Trine Hjorth, Peter Henriksen, Arne Holm, Claus Koch, Thorkild Bøg-Hansen).

9. *Immunogenicitet af peptider*

Med henblik på at kunne fremstille antistoffer rettet mod syntetisk fremstillede små peptider (10-20 aminosyrer) med nogenlunde stor sikkerhed, arbejdes der på at udvikle en generel fast fase til kemisk syntese af immunogene peptider. Denne faste fase involverer syntese af de peptider, man vil lave antistoffer imod på en immobiliseret lipopeptid-struktur, der efter en afsluttende fraspaltning af hele komplekset vil sikre en højdensitet præsensation i en optimal orientering ved

brug af ISCOM-teknologi. Der arbejdes her også på at fremstille faste faser til dette formål uden brug af ISCOM-teknologi (Peter Heegaard, Britt Grønvold, Ib Rode Pedersen, Kristian Dalsgaard).

10. Proteinkemiske metoder

Der er arbejdet med nye metoder til oprensning af proteiner ved gruppespecifik affinitetschromatografi og der er udviklet en analysemetode, der tillader screening af monoklonale antistoffer for antigenbindende egenskaber efter immobilisering til Sepharose (Peter Heegaard, Allan Lihme, Martin Bonde).

11. Autoantigener i den normale humane erythrocytmembran

Normalt forekommende cirkulerende autoantistoffer reagerer med visse af erythrocytmembranens proteiner. Specificiteten af disse antistoffer søges kortlagt ved hjælp af forskellige immunkemiske teknikker indbefattende affinitetsimmunoelktroforese og immunblotting. Undersøgelserne er et led i forsøg på at bestemme en evt. fysiologisk funktion af disse naturligt forekommende autoantistoffer. Regulationen af normale blodlegemers levetid kan tænkes at involvere autoantistoffer, ligesom disse kunne være af betydning for fjernelse af beskadigede erythrocytter og cellerester fra cirkulationen (Niels H. H. Heegaard).

12. Immunblotting og affinitetselktroforesemetodologi

Makromolekylære interaktioners bindingskonstanter kan vurderes ved hjælp af affinitetselktroforetiske teknikker. Modelforsøg med monoklonale antistoffer og deres antigener udføres for at sammenligne værdier af de elktroforetisk bestemte affinitetskonstanter med resultaterne af klassiske bindingsassays. Immunblotting-procedurer modificeres og videreudvikles med henblik på nye applikationer, forenkling og højere følsomhed (Niels H. H. Heegaard, Ole J. Bjerrum, NO-VO-Nordisk A/S).

13. Undersøgelser af immunresponset ved parasitinfektioner

Aktiviteterne indenfor dette område er udvidet betydeligt i 1990, idet såvel nye parasit-grupper som nye metoder er inddraget.

13.1 Immunsvar ved nematod-infektioner

Detaljerede undersøgelser af immunresponset ved forskellige typer eksperimentelle *Ascaris*-infektioner i svin er fortsat, idet der måles stadiespecifikt antistof i forskellige klasser og subklasser samt histamin-frigørelse fra basofile leukocyter. Endvidere er den diagnostiske værdi af forskellige antigener og immunologiske tests sammenlignet med afprøvning på et større materiale fra et dansk slagteri. Svinets antigen-specifikke immunsvar er endvidere under karakterisering ved anvendelse af immunprecipitation af radiojode-

ret sekretorisk antigen med påfølgende SDS-gelelektroforese og autoradiografi. Monoklonale muse-antistoffer i klasserne IgA, IgG, IgM og IgE, rettet mod sekretorisk larve-antigen er fremstillet og undersøges med hensyn til aktivitet in vitro og in vivo (Peter Lind, Henrik Bøgh, Søren Jensen og Morten Just Svendsen, i samarbejde med Peter Nansen og Lis Eriksen, Den kgl. Veterinær- og Landbohøjskole).

Forekomsten af humane antistoffer (IgE og IgG-subklasser) overfor *Ascaris* (menneskets spoleorm) og *Toxocara canis* (hundens spoleorm) er målt ved ELISA med sera fra tropiske populationer, danske landmænd og allergikere. De opstillede tests er undersøgt kritisk vedr. metode-parametre såsom kryds-reaktion og gensidig blokering mellem klasser og subklasser (Peter Lind i samarbejde med Bent Windelbørg Nielsen, Århus Kommunehospital, Charlotte Hjorth, Århus Universitet og Henning Løwenstein, ALK, Hørsholm).

13.2 Immunsvar ved schistosom-infektioner

Det humorale immunsvar overfor æg-antigener fra blodikten, *Schistosoma mansoni*, undersøges med sera fra en række sudanesiske populationer. I undersøgelsen indgår 1) nyligt og kronisk inficerede arbejdere, beskæftiget med rensning af vandingskanaler, 2) et mere bredt udsnit af hhv. børn og voksne patienter med bilharziose samt 3) et kontrol- (storby-) materiale uden infektion. For patienter i gruppe 1) og 2) foreligger serum hhv. før og efter kemoterapeutisk behandling. Undersøgelserne tager især sigte på at belyse den diagnostiske værdi af tests for IgE-medieret immunreaktion og blokering udøvet af forskellige antistof-klasser og -subklasser overfor effektorcelle reaktivitet (Mohamed Satti og Peter Lind i samarbejde med Birgitte Jyding Vennervald, Dansk Bilharziose Laboratorium).

13.3 Immunsvar ved cestod-infektioner

Bovin cysticercose udvikles når kvæg inficeres med mellemværtsstadiet af den parasitiske bændelorm *Taenia saginata* (oksetinten). Infektionen hos kvæg har betydelig økonomisk vigtighed pga. kondemnering af inficerede slagtekroppe. I mange afrikanske lande menes prævalensen at være særdeles høj; men kun meget lidt information er til stede herom. Det er derfor ønskeligt at være i stand til sikkert at diagnosticere bovin cysticercosis for at identificere inficerede dyr eller besætninger og også, via epidemiologiske undersøgelser, at kortlægge transmissionsveje. Der udføres eksperimenter med henblik på identifikation og karakterisering af specifikke parasitantigener til brug i serodiagnostiske tests. De tests der specielt ønskes optimeret med henblik på anvendelse under tropiske forhold er forskellige ELISA tests og »dot immunblot« assays (Godfrey Maeda, Henrik Bøgh og Peter Lind i samarbejde med Sv. A. Henriksen, Statens veterinære Se-

rum Laboratorium og Peter Nansen, Den kgl. Veterinær- og Landbohøjskole).

14. *Cellulær og humoral immunologisk specificitet rettet mod maligne celler*

Den tumorimmunologiske gruppe ved Fibiger Institut beskæftiger sig med såvel grundforskning som klinisk forskning med formålet at undersøge det immunologiske forsvar mod cancerceller. Der er undersøgt en række murine og humane monoklonale antistoffer med specificitet for tumor-associerede antigener associeret ved hhv. mammacancer, ovariecancer, malignt melanom og småcellet lungecancer m.h.p. diagnostiske og terapeutiske anvendelser. Gangliosidet Fucosyl-GM1 har således vist sig at kunne påvises i serumprøver og at være en overordentlig specifik marker for småcellet lungecancer. Et andet monoklonalt antistof med specificitet for ovariecancer er anvendt i form af et kemærisk (mus/human) antistof i prækliniske forsøg på at evaluere effekten af antistoffet i kombination med Interleukin-2 til at mediere cellulær cytotoxicitet mod ovariecancer.

En række undersøgelser af udtryk af HLA antigener i humane blærecancerceller er blevet bragt til en foreløbig afslutning, men en række nye undersøgelser (i samarbejde med lektor Søren Buus, Institut for Eksperimentel Immunologi) har som formål at undersøge den immunologiske baggrund for nedsat udtryk af vævstypeantigener på cancerceller og dets funktionelle betydning i forbindelse med antigenpræsentation og metastasering. Den antigenspecifikke T cellereceptor er en helt grundlæggende komponent i immunforsvaret. En række nye projekter omfatter undersøgelser af de mekanismer der på det molekylære plan bestemmer »samlingen« af T cellereceptorens 6 forskellige underenheder. Hertil er bl.a. undersøgt mutanter af en human T cellelinie der er defekte m.h.t. syntese af en eller flere underenheder. Specificitetskrav i forbindelse med samlingen af disse forskellige underenheder undersøges ved transfektion af de relevante gener i ekspressionsvektorer i defekte cellelinier.

Tumor infiltrerende T celler fra biopsier fra patienter med malignt melanom er etableret i kultur v.h.j.a. dyrkning med Interleukin-2 (IL-2) og planlagte undersøgelser vil søge at påvise en sammenhæng mellem nærmere definerede T cellereceptor V-gener og specificitet for kendte melanom-associerede antigenstrukturer.

I samarbejde med Onkologisk Afd., KAS, Herlev, har vi i året afsluttet 2 behandlingsprotokoller for behandling af hhv. nyre- og blærecancerpatienter ved immunterapi med Interleukin-2 (IL-2). Behandlingen havde effekt på 6 af ialt 26 patienter med nyrecancer og for 2 af patienterne synes helbredelsen at være total. Her har vi undersøgt et større materiale af blodprøver fra disse patienter og undersøgt hvilke immunologiske parametre der udviser en sammenhæng

med klinisk respons. Overraskende har det vist sig, at reduktion i antallet af monocytter og IL-2 receptor positive (CD25+) leukocytter på visse tidspunkter under behandlingen korrelerer med klinisk respons på behandlingen, hvilket tyder på at aktive cytotoxiske celler hos responderende patienter selektivt migrerer til tumor og forårsager en lokaliseret effekt (Jesper Zeuthen, Carsten Geisler, Gregers G. Hermann, Annette J. Vangsted, Svend S. Ottesen, Elo V. Andersen, Marja Jäättelä, Afd. for Cellebiologi og Kræft, Fibiger Institut, Kræftens Bekæmpelse).

Udgivelse/Redaktion:

Elisabeth Bock er deputy chief editor af Journal of Neurochemistry og medredaktør af Ugeskrift for Læger, FEBS Letters, International Journal of Developmental Neuroscience og Molecular and Chemical Neuropathology.

T. C. Bøg-Hansen er redaktør af Lectins, Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry Vol 7-8 og Paper Symposium on Affinity Electrophoresis.

T. C. Bøg-Hansen er medredaktør af Electrophoresis og Bio-Sciences.

N. H. H. Heegaard er medredaktør af Applied and Theoretical Electrophoresis.

Faglig udviklingsarbejde:

Elisabeth Bock har fungeret som formand for Humanbiologisk Arbejdsgruppe, der fra 1989 har fungeret som ad hoc studienævn for uddannelsen, indtil Humanbiologisk Fællesnævne blev dannet ved valg i efteråret 1990. Elisabeth Bock er formand for dette.

Postgraduate kurser:

Der har været afholdt følgende kurser på Proteinlaboratoriet: Kursus i affinitetsteknikker til oprensning af proteiner, arr. T. C. Bøg-Hansen, jan. 1990. Kursus i HPLC/PLC teknikker, arr. Torben Særmark og T. C. Bøg-Hansen, febr. 1990. Kursus i immunkemiske teknikker, arr. T. C. Bøg-Hansen, april 1990. Kursus i cellebiologiske teknikker, arr. Anna-Maria Andersson, Claus J. Møller og Elisabeth Bock, maj 1990. Kursus i immunkemiske metoder, arr. T. C. Bøg-Hansen, nov. 1990.

Kurserne er arrangeret i samarbejde med Danmarks Naturvidenskabelige Akademi, Danmarks Ingeniørforening, Det lægevidenskabelige Fakultet og Forskningscenter for medicinsk Bioteknologi.

Jesper Zeuthen har foreløst ved videregående kursus i immunologi og ved A-kurser i onkologi og klinisk immunologi.

Kollegialt arbejde:

Elisabeth Bock er medlem af Statens sundhedsvidenskabelige Forskningsråd. Medlem af International Society for Neurochemistry's Council 1990. Formand for bestyrelsen for Forskningscenter for medicinsk

Bioteknologi. Formand for ISN/Fidia Travel Award Committee. Medlem af bedømmelsesudvalget ved Århus Universitet, Det lægevidenskabelige Fakultet, vedr. professorat i Biokemi 1990. Medlem af bedømmelsesudvalg ved Det lægevidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, vedr. ansøgning til adjunktur i Funktionsregulation.

Elisabeth Bock er medlem af International Society of Developmental Neuroscience Nomination Committee 1990. Medlem af Program Committee for International Society of Developmental Neuroscience's 8th Biennial Meeting 1990, Miami, USA. Medlem af Advisory Board for European Society of Neurochemistry's Program Committee for ESN 8th General Meeting 1990, Leipzig, Tyskland.

Elisabeth Bock er medlem af Program Committee for International Society of Neurochemistry's Biennial Meeting 1991 Sydney, Australien.

Jesper Zeuthen er Formand for Fibiger Institutet, Kræftens Bekæmpelse, Sekretær for Biologisk Selskab, Kasserer i Dansk Selskab for Cancerforskning, dansk repræsentant i Organization of European Cancer Institutes (OECI) og sagkyndig ved EF's bioteknologiprogram (BRIDGE).

Jesper Zeuthen og Thorkild Bøg-Hansen er medlemmer af ledergruppen for cand.scient. Hanne Spenter's erhvervsforskerprojekt (EF 312) »Eicosanoiders indflydelse på de immunologiske mekanismer«.

Jesper Zeuthen har været opponert ved Ole William Petersen's disputats »Primærkulturer af humant mammaepitel. Karakterisering og dyrkning i serumfrit medium«. Opponent ved Bjarne Ørskov Lindhardt's disputats »Serological investigations of human immunodeficiency virus (HIV) infection«.

Jesper Zeuthen har været medlem af bedømmelsesudvalget ved besættelse af adjunktstilling i Cellulær Biologi ved Det lægevidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet.

Kongresdeltagelse:

Elisabeth Bock var sammen med J. Finne arrangør af symposium »Molecular basis of cell recognition« ved 8th General Meeting of European Society of Neurochemistry, Leipzig 1990. Sammen med J. E. Celis og A. Maunbach arrangør af FEBS Advanced Lecture Course »Organization and Dynamics of the Cytoskeleton«, juni 1990.

Dorte Linnemann har deltaget i 4. Sandbjerg Symposium juni 1990, Dansk Selskab for Neurovidenskab.

Peter Lind og Søren Jensen har deltaget i 7. International Congress of Parasitology, Paris, aug. 1990.

Henrik Bøgh har besøgt Institute of Tropical Medicine, Antwerpen, Belgien og National Institute of Public Health and Environmental Protection, Utrecht, Holland, dec. 1990.

Peter Heegaard har deltaget i møde: Protein Purification and Biochemical Engineering, Lake Tahoe,

USA og i 5e Symposium sur les Marqueurs de l'Inflammation, Lyon, Frankrig.

Lisbeth Krog, Anne-Marie Dalseg og Marianne Olsen har deltaget i UCLA Symposium, Colorado USA, jan. 1990.

Gæsteforelæsninger af instituttets medarbejdere eller gæster:

Elisabeth Bock har holdt følgende inviterede forelæsninger:

– Characterization of NCAM expression and function. Session: »Growth Cones and Fasciculation in Differentiation and Regeneration«. International Society of Developmental Neuroscience 8th Biennial Meeting, Miami, juni 1990.

– Cell adhesion molecules in the brain. Session: »Cell-Cell Interactions«. FEBS Advanced Lecture Course on »Organization and Dynamics of the Cytoskeleton«, Århus, juni 1990.

– Characterization of NCAM expression and function. Session: »Molecular Basis of Cell Recognition«. European Society of Neurochemistry, Leipzig, juli 1990.

– Invasive and migratory behaviour of metastatic glioma cells. Workshop: »Histiotypic Culture and Filter Well Technology«, 38th Annual Meeting of European Tissue Culture Society, London, sept. 1990.

– NCAM and L1 in tumor metastasis. Symposium: »Cell Adhesion – Cell Invasiveness«, annual Medevi Meeting: Cell Biology of the Extracellular Matrix and Cell Surface, sept. 1990.

T. C. Bøg-Hansen har forelæst om »Affinitetsselektrofotese« på University of Arizona, Tucson, USA.

Peter Heegaard har forelæst ved:

– Brug af syntetisk fremstillede peptider til immunologisk og funktionel karakterisering af proteiner. Novo Nordisk A/S.

– Synthetic Cytokine Peptides. Dansk Ingeniørforening.

– Akut-fase inducerende cytokiner: Er IL-6 vigtigere end IL-1 og TNF. En diskussion af nyere resultater. Immunologisk Kollokvium, Rigshospitalet.

Allan Lihme har forelæst om »Sensitivitet af analysemetoder« på DAKO-Immunoglobulins, Santa Barbara, USA.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 5 (universitetsansatte), 13 (fondsansatte o.a.).

Professor: Cand.med. Elisabeth Bock.

Adjungeret professor: Dr.scient. J. Zeuthen (Kræftens Bekæmpelse).

Lektor: Docent lic.techn. T. C. Bøg-Hansen.

Seniorstipendiat: Stud.lic.scient. Peter Heegaard.

Kandidatstipendiat: Stud.lic.scient. Lise-Lotte H. Frisch.

Fondslønnede: Stud.lic.scient. Anna-Maria Anders-

son, stipendiat Ph.D. Henrik Bøgh, stud.lic.med. Anne-Marie Dalseg, stud.lic.med. Klaus Edvardsen, stud.lic.med. Henrik Gårdsvoll, stud.lic.med. Frank Hinnerfeldt, stud.lic.scient. Lisbeth Krog, stud.lic.scient. Allan Lihme, dr.scient. Peter Lind, forskningslektor dr.med. Dorte Linnemann, stud.lic.med. Claus Møller, stud.lic.scient. Marianne Olsen, stipendiat cand.polyt. Tomas Wikborg og forskerstipendiat Dmitri Zhernosekov.

Scholarstipendiater: Stud.med. Bo Bang, stud.med. May-Lill Garly, stud.scient. Torben Lundgren, stud.med.vet. Morten Just Svendsen.

Specialestuderende: Stud.polyt. Jan Abildgaard, stud.ing. Margit Aagesen, stud.polyt. Hans Bisgaard Frantzen, stud.scient. Bjarne Garp, stud.scient. Peter Henriksen, stud.ing. Ingrid Kromann, stud.polyt. Anette Madsen, stud.polyt. Lars Rønsholt, stud.polyt. Christian Schou.

Surnumerære: Klin.ass., cand.med. Niels Heegaard.

TAP: Antal årsværk: 4 $\frac{3}{4}$ (universitetsansatte), 4 $\frac{1}{2}$ (fondsansatte), 12 (EFG-elever ansat af Undervisningsministeriet).

Universitetsansatte: B. Bardenfleth, U. Holm, A. Lemwigh-Müller, V. Poulsen, I. Svenstrup, J. Tullberg.

Fondsansatte: C. Berthelsen, G. Børglum, H. Hald, H. Kure, M. Ladefoged Nielsen, J. Restorff, H. Andersen.

EFG-elever: K. Bergholdt Andersen, F. Christensen, M. Christensen, B. Grønvold, M. Gustavsson, T. Hansen, I. Stenbjerg Jensen, S. Bay Jensen, J. Juul de Jong, P. Jølner, H. Nordahl Larsen, H. Lauritsen, H. Niafatah, C. Nielsen, L. Munch Nielsen, T. Hjorth Nielsen, S. M. Olsen, T. Rathmann, B. Thomsen.

Langtidsledige betjente: J. Mikkelsen, F. Olsen.

Specialer:

Cand.scient. Philip K. Ahring: Fremstilling og karakterisering af kulturer og tumor-infiltrerende lymfocytter fra humant malignt melanom. Juni 1990.

Ingeniør Bente Kongsted Andersen: T-gel alternativer. DIA 1990.

Ingeniør Marie Bendix Hansen: Oprensning af monoklonale antistoffer. DIA 1990.

Ingeniør Lotte R. Henriksen: T-gel alternativer. DIA 1990.

Cand.scient. Peter Ifversen: Generation of human antibodies against the melanoma associated antigen p97 by in vitro restimulation of lymph node lymphocytes. September 1990.

Ingeniør Kaja Knudsen: Oprensning af monoklonale antistoffer. DIA 1990.

Publikationer:

Andersson, A., Gaardsvoll, H., Giladi, E., Dahl, B., Bock, E.: Characterization of rat brain NCAM

mRNA using DNA oligonucleotide probes. FEBS Letters 263/2, s. 385-388, Amsterdam 1990.

Andreassen, H., Bohr, H., Bohr, J., Brunak, S., Bugge, T., Botterill, R., Jacobsen, C., Kusk, P., Lautrup, B., Særmærk T.: Analysis of the Secondary Structure of the Human Immunodeficiency Virus (HIV) Proteins p17, gp120, and gp41 by Computer Modeling Based on Neural Network Methods. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 3, s. 325-333, New York 1990.

-, Bohr, H., Bohr, J., Brunak, S., Bugge, T., Cotterill, R.M.J., Jacobsen, C., Kusk, P., Lautrup, B., Særmærk, T.: Men with sex chromosome aberrations – As subjects and human beings. Sex Chromosome Abnormalities and Human Behavior. Psychological Studies., Daniel B. Berch & Bruce G. Bender. AAAS Selected Symposium 112, s. 145-160, American Ass. of The Advancement of Science 1990.

Aurivillius, M., Hansen, O.C., Lazrek, M.B.S., Bock, E., Öbrink, B.: The cell adhesion molecule Cell-CAM 105 is an ecto-ATPase and a member of the immunoglobulin superfamily. FEBS Lett. 264/2, s. 267-269, Netherlands 1990.

Bock, E.: Vejen til laboratoriet. Ugeskrift for Læger 152, s. 3140-42, København 1990.

-, Christiansen, J., Hohwy, E., Juhl, E., Kampmann, J.P., Krasnik, A., Krølner, B., Nordling, J., Vejls-gaard, R.: Kunsten at redigere Ugeskriftet. Ugeskrift for Læger 152/50, s. 3759-60, København 1990.

-, Linnemann, D.: Cell adhesion molecules in brain. Acta histochemica Suppl.-Band XXXVIII, s. 19-25, Jena/DDR 1990.

Bock, E., Hultborn, H.: Hjernens årti. Ugeskrift for Læger 152/21, s. 1539, København 1990.

Bugge, T.H., Lindhardt, B.Ø., Hansen, L.L., Kusk, P., Hulgaard, E., Holmbaeck, K., Klasse, P.J., Zethen, J., Ulrich, K.: Analysis of a highly immunodominant epitope in the HIV-1 transmembrane glycoprotein, gp41, defined by a human monoclonal antibody. J. Virol 64, s. 4123-4129, 1990.

Bøg-Hansen, T.C.: Immunoelectrophoresis. Gel Electrophoresis of Proteins. A Practical Approach, B.D. Hames & D. Rickwood, s. 273-300, Oxford 1990.

Bøg-Hansen, T.C.: Affinity electrophoresis. Physico-Chemical Biology 34/2, s. 29-36, Seibutsu-Butsuri-Kagaku (Japan) 1990.

Dalseg, A.M., Andersson, A., Bock, E.: Characterization of N-cadherin mRNA in chicken brain and heart by means of oligonucleotide probes. FEBS Letters 262, s. 234-236, Amsterdam, The Netherlands 1990.

Fox, J., Newton, R., Heegaard, P., Nielsen, C.S.: A novel method of monitoring the coupling reaction in Solid Phase Synthesis. Innovation and Perspectives in Solid Phase Synthesis Peptides, Polypeptides

- and Oligonucleotides Macroorganic Reagents and Catalysts, R. Epton, s. 141-153, Birmingham 1990.
- Geertsen, P., Hermann, G., Claesson, M., Steven, K., Zeuthen, J., Maase, H.v.d.: Interleukin-2 baseret immunterapi af kræftsygdomme. Ugeskr. Læg. 152/47, s. 3513-3517, København 1990.
- Heegaard, N.H.H.: Immunochemical characterization of interactions between circulating autologous immunoglobulin G and normal human erythrocyte membrane proteins. *Biochim. Biophys. Acta* 1023, s. 239-246, Netherlands 1990.
- : Visualization of alkaline phosphatase-labelled antibodies on immunoblots by means of formazan staining using indoxyl phosphate and thiazolyl blue. *Applied and Theoretical Electrophoresis*. 1, s. 261-264, England 1990.
- , Bøg-Hansen, T.C.: Affinity electrophoresis in agarose gels. Theory and some applications. *Applied and Theoretical Electrophoresis* 1, s. 249-259, England 1990.
- Hermann, G., Petersen, K., Steven, K., Zeuthen, J.: Reduced LAK Cytotoxicity of Peripheral Blood Mononuclear Cells in Patients with Bladder Cancer: Decreased LAK Cytotoxicity Caused by a Low Incidence of CD56+ and CD57+ Mononuclear Blood Cells. *Journal of Clinical Immunology* 10/6, s. 311-320, England 1990.
- Jurd, R.D., Bøg-Hansen, T.C.: Production of polyvalent antibodies for immunoelectrophoresis. *Gel Electrophoresis of Proteins. A Practical Approach.*, B. D. Hames & D. Rickwood, s. 366-376, Oxford 1990.
- Linnemann, D., Bock, E.: Cellegenkendelse – under morfogenese og i immunsystemet. *Ugeskr Læger* 152/29, s. 2089-2090, København 1990.
- Mau, S.E., Larsen, P.J., Mikkelsen, J.D.: Substance P and related tachykinins induce receptor-mediated hydrolysis of polyphosphoinositides in the rat anterior pituitary. *Molecular and Cellular Endocrinology* 69, s. 69-78, Amsterdam 1990.
- Mikkelsen, J.D., Larsen, P.J., Møller, M., Vilhardt, H., Særmark, T.: Substance P in the median eminence and pituitary of the rat. Demonstration of immunoreactive fibers and specific binding sites. *Neuroendocrinology* 50, s. 100-108, Basel, Schweiz 1989.
- Moolenaar, C., Muller, E.J., Schol, D., Figdor, C.G., Bock, E., Bitter-Suermann, D., Michalides, R.: Expression of neural cell adhesion molecule-related sialoglycoprotein in small cell lung cancer and neuroblastoma cell lines H69 and CHP-212*01. *Cancer Research* vol. 50, s. 1102-1106, 1990.
- Nielsen, C.S., Hansen, P.H., Lihme, A., Heegaard, P.M.H.: Real time monitoring of acylations during solid phase peptide synthesis: Measurement of electrical conductivity in the presence of N-methylmorpholine. *Innovation and Perspectives in Solid Phase Synthesis. Peptides, Polypeptides and Oligonucleotides Macroorganic Reagents and Catalysts*, Epton, R., s. 565-570, Birmingham 1990.
- Nybroe, O., Dalseg, A., Bock, E.: A developmental study of soluble L1. *Int. J. Devl. Neuroscience*. 8/3, s. 273-281, London 1990.
- , Bock, E.: Structure and function of the neural cell adhesion molecules NCAM and L1. *Molecular Aspects of Development and Aging of The Nervous System.*, A. Kotyk, J. Skoda, V. Paces and V. Kostka, s. 185-196, New York 1990.
- Svane, P.C., Særmark, T.S., Stuer-Lauridsen, F., Hoffmann, E.K.: Transient Increase in Ins (1,4,5)P₃ and Ins(1,3,4,5)P₄ Induced by Cell Swelling in Ehrlich Mouse Ascites Tumor Cells, Demonstrated by High Pressure Liquid Chromatography. *Renal Physiol Biochem* 13, s. 1, Basel 1990.
- Særmark, T., Jacobsen C., Magee, A., Vilhardt, A.: Inhibitors of fatty acid acylation prevents endocytosis of Growth Hormone Releasing Factor (GRF) in primary cultures of Growth Hormone producing cells. *Journal of Molecular Endocrinology* 4, s. 51-59, 1990.
- Tromholt, V., Carstensen, B., Steven, K., Hald, T., Kieler, J., Zeuthen, J.: The cytotoxic effect of Interleukin-2 activated lymphocytes (LAK cells) on an allogeneic bladder carcinoma cell line (T24) and autologous primary cultures of malignant and non-malignant urothelium. *Adv. Clin. Oncol.* 3, s. 35-49, 1990.

Elisabeth Bock

Genetik

Arvebiologisk Institut

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 normalgenetiske variation. Institutets forskning drejer sig derfor om såvel normale egenskaber som om sygdomme hos mennesket. Fælles for flere af projekterne 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.

Humangenetikken repræsenterer en nøgle til mange andre medicinske fag og er desuden i stigende grad et alment orienteringsfag. Da genetikken 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 er endvidere grundlag for instituttets genetiske rådgivning og diagnostiske kromosom- og DNA undersøgelser. Herigennem opnås værdifulde kontakter med praktiserende læger og hospitalsafdelinger, samt med patienter.

Instituttet huser også en statistisk afdeling, som uden undervisning og forskning yder statistisk rådgivning til medicinske forskere.

1. Cytogenetik

Mikroskopiske undersøgelser af menneskets kromosomer er en fast bestanddel af instituttets serviceprægede undersøgelser for landets hospitaler, praktiserende læger m.m. Forskningsmæssigt spiller de cytogenetiske undersøgelser også en fremtrædende rolle og omfatter grundforskning såvel som mere klinisk orienterede problemstillinger.

1.1 Centromerundersøgelser. Celler indeholdende dicentriske kromosomer får problemer under delingen, idet de 2 centromerer på samme kromosom kan orientere sig mod modsatte poler og kromosomet derved rives i stykker. Cellelinien går til grunde, eller det ene centromer inaktiveres permanent. Undertiden kan aktiviteten bevares i begge centromerer, hvis de ligger

så tæt sammen, at der ikke er plads til vrid imellem dem. I sjældne cellelinier kan centromererne inaktiveres på skift (fakultativt aktive). Antistoffer rettet mod centromerregionen gør det muligt at skelne mellem aktive og inaktive centromerer. Antigeniciteten i aktive, inaktive og fakultativt aktive centromerer søges fastlagt ved kombinerede morfologiske og immunologiske undersøgelser (A. Wandall).

1.2 Cri du chat syndromet (kattegrådslidelsen). På basis af 57 hidtil undersøgte familier kan personer med tab af materiale fra kromosom 5's korte arm inddeles i 5 cytogenetiske (og 4 DNA-) kategorier med forskellige kliniske karakteristika: 1) Tab af materiale centralt på den korte arm (5p14): normal fænotype/intelligens. 2) Tab af materiale fra det kritiske område (5p15.2): typiske cri du chat symptomer, svær mental retardering (imbecilitas/idiotia). 3) Tab af materiale distalt for det kritiske område (5p15.3): enkelte cri du chat karakteristika, moderat mental retardering (debil/imbecil). 4) Tab af materiale centralt for det kritiske område (5p15.1): flere cri du chat karakteristika, men kun beskedent mental retardering (debil/sinke). 5) Tab af materiale fra det kritiske område og ekstra materiale fra et andet kromosom: mere eller mindre typiske cri du chat symptomer, meget svær mental retardering og ledsagende alvorlige organmisdannelser, der ofte medfører død i de tidlige barneår.

Antallet af undersøgte DNA prøber i de 4 (5) kategorier er endnu for beskedent til en egentlig DNA kortlægning, men de i 1990 opnåede resultater har på helt afgørende vis forbedret mulighederne for en mere nuanceret genetisk rådgivning af forældre til børn med tab af materiale fra kromosom 5's korte arm. Af de informative familier hidrører det abnorme kromosom kun fra moderen i én familie (Li Shen, Huanming Yang, E. Niebuhr)

2. Kortlægning af markører og komplekse normalegenskaber og sygdomme

En central humangenetisk forskningsopgave er kortlægningen af menneskets arvestof. Man lokaliserer genetiske systemer til bestemte kromosomer og bestemmer systemernes afstande indenfor kromosomerne. Opdagelsen af talrige nye genetiske systemer har givet nye muligheder for kortlægningen ved de klassiske metoder, dvs. ved familie- og slægtsundersøgelser, hvor det størst mulige antal systemer tages i betragtning indenfor de samme familier.

2.1 Familieprojektet. Der er indsamlet blodprøver fra ca. 1000 familier med mindst 4 børn og dette materiale opbevares i flydende nitrogen. Denne »familiebank« muliggør, at vi kan komme tilbage til materialet, når der er opdaget et nyt genetisk system, som da hurtigt kan undersøges i hele materialet og sættes i relation til

de systemer, som tidligere er undersøgt i de samme familier.

I det forløbne år er typebestemmelse af det nyopdagede serumprotein ITI påbegyndt. Ud fra resultaterne er det ikke muligt endnu at bestemme, hvilket kromosom ITI befinder sig på, men dets placering kan udelukkes fra 85 % af genomet.

Lymfocytter fra de største familier i familiebanken er blevet transformeret til permanente cellelinier. DNA fra hver cellelinie er isoleret og typet for ca. 50 RFLP systemer, således at ca. 85 % af genomet er dækket med enten DNA eller klassiske markørsystemer. Projektet indgår som en del af »Resource Center for Linkage Studies« (RCLINK) i et fælles europæisk projekt for genomanalyse (H. Eiberg, L. Staub Nielsen, E. Niebuhr, J. Mohr).

Koblingsundersøgelser sandsynliggør, at genet for Groenouw's corneale granulære dystrofi (øjensydom) ikke sidder på kromosom 12p som før antaget. Undersøgelsen er i samarbejde med øjnlæge Hans Ulrik Møller fra Århus Universitet (H. Eiberg).

Generne for natteblindhed og grå stær er forsøgt kortlagt i samarbejde med øjnlægerne T. Rosenberg, M. Warburg, A. Lund, M. Heim og Y. Piczenik (H. Eiberg).

Kortlægning af arveanlæggene for Kugelberg-Welander's (muskelsvind) og Hirschprung's (medfødt tyktarmssygdom) sygdomme er påbegyndt i samarbejde med R. Williamson og M. Anvret (H. Eiberg).

Genet for den recessive sygdom cholestasis familiaris groenlandica (galdevejslidelse) forsøges kortlagt med DNA polymorfier. Projektet er i samarbejde med læge I. M. Nielsen (H. Eiberg).

Genet for Marfan's syndrom (medfødte misdannelser i flere organer) er nu kortlagt i samarbejde med flere udenlandske grupper. Genet befinder sig på kromosom 15. DNA analyser af 4 familier med Spielmeyer-Vogt (fremadskridende hjernelidelse) er foretaget med henblik på kortlægning af genet og bærer diagnostik i samarbejde med R. M. Gardiner (H. Eiberg).

Et europæisk samarbejde med henblik på kortlægning af skizofreni samt manio-depressivitet er påbegyndt i samarbejde med O. Mors og U. Friedrich (H. Eiberg).

Genet der forårsager familiær cancerpolypose (polyppdannelse i tyktarmen) forsøges finere kortlagt på danske familier ved hjælp af 5 DNA prober tæt på sygdomsgenet (H. Eiberg, L. S. Nielsen, M. L. Bisgaard, E. Niebuhr, J. Mohr).

2.2 HLA haplotyper er tidligere blevet bestemt for forældre i 500 familier fra ovennævnte familiemateriale og haplotyrefrekvenserne er nu beregnet. Endvidere er HLA-alleler og -haplotyper blevet analyseret hos Milmans hæmorkromatosepatienter dvs. patienter med en stofskiftesydom, hvor jern ophobes i leveren (L. Staub Nielsen, H. Eiberg, J. Mohr, K. Fenger).

2.3 In situ hybridisering. Radioaktivt mærkede RNA prober er anvendt til at spore gener på humane kromosomer (in situ hybridisering). Arbejdet har især koncentreret sig om gener, der koder for små, veldefinerede RNA molekyler, som er nødvendige for normal proteinsyntese. Af disse er 5 S rRNA genet på 120 bp blevet isoleret fra human placenta i et 638 bp DNA fragment, der er opformeret og sekventeret (P. Dissing Sørensen, H. Simonsen, S. Frederiksen). Fragmentet er bl.a. brugt til transkription af radioaktivt mærkede RNA kopier, der er anvendt til lokalisation af generne på det humane kromosom 1. Ved hjælp af kromosompræparater fra en translokationsbærer er den overvejende del af generne for 5 S rRNA lokaliseret til området imellem de to underbånd, 1q 42.11 og 1q 42.13. Arbejdet er udført i samarbejde med P. Dissing Sørensen, H. Simonsen, S. Frederiksen og N. Tommerup (B. Lomholt).

3. Molekylærbiologiske, biokemiske og epidemiologiske studier af arvelige sygdomme

Fra helt overvejende at have omfattet kliniske-epidemiologiske studier, dvs. undersøgelser over de enkelte sygdommes udbredelse og natur, er dette område, i takt med udviklingen af analysemetoder, blevet udvidet til også at omfatte biokemiske og molekylærbiologiske undersøgelser af udvalgte sygdomme.

3.1 Chorea Huntington (arvelig hjernesygdom). Yderligere slægter med chorea Huntington er blevet opdateret, således at registeret nu omfatter knapt 8.000 personer. Bestemmelser af DNA-markører på familierne er fortsat bl.a. i et europæisk samarbejde, hvor man ønsker at undersøge, om der er koblingsuligevægt mellem sygdomsgenet og nogle meget tæt liggende markører.

En undersøgelse over dødsårsager hos patienter med chorea Huntington og deres raske 1. grads slægtninge er blevet afsluttet (S. A. Sørensen, K. Fenger).

43 personer med 50 % risiko for at have arvet chorea Huntington genet er blevet undersøgt med DNA-markører for at bestemme, om de har anslættet. Personerne er blevet fulgt regelmæssigt efter at have fået resultatet med henblik på at vurdere den psykiske virkning af en sådan undersøgelse (S. A. Sørensen, N. Rosenberg).

Benign, arvelig chorea. En familie med denne lidelse, der adskiller sig fra den klassiske chorea Huntington ved at der ikke forekommer psykiske symptomer, undersøges med DNA-markører for at bestemme, om den er betinget af et andet gen end det, der bestemmer chorea Huntington (S. A. Sørensen, L. Hasholt).

3.2 Charcot-Marie-Tooths sygdom (arvelig sygdom i nervesystemet). En række familier med henholdsvis type 1 og type 2 af denne sygdom er blevet undersøgt med markører på kromosom 17 for at bestemme, om

begge typer er lokaliseret til dette kromosom (L. Werdelin, S. A. Sørensen).

3.3 Neurofibromatosis Recklinghausen (arvelig sygdom i nerve- og støttevæv). Lone B. Andersen har under et studieophold ved Howard Hughes Institute i Michigan, USA været med til at klonе genet for neurofibromatose (L. B. Andersen, S. A. Sørensen).

3.4 von Hippel Lindaus sygdom (lidelse i nervesystemet, visende sig ved bl.a. hudsvulster). Tumorer fra patienter med denne sygdom er blevet undersøgt med DNA-markører og kromosomundersøgelser for at belyse en eventuel sammenhæng mellem svulsterne og den til grund liggende sygdom. (A. M. Jensen, S. Nørby, S. A. Sørensen).

3.5 Fabry's sygdom. Denne X-bundne stofskiftesyndrom, der skyldes mangel på alfa-galaktosidase, manifesterer sig først i pubertetsalderen hos drenge, der har sygdomsgenet og hos piger, der er bærere, i reglen senere. De lipidophobninger, specielt i karendoteller, som forårsager symptomerne, sker imidlertid meget tidligere. Vi har påvist dette med elektronmikroskopiske undersøgelser af dyrket og udyrket væv fra afficerede fostre og børn under pubertetsalderen.

Forskellige gendefekter kan være årsag til sygdommen, dette medfører såvel biokemisk som klinisk heterogenitet. Disse forhold er undersøgt i de danske Fabry familier, som vi har indsamlet materiale fra og som bl.a. omfatter en atypisk patient, hvor sygdommen først manifesterede sig efter 50-års alderen (L. Hasholt, S. A. Sørensen, A. Wandall).

4. Statistik og databehandling

I de fleste lægevidenskabelige fag indgår der statistiske overvejelser. Statistisk rådgivning og metodeudvikling varetages af Statistisk Forskningsenhed og af den statistiske afdeling her ved Arvebiologisk Institut. Her drejer det sig navnlig om arbejde med genetiske data (K. Fenger) og om metoder til rationelle medicinske beslutninger (J. Hilden) Men også andre opgaver håndteres i samarbejde med forskergrupper i og uden for fakultetet.

4.1 Statistiske metoder i medicinsk beslutningsanalyse. Emnet for vort internationalt prægede arbejde på disse felter er dels forfining af de metoder og forsøgsplaner, man benytter ved afprøvningen af nye lægemidler eller diagnostiske prøver og dels forbedring af lægers praktiske brug af forskningsresultaterne i håndteringen af det enkelte sygdomstilfælde. Medicinsk etik og nyttevurdering er i stigende grad et ankerpunkt i disse overvejelser. Afsærlige ting at bemærke om det forløbne år er udgivelsen af en nordisk rapport om metoder og ønsker i forbindelse med afprøv-

ning af fremtidens kliniske beslutningssystemer på datamat, samt en oversigt over samme emne i forbindelse med et europæisk symposium. Vi har også fremlagt en analyse af de punkter, hvor klinisk forsøgsmetodik og beslutningsanalyse bør forene deres kræfter til patienternes bedste samt en diskussion – i form af en sokratiske dialog – af de logiske problemer, der er knyttet til begrebet prognose og visse jargonvendinger som læger har det med at bruge i prognosesammenhæng (J. Hilden).

Stab:

VIP: Antal årsværk: 9,2.

Professor: Dr.med. Jan Mohr.

Lektorer: Cand.scient. Hans Eiberg, cand.stat. Kirsten Fenger, cand.scient. et dr.med. Lis Hasholt, cand.med. Jørgen Hilden, mag.scient. Bodil Lømholt, dr.med. Erik Niebuhr, dr.med. Sven Asger Sørensen, mag.scient. Annelise Wandall.

Lægelig assistent: Cand.med. Lillian Staub Nielsen (pension 1.6.90).

Kandidatstipendiat: Cand.med. Lone Bachmann Andersen.

Licentiatstipendiat: Cand.scient. Li Shen.

Introduktionstipendiat: Cand.med. Marie Louise Bisgaard og cand.med. Annette Møller Jensen.

TAP: Antal årsværk: 14,1.

Lab. Minna Becher, lab. Anja Boesen, lab. Elsebeth Lund Christensen, lab. K. Maria Christensen, lab. Lis Frandsen, lab. Lizzie Hansen, sekretær Hanne Holm, sekretær Susan Holm, betjent Bjarne Høj, lab. Jens Klausen, lab. Mona Kristensen, lægesekretær Ingrid Kryhlmund, lab. Anita Niebuhr, lab. Doris K. Nielsen (orlov), lab. May-Britt Nielsen, lab. Anne Olsen, lab. Lisbeth Olsen, lab. Kirsten Winther.

Publikationer:

Blaton, S.H., Sarfarazi, M., Eiberg, H., Groote, J.D., Farndon, P.A., Kilpatrick, M.W.: An exclusion map of Marfan syndrome. *J. Med. Genet.* 27, s. 73-77, London 1990.

Gardiner, M., Sandford, A., Deadman, M., Poulton, J., Cookson, W., Eiberg, H.: Batten Disease (Spielmeyer-Vogt disease; juvenile onset neuronal ceroid-lipofuscinosis) Gene (CLN3) maps to human chromosome 16. *Genomics* 8, s. 387-390, New York 1990.

Habbema, J., Bossuyt, P., Dippel, D., Marshall, S., Hilden, J.: Analysing clinical decision analyses. *Statistics in Medicine* 9, s. 1229-1242, Chichester, UK 1990.

Hasholt, L., Sørensen, S.A., Wandall, A., Andersen, E.B., Arlien-Søborg, P.: A Fabry's disease heterozygote with a new mutation: biochemical, ultrastructural and clinical investigations. *J Med Genet* 27, s. 303-306, London 1990.

- , Wandall, A., Sørensen, S.A.: Fabry's disease. Clin. Genet 36, s. 335-336, København 1989.
- Hilden, J.: ROC'ens roller. Ugeskrift for Læger 152, s. 2583-4, København 1990.
- , Corrected Loss Calculation for Phase II Trials. Biometrics 46, s. 535-538, Alexandria VA, USA 1990.
- , Habbema, J.: The marriage of clinical trials and clinical decision science. Statistics in medicine 9, s. 1243-1257, Chichester, UK 1990.
- , Speaking of Prognosis. Revista Medico-Chirurgicala (Soc.Med.Nat.Iasi) 94, s. 171-176, Iasi, RO 1990.
- , Habbema, J.: Evaluation of clinical decision aids - more to think about. Medical Informatic 15, s. 275-84, London 1990.
- Holst, K., Hilden, J., Henningsen, I.: The unborn and newborn child. I - Risk factors predicting complicated delivery in a general population of 4,102 women. Acta Obstet Gynecol Scand 68, s. 699-706, 1989.
- , Henningsen, I., Hilden, J.: The unborn and newborn child. II - Risk factors predicting perinatal morbidity and mortality in 4,138 infants. Acta Obstet Gynecol Scand 68, s. 707-712, 1989.
- , Hilden, J., Philip, J., Andersen, E., Goldstein, H., Henningsen, I.: Which types of perinatal events are predictable? A look at a risk score mode Acta Obstet Gynecol Scand 69, s. 379-88, 1990.
- Kelbæk, H., Gjørup, T., Hilden, J.: Sikkerhedsintervaller i stedet for p-værdier. Ugeskrift for læger 152, s. 2623-8, København 1990.
- Milman, N., Graudal, N., Staub N.L., Mathiassen, B., Tauris, P., Lund, B., Kristensen, J.S., Fenger, K.: Family studies of hereditary hemochromatosis in Denmark and the Faroe Islands. Hum. Genet. 85, s. 228-232, 1990.
- Mohr, J.: Genetic Aspects of Alzheimer's Disease. From Phenotype to Genotype in Common Disorders., s. 295-303, København 1990.
- Nykänen, P., Hilden, J.: Issues in Evaluation of Computer-based Support to clinical Decision Making. SYDPOL-5 Working Group. Redaktør Pirkko Nykänen, s. pp86+XII, Oslo 1990.
- Nørby, S., Schwartz, M., Eiberg, H.: Search for a Second locus of ADPKD. Paris 1990.
- Staub N.L., Eiberg, H., Fenger, K., Mohr, J.: An MHC (HLA-A, -B, C2, BF, HLA-DR, GL01) haplotype study of 497 Danish normal families with 1970 children including 97 twin pairs. Tissue Antigens 36, s. 141-48, Copenhagen 1990.
- Warburg, M., Niebuhr, E.: Deletion of the short arm of chromosome 5. The Eye in Systemic Disease, D. H. Gold and T. H. Weingeist, s. 18-21, 1990.
- Yang, H., Lund, T., Niebuhr, E., Nørby, S., Schwartz, M.: Exclusion mapping of 12 X-linked disease loci and 10 DNA-probes from the long arm of the X-chromosome. Clinical Genetics 38, s. 94-104, København 1990.
- , Lund, T., Niebuhr, E., Nørby, S., Schwartz, M., Shen, L.: A deletion panel of the long arm of the X chromosome; subregional localization of 22 DNA probes. Human Genetics 35, s. 25-30, Berlin 1990.

Øvrige lægevidenskabelige områder

Statistisk Forskningsenhed

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.

1. Statistisk teori for (censurerede) overlevelses- og forløbsdata

Ved censurerede overlevelsesdata forstås opgørelser, hvor det om visse individer kun vides, at de på et vist tidspunkt stadig er i live, mens man for andre kender selve overlevelsestiden. Tilsvarende situationer foreligger ofte ved mere generelle forløbsdata.

1.1 Hovedprojektet er udarbejdelse af en monografi om statistiske modeller baseret på tælleprocesser i samarbejde med Ørnulf Borgan (Oslo) og Richard Gill (Utrecht). En række delresultater heri er originale, og nogle publiceres særskilt (Per Kragh Andersen, Niels Keiding).

1.2 Arbejdet med flerdimensionale modeller for ventertrunkerede overlevelsesdata, herunder modeller, der tillader heterogenitet i den betragtede population (frailty-modeller), er fortsat. Med modellerne studeres dødsalderens afhængighed af genetiske og miljømæssige faktorer (Gert Nielsen). Frailty-modeller i demografi og human genetik er studeret (J. W. Vaupel).

1.3 Mindre projekter vedrører ikke-parametrisk estimation i Lexisdiagrammet, illustreret med en alders/kalendertidsundersøgelse af danske mænds diabetesincidens (Niels Keiding), ikke-parametrisk estimation i invaliditetsmodellen (Halina Frydman), vurdering af prædiktiv variation (Birthe L. R. Thomsen), Bayes-teori for levetidsmodeller (Klaus Krøier, Keith Abrams) og kausalitetsanalyser (Mervi Eerola, Niels Keiding).

2. Analyse af gentagne målinger

Ud fra gentagne observationer (f.eks. tidsmæssige udviklinger) for en række objekter, der naturligt hører sammen i en eller flere populationer, søger man at be-

skrive (og sammenligne) de enkelte populationer, hvilket involverer bestemmelse af et fælles tidsudviklingsmønster, der dog for det enkelte individ modificeres af individuelle karakteristika som f.eks. niveau, væksthastighed o.lign. Med rekursive grafiske modeller som inspiration antages det, at observationer med en vis afstand i tid er uafhængige givet de mellemliggende observationer. En væsentlig del af arbejdet er at udvikle metoder til analyse af modellen, og at afprøve dem på eksempler fra litteraturen og på data fra medicinsk forskning (Lene Theil Skovgaard, Claus Holst).

3. Epidemiologisk metodik

3.1 Arbejdet med at opstille mere detaljerede sammenhænge mellem aldersspecifikke incidenser og prævalenser i forskellige, ofte ganske komplicerede, stikprøvesituationer er foreløbigt afrundet med en oversigtsfremstilling. Metoderne anvendes i neuroepidemiologi og for infektionssygdomme med livsvarig immunitet, navnlig mæslinger og røde hunde (Niels Keiding).

3.2 Med anvendelse på et detaljeret materiale vedrørende mæslingeepidemien i Grønland i 1951 er en analyse af latenstidens varighed ved brug af ubalancerede varianskomponentmodeller gennemført (Dorte Kronborg).

4. Statistiske metoder i eksperimentel medicin

Licentiatafhandlingen »Matematiske aspekter af glaslegemefluorofotometri« er færdiggjort, og arbejdet med udvikling af metoder til bedømmelse af nethindens og glaslegemets transportforhold fortsætter (Peter Dalgaard).

5. Ordnete kategoriserede data med henblik på studiet af inter- og intraobservervariation

Alternative mål for observervariation af ordnede kategoriserede data baseres på latente modeller, hvor der betinges med patientens (kendte eller ukendte) sande tilstand. Modellerne er baseret på varianskomponentmodeller for normalfordelte data, men adskiller sig fra disse, idet der kun observeres binært eller semikvantitativt (ofte ja/nej) (Lene Theil Skovgaard).

6. Statistisk databehandling

Med henblik på at etablere et grundlag, der vil lette udviklingen af nye analysemetoder, er udviklet et PC-baseret statistiksystem. Programmerne er skrevet i Turbo Pascal til brug på IBM kompatible PC'er under DOS (Claus Holst).

7. Anvendt-statistisk samarbejde og service

Medarbejderne har i beretningsåret været aktive i et stort antal lægevidenskabelige samarbejdsprojekter og serviceopgaver, og pladsen tillader kun en meget summarisk gennemgang af længerevarende samar-

bejds-kontakter. En mere udførlig oversigt kan rekvireres ved henvendelse til Statistisk Forskningsenhed. Samarbejde og service foregår navnlig med medarbejdere ved fakultetets institutter og hospitals- og sygehusafdelinger, ved KTH, KVL (herunder Forskningsinstitut for human Ernæring), John F. Kennedy Institutet, Niels Steensens Hospital og enkelte andre universitetsinstitutter og sygehuse.

7.1 Cellebiologi og neuroanatomi: Orienteret bevægelse (hastighed og retning) af Tetrahymena thermophila. Lungemetastaser hos mus efter injektion af NCAM-Fab hhv. O-Fab. Estimation af størrelsesfordelingen af neurosekretoriske granula fra elektronmikroskopiske optagelser (Dorte Kronborg, Lene Theil Skovgaard, Niels Keiding).

7.2 Eksperimentel odontologi: Baseret på målinger af muskellængder for digastricus og masseter hos dystrofe mus er indflydelsen af musklernes arbejdsbelastning på sygdommens alvorlighed belyst (Dorte Kronborg).

7.3 Vækst: Intrauterin vægt relateret til gestationsalderen. Genetiske markører for ekstrem fedme. Perinatale determinanter for udvikling af fedme i skolealderen. Arvelighed af Body Mass Index estimeret ud fra et adoptionsstudium. Normalkurver for børns vækst i første leveår (Aksel Bertelsen, Claus Holst, Birthe L. R. Thomsen).

7.4 Ernæring: Ammeperiodens længde og modermælkenes næringsstofindhold. For børn med kræft belyses effekten af den medicinske behandling på børnenes daglige energiindtag (Claus Holst, Birthe L. R. Thomsen).

Forskningsenheden har indledt et samarbejde med Forskningsinstitut for human Ernæring ved Landbohøjskolen (Niels Bindsvlev): Alternative metoder til bestemmelse af kroppens vand- og fedtmængde. Metodisk ved kortlægning af kostvaner hos børn. Langtidseffekt af fedtfattig kulhydratrig kost på raske unge mennesker. Effekt af fysisk træning af forbrændingen hos postobese kvinder.

7.5 Human genetik: Segregationsanalyse af Menkes sygdom (Henrik Loft Jacobsen).

7.6 Anæstesiologi: En lang række anæstesiologiske projekter er blevet bearbejdet, herunder effekten af astmamedicin på kolinesteraseaktiviteten og derigennem på den neuromuskulære blokade, effekten af præmedicinering før indgift af suxamethonium i heterozygote patienter (atypisk kolinesterase) samt en vurdering af anæstesiforløb for patienter, der har været under (berettiget eller uberettiget) mistanke for malign hypertermi (Lene Theil Skovgaard).

7.7 Farmakokinetik: To-compartmentmodeller for elimination for hippuran, etanol og galaktose i lever og nyre (Lene Theil Skovgaard).

7.8 Neuromedicin og psykiatri: Metodestudier af måling af hjerne-gennemblødning. Cross-over forsøg af migrænemidler. Neuroepidemiologisk analyse af hereditære ataksier og Tourettes syndrom ud fra incidensstudier. Evaluering af distriktspsykiatrisk forsøgsordning i Københavns Kommune (Aksel Bertelsen, Peter Dalgaard, Dorte Kronborg, Henrik Loft Jacobsen, Niels Keiding).

7.9 Cancerepidemiologi og -prognose: Prognosestudier for knoglemarvstransplanterede, for brystkræftpatienter, for patienter med malignt melanom, med carcinoma insitu testis, med kronisk lymfatisk leukæmi (Aksel Bertelsen, Per Kragh Andersen, Niels Keiding).

7.10 Leversygdomme: Interobservatørstudier vedrørende oesophagusvaricer. Prognosestudier af behandling af oesophagusvaricer med sklerosering og/eller betablokkere samt af medicinsk behandling dels af patienter med alkoholiske leverlidelser, dels af patienter med primær bilier cirrhose. Risikofaktorer for udvikling af alkoholisk levercirrhose (Per Kragh Andersen, Lars Sommer Hansen, Niels Keiding, Lene Theil Skovgaard).

7.11 Andre medicinske sygdomme: Svangerskabs-sukkersyge og senere abnormt glukosestofskifte. Diabetesincidens blandt 0-20 årige mænd på basis af data fra sessionsarkiverne. Model for udvikling af persistente proteinuri blandt diabetikere baseret på udviklingen af urin-albumin udskillelse. Rygdutætning: metodevalidering. Dynamisk muskelstyrke hos gigtpatienter. Prognose for non-AMI patienter (Per Kragh Andersen, Aksel Bertelsen, Henrik Loft Jacobsen, Niels Keiding, Lene Theil Skovgaard).

7.12 AIDS: Seksualadfærd blandt homoseksuelle danske mænd (Henrik Loft Jacobsen).

7.13 U-landsepidemiologi: Vurdering af virkning af forskellige vaccinationsstrategier mod mæslinger i Guinea-Bissau. Sammenhængen mellem dosismængde og alvorlighed af mæslinger i epidemien i Grønland i 1951 (Marc Andersen, Kim Knudsen, Dorte Kronborg).

7.14 Retsmedicin: Retsgenetisk anvendelse af DNA-fragmentlængder (Aksel Bertelsen).

7.15 Almen medicin: Beskrivelse af individuelle behandlingsforløb hos praktiserende læger (Henrik Loft Jacobsen).

7.16 Arbejdsmedicin: Efterundersøgelse af cementarbejdere i Aalborg. Metodevalidering af koordinations-test (Niels Bindslev, Kim Knudsen).

7.17 Veterinærvidenskabelige projekter: Diagnostiske metoder ved eksperimentelle studier af subklinisk mastitis. Mykoplasmainfektion i SPF-svineavlbesætninger (Kim Knudsen, Birthe L. R. Thomsen).

Redaktions- og bedømmelsesvirksomhed:

Niels Keiding er redaktør af Shorter Communications i Biometrics og medlem af redaktionen for Statistics in Medicine, Lene Theil Skovgaard og Per Kragh Andersen er associate editor hhv. for Biometrics og Scandinavian Journal of Statistics og mange af medarbejderne fungerer som bedømmere af artikler i statistiske og lægevidenskabelige tidsskrifter (navnlig Per Kragh Andersen, Niels Keiding, Lene Theil Skovgaard og Dorte Kronborg). Niels Keiding har medvirket ved bedømmelsen af ansøgere til et lektorat ved Institut for social Medicin og deltaget i bedømmelsen af en disputats og to Ph.D.-afhandlinger ved fakultetet.

Kollegial rådgivning:

Det indgår i stigende omfang i Forskningsenhedens seniorbemandingsarbejdsopgaver at rådgive biostatistiske kolleger.

Undervisning:

Forskningsenhedens bemanding er alene baseret på statistisk forsknings- og servicevirksomhed, herunder postgraduat undervisning. I beretningsåret har vi afholdt to kurser, nemlig basal statistik for lægevidenskabelige forskere og statistikkursus på humanbiologiuuddannelsen. Vi vejleder fem Ph.D.-studerende ved fakultetet og har vejledt to stud. act. i deres specialer.

Gæster:

Keith Abrams (England) og Mervi Eerola (Finland) opholdt sig i Forskningsenheden i hver ca. en måned. Ørnulf Borgan (Oslo), Richard Gill (Utrecht), Halina Frydman (New York), James W. Vaupel (Minneapolis) og Susan Murphy (U.S.A. pt. Holland) har opholdt sig ved Forskningsenheden i længere perioder. Herudover har vi haft en række en-dags besøg.

Rejser og foredrag:

Forskningsenhedens medarbejdere har deltaget i mange konferencer i ind- og udland og holdt en lang række foredrag om deres videnskabelige resultater. Inviterede foredrag ved internationale konferencer er holdt af Per Kragh Andersen (Bernoulli Society for Clinical Biostatistics, Nîmes; Conference on estimating equations, Melbourne) og Niels Keiding (Institute of Mathematical Statistics (Special Invited Speaker), Baltimore; Research Workshop on Likelihood

Theory and Application, Niagara-on-the-Lake; Deutsche Gesellschaft Für Medizinische Dokumentation und Statistik, Berlin). Kim Knudsen opholdt sig det meste af beretningsåret ved London School of Hygiene and Tropical Medicine.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 10,5 (ekskl. gæsteforskere).

Professor: Niels Keiding.

Lektorer: Per Kragh Andersen, Lene Theil Skovgaard.

Adjunkt: Dorte Kronborg.

Seniorstipendiat: Peter Dalgaard.

Kandidatstipendiater: Kim Knudsen, Gert Nielsen.

Projektfinansierede statistikere: Marc Andersen, Aksel Bertelsen, Niels Bindslev, Lars Sommer Hansen, Claus Holst, Henrik Loft Jacobsen, Klaus Krøier, Birthe Lykke Riegels Thomsen.

Gæsteforskere: Keith Abrams, Mervi Eerola, Halina Frydman, James W. Vaupel.

TAP: Antal årsværk: 4.

Assistentter: Ursula Hansen, Nanny Holst, Kathe Jensen, Susanne Kragsskov, Hanne Ryborg Kristensen, Solveig Offersen.

Studenterberegnerne: Marc Andersen, Bettina E. Hansen, Lars Sommer Hansen, Klaus Krøier, René Tabanera.

Ph.D.afhandling:

Afhandlingens opbevaringssted angivet i parentes efter titlen.

Raffn, Edith: Kræft og dødsfald i asbestcementindustrien (Det kgl. Bibliotek, UB2, Statsbiblioteket).

Publikationer:

Aaby, P., Bukh, J., Kronborg, D., Lisse, I.M., Silva, M.C.d.: Delayed excess mortality after exposure to measles during the first six months of life. American Journal of Epidemiology Vol. 132, No. 2, s. 211-219, 1990.

Andersen, L., Keiding, N.: Size of the Fibrillar Centres of the Nucleoli in the Supraoptic Nucleus of the Rat Taking the Swiss Cheese Effect into Account. Acta Anat Vol. 138, s. 348-351, Karger, Basel, Schweiz 1990.

Andersen, Per K.: Analysis of change over time. Rev. Epidém. et Santé Publ. Vol. 37, s. 507-514, 1989.

Bang, U., Viby-Mogensen, J., Wirén, J.E., Skovgaard, L.T.: The effect of bambuterol (carbamylation of terbutaline) on plasma cholinesterase activity and suxamethonium-induced neuromuscular blockade in genotypically normal patients. Acta Anaesthesiol Scand 34, s. 596-599, Danmark 1990.

Bendtsen, F., Skovgaard, L.T., Sørensen, T.I.A., Matzen, P.: Agreement Among Multiple Observers on Endoscopic Diagnosis of Esophageal Varices

- Before Bleeding. *Hepatology* Vol. 11, No. 3, s. 341-347, 1990.
- Dalgaard, P.: Matematiske aspekter af glaslegeme-fluorofotometri. Københavns Universitet 1990, 102 s.
- Drzewiecki, K.T., Frydman, H., Andersen, P.K., Poulsen, H., Ladefoged, C., Vibe, P.: Malignant melanoma. Changing trends in factors influencing metastasis-free survival from 1964 to 1982. *Cancer* Vol. 65, s. 326-366, 1990.
- Gadsbøll, N., Høilund-Carlsen, P.F., Nielsen, G.G., Berning, J., Bruun, N., Stage, P., Hein, E., Marving, H., Lønborg-Jensen, H., Jensen, B.: Symptoms and signs of heart failure in patients with myocardial infarction: Reproducibility and relationship to chest X-ray, radionuclide ventriculography and right heart catheterization. *European Heart Journal* Vol 10, s. 1017-1028, 1989.
- Gluud, C., Henriksen, J.H., Nielsen, G.G.: Prognostic indicators in alcoholic cirrhotic men. *Hepatology* Vol. 8, No. 2, s. 222-227, 1988.
- Höckerstedt, K., Ericzon, B., Eriksson, L., Flatmark, A., Isoniemi, H., Karlberg, I., Keiding, N., Keiding, S., Olsson, R., med f.: Survival After Liver Transplantation for Primary Biliary Cirrhosis: Use of Prognostic Indices for Comparison With Medical Treatment. *Transplantation Proceedings* Vol. 22, No. 4, s. 1499-1500, 1990.
- Hellung-Larsen, P., Leick, V., Tommerup, N., Kronborg, D.: Chemotaxis in *Tetrahymena*. *European Journal of Protistology* 25, s. 229-233, Stuttgart 1990.
- Jacobsen N., Badsberg, J.H., Lönnqvist, B., Ringdén, O., Volin, L., Rajantie, J., Nikoskelainen, J., Keiding, N.: Graft-versus-leukaemia activity associated with CMV-seropositive donor, post-transplant CMV infection, young donor age and chronic graft-versus-host disease in bone marrow allograft recipients. *Bone Marrow Transplantation*. Vol. 5, s. 413-418, 1990.
- Jensen, N.E., Knudsen, K.: Sensitivity, specificity and predictive values of the microbiological test used in diagnosing subclinical infectious mastitis. *Proceedings of the International Conference on Mastitis*. Part 2, s. 46-57, 1989.
- Keiding, N.: Boganmeldelse af Gardner, M.J. og Altman, D.G.: Statistics with confidence - confidence intervals and statistical guidelines. Confidence interval analysis (CIA), program og manual. *Ugeskrift for Læger* Vol. 152, No. 37, s. 2661-2662, 1990.
- : Leder: Sikkerhedsintervaller. *Ugeskrift for Læger* Vol. 152, No. 37, s. 2622, 1990.
- , Knuiman, M.W.: Letter to the Editor. Survival Analysis in Natural History Studies of Disease. *Statistics in Medicine* Vol. 9, s. 1221-1222, 1990.
- : Statistical inference in the Lexis diagram. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. A* Vol. 332, s. 487-509, 1990.
- , Andersen, P.K., Frederiksen, K.: Modelling excess mortality of the unemployed: Choice of scale and extra-Poisson variability. *Appl. Statist.* Vol. 39, No. 1, s. 63-74, 1990.
- : Estimation of age specific incidence from cross-sectional data. University of Copenhagen 1990, 59 s.
- : Nonparametric estimation of Dietz & Schenzle's transmission potential for age-dependent infections. University of Copenhagen 1990, 18 s.
- , Andersen, P.K., Hansen, L.S.: Assessing the influence of reversible disease indicators on survival. University of Copenhagen 1990, 14 s.
- : Statistical inference in the Lexis diagram. University of Copenhagen 1990, 51 s.
- , Hansen, B.E., Holst, C.: Nonparametric estimation of disease incidence from a cross-sectional sample of a stationary population. *Lecture Notes in Biomathematics* vol. 86, s. 36-45, 1990.
- : Mikrodatabaser i lægevidenskabelig forskning: Dataregistrering og dataadministration. Rapport fra SLF's arbejdsgruppe. 3. udg., s. 98, København 1990.
- : Boganmeldelse af A. Ahlbom: Biostatistik för Epidemiologer. *Ugeskrift for Læger* vol. 152, no. 24, s. 1759, 1990.
- , Gill, R.D.: Random truncation models and Markov processes. *The Annals of Statistics* Vol. 18, No. 2, s. 582-602, 1990.
- Keiding, S., Ericzon, B., Eriksson, S., Flatmark, A., Höckerstedt, K., Isoniemi, H., Karlberg, I., Keiding, N., Olsson, R., med f.: Survival after liver transplantation of patients with primary biliary cirrhosis in the Nordic countries. *Scand. J. Gastroenterol* Vol. 25, s. 11-18, 1990.
- Klein, J.P., Keiding, N., Kamby, C.: Semiparametric Marshall-Olkin models applied to the occurrence of metastases at multiple sites after breast cancer. *Biometrics* Vol. 45, s. 1073-1086, 1989.
- Knudsen, K., Jensen, N.E.: The diagnosis of subclinical mastitis by redefinition of the interquarter ratio and definition of the interquarter variation using analysis of variance methods. *J. Dairy Research* Vol. 57, s. 325-330, 1990.
- Krasnik, A., Fouchard, J.R., Bayer, T., Keiding, N.: Health Workers and AIDS: Knowledge, Attitudes and Experiences as Determinants of Anxiety. *Scandinavian Journal of Social Medicine* vol. 18,, s. 103-113, 1990.
- , Groenewegen, P.P., Pedersen, P.A., Scholten, P.v., Mooney, G., Gottschau, A., Flierman, H.A., Damsgaard, M.T.: Changing remuneration systems: effects on activity in general practice. *Brit Med J* Vol. 300, s. 1698-1701, 1990.
- Kronborg, D., Dalgaard, P., Lauritzen, M.: Letter

to the Editor: Ischemia may be the primary cause of neurological deficits in classic migraine. *Arch Neurol.* Vol. 47, s. 124-125, 1990.

- , Hansen, B., Aaby, P.: Variance component analysis of the incubation period for measles in the epidemic in Greenland 1951. University of Copenhagen 1990, 20 s.
- , Aaby, P.: Piecewise Comparison of Survival Functions in Stratified Proportional Hazards Models. *Biometrics* vol.46, s. 375-380, 1990.
- Lauritzen, M., Hansen, A.J., Kronborg, D., Wieloch, T.: Cortical spreading depression is associated with arachidonic acid accumulation and preservation of energy charge. *J. Cerebr. Blood Flow & Metabol.* Vol. 10, s. 115-122, New York 1990.
- Madsen, J.K., Stubgaard, M., Utne, H.E., Hansen, J.F., van Duijvendijk C.K., Reiber, J.H., Christoffersen, K.: Thallium-201 Scintigraphy and Prognosis in Suspected Acute Myocardial Infarction. *Cardiology Board Review* Vol. 6, No. 3, s. 64-76, 1989.
- Michaelsen, K.F., Skaftø, L., Badsberg, J.H., Jørgensen, M.: Variation in Macronutrients in Human Bank Milk: Influencing Factors and Implications for Human Milk Banking. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* Vol. 11, s. 229-239, 1990.
- Specht, L., Lauritzen, A.F., Nordentoft, A.M., Andersen, P.K., Christensen, B.E., Hippe, E., Hou-Jensen, K., Nissen, N.I.: Tumor Cell Concentration and Tumor Burden in Relation to Histopathologic Subtype and Other Prognostic Factors in Early Stage Hodgkin's Disease. *Cancer* Vol. 65, No. 11, s. 2594-2601, 1990.
- Thomsen, B.L.: The three sources of variation when distributions are predicted in heterogeneous populations: two case studies. University of Copenhagen 1990, 11 s.
- , Jorsal, S.E., Andersen, S., Willeberg, P.: The Cox regression model applied to risk factor analysis of reinfections in the Danish SPF pig production system. Report 90 – 5, sep. 1990, s. 15 s., Royal Vet. and Agricultural Univ. 1990.
- Vestbo, J., Knudsen, K. M., Rasmussen, F.: The predictive value of the single breath-nitrogen test for hospitalization due to respiratory disease. *Lung.* Vol. 168, s. 93-101, 1990.
- Vilmann, H., Kirkeby, S., Kronborg, D.: Histomorphometrical analysis of the influence of soft diet on masticatory muscle development in the muscular dystrophic mouse. *Archs oral Biol.* Vol.35, No. 1, s. 37-42, 1990.

Niels Keiding

Panum Institutts Fællesafdeling

Panum Institutts Fællesafdeling

Til Panum Instituttet og Rockefellerkomplekset er knyttet en række virksomheder, der er fælles for følgende institutter ved Københavns Universitet:

Antropologisk Laboratorium, Arvebiologisk Institut, Biokemisk Institut A, Biokemisk Institut B, Biokemisk Institut 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, Medicinsk-anatomisk Institut B, Medicinsk-anatomisk Institut C, Medicinsk-fysiologisk Institut B, Medicinsk-fysiologisk Institut C, Medicinsk-kemisk Institut, dele af Institut for medicinsk Mikrobiologi, Neurofysiologisk Institut, Proteinlaboratoriet, Statistisk Forskningsenhed.

Fællesafdelingen yder endvidere service til Københavns Tandlægehøjskole, Skolen for Klinikassistenter og Tandplejere, Hospitalslaborantskolen samt Tandteknikerskolen.

Til drift og vedligeholdelse af Panum Institutts bygninger findes en driftsafdeling under ledelse af en driftsingeniør, hørende under universitetets tekniske forvaltning.

Fællesafdelingens arbejdsområder:

Administrationskontor, herunder lokalereservation og regnskabsafdeling. Fællesbibliotek. Dyreafdeling. Fotografisk atelier. Omstillingsbord. Auditoriebetjening og AV-assistance. Tjenestekørsel. Teknisk tegning. Trykkeri. Varemodtagelse og intern transport. Rengøring.

Bestyrelse:

Lektor, mag.scient. B. Lomholt, Arvebiologisk Institut, lektor, cand.med. B. Quistorff, Biokemisk Institut A, Tekn. ingeniør Henning Andersen, Biokemisk Institut B, professor, dr.med. Lars Josefsson, Biokemisk Institut C, lektor, dr.med. C. Garbarsch, Medicinsk-anatomisk Institut A, lektor, dr.med. Morten Møller, Medicinsk-anatomisk Institut B, lektor, cand.med. Paul Rømert, Medicinsk-anatomisk Institut C, civ. ing. H. P. Nissen-Petersen, Institut for almen Fysiologi og Biofysik, lektor, P. Sejrsen, Medicinsk-fysiologisk Institut B, afdelingsleder, dr.med. Joop Madsen, Medicinsk-fysiologisk Institut C, lektor, cand.scient. P. Christensen, Institut for eksperimentel Medicin, professor, cand.med. Erik Holst, Institut for social Medicin, professor, dr.phil. Arne E. Nielsen, Medicinsk kemisk Institut, lektor, cand.med. P. Dyhre-Poulsen, Neurofysiologisk Institut, lektor, lic.techn. T.C. Bøgh-Hansen, Proteinlaboratoriet, professor, cand.stat. N. Keiding, Statistisk Forskningsenhed.

Overassistent Inge Kaas, Administrationskontoret,

dyrepasser Lennart Kurland, Dyreafdelingen, betjent Oscar Gudman Petersen, Trykkeriet, dyrepasser Klaus Bang, Dyreafdelingen, dyrepasser Tina Skov, Dyreafdelingen, assistent Vibeke Bagger-Rasmussen, Administrationskontoret, assistent Grethe Mark Pedersen, administrationskontoret, AV-tekniker Bjarne Eriksen, AV-afdelingen, dyrepasser Ulla Dansberg, Dyreafdelingen, dyrepasser Eva Raahauge Rasmussen, Dyreafdelingen, tegner Nell Lykke, Tegnestuen, assistent Jytte Sylvia Jensen, Omstillingen, dyrepasser Jørgen Olsen, Dyreafdelingen, fotograf Michael Charewics, Fotoafdelingen, suppleant, dyrepasser Erik Ørngren, Dyreafdelingen, suppleant, dyrepasser Palle Vinther, Dyreafdelingen.

Stab:

1 inspektør, 1½ dyrlæge, 3 rengøringsledere, 1 heltids HK-stilling, 6 deltids HK-stillinger, 6½ betjente, 1 AV-tekniker, 1 fotograf, 1 tegner, 1 bibliotekar, 1 varmemester, 17½ dyreteknikere, 100 rengøringsassistenter og 3 EFG-elever i Dyreafdelingen.

Gæster:

Panum Institutet modtager mange gæster fra ind- og udland, og der har i 1990 været 10 aftenrundvisninger for større grupper fra foreninger, private virksomheder, læreanstalter o.m.a.. Mindre grupper vises rundt i dagtimerne i de åbne områder, hvor der ikke foregår undervisning.

Institutets auditorier, teorilokaler og åbne områder er meget benyttede til afholdelse af kongresser og møder, der har tilknytning til Det lægevidenskabelige Fakultet og til Københavns Tandlægehøjskole.

E. Holst

Medicinsk-historisk Museum

Medicinsk-historisk Museums vigtigste opgave er gennem forskning og indsamlinger at belyse medicinens udvikling i Danmark. Derfor er det også Danmarks centralmuseum indenfor området. Museets samlinger omfatter anatomi, farmaci, kirurgi, laboratorieudstyr, medicin, medico-elektrisk apparatur, mikroskop, odontologi, osteo-arkæologi, radiologi samt arkiv, bibliotek, billedsamling og mønt- og medaljesamling. De fleste genstande findes i studiesamlinger, der er tilgængelige iflg. forudgående aftale. Et udvalg af genstande vises i den offentlige udstilling med faste åbningsdage: tirsd., torsd. og sønd. kl. 11 og 12.30 (dansk) og kl. 14 (engelsk). I løbet af året 1990 har 11.906 personer besøgt den offentlige udstilling.

Museet er blevet tilbudt at overtage Den saxtorph-

ske Samling fra Fødselsstiftelsen og Gynækologisk afdeling på Rigshospitalet, men på grund af pengemangel fortsættes forhandlingerne.

Museet har i det forløbne år modtaget et stort antal gaver. For dette samt anden generøs støtte bringer Medicinsk-historisk Museum sin hjerteligste tak.

I løbet af året er et stk. ekstra EDB-apparatur anskaffet til forskning. Ialt er 4582 registreringer indført.

En informel forskergruppe på ca. 10 personer har i løbet af det forgangne år haft seminar på museet 2 gange.

Cand.phil. Niels W. Bruun har på museet begyndt arbejdet med sit projekt »Udgivelse af alle kendte originalbreve til eller fra Thomas Bartholin«.

Forskningsvirksomhed:

»C. J. Tode: Sundhedstidende 1778«

Tode's plads i dansk samfund og hans videnskabelige indsats. Indledning til genudgivelse af hans tidsskrift (Prof. Øivind Larsen, Oslo) (Bengt I. Lindskog).

Revision af Medicinsk Ordbog A-Z

Revision af Medicinsk Terminologi/Lexikon. Omarbejdning og udgivelse af egne tidligere (1979 resp. 1981) udgivne arbejder (Bengt I. Lindskog).

a) Kirurgi b) Geriatri

Vejleder for 2 stk. scholarship (Bengt I. Lindskog).

Grundlaget for behandling af ældres sygdomme

En medicinsk- og samfundshistorisk analyse af forudsætningerne for sundhedsvæsenets indsats over for ældre (Projektleder: Læge Henning Kirk, Dansk gerontologisk Institut) (Bengt I. Lindskog).

Det militære sanitetsvæsens historie

Et fællesprojekt ved Tøjhusmuseet, Orlogsmuseet og Flyvemuseet (Projektleder, Professor B. I. Lindskog, Medicinsk-historisk Museum) (Bengt I. Lindskog).

Husmoderens behandlingsmetoder omkring år 1900

En analyse af husrådenes lægemidler, disses indsamling og anvendelse samt en vurdering af de lidelser, som befolkningen anså for behandlingskrævende i hjemmet, hos den kloge og hos lægen (Anna-Elisabeth Brade)

Redaktionsvirksomhed:

Bengt I. Lindskog: Dansk medicinsk-historisk Årbog.

Anna-Elisabeth Brade: Medredaktør af »SET og SKET« på Medicinsk-historisk Museum.

Kollegiale organer:

Bengt I. Lindskog: Gennemførelse af møde 17.-18./5. for Nordiske medicinhistoriske Museer. Fortsat orga-

nisation af International Symposium for the History of Medicine 13.-15./6. 1991 i København. Medlem af Svenska Läkaresällskapets språkvårdskomité. Medlem af »Nätverket Tema H for den forebyggende medicins historie«. Linköpings Universitet. 1 stk. bedømmelse af doktorafhandling (Signild Vallgård).

Anna-Elisabeth Brade: Vejleder for cand.phil. Bodil Haarmark's licentiatstudium: »Danske apoteksoficiner 1700-1900. Standbeholdere og træinventar«.

Rejser:

Bengt I. Lindskog: Vadstena 7.-8./3. Tema H. Hamburg 7.-11./5. Verdenskongres + foredrag. Liverpool 12.-15./7. Studiebesøg Wellcome + kongres + foredrag. Antwerpen 2.-8./9. International medicin-historisk Kongres + foredrag.

Gæsteforelæsninger:

Bengt I. Lindskog: Oslo 6/5 2. Sverige 12/9, 8/10, 10/10, 22/10, 26/10, 6-7/11, 23/11.

Anna-Elisabeth Brade: To gæsteforelæsninger på Århus Universitet over emnerne: 1) Sundhed og sygdom i det klassiske Rom. 2) Husmoderens behandlingsmetoder ca. 1870-ca. 1920.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 3.

Professor: Bengt I. Lindskog.

Lektor: Anna-Elisabeth Brade.

Fondslønnet: Bodil Haarmark.

TAP: Antal årsværk: 6.

Kurt Albrechtsen, Harry Andersen, Nina Brechling, Inger Christensen, Annie Iversen, Knud Iversen, Gudrun B. Olsson, Lasse Pryning, Britt Winkel.

Fondslønnet: Folke Jørgensen.

Konsulenter: 9.

Pia Bennike, Jørgen Koch, Paul Reinhardt Kruse, Per Lous, Mogens Palle, Leif Marvitz, Harald Moe, Svend Åge Simonsen, Johan Thomsen.

Konsulenterne er fagkyndige personer som arbejder helt frivilligt uden aflønning, sædvanligvis 1 dag pr. uge.

Museets personale er ved gennemført omrokering af Det lægevidenskabelige Fakultet øget med Harry Andersen og Lasse Pryning.

Vagtmester Knud Iversen er d. 21. oktober afgået ved døden og har efterladt sig et stort tomrum på Medicinsk-historisk Museum.

Bengt I. Lindskog

De kliniske sektioner

Med hensyn til de videnskabelige publikationer fra de kliniske sektioner henvises til de enkelte sektioners officielle publikationslister.

Klinisk Sektion III

Rigshospitalet

1. Medicinsk afdeling P, Nefrologisk afsnit

Som led i nefrologisk afdeling P's målrettede forskning vedrørende den uræmiske tilstands patofysiologi og transplantationsimmunologi har følgende projekter været studeret i 1990:

1. Metabolismen af parathyreoideahormon belyst eksperimentelt i den isolerede, perfunderede nyre, lever og koblede, isolerede, perfunderede lever og nyre ved dr. Henrik Daugaard.
2. Metabolismen af glukose- og mineralokortikoider ved uræmi belyst eksperimentelt i tilsvarende modeller ved dr. Martin Egjford.
3. Betydningen af steroidfølsomhed og MLC-forlig for resultatet hos nyretransplanterede patienter ved dr. Erling Tvedegaard.
4. Forekomst og specificitet af lymfocytstimulerede antigener (klasse II antigener) i isolerede, dyrkede nefronsegmenter fra mennesker og dyr i relation til konventionel MLC-undersøgelse ved dr. Hanne Blæhr.
5. PTH som et muligt uræmisk toksin i ikke normalt PTH relaterede endokrine systemer, belyst eksperimentelt ved overlæge Klaus Ølgaard.
6. Medicinsk behandling af hyperparathyroidisme med D-vitamin i.v. ved klin.ass., dr. Lisbet Brandt.
7. Evaluering af den »knoglebesparende« effekt af et nyt steroidpræparat (Deflazacort) ved overlæge Klaus Ølgaard.
8. Erythropoietinbehandling ved uræmi ved dr. Ove Juul Nielsen.
9. Effekten af calcium kanalblokkere ved CyA-nefrotoxicitet ved dr. Dorte Toftdahl.
10. Intracellulær calciumkoncentration i relation til

PTH under normale og uræmiske forhold. Et eksperimentelt studium ved klin.ass., dr. Lisbet Brandt.

11. Effekt af parathyreoideahormon på det renale calciumbindende protein (molvægt 28.000) hos rotter ved dr. Martin Egjford, dr. Claus Hemmingsen og dr. Michael Staun.

12. Postprandiale variationer i plasma-calcium, -fosfat og -parathyreoideahormon hos patienter med svære nyresygdomme ved overlæge Jørgen Ladefoged.

13. Metabolismen samt effekten af erythropoietin ved akut uræmi ved professor Jørn Hess Thaysen.

14. Farmakokinetik af Deflazacort ved uræmi ved dr. Ewa Lewin og overlæge Klaus Ølgaard.

15. Effekt af ernæring på recovery efter akut anuri ved dr. Ewa Lewin.

16. Wegeneres granulomatose, effekt af plasmaseparation ved 1. reservelæge, dr. Wladimir Szpirt.

17. Eksperimentel suppression af 11β -parathyreoideahormon med nye D-vitamin-metabolitter ved dr. Palle Kjærulff Nielsen.

18. Model for reversibel uræmi anvendt i et studium over irreversible forandringer hos nyretransplanterede rotter ved dr. Ewa Lewin.

Klaus Ølgaard

2. Afdeling for vækst og reproduktion

1. Testiscancer: Carcinoma in situ (CIS) er forstadium til både seminom og non-seminom. Vore tidligere undersøgelser tyder på, at CIS-cellerne dannes fra embryonale gonocyter. Flere kliniske iagttagelser kan være forenelige med at udvikling af invasiv testiscancer er afhængig af gonadotropin og/eller kønshormon. Igangværende projekter tilsigter at belyse (1) den mulige sammenhæng mellem føtale gonocyter og CIS, (2) den mulige virkning af visse former for hormoner og vækstfaktorer på udvikling af testiscancer, (3) nye markører bl.a. til påvisning af CIS-cellerne i sperma.

2. Udskillelsen af væksthormon (GH) i døgnurin: Det undersøges, om måling af døgnudskillelsen af GH kan bidrage til diagnosticering af sygelige tilstande med formindsket eller forøget dannelse af væksthormon. På afdelingen er der etableret en målemetode til analyse af GH i urin. Denne metode anvendes til etablering af et normalområde for udskillelsen af GH i døgnurin hos raske børn, unge og voksne. Den udskilte mængde relateres til alder, køn, højde, vægt og pubertetsudvikling. Variationen mellem deltagerne sammenholdes med dag-til-dag variationen hos den enkelte. En gruppe

pe raske børn følges longitudinelt med gentagne døgnurinprøver over en 5-års periode til sammenligning af væksthormonudskillelsen og væksthastigheden. Resultaterne anvendes til sammenligning med patienter, som har forskellige vækstforstyrrelser.

3. Non-konventionel væksthormonbehandling: Siden 1987 har effekten af biosyntetisk væksthormon på højdevæksten været undersøgt hos børn med et svært væksthandicap, men uden påviselige sygdomme. Der er indgået 25 børn i undersøgelsen, og væksthastigheden øgedes signifikant efter behandlingsstart. Der er ikke observeret bivirkninger. I 1990 påbegyndtes en nordisk undersøgelse af væksthormons virkning hos børn med dværgvækst p.g.a. skeletdysplasi. Der er indtil nu indgået 20 børn i undersøgelsen, og de første starter væksthormonbehandling i februar 1991. I 1991 påbegyndtes lignende undersøgelser af svært væksthæmmede børn med h.h.v. Silver Russells syndrom og nyreinsufficiens.

4. Effekt af cancerbehandling på vækst og reproduktion: Cancerbehandling – både cytostatika og radioterapi – har udtalte virkninger på de endokrine organer. Dette får specielle følger for børn i vækst og voksne i den reproduktionsdygtige alder. I flere projekter undersøges vækst, udvikling, hormonproduktion, gonadefunktion og sædkvalitet hos cancerbehandlede og knoglemarvstransplanterede patienter med bl.a. tidligere leukæmi og testiscancer. Projekterne om testiscancer udføres i samarbejde med onkologiske, patologiske og urologiske afdelinger.

5. Væksthormon: Effekten af biosyntetisk væksthormon undersøges hos voksne med væksthormonmangel. Denne undersøgelse, som indgår i en efterundersøgelse af samtlige danske patienter, som er behandlet med humant væksthormon i perioden 1963-1988, foregår i samarbejde med Med. afd. M, Århus Kommune-hospital.

6. Abnorm tidlig pubertetsudvikling: Effekten af behandling af pubertas præcox med LHRH-analog (depotpræparat til injektion 1 gang månedligt) undersøges i en gruppe på ca. 40 børn i alderen 1-10 år. Undersøgelsen tager specielt sigte på at belyse behandlingens effekt på højedilvæksten, sluthøjden, væksthormonproduktionen og pubertetsudviklingen.

7. Ernæring og vækst: Afdelingen har etableret et samarbejde med Forskningsinstitut for human Ernæring (FHE) på Landbohøjskolen om ernæringsmæssige aspekter af væksten hos børn. Samarbejdet har bl.a. resulteret i en undersøgelse af ernæring og vækst i første leveår. Første fase af undersøgelsen er afsluttet, og resultaterne er ved at blive publiceret. Det er planen senere at gennemføre en efterundersøgelse af de sam-

me børn, hvor bl.a. spædbarnsernæringens konsekvenser for den senere vækst vil blive undersøgt. Desuden deltager afdelingen i et samarbejde med FHE og Medicoteknisk Institut om udvikling og afprøvning af antropometriske (auxologiske) målemetoder, bl.a. udvikling af apparatur til knæ-hælmåling, der muliggør en nøjagtig måling af lineær væksthastighed over korte perioder.

8. Effekt af væksthormon på sveddannelsen: I et studie af voksne patienter med væksthormonmangel fandtes nedsat evne til at svede. Det undersøges om samme effekt kan observeres hos børn. En gruppe raske børn sammenholdes med børn, som lider af forskellige vækstforstyrrelser og væksthormonmangel.

3. Øjenafdeling E

Et omfattende arbejde om trykket i de overfladiske vener på øjets senehinde er i årets løb blevet afsluttet og indleveret til Københavns Universitet med henblik på antagelse til forsvar for den medicinske doktorgrad. Arbejdet, der også udgår fra universitetssøjn klinikken i Hamburg, omfatter både udvikling af målemetode og måleapparatur til klinisk brug samt fastlæggelse af normalværdier og analyse af forskellige patientgrupper med forhøjet tryk i senhindens vener.

Et andet arbejde på »disputatsniveau« om aldersbetonet maculadegeneration (AM) og dens klinik og epidemiologi nærmer sig stærkt sin afslutning. Arbejdet er baseret på en epidemiologisk undersøgelse af 1000 ældre personer fra Østerbroprojektet. I 1990 er publiceret 3 artikler om emnekredsen (AM og øjets pigmenteringsgrad, synsprofilen ved AM samt forekomst af »tørre« og »våde« degenerative forandringer ved AM).

I årets løb er startet et stort projekt om primær Sjögrens syndrom, sygdomskriterier og epidemiologi. Det drejer sig om en ikke ualmindelig, men alligevel ret miskendt sygdomsgruppe med svigtende kirtelfunktion og som mest markante symptomer tørre øjne og tør mund. Sygdommen er i adskillige tilfælde i det lange løb invaliderende. Projektet udføres i samarbejde med medicinsk afdeling TTA RH, tandklinikken RH og Øjenpatologisk Institut, Tejlumbygningen.

Afdelingen skal iøvrigt henvise til RH's publikationsnøgle.

4. Kirurgisk afdeling D 2112

4.1 Blærecancer

Behandlingseffekten på overfladiske svulster af kemoterapi og LASER-stråler søges belyst, og en sammenlignende undersøgelse af højtoltbestråling versus radikal operation ved dybdevoksende svulster er afsluttet. Opfølgende patientkontrol fortsættes. En undersøgelse af effekten af supplerende kemoterapi ved operation for dybdevoksende svulster er påbegyndt.

4.2 Prostatacancer

Behandlingen af tidlige (lokaliserede) svulster foretages i samarbejde med skandinaviske centre, medens de mere fremskredne former behandles efter en prospektiv forsøgsprotokol med hormoner, antiandrogener eller orkiektomi.

4.3 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.

4.4 Sexualfunktion hos rygmarvsskadede

Vurdering af behandlingsmuligheder ved erektil dysfunktion og infertilitet hos rygmarvsskadede sker i samarbejde med paraplegiklinikken, R.H.

4.5 Urodynamiske undersøgelser

Fortsatte undersøgelser pågår med den i afdelingen udviklede feltgradientsonde til vurdering af urethras funktion. Farmakodynamiske studier af urethras funktion sker i samarbejde med Lunds Universitet.

4.6 Proteinkemiske urinundersøgelser

Kvalitative og kvantitative undersøgelser af forskellige proteiner i urinen sker med henblik på bedre klassificering af smertende blærelidelser og prognostisering af blærecancer.

5. Psykiatrisk afdeling O

Afdeling O's forskningsaktivitet falder fortrinsvis inden for følgende hovedområder:

1. Neuropsykiatri: I afdelingens ambulatorium og sengeafsnit foregår der i et nært samarbejde med hospitalets neuromedicinske afdeling og neurofysiologiske laboratorier et arbejde, der sigter på kortlægning af nogle organiske tilstandes patofysiologi, specielt koncentreret omkring temporallaps-epilepsi, skizo-afektive tilstande og demens. Undersøgelserne kombinerer en klinisk vurdering med anvendelse af en række semikvantitative mål i form af rating-scales med elektrofysiologiske og hjernegennemblødningsmæssige observationer. De foreløbige fund peger på en klar sammenhæng mellem visse episodiske psykoser og tilstedeværelsen af et abnormt lokaliseret område, specielt i temporalregionen. Undersøgelserne har peget på, at anvendelsen af anti-epileptiske farmaka har betydning for behandlingsresultatet ved de episodiske psykoser.

Sideløbende hermed foretages eksperimentelle undersøgelser i afdelingens neuropsykiatriske laboratorier og i et samarbejde med Neuropsykiatrisk Institut, Københavns Universitet, studier af adfærd og neurokemi (membranproteiner) m.h.p. opstilling af

modeller for epilepsi og andre sygdomsmodeller gennem at kortlægge især de præ-frontale og limbiske strukturers indflydelse på udvikling af progredierende abnorm adfærd og studier af den farmakologiske behandling af en sådan.

2. De affektive lidelsers patofysiologi: I en videreførelse af tidligere udførte undersøgelser af mulige markører for affektiv sygdom udføres undersøgelser af sekretion af neuropeptider (β -endorphin, oxytocin) i forbindelse med elektrokonvulsiv behandling af ptt. med svær endogen depression.

Ydermere foretages løbende undersøgelser af semikvantitativ bedømmelse af affektive tilstande ved brug af rating-scales.

En prospektiv undersøgelse af patienter med apopleksi udføres i samarbejde med neuromedicinsk afdeling m.h.p. at belyse de enkelte hemisfærers relative andel i udviklingen af depressive syndromer, som erfaringsmæssigt knytter sig til udfald af dominante hemisfære-funktioner. Patienterne vil blive undersøgt såvel neuro-psykologisk som klinisk-psykiatrisk samt neuro-biologisk.

3. Psykofarmakologi: Der foretages studier af receptorer for forskellige antidepressiva, ligesom en undersøgelse af et helt nyt neurolepticum med selektiv virkning på dopaminsystemet undersøges ved behandling af skizofreni under indlæggelse.

I afdelingen udføres der, som del af den multicenterundersøgelse, hvor der i alt indgår knap 250 ptt., psykofarmakologiske studier og behandling af Panic Disorder. Patienterne opfylder kriterier for panikforstyrrelse, moderat agorafobi og let depression. Der foretages kontrolleret undersøgelse af et nyt benzodiazepin med imipramin og placebo.

4. Klinisk psykologi: Der foretages en række neuropsykologiske undersøgelser af ptt. med fokal og generaliseret epilepsi med henblik på belysning af personlighedsmæssige karakteristika. Undersøgelserne tager særligt sigte på at studere sammenhængen mellem emotionelle forskelle og hjerneskadens lokalisation. Resultaterne fra undersøgelse af 268 personer peger på, at testning med Visuelle Gestalter er et værdifuldt redskab til at differentiere mellem hjerneskade af forskellig lokalisation, depression og normal funktion.

Undersøgelser af hypoglykæmi og kognitiv funktion fortsættes, idet der ved hjælp af et neuropsykologisk test-batteri foretages evaluering af den cerebrale funktion efter hypoglykæmi hos monotorerede insulinkrævende diabetespatienter, dels efter opvågning fra natstøvn og dels en time senere.

I et samarbejde med Retsmedicinsk Institut udføres en prospektiv undersøgelse af voldtægtsofre med henblik på forebyggelse af senfølger ved hjælp af kriseintervention.

5. Klinisk sexologi: Samlivsmæssige og sexologiske aspekter i forbindelse med reumatoid artrit udføres i samarbejde med medicinsk afdeling TTA m.h.p. gennem kvalitative dybdeinterviews med yngre ptt. og deres partnere, at belyse sammenhænge mellem seksuelle problemer, fysiske symptomer, mestningsstrategier samt pardynamik.

En undersøgelse af samtlige patienter behandlet for vaginisme på Sexologisk Klinik sigter på at udrede prognostiske og dynamiske forhold, for derved at evaluere behandlingens korttids- og langtidseffekt. Endelig gennemføres en undersøgelse af unge, kvindelige transseksuelle ptt. med fokus på psykodynamik og social adaptation.

6. Spiseforstyrrelser: Der udføres en prospektiv undersøgelse af patienter indlagt med anorexia nervosa eller bulimi. Der udføres en klinisk og test-psykologisk vurdering af patienternes psykopatologi og det differentierede respons på psykoterapeutisk (kognitiv adfærdsterapi) behandling og anti-depressiv farmakologisk terapi.

Tom Bolwig

6. Neurokirurgiske afd. NK

Den basale og kliniske neurokirurgiske forskning er en videreførelse af tidligere års aktiviteter og en igangsættelse af nye forskningsprojekter.

Cerebrospinalvæskens dynamik, måling af resorptionen
Modstanden mod liquor's resorption (R_{out}) måles ved tilstande med forhøjet intrakranielt tryk og/eller hydrocephalus. Vi har i mange år brugt en standardiseret metode, men undersøger nu sammen med en gruppe fra Warszawa's teknologiske institut og en gruppe i Leeds i England muligheden for at erstatte CSF-modstandsmålinger med en mere enkel infusionsmåling.

Måling af intrakranielt tryk, speciel vurdering af pulstryksbølgenes udseende

Intrakranielle pulstryksbølger analyseres via computerteknik, der automatisk registrerer og bearbejder data. Der udføres Fouriertransformation af pulstryksbølgen under kontrollerede forhold. Det er specielt formålet at studere de ændringer, der opstår under et stigende ICP hos patienter med svære cerebrale læsioner, specielt efter traumer og subaraknoidalblødning.

Måling af hjernens blodgennemstrømning med transkranial Doppler

Transkranial Doppler 3-D er et nyudviklet udstyr, hvor man kan undersøge blodets gennemstrømnings-hastighed i hjernen. Udstyret har sin største værdi i udredningen af sygdomme ved gennemblødningsforstyrrelser hos patienter efter traumer og blødning. Metoden har en stor reproducerbarhed og giver dermed mulighed for gentagne og nøjagtige målinger

samt for sammenligning af værdier før, under og efter en behandling.

Neurotransmittere og -hormoner i cerebrospinalvæsken

I samarbejde med en række klinisk kemiske laboratorier både på RH, i København og Lund, er en række forskellige neurotransmittere og neurohormoner undersøgt i hjernevæsken. Undersøgelserne har især drejet sig om måling af forskelle i koncentrationer mellem ventrikelvæske og lumbal liquor.

Cortexbiopsi ved progredierende og svær demens

Nødvendigheden af cortexbiopsi ved svær progredierende demens vurderes i en prospektiv undersøgelse hos patienter med hydrocephalus og med svær hjerneatrofi af ukendt ætiologi og sammenlignes med billeddannende undersøgelser (CT, MR) og gennemblødningsundersøgelser (CBF, PET) for at tegne en prognostisk og behandlingsmæssig profil.

Intraoperativ anvendelse af ultralyd

I et par år har neurokirurgisk afdeling anvendt intraoperativ ultralyd i den daglige rutine ved operationer for rumopfyldende processer i hjernen. I samarbejde med Brüel & Kjør og med neurokirurgisk afdeling, Århus Kommunehospital er der fremstillet flere film. Den intraoperative anvendelse af ultralyd forsøges videnskabeligt vurderet i flere mindre projekter.

Svulster i centralnervesystemet

Et større epidemiologisk forskningsprojekt vedrørende svulster hos børn i samarbejde med landets neurokirurgiske, radioterapeutiske og neuropatologiske afdelinger i årene 1960-1984 nærmer sig sin afslutning. Der forskes i nye behandlingsmæssige tiltag over for maligne hjernesvulster, især med henblik på at bedre korttidsprognosen. Forskningen inden for hypofyse-nære sygdomme har givet anledning til en lang række publikationer af patofysiologisk, endokrinologisk og operativ art. Det samarbejde, der foregår mellem neurokirurgisk afdeling og øreafdelingen, KAS Gentofte om acusticusneurinomer fortsætter. Herudover løber der en række mindre projekter med speciel vurdering af gliomer udseende ved magnetisk resonansundersøgelse, både billeddiagnostik og spektroskopisk.

Degenerative sygdomme i columna

Diskusprolaps i lænden

En prospektiv undersøgelse af billeddiagnostik, operativ behandling og prognose ved diskusprolaps i lænden er afsluttet i sin kliniske del, men bearbejdning af de sammenlignende undersøgelser af kliniske fund, myelografi, CT- og MR-scanning foregår endnu. Undersøgelsen indeholder ligeledes en økonomisk og teknologisk vurdering i samarbejde med Dansk Sygehus Institut.

Operative metoder ved diskusprolaps i lænden

I flere år er de operative metoder (klassisk adgang, mikroneurokirurgi og nu perkutan diskektomi) vurderet prospektivt. Med en større forskningsbevilling til understøtning af perkutan diskektomi, overvåget med video, ønsker afdelingen videnskabeligt at vurdere brugen af perkutan diskektomi.

Diskusprolaps i halsen (cervikal diskusprolaps)

Afdelingen undersøger i øjeblikket værdien af forskellige stabiliserende metoder ved diskusprolaps i cervikalcolumna både ved brug af forskellige »dyriske« produkter og ved små metalskinner.

Columnafrakturer

I 1989 er der igangsat en stor epidemiologisk undersøgelse af frekvensen og langtidsprognosen ved fraktur i columna thoracalis eller lumbalis, vurderet både retrospektivt og prospektivt, blandt andet ved en opgørelse over Arbejdsskadestyrelsens materiale i en 10 års periode. Nye tiltag med frakturbehandling af columna evalueres videnskabeligt i samarbejde med ortopædkirurgisk afdeling U.

Dyreeksperimentel forskning

I samarbejde med neuropatologisk institut og neurobiologisk institut ved psykiatrisk afdeling O foregår der en betydelig dyreeksperimentel forskning, specielt inden for transplantation af hypofysevæv hos rotter og eksperimentel subaraknoidalblødning hos rotter.

Andet

Ud over ovennævnte større projekter løber der en række mindre kliniske forskningsprojekter, specielt i samarbejde med paraplegiklinikken.

7. Afdelingen for dermatologi og venerologi

Dermatomykoser: In vitro undersøgelse af dermatofyters keratinolytiske aktivitet og keratinasers betydning for det immunologiske respons. Immunologiske undersøgelser in vivo af kronisk dermatofytose i relation til systemisk behandling.

Sårheling: In vivo, immunologisk karakterisering af det inflammatoriske respons ved forskellige typer sår. In vitro karakterisering af det inflammatoriske respons ved hjælp af fibroblasternes evne til syntese af glycosaminoglycaner samt prokollagen produkter. Forskellige behandlingsmidler afprøves in vitro.

Lymfomer: Immunologiske funktionelle undersøgelser af immunologiske kompetente celler samt antigenpræsenterende celler i involveret hud af kutane lymfomer. Endvidere karakterisering af mulige cirkulerende cytokiner samt disses inhibitorer. Etablering af T-celle receptor gen-rearrangeringsmetoden til diagnosticering af malignitet, før dette kan lade sig gøre ved

hjælp af almindeligt tilgængelige histologiske undersøgelser og almindeligt tilgængelige immunologiske undersøgelser.

Fotobiologi: Fotocarcinogenese efter UV-bestråling studeres i hårløse mus. Kemiske substansers canceraccelererende effekt og stoffers beskyttende virkning undersøges.

DNA strand breaks efter UV med forskellig bølglængde og den efterfølgende repair undersøges på celtekulturer.

Hudreflektansmåling anvendes til vurdering af den optimale behandling af patienten med laser, ultraviolet stråling og PUVA.

Sclerodermi og andre fibroserende hudsygdomme: Disse sygdommes aktivitet vurderes ved hjælp af sekventielle biokemiske og cytologiske metoder samt ved hjælp af non-invasive kvantiteringsteknikker. Endvidere er der etableret en in vitro model til at vurdere fibroblasters syntese af glycosaminoglycaner og prokollagen produkter fra patienter med sclerodermi.

Andre autoimmune sygdomme: Disse undersøges sekventielt ved immunologiske undersøgelsesmetoder samt ved at undersøge for autoantistoffer mod cellulære komponenter.

8. Børnepsykiatrisk afdeling

Det væsentligste emne indenfor Rigshospitalets børnepsykiatriske afdelings forskning har også i 1990 været anorexia nervosa med temaerne familiestruktur, biologiske vækstforhold, relationerne til stofmisbrug og årstidsvariationer. Desuden efterundersøgelse af psykose i barnealderen, et projekt i samarbejde med børnepsykiatrisk hospital i Århus.

9. Patologisk Institut

Markører ved arteritis temporalis.

Udvidet diagnostik af serøse effusioner.

Immuncytologiske undersøgelser af mesothel.

Indothelcellers vækststimulerende egenskab ved samdyrking med tumorceller.

Kartumorer's immunhistol. reaktionsmønster (Kaposi, Glomus etc.).

Bløddelssarcomer (samarb. m. RH/Finsen).

Pathogenese ved papi, lomavirus (samarb. m. virusafd. Panum).

Pneumocystis Carini (diagnostic, pathogenese, lungeforandr.).

10. Karkirurgisk afdeling RK og kirurgisk kredsløbslaboratorium

Afdelingen har gennem en årrække undersøgt den cerebrale hæmodynamik hos patienter med karotis stenose og arbejder i øjeblikket med evaluering af den transkranielle Doppler teknik; dels metodologisk dels til monitorering af hjerne kredsløbet under og efter operation. Desuden undersøges virkningen af forskellige fysiologiske og farmakologiske stimuli på strømningshastigheden i de intracerebrale arterier bestemt med transkraniel Doppler og på den cerebrale gennemblødning bestemt med i.v. 133-xenon teknik.

Kredsløbslaboratoriet varetager størsteparten af de ekstrakranielle ultralyd Doppler undersøgelser der foretages i København – i alt 500 årligt, hvilket giver baggrund for videre udvikling af metoden herunder farve duplex teknikken. Laboratoriet deltager i et EF projekt om ultralyd kvantitering af arteriosklerotiske plaques i karotiderne. Mulighederne for med ultralyd duplex scanning at kunne overvåge underkstremitets bypass procedurer undersøges. En klinisk undersøgelse pågår over excimer laser teknikens muligheder til karkirurgisk rekanalisering – i første omgang i underkstremiteterne.

Afdelingen har med udgangspunkt i eksisterende edb programmer til infektionsregistrering udviklet et program til specifikt til brug på karkirurgiske afdelinger.

Torben Schroeder

11. Afd. for klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin

En stor del af afdelingens forskning foregår i nært samarbejde med andre afdelinger på Rigshospitalet og universitetsinstitutter. Den dominerende del af forskningsaktiviteten er nuklearmedicinsk, såvel af klinisk karakter som mere teoretisk. Afdelingens hovedprojekter omfatter:

Myokardiescintigrafi ved mistanke om iskæmisk hjertesygdom (i samarbejde med medicinsk afdeling B, Rigshospitalet).

Immunoscintigrafi med anvendelse af et radioaktivt mærket monoklonalt antistof mod vævsplasminogenaktivator, til påvisning af tromboemboliske processer og visse cancersygdomme (antistoffet er udviklet i samarbejde med Novo Nordisk, undersøges nu sammen med en række kliniske afdelinger på Rigshospitalet og klinisk kemisk afdeling, Rigshospitalet).

Bestemmelse af oesophageal transit (i samarbejde med Centralsygehuset, Hillerød), bestemmelse af gastrointestinal transit og myoelektrisk aktivitet hos mennesker samt ventrikelstrømningsundersøgelser under iskæmiske og farmakologiske stimuli (i samarbejde med anæstesiologisk afdeling, Rigshospitalet).

Antiøstrogener og bisfosfonaters indvirkning på knogleomsætningen ved cancer mammae med og uden ossøse metastaser (i samarbejde med onkologisk afdeling, Rigshospitalet).

Undersøgelse af lungernes mukociliære clearance hos raske og lungesygge patienter på basis af en radioaerosol baseret teknik.

Karakterisering af regulatoriske peptider fra calcitonin/CGRP genet og kortlægning af deres fysiologiske og patofysiologiske betydning ved forskellige sygdomme.

Effektivitetskalibreringer af helkropstæller med en ny type fantomstudier. Monitorering af 241-Americium kontaminering ved hjælp af Phoswich detektor system (i samarbejde med H. C. Ørsted Institut og Statens Institut for Strålehygiejne).

12. Anæstesiaafdelingen

I 1990 publiceredes ialt 32 arbejder fra afdelingen.

Anæstesiaafdelingens laboratorium fortsatte sit samarbejde med Fysiologisk Institut C og de kredsløbsfysiologiske afdelinger ved universiteterne i Dallas og Iowa. Laboratoriets forskningsaktiviteter vedrører især kredsløbsregulation ved hypo-volæmisk shock og under arbejde, samt sensorisk evaluering af regional anæstesi. Fra laboratoriet er udgået en licentiatafhandling vedr. respirationsmuskulernes fibersammensætning.

Undersøgelser af hjernens mikrovaskulære funktion under ekstrakorporal cirkulation fortsattes i samarbejde med Fysiologisk Institut A, thoraxkirurgisk afdeling og Patologisk Institut. I samarbejde med neurokirurgisk afdeling publiceredes arbejder vedr. effekten af hypertension, hypotension og propranolol på hjernens gennemblødning og metabolisme.

Afdelingens kliniske assistent afsluttede og indleverede i løbet af året sin afhandling om ventrikeltømning i forbindelse med anæstesi.

Med afdelingens nye professor fulgte bl.a. en interesse for neuromuskulært blokerende stoffer, monitorering under anæstesi og genetiske defekter i plasma kolinesterase. Dansk Kolinesterase Kartotek har nu til huse på afdelingen, og i årets løb publiceredes flere arbejder vedr. betydningen af unormal kolinesterase og den kliniske anvendelse af neuromuskulært blokerende stoffer. Flere af disse arbejder publiceredes i samarbejde med bl.a. anæstesiaafdelingen, Københavns Amts Sygehus i Herlev og klinisk kemisk afdeling, Bispebjerg Hospital.

Endelig publiceredes enkeltstående arbejder om smertebehandling, malign hypertermi, benzodiazepinantagonister og diafragmapacing.

Jørgen Viby Mogensen

13. Radiologisk afdeling

Forskningen på Rigshospitalets radiologiske afdeling X centerer sig om to områder: Neuro CT- og MR-scanning og medicinsk/kirurgisk ultralyddiagnostik.

Hos demente patienter er der udført cerebral CT for

at sammenligne de strukturelle forandringer med det cerebrale flow bestemt ved SPECT-scanning. Et projekt om undersøgelse af patienter med tumorer i *conus medullaris* er under afvikling.

Flere MR projekter af *carinet* og *columna*, f.eks. i forbindelse med hypofysetumorer og tungetumorer samt i udredningen af patienter med *discusprolaps*.

Den ultralydmæssige forskning omhandler:

MR-scanning sammenholdt med abdominal og transvaginal ultralydsscanning ved stadiinddeling præoperativt af patienter med formodede lave stadier af *C. colli uteri*.

Ultralyd Doppler undersøgelse af levertransplantationskandidater med henblik på at afgøre flowforholdene i *vena portae* og *vena hepaticae*. Herudover Doppler undersøgelse efter levertransplantation med henblik på at vurdere metodens mulighed for at forudse arterielle komplikationer.

Ultralydens muligheder for graduering af nefrocalcinose hos børn med vitamin-D resistent rachit.

Ultralyddiagnostik sammenholdt med flebografi med henblik på underekstremitetsvenethrombosepåvisning samt thrombosedannelse i *brachiocephale* vener.

Ultralyd Doppler undersøgelse til kontrol af pancreastransplantater.

Ultralydsscanning af tarmvæggen hos undervægtige kuvøsebørn med mistanke om nekrotiserende enterocolit.

14. Øre-næse-halsafdeling F

Inden for Oto-neurologi foretages basalfysiologiske studier af balancefunktionen med computer-nystagmografi, specielt udvikling af den vestibulære autorotationstest. Endvidere kliniske undersøgelser af perilymfatiske fistler, og sammen med Arbejdsmedicinsk afdeling undersøges patienter for toksisk encefalopati efter især organiske opløsningsmidler.

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 affektioner i hjernestammen.

Ved Oto-patologisk laboratorium fortsættes undersøgelser over allergisk og vasomotorisk rhinitis, specielt med akustisk rhinometri, samt undersøgelser over forkølelse i samarbejde med et rhinovirus-center i Charlottesville i U.S.A. Også ciliefunktionen samt luftvejenes biokemi, specielt slimhindens fysisk/kemiske egenskaber undersøges. Antistofbestemmelse ved Wegeners granulomatose undersøges sammen med Seruminstitutet. Immunhistokemiske- og lysmikroskopiske undersøgelser af labyrintens knoglevæv ved forskellige ørelidelser, specielt otosclerose og hos en række forsøgsdyr udføres for at få større viden om labyrintkapslens remodeleringsaktivitet.

Inden for onkologien arbejdes især med nasopharynxcarcinom og spytktirteltumorer, herunder undersøgelser over Epstein-Barr virus' betydning som onkogen agens ved nasopharynx carcinom. Undersøgelserne foretages ved celledyrkning samt ved transplantation til nøgne mus. Endvidere undersøges epidermal-growth-factor ved hoved-hals carcinom. Kliniske og eksperimentelle undersøgelser af laserbehandling af hoved-halstumorer foregår også.

Ved Foniatrisk laboratorium arbejdes med udvikling og anvendelse af fonetogrammer til systematisk belysning af stemmelidelser, ligesom en opgørelse over et stort *recurrens-parese* materiale er færdiglavet.

Der henvises til Rigshospitalets publikationsnøgle.

P. Bretlau

15. Føde- og gynækologisk afd. Y

Rigshospitalets Føde- og gynækologiske afdeling arbejder såvel med obstetriske som gynækologiske forskningsprojekter. Et væsentligt område er reproduktionsbiologi. Der udføres basalvidenskabelige undersøgelser over ovarieudvikling, follikelvækst, æggets modning og befrugtning samt implantationsprocessen. Desuden forskes der i tilslutning til afdelingens *in vitro* fertilisationsprogram.

Et andet område er forebyggelse af medfødte misdannelser. Afdelingen driver til dette formål et cytogenetisk laboratorium. Der foretages en undersøgelse over komplikationshyppighed ved chorionbiopsier sammenlignet med amniocentese, og der udvikles nye – herunder molekylærbiologiske – metoder til screening for misdannelser. Der foretages screeningsevaluering og *cost-benefit* analyser og videreudvikling af det af afdelingen udviklede semi-automatiske kromosomanalyseudstyr pågår. Der foretages *cancercytogenetiske* undersøgelser i forbindelse med den onkologiske forskning, der foregår i afdelingen.

Desuden arbejdes der med ovariecancers ætiologi, specielt GnRH-receptorernes betydning. Afdelingen er involveret i en række undersøgelser over *præcancroser* i *cervix uteri*. En evaluering af en ændret behandling af *præcancroser* i *ovula* er afsluttet. *Human papilloma virus* betydning for opståelsen af *cervix-* og *vulvacancer* er genstand for store epidemiologiske og molekylærbiologiske undersøgelser.

Afdelingen forsker endvidere inden for subspecialt diabetes og graviditet. Der er forskningsprojekter vedrørende afvigende fostervækst, misdannelseshyppighed hos nyfødte børn af diabetiske mødre og en opfølgning af børn af diabetiske mødre. De metaboliske virkninger af hormonal kontraception hos diabetiske kvinder undersøges, ligesom insulinreceptorundersøgelser ved gestationel diabetes er genstand for studier. Børn af mødre med gestationel diabetes følges efter fødslen. Til brug for denne forskning findes et diabeteslaboratorium.

Afdelingens ultralydlaboratorium er involveret i såvel screening og diagnostik af medfødte misdannelser som i forskellige nye former for prøvetagning og behandling af fostre in utero. Der foretages evalueringer af ultralydscreeningens værdi i 18. og 33. gestationsuge.

Der foregår også forskningsarbejde indenfor anti-konceptionsområdet og incontensområdet samt vedrørende kontrol af graviditet og af syre-base parametre under fødslen.

16. Klinisk-kemisk afd. KK 3011

Peptidforskningsgruppen på KK 3011 søger at kortlægge, hvordan og i hvilke af kroppens celler generne for peptidhormoner og peptid-neurotransmittere udtrykkes. I de senere år er især ko- og post-translatoriske mekanismer undersøgt. Vi har bl.a. vist, at ekspression af visse peptidsystemer er langt mere udbredt end tidligere antaget. Den post-translatoriske modning til biologisk aktive peptider er imidlertid begrænset til få specifikke celletyper. Sygdom ændrer imidlertid modningsprocessen. I den forbindelse har vi beskrevet en række nye gastrin og CCK producerende tumorer. Med henblik på at forbedre den diagnostiske specificitet ved en række sygdomme, der er ledsaget af ændret peptidsyntese, har vi udarbejdet et nyt enkelt »processing-independent« analyseprincip.

Klinisk sektion IV

Københavns Kommunes Hospital i Hvidovre

1. Gyn.-obst. afd. 537

Vulvasygdomme: 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.

Behandling af lichen vulvae lokalt med progesteronholdig salve.

Kontrol og behandling af dysplasia vulvae.

Endometriecancer og steroidreceptorer: Dette arbejde påbegyndtes for 2 år siden. Der er indsamlet et patientmateriale på 166 carcinomer, 26 adenomatøse hyperplasier og 56 normale uteri. Indsamlingen af materiale ophører pr. 31.12.90 og resultaterne vil nu blive vurderet i 1991.

5 arbejder er antaget eller offentliggjort i 1990 om dette emne ved dr. H. C. Nyholm.

Borderlinetumor i ovariet: En undersøgelse af afdelingens patientmateriale er under fortsat udvikling.

Der foretages for tiden en reevaluering af de histologiske præparater.

Resultatet skal sammenstilles med de kliniske iagttagelser. Dette arbejde ventes snart færdiggjort.

Cancer ovarii: 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.

Undersøgelse af dysplasia cervicis uteri med henblik på katalogisering af papillomavirustyper samt undersøgelse af behandling og prognose i relation hertil.

En lignende undersøgelse foretages af dysplasia vulvae.

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 neuromedicinsk afdeling i en årrække.

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.

Postoperativ smertebehandling efter hysterectomi:

a) En undersøgelse af de hurtigt-ledende neurale stimuli indflydelse på medieringen af kirurgisk stress-response efter abdominale indgreb.

b) En undersøgelse af effekten af balanceret postoperativ analgesi på smerter, plejebehov og rekonvalescens efter hysterectomi.

Undersøgelserne foregår i samarbejde med anæstesi-afdelingen og gastrokirurgisk afdeling, Hvidovre Hospital.

Foetal elektrokardiografi og foetal asfyksi: Fosterets elektrokardiogram (ekg) kan nu monitoreres med en modificeret kardiokograf (apparat til måling af fosterets puls og moderens veer). I en EF-multicenter opgørelse gemmes fosterets ekg og sendes til et center, som derefter analyserer dette og undersøger forholdet mellem ekg og asfyksi (iltmangel med acidose). Samtidig vil der på denne afdeling foregå specielle analyser

af sammenhængen mellem forskellige fødesituationer og fosterets ekg.

Anvendelse af prostaglandin til igangsættelse af fødsler og vestimulation:

1. Såfremt en graviditet er så kompliceret, at igangsættelse af fødslen er nødvendig, kan man anvende prostaglandin til denne igangsættelse. Dette middel er specielt 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 vaginalt (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. Afprøvningen sluttede primo 1990.

2. Herefter undersøges effekten af et ballonkatheter i cervix sammenlignet med vaginalt prostaglandin. Hypotesen er, at det meget billigere ballonkatheter er lige så godt som prostaglandin.

3. Ved vandafgang og umoden livmoderhals er det svært at få veerne i gang. Dette medfører øget risiko for kejsersnit. En undersøgelse vil sammenligne den hidtidige oxytocin anvendelse med prostaglandin, enten givet som tablet i toppen af skeden eller givet i livmoderhalsen. Hypotesen er, at prostaglandin forkorter fødselsforløbet og mindsker risikoen for kejsersnit.

Fiskeolie og obstetriske komplikationer: I samarbejde med Århus Kommunehospital foretages multicenter undersøgelse vedrørende fiskeoliers evne til at hindre dårlig vækst af fosteret, før tidlig fødsel og svangerskabsforgiftning. Der er tale om randomiseret, prospektiv, blind undersøgelse, hvor patienter med øget risiko behandles profylaktisk, og patienter med manglende fostervækst behandles terapeutisk med en lidt større dosis.

Registrering af forbruget af obstetrisk ultralyd 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 undersøgelsesmønster i forbindelse med samtlige ultralydundersøgelser i 1 år. Desuden 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.

Brugeraccept af et AFP program: Bestemmelse af serum-alfaføtoprotein (AFP) kan anvendes til at forudsige en øget risiko for neuralrørsdefekter (misdannelser af rygmarg 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.

Gravide stofmisbrugere og deres børn: Retrospektiv undersøgelse af børnenes udvikling. Projektet påbegyndtes 1/10-85 og varetages af et tværfagligt team, som forestår 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.

2. Ortopædkirurgisk afdeling

Oversigt over videnskabelige undersøgelser på ortopædkirurgisk afdeling, Hvidovre Hospital.

Randomiserede undersøgelser

1. Skruer eller hemialloplastik ved forskudte lårhalsbrud.
2. Funktionel skinnebehandling eller rigid fiksatoren ved ulnafrakturer.
3. Antibiotika eller ej ved panaritier.
4. Mitchell eller Cedells operation ved hallux valgus.
5. Operativ eller konservativ behandling af calcaneusfrakturer med en 12-års follow-up.

Andre undersøgelser

1. Prospektiv undersøgelse over den prognostiske værdi af MR-scanning ved collum femoris frakturer.
2. Caput femoris' vitalitet vurderet ved SPECT (tomoknoglescintigrafi) og ved lysmikroskopi.
3. Epidemiologisk undersøgelse over bevægeapparatslidelsers epidemiologi.

4. Behandlingen af hofte-nære frakturer i Danmark.
5. Spondylitens epidemiologi i Danmark.
6. Prognostiske faktorer ved hofte-nære frakturer med relation til forbrug af sundhedsvæsenet.
7. Extern fiksering af Colles-frakturer.
8. Gessend-protesen til albuer. Et prospektivt studie.
9. Prokollagen i perifert blod ved crusfrakturer. Et prognostikum for frakturheling?
10. Prospektivt studie over resultater efter knæalloplastik (Biomet-knæet).
11. Osmiumsyre-synovektomi ved rheumatoid arthritis.
12. MR-scanning til vurdering af synovialis og effekten af kemisk synovektomi.
13. Finger-frakturer behandlet med non-rigid dobbelt-finger-bandage.
14. Hyppigheden af infektion efter sår-sutur i skadestuen.

Stig Sonne-Holm

3. Medicinsk gastroenterologisk afd.

Afdelingen har i 1990 forskningsmæssigt været engageret i fysiologisk betonedede målinger af ventrikelmucosa's resistens overfor non-steroide anti-rheumatica. Endvidere klarlægning af de fysiske, biokemiske og mikrobielle mekanismer, der er involverede i tilstopning af endoprotoser indlagt i galdevejene. I forbindelse med ekstracorporal galdestensknusning (ESWL) har adjuverende galdesyrebehandling været vurderet, ligesom galdeblærefunktionen under forskellige fysiologiske forhold har været undersøgt hos normale og hos stendannere. Trykforholdene i galdegangssystemet er undersøgt hos normale og hos stendannere med henblik på afklaring af patogenesen ved galdestensmerter. Herudover har afd. været engageret i forskellige behandlingsmetoder (endoskopisk sklerosering og propranolol-behandling) til forebyggelse af blødende varicer hos patienter med cirrose. I den forbindelse har afd. deltaget i patofysiologiske studier af den portale hypertension og indvirkningen af betablokade. Desuden har afd. bl.a. beskæftiget sig med udredning af ascites-patogenese, antifibrotiske medikamenters funktion ved alkoholisk leverskade, antiviral terapi ved kronisk B- og C-hepatitis, somatotropin-behandling af cirrose, østrogenreceptorer i leveren, HBV-dataanalyse ved akut hepatitis, cyclosporin A-behandling af primær biliær cirrose, patogenetiske forhold

ved den alkoholiske leverskade og behandling af alkoholisme og alkoholiske følgeskader. Afd. har desuden beskæftiget sig med udforskning af hepatitis-C-virusdiagnostik, computer diagnostik af icterus på europæisk basis samt epidemiologiske studier af tidlig død, fedme og alkoholisme.

4. Røntgenafdeling 334

Den forskningsmæssige aktivitet på den røntgendagnostiske afdeling på Hvidovre Hospital er i 1990 øget i samarbejde med hospitalets kliniske afdelinger især på 2 fronter. Foranlediget af donationer af apparatur til henholdsvis gastromedicinsk og gastrokirurgisk afdeling på Hvidovre Hospital i form af en extracorporal galdestensknuser samt et laserudstyr er aktiviteterne i »galdestensgruppen« på hospitalet accelereret væsentligt. Mens de tidligere igangværende projekter omkring trykmålinger i pancreas under kroniske betændelsesbetingelser og disses påvirkning af levergaldeveje er afsluttet og publiceret, er et projekt om betydningen af CT-scanning til klassificering af icteriske patienter afsluttet og står foran sin bearbejdelse med henblik på publikation. I forbindelse med den nye extracorporale galdestensknuser foregår der nu en prospektiv randomiseret undersøgelse hvor den extracorporale stenknusning suppleret med medicinsk galdesyrebehandling før og efter stenknusning relateres til konventionel terapi.

Samme gruppe har et projekt i gang med ultralydvejledt vurdering af optimal galdeblærelejring med henblik på drænage-behandling, og denne undersøgelse følges op af et projekt til sammenligning af den diagnostiske sikkerhed ved påvisning af galdeblæresten ultralydvejledt hos fastende overfor ikke-fastende patienter.

Undersøgelse af galdeblærelejring indgår også som en kontrolleret undersøgelse hos patienter med akut galdeblærebetændelse, hvor man nu hos udvalgte patienter sammenligner konventionel behandling af denne sygdom med akut ultralydvejledt cholecystostomi d.v.s. umiddelbar drænagebehandling af den betændte galdeblære. Som delprojekter til materialet af patienter med indlagte dræn i galdeblæren foretages der en række undersøgelser med volumen- og trykbestemmelser samt motilitetsstudier på galdeblæren og sammenlignet med en dynamisk cholecintografi som den foretages på klinisk fysiologisk afdeling.

Også en vurdering af galdeblærelokalisation ved hjælp af ultralyd løber som et delprojekt på patienter der med galdeblæresten er udvalgt til kirurgisk behandling med såkaldt minicholecystektomi, en ny operationsmetode, der herved sammenlignes med den konventionelle operationsmetodik.

Indenfor neuroradiologien er langtidspjektet med CT-scanning af hjernen og den forlængede marv med henblik på medfødte defekter hos børn af schizofrene mødre nu afsluttet, idet sammenlagt ca. 150 personer

er undersøgt og materialet er under udarbejdelse til publikation.

Med henblik på en klarlægning af en evt. sammenhæng imellem perinatale komplikationer og evt. mental sygdom er der påbegyndt et nyt projekt, bl.a. i samarbejde med Psykologisk Institut på Kommunehospital, hvor der foretages CT-scanning af hjernen hos et stort materiale af børn, hvor forældrene i den ene gruppe har haft schizofrenilignende lidelse, en anden gruppe er børn af forældre med andre psykiatriske lidelser og sammenlignet med en gruppe med mentalt raske forældre.

De tidligere meddelte projekter om myelopathier i medulla spinalis bedømt ved CT og MR-scanning samt myelografi er klar til publikation, og det er det tidligere meddelte projekt om den diagnostiske sikkerhed af CT-scanning af lænderyggen sammenlignet med konventionel undersøgelsesmetoder også. I 1990 er undersøgelsen af unge med forstyrret væksthormonproduktion, kontrolleret ved CT-scanning af sella turcica og hypothalamus afsluttet og resultaterne er præsenteret på international kongres og kan snarest ventes publiceret.

Studiet af ultralydvejledt cysto-gastrostomi percutan hos patienter med pseudo-cyster i pancreas har nu stået på i 3 år, men patient-tilgangen til projektet er fortsat meget langsom og afslutning af projektet kan ikke umiddelbart forudses.

Sammenligning af klinisk og radiologisk ved renal osteodystrofi hos dialyserede patienter er imidlertid afsluttet i år og står for udarbejdelse og publikation. Det samme gælder bestemmelsen af aminosyrenes forhold i cerebro-spinalvæsken, der er udhentet ved punktur hos patienter henvist til myelografi og relateret til patienters psykiske habitus. Dette materiale er under bearbejdning med henblik på publikation.

I samarbejde med cardiologisk afdeling er arbejdet omkring en vurdering af prognosen for patienter med hjerteinsufficiens og den radiologiske hjertervurdering nu afsluttet og forventes snarest publiceret som delprojekt i et større materiale om hjerteinsufficiens patienters efterbehandlingsregime.

I løbet af året er der også iværksat et projekt med urologisk afdeling omhandlende effekten af bækkenbundstræning hos kvinder med urininkontinens vurderet ved kliniske urodynamiske undersøgelser og vaginal ultralydsscanning.

Desuden pågår der et arbejde om virkning af immunfunktionsblokkade (histamin 2 receptorer) hos patienter med metastaserende colon-rectal cancer bedømt ved ultralyd og CT-scanning af leveren.

En mindre undersøgelse af retrospektiv karakter af colonhæddinger hos patienter med betændelsestilstande med henblik på interobservationsvariationer er afsluttet og står for sin publikation.

En påbegyndt undersøgelse serie af en ny ud-

rensning metode sammenlignet med konventionel metode vedrørende colonhæddinger har måttet opgives på grund af utilstrækkelig tilgang af patienter. Desuden er der udarbejdet en kasuistik om diaphragmaruptur diagnosticeret ved CT-scanning, som står foran publikation i Ugeskrift for Læger.

5. Afdelingen for endokrinologi og metabolisme

Afdelingens forskningsaktiviteter ligger indenfor klinisk endokrinologi og metabolisme med hovedvægten på 2 områder: Energibalancesforstyrrelser samt diabetes mellitus (Jannik Hilsted). Mineralomsætning (Ib Transbøl).

Energibalancesforstyrrelser

Karakteristik af væksthormonsekretionsforhold hos adipositaspatienter. Måling af stofomsætning og legemssammensætning hos AIDS-patienter og patienter i rekonvalescensperioden efter kirurgisk indgreb. Undersøgelser af livskvalitet og samfundsøkonomiske omkostninger i forbindelse med ventrikelkirurgi for adipositas.

Diabetes mellitus

Forebyggelse og behandling af insulininduceret hypoglykæmi.

Patofysiologi ved diabetisk neuropati.

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 hyperparathyroidisme, Paget's sygdom, c. mammae).

Osteoporose-epidemiologi, herunder risikofaktorer. Hyperkalcæmi-epidemiologi og -differentialdiagnostik.

Calcium-clamp teknik i studiet af de calciumregulerende hormoners sekretionsforhold.

6. Kardiologisk afdeling

Afdelingen har prioriteret følgende forskningsområder som de væsentligste:

1. Behandling af patienter under og efter et akut myokardieinfarkt (AMI)

1.1 Afdelingen har i flere år været og er fortsat engageret i studier over anvendelse af trombolysis i behandling af AMI og undersøgelser af koagulationssystemet i relation til trombolysis.

1.1.1 Afdelingen deltager i og koordinerer LATE-undersøgelsen, en international multicenterundersøgelse

se af effekten af trombocytbehandling med vævsplasminogenaktivator sent (6-24 timer) efter AMI.

1.1.2 Afdelingen deltager i og koordinerer EMIP-undersøgelsen, en EF-baseret multicenterundersøgelse af effekten af præhospital trombolyselbehandling ved AMI.

Som led i undersøgelser over muligheden for at forbedre prognosen efter at AMI deltager afdelingen i:

1.2 The Danish Acute Myocardial Infarction Trial (DANAMI) som undersøger muligheden for at forbedre prognosen ved brug af perkutan transluminal koronar angioplastik og koronar bypass kirurgi efter et AMI, og

1.3 TRACE som er en dansk multicenter undersøgelse over brugen af angiotensin converting enzyhmæmmere til behandling af hjertesvigt ved et AMI.

II. Brug af ikke-invasive metoder til fastlæggelse af prognose hos patienter med eller mistænkt for hjertesygdom

En væsentlig del af dette arbejde udføres i relation til Københavns Kommunes Holterlaboratorium, der efter at have modtaget betydelige fondsmidler har et meget moderne udstyr til langtidsoptagelse og analyse af elektrokardiogrammer for iskæmi og arytmier samt til optagelse af sene potentialer. Ny igangsatte undersøgelser er:

2.1 I samarbejde med praktiserende læger og praktiserende lægers laboratorium undersøges brugen af Holtermonitorering og den prognostiske betydning af påvisning af hjertearytmier og iskæmi hos patienter henvist fra almen praksis til arbejds-ekg.

2.2 I samarbejde med praktiserende læger undersøges hos patienter i behandling for forhøjet blodtryk i almen praksis blodtryksregulation og blodtryksmåling over 24 timer samt forekomst af arytmier og iskæmi ved Holtermonitorering.

2.3 Der er indledt et samarbejde med endokrinologisk afdeling med undersøgelse af tegn på hjertesygdom hos patienter med diabetes ved brug af ikke-invasive metoder med henblik på at fastlægge, hvilke der giver de sikreste diagnoser og bedste informationer om prognose.

2.4 Forekomsten af AMI, ustabil angina pectoris hos kvinder i Københavns Kommune med vurdering af livskvalitet – i samarbejde med overlæge Per Beck, Hillerød – og sociale konsekvenser. Udføres i samarbejde med de kardiologiske afdelinger på Bispebjerg Hospital, Rigshospitalet, Sundby Hospital og Sct. Elisabeth Hospital.

2.5 Undersøgelse over kliniske, klinisk-kemiske og ikke-invasive klinisk-fysiologiske og kardiologiske undersøgelses betydning for vurdering af prognose og venstre ventrikels funktion hos patienter med hjerteinsufficiens.

2.6 Forekomsten af hjertearytmier og iskæmi samt disses betydning for vurdering af prognosen efter et AMI.

2.7 Forløbet og de sociale konsekvenser af akut myokardieinfarkt hos ældre mennesker under og efter indlæggelse på hjerteafdeling.

III. Afdelingen deltager i planlægning af evaluering af effekten af den WHO-baserede befolkningsintervention (Sund-by projektet), der foregår i Hvidovre Hospitals optageområde. Udover disse hovedområder deltager afdelingen i afprøvning af medikamenter til behandling af hyperlipidæmi og angina pectoris.

7. Anæstesi-intensiv afdeling

Progesteron-metabolitters anæstetiske effekt

Pregnanolon (α -hydroxy-5 β -pregnan-20-one) er et nyt intravenøst steroidanæstetikum og en naturlig forekommende metabolit af progesteron. Præparatet adskiller sig fra samtlige indtil nu anvendte intravenøse anæstetika ved at være det første anæstesi præparat, hvor det CNS-aktive ingrediens er et i mennesket naturligt forekommende stof. Pregnanolon blev første gang påvist i human graviditetsurin i 1937. Den anæstetiske effekt af pregnanolon blev påvist allerede i 1957 hos adskillige dyrearter, men manglende opløselighed forhindrede klinisk anvendelse. Pregnanolon er nu opløst i sojabønneolie og emulgeret på samme måde som Stesolid Emulsion[®].

Afdelingen har i nogle år beskæftiget sig med forskning omkring dette emne og de første undersøgelser på humane er blevet udført af gruppen her. Studier på dyr. Pregnanolon emulsions (PE) anæstetiske egenskaber har hos mus og rotter vist, at induktionstiden og anæstesi varigheden er kort. PE's antikonvulsive egenskaber er blevet undersøgt hos mus med kemiske test. De antikonvulsive egenskaber var bedre end for andre kendte antiepileptiske midler. Hos hunde og grise er der blandt andet foretaget hæmodynamiske undersøgelser efter indgift af PE, både som bolusdosis og som infusion.

Studier på mennesker. Adskillige undersøgelser er nu foretaget på frivillige mandlige forsøgspersoner. Induktionsdosis af PE er omkring 0,6 mg/kg. Farmakokinetiske undersøgelser har vist, at pregnanolon sandsynligvis følger en 2-compartment model. En høj clearance tyder på, at risikoen for akkumulering af pregnanolen selv ved gentagne doseringer er ringe. Induktion af søvn forløb i langt de fleste tilfælde glat

og induktionstiderne var korte. Øjenlåsrefleksen vendte tilbage 6-13 min efter påbegyndt injektion af PE og hurtigt herefter var forsøgspersonerne orienteret i egne data.

De hæmodynamiske studier viste, at hjertefunktionen var relativt upåvirket. Indvirkningen af PE på respirationen var ikke særlig udtalt.

PE synes også at have en gunstig indvirkning på cerebral blood flow (CBF) og den cerebrale metabolisme (CMRO₂). Målingerne blev foretaget med den intravenøse ¹³³Xe teknik. Der fremkom et fald i flow og metabolisme på mere end 40% vurderet ud fra CBF og CMRO₂, som næsten var vendt tilbage til udgangsværdien efter 30 min. Der er yderligere udført et endokrinologisk studium, dels i forbindelse med bolusdosis af PE og dels i forbindelse med infusion over 1 time. Resultaterne foreligger endnu ikke.

Smertefysiologi og behandling af akutte smerter

Forskningen har i samarbejde med kirurgisk-gastroenterologisk afdeling, koncentreret sig om akutte smerters patofysiologi det kirurgiske stressrespons og dets frisætningsmekanismer og muligheden for modulation. Der er opbygget en »Akut Smertebehandlingsenhed« og udviklet metoder som resulterer i praktisk taget total smertefrihed efter operation. Disse regimer er afprøvet i større sammenhæng og betydningen af total postoperativ smertefrihed før preoperativ pleje og rekonvalescens er under udforskning. Et nyt lokal-anæstetikum er under afprøvning og opbygning af et klinisk eksperimentelt smertelaboratorium er under planlægning.

Hjernens metabolisme hos bevidstløse intensive patienter evalueret ved hjælp af magnetisk resonans scanning

Projektet har til formål at klarlægge metaboliske forstyrrelser som tilgrundliggende årsag til bevidstløshed. Ved hjælp af scanninger, foretaget efter princippet for magnetisk resonans, kan man non-invasivt, foretage spektroskopiske målinger (kemiske analyser in vivo) på forskellige metaboliske komponenter. Det er således muligt at foretage objektive målinger på lactat og på dele af fosfatstofskiftet omfattende ATP, ADP og frit fosfat.

Princippet for magnetisk resonans beror på, at objektet placeres i et kraftigt magnetfelt, som under målingerne påvirkes med en radiofrekvens. Både magnetfelt og radiofrekvens interfererer med anæstesi- og monitoreringsudstyr.

Første fase i projektet består derfor i at udvikle anæstesi- og overvågningsudstyr, der kan anvendes under MR-scanning.

Behandling af septisk shock og »multiple organ failure« med anti-lipopolysaccharider

Mortaliteten ved septicaemisk shock er fortsat uac-

ceptabel høj. Bakterielle endotoxiner, lipopolysaccharider (LPS), anses for at være en væsentlig patogenetisk faktor i udviklingen af septisk shock og »multiple organ failure« (MOF). Fra gram negative bakteriers cellevæg kan frigøres endotoxiner (LPS), der er et yderst potent toxin med virkning på ethvert organ eller organsystem. LPS vides fra forsøgsdyr at kunne fremkalde alle de fra septisk shock kendte symptomer. LPS er, udover ved gram negativ septisk shock, fundet i blodet ved en lang række tilstande, for eksempel protraheret hypovolæmisk shock, tarmokklusion, tarmiskæmi, brandsår og alvorlige systemiske infektioner.

Passiv immunisering med antistoffer mod LPS er i dyreforsøg og i præliminære humane forsøg fundet at kunne neutralisere LPS og fremkalde en hurtigere clearance ved hjælp af det hepatiske reticulo-endoteliale system og dermed hindre systemisk spredning af LPS. Et højtiret anti-LPS præparat med antistoffer mod flere dele af LPS molekylet findes tilgængeligt. Derfor gennemføres et klinisk studie med henblik på at vurdere, om anti-LPS kan reducere mortaliteten hos patienter i maksimal intensiv behandling for endotoxinshock.

Udvikling af en lægevidenskabelig forskningsmodel til evaluering af akut præhospitale behandling

Lægeambulancen i Københavns Kommune er landets første og hidtil eneste selvstændige præhospitale organisation. Lægeambulancerne kaldes til godt 6.000 af de 50.000 akutte ambulanceudrykninger i Københavns kommune. Den daglige administrative og lægelige ledelse varetages af en overlæge på anæstesiologisk-intensiv afdeling, Hvidovre Hospital. Flere forskningsprojekter er startet såvel i samarbejde med udenlandske centre som med lokale hospitalsafdelinger.

Der er imidlertid et stort behov for, at der etableres en mere målrettet, lægevidenskabelig forskning omkring akut præhospitale behandling. Alment accepterede videnskabelige principper så som prospektive, randomiserede kontrollerede undersøgelser vil af etiske grunde kun være mulig for enkelte udvalgte patientgrupper. Der er udarbejdet online dataregistreringssystemer, der tillige muliggør umiddelbar afsendelse af epikriser til sygehusafdelinger og praktiserende læger. Dataregistreringssystemet indeholder nu informationer fra godt 18.000 udrykninger, og det er via et SPSS datastatistikprogram muligt at foretage analyser såvel af det foreliggende retrospektive materiale som påbegyndte prospektive studier.

8. Infektionsmedicinsk afdeling

Infektionsmedicinsk afdelings forskning er centreret omkring human immundefekt virus (HIV), AIDS og undersøgelse af hepatitis C virus betydning og omfatter primært følgende områder:

1. Undersøgelser af glycan delen af overfladeproteinet

GP 120 på HIV og dets betydning for HIV-infektionen in vitro. Endvidere undersøges mulighed for at benytte specifikke glycopeptider som vaccine.

2. Klarlæggelse af den biologiske betydning af neutraliserende antistof og specielt deres specificitet og betydning for det kliniske forløb.

3. Undersøgelser af forskellige farmacas hæmning af HIV in vitro, specielt undersøgelse af nye stoffer og kombinationer inden evt. klinisk afprøvning.

4. Udvikling af polymerase chain reaction (PCR) metode til påvisning af HIV RNA og associeret DNA. Metoden er færdigudviklet; der er udført en række undersøgelser, hvor HIV er påvist ved PCR og metodens anvendelsesområder er vurderet.

5. Udforskningen af pneumocystis carinii specielt mhp. karakterisering af renfremstillede glycoproteiner og udvikling af serologiske metoder til påvisning af antigen og antistof.

6. Kliniske studier over optimering af behandling af pneumocystis carinii pneumoni (PCP), hvor vi har påvist, at svære tilfælde af PCP klarer sig bedre, hvis de foruden behandling af pneumocysterne får metylprednisolon. Vi fortsætter 2 studier over profylakse af PCP med pentamidin eller sulfotrim hos patienter med stor risiko for udvikling af PCP.

7. Undersøgelser over leukotrieners betydning for lungeskade ved PCP og metylprednisolons indvirkning herpå.

8. Kliniske studier af kryptosporidiediaré hos AIDS-patienter mhp. det naturlige forløb og forsøg med medikamentel behandling incl. hyperimmun colostrum.

9. Behandlingsforsøg af Kaposi sarcom med interferon + zidovudin og cytostatica.

10. Kliniske studier over behandling af HIV-infektion hos AIDS-patienter eller raske HIV-smittede personer med zidovudin incl. kombination med interferon og ddI.

11. Behandlingsforsøg af cerebral toxoplasmose hos AIDS-patienter med 2 forskellige regimer.

12. Undersøgelse over forekomst af akut og kronisk hepatitis C virus infektion og vurdering af hepatitis C virus ved PCR mhp. forskelle mellem virus fra forskellige dele af verden.

9. Kirurgisk gastroent. afdeling

Forskningen har hovedsagelig koncentreret sig inden-

for den kirurgiske patofysiologi og genetiske forhold indenfor coloneoplasi.

Den patofysiologiske forskning har centreret sig omkring det kirurgiske stress respons, frisætningsmekanismer og modulation af responset ud fra den hypotese af »stressfri anæstesi og kirurgi« vil mindske incidensen af postoperative komplikationer og rekonvalescens. Der er udviklet smertebehandlingsregimer som resulterer i praktisk taget total smertefrihed efter operation, og disse regimer afprøves nu i større sammenhæng. Den posttraumatiske immunsuppressions mekanismer er søgt afklaret og vist til dels at være medieret af histamin-2 receptorer, og at histamin-2 receptorblokkade kan forbedre en lang række immunparametre posttraumatisk. Klinisk kontrollerede undersøgelser over infektionsincidens og cancerrecidiv er påbegyndt. Den postoperative hypoksæmi er detaljeret beskrevet, specielt den nylig påviste forekomst af svær episodisk hypoksæmi, hvis mekanismer er afklarede i relation til søvnforstyrrelser, smerter og stress. Sammenhængen mellem hypoksi og kardiovaskulære, cerebrale og sårkomplikationer er under udredning, ligesom terapeutiske tiltag pågår.

Genetiske forhold omkring coloneoplasi er centreret i funktionen omkring Det danske Polyposeregister med adresse i afdelingen. Undersøgelserne centrerer omkring epidemiologisk kortlægning af den familiære colonpolyposes mangeartede aspekter, herunder cyto-genetiske undersøgelser m.h.p. lokalisation og identifikation af polyposegenet, samt undersøgelser af genetiske faktorerens betydning for patogenesen til kolorektal cancer.

10. Reumatologisk afdeling

Reumatologisk afdelings forskning i 1990 har omfattet følgende områder:

1. Klinisk-orienteret bindevævsforskning

A. Studier af cirkulerende bindevævsmetabolitter. Fortsatte undersøgelser af værdien af cirkulerende collagenmetabolitter som mål for fibrogenesen hos mennesker. Hovedvægten har ligget på undersøgelse af aminoterminal propeptid af type III collagen, og det carboxyterminale propeptid af type I collagen. Undersøgelserne er foretaget hos patienter med inflammatoriske, reumatiske sygdomme, primært reumatoid arthritis, progressiv systemisk sklerose, patienter med kroniske leverlidelser og patienter med akut myokardieinfarkt samt patienter med ulcus cruris. Undersøgelserne bekræfter og supplerer vore tidligere fund, at de cirkulerende metabolitter afspejler den inflammatoriske og reparative proces i de lokale, inflammatoriske foci. Metabolitterne synes at kunne bruges som et direkte mål for den inflammatoriske regenerative sygdomsaktivitet.

I en serie undersøgelser hos patienter med og uden leverlidelser samt i eksperimentelle studier på grise, er

der foretaget analyser af omsætningen af de nævnte cirkulerende collagenmetabolitter. Det er påvist, at den vigtigste transportvej fra væv til blod er lymfen, og at den væsentligste degradation sker i leveren. I mindre omfang degraderes collagenmetabolitterne i nyrerne. In vitro studier på humane nyre-tubulusceller viser, at disse celler er i stand til at optage og degradere det aminoterminale propeptid af type 3 collagen.

B. Undersøgelse af human monocytelastase. Med en nyudviklet metode til bestemmelse af human monocytelastase er der foretaget undersøgelser af virkningen af cytokiner, immunkomplekser og forskellige antireumatika på monocytelastaseaktiviteten. Endvidere er der foretaget undersøgelser af monocytelastaseaktiviteten hos patienter med reumatoid arthritis og kæmpecelle-arteriitis. Undersøgelserne har vist, at der ved de pågældende sygdomme er forhøjet elastaseaktivitet. Dette afspejler dels en aktivisering af de cirkulerende monocytter, og muligvis også en elastaseaktivitet af betydning for vævsdegradationen ved de nævnte sygdomme.

2. Kliniske, reumatologiske projekter

Hos patienter med reumatoid arthritis og systemiske bindevævssygdomme er der foretaget forløbsanalyser. Hovedvægten har ligget på identifikationen af prognostiske markører hos patienter med systemisk lupus erythematosus og mixed connective tissue disease samt virkningen af forskellige remissionsinducerende farmaka hos patienter med reumatoid arthritis. Samtidig er der påbegyndt etablering af en dansk reumatologisk database. Databasen skal muliggøre en løbende, sekventiel indsamling af kliniske og parakliniske data primært hos patienter med reumatoid arthritis.

11. Urologisk afdeling

1. Evaluering af ekstrakorporal trykbølgebehandling af nyre/uretersten ved Københavns Kommunes Stencenter.

Arbejdet foregår i samarbejde med urologisk afdeling, Bispebjerg Hospital.

Der evalueres langtidsresultater hos de første 500 behandlede patienter hvad angår metodens effektivitet, patientvenlighed og ressourceforbrug. Et delprojekt omhandler vurdering af behandling af uretersten med trykbølgebehandling som monoterapi.

2. Randomiseret prospektiv fase III undersøgelse af værdien af behandlingen af avanceret prostatacancer med et non-steroidt antiandrogen.

3. Studier over tidlige stadier af prostatacancer med henblik på optimal klassifikation og randomisering til enten observation eller ekstern strålebehandling.

Denne undersøgelse er del i en landsdækkende multicenterundersøgelse (DAPROCA 8801).

4. Dyrkning af blærecancer celler – i samarbejde med Fibigerlaboratoriet, til påvisning af malignitetspotentialet hos den enkelte patient.

Dette er en kontinuerlig forskning, der har pågået i flere år.

5. Prospektiv undersøgelse af effekten af induktiv kemoterapi før strålebehandling ved avanceret blærecancer. Denne undersøgelse er del i en landsdækkende multicenterundersøgelse (DAVECA 8902).

6. Prospektiv randomiseret undersøgelse af effekten af kirurgisk behandling (cystektomi) versus systemisk kemoterapi med efterfølgende cystektomi ved avanceret, operabel blærecancer.

Denne undersøgelse er ligeledes en multicenterundersøgelse med deltagelse af de fleste urologiske afdelinger i Danmark (DAVECA 8901).

7. Evaluering af BCG-instillationsbehandling ved carcinoma in situ i blæren.

8. Prospektiv evaluering af intraurethral protesebehandling af patienter med reciderende urethrastrukturer (Wall-stent).

9. Prospektiv evaluering af intraprostatisk protesebehandling (Titanium-stent) hos patienter med operationskrævende prostatahypertrofi, hvor den operative risiko er prohibitiv for konventionel prostatakirurgi.

10. Undersøgelser over forebyggelse af urethrastrukturer-recidiv ved intermitterende selvkateterisationsbehandling. Randomiseret prospektiv undersøgelse.

11. Prospektiv undersøgelse af effekten af bækkenbundstræning hos kvinder med urininkontinens, vurderet ved urodynamiske undersøgelser og ultralydsscanning af bækkenbunden. Undersøgelsen foregår i samarbejde med gynækologisk og radiologisk afdeling.

12. En række mindre projekter til produktionskontrol af visse urologiske standardbehandlinger.

12. Øre-næse-halsafdelingen

12.1 Prospektive undersøgelser af patienter med snorken og søvnapnoe.

12.2 Undersøgelse af gennemblødningen i bestrålet væv.

12.3 Histologiske undersøgelser af slimhinder i de øvre luftveje.

12.4 Hjernestammeaudiometri på nyfødte risikobørn.

12.5 Forekomsten af onkogener i tumorer på hoved og hals.

12.6 Spektografiske undersøgelser af taledidende.

13. Patologisk afdeling

Forskningsaktiviteten er centreret om følgende hovedområder:

13.1 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- og B-lymfocytternes betydning for udvikling af kronisk hepatitis og/eller cirrose og undersøgelser vedrørende immunologiske reaktioner ved progression af leverlidelser.

13.1.1 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 skanningselektronmikroskopi, samt lysmikroskopisk. Endvidere arbejdes med histokemiske undersøgelser samt immunperoxidaseundersøgelse med mono- og polyklonale antistoffer for kollagentyper samt fibronectin og laminin.

13.1.2 I samarbejde med hepatologisk afdeling, Hvidovre Hospital forskes ved ultrastrukturelle undersøgelser vedrørende de tidlige sinusoidforandringer i levervæv hos alkoholikere. I vævskulturer af leverceller og Ito-celler undersøges de(n) triggermekanisme(r), der stimulerer til fibrogenese.

13.1.3 Den såkaldte »kapillarrization« af sinusoidvæggen kan korreleres til de ændrede hæmodynamiske forhold og de ændrede permeabilitetsfund, samt den nedsatte leverfunktion, der karakteriserer denne patientgruppe. I samarbejde med klinisk fysiologisk afdeling, Hvidovre Hospital vurderes korrelation mellem levervenetryk og den biptiske cirroseform og grad.

13.1.4 I samarbejde med MR-afdelingen, Hvidovre Hospital forskes inden for MR-skannerens diagnostiske muligheder vedrørende strukturelle og funktionelle forandringer i levervævet ved forskellige leversygdomme.

13.2 AIDS

I samarbejde med infektionsmedicinsk afdeling,

Hvidovre Hospital arbejdes med in situ hybridisering med henblik på identifikation af HIV i vævssnit og korrelation til morfologiske forandringer. Der arbejdes med ætiologiske og patogenetiske problemer ved den disseminerede lungefibrose hos disse patienter samt på grundlag af biopsimateriale med en kortlægning af morfologiske forandringer i lever, lymfeknuder og knoglemarv og korrelation til stadie, behandling, remission og relaps.

13.3 Hematologi

I samarbejde med hæmatologisk afdeling, forskes inden for kromosomanomalier ved myelomatose og de forskellige leukæmiformer med henblik på at korrelere til stadie, behandling, remission og relaps. Der er endvidere et samarbejde inden for vævsdyrkning bl.a. med henblik på autotransplantation af knoglemarv hos patienter med leukæmi. Afdelingen varetager morfologiske opgaver for en protokol til behandling af hårcelleleukæmi med genfremstillet interferon. I samarbejde med MR-afdelingen, Hvidovre Hospital forskes inden for MR-skanningens diagnostiske mulighed vedrørende strukturelle og funktionelle knoglemarvsforandringer.

13.4 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 rekkommendationer vedrørende valg af farvestof og dets anvendelse, når der ønskes reproducerbare farvereaktioner.

13.5.1 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.

13.5.2 Afdelingen indgår som referencecenter i en multicenterundersøgelse vedrørende alternative behandlingsprincipper ved colitis ulcerosa.

13.6 Koronarkar

I samarbejde med kardiologisk afdeling, Hvidovre Hospital forskes inden for sammenhæng mellem morfologiske forandringer, symptomer og forløb med henblik på fastlæggelse af behandlingsindikationer og nye behandlingsprincipper.

13.7 Retsmedicin

I samarbejde med Retsmedicinsk Institut arbejdes med kortlægning af organforandringer hos narkomaner og korrelation mellem morfologiske fund og stofmisbrugs type og varighed.

14. Neuromedicinsk afdeling

Medikamentinteraktion er undersøgt mellem et nyt antiepileptikum, paroxetin, og de gængse antiepileptika (M. Mikkelsen, B. B. Andersen, M. Dam, A. Vesterager, H. B. Kristensen, B. Pedersen, J. Lund and H. Mengel, Hvidovre Hospital, Aalborg Hospital and Ferrosan/Novo Nordisk CNS Division, Denmark: Paroxetine and Epileptic Drugs: No Interaction. Skandinavisk Selskab for Psykofarmakologis Årsmøde, 10.-12. April, 1991), samt mellem dextropropoxifen og oxcarbazepin. En enkelt-blind undersøgelse af flumazenils, en benzodiazepinantagonist, antiepileptiske effekt på patienter med svær epilepsi har vist, at dette stof ikke har nogen betydende antiepileptisk virkning (M. Mikkelsen et al: Antiepileptic activity of Flumazenil. Acta Neurol Scand: 1990:82 (Suppl. 133) 42).

En dobbelt-blind undersøgelse af et nyt antiepileptikum, Lamotrigine, på en gruppe patienter med svær epilepsi pågår. En ny undersøgelse af dette medikament i en multicenter dobbelt-blind sammenligning med carbamazepin er startet på patienter med nydiagnosticeret epilepsi.

Ligeledes undersøges flere nye antiepileptika, Topiramate, Loreclezol og Tiagabin, i multicenter dobbelt-blind undersøgelser på patienter med svær epilepsi.

En undersøgelse af oxcarbazepins terapeutiske niveau er igang, omfattende patienter med nydiagnosticeret epilepsi, samt patienter, der ikke er velkontrollerede på carbamazepin i monoterapi. Ligeledes undersøges dets langtidseffekt i en multicenter undersøgelse.

En fænomenologisk undersøgelse af epileptiske anfaldsfænomener hos patienter med partiel epilepsi er igang.

En Gallup-undersøgelse af befolkningens viden om epilepsi og holdningerne over for epilepsipatienter er udført i en repræsentativ population på 1500 personer (Rigmor Jensen & Mogens Dam: Public Attitude towards Epilepsy in Denmark. Acta Neurol Scand: 1990:82 (Suppl. 133) 47).

Med henblik på amygdalo-hippocampectomi eller temporallapsresektion på patienter med medikamentelt refraktær epilepsi foretages EEG og SPECT-skanning mellem og under anfald, CT-, MR-skanning, Wada-test, neuropsykologisk og psykiatrisk undersøgelse samt magnetencefalografi (C. Kruse-Larsen et al: Amygdalohippocampectomy in complex partial epilepsy. Acta Neurol Scand 1990:82 (Suppl.133) 24; A. Smed et al.: Neuropsychological results. Acta Neurol Scand 1990:82 (Suppl.133) 18. En lignende undersøgelse foretages på kandidater til callosotomi.

Afdelingen deltager i en international multicenter placebokontrolleret dobbelt-blind undersøgelse med aminosyrebehandling af patienter med amyotrofisk lateralsclerose (ALS). I andre projekter vedrørende ALS-patienter foretages bla. måling af motorisk evo-

kerede potentialer, undersøgelse af patienternes glutamatbalance, gangliosid-antistoffer i serum, MR-skanning samt videostroboskopi af patienter med bulbære udfaldssymptomer (ALS-patienter) (Werdelin, Boysen, Jensen og Mogensen: Immunosuppressive Treatment of Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis, Acta Neurol. Scand., 1990:82, 132-134; Overgaard, Werdelin, Boysen og Jensen: Cytotoxic Activity in plasma from Patients with ALS, Neurology (in Press)).

Forsøgsmæssig behandling af torticollispatienter foretages med oculinum (botulismustoksin). Oculinumbehandling af spastisk dysfoni udføres i samarbejde med overlæge Svend Prytz, otologisk afd., og overlæge Anders Fuglsang-Frederiksen, klin.neurofys. afd.

Afdelingen indgår sammen med 2 andre danske afdelinger og en svensk afdeling i en afprøvning af apomorfine som subkutane injektioner til behandling af on-off-tilfælde hos patienter med Parkinson's sygdom i et fremskredent stadium.

Genetisk betingede sygdomme, herunder hereditær ataksi som specielt interesseområde, men også Gilles de la Tourette's syndrom undersøges med blodprøver for restriktionsfragment længdepolymeri m.h.p. nærmere lokalisation af det sygdomsfremkaldende gen (Werdelin og Keiding: Hereditary Ataxias. Epidemiological Aspects. Neuro epidemiology 9,6-1990).

15. 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 og yngre læger der udfører forskning indenfor afdelingens fagområde. Afdelingen deltager som projektkoordinator for galdestensgruppen på Hvidovre Hospital.

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

Døgnmonitorering af hæmodynamisk variable hos cirrosepatienter.

Splanchnicus' PS-produkt for galaktose hos grise.

Proteinkinetiske undersøgelser hos patienter før og efter anlæggelse af peritoneo-venøs shunt.

Bestemmelse af organismens samlede PS-produkt.

Virkning af fibrosehæmmer på portatrykket hos patienter med levercirrose.

Undersøgelse af hjerte/kredsløbsfunktion hos kroniske alkoholmisbrugere.

Vægttabs indflydelse på thyreoideafunktionen og det sympatiske nervesystem.

Thermogenese hos patienter med cancer.

Virkning af betablokade på energistofskiftet ved cirrose.

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.

Galdeblæretømningens kinetik.

Ventrikeltømningens indflydelse på galdeblærefunktionen.

Bestemmelse af leverens fedtindhold ved MR-spektroskopi.

Kinetik af catecholaminer hos mennesker.

Energistofskiftet før og efter beta-blokade.

Dynamisk knoglescintimetri hos patienter med metaboliske knoglesygdomme.

Knogleomsætningshastighed ved dialysebehandling.

Profylaktisk behandling af oesophagusvaricer og dennes virkning på leverens hæmodynamik.

Ascitespatogenese ved cirrose.

Bestemmelse af det centrale blodvolumen hos patienter med cirrose.

Transportkinetik over peritonealmembranen hos patienter i kronisk ambulat peritonealdialyse.

Vævsekstraktion og elimination af bioaktive substanser.

Kinetik af bindevævssubstanser på dyr og mennesker.

Metaboliske neuro-endokrine og hæmodynamiske forstyrrelser ved portal hypertension.

Væksthormons virkning på unge med GH-insufficiens.

Kontrolleret behandlingstrial ved osteoporose.

Galdeblæretømningen vurderet med dynamisk cholecintigrafi efter CCK-8 infusion.

Galdeblæretømning vurderet cholecintigrafisk før og efter galdestensknusning (ESWL).

Galdeblæretømning efter sham feeding +/- atropin hos galdestenspatienter og kontrolpatienter.

Galdeblære og ventrikeltømningundersøgelse før og efter fiberkosttilskud.

Galdeblæretømning efter intraduodenal måltidsstimulation.

Ekstrakorporal UL-lithotripsi ved kolesterolgaldesten.

Mobilitet og gendannelse af galdeblæreslam.

Værdien af cholecystografi ovenfor cholescintigrafi til vurdering af GB-funktion inden ESWL.

Vurdering af GB-funktionen med cholecintigrafi, trykmåling og volumenbestemmelse hos patienter med akut cholecystit.

Effekten af GB-drainage hos patienter med akut cholecystit.

Scintimanometri hos patienter med postcholecystektomisyndrom.

Langtidsmanometri i ductus choledochus med fiberoptik kateter kombineret med cholecintigrafi.

Hæmodynamiske ændringer hos patienter i kronisk hæmodialyse under erythropoitinbehandling.

Væksthormons virkning på patienter med levercirrose.

Vedrørende publikationer henvises til afdelingens årsberetninger (fås ved henvendelse til afdelingen) samt de løbende: Videnskabelige Publikationer. Oversigt over arbejder udgået fra afdelinger i Københavns Hospitalsvæsen. Sidste udgave 1989 (Direktoratet for Københavns Hospitalsvæsen).

16. Medicinsk hæmatologisk afdeling

Afdelingens forskning er centreret om patientrelateret basalforskning og regulær klinisk forskning.

1. Den patientrelaterede basalforskning omfatter følgende områder:

1.1 Undersøgelse af fibrinolyse-induceret ændringer i glukoproteiner i trombocytternes cellemembran.

1.2 Bestemmelse af streptokinase-antistoffer.

1.3 Molekylærbiologiske undersøgelser af blod og knoglemarv fra patienter med maligne hæmatologiske sygdomme med henblik på forekomsten af pro-onkogenet.

1.4 Magnetiske resonansundersøgelser med spektroskopisk af lymfomer i relation til behandling med cytostatika.

1.5 Magnetiske resonansundersøgelser af knoglemarv ved leukæmi og andre benigne/maligne hæmatologiske sygdomme.

2. Den kliniske forskning omfatter:

2.1 Undersøgelser af kromosomforandringer og prognostiske faktorer ved dysmyeloplastiske tilstande.

2.2 Mikrobiologisk monitorering ved granulocytopeni hos patienter med maligne blodsygdomme i behandling med cytostatica.

2.3 Deltagelse i en række prospektive randomiserede fase-II og fase-III-undersøgelser vedrørende akut og kronisk leukæmi, myelomatose og malignt lymfom.

Bispebjerg Hospital

Dermato-venerologiske afdeling

Fra afdelingen er i 1989 udgået 68 videnskabelige publikationer omhandlende kliniske og basale patientrelaterede emner. Hovedparten af de videnskabelige arbejder er universitetsrelaterede. Publikationsliste er udsendt af Københavns Hospitalsdirektorat.

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. Afdelingens aktiviteter inden for udforskningen af en række inflammationsmediatorer er videreført med hovedvægten lagt på prostaglandin- og leukotrienforskning. Et af arbejderne belyser betydningen af E og F prostaglandin for udviklingen af allergisk kontakteksem. Et andet arbejde omhandler en påvist defekt i leukotrien B₄ dannelsen i neutrofile leukocytter fra patienter med AIDS. Yderligere et arbejde på dette område belyser leukotrien B₄ dannelsen hos patienter med atopisk dermatitis. I dette arbejde er vist, at den øgede leukotrien B₄ dannelse hos de atopiske patienter måske betinger det reducerede antal CD₈ lymfocytter, som karakteristisk forekommer hos disse patienter. En række klinisk-fysiologiske målemetoder, bl.a. termografimåling, laser-doppler flowmetri og en ilttensionsmåleteknik har været anvendt til belysning af inflammationshæmmende stoffers virkning, bl.a. ved sygdommen psoriasis. På det immunologiske område er betydningen af en række af de intracellulære adhæsionsmolekulers betydning for inflammatoriske hudreaktioner søgt belyst og tidligere resultater er videreført. Også en række arbejder, der belyser basal morfologiske hudforandringer, der opstår som følge af el- og varmepåvirkning er videreført og suppleret med en række kliniske arbejder, der belyser skader efter tortur, herunder el-påvirkning.

En række arbejder på det klinisk-dermatologiske område har fortsat beskæftiget sig med beskrivelsen af hudmanifestationerne ved AIDS og tidlig HIV infektion, og afdelingen deltager internationalt i klassifikationsopgaverne på dette område. Andre arbejder på det kliniske dermatologiske område omhandler skin-

nebessår og behandling heraf, psoriasis, nikkel allergi og zinkmangeltilstande hos præmature børn.

På det venerologiske område er publiceret en række artikler omhandlende de seksuelt overførte sygdomme, herunder specielt gonoré, chlamydiainfektion, herpes genitalis og HIV/AIDS, epidemiologi, diagnostik og behandling. Relationen mellem livmoderhalskræft og infektion med humant papillomvirus (HPV) har fortsat været i focus, og en engelsksproget lærebog af C. Sand Petersen og J. Søndergaard forventes udgivet i 1990. I 1989 er studenterlærebogen: Dermatologi – en Lærebog ved C. Sand Petersen, K. Weismann, T. Menné og G. Vejlsgaard udkommet på FADL's forlag, og den internationalt prisbelønnede bog: Skin Signs in AIDS af C. Sand Petersen, K. Weismann, J. Søndergaard og G. Vejlsgaard er udkommet i en spansk udgave, og udkommer i 1990 i en fransksproget udgave.

Jørgen Søndergaard

Klinisk sektion V

Københavns Amts Sygehus i Herlev

1. Kirurgisk-urologisk afdeling

Afdelingens forskning har i 1990 været fortsat efter de tidligere retningslinier. – Hovedpunkterne skal her resumeres:

Udvikling af en dansk stenknuser. – Udviklingen af en extern nyrestenknuser blev påbegyndt i 1982 og har nu nået sin foreløbige afslutning. Apparaturet er færdigudviklet og i produktion. Der er indtil videre behandlet ca. 100 patienter med resultater, der tåler sammenligning med internationale erfaringer med andre stenknusere.

Ultralyd: Ultralydlaboratoriet har fortsat sin forskning vedrørende vævskaraktistik og anvendelse af meget små transducere. Herudover er der påbegyndt undersøgelser over anvendelse af laser, igennem punkturng, til behandling af f.eks. levermetastaser.

Urodynamik: Inden for dette område er der påbegyndt udvikling af en ultralydmetode til måling af uretras diameter under vandladningen. Arbejdet vedrørende karakterisering af detrusormuskulaturens kontraktilitet er ved at være afsluttet.

Behandling af infravesikal obstruktion: Afdelingen deltager i udviklingen af intrauretrale stents til behandling af såvel prostatahypertrofi som uretrale

strikturer. Udviklingen af en termoplastisk stent er i sin tidligste fase.

Interstitiel cystitis: I et samarbejde med fire andre afdelinger er der startet en række undersøgelser af ætiologi og patogenese ved interstitiel cystitis. Hertil følger sig en dobbelt-blind undersøgelse af effekten af Fucidin ved denne sygdom.

Et andet projekt inden for samme område er anvendelsen af overfladebeskyttende stoffer.

Onkologisk urologi: Afdelingen deltager fortsat i DAPROCA-projekterne. Inden for blærecancerforskningen fortsætter undersøgelserne over Interleukiners placering i behandlingsmæssig sammenhæng. – En stor prospektiv undersøgelse vedrørende livskvalitet efter urinafledninger og blærrerrekonstruktioner er i gang.

2. Gynækologisk-obstetrisk afdeling

Obstetrik

1.1 Prospektiv undersøgelse af de patofysiologiske forhold ved udvikling af præeklamsi.

1.2 Intra- og interobservatør variation ved måling af conjugata vera.

1.3 Retrospektiv undersøgelse af tilfælde af overbåren graviditet.

1.4 Datamatisk beskrivelse af cardiocogrammer.

1.5 Betydningen af fødselens varighed for hyppigheden af kunstforløsning.

1.6 Ændringer i rygsøjlekrumninger under graviditet.

Gynækologi

2.1 Epidemiologisk undersøgelse af hyppigheden af blødningsforstyrrelser og barnløshed.

2.2 Transcervical katerisation af tubae med eller uden anvendelse af ultralydsscanning.

2.3 Ovulationsinduktion med en kombination af menopausehormon og væksthormon.

2.4 Randomiseret undersøgelse af fibrinklæber kontra konventionel teknik ved operation for ufrivillig vandladning.

2.5 Gennemprøvning af nye metoder til assisteret reproduktion.

2.6 Effekten af væksthormon ved mandlig infertilitet.

2.7 Ultralydsscanning som metode til kontrol af tømning af livmoderen.

2.8 Undersøgelse af prepro-VIP deriverede peptider i den mandlige genitaltract.

2.9 Vurdering af forskellige behandlingsmetoder ved kræft i æggestokkene (DACOVA-projektet).

2.10 Vurdering af forskellige metoder til behandling af kræft i livmoderslimhinden (DEMCA-projektet).

Mandlig infertilitet

3.1 Væksthormon til behandling af oligospermi.

Sexologi

4.1 Effekt af VIP i kombination med Phentolamin på mænd med erektil dysfunktion.

3. Kirurgisk gastroenterologisk afdeling D

Lever

Udvikling af præ- og intraoperativ diagnostik ved kirurgiske leversygdomme og opfølgning af operationsresultater. I det sidste par år specielt problemer ved kirurgisk behandling af levermetastaser.

Pancreas

Udvikling af diagnostik, inoperabilitetskriterier og operativ teknik. Pancreastransplantation, spec. studier af rejektionsprediktorer. Klinisk eksperimentelle undersøgelser ved pancreatitis.

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.

Medicinsk statistik og forskningsmetode

Kritisk vurdering af publicerede undersøgelser, anvendelse af specielle måleskalaer samt metaanalyse- og screeningsproblemer.

Mammae

Studier af in situ karcinomer, vurdering af cancerdiagnostik. Deltager i Danish Breast Cancer Group (DBCg).

Ventrikel

Undersøgelser over endoskopisk behandling ved blødende ulcus.

Diverse

Kliniske arbejder omkring c. pancreatis, pancreatitis, cholelithiasis, cancer recti, sigmoiditis m.m.

Observatørvariation, kliniske målemetoder, visitation og håndtering af akutte kirurgiske patienter.

4. Medicinsk endokrinologisk afdeling

1. Katekolaminer og andre signalsubstanter

1.1 Katekolaminer og neuropeptider: Metoder, herunder mikrodialyse og mikroneurografi.

1.2 Insulinets virkning på kredsløb og nervesystem.

1.3 Katekolaminer og ældning.

1.4 Dopa: Kinetik.

1.5 Neuroimmunologi.

1.6 Pancreastransplantation: Nervesystemets betydning for insulinsekretionen.

1.7 Ras-genernes proteiner.

2. Kardiologi

2.1 Nuklear kardiologisk studie af hjertets pumperfunktion ved after load reduktion hos patienter med mitralinsufficiens.

2.2 Multicenterstudie af trandolaprils mulige profylaktiske effekt efter overstået myokardieinfarkt.

2.3 Kliniske studier af magnesiums effekt ved myokardieinfarkt.

2.4 Perifer nerveaktivitet efter oral glukose hos normale og patienter med hjerteinsufficiens.

2.5 Klinisk studie af patienter med akut iskæmisk syndrom vurderet med myokardiescintigrafi.

2.6 Klinisk epidemiologisk studie: Muligheden for genoptagelse af arbejdet hos patienter efter overstået myokardieinfarkt.

2.7 Lipoproteinstatus ved thyreoidealidelser.

2.8 Selektiv og non-selektiv beta-blokades indflydelse på venstre venstrikels volumen og den perifere modstand.

3. Thyreoidea

3.1 Ændringer i gl. thyreoideas størrelse korreleret til anti-TPO under eltroxin-behandling.

3.2 Ændringer i gl. thyreoideas størrelse tidligt efter radiojodbehandling.

3.3 Ændringer i nyrens størrelse og i nyrefunktion ved behandling af hyper- og hypothyreose.

3.4 Interaktionsstudier over forskellige non-steroid anti-rheumatica.

3.5 Ændringer i koncentration af væksthormon og somatomedin C ved behandling af hypertyreose.

5. Medicinsk-gastroenterologisk afdeling C

Afdelingens videnskabelige aktivitet falder fortsat i det væsentlige inden for 5 områder:

1. Betændelsesprocessens biologi hos patienter med inflammatoriske tarmsygdomme, sammenlignet med forholdene hos normale

Undersøgelserne omfatter den inflammatoriske proces' cellulære bestanddele, de humorale mediatorer, prostaglandiner, leukotriener og andre arakidonsyrederivater, samt permeabilitetsstudier med måling af både transport fra lumen til blod og fra blod til lumen.

2. Klinisk-epidemiologiske undersøgelser af colitis ulcerosa og mb. Crohn

Afdelingen viderefører fortsat gennem den ambulante kontakt med patienterne sin omfattende og totale registrering af de to sygdomme i sygehusets optageområde. Den hertil benyttede database ajourføres stadig og benyttes stadig som kilde for væsentlige kliniske variable ved både klinisk kontrollerede undersøgelser og som grundlag for epidemiologiske studier.

3. Forskningsetik og -metodologi, almen lægelig etik samt videnskabsteori

Også på dette område har afdelingen fortsat været aktiv igennem vejledning af yngre forskere, der beskæftiger sig med dette område, ved internationale publikationer etc.

4. Kontrollerede kliniske undersøgelser inden for gastroenterologien

Fortsat igangsættes sådanne undersøgelser inden for områderne ulcussygdomme, colitis ulcerosa og mb. Crohn. Siden sidste beretningsår er der iværksat undersøgelser af særlige binyrebarkhormonpræparater der ikke opsuges af tarmen, brug af nye mavesårsmidler, og nye forsøg på at påvirke betændelsesprocesserne ved colitis ulcerosa gennem anvendelse af et immunosupprimerende antibiotikum.

5. Kombinerede klinisk-socialmedicinske undersøgelser

Afdelingen har også fortsat denne del af forskningen, der består i større gruppeundersøgelser af vigtige kliniske problemstillinger, således fx i beretningsåret en større studenteropgave, der har belyst lægpersoners viden og og holdninger til alkoholforbrug og de hertil knyttede organskader.

Povl Riis

6. Patologisk-anatomisk Institut

1. Nefro-urologisk patologi

1.1 De cellemediierende immunmekanismer ved nyregraftrejektion. De involverede cellepopulationer, deres aktivering og interaktion ved produktion af lymfokiner og lymfokinreceptorer m.m. samt ekspresion af vævstypeantigener (HLA-DR og HLA-ABC). Disputats.

1.2 I samarbejde med nefropatologisk laboratorium, Odense, lys- og immunmikroskopiske studier af rejektionsmekanismer ved eksperimentel allo- og xenonyretransplantation.

1.3 Den antistofmedierede immunmekanismes relation til makrofag- og T-cellepopulationer ved primær glomerulonephritis (GN) og GN sekundær til »systemiske sygdomme«.

1.4 Fortsat opfølgning af morfologiske og immunhistokemiske undersøgelser i blærebiopsier og blæresektater ved abakteriel cystitis/interstitiel cystitis.

1.5 Morfologiske studier af nefrotoksitet hos patienter i behandling med cyclosporin A.

1.6 Prospektive studier af uroteldysplasi og uroteliale tumorer med henblik på behandling og prognose.

1.7 Morfologisk undersøgelse af testisbiopsier med henblik på mulig udvikling af carcinoma in situ hos infertile mænd.

1.8 Dyreeksperimentelle studier over obstruktiv blærelidelse – ultrastrukturelle og morfometriske analyser. Samarbejde med professor H.J. Gundersen, Århus.

1.9 Eksperimentelle studier af kontraststof-nefrotoksitet ved nyresygdomme.

2. Gastro-intestinal patoanomi

2.1 Studier af cytokiner i blod og tarmbiopsier ved kronisk inflammatorisk tarmsygdom.

2.2 Undersøgelse af epiteldysplasi ved langvarig colitis ulcerosa.

2.3 Kvantitativ mastcellebestemmelse i tarmvæg ved mb. Crohn.

3. Elektronmikroskopiske studier

3.1 Knogle-metalinteraktion i knæproteser.

3.2 Elektronmikroskopiske undersøgelser af pancreasceller: Morfologiske og immunelektronmikroskopi-

ske analyser af cytokinpåvirkning, antiinflammatoriske terapi, antigenekspresion samt af renhedsgrad efter celleorienteringsisolering. Samarbejde med Bartholins Inst. og Laboratoriet for med. Immunologi, Rigshospitalet.

3.3 »Blindstudie« vedr. diagnostisk sikkerhed af ultralydsvejledt aspirationscytologi (korreleret til histologi) fra abdominale organer og retroperitoneum.

4. Gynækologisk/obstetrisk patologi

4.1 Undersøgelse af human papillom virus (typerne 6, 11, 16 og 18) ved cervikal dysplasi.

4.2 Radiologisk og histologisk analyse af kranie- og hjernemisdannelser hos fostre med holoprosencephali, anencephali og kranielæsion ved amniotic band syndrome.

4.3 Histologisk lokalisation af urokinasetype plasminogen aktivator (u-PA) og den tilhørende receptor ved primær og metastaserende cancer mammae ved hjælp af in situ hybridisering.

4.4 Udviklings- og differentieringsmarkører i normal, præmalign og malign portio-cervixslimhinde samt i føtalt væv. En immunhistokemisk undersøgelse med henblik på bedre klassifikation af især forstadier til livmoderhalskræft.

5. Onkologi

5.1 Immunhistokemiske og morfometriske undersøgelser af tarmlymfomer.

5.2 In situ hybridiseringsundersøgelser af Hodgkins sygdom.

5.3 Tumorer i næse og bihuler. En histologisk og epidemiologisk undersøgelse i samarbejde med Kenyatta National Hospital, Kenya.

5.4 Sammenhæng mellem cystomegalovirus og endemisk Kaposi sarkom. Samarbejde med Kenyatta National Hospital, Kenya.

Svend Larsen

7. Røntgenafdelingen

1. Videreførelse af undersøgelser af røntgenkontraststoffers nefrotoksitet i dyremodeller, spec. rotter med farmakologisk induceret nyresygdom.

2. Afsluttende undersøgelse vedr. klinisk fase 2 af prøvning af et nyt non-ionisk kontraststof.

3. Udvikling af metode til dyrkning af celler fra forskellige dele af nefronet med henblik på in-vitro undersøgelser af kontraststoffers nefrotoksitet.

4. Udvikling af metoder til kvantitative analyser af nyrefunktion, herunder glomerulær filtration og clearance, samt af graftperfusion og makrovasculært blodflow ved hjælp af kontraststoffer, jodkoncentrationsmålinger og digital angiografisk subtraktions-teknik.

5. Samarbejde med kliniske afdelinger om blandt andet chockbølgeterapi af nyresten, værdien af røntgenundersøgelser af thorax i opfølgningen af brystcancer, udvikling af en ny undersøgelsesteknik for flebothrombose, og regimer til udrensning af tarmen forud for røntgenundersøgelser af colon.

8. Anæstesiaafdelingen

Anæstesi/operation:

Afdelingens hovedopgave er her udarbejdelse af, på kliniske undersøgelser baseret, forslag til retningslinier for monitorering under anæstesi. Afdelingen har i et kontraktligt samarbejde med ingeniørfirmaet Brüel & Kjør udviklet en anæstesisigamonitor, som er markedsført i 1990 og bl.a. købet af det amerikanske firma Hewlett Packard til inkorporering i sidstnævntes standard monitoreringsudstyr. Afdelingen har i samarbejde med det amerikanske patientsikkerhedsudvalg (Anaesthesia Patient Safety Foundation) forestået en prospektiv randomiseret multicenterundersøgelse over værdien af rutinemæssig brug af kontinuerlig non-invasiv måling af iltmætning på 20.000 operationspatienter. Undersøgelsen er afsluttet og resultaterne ved at blive bearbejdet, med henblik på en disputats over hyppigheden og graden af hypoxæmi hos patienter under anæstesi og opvågning, og de deraf følgende komplikationer.

Smerteklinik:

Der pågår en række farmakokinetiske undersøgelser over fentanyl, metadon, og morfins absorption ved forskellige administrationsformer. Ligeledes undersøges 1) Anvendeligheden af morfin ved henholdsvis subkutan og epidural infusion hos cancerpatienter, 2) Indflydelse af præoperativt givet analgetikum på den postoperative smerteintensitet, 3) Ketamins virkning overfor neuropatiske smerter, samt 4) Smerrens påvirkning af respirationen hos operationspatienter.

Der udføres ved afdelingens kliniske assistent en systematiseret dyreeksperimentel undersøgelse af påvirkeligheden af viscerale smerter med diverse primære og sekundære analgetika.

Intensiv terapi afsnit:

Forskningsaktiviteterne på intensivafdelingen er atter koncentreret om undersøgelser over patientsygelighed i relation til død/overlevelse. Software udviklet i USA og Saudi Arabien har gjort det muligt at prædikere

den enkelte patients overlevelsesmuligheder af akutte medicinske og kirurgiske tilstande. Begge programmer, kaldet APACHE og RIP, er for tiden genstand for international validering. Som et særskilt dansk projekt undersøger vi de økonomiske aspekter ved intensiv terapi. Denne undersøgelse er et Ph.D. projekt som samfinansieres af Forskerakademiet og Dansk Sygehus Institut (cand.polit. Marlene Gyldmark).

Københavns Amts Sygehus i Glostrup

1. Kirurgisk-gastroent. afd. D.

Forskningen på kirurgisk-gastroenterologisk afdeling D er centreret om ano-rektal fysiologi, ventrikel fysiologi samt klinisk forskning i relation til colo-rektal sygdomme og oesophagusventrikel sygdomme.

Ano-rektal fysiologisk undersøgelser

Disse undersøgelser foregår i afdelingens laboratorium og omfatter undersøgelser af ano-rektal funktionen såvel hos normale som hos patienter med forskellige funktionsforstyrrelser. Særligt har vi interesseret os for elektromyografiske undersøgelser hos patienter med neurologisk betingede defækationsforstyrrelser – herunder vurdering af de forskellige elektromyografiske metoder samt analyse af nervedegeneration som årsag til analinkontinens. Afdelingens kliniske assistent er den, der i overvejende grad står for disse undersøgelser.

Endvidere analyse af analkanens compliance baseret på tværnsnitsarealmåling, dels metodestudier (hvoraf de første er publiceret), dels undersøgelse af disse parametres korrelation til trykmåling og elektromyografi hos patienter med defækationsforstyrrelser. De foreløbige resultater viser, at analkanens compliance er betydeligt bedre korreleret til den kliniske grad af analinkontinens end trykmåling, længde af den funktionelle analkanal samt nålelektromyografi.

En gruppe af afdelingens læger arbejder med endosonografisk analyse af analkanalen med en ny teknik baseret på roterende endoanal ultralydskanning. En systematisk undersøgelse er i gang, som sammenligner ultralyd morfologi med analmanometrisk og elektromyografisk analyse af såvel interne som eksterne sphincter hos normalpersoner samt hos patienter med traumatisk analinkontinens, hvor ultralydundersøgelse indtil videre synes at kunne give en meget præcis lokaliseringsdiagnostik af selv små læsioner. En tilsvarende systematisk undersøgelse er iværksat hos kvinder med sphincterruptur i forbindelse med fødsel. Foreløbige resultater tyder på, at der er en langt mere

betydende nedsættelse af den eksterne sphincterfunktion hos denne gruppe patienter end hidtil antaget.

Endelig foregår der undersøgelser over den peptiderge indflydelse på styringen af ano-rektal funktionen, hvor de hidtidige undersøgelser synes at vise, at somatostatin, VIP og glukagon har en regulerende indflydelse.

Ventrikelsekretionsundersøgelser

I øjeblikket undersøges effekten af peptiderne PYY og GLP på den måltidsstimulerede syresekretion og ventrikeltømning. Begge peptider påvirker sekretionen, men kun GLP ser ud til at have betydende indflydelse på ventrikeltømningen.

Kliniske undersøgelser

Afdelingen deltager i multicenterundersøgelse over forskellige former for kirurgi ved blødende ulcus i samarbejde med kirurgisk afdeling ved Universitetshospitalet i Birmingham samt i kontrolleret klinisk undersøgelse over effekten af colon reservoir ved kirurgi for lav rectum cancer – en undersøgelse, som sker i samarbejde med de kirurgiske afdelinger ved universitetet i Lund, Uppsala og Linköping i Sverige. Hovedformålet med disse undersøgelser er at vurdere de funktionelle resultater efter lige colo-anal anastomose sammenlignet med colo-anal anastomose med reservoir.

2. Børneafdeling L

2.1 Pædiatrisk endokrinologi

2.1.1 Afdelingen har forestået en landsdækkende tværsnitsundersøgelse af mikroalbuminuri prævalensen hos børn og unge med diabetes. Samtidig har man forsøgt at kortlægge risikofaktorerne for mikroalbuminuri, som fandtes hos 5 %. P.t. undersøges om den glycemiske kontrol på landsplan er ændret i perioden fra 1987 til 1989.

2.1.2 I dansk-islandsk multicenter-projekt og i samarbejde med cytogenetisk laboratorium Risskov søges udarbejdet retningslinier for hormonbehandling af piger med Turners syndrom. Undersøgelserne af væksthormons effekt på længdevæksten fortsætter på 3. år. Indsamling af data vedrørende effekten humant væksthormon på 200 behandlede børn og unge med væksthormonmangel er afsluttet. Efterundersøgelsen omfatter endokrinologiske, neurologiske, radiologiske og psykosociale data og foregår i samarbejde med afdelingen for vækst og reproduktion på Rigshospitalet.

2.2 Krampe tilstande i barnealderen

Afdelingen har iværksat en efterundersøgelse af feberkrampebørn med henblik på at belyse om feberkrampeprofylakse mindsker risikoen for senfølger i form af epilepsi, motoriske problemer, indlæringsvanskelig-

heder ect. Der er tale om en prospektiv, randomiseret undersøgelse med 10-12 års follow up.

2.3 Afdelingen for nyfødte indgår i en stor international multicenterundersøgelse til belysning af medicinsk behandling af umodne lunger, som kræver respiratorbehandling hos meget for tidligt fødte børn. Endvidere foretages en undersøgelse af CPAP behandling til nyfødte børn.

2.4 Pludselig uventet spædbarnsdød

Afdelingen foretager i samarbejde med søvnlaboratoriet en kontinuerlig registrering af børn, hvis søskende har lidt vuggedøden. Risikobørn, det vil sige børn med øget risiko for vuggedød sættes i medicinsk behandling og følges.

2.5 Den dobbeltblindede multicenter placebo undersøgelse af effekten af inhalationsbehandling ved astmatisk bronkit fortsætter. Der er foretaget en retrospektiv opgørelse af knogle-ledinfektioner hos nyfødte. En oversigtsartikel over normale og abnorme blodtryksforhold hos børn er under udarbejdelse. En blindet placebo kontrolleret undersøgelse af intravenøs gammeglobulin behandling af børn med purpura Schönlein-Henoch er iværksat. Endelig foretages en undersøgelse af smertebehandling hos børn, opereret for brok.

Finn Ursin Knudsen

3. Medicinsk afdeling F

1. Pancreas' fysiologi, sygdoms epidemiologi, kliniske og behandlingsmæssige problemer

1.1. Den humane pancreas' normalfysiologi undersøgt ved hjælp af peptidstimulation og under fødestimulation, undersøgelser over den intraluminal pancreasenzymkoncentrations effekt på pancreassekretionen (feedback mekanismen).

1.2 De inflammatoriske pancreaslidelsers epidemiologi, diagnostik, forløb og behandlingsmuligheder.

1.3 De endokrinologiske forhold hos patienter med inflammatoriske pancreaslidelser specielt undersøgt i forhold til diabetes mellitus af type I.

1.4 Den patogenetiske betydning af oxygenstress ved de kronisk inflammatoriske pancreas sygdomme.

1.5 Undersøgelser over zinkomsætningens betydning for den eksterne pancreasfunktion hos raske og patienter med kronisk inflammatoriske pancreaslidelser.

1.6 Klinisk farmakologiske undersøgelser over pancreas substituitionspræparater.

2. Undersøgelser over *ulcussygdommens patofysiologi, klinik og behandling*

2.1. *Ulcussygdommens patofysiologi undersøgt i forhold til forekomsten af helicobacter pylori i ventriklen.*

2.2. *Undersøgelse over mavesårsmidlernes indflydelse på ventriklens syresekretion og den intraluminale aciditet i ventriklen og proksimale duodenum.*

2.3. *Klinisk kontrollerede undersøgelser vedrørende behandling af mavesårssygdommen og kronisk pancreatitis.*

Helge Worning

Københavns Amts Sygehus i Gentofte

1. Kirurgisk Afdeling H

Oversigt over afdelingens forskning, som for hovedpartens vedkommende falder i 6 hovedområder, i hvis aktivitet for alles vedkommende deltager universitetstilknyttede personer i afdelingen.

1. Venelidelser, klinik vurdering og fysiologisk måling af de forskellige behandlingsmetoder og forholdsløbet de følger af venelidelser.

Dette har været et centralt interesseområde gennem 25 år.

2. Målemetoder til registrering af arterielle kredsløbslidelsers sværhedsgrad og behandlingseffekten ved operative og non-operative behandlingsmetoder samt spontanforløbet.

3. Klarlægning af urodynamiske målemetoder og deres kliniske anvendelighed ved urinvejslidelser. Specielt har man beskæftiget sig med nervøst betingede forstyrrelser samt lejeændringer af blæren hos kvinder med inkontinens og effekt af forskellige behandlingsmetoder herfor.

4. Afprøvning af nye antibiotica, specielt ved blodforgiftning via urinvejene samt undersøgelser af behov for profylaktisk anvendelse af antibiotica. Endvidere farmakokinetiske undersøgelser af antibiotica's penetration i væv.

5. Kontrollerede kliniske undersøgelser af behandlingsmuligheder inden for det urologiske speciale, først og fremmest blærehalskræft, men også – i samarbejde med andre universitetsafdelinger – blærekræft og nyrekræft.

6. Undersøgelser vedr. alternative behandlingsmetoder ved forstørret blærehalskirtel (prostata).

2. 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. *Kronisk diaré med malabsorption f.eks. forårsaget af svære følgetilstande efter akut betændelse i mave-tarmkanalen eller som følge af intolerans over forskellige fødemidler, f.eks. gluten (mb. coeliacus). Hyppigheden af mb. coeliacus i Københavns Amt er gjort op, og den overraskende lave hyppighed af coeliaki er nu planlagt sammenlignet med den tilsvarende langt højere i Sydsverige. Anvendeligheden af antistoffer mod gliadin i diagnostikken af coeliaki samt ved opfølgningen af sådanne patienter undersøges løbende. Årsagerne til coeliaki søges uddybet ved nærmere undersøgelse af fosteranalyser m.v.*

1.1.2. *Sammensætningen af den normale tarmflora hos spædbørn i 1. leveår belyses i kohorteundersøgelse i samarbejde med gynækologisk/obstetrisk afdeling, KAS Gentofte og Statens Seruminstutits mikrobiologiske afdeling, Rigshospitalet.*

1.1.3. *En nærmere undersøgelse af årsagen til kroniske mavesmerter hos børn er indledt i samarbejde med kirurgisk afd. D og patologisk afdeling, KAS Gentofte og Statens Seruminstutits mikrobiologiske afdeling på Rigshospitalet.*

1.1.4. *Forekomsten af bl.a. clostridium difficile bakterien hos patienter med ulcerøs colit undersøges i samarbejde med Statens Seruminstutits mikrobiologiske afdeling, Rigshospitalet.*

Hyppigheden af inflammatoriske tarmsygdomme i barnealderen undersøges i samarbejde med medicinsk-gastroenterologisk afdeling C, KAS Herlev.

1.2 Astma, allergologi, immunologi

Som led i børneafdelingens amtsfunktion med hensyn til allergi foregår også en væsentlig del af forskningen indenfor dette område. Det drejer sig om forskellige dobbeltblind kontrollerede undersøgelser af bl.a. Ventoline, Spirocort i behandlingen af asthma bronchiale. Ligeledes er effekten af inhalationssteroidbehandling af svær astma i spædbarnsalderen undersøgt.

1.3. *I samarbejde med gynækologisk afdeling G, KAS Gentofte foretages løbende en prospektiv undersøgelse af den profylaktiske betydning af amning for udvik-*

ling af infektioner i første leveår. I alt 500 mødre og børn følges 1 år efter fødslen.

1.4 Neurologi

I ca. 20 år har afdelingen specielt interesseret sig for småbarnsalderens hyppigste krampeforme – feberkramperne. Undersøgelser over disse kramper prognostiske betydning foregår fortsat på et meget stort materiale på mellem 1000 og 1500 patienter.

P. A. Krasilnikoff

3. Dermto-venerologisk afdeling K

Laboratorieaktiviteter

På det klinisk allergologiske laboratorium foregår i samarbejde med andre institutioner forskning, der tager sigte på at anvise forebyggelsesmetoder til allergiske kontaktskemer, specielt indenfor metaller og gummi-acceleratorer. Metoderne, der anvendes er kvalitative og kvantitative cutan test, cutan absorption samt kemiske analyser i samarbejde med kemiafdelingen Risø.

Laboratoriet for immunologi

Vi har fundet at en speciel undergruppe af de hvide blodlegemer, de såkaldte T-lymfocytter, vandrer op i huden hos patienter med psoriasis og frigør faktorer (lymfokiner), som kan ændre funktionen af normale keratinocytter til den, som man ser ved psoriasis. Det vil sige T-cellerne frigør faktorer som in vitro er i stand til at øge væksten af keratinocytterne.

Vi er ved nøjere at karakterisere disse faktorer (peptider) med henblik på oprensning og aminosyre sekvens bestemmelse.

Sådanne vækstfremmende peptider har ikke alene interesse for patogenesen til psoriasis, men kan være af væsentlig betydning i behandlingen af hypoproliferative hudsygdomme, som for eksempel kroniske skinnens sår. Vækstfremmende peptider har allerede vist sig at kunne accelerere sårhelingen hos patienter med behandlings-refraktære sår.

Der foretages endvidere undersøgelser over foto- og tumor immunologi. Effekten af ultraviolet lys bestråling af huden er kompleks. Ultraviolet lys kan transformere normale celler. Sådanne UV-transformerede celler er immunogene og vil normalt blive nedkæmpet af immunsystemet. Udover ultraviolet lys' transformerende effekt har ultraviolet lys en kompleks effekt på immunsystemet. I mus medfører ultraviolet lys bestråling af huden fremkomsten af hæmmer T-celler, som kan nedregulere immunologiske responser på en antigen specifik måde. Akut UV-bestråling af huden medfører fremkomsten af antigene specifikke T-celler, som nedregulerer det immunologiske respons overfor UV-inducerede tumor antigener eller kontakt allergener, som er appliceret på huden samtidig med bestrålingen.

Vores viden om effekten af ultraviolet lys på immunsystemet stammer næsten udelukkende fra dyreundersøgelser. I det humane system ændrer ultraviolet lys også immunreaktionen på afgørende måde, således at suppressor mekanismer som kan nedregulere andre immunologiske responser bliver aktiverede.

Dermatologisk afdeling er i færd med nærmere at klarlægge de pathways, som er involveret i aktivering af disse hæmmer T-celler og deres betydning for udvikling af immunogene hud neoplasmer.

Klinisk kontrollerede undersøgelser

Lokalbehandling af psoriasis med MC 903 (D-vitamin derivat) samt en undersøgelse over betydningen af tilsætningen salicylsyre til steroidholdigt præparat ved behandling af psoriasis. Klinisk kontrolleret undersøgelse vedrørende væksthormonets terapeutiske virkning ved kronisk skinnensår.

4. Neuromedicinsk afdeling

Eksperimentelle og klinisk farmakologiske undersøgelser over migrænemidlers biologiske effekt. Analyse af opioide stoffer i plasma og spinalvæske hos patienter med hovedpine og andre smerter. Søvnundersøgelser og analyse af ekstra- og intra-cranielle smertemekanismer ved spændingshovedpine. Smertemåling med stimulusudløste potentialer, thermotest, trykdolorimeter og nociceptiv flexorrefleksundersøgelser.

Myogene hovedmekanismer belyst ved palpation, trykdolorimeter, EMG og farmakologisk response.

Ultralydstudier af små arteriers diameter, pulsationer.

Farmakologi og fysiologi af peptidholdige perivaskulære nervers funktion samt peptidtransmitterers indflydelse af ekstrakraniell blodgennemstrømning, ømhed og smerte.

Undersøgelser af hjernens blodgennemstrømning under migræneanfald, aktuelt undersøges en techenetumforbindelse, som giver bedre rumlig opløselighed.

Eksperimentel nitroglycerin hovedpine. Effekt på ekstra- og intracerebrale kar, tærskel hos ptt. med og uden migræne, relation til EDRF, m.v.

Centralisering af patienter med optikusneuritis, kontrolleret behandlingsforsøg med prdnisolon, magnetisk resonansundersøgelse, farvesynstest, andre synsfysiologiske tests, udvikling af VEP med farvet stimulus.

5. Patologisk-anatomisk Institut

1. Gastroenterologisk patoanatom

Undersøgelse af *Helicobacter pylori* infektion hos børn og af de immunologiske forhold i ventrikelslimhinden ved sådan infektion hos voksne.

2. Urogenital patoanatom

Kliniske og histologiske faktorerens betydning for reci-

div hos patienter opereret for testiscancer stadium I, undersøgelser af proliferationsmarkører i testis seminomer og deltagelse i revision af WHO's klassifikation af testistumorer.

3. Lungepatologi

Undersøgelse af bronchieslimhinde og bronchoalveolært lavage materiale under antiinflammatorisk behandling af astma, undersøgelse af forandringer i incidensen af adenocarcinom i lungerne indenfor de seneste 15 år, og undersøgelser af værdien af fiberoptiske undersøgelsesmetoder ved diffuse lungeinfiltrater (lungefibrose).

4. Paleopatologi

I samarbejde med Nationalmuseet, Grønlands Landsmuseum og Københavns Universitets Antropologiske Laboratorium foretages undersøgelser af humant vævsmateriale fra arkæologiske fund, overvejende fra Grønland, samt undersøgelser af knogler fra recent og arkæologisk materiale m.h.p. bestemmelse af individualder, knogleopbygning og patologiske forhold.

5. Andet

Undersøgelser for humant papilloma virus i invertebrerede næsepapillomer, undersøgelse af korrelationen mellem ultralyddiagnostik og histologi ved leverlidelser, og deltagelse i international undersøgelse af forekomsten af aterosklerose hos eskimoer.

J. P. Hart Hansen

6. Øre-næse-halsafdelingen

1. Studier af næsepolyppers patologi og oprindelsessted.
2. Studier af næseslimhinder m.h.p. kvantitering af mukøse elementer.
3. Histopatologiske studier af ørepolypper.
4. IgA, lactoferrin og lysozym i slimhinder fra de øvre luftveje.
5. Epidemiologi af sekretorisk otitis.
6. Studier over næsepolyppernes genese.
7. Kvantitative studier over bægerceller og mukøse glandler i slimhinder hos nøgne og normale rotter.
8. Histopatologiske undersøgelser af indre øre hos patienter, der er døde af erkendte kliniske sygdomme.
9. Boreliainfektion hos patienter med facialisparesis og vertigo.

10. Behandling af høfeber med dgl. enkeltosis nasal steroid.

11. Forekomst af slimhindepolypper i sinus maxillaris hos høfeberpatienter.

12. Patogenese af kronisk otitis og kolesteatom.

13. Studier af perceptiv hørenedsættelse efter recidiverende akut otitis, kronisk sekretorisk otitis og forskellige former for kronisk otitis og kolesteatom.

14. Hørenedsættelse på det raske øre efter behandling for acusticus neurinom.

15. Langtidsresultater efter behandling af kolesteatom.

16. Langtidsresultater ved homograft stapes protese.

17. Kliniske studier af pneumatisation af processus mastoideus.

18. Diagnostik og behandling af acusticus neurinomer.

19. Forekomst af bakterieflora i vegetationes adenoides.

20. Infektionsimmunologiske studier i de øvre luftveje hos børn med varierende grader af infektion.

21. Histopatologiske studier af det indre øre.

Mirko Tos

7. Medicinsk-hematologisk afdeling C

1. Laboratorieaktiviteter

I afdelingens speciallaboratorium foretages flowcytometriske undersøgelser af patienter med benigne og maligne hematologiske sygdomme. Hertil anvendes dels kommercielt tilgængelige monoklonale antistoffer, dels monoklonale antistoffer fremstillet i afdelingens hybridomlaboratorium. De monoklonale antistoffer anvendes endvidere til biokemisk karakterisering af leukocytdifferentieringsantigener, først og fremmest ved SDS-polyacrylamidgel elektroforese. Endvidere foretages *in vitro* undersøgelser af myeloide og lymfoide cellers proliferation og differentiering *in vitro* under indflydelse af cytokiner. Laboratoriet beskæftiger sig endvidere med funktionelle og biokemiske aspekter omkring årsager til anæmi, med særlig henblik på B₁₂ stofskiftet og lactoferrins indflydelse på myelopoiesen. Laboratoriet varetager processing af knoglemarvsceller til autolog knoglemarvstransplantation af afdelingens patienter.

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 og malignt lymfom.

Københavns Amts Sygehus Nordvang

Afdeling R

Afdelingen er stadig engageret i angstforskning, og resultaterne af det internationale samarbejde om paniktilstand publiceres nu. Der er flere igangværende specifikke projekter vedrørende psykosomatiske lidelser, hvor afdelingens medarbejdere indgår i et samarbejde med somatiske kolleger, specielt på smerteklinikken i Herlev.

To retspsykiatriske projekter er under udvikling, dels en bred efterundersøgelse af personer, indlagt tvang på helbredelsesindikationen, og dels en efterundersøgelse af patienter, der har opholdt sig på psykiatrisk afdeling i henhold i til domstolsafgørelse.

Afdelingens særlige interesseområder: personligheds-beskrivelse, sygdomsklassifikation og klinisk beslutningsteori indgår fortsat på væsentlig måde i vore aktiviteter, men har ikke medført specifikke forskningsprojekter i det forløbne år.

Afdelingen deltager i klinisk psykofarmakologi forskning vedrørende neuroleptika.