

Det lægevidenskabelige

Det lægevidenskabelige Fakultet og Københavns Lægehøjskole har sammen arbejdet videre med dannelsen af Det sundhedsvidenskabelige Fakultet, som vil være en realitet fra 1. febr. 1992. Integrationen af undervisningen i læge- og sundhedsvidenskabelige fag har allerede været en realitet i mere end et år.

De første hold kandidatstuderende fra det humanbiologiske studium blev optaget i 1989, og de første hold kandidatstuderende fra det lægevidenskabelige studium blev optaget i 1990. I januar 1991 blev kandidatstuderende fra det første hold optaget i 1991.

Mange læger blev færdig med at gennemføre den nye studieretning i løbet af sommeren. Nogle blev kommet til Lærestyrelsen har man udnevnt en professor i geriatri (Jørgen Nygaard). Under udvalget i klinisk socialmedicin, som skal være studieretningen sammenhængende mellem sociale forhold, sygdomme, blev påbegyndt i februar 1991. Her blev indført en aftale med Københavns Kommune, således at det blev muligt, at studenterne kan få en del af deres undervisning på socialkomputer og sociale institutioner. Forskninger har offentliggjort opslag af et nyoprettet professorat i klinisk socialmedicin og et andet professorat i klinisk onkologi (kræftsygdomme).

Der er indført aftaler om gennemførelsen af undervisning i klinisk arbejdsmedicin på de arbejdsmedicinske klinikker på Rigshospitalet og Københavns Amtssygehus i Glostrup. Deres undervisning påbegyndtes først i det nye år.

Integrationen af den kliniske studenterundervisning i det sundhedsvidenskabelige sygehusvæsen er fortsat, således at ressourcerne anvendes bedst muligt. Fakultetsrådet har godkendt søvnoppeboret for den fremtidige prioritering af kliniske professorater, så der tages hensyn til en bred dækning af alle de kliniske specialer og grupspecialer.

Som led i overgangen af antallet af studiepladser, blev optaget til Det lægevidenskabelige Fakultet øget fra 273 til 293 både i 1991 og 1992. I sommeren 1991 anvendtes for første gang nye optagelseskriterier til det lægevidenskabelige studium. Halvdelen af studenterne blev optaget alene på deres studenterkarakterer, mens den anden halvdel blev optaget på grundlag af en individuel bedømmelse baseret på arbejdsværksted, nedsættelse af, deltagelse i faglig eller socialt arbejde mm.

Fakultetets bestrebelser for at fremme den lægevidenskabelige bachelordannelse har medført en hurtig adgang af Ph.D.-studerende. Det indskrives for første gang mandlige og to nye sygehuslægestuderende om aften. Det er en gavnlig udvikling, men de mange studerende øger behovet for vejledning og for oprettelse af postgraduate kurser. En arbejdsgruppe nedsat af fakultetets forskningsudvalg har ligeledes foreslået en sundhedsvidenskabelig skolekole med en bred vifte af

kurser. Et af de første undersøgelser vil kunne foretages med en sundhedsvidenskabelig studium, som har den selv kontakt med sundhedsvidenskabelige studier og de andre universiteter for at sikre en bedre samarbejdsforhold og samarbejde.

Antallet af Ph.D.-studerende inden for det kliniske område er også øget. Det er blevet indført ved udvalgte af midler og udvalgte af videnskabelige studier i sundhedsvidenskabelige studier og i sundhedsvidenskabelige studier.

Antallet af Ph.D.-studerende inden for det kliniske område er også øget. Det er blevet indført ved udvalgte af midler og udvalgte af videnskabelige studier i sundhedsvidenskabelige studier og i sundhedsvidenskabelige studier. Det er blevet indført ved udvalgte af midler og udvalgte af videnskabelige studier i sundhedsvidenskabelige studier og i sundhedsvidenskabelige studier. Det er blevet indført ved udvalgte af midler og udvalgte af videnskabelige studier i sundhedsvidenskabelige studier og i sundhedsvidenskabelige studier.

Det er blevet indført ved udvalgte af midler og udvalgte af videnskabelige studier i sundhedsvidenskabelige studier og i sundhedsvidenskabelige studier. Det er blevet indført ved udvalgte af midler og udvalgte af videnskabelige studier i sundhedsvidenskabelige studier og i sundhedsvidenskabelige studier. Det er blevet indført ved udvalgte af midler og udvalgte af videnskabelige studier i sundhedsvidenskabelige studier og i sundhedsvidenskabelige studier. Det er blevet indført ved udvalgte af midler og udvalgte af videnskabelige studier i sundhedsvidenskabelige studier og i sundhedsvidenskabelige studier.

Fakultetets langtidshensigt er under revision. Det er tænkt at fastholde professorer, vikarer, og de vigtigste ressourcer nødvendigt, at disse ressourcer koncentrerer. Det er tænkt om at søge om midler til større projekter og at gennemføre de vigtigste om anvendelsen af ressourcerne.

Den videnskabelige aktivitet er fortsat i høj grad udbredt. Det er i år blevet indført 10 års jubilæum siden 1982. Det er blevet indført 10 års jubilæum siden 1982. Det er blevet indført 10 års jubilæum siden 1982. Det er blevet indført 10 års jubilæum siden 1982.

Jesper Pihl, Læge

Bevarelsen af universitetets principper

Schmidt, Peter: Tænkningens betydning for betydeligheden af barnets læseoplevelse. For barnets funktion baseret på det akademiske og det egne undersøgelser (Schmidt, P. 1991).

Dekanens beretning

Det lægevidenskabelige Fakultet og Københavns Tandlægehøjskole har sammen arbejdet videre med dannelsen af Det sundhedsvidenskabelige Fakultet, som vil være en realitet fra 1.1. 1992. Integrationen af undervisningen i læge- og tandlægestudiets basale fag har allerede været en realitet i mere end et år.

De første hold kandidater fra det humanbiologiske studium blev færdige i august 1991. Alt tyder på, at dette forsøg vil resultere i at uddannelsen af humanbiologer etableres fast ved fakultetet. Foreløbig vil man starte det tredje hold i efteråret 1991.

Man er fortsat ikke færdig med at gennemføre den nye studieordnings kliniske del. Nye fag er kommet til. I årets løb har man udnævnt en professor i geriatri (ældres sygdomme). Undervisningen i klinisk socialmedicin, som skal vise studenterne sammenhængen mellem sociale forhold og sygdomme, blev påbegyndt i foråret 1991. Der blev indgået en aftale med Københavns kommune, således at det blev muligt, at studenterne kan få en del af deres undervisning på socialkontorer og sociale institutioner. Fondsmidler har muliggjort opslag af et nyoprettet professorat i klinisk social medicin og et andet professorat i klinisk onkologi (kræftsygdomme).

Der er etableret aftaler om gennemførelsen af undervisning i klinisk arbejdsmedicin på de arbejdsmedicinske klinikker på Rigshospitalet og Københavns amtssygehus i Glostrup. Denne undervisning påbegyndes først i det nye år.

Integrationen af den kliniske studenterundervisning i det samlede storkøbenhavnske sygehusvæsen er fortsat, således at ressourcerne anvendes bedst muligt. Fakultetsrådet har godkendt principperne for den fremtidige prioritering af kliniske professorater, så der tages hensyn til en bred dækning af alle de kliniske specialer og grenspecialer.

Som led i forøgelsen af antallet af studiepladser, blev optaget til Det lægevidenskabelige Fakultet øget fra 273 til 293 både i 1991 og 1992. I sommeren 1991 anvendtes for første gang nye optagelseskriterier til det lægevidenskabelige studium. Halvdelen af studenterne blev optaget alene på deres studentereksaminationskarakter, mens den anden halvdel blev optaget på grundlag af en individuel bedømmelse baseret på erhvervsarbejde, udenlandsophold, deltagelse i fagligt eller socialt arbejde mm.

Fakultetets bestræbelser for at fremme den lægevidenskabelige licentiatuddannelse har medført en stor tilgang af Ph.D.-studerende. Der indskrives for tiden gennemsnitlig to-tre nye licentiatstuderende om ugen. Det er en glædelig udvikling, men de mange studerende øger behovet for vejledere og for oprettelse af postgraduate kurser. En arbejdsgruppe nedsat af fakultetets forskningudvalg har ligefrem foreslået en sundhedsvidenskabelig »forskingskole« med en bred vifte af

kurser. En del af denne undervisning vil kunne koordineres med et humanbiologisk studium. Man har desuden kontakt med sundhedsuddannelserne ved de andre universiteter for at kunne udnytte kursustilbud på landsplan.

Antallet af Ph.D.-studerende inden for det kliniske område er også stigende, bl.a. fordi fakultetet ved uddeling af midler til aflønning af kliniske assistenter i særlig grad har tilgodeset læger indskrevet til et klinisk Ph.D.-studium.

Det lægevidenskabelige Fakultet har været udsat for meget kraftige budgetnedskæringer, som har nødvendiggjort en betydelig reduktion af personalet på de teoretiske institutter. Hvad angår det teknisk-administrative personale har reduktionen for det meste kunnet løses ved at tilbyde de pågældende ansættelse i andre stillinger ved Københavns universitet eller ved Københavns Tandlægehøjskole. Denne løsning har ikke været mulig for de videnskabelige medarbejdere, hvoraf en del måtte meddeles uansøgt afsked. Det har været en pinefuld og vanskelig proces, som i lang tid har præget arbejdsklimaet på de teoretiske institutter.

Det er ikke nyt, at lønmidlerne reduceres, men fakultetet har hidtil kunnet overholde budgettet ved ikke at opslå ledigblevne stillinger. Denne fremgangsmåde medfører dog en manglende styring af fakultetets ressourcer, idet besparelserne fordeles på en tilfældig måde. Særlig bekymrende er det, at en række teoretiske professorater ikke er blevet genopslået af økonomiske grunde. Det har betydet, at antallet af attraktive slutstillinger ved fakultetet er blevet reduceret med fare for, at kvalificerede lektorer forlader fakultetet for at tage stillinger ved andre højere læreanstalter eller i industrien. Det har heller ikke været muligt at tiltrække højt kvalificerede forskere udefra. Dette problem må snarest løses, da kvaliteten i fakultetets forskning og undervisning må sikres ved at fastholde og tiltrække særlig højt kvalificerede forskere.

Fakultetets langtidspanlægning er under revision. Det er tanken at fastholde prioriteringsområderne, men de svigtende ressourcer nødvendiggør, at disse yderligere koncentrerer. Der er ønsket om at sammenlægge institutter til større enheder og at decentralisere beslutninger om anvendelsen af ressourcerne.

Den videnskabelige aktivitet er fortsat af betydeligt omfang. Der er i årets løb konfereret 40 doktorgrader, tildelt 8 licentiatgrader, samt uddelt 9 guldmedaljer og 3 sølvmedaljer.

Jørgen Falck Larsen

Besvarelser af universitetets prisspørgsmål

Schmidt, Peter: Tarmfunktion. Der ønskes en redøgelse for betydningen af tarmens intrinsiske nerver for tarmens funktion baseret på litteraturstudier og evt. egne undersøgelser (Medicin A, Guld).

- Pedersen, Christian Ross: Interferonsystemet. Der ønskes en redegørelse for interferonsystemets funktion og regulation hos raske og hos en udvalgt patientgruppe på basis af litteraturstudier og evt. egne undersøgelser (Medicin C, Guld).
- Tingsgaard, Peter Koefod: Interferonsystemet. Der ønskes en redegørelse for interferonsystemets funktion og regulation hos raske og hos en udvalgt patientgruppe på basis af litteraturstudier og evt. egne undersøgelser (Medicin C, Guld).
- Hansen, Jim: Trombolysebehandling af akut myokardieinfarkt. Der ønskes en redegørelse for en eller flere non-invasive metoder til vurdering af trombolysebehandlingens muligheder for reperfusion baseret på litteraturstudier og evt. egne eksperimentelle eller kliniske undersøgelser (Medicin D, Guld).
- Krag-Sander, Mikael: Trombolysebehandling af akut myokardieinfarkt. Der ønskes en redegørelse for en eller flere non-invasive metoder til vurdering af trombolysebehandlingens muligheder for reperfusion baseret på litteraturstudier og evt. egne eksperimentelle eller kliniske undersøgelser (Medicin D, Guld).
- Wittrup, Irene Hechmann: Trombolysebehandling af akut myokardieinfarkt. Der ønskes en redegørelse for en eller flere non-invasive metoder til vurdering af trombolysebehandlingens muligheder for reperfusion baseret på litteraturstudier og evt. egne eksperimentelle eller kliniske undersøgelser (Medicin D, Sølv).
- Wittrup, Hans Hechmann: Trombolysebehandling af akut myokardieinfarkt. Der ønskes en redegørelse for en eller flere non-invasive metoder til vurdering af trombolysebehandlingens muligheder for reperfusion baseret på litteraturstudier og evt. egne eksperimentelle eller kliniske undersøgelser (Medicin D, Sølv).
- Olesen, Susanne: Ligamenter, fascier og aponeuroser. For et større funktionelt afsnit som ryggen eller en ekstremitet ønskes en redegørelse for ligamenters, fasciers og aponeuroser biomekaniske funktion. Yderligere ønskes redegjort for de nævnte strukturers sensoriske innervation og dennes mulige betydning for mekanoreception baseret på litteraturstudier og evt. egne undersøgelser (Medicin E, Guld).
- Marcussen, Birgitte Borgbjerg: Ventiler for shunting af cerebrospinalvæsken. Der ønskes en redegørelse for de forskellige principper for ventiler og for CSF-shunting, samt en klinisk vurdering af forskellige shuntsystemers levelængde og komplikationsfrekvens. Indflydelse af grundsygdom og operative omstændigheder (operatør, tidspunkt, varighed m.v.) kan evt. medinddrages (Medicin F, Guld).
- Ballegaard, Martin: Årsager til demens af Alzheimer type. Der ønskes en redegørelse over vor nuværende viden om de biologiske ændringer ved demens af Alzheimer type, samt en diskussion af hypoteser for sygdommens opståen og mulighed for rationel terapi, baseret på litteraturstudier og evt. egne undersøgelser (Medicin G, Guld).
- Høgh, Peter: Årsager til demens af Alzheimer type. Der ønskes en redegørelse over vor nuværende viden om de biologiske ændringer ved demens af Alzheimer type, diskussion af hypoteser for sygdommens opståen og mulighed for rationel terapi, baseret på litteraturstudier og evt. egne undersøgelser (Medicin G, Sølv).
- Åvlund, Kirsten: Måling af helbredsforhold ved interviewmetoder. Der ønskes en redegørelse for validitets- og reliabilitetsproblemer ved selvrapportering om helbredsforhold, baseret på litteraturstudier og evt. egne undersøgelser (Medicin H, 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 1615 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 kommunitefs- og auditoriebygning ved Nørregade, og undervisningen blev genoptaget i 1744. Fra 1736 havde kirurgen Simon Crüger, udgået fra bartskeerfaget, i et eget institut etableret undervisning af kirurgerne. Institutet, Theatrum Anatomico-Chirurgicum, var uafhængig af universitetet, og det lå i Købmagergade. Ved Københavns bombardement i 1807 ødelagdes for anden gang universitetets Theatrum Anatomicum, og undervisningen blev henlagt til det hidtidige kemiske laboratorium i universitetets botaniske have, der lå langs Krystalgade. Her undervistes i anatomi indtil 1836. Efter meget langvarige forhandlinger forenedes i 1842 Det medicinske Fakultet med Kirurgisk Akademi til Det lægevidenskabelige Fakultet, der gav fællesundervisning for medicinere og kirurger. Herefter foregik al anatomiundervisning i Kirurgisk Akademi, Bredgade 62. Da undervisning i fysiologi, farmakologi og patologisk anatomi tog sin betydelse, kom bygningen også til at rumme denne undervisning. I 1897 købtes Tietgen's gård, hjørneejendommen Fredericiagade-Bredgade, og her indrettedes laboratorier bl.a. til antropologi. Desuden indrettedes studiesal, mikroskopisal, bibliotek, fakultetskontor m.m. I Bredgade 62 foregik anatomiuundervisningen, indtil man i 1942 kunne flytte ind i Det medicinsk-anatomiske Institut i Universitetsparken. Institutet havde da en lærerstab på 5 og var projekteret til en årlig tilgang af ca. 200 studerende. Institutet blev imidlertid hurtigt for lille, dels fordi studentertilgangen til det lægevidenskabelige studium øgedes voldsomt, og dels fordi undervisningstilbuddet blev kraftigt udbygget. Hidindtil havde undervisningen bestået af forelæsninger, dissektionskursus og et kursus i mikroskopisk anatomi, men nu indførtes holdunder-

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

I 1966 blev instituttet opdelt i tre sideordnede institutter betegnet Medicinsk-anatomisk Institut A, B og C, hver med sin bestyrer og stab: professor dr.med. Erik Andreasen (A), professor dr.med. E. Landboe-Christensen (B), professor dr.med. H. Moc (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 pladmangel på instituttet. Dette løstes delvis ved, at sydføljen af bygningskomplekset blev medinddraget i 1966 (institutterne for almen zoologi og sammenlignende anatomi flyttede fra sydføljen 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 tidssvarende undervisningsfaciliteter og indrettet med moderne laboratorier påbegyndtes. Da den traditionelle, ret skarpe opdeling af lægestudiets teoretiske fag var vigende, såvel indenfor forskningen som inden for undervisningen, besluttedes det at forsøge at samle de teoretiske fag i ét stort bygningskompleks og helt i geografisk nærhed af Rigshospitalet, hvor en væsentlig del af

den efterfølgende kliniske undervisning og tilhørende forskning var lokaliseret.

I 1970 påbegyndtes opførelsen af et stort institutkompleks på det nedlagte Blegdamshospitals grund. Bygningskomplekset skulle indeholde undervisningslokaler og forskningslokaler for samtlige Det lægevidenskabelige Fakultets teoretiske institutter og var oprindelig beregnet til en årlig optagelse af 750 studerende; dette tal blev senere reduceret til 470. Institutkomplekset fik navnet Panum 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 befrugtede.

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 nyanstætte 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) arbejdsop-

gaver med studenterundervisningen, eksaminer og prøver, b) forvaltning af samlinger, undervisningsmateriale og undervisningslokaler, c) bygningsmæssige forhold, dog undtaget indretning og anvendelse af lokaler, der er tildelt de 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 1991 var: Lektor, afdl. M. E. Matthiessen, institut A, lektor S. Seier Poulsen, institut B, lektor K. Nilausen, institut C, laboratoriebetjentformand F. Grandt, overassistent L. Legind, laborant S. Forchhammer.

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 celledifferentieringsprocesser 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 ekspresion, til øget eller hæmmet proliferation samt til programmeret celledød (apoptosis) efter immunologisk krydsbinding af celledernes vævstype (MHC) klasse I molekyler og andre funktionsspecifikke overflademolekyler. Vi arbejder fortsat med at udforme et på molekylært og cellebiologisk grundlag baseret paradigme, der kan skabe et samlet grundlag for vores observationer (M. H. Claës-

son, C. Röpke, S. Dissing, M. H. Nissen, C. Geisler, T. Tscherning).

1.2 *Thymusepitels betydning for T-lymfocyt modningen*

T-lymfocytten, som er central i vores immunlogiske forsvar, modnes under påvirkning af vævsceller i thymus til at kunne skelne eget væv fra fremmed og til at reagere på fremmed 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, J. M. Elbrønd, A. Madsen, H. Pedersen, K. Norrild).

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 (Flerårigt projekt. B. van Deurs og S. H. Hansen i samarbejde med K. Sandvig, Institut for Kræftforskning, Radiumhospitalet, Oslo).

2.2 *Dyrkning og karakterisering af humant mammaepitel*

Der arbejdes fortsat med udvikling af in vitro model-systemer, som tillader studier af såvel normal mammakirtel differentiering som tumorbiologi. Desuden arbejdes der med epitelcellers påvirkning af stromacellekulturer via konditionerede medier (flerårigt projekt. Ole William Petersen).

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 peripor-

tale leverceller og centrolobulære leverceller fra fuldbårne grisefostre med henblik på påvisning af kvantitative cytologiske forskelligheder (M. E. Matthiessen i samarbejde med P. Rømert, Medicinsk-antonomisk Institut C).

3. *Kvantitativ histokemi*

3.1 *Effekt af glykolipider på binding 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. Desuden karakteriseres autoantistoffer i sera fra patienter med insulinafhængig diabetes eller polyendokrin sygdom (P. E. Høyer i samarbejde med M. O. Marshall, Novo-Nordisk).

3.2 *Indvirkning af vækstfaktorer og cytokiner på dyrkede humane thyreoeytters stofskifte*

a) Ved hjælp af fotometrisk fluorescenskvantitering foretages dynamiske målinger og lokalisering af intracellulære ionkoncentrationer. Desuden karakteriseres de pH regulerende mekanismer (L. Kayser og P. E. Høyer i samarbejde med H. Perrild, Bispebjerg Hospital og K. Bendtzen, Rigshospitalet). b) Målinger af thyreoeytters funktion, herunder produktion af IL-6, under påvirkning af vækstfaktorer og/eller cytokiner (Å. Krogh Rasmussen, Rigshospitalet, L. Kayser, K. Bech, Frederiksberg Hospital, K. Bendtzen, Rigshospitalet, M. Diamant, Rigshospitalet, U. Feldt-Rasmussen, Rigshospitalet, H. Perrild, Bispebjerg Hospital).

3.3 *Regulation af enzymaktiviteter i dyrkede thyreoeytter*

I fortsættelse af studier (på thyreoideasnit fra marsvin) over TSH's regulation af lysosomale enzymaktiviteter, måles der nu i dyrkede humane thyreoeytter. Med kvantitativ cytokemi studeres enzymerne i deres naturlige matrix, og forskelle mellem cellepopulationer identificeres (H. Perrild, Bispebjerg Hospital, L. Kayser, P. E. Høyer).

4. *Vævsreparation*

4.1 *Granulationsvæv*

Morfologiske undersøgelser foretages på viscosecellulosesvampe og metalvævs-cylindre implanterede på rotter (fortsatte forsøg) (L. H. Rasmussen, H. Steenfos, C. Garbarsch, I. Lorenzen, D. Moe).

4.2 *Arteritis temporalis*

Immuncytokemi foretages på kar fra patienter med arteritis temporalis (fortsatte undersøgelser) (C. Gar-

barsch, I. Lorenzen, T. Mørk Hansen, B. Collatz Christensen, M. Stoltenberg, M. Hansen).

5. Medicinsk embryologi og neuroanatomi

5.1 Differentiering og morfogenese

Grundlaget for en udviklingsbeskrivelse af præembryoner, embryoner og fostre beror på identifikation af specifikke celler og cellepopulationer, der kan karakteriseres ved deres morfologi og expression af differentierings- og vækstmarkører. 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 Janas, O. Terkelsen).

5.2 Celledifferentiering i det tidlige fosteranlæg

Fordelingen af vækstfaktorer (bl.a. EGF og PDGF) og deres receptorer i præembryoner, æggeleder og livmoder kortlægges. Effekten af disse vækstfaktorer samt af fetuin på cellers vækst og differentiering undersøges på dyrkede muse-embryoner fra 2-celle stadiet («udifferentierede» celler) (O. Terkelsen).

5.3 Vækstfaktorer og hypofyseudvikling

Tidlige stadier i den humane hypofyseudvikling undersøges med henblik på forekomst af glykoproteinet α_2 HS-glykoprotein, idet vi tidligere har påvist tilstedeværelse af sure glykoproteiner, især i follikulære strukturer. I afgrænsede områder i hypofyseanlægget foregår der muligvis en programmeret celledød. Glycoproteinernes 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) Retrograd axonal transport af vækstfaktorer, tungmetaller og tungmetalbindende plasmaproteiner i neuroner med projektion ud over blod-hjerne barrieren undersøges ved hjælp af immunocytokemiske og autometallografiske teknikker på fostre, nyfødte og voksne forsøgsdyr (T. Moos, K. Møllgård).

5.5 Neurogenese og synaptogenese

Etablering af neuronale netværk i neocortex undersøges i forskellige forsøgsdyr lys- og elektronmikroskopisk samt immunocytokemisk 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

Gliaceller 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 fosterhjernen. Viden om tidlig normal hjerneudvikling er af stor betydning for vurdering af normale og potentielt syge fosterhjerter (H. Hadberg, M. Stagaard).

6. Ørets anatomi

Studier foretages over det indre øres anatomi og cerebrospinalvæsketrykkets indflydelse på det indre øre (A. Walsted, C. Garbarsch, J. Trantum-Jensen, G. Salomon).

Særlige hverv:

K. Møllgård har været formand for to lektorbedømmelsesudvalg. M. H. Claësson er medlem af Fakultetsrådet og akademisk sekretær i fakultetets forskningsudvalg (indtil januar 1992). Har været opponert ved Thor G. Theanders disputats.

Y. Balslev er medlem af Fakultetsrådet og fakultetets forskningsudvalg.

B. van Deurs er medlem af Kræftens Bekæmpelses Læge- og naturvidenskabelige Udvalg.

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

Rejser:

Bo van Deurs har to gange i 1991 været på besøg ved Institut for Kræftforskning, Radiumhospitalet, Oslo samt deltaget i American Society for Cell Biology's møde i Boston, USA.

M. H. Claësson har været inviteret foredragsholder ved et europæisk møde om sinonasal allergi, Örebro Medical Center Hospital, Sverige og ved en international workshop om biosemiotik og psykoneuroimmunologi i Tisvilde.

O. W. Petersen har to gange i 1991 været på gæstehold ved Cell and Molecular Biology Division, Lawrence Berkeley Laboratory, UC Berkeley, California, USA.

S. H. Hansen har deltaget i »Electron Microscopy in Molecular Cell Biology of Cells and Tissues«. Practical EMBO Course, EMBL, Heidelberg, Tyskland, juli 1991 og i American Society for Cell Biology's møde i Boston, USA, november 1991.

P. E. Høyer har deltaget i International Diabetes Federation's møde i Washington, USA.

Redaktionsvirksomhed:

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

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

- Stab:*
VIP: Antal årsværk: 14,5.
 Professor: K. Møllgård (med.dr.).
 Lektorer: M. H. Claësson (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.).
 Kandidat- og seniorstipendiater: S. H. Hansen (cand.med.), M. Stagaard Janas (cand.med.), L. Kayser (cand.med.), T. Moos (cand.med.), O. Terkelsen (cand.med.).
 Specialestuderende: Pernille Kaae Holm (stud.scient.), Anita Madsen (stud.polyt), Helle Pedersen (stud.polyt).
 Scholarstipendiat: T. Tscherning (stud.med.).
 Klinisk assistent: Alice Walsted (cand.med.).
- TAP:* Antal årsværk: 7.
 H. Algreen-Ussing, Y. Balslev, P. Jensen, K. Krogh, I. Madsen, B. Olsen, K. Ottosen, K. Pedersen, A. M. Rulykke.
- Publikationer:*
 Andersen, Anne Palle, Høyer, Poul Erik, Lyon, Hans, Prentø, Poul: Enzyme Histochemistry I: General Considerations. i: Theory and Strategy in Histochemistry, Hans Lyon (ed), s. 305-315, Berlin 1991.
 Claësson, Mogens H., Geertsen, P.F., Tscherning, Thomas: Major histocompatibility complex class I antigen crosslinking leads to clonal deletion in human T lymphoma cells. Annals New York Academy of Sciences, s. 368-70, USA 1991.
 -, Rudolph, Angelika, Tscherning, Thomas, Reimann, Jorg.: CD3+ T cells in severe combined immunodeficiency (scid) mice IV. Graft-vs.host resistance of H-2d scid mice to intravenous injection of allogeneic H-2b (C57BL/6) spleen cells. Eur.J.Immunol. 21, s. 2057-2062, VCH Verlagsgesellschaft mbH Deutschland 1991.
 Clausen, Per Prætorius, Møller, Morten, van Deurs, Bo, Petersen, Ole William: Immunohistochemistry. i: Theory and Strategy in Histochemistry, Hans Lyon (ed), s. 367-386, Berlin 1991.
 Dziegielewska, K.M., Habgood, M.D., Møllgård, Kjeld, Stagaard, Mette, Saunders, N.R.: Species-specific transfer of plasma albumin from blood into different cerebrospinal fluid compartments in the fetal sheep. Journal of Physiology 439, s. 215-37, Great Britain 1991.
 Handberg, Aa., Kayser, Lars, Høyer, Poul Erik, Vinten, Jørgen: Localization of glucose transporters GLUT1 and GLUT4 in rat skeletal muscles. Diabetologia 34, s. A12, Tyskland 1991.
 Hansen, Niels Qvirin, Tscherning, Thomas, Claësson, Mogens H.: T-cell activation. IV. Evidence for a functional linkage between MHC class I, Interleukin-2 receptor and interleukin-4 receptor molecules. Cytokine 3, s. 35-41, W.B. Saunders Company 1991.
 Hansen, S. H., Sandvig, K., van Deurs, B.: The preendosomal compartment comprises distinct coated and noncoated endocytic vesicle populations. Journal of Cell Biology 113, No. 4, s. 731-741, USA 1991.
 -, Behrendt, N., Danø, K., Kristensen, P.: Localization of urokinase-type plasminogen activator receptor on U937 cells: Phorbol Ester PMA induces heterogeneity. Experimental Cell Research 187, no.2, s. 255-62, USA, Academic Press Inc. 1990.
 Høyer, P.E., Wohlrab, F., Stoward, P.J.: Dehydrogenases involved in steroid and prostaglandin metabolism. i: Histochemistry – Theoretical and Applied, Eds.: P.J. Stoward and A.G.E. Pearse, s. 73-93, U.K. 1991.
 Høyer, Poul Erik, Lyon, Hans: Enzyme Histochemistry III: Oxidoreductases. i: Theory and Strategy in Histochemistry, Hans Lyon (ed), s. 337-364, Berlin 1991.
 -, Kayser, Lars, Barer, M.R., Lyon, Hans: Quantitation in Histochemistry. i: Theory and Strategy in Histochemistry, Hans Lyon (ed), s. 397-442, Berlin 1991.
 -, Iversen, Astrid K.N., Schulte, Erik, Lyon, Hans: Nucleic Acids. i: Theory and Strategy in Histochemistry, Hans Lyon (ed), s. 271-282, Berlin 1991.
 -, Lyon, Hans, Møller, Morten, Prentø, Poul, van Deurs, Bo, Hasselager, Erik, Andersen, Anne Palle: Tissue Processing: III. Fixation, General Aspects. i: Theory and Strategy in Histochemistry, Hans Lyon (ed), s. 171-186, Berlin 1991.
 Janas, Mette Stagaard, Nowakowski, R.S., Terkelsen, Ole B.F., Møllgård, Kjeld: Glial cell differentiation in neuron-free and neuron-rich regions. I. Selective appearance of S-100 protein in radial glial cells of the hippocampal fimbria in human fetuses. Anatomy and Embryology 184, s. 549-558, Tyskland 1991.
 -, Nowakowski, R.S., Møllgård, Kjeld: Glial cell differentiation in neuron-free and neuron-rich regions. II. Early appearance of S-100 protein positive astrocytes in human fetal hippocampus. Anatomy and Embryology 184, s. 559-569, Tyskland 1991.
 Kayser, Lars, Krogh, Rasmussen, Aase, Bech, K., Feldt-Rasmussen, U., Perrild, Hans, Bendtzen, K.: Endotoxins do not mimic the effect of interleukin-1 in secondary cultures of human thyroid cells. i: Autoimmune Thyroiditis. Approaches towards its etiological differentiation, W.A. Scherbaum, U. Bogner, B. Weinheimer, G.F. Bottazzo (eds), s. 235-237, Berlin, Heidelberg, New York, London mfl 1991.
 -, Engelbrecht Olsen, Birgitte, Høyer, Poul Erik: Quantitative cytochemical demonstration of intracel-

- lular thyroglobulin in cultured human thyrocytes. Effects of fixatives, TSH and Interleukin-1 β . *Histochemical Journal* 23, s. 235-240, England 1991.
- , Gravesen, Henning S.: Forekomst af hypofosfatæmi i en dansk hospitalspopulation. *Ugeskrift for Læger* 153, s. 719-21, Danmark 1991.
- , Perrild, Hans, Feldt-Rasmussen, U., Hegedüs, L., Skovsted, L., Hansen, J.E.M.: The thyroid function and size in healthy man during 3 weeks treatment with beta-adrenoceptor-antagonists. *Hormone and Metabolic Research* 23, no.1, s. 35-37, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1991.
- Krogh Rasmussen, Aase, Kayser, Lars, Bech, K., Feldt-Rasmussen, U., Perrild, Hans, Bendtzen, K.: Interleukin 6: A pathogenic factor in autoimmune thyroid diseases. i: *Autoimmune Thyroiditis. Approaches towards its etiological differentiation*, W.A. Scherbaum, U. Bogner, B. Weinheimer, G.F. Bottazzo (eds), s. 231-232, Berlin, Heidelberg, New York, London mfl 1991.
- , Kayser, L., Bendtzen, K.: Interleukin-6 is not a second mediator of interleukin-1 induced suppression of thyroid function in cultured human thyrocytes. *Exp.Clin.Endocrinol.* 97, s. 179-81, Germany 1991.
- , Kayser, L., Bendtzen, K.: Influence of interleukin-6 on the function of secondary cultures of human thyrocytes. *Acta Endocrinologica* 124, s. 577-82, København 1991.
- , Kayser, L., Bendtzen, K.: Interleukin-6: A pathogenic factor in autoimmune thyroid diseases? i: *Autoimmune thyroiditis*, W.A. Scherbaum, U. Bogner, B. Weinheimer, G.F. Bottazzo, s. 231-34, Germany 1991.
- Lyon, Hans, van Deurs, Bo, Høyer, Poul Erik, Prentø, Poul, Møller, Morten: *Tissue Processing:IV. Applied Fixation. i: Theory and Strategy in Histochemistry*, Hans Lyon (ed), s. 187-195, Berlin 1991.
- , van Deurs, Bo, Prentø, Poul, Hasselager, Erik, Schulte, Erik: *The Structural and Chemical Basis for Histochemistry. i: Theory and Strategy in Histochemistry*, Hans Lyon (ed), s. 7-31, Berlin 1991.
- , Høyer, Poul Erik, Prentø, Poul: *Enzyme Histochemistry II: Hydrolases. i: Theory and Strategy in Histochemistry*, Hans Lyon (ed), s. 317-336, Berlin 1991.
- , Høyer, Poul Erik, Prentø, Poul: *Carbohydrates. i: Theory and Strategy in Histochemistry*, Hans Lyon (ed), s. 293-302, Berlin 1991.
- , Høyer, Poul Erik, Prentø, Poul: *Proteins. i: Theory and Strategy in Histochemistry*, Hans Lyon (ed), s. 283-291, Berlin 1991.
- , van Deurs, Bo, Høyer, Poul Erik, Prentø, Poul, Møller, Morten: *Tissue Processing: V. Embedding. i: Theory and Strategy in Histochemistry*, Hans Lyon (ed), s. 197-205, Berlin 1991.
- Mandel, U., Petersen, O.W., Sørensen, H., Vedtofte, P., Hakomori, S.-I., Clausen, H., Dabelsteen, E.: Simple mucin-type carbohydrates in oral Stratified squamous and salivary gland epithelia. *The Journal of Investigative Dermatology* 97, s. 713-21, USA 1991.
- Marshall, Mike O., Høyer, Poul Erik, Dyreborg Jensen, Ann, Moody, A.J.: ICA binding can be blocked by total glycolipids from human and rat islets. *Diabetes* 40, s. 223A, USA 1991.
- Moos, Torben, Stagaard Janas, Mette, Møllgård, Kjeld: Immunocytochemical evidence for retrograde axonal transport of exogenous albumin in adult rat brain stem motor neurons. *Neuroscience Letters* 127, s. 1-4, Ireland - Elsevier Scientific Publ. 1991.
- Møller, Morten, Høyer, Poul Erik: *Tissue processing: II. Freezing. i: Theory and Strategy in Histochemistry*, Hans Lyon (ed), s. 165-169, Berlin 1991.
- Mørk, C., van Deurs, B., Petersen, O.W.: Regulation of vimentin expression in cultured human mammary epithelial cells. *Differentiation* 43, s. 146-156, Springer-Verlag, Tyskland 1990.
- Olsnes, S., Sandvig, K., van Deurs, B.: Shigella toxin and related proteins - translocation to the cytosol and mechanism of action. i: *Molecular Pathogenesis of Gastrointestinal Infections*, T. Wadström et al (eds), s. 147-154, New York 1991.
- , Kozlov, J.V., van Deurs, B., Sandvig, K.: Bacterial protein toxins acting on intracellular targets. *Seminars in Cell Biology* 2, s. 7-14, Philadelphia, PA, USA 1991.
- Pedersen, Lars Ryde, Hørslev-Petersen, K., Garbarsch, Charly, Lorenzen, I.: Collagen distribution in developing experimentally induced granulation tissue. *APMIS* 98, s. 1128-34, 1990.
- Perrild, Hans, Hegedus, L., Båstrup, P.C., Kastberg, S., Feld-Rasmussen, U., Bech, K., Høier-Madsen, M., Kayser, Lars, Møller, A., Hansen, G.N., Hansen, B.L.: Autoimmunity in manic-depressive patients given long-term lithium treatment. *Lithium* 2, s. 155-61, Longman Group, UK Ltd. 1991.
- Petersen, O.W.: Primærkulturer af humant mammapitel: Karakterisering og dyrkning i serum-frit medium. København 1990, 60 s.
- Rasmussen, Åse Krogh, Kayser, Lars, Feldt-Rasmussen, Ulla, Bech, K., Bendtzen, K., Diamant, M., Perrild, Hans: Interleukin-6 Is not a second mediator of interleukin-1 induced suppression of thyroid function in cultured human thyrocytes. *Exp. Clin. Endocrinol.* 97, No. 2/3, s. 179-181, Tyskland 1991.
- , Kayser, Lars, Bech, K., Feldt-Rasmussen, Ulla, Perrild, Hans, Bendtzen, K.: Influence of interleukin 6 on the function of secondary cultures of human thyrocytes. *Acta Endocrinologica* 124, s. 577-582, Copenhagen 1991.
- Reimann, Jorg, Rudolph, Angelika, Claësson, Mogens H.: CD3+ T-cells in severe immunodeficiency (scid) mice III. Transferred congenic, selfreactive

- CD4+ T cell clones rescue IgM-producing, scid-derived B cells. *International Immunology* 3, s. 657-63, Oxford University Press, United Kingdom 1991.
- Reimann, Jörg, Rudolphi, Angelika, Claësson, M.H.: Selective Reconstruction of T Lymphocyte Subsets in scid Mice. *Immunological Reviews* 124, s. 75-95, København 1991.
- Rudolphi, A., Spiess, Sibylle, Conradt, Peter, Claësson, Mogens H., Reimann, Jörg: CD3+ T cells in severe combined immune deficiency (scid) mice I. Transferred purified CD4+ T cells, but not CD8+ T cells are engrafted in the spleen of congenic scid mice. *Eur.J.Immunol* 21, s. 523-33, Tyskland 1991.
- Rudolphi, Angelika, Spiess, Sibylle, Conradt, Peter, Claësson, Mogens H., Reimann, Jörg: CD3+ T cells in severe immunodeficiency (scid) mice. II. Transplantation of dm2 lymphoid cells into semi-allogenic scid mice. *Eur.J.Immunol.* 21, s. 1591-1600, Tyskland, VCH 1991.
- Rønnov-Jessen, L., van Deurs, B., Celis, J.E., Petersen, O.W.: Smooth muscle differentiation in cultured human breast gland stromal cells. *Laboratory Investigation* 63, no.4, s. 532-43, USA 1990.
- Röpke, Carsten, van Deurs, Bo, Petersen, Ole William: Short-term cultivation of murine thymic epithelial cells on a growth factor defined serum-free medium. *In Vitro Cell.Dev.Biol.* 26, s. 671-81, USA 1990.
- : Renewal rates of murine T-lymphocyte subsets. *Cellular Immunology* 128, s. 185-97, USA 1990.
- Sandvig, K., Prydz, K., Ryd, M., van Deurs, B.: Endocytosis and intracellular transport of the glycolipid-binding ligand Shiga toxin in polarized MDCK cells. *The Journal of Cell Biology* 113, No. 2, s. 553-562, USA 1991.
- , Prydz, K., Hansen, S.H., van Deurs, B.: Ricin transport in Brefeldin A-treated cells: Correlation between Golgi Structure and Toxic Effect. *Journal of Cell Biology* 115, s. 971-981, The Rockefeller University Press 1991.
- , van Deurs, B.: Endocytosis without clathrin. *Cell Biology International Reports* 15, no.1, s. 3-8, Academic Press Ltd. 1991.
- Saunders, Norman, Dziegielewska, K.M., Møllgård, Kjeld: The importance of the blood-brain barrier in fetuses and embryos. *TINS* 14, s. 14, Cambridge, England 1991.
- Stagaard, Mette, Moos, Torben, Møllgård, Kjeld: Is the genetic vulnerability to schizophrenia linked to abnormal development of the ventricular system and the brain barrier systems in the human fetal brain? i: *Fetal Neural Development and Adult Schizophrenia*, Mette Stagaard, Torben Moos and Kjeld Møllgård, Mette Stagaard, Torben Moos and Kjeld Møllgård, s. 97-112, England 1991.
- Stewart, R.R., Zou, D.-J., Treherne, J.M., Møllgård, Kjeld, Saunders, N.R., Nicholls, J.G.: The intact central nervous system of the newborn opossum in long-term culture: Fine structure and GABA-mediated inhibition of electrical activity. *J.Exp.Biol.* 161, s. 25-41, England 1991.
- Svenson, M., Kayser, L., Hansen, M.B., Krogh Rasmussen, Åse, Bendtzen, K.: Interleukin-1 receptors on human thyroid cells and on the rat thyroid cell line FRTL-5. *Cytokine* 3, s. 125-30, USA 1991.
- Tscherning, Thomas, Claësson, M.H.: Veto-like down-regulation of T helper cell reactivity in vivo by injection of semi-allogeneic spleen cells. *Immunology Letters* 29, s. 223-28, Elsevier, The Netherlands 1991.
- , Rudolphi, A., Reimann, J., Claësson, Mogens H.: CD3+ T cells in severe combined immunodeficiency (SCID) mice. V. Allogenic T cells engrafted into scid mice do not induce graft-versus-host disease in spite of the absence of host veto mm. *Scand.J.Immunol.* 34, s. 795-801, Oxford, London, England 1991.
- van Deurs, Bo, Møller, Morten, Petersen, Ole William: Ultrastructural cytochemistry and immunocytochemistry. i: *Theory and Strategy in Histochemistry*, Hans Lyon (ed), s. 387-395, Berlin 1991.

M. H. Claësson

Medicinsk-anatomisk Institut B

1. Elektronmikroskopiske undersøgelser af salt- og vandtransporterende epitelceller

Et transcellulært kanalsystem der forekommer i transportende celler er blevet undersøgt. Undersøgelserne har været fokuseret på de celler i det indre øre, der er engageret i dannelsen og fjernelsen af væsken der opfylder det indre øre, for herved muligvis at kunne forklare årsagen til Meniere's sygdom. Endvidere er undersøgt de syreproducerende celler i mavesækken. Det er lykkedes at påvise, at der udover et tubulovesiculært apparat også forekommer et tubulært endoplasmatisk retikulum. De to systemer er vævet sammen og intimt relaterede. En model for saltsyreudskillelsen er opstillet. Undersøgelserne er baseret på ultrahurtig perfusionsfiksering af forsøgsdyr, hvor flow, tryk og iltmætning er monitoreret. Udført i samarbejde med S. Seier Poulsen og K. Qvortrup (J. Rostgaard).

2. Neuroanatomisk arbejdsgruppe

Den neuroanatomiske arbejdsgruppe har fortsat sine undersøgelser over circadiane centre i centralnervesystemet. Følgende delprojekter har foregået i 1991.

2.1 Neuropeptider i pinealopetale nervebaner

Vi har ved immunhistokemi vist tilstedeværelsen af en række neuropeptider i intrapineale nervetråde. Blandt disse neuropeptider har vi specielt interesseret os for neuropeptid Y (NPY). Ved hjælp af dobbeltimmunfluorescensteknikker har vi demonstreret, at de fleste NPYerge nervetråde er af sympatisk karakter, i hvilke NPY er co-lokaliseret med den klassiske neurotransmitter, noradrenalin. Læsionsstudier har dog kunnet vise at nogle NPYerge nervetråde, der specielt innerverer den rostrale del af kirtlen, er af ekstrasypatisk karakter, og må formodes at have deres oprindelse i perikarya i hjernen selv. Funktionelt har vi skaffet evidens for, at nervetråde, tilhørende corpus pineales centrale innervation, har indflydelse på kirtlens indolmetabolisme. Gennem en neurokirurgisk læsion af kirtlens stilk på får har vi vist, at den normale stigning af melatoninkoncentration i blodet, under den circadiane faser mørkeperiode, totalt er ophævet (M. Møller, J. D. Mikkelsen, E. Zhang, J.-P. Ravault, Nouzilly, Frankrig).

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 studier, som er gennemført i 1991, har blandt andet været at lokalisere de nerveceller, der styrede den endogene klokke. Vi har ved hjælp af ny-introducerede lektintracingsteknikker i endnu højere grad end tidligere været i stand til at studere SCN's anatomi. Ved hjælp af cholera toxin B-tracing, hvor antistoffer rejst mod dette lektin og immunhistokemi er brugt til at kortlægge den retinohypothalamiske banes anatomi i detaljer. Vi har kunnet vise, at denne bane indeholder neuropeptidet substans P. Desuden har vi sandsynliggjort at glutamat er indeholdt i denne bane, idet glutamatantagonister blokerer en induktion af immediate-early genes (c-fos) som ses i SCN i forbindelse med faseskift fremkaldt af lysstimulering under mørkefasen. De videre studier går ud på at lokalisere de circadiane pacemakerneuroner (i og udenfor SCN) ved brug af en lokalisering af de gener, som ændrer deres ekspresion under ændring i lys/mørke rytmen (Jens D. Mikkelsen).

2.3 Peptidgerge neuronale forbindelser i hjernens neuroendokrine systemer

Mellemhjerne-området hypothalamus er karakteristisk ved sit indhold af neuroendokrine nerveceller, hvis transmittersubstanser frigøres til blodet, for her ved at opnå hormonel virkning. Den hypothalamiske kerne nucleus paraventricularis (PVN) udmærker sig ved sit indhold af to distinkte neuroendokrine celletyper; a) neuroendokrine magnocellulære neuroner, der projicerer til neurohypofysen; b) neuroendokrine parvocellulære neuroner, der via portal kredsløbet in-

fluerer på hypofyseforlappen. I osmotisk belastede dyr responderer PVN's magnocellulære neuroner ved at øge neuropeptid Y (NPY)-syntesen. Ligeledes i osmotisk stimulerede dyr observeredes en »down regulation« af neurohypophysiale NPY receptorer, hvilket sammenholdt med øvrige observationer understøtter hypotesen om NPY's inhiberende virkning på vasopressinfrigørelse fra neurohypofysen. Blandt mange biokemisk karakteriserede neurontyper i PVN's parvocellulære afsnit findes »corticotropin-releasing factor« (CRF)-syntetiserende neuroner. I en række fysiologiske studier er der skabt yderligere evidens for, at neuropeptidet substans P kan klassificeres som inhibitor af CRF-neuronerne og dermed af hypothalamushypofyse binyrebark-aksen (HPA). I fremtidige studier fokuseres på de neuroanatomiske forbindelser, der formidler den circadiant varierende aktivitet i CRF-neuroner og HPA (Philip J. Larsen, J. D. Mikkelsen, M. Møller, N. Vrang samt S. L. Lightman (Charing Cross and Westminster Med. Sch., London)).

3. Undersøgelse af de morfologiske forandringer af hjerne- og rygmarv samt muskellæve ved Werdnig Hoffmanns sygdom og Weaver-syndromet er fortsat ved anvendelse af modeldyr. Sideløbende undersøges modeldyrs kromosomale forhold og DNA struktur.

Usikkerhed omkring ansættelsesforholdet og fraflytning af laboratorielokaliteterne har i 1991 i alvorlig grad forsinket forskningsråds-projekterne (K. M. Hansen).

4. Epidermal Growth Factor (EGF)

EGF er en vækstfaktor bestående af 53 aminosyrer (6 kD). Det dannes ud fra et forstadium på ca. 1.000 aminosyrer. Det produceres hos mennesket i en række organer. Hos fosteret kan det påvises fra 2. trimester. In vitro påvirker EGF cellulær vækst og differentiering via en cellulær receptor.

EGF har indgivet parenteralt betydelige og potente biologiske effekter og det antages at have betydning for den normale udvikling af en række organsystemer, for beskyttelse af regeneration af organer samt for udviklingen af visse tumorformer. Den fysiologiske betydning af EGF i den intakte organisme er imidlertid uafklaret, men søges belyst i en række undersøgelser.

Forskellige molekulære former for EGF oprenses, karakteriseres og undersøges vedr. omsætning og receptorbinding. De anvendes til at producere antistoffer til immunhistokemisk lokalisering og kvantitering. Betydningen af EGF for føtal udvikling undersøges ved på rotter at inducere EGF-autoimmunitet og vurdere effekten på den voksne rotte og fosteret.

EGF-precursoren er i nyren lokaliseret til den luminal cellemembran i distale tubuli. Vi har påvist, at EGF fraspaltes enzymatisk før udskillelse i urinen af en serinprotease og søger at identificere dette enzym.

Samtidig undersøges det om EGF har betydning for udskillelse af salt og vand i nyrerne.

Vi har vist, at EGF er tilstede i type-II pneumocytten i lungen fra få dage før fødslen. På isolerede pneumocytter er dette fund bekræftet og vi har påvist, at de har receptorer for EGF som reagerer på stimulation ved en øget mitoseaktivitet, således at EGF kan være en autokrin regulator af type II pneumocytten.

EGF findes i store mængder i mælk. Det undersøges på en rottemodel om der er sammenhæng mellem insulin/diabetes og EGF indholdet i mælk, om dette kan korreleres til ungerens vækst og på samme diabetes model belyses sammenhængen mellem diabetes EGF og renal hypertrofi.

Udført i samarbejde med Per N. Jørgensen, Lasse Raaberg, professor Ebba Nexø, Jesper Thulesen (Steen Seier Poulsen).

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

2) Morfologiske og histokemiske undersøgelser af sekretionsprocessen i isolerede Langerhanske øer.

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

Andre aktiviteter og hverv:

Morten Møller er medredaktør på Journal of Pineal Research, samt sekretær i Dansk Selskab for Neurovidenskab.

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

Foredrag og rejser:

Morten Møller har efter invitation holdt foredrag på International Satellite Symposium on Pineal Hormones, Bowral, Australien samt på Johan Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt a.m.

Philip Just Larsen har været visiting fellow i perioden 1.3.-1.8. 1991 ved Neuroendocrine Unit (hos Prof. Stafford L. Lightman), Charing Cross and Westminster Medical School, London. Philip Just Larsen har endvidere deltaget i Physiological Society's årsmøde i Babraham, Cambridge 17.-20.7. 1991.

Laborant Else Hansen har opholdt sig 2 uger ved DNA Laboratoriet, Hospital des Enfants-Malades, Paris.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 9.

Professor: Dr.med. Jørgen Rostgaard.

Afdelingsledere: Cand.med. Frede Bro-Rasmussen, cand.med. Jørn 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. Philip Just Larsen.

TAP: Antal årsværk: 9.

Laboranter: Lotte Bakhøj, Mary-Ann Gleie, Sigrød Grainger, Else Hansen, Bianca Houlind, Ursula Rentzmann, Jette Schousboe.

Assistentter: Jeanne Kørner, Agni Sparsø.

Fotograf: Grazyna Hahn.

Laboratoriebetjent: Poul Christensen.

Publikationer:

Clausen, Per Prætorius, Møller, Morten, van Deurs, Bo, Petersen, Ole William: Immunohistochemistry. i: Theory and Strategy in Histochemistry, Hans Lyon (ed), s. 367-386, Berlin 1991.

Hansen, Knud Mogens, Hansen, Else Margrethe: The t(1/29) chromosome translocation in Danish Blonde d'Aquitain cattle. Genet Sel Evol 23, Suppl. 1, s. 140-43, Elsevier, Paris 1991.

Harling, H., Gregersen, H., Rasmussen, Torben Norre, Holst, Jens Juul, Poulsen, Steen Seier: Galanin: Distribution and Effect on Contractile Activity and Release of Vasoactive Intestinal Polypeptide from the Isolated Perfused Porcine Ileum. Digestion 47, s. 191-199, Basel 1990.

Hastrup Svendsen, J., Sheikh, Søren P., Jørgensen, Jørgen, Mikkelsen, Jens D., Paaske, W.P., Sejrsen, P., Haunsø, S.: Effects of neuropeptide Y on regulation of blood flow rate in canine myocardium. The American Journal of Physiology (Heart Circ Physiol 28) The Am Phys. Society 259, s. H1709-17, Baltimore 1990.

Hyldegaard, O., Møller, M., Madsen, J.: Effect of He-O₂ and N₂O-O₂ breathing on injected bubbles in spinal white matter. Undersea Biomedical Research Vol 18, no.5-6, s. 361-371, 1991.

Hyldegaard, Ole, Møller, Morten, Madsen, Joop: Effect of He-O₂ and N₂O-O₂ breathing on injected bubbles in spinal white matter. Undersea Biomedical Research Vol 18, s. 361-372, USA 1991.

Høyer, Poul Erik, Lyon, Hans, Møller, Morten, Prentø, Poul, van Deurs, Bo, Hasselager, Erik, Andersen, Anne Palle: Tissue Processing: III. Fixation, General Aspects. i: Theory and Strategy in Histochemistry, Hans Lyon (ed), s. 171-186, Berlin 1991.

Jensen, Anders F., Møller, Morten: A direct neuronal projection from the lateral hypothalamic area to the rostral part of the pineal complex in the rat. An anterograde neurontracing study using phaseolus vulgaris leucoagglutinin. Adv. Pineal Res. 5, s. 21-24, London 1991.

Jensen, Anders Fink, Mikkelsen, Jens D.: A direct

- neuronal projection from the entopeduncular nucleus to the globus pallidus. A PHA-L anterograde tracing study in the rat. *Brain Research* 542 (1991), s. 175-179, Amsterdam 1991.
- Jørgensen, Per E., Nexø, Ebba, Poulsen, Steen S.: The membrane fraction of homogenized rat kidney contains an enzyme that releases epidermal growth factor from the kidney membranes. *Biochimica et Biophysica Acta* 1074, s. 284-88, Amsterdam 1991.
- Larsen, Philip J., Møller, Morten, Mikkelsen, Jens D.: Efferent projections from the periventricular and medial parvicellular subnuclei of the hypothalamic paraventricular nucleus to circumventr. organs of the rat: A Phaseolus vulg.-Leucoagglutinin (PHA-L) Study. *The Journal of comparative Neurology* 306, s. 462-79, Philadelphia 1991.
- , Møller, Morten, Mikkelsen, Jens D.: The course of hypothalamic paraventricular efferents to structures involved in the regulation of pineal gland activity. *Adv. Pineal Res.* 5, s. 25-30, London 1991.
- Lyon, Hans, van Deurs, Bo, Høyer, Poul Erik, Prentø, Poul, Møller, Morten: *Tissue Processing: IV. Applied Fixation. i: Theory and Strategy in Histochemistry*, Hans Lyon (ed), s. 187-195, Berlin 1991.
- , van Deurs, Bo, Høyer, Poul Erik, Prentø, Poul, Møller, Morten: *Tissue Processing: V. Embedding. i: Theory and Strategy in Histochemistry*, Hans Lyon (ed), Hans Lyon (ed), s. 197-205, Berlin 1991.
- Mikkelsen, Hanne Birte, Rumessen, Jüri Johannes, Qvortrup, Klaus: Prostaglandin Hsynthase immunoreactivity in human gut. An immunohistochemical study. *Histochemistry* 96, s. 295-299, Heidelberg 1991.
- Mikkelsen, J.D., Bersani, M., Holst, Jens Juul, Larsen, P.J.: Nerve fibers in the rat posterior pituitary lobe contain prosomatostatin (1-64). *Neuroendocrinology* 54, s. 469-476, Basel 1991.
- , Cozzi, Bruno, Møller, Morten: Efferent projections from the lateral geniculate nucleus to the pineal complex of the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). *Cell and Tissue Research* 264, s. 95-102, Heidelberg 1991.
- , Larsen, Philip J., Wiegand, Stan J., Møller, Morten: Projections of the intergeniculate leaflet, with special reference to the geniculopineal and geniculopineal projections. *Adv. Pineal Res.* 5, s. 13-20, London 1991.
- , Bersani, Maurizio, Holst, Jens J., Larsen, Philip J.: Nerve fibers in the rat posterior pituitary lobe contain Prosomatostatin (1-64). *Neuroendocrinology* 54, s. 469-476, Basel, Schweiz 1991.
- , Larsen, P.J., O'Hare, M.M.T., Wiegand, S.J.: Gastrin releasing peptide in the rat suprachiasmatic nucleus: An immunohistochemical, chromatographic and radioimmunological study. *Neuroscience* vol.40, nr.1, s. 55-65, Great Britain 1991.
- , O'Hare, Mairead M.T.: An immunohistochemical and chromatographic analysis of the distribution and processing of pronuropeptide Y in the rat suprachiasmatic nucleus. *Peptides* Vol. 12, s. 177-185, Holland 1991.
- Møller, M., Mikkelsen, Jens D., Larsen, P.J.: Evidence for a direct neuronal projection from the hypothalamic paraventricular nucleus to the pineal complex of the rat. An anterograde study by use of Phaseolus vulgaris leucoagglutinin (PHA-L). *Advance in Pineal Research* 4, s. 1-9, England 1990.
- , Høyer, Poul Erik: *Tissue processing: II. Freezing. i: Theory and Strategy in Histochemistry*, Hans Lyon (ed), s. 165-169, Berlin 1991.
- , Mikkelsen, Jens D., Phansuwan-Pujito, P.: Demonstration of nerve fibers immunoreactive to Met-enkephalin, Leu-Enkephalin and B-Endorphin in the bovine pineal gland. i: Role of Melatonin and Pineal Peptides in Neuroimmunomodulation, s. 15-25, New York 1991.
- Phansuwan-Pujito, P., Mikkelsen, Jens D., Govitrapong, P., Møller, Morten: A cholinergic innervation of the bovine pineal gland visualized by immunohistochemical detection of choline acetyltransferase immunoreactive nerve fibers. *Brain Research* 545, s. 49-58, Amsterdam 1991.
- Raaberger, L., Poulsen, S. S., Nexø, E.: Epidermal growth factor in the rat lung. *Histochemistry* 1991, 95, s. 471-75, Berlin 1991.
- Reimers, J., Wogensen, L.D., Welinder, B., Hejnæs, K.R., Poulsen, Steen S., Nerup, J.: The Pharmacokinetics, distribution and degradation of human recombinant interleukin 1B in normal rats. *Scand. J. Immunol.* 34, s. 597-617, Baltimore 1991.
- Schmidt, P., Poulsen, S.S., Rasmussen, T.N., Bersani, M., Holst, Jens Juul: Substance P and Neurokinin A are Codistributed and Colocalized in the Porcine Gastrointestinal Tract. *Peptides* 12, s. 963-973, 1991.
- Svensen, Jesper Hastrup, Sheik, S.P., Jørgensen, J., Mikkelsen, J.D., Paaske, W. P., Sejrsen, P., Haunsø, S.: Effects of neuropeptide Y on regulation of blood flow rate in canine myocardium. *Am. J. Physiol.* 259 (Heart Circ. Physiol. 28), s. 1709-1717, The American Physiological Society 1990.
- van Deurs, Bo, Møller, Morten, Petersen, Ole William: *Ultrastructural cytochemistry and immunocytochemistry. i: Theory and Strategy in Histochemistry*, Hans Lyon (ed), s. 387-395, Berlin 1991.
- Zhang, En-Tan, Mikkelsen, Jens D., Møller, Morten: Tyrosine hydroxylase- and neuropeptide Y-immunoreactive nerve fibers in the pineal complex of untreated rats and rats following removal of the superior cervical ganglia. *Cell Tissue Research* 265, s. 63-71, Heidelberg 1991.
- , Mikkelsen, J.D., Fahrenkrug, J., Møller, M., Kronborg, D., Lauritzen, M.: Prepro-vasoactive intestinal polypeptide-derived peptide sequences in

cerebral blood vessels of rats: On the functional anatomy of metabolic autoregulation. *J.Cerebr. Blood Flow & Metabol.* Vol 11, s. 932-938, New York, USA 1991.

Ørskov, Cathrine, Poulsen, Steen S.: Glucagonlike peptide-I-(7-36)-amide receptors only in islets of Langerhans. *Diabetes, The American Diabetes Association* Vol 40, no.10, s. 1292-1296, New York 1991.

Morten Møller

Medicinsk-anatomisk Institut C

Forskningsvirksomhed:

Kernelegemer

Deres fibrillære centre fremtræder i elektronmikroskopet som lyse områder omgivet af en mere elektron-tæt fibrillær komponent. Deres størrelse analyseres fortsat under hensyntagen til den derved fremkomne Schweizer-ost-effekt. I de aktuelle undersøgelser indgår cancerceller og normale celler fra skjoldbruskkirtlen med suppresseret og stimuleret funktion (L. Andersen, i samarbejde med L. Kayser, Medicinsk-anatomisk Institut A, N. Keiding, Statistisk Forskningsenhed, samt O. Behnke).

Eksperimentelle blodpladefunktionsundersøgelser

Undersøgelserne over blodpladeendocytosemekanismer er bragt til en foreløbig afslutning og er under publikation. Blodpladeaktivering spiller en væsentlig rolle ved thromboemboliske tilstande, og den aktive-rede blodplade secernerer en række substanser af betydning for blodets koagulation. Aktuelt undersøges 1) aktiverede blodpladers sekretion af hydrolytiske, lysosomale enzymer, 2) deres afgivelse af koagulationsfremmende fosforlipider, og 3) blodplademembranens dynamik i forbindelse med sekretionsprocessen (O. Behnke).

Biomekanik

1. Muskelsener er elastiske og rummer under deformation betydelige elastiske energimængder, som under visse betingelser kan bidrage til den samlede effektivydelse. Ved den såkaldte α -plot metode forsøges en adskillelse af muskelfibrenes og senefibrenes elastiske egenskaber in vivo hos mennesker (M. Voigt).

2. Skeletmusklerne virker under et spektrum af opgaver rækkende fra kraftgeneration over elastisk fjedring til kritisk støddæmpning. Ved biomekanisk karakterisering af bevægelser kombineret med dynamisk må-

ling af H-refleksens belyses den til grund liggende omstillingsmekanisme (Erik B. Simonsen, i samarbejde med P. Dyhre-Poulsen, Neurofysiologisk Institut).

3. Med hydraulisk materialeafprøvningsmaskine belastes ligamentpræparater af foden med henblik på at måle dens fjedrende egenskaber og betydningen af det nedre ankelled. Desuden undersøges hælbenets frakturmekanik (F. Bojsen-Møller).

Dyrkede cellers sekretion og optagelse af lipoproteiner

Effekten af aminosyreblandinger sammensat som kasein og sojaprotein på dyrkede hepatocellers sekretion og optagelse af lipoproteiner undersøges (K. Nilausen, i samarbejde med H. Meinertz, Rigshospitalet).

Kostproteiners effekt på blodets lipoproteiner

Effekten af kasein og sojaprotein på produktionen af apolipoprotein B i blodets lipoproteiner hos normale mænd undersøges (K. Nilausen, i samarbejde med H. Meinertz, Rigshospitalet, J. D. Shepherd, C. Packard og S. Martin, University of Glasgow, Scotland).

Undersøgelse af leverens strukturelle og metaboliske zonation

Den strukturelle og metaboliske zonation af rotteleverens forskellige celletyper belyses ved undersøgelser af mikroskopisk synlige markørers fordeling i leveren, korreleret til biokemiske og fysiologiske parametre, bl.a. enzymkoncentrationer, blodgennemstrømning og gastensioner i blodet. De opnåede resultater tænkes desuden anvendt som grundlag for en opklaring af den tredimensionale struktur af leveracinus (P. Rømert, i samarbejde med O. Behnke, og B. Quistorff, Biokemisk Institut A).

Komplementlyse

I fortsættelse af tidligere rapporterede undersøgelser (se årbøgerne 1977-1987) har vi i indeværende år fortsat studierne af mekanismen ved komplementmediert drab af Gram-negative bakterier, samt fortsat karakteriseringen af en stærkt komplementaktiverende lipidkomponent i arteriosclerotiske placques (J. Tranum-Jensen, i samarbejde med P. Garred, Vævstypelaboratoriet, og S. Bhakdi, Institut for medicinsk Mikrobiologi, Mainz, Tyskland).

Elektronmikroskopiske undersøgelser af fedtceller, glucosetransportør og insulinreceptor

I fortsættelse af tidligere undersøgelser (se årbøgerne 1986-1990) har vi i indeværende år: 1) fortsat undersøgelserne af lokaliseringen af glucosetransportører, insulinreceptorer, samt Na/K-ATPase i fedtcellemembraner, og 2) opnået en strukturel karakterisering af insulinreceptoren efter rekonstitution i liposo-

male membraner (J. Tranum-Jensen, i samarbejde med M. Voldstedlund og J. Vinten, Medicinsk-fysiologisk Institut B, K. Christiansen og J. Carlsen, Biokemisk Institut C).

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

1. Idet der henvises til tidligere årbøger, er i 1991: (1) fortsat studier af organisatoriske principper af betydning for forståelsen af interaktionen mellem mavetarmkanalens pacemakerceller og muscularis externa; (2) videreført et samarbejde med Intestinal Disease Research Unit, McMaster University, Canada, vedr. korrelation af elektrofysiologiske og morfologiske data fra undersøgelser af hundens tyktarm og vævskulturer af musens tyndtarmsmuskulatur; (3) udviklet en metode til elektronmikroskopiske studier af methylenblåttakkumulering i visse celletypers endoplasmatiske reticulum (L. Thuneberg).

2. Scanning-elektronmikroskopiske undersøgelser af ventrikel- og tarmvæg.

Ventriklens og tarmvæggens naturlige overflader og grænsefladerne mellem de forskellige indre lag undersøges ved hjælp af scanning-elektronmikroskopi. Der fokuseres specielt på Cajal's interstitialceller, som er fordøjelseskanalens pacemakerceller. Cajal's interstitialceller har hidtil næsten udelukkende været undersøgt ved hjælp af lysmikroskopi og transmissions-elektronmikroskopi. Det har vist sig, at scanning-elektronmikroskopi kan bidrage væsentligt til belysning af cellernes overflademorfologi, indbyrdes relationer og relationer til fordøjelseskanalens nerveplexer og muskulatur (H. Jessen, i samarbejde med L. Thuneberg).

3. Immunhistokemiske undersøgelser af muscularis externa i den humane tarm. (1) Med immunhistokemiske teknikker søges klarlagt fordelingen og den nærmere natur af en population af makrofagliggende celler, der i visse dyrearter findes i nær tilknytning til Cajal's interstitialceller (H. B. Mikkelsen, i samarbejde med J. J. Rumessen). (2) Endvidere undersøges fordelingen af gap junctions mellem tarmens glatte muskelceller og deres relation til interstitialcellerne (H. B. Mikkelsen, i samarbejde med L. Thuneberg, J. J. Rumessen).

4. Lys- og elektronmikroskopiske undersøgelser af muscularis externa i human tynd- og tyktarm. Med henvisning til Årbog 1989 og 1990 er i 1991 klarlagt følgende: (1) Fordeling og struktur af pacemakerceller og deres mulige forbindelser i den cirkulære muskulatur i den humane tyndtarm. (2) Struktur og organisation af pacemakerceller, glatte muskelceller, nerver og interstitielle elementer i den normale, humane tyktarm, primært cirkulær muskulatur og sub-

mucosa. (3) Med reference til de udførte undersøgelser på normal muscularis udføres lys- og elektronmikroskopiske undersøgelser af pacemakerceller, nerver og glat muskulatur hos patienter med mb. Crohn og colitis ulcerosa (J. J. Rumessen, i samarbejde med H. B. Mikkelsen, L. Thuneberg).

Anden virksomhed:

J. Tranum-Jensen er medlem af fakultetets stipendieudvalg, og af styringsgruppen for integration af uddannelserne i Det sundhedsvidenskabelige Fakultet, samt formand for de anatomiske institutters undervisningsudvalg.

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

F. Bojsen-Møller er medlem af Team Danmarks videnskabelige udvalg.

F. Bojsen-Møller har sammen med lektor K. Klausen, August Krogh Institut, og afdelingsleder, Ph.D. G. Sjøgård, Arbejds miljøinstituttet, taget initiativ til oprettelse af et Biomekanisk Netværk for Københavnsområdet.

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.

Gæster:

Cand.scient. Erik B. Simonsen, der i 1991 har erhvervet Ph.D.-graden for sin afhandling: Biomechanics and motor control of human movement, er fra 1.8. 1991 ansat ved Medicinsk-anatomisk Institut C i et H-lektorat betalt af Team Danmark.

Cand.scient. Michael Voigt har et kandidatstipendium under Forskerakademiet og Team Danmark. Han er tilknyttet Medicinsk-anatomisk Institut C som Ph.D.-studerende, med F. Bojsen-Møller samt lektor K. Klausen, August Krogh Institutet, som vejledere.

Stud.med. Susanne Olesen har arbejdet som gæst ved instituttet i forbindelse med udarbejdelse af en prisopgave.

Stud.med. Marianne Voldstedlund har arbejdet ved instituttet som scholarstipendiat januar-december 1991 i forbindelse med projektet vedr. elektronmikroskopiske undersøgelser af fedtceller.

Foredrag og rejser:

F. Bojsen-Møller har gæsteforelæst ved følgende: Svensk Idrottsmedicinsk Förenings årsmøde i april 1991 i Malmø; ved 7th International Therapeutic Riding Congress (hvor han er medlem af Scientific Committee) i august 1991 i Århus.

F. Bojsen-Møller, M. Voigt og E. B. Simonsen har med kongresbidrag deltaget i 13th International Congress on Biomechanics, december 1991, i Perth,

Australien. På denne rejse har de samtidig besøgt Australian Institute of Sports i Canberra.

K. Nilausen har efter indbydelse deltaget med foredrag i Proteinsymposium afholdt af Stiftelsen Svensk Næringsforskning, november 1991, i Stockholm.

J. J. Rumessen har efter indbydelse deltaget med foredrag på General Meeting: EEC-FLAIR-concerted action on Resistant Starch (EURESTA) i maj 1991, Aghia Pelaghia, Kreta, Grækenland.

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 1991 55 år).

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

TAP: Antal årsværk: 8,38.

Laboranter: M. Juhl Christensen, L. Hansen, V. Heidemann, S. Peters, K. Sjøberg (ledende laborant).

Overassistenter: L. Sharwany, H. Øhlenschläger.

Fotograf: K. Stub-Christensen.

Ingeniørassistent: B. G. Andersen (elektronikværksted).

Laboratoriebetjent: K. Christensen (mek. værksted). (TAP-stabens gennemsnitsalder er ved udgangen af 1991 55 år).

Ph.D.afhandling:

Afhandlingens opbevaringssted angives i parentes efter titlen.

Simonsen, Erik B.: Biomechanics and motor control of human movement (Medicinsk-anatomisk Institut C.).

Speciale:

Ravn, Susanne: En biomekanisk analyse af 2 hoppestrategier, belyst ud fra standardiserede hop og træningsspecifikke hop i relation til ballet og volleyball.

Publikationer:

Bhakdi, S., Tranum-Jensen, J.: Complement lysis: a hole is a hole. *Immunology Today* 12(9), s. 318-321, UK 1991.

Bojsen-Møller, Finn, Jørgensen, Uffe: The plantar soft tissues: functional anatomy and clinical applications. i: Disorders of the foot & ankle. Medical and surgical management, Melvin H. Jahss, ed., s. 1-940, Philadelphia, London, Toronto 1991.

-: Belastning af bevægeapparatet - om tolerans og præstation og deres tidsafhængighed. Månedsskrift

for Praktisk Lægegering 11(nov), s. 851-858, København 1991.

Christiansen, K., Tranum-Jensen, J., Carlsen, J., Vinten, J.: A model for the quaternary structure of human placenta insulin receptor deduced from electron microscopy. *Proceedings of the National Academy of Science* 1988, s. 249-252, USA 1991.

Christiansen, Kirsten, Tranum-Jensen, Jørgen, Carlsen, Jens, Vinten, Jørgen: A model for the quaternary structure of human placental insulin receptor deduced from electron microscopy. *Proc.Natl.Acad.Sci. USA* Vol.88, s. 249-252, USA 1991.

Jessen, Harry, Thuneberg, Lars: Interstitial cells of Cajal and Auerbach's plexus. A scanning electron microscopical study of guinea-pig small intestine. *J.Submicrosc.Cytol.Pathol.* 23(2), s. 195-212, Italien 1991.

Mikkelsen, Hanne Birte, Rumessen, Jüri Johannes, Qvortrup, Klaus: Prostaglandin Hsynthase immunoreactivity in human gut. An immunohistochemical study. *Histochemistry* 96, s. 295-299, Heidelberg 1991.

Quistorff, B., Rømert, P., Evans, J.L., Witters, L.A.: Digitonin-pulse perfusion in the study of zonation of cytosolic hepatic proteins. i: Regulation of Hepatic Function. *Metabolic and Structural Interactions*, Alfred Benzon Symposium no.30 (eds: Grunnet, N. & Quistorff, B.), s. 47-71, Copenhagen 1991.

-: Rømert, Paul, Evans, Joseph, Witters, Lee A.: Digitonin perfusion in the study of metabolic zonation of the liver. i: Regulation of Hepatic Function, N. Grunnet & B. Quistorff, s. 50-63, København 1991.

Rumessen, Jüri Johannes, Thuneberg, Lars: Interstitial cells of Cajal in human small intestine. Ultrastructural identification and organization between the main smooth muscle layers. *Gastroenterology* 100, s. 1417-1431, USA 1991.

Rumessen, Jüri Johs., Gudmand-Høyer, Eivind: Functional Bowel Disease: The Role of Fructose and Sorbitol. *Gastroenterology* 101, s. 1452-1453, USA 1991.

Tranum-Jensen, Jørgen, Wilde, A.A.M., Vermeulen, J.T., Janse, M.J.: Morphology of electrophysiologically identified junctions between Purkinje fibers and ventricular muscle in rabbit and pig hearts. *Circulation Research* 69(2), s. 429-437, American Heart Ass., Dallas, Texas, USA 1991.

O. Behnke

Antropologisk Laboratorium

Forskningsaktiviteter:

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

1. Dentalantropologisk forskning

Laboratoriets mangeårige odontologiske medarbejder, professor emeritus, dr. odont. P. O. Pedersen har fortsat sine undersøgelser af tandplejen i Grønland før 1970 og af kranier af grønlandske eskimoer, delvis i samarbejde med B. Fröhlich, V. Alexandersen og G. Richard Scott. 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 (V. Alexandersen, O. Carlsen), mikroskopiske tanddannelsesforstyrrelser i historisk tandmateriale, navnlig m.h.p. neonatallinen (V. Alexandersen, G. Johanson, J. Noren) og forekomsten af hypercementoser på visdomstænder i forhold til køn og alder (V. Alexandersen, J. Rud, O. Carlsen) undersøges. Endvidere foretages en dentalantropologisk undersøgelse af etniske grupper i Nordthailand (V. Alexandersen, P. Nitisiri, S. Srisuwan), af eskimomandibler fra hele det arktiske område (P. O. Pedersen, B. Fröhlich) samt af mandibular torus i Østgrønland (P. O. Pedersen, B. Fröhlich).

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

Efter nye brændingsforsøg (med J. & M. Christoffersen) er måling og analyse af organisk og uorganisk materiale i lårbensknogler afsluttet (P. Bennike, T. Tøft, H. Bohr). Geometriske målinger af knogletværsnit er også afsluttet (P. Bennike, E. Rostrop). Yderligere studier af knoglemorfologi, -histologi og diagenese er begyndt (P. Bennike, M. Erikson, P. Walker).

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 Landmuseum og Nationalmuseum. En omfattende håndbog med bibliografi er nær færdiggørelse (N. Lynnerup, B. Fröhlich, J. Arneborg, H. Elling, A. Koch, C. Andreasen, V. Alexandersen, J. P. Hart Hansen).

4. Nordboerne i Grønland

En større antropologisk undersøgelse af nordboerne i Grønland er i gang som licentiatstudium efter tildelelse af kandidatstipendium (N. Lynnerup).

5. Knoglehistomorfo-metriske undersøgelser

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

6. Andre igangværende undersøgelser

Aldersbestemmelse (osteonanalyse) på tværsnit af lårbænen (B. Fröhlich, N. Lynnerup, J. L. Thomsen), pneumatiseringsgraden af processus mastoidei (P. Homø, N. Lynnerup), forekomsten af pandebihuler hos eskimoer (N. Lynnerup, P. Homø), undersøgelse af skeletter fra velbevarede middelaldergrave i Randers (B. Fröhlich, N. Lynnerup, H. Hjalgrim), primathåndrodens fylogene (P. Faber), aspekter omkring middelalderens isoleringspolitik overfor spedalske (P. Bennike), ændringer i knoglebygning i Sydsandinavien fra stenalder til nyere tid (H. Hjalgrim) samt nye undersøgelser af eskimoisk (canadisk) skeletmateriale fra 5. Thuleekspedition 1921-4 (A. Koch, N. Lynnerup, P. O. Pedersen, V. Alexandersen, J. P. Hart Hansen).

Anden virksomhed:

Laboratoriet har afholdt tværfagligt introduktionskursus i biologisk antropologi 13.-15. november 1991. V. Alexandersen har foretaget studierejse til Nordthailand m.h.p. indsamling af dentalantropologisk materiale fra forskellige bjergstammer. J. P. Hart Hansen er redaktør for Arctic Medical Research og Meddelelser om Grønland; Man and Society. Han er endvidere formand for Kommissionen for videnskabelige Undersøgelser i Grønland. P. Bennike er redaktør for Archaeological Osteology og osteologisk konsulent på Medicinsk-historisk Museum, hvor N. Lynnerup har ydet vejledning ved oprettelsen af EDB-system.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 1.

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

Kandidatstipendiat: Stud.lic.med., læge Niels Lynnerup.

TAP: Antal årsværk: 0,1.

Publikationer:

Alexandersen, V.: IV. Bisspuren in Bronzezeitlichen Klumpen von Birkenrindenpech aus Spjald. I: Becker, C.J. et al (eds), Ein Ungewöhnliches "Depot" der jüngeren Bronzezeit von Spjald, Westjütland. Acta Archaeol. Vol 60 – 1989, s. 219-223, 1990.

- Bennike, P., Alexandersen, V.: Fannerup-skelettet. Antropologiske studier. i: Kuml 1988-89. Årbog for Jysk Antropologisk Selskab, s. 43-56, 1990.
- Bennike, Pia: Epidemiological Aspects of Paleopathology in Denmark: Past, Present and Future Studies. i: Current Syntheses and Future Options, Ortner, D.J. & A.C. Aufderheide (eds), s. 140-144, Washington 1991.
- : Spor af fortidens sygdomme. Den patologiske skeletsamling i Medicinsk-historisk Museum. Set og Sket i Medicinsk-historisk Museum 1.årg. 1990/1991, s. 41-45, København 1991.
- Bonde, N., Bennike, P.: Fysisk antropologi og human evolution – stadier i den historiske udvikling af studierne i Danmark og det øvrige Skandinavien. Dansk Geologisk Forenings Årsskrift for 1987-89, s. 81-90, 1990.
- Carlsen, O., Alexandersen, V.: Alexandersen Radix paramolaris in permanent mandibular molars: Identification and morphology. Scandinavian J. of Dental Research Vol 99, s. 189-195, 1991.
- Frøhlich, B., Lynnerup, Niels, Hart Hansen, J.P.: Menneskeknoglerne fra Qeqertasussuk. Grønland 39, s. 4, 1991.
- Hansen, J.P.H., Meldgaard, J., Nordqvist, J.: The Greenland Mummies. Montreal 1991, 192pp.
- , Meldgaard, J., Nordqvist, J.: The Greenland Mummies. Washington, D.C. 1991, 192pp.
- , Meldgaard, J., Nordqvist, J.: The Greenland Mummies. London 1991, 192pp.
- Homøe, P., Lynnerup, N.: Pneumatization of the Temporal Bones in a Greenlandic Inuit Anthropological Material. Acta Otolaryngol Vol 6, s. 1109-16, Stockholm 1991.
- Lynnerup, N., Arneborg, J., Hansen, J.P.H.: Norse Anthropological remains. Polar Record Vol 27, s. 132-33, 1991.
- , Homøe, P., Hansen, J.P.H.: The pneumatization of the temporal ossa; a method for evaluation of middle ear infections in anthropological material. Amer.J.Phys.Anthr. Suppl. 12, s. 120-21, 1991.
- Lynnerup, Niels, Arneborg, J., Hart Hansen, J.P.: Norse anthropological remains. Polar Record 27, s. 2, 1991.
- , Alexandersen, V., Frølich, B.: Some remarks on the results of the anthropological investigations of the skeletal material. Meddelelser om Grønland, Man & Society 14, s. 3, 1991.
- Pedersen, P.O.: To danske kronprinsers mundhygiejne. Tandlægebladet Nr.8, vol 95, s. 331-333, 1991.

J. P. Hart Hansen

Fysiologi

Institut for almen Fysiologi og Biofysik

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

I de neurobiologiske projekter søges det at karakterisere og påvirke hjernens stofskifte og ionhomeostase ved forskellige patologiske tilstande hos forsøgsdyr og at udforske sammenhængen mellem synapsefunktion og hjernens gennemblødning hos raske personer.

De membran- og transportfysiologiske projekter omfatter undersøgelser af membranen fra endotelceller, der beklæder blodkarsystemets indside, og hvor igennem al udveksling af stoffer mellem blod og celler sker, og af hvorledes ioner og uladete molekyler (inkl. vand) transporteres gennem epitelcellemembraner og epitelcellelag fra spytkirtler, lever, luftvejs- og tarmslimhinde, øjets nethinde og blod-hjernebarrieren, røde blodlegemer, og fibre fra skeletmuskler og glat muskulatur.

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 uladete molekyler, og digital billedbehandling, der med en fluorescenceteknik f.eks. kan afbilde den rumlige fordeling af frie kalciumioner i en enkelt celle.

1. *Glutamat og glutamateffekter ved cortical spreading depression (CSD)*

Der er planlagt en forsøgsserie som skal belyse mekanismerne ved CSD, hvor den røde tråd er knyttet til neurotransmitteren glutamat. Delprojekt 1 vedrører ændringer i hjernens ekstracellulærrum af glutamat og andre aminosyrer af betydning for kemisk neurotransmission. På bedøvede rotter udtages prøver fra hjernens ekstracellulærrum ved mikrodialyseteknik og stofændringerne måles kemisk. CSD er knyttet til aktivering af glutamatreceptorer, som kan forventes at udløse en række cellulære processer, hvor syntesen af det endogene nitroglycerin (NO) har særlig interesse. Delprojekt 2 og 3 har som formål at belyse, om NO dannes ved CSD, og hvilken betydning en sådan syntese har for CSDs mekanisme, og for ændringerne i hjernens mikrocirkulation under CSD (M. Lauritzen, M. Fabricius).

2. *Hypoksiudløste skader i fosterhjern*

Første del af projektet (se tidligere årbøger), i hvilket vi undersøger mulighederne for at beskytte fosterhjern mod hypoksiudløste skader, er afsluttet. Fosterhjernens udvikling med hensyn til glukosefosforilyeringshastighed in vivo hos rotter undersøgt med vores [$6\text{-}^{14}\text{C}$]glukosemetode i tre gestationsaldrer: 10, 15 og 20 dage gamle fostre. En lav glukosefosforilyeringshastighed hos 10 dage gamle fostre stiger jævnt til lidt højere værdier lige før fødselen, hvor der dog stadig findes værdier på 20-30 % af værdierne fra moderens hjernecortex. Basalganglierne hos 20 dage gamle fostre har lidt lavere glukosefosforilyeringshastighed end cortex cerebri (H. E. Brøndsted, J. Reith, A. Gjedde, F. F. Johansen).

3. *Neuronal celledød belyst i et in vitro system*

Hypoksisk induceret neuronal celledød undersøges med en cellekultur-metode, der tillader samtidig registrering af ionændringer og celledød. Kalcium og pH måles med et confokalt mikroskop i enkelte celler. Celledød detekteres som farvning af cellekernen med propidiumiod, som ikke kan passere den levende celledens intakte plasmamembran. Både hypoksi og lavt pH inducerer en 10-fold stigning af intracellulært kalcium. Vi har fundet at stigningen i kalcium 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 kalcium versus celledød (M. Nedergaard).

4. *Non-lineær dynamik (KAOS-forskning) anvendt på biologiske problemstillinger*

4.1 *Nervecellers signalbehandling*

Kommunikation mellem nerveceller sker primært ved hjælp af nerveimpulser. Jeg har fundet, at vekselvirkningen mellem de enkelte impulser og nervecellers indre og ydre kemiske miljø kan beskrives som en kaotisk impulsudsendelse med en tvetydig informationsbehandling. I de fleste kaotiske systemer kan man finde en overordnet struktur (en attraktor), og undersøgelserne sigter på at udrede, om der i nervecellers informationsbehandling findes mønstre eller strukturer, der kan genkendes og karakteriseres (M. Colding-Jørgensen).

4.2 *Komplekse excitable celler*

Det har vist sig muligt at opstille en simpel model for aktiviteten af nerve-, muskel- og kirtelceller med flere koblede excitable systemer. Det har samtidig været muligt at opstille en række universelle regler, der kan beskrive et ikke-lineært, komplekst systems opførsel i en situation, hvor en dramatisk ændring (»katastrofe«) er under opsejling (M. Colding-Jørgensen, H. Østergaard Madsen).

4.3 Hulorganers biomekanik

På basis af kliniske og eksperimentelle undersøgelser er udarbejdet en model for den mekaniske opførsel af en urinblære, fremstillet af et stykke tyndtarm (M. Colding-Jørgensen, K. Steven).

5. Sekretionskontrol i trakeaepitel

5.1 Acetylkolin-induceret kloridsekretion

Vi har færdiggjort et arbejde om de ionkanaler og sekundære budbringere, der aktiveres, når trakeaepitelets sekretion stimuleres med acetylkolin (ACh). IP_3 øges ca. 40% inden for det første minut, mens hverken cAMP- eller cGMP-niveauet eller -omsætningen påvirkes. cAMP og cGMP er heller ikke budbringere under ACh-desensitiseringen af epitelet. Involverede ionkanaler er delvist beskrevet i forrige årsrapport (B. Winding, H. Winding, N. Bindslev).

5.2 Typer af muskarinreceptorer i trakeaepitel ved eksokrin sekretion

I studier med elektrofysiologiske målinger af helvæv har vi vist, at der sandsynligvis er to receptorer i sekretionskontrollen. Vi har nu vist i bindingsstudier, hvor skopolamin displaceres med enten atropin, ACh, 4-DAMP eller skopolamin, at epitelets trakeocyttar har to distinkte muskarinreceptorer. Vi undersøger nu en eventuel kobling mellem en lavaffin receptor og ACh-desensitiseringen (B. Winding, M. Colding-Jørgensen, N. Bindslev).

6. Undersøgelser over Ca^{2+} -ionens rolle i stimulussekretionskoblingen

6.1 Eksokrine kirtler

Med anvendelsen af fluorescensmikroskopi og digital billedbehandling har vi bestemt de rumlige og tidsmæssige forandringer i den intracellulære, ioniserede Ca^{2+} -koncentration ($[Ca^{2+}]_i$) i acini fra bugspytkirtlen (fra rotten) som følge af stimulation med fysiologiske koncentrationer af acetylkolin og cholecystokinin (CCK). Som følge af stimulation stiger $[Ca^{2+}]_i$, samtidig ved både den basolaterale (blodnære) membran og den luminal membran. Når acini stimuleres med CCK (25 pM) initieres Ca^{2+} -oscillationer, hvor Ca^{2+} -stigningerne i de enkelte celler i en celleør er udfase, dog har alle en periode på ca. 1 minut (S. Dissing, J. Gromada, N. K. Jørgensen).

6.2 Glatte muskelceller i små arterier

Undersøgelserne af modstandskarrene er i sin indledende fase. En opstilling til samtidige målinger af isometrisk kontraktilkraft (med en specialbygget myograf) og intracellulær ionaktivitet (med fluorescensmikroskopi og digital billedbehandling) er under udvikling, og forventes taget i anvendelse i begyndelsen af 1992 (P. Gasbjerg, S. Dissing).

7. Vaskulære mekanismer

Vi har undersøgt fænomenet »calcium-sensitisering af det kontraktile apparat« i vaskulære glatte muskelceller (Himpens et al., Pflügers Arch. 417, 21-28, 1990). Ultrasmå præparationer af kaninens femoralarterie (1 mm \times 200 μ m) permeabiliseres ved hjælp af α -toksin. Plasmamembranen bliver derved permeabel for stoffer med en molekylvægt under 1000. Proteiner forbliver inde i cellen, men det intracellulære ionmiljø kan i øvrigt kontrolleres og moduleres udefra. Receptor/second messengerkoblingen er intakt. Agoniststimulation fremkalder kontraktion ved konstant $[Ca^{2+}]_i$, og vi undersøger mekanismen bag denne »calcium-sensitisering« (A. Fuglsang).

8. Intercellulær kommunikation mellem cilierede celler

Rensning af luftvejene indebærer, at ciliebægelsen 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 responsen er korreleret med udbredelsen af en intracellulær Ca^{2+} -bølge. Under anvendelse af fluorescensmikroskopi og digital billedbehandling til registrering af Ca^{2+} og videoptagelser af ciliernes slag søges kommunikationsfænomenet karakteriseret (M. Hansen).

9. Elektronmikroskopiske undersøgelser af kapillærendotel

Elektronmikroskopisk karakterisering af primærkulturer af rottens hjernekapillærendotel er problematisk. Det er ikke lykkedes at finde en strukturel parameter, som giver sikkerhed for, at de dyrkede celler er udgået fra hjerneendotel, og som giver et mål for differentiering henimod etablering af en »blod-hjerne barriere«. Det eksperimentelle arbejde med kapillærendoteler har i øvrigt bestået i indkøring af immunocyto-kemisk metodik på frosne ultratynde snit med henblik på lokalisering af molekyler, som indgår i reguleringen af cytoplasmaets Ca^{2+} -koncentration. Endelig er en god del af det forløbne år brugt på færdiggørelse af en række artikler om endotelets glatte endoplasmatiske reticulum og om blæksputtens blod-hjerne barriere (M. Bundgaard, N. J. Abbott, King's College, London).

10. Transport af uorganiske ioner og mælkesyre i retinalt pigmentepitel

Arbejdet med Na^+ : HCO_3^- -co-transportssystemet i pigmentepitelets retinale membran fra oksefrøen er afsluttet med to publikationer om de kinetiske egenskaber af co-transporten og den fysiologiske betydning af

denne for nethindens pH-homeostase. Pigmentepitelets Cl^- -transport er undersøgt: Et Na^+ , K^+Cl^- -cotransportsystem er identificeret i den retinale membran, og en Cl^- -konduktans er identificeret i den chorioideale membran.

Under et ophold ved University of California, Berkeley, USA, undersøgte jeg laktattransport i humant retinalt pigmentepitel. Et proton, laktat-co-transportssystem i epitelets retinale membran identificeredes (M. la Cour, T. Zeuthen, H. Lund-Andersen, J. U. Prause, S. Miller, H. Lin).

11. Epitelial iontransport

I 1991 studieophold i USA. I februar-september ved Department of Molecular and Cell Biology, University of California at Berkeley. Fura-2 fluorescensteknikkens applikation i studier af »Volume-sensitive Ca^{2+} -influx and release from intracellular pools in gastric parietal cells«. Fra september ved Department of Physiology and Cell Biology, University of Texas Medical School at Houston. Introduktion til anvendelse af kunstige lipidmembraner i studier af cellulær iontransport. Desuden fortsatte studier af a) topografisk variation i transportkapaciteten og b) specificiteten af »the imino acid carrier« i kaninens tyndtarm, samt c) kloridionens rolle i transporten af iminosyrer i tyndtarm fra høne, kanin, marsvin og rotte (B. G. Munck, P. A. Negulescu, T. Machen, S. G. Schultz, L. K. Munck).

12. Effekt af kalcium på transepitelial iontransport

Intracellulært kalcium (Ca_i^{2+}) studeres i dyrkede, humane svedkirteludførselsangsceller. Anvendelse af agonisterne ATP, histamin og metacholin, der alle kan udløse stigning i koncentration af Ca_i^{2+} , tyder på, at de til dels kan mobilisere forskellige depoter af Ca_i^{2+} . Sammenholdt med andre forsøg er det sandsynligt, at stimulationsinduceret forøgelse af Ca_i^{2+} indgår i kontrollen af den transepiteliale transport af ioner, medieret via kaliumkanaler i den basolaterale cellemembran. Ved University of California, Berkeley, anvender jeg billedbehandlingsanalyse af fluorescensmålinger til at karakterisere de to faser af karbacholininduceret stigning i Ca_i^{2+} i maveslimhindens syreproducerende parietalceller (J. Hedemark Poulsen, P. S. Petersen, T. Machen).

13. Molekylære mekanismer bag ion- og vandtransport i membraner

13.1 Koblingen mellem fluxen af K^+ , Cl^- og vand over epitele cellemembraner indtræder så hurtigt, at den ikke kan forklares ved ændringer i de omkringliggende væskefaser. Koblingen må derfor finde sted i eller omkring membranproteiner i mikro-uorrørte lag. Na^+ co-transporteres ikke, så der er tale om en funktionel $\text{KCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ cotransport. Der udarbejdes for

øjeblikket en matematisk model af disse mikro-uorrørte lag.

13.2 K^+ -kanaler fra nyrens ydre medulla og distalt colonepitel karakteriseres v.h.a. rekonstitution i lipide dobbeltlag. I nyreepitel har vi identificeret 3 typer kanaler i lumenale plasmamembranvesikler samt en højkonduktans K^+ -kanal fra den basolaterale membran i colon. Yderligere karakterisering forsøges i øjeblikket gennemført v.h.a. expression i *Xenopus* oocytter.

13.3 Undersøgelse af aminosyresekvensen for cotransportproteiner. To *E-Coli*-kloner udtrykker to hidtil ukendte membranproteiner. Antistoffer, som inhiberer co-transport i intakt væv, binder også til disse proteiner (T. Zeuthen, A. Bækgaard, D. Klærke, M. la Cour, C. Roegaard, H. Wiener, Universität Wien).

14. Aniontransport gennem isolerede cellers membran

14.1 Anionudvekslingen over blodlegemembranen er undersøgt før og efter maksimal (99.8%) irreversibel hæmning med aniontransporthæmmeren DIDS.

Anionudvekslingens transportkarakteristika (klorid- og hæmmeraffinitet samt pH-afhængighed) er markant forskellige i de to situationer. Vi antager, at restudvekslingen af klorid medieres af en lille gruppe transportproteiner. Ved tilsætning af specifikke hæmmere af aniontransport til irreversibelt hæmmede celler kan transport gennem disse transportproteiner hæmmes 100% således, at membranens gennemtrængelighed for anioner er lige så lav som i kunstige lipidmembraner uden transportproteiner. Studier af bikarbonattransportens kinetik i erythrocytter i temperaturintervallet 0-38°C har vist overensstemmelse med den alment accepterede »ping-pong« model for kloridtransport ved 0°C.

14.2 Studier af klorid- og bikarbonattransport i isolerede leverceller har vist, at denne celledens membran transporterer de to anioner med en hastighed, der overraskende er højere end i erythrocytter. En nærmere karakterisering af levercellens aniontransport fortættes (P. Gasbjerg, J. Funder, M. Folke, J. Brahm).

15. Kloridtransport gennem skeletmuskelfiber-membraner

Det undersøges, hvilken rolle positivt ladede argininsidekæder spiller for den konduktive Cl^- -transport, som er vigtig for kontrol af muskelfibrenes kontraktion. Arginin er essentielt for aniongenkendelse i makromolekyler, hvis funktion beror på reaktion med anioner, f.eks. transportproteinet, som formidler koblet anionudveksling i røde blodlegemers membran. Arginin er også væsentlig for funktionen af de konduktive Cl^- -kanaler i muskler, men undersøgelser i årets løb tyder på, at arginigrupper, som er tilgængelige for

kemisk modifikation, betinger membranens høje Cl^- -permeabilitet uden, som i røde blodlegemer, at være essentiel for kloridpassage gennem transportproteinet (J. Skydsgaard).

16. Transport af kønshormoner gennem erythrocytmembranen

Kønshormoner er fedtopløselige og transporteres derfor overordentlig let gennem cellemembranens fedtfase. Det hastighedsbegrænsende trin i transportprocessen er binding til proteiner i væskefaserne, der adskilles af membranen. Det antages, at hæmoglobin i erythrocyttens væskefase således kan fungere som depot for hormoner under blodets passage i kroppen (P. Koefoed, J. Brahm).

Forelæsninger efter invitation:

J. Brahm: 2nd International Symposium on band III and some related proteins, München, og International course on membrane transport, Porto. M. Bundgaard: 12th Annual European Conference on Vascular Biology. M. Colding-Jørgensen: Forum Teologi og Naturvidenskab, Aarhus Universitet, og Institut for fysisk Kemi ved Bruxelles Universitet. M. Nedergaard: Brain 91.

T. Zeuthen: Ionic Basis of Secretion, Okazaki 1991; University of California, Los Angeles og San Francisco samt University of Texas, Galveston.

Rejser og udlandsophold:

A. Fuglsang: To-årigt forskningsophold ved University of Virginia, USA. A. Gjedde: Gæsteprofessor ved Montreal Neurological Institute. B. G. Munck: Fra februar 91 forskningsophold ved University of California og University of Texas, USA. M. Nedergaard: Forskningsophold ved Cornell Med. Ctr., New York, USA. J. Hedemark Poulsen: Fra august 91 forskningsophold ved University of California, USA.

Arbejde indenfor kollegiale organer:

M. Colding-Jørgensen: Medlem af koordinationsudvalg mellem FBU og FSN.

Symposium:

M. Colding-Jørgensen har været medorganisator for European Simulation Multiconference.

Stab:

VIP: Antal årsværk: Universitetsansatte 13,5 (heraf 1 på orlov), fondsansatte 6 (heraf 1 på orlov).

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.

Seniorstipendiat: Cand.med. M. la Cour.

Forskningsstipendiater: Cand.scient. A. Bækgaard, cand.med. M. Fabricius, dr.scient. J. Frøkjær-Jensen (orlov), cand.med. A. Fuglsang, cand.scient. P. Gasbjerg, cand.scient. M. Hansen, dr.med. M. Nedergaard.

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

Specialestuderende: Stud.scient. J. Gromada, stud.scient. N. K. Jørgensen.

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

Gæsteforskere: Cand.med. B. Charabi, dr.med. M. Lauritzen, cand.med. L. K. Munck, prof.dr.med. O. Sten-Knudsen, læge Qiong 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 13,8 (heraf 1,7 på orlov), fondsansatte 0,4.

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

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

Laborant: Kirstine B. Jakobsen.

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

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

Elektroniktekniker: H. P. Valdal.

Rengøringsassistenter: C. H. Sørensen, A. M. Vibæk. Laborantpraktikanter og EFG-elever: M. P. Grann, J. H. Hansen, K. V. Knudsen, L. Olsen, I. F. Thomsen.

Specialer:

Koefoed, Peter: Kønshormoners transport. Erythrocyttens rolle som mulig, uspecifik transportør af kønshormoner i kredsløbet.

Litman, Thomas: Multifarmakon resistens og pH gradienter.

Publikationer:

Aidulis, D. M., Fuglsang, A., Savage, S. A. H., Pollock, D.: Drug-induced enhancement of contractions to clonidine in rat tail artery rings in vitro. Brit. J. Pharmacol. Vol 104, s. 51P, England 1991.

Bundgaard, M., Cserr, H. F.: Barrier membranes at the outer surface of the brain of an elasmobranch, Raja erinacea. Cell Tissue Res. Vol.265, s. 113-20, Tyskland 1991.

—: The three-dimensional organization of smooth endoplasmic reticulum in capillary endothelia: Its possible role in regulation of free cytosolic calcium.

- J.Struct.Biol. Vol 107, s. 76-85, San Diego, Calif, USA 1991.
- Colding-Jørgensen, M., Madsen, H. Østergaard: The kicked oscillator: A model for the fractal and chaotic impulse transmission between nerve cells. i: Modelling and Simulation, Mosekilde, E., s. 787-94, San Diego, California, USA 1991.
- : Chaos in coupled nerve cells. i: Complexity, Chaos and Biological Evolution, Mosekilde, E., Mosekilde, L., s. 163-78, New York, USA 1991.
- : Introduktion til biologisk kontrolteori. København 1990, 31s.
- Cour, M. Ia: Kinetic properties and Na^+ dependence of rheogenic $\text{Na}^+\text{-HCO}_3^-$ co-transport in frog retinal pigment epithelium. J.Physiol. Vol.439, s. 59-72, Great Britain 1991.
- : pH homeostasis in the frog retina: The role of $\text{Na}^+\text{-HCO}_3^-$ co-transport in the retinal pigment epithelium. Acta Ophthalmologica Vol 69, s. 496-504, København 1991.
- Dissing, S., Gromada, J.L., Jørgensen, N.K., Nauntofte, B.: Coupling of acinar cells during secretion measured by imaging of Ca^{2+} in single cells. i: Ionic basis and energy metabolism on epithelial transport, Murakami, Seo, Kuwahara, Watari, s. 129-133, Okazaki, Japan 1991.
- : Jørgensen, N.K., Gromada, J.L., Sten-Knudsen, O., Nauntofte, B.: Imaging of Ca^{2+} in acini during secretion. i: Regional Meeting IUPS, Tucek, S., Marasova, D., Stastny, F., s. 28, Prag 1991.
- Frøkjær-Jensen, J.: The endothelial vesicle system in cryofixed frog mesenteric capillaries analysed by ultrathin serial sectioning. J Electron Microscopy Technique Vol 19, s. 291-304, New York, USA 1991.
- Fuglsang, A.: Arteriolar vasodilatation in frog skeletal muscle in vivo: Interventions with second messenger systems. Exp.Physiol. Vol 76, s. 799-806, Cambridge, England 1991.
- : Aidulis, D.M., Pollock, D.: "Uncovering" enhanced responses to clonidine in rat tail artery. Blood Vessels Vol 28, s. 289P, Basel, Schweiz 1991.
- Gasbjerg, P.K., Brahm, J.: Kinetics of bicarbonate and chloride transport in human red cell membranes. J Gen Physiol vol.97, s. 321-49, New York 1991.
- : Brahm, J.: Glucose transport kinetics in human red blood cells. Biochim Biophys Acta vol.1062, s. 83-93, Holland 1991.
- Haugen, Per: Calcium transients in skeletal muscle fibres under isometric conditions and during and after a quick stretch. J.Muscle Res. & Cell Motility Vol 12, s. 566-578, London, England 1991.
- Lauritzen, M.: Links between cortical spreading depression and migraine: Clinical and experimental aspects. i: Migraine and Other Headaches. The Vascular Mechanisms, Olesen, J., s. 143-151, New York, N.Y., USA 1991.
- Madsen, H. Østergaard, Colding-Jørgensen, M.: Discontinuous oscillations: A link between catastrophe theory and non-linear dynamics. i: Modelling and Simulation, Mosekilde, E., s. 809-13, San Diego, California, USA 1991.
- : Colding-Jørgensen, M., Bodholt, B.: A discontinuous model for membrane activity. i: Complexity, Chaos and Biological Evolution, Mosekilde, E., Mosekilde, L., s. 155-62, New York, USA 1991.
- Nauntofte, B., Dissing, S.: $\text{Na}^{2+}/\text{H}^{2+}$ exchange rates in rat parotid acini. i: Regional Meeting IUPS, Tucek, S., Marasova, D., Stastny, F., s. 75, Prag 1991.
- Nedergaard, M., Kraig, R.P., Tanabe, J., Pulsinelli, W.A.: Dynamics of intracellular and extracellular pH in the evolving infarct. Am.J.Physiol. Vol 260, s. R581-R588, USA 1991.
- : Goldman, S., Desal, S., Pulsinelli, W.A.: Acid induced death in cultured neurons and glia. J.Neurosci. Vol 11, s. 2489-2497, USA 1991.
- Olesen, S.-P.: Ionenpermeabilität der Mikrogefäße des Gehirns. i: Zerebrale Mikrozirkulation, Hammersen, F. & Messmer, K., s. 22-33, Basel, Schweiz 1990.
- Pedersen, P.S., Poulsen, J.H.: Intracellular free calcium concentration in human sweat duct cells in vitro: Increases and oscillations induced by agonists. J.Physiol. Vol.438, s. 125P, England 1991.
- Poulsen, J.H.: Psykosocial terapi som behandlingssupplement til cancerpatienter. Ugeskr.Læger Vol.153, s. 2252-53, København 1991.
- Suenson, M.: Dialysis of Guinea pig myocytes with submicromolar concentrations of free magnesium does not remove inward rectification. Acta Physiol Scand vol.140, no.1, s. 8A, Sverige 1990.
- Zhang, E.T., Mikkelsen, J.D., Fahrenkrug, J., Møller, M., Kronborg, D., Lauritzen, M.: Prepro-vasoactive intestinal polypeptide-derived peptide sequences in cerebral blood vessels of rats: On the functional anatomy of metabolic autoregulation. J.Cerebr. Blood Flow & Metabol. Vol 11, s. 932-938, New York, USA 1991.

J. Brahm

Medicinsk-fysiologisk Institut B*Historie:*

Oprettet 1. august 1964 (med begrænset annuum).

En stab på 1 professor (udnævnt 1. jan. 1964) og 2 videnskabelige assistenter huset midlertidigt i daværende (eneste) Medicinsk-fysiologisk Institut. Juli 1965 tildelt midlertidige og egne lokaler i Juliane Mariessvej 26, 1. sal (villaen) og okt. 1965 permanente lokaler i Juliane Mariessvej 30, stue og kælder. 1. februar 1980 flyttet til nuværende lokaler i Panum Institutet, blok 18, 5. og 6. sal.

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 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:**Forskningsvirksomhed:*

Effekten af fysisk træning på den insulinstimulerede glukosemetabolisme i human skeletmuskel (i samarbejde med: Kári J. Mikines, Aase Handberg, Michael von Linstow, Bente Sonne, Niels H. Secher, Jens Jørn Larsen, Henrik Galbo).

Unge, raske mænd

10 ugers eet-bens udholdenhedstræning øger den insulinstimulerede glukoseoptagelse i skeletmuskulatur med = 30%. Dette er ledsaget af en stigning i mængden af glukosetransporterende protein (GLUT 4) i skeletmuskulaturen, som i høj grad forklarer den øgede glukoseoptagelse. Manuskript submitted.

Ældre, raske mænd

Preliminære data viser samme tendens som hos yngre, raske personer. Undersøgelse under udførelse.

Ældre, type 2 diabetikere

Preliminære data også en øget glukoseoptagelse i skeletmuskulaturen efter træning, men her alene betinget af øget blodgennemstrømningshastighed og ikke, som hos de 2 øvrige grupper, tillige betinget af en øget arterio-venøs ekstraktion af glukose. Undersøgelse under udførelse.

Effekten af insulin infusion af immunsystemet

(i samarbejde med Mogens Kappel, Bente Klarlund

Pedersen, Henrik Galbo). Undersøgelse eksperimentelt afsluttet – databehandling pågår.

Anden virksomhed:

Færdiggørelse og fremsendelse af manuskripter vedr. hjertefrekvens og katekolaminniveau under almindelige livsbetingelser hos atleter og trænedede unge mænd, samt vedr. effekt af fysisk træning på døgnprofilen af glukose og glukosetolerans i relation til daglig fødeindtagelse.

Deltagelse i kongresser, møder m.v.:

Dansk endokrinologisk Selskabs årsmøde, Aalborg, januar 1991. American College of Sports Medicine, Orlando, FL, USA, juni 1991.

Nicholas Institute of Sports Medicine and Athletic Trauma, New York, NY, USA, juni 1991.

8th International Biochemistry of Exercise Conference, Nagoya, Japan, september 1991.

Aase Handberg:

Insulinreceptorens og glukosetransportørernes rolle i patogenesen for insulinresistens ved ikke insulinkrævende diabetes (NIDDM).

Der antages at være et genetisk element i udviklingen af NIDDM, som er associeret med insulinresistens i bl.a. skeletmuskel. Der er tidligere vist en defekt i insulinreceptorens ligandbinding og kinaseaktivitet i muskel, hvorimod et nedsat antal af den insulinfølsomme glucose-transport (GLUT4) ikke kunne demonstreres (Handberg et al 1990). Et netop færdiggjort studie på unge, raske førstegradsslægtninge til patienter med NIDDM har demonstreret en defekt i insulins binding til og aktivering af receptoren (manuskript under udarbejdelse). Dette kunne tyde på en mulig genetisk defekt i insulinreceptoren i muskel som en medvirkende årsag til NIDDM. Et igangværende studie på enæggede tvillinger, discordante for NIDDM, formodes at kunne udrede hvorvidt en sådan genetisk defekt er medvirkende til NIDDMs patogenese. (I samarbejde med J. Vinten samt A. Vaag og H. Beck-Nielsen). Derudover måles GLUT4 og glyco-gen syntase protein og mRNA.

Et afsluttet studie på muskel udtaget under en euglykæmisk insulinclamp har ikke vist korrelation mellem glukoseoptagelse og GLUT4 indholdet i muskel. Derimod fandtes et reduceret GLUT4 antal, og en »slidhypotese« er fremsat (manuskript submitted, i samarbejde med J. Vinten, A. Vaag og H. Beck-Nielsen). Igangværende studier af GLUT4-turnover (protein og mRNA) i muskel under 1 døgn insulininfusion på rotter samt under 8 ugers svømmetræning af rotter pågår (i samarbejde med J. Vinten og S.J. Koopmans).

Glucose transportøren GLUT1 har man hidtil taget vare på den basale, ikke insulin stimulerede glukoseoptagelse i muskel. Ved immuncytokemiske stu-

dier på rottemuskel har vi imidlertid demonstreret et højt indhold af GLUT1 i perineuriet, hvorimod sarcolemma GLUT1 var vanskelig at demonstrere. Ved et recovery design har vi vist at ca. 60 % af GLUT1 i rottemuskel er lokaliseret til perineuriet (manuskript accepteret, i samarbejde med J. Vinten, L. Kayser og P. E. Høyer). Igangværende studier af, hvorvidt tidligere demonstrerede ændringer i GLUT1 i muskel ved diabetes (dyremodel) og træning, er lokaliseret til perineuriet af intramuskulære nerver pågår (i samarbejde med J. Vinten).

Anden virksomhed:

International Diabetes Foundation, Washington, USA. Symposium on Exercise and Insulin action, Vermont, USA. European Association for the Study of Diabetes, Dublin. Symposium on Insulin Resistance and Metabolism, Leiden NL og DES-årsmøde, Ålborg. Chairman ved Diabetesforeningens årsmøde, Nyborg Strand. Referent for »Diabetologia«.

Thorkil Ploug:

I fortsættelse af tidligere års studier er der blevet arbejdet med at belyse, hvorledes skeletmuskulaturens insulin- og kontraktionsstimulerede glukosetransport reguleres. I efterårssemesteret har forskningsarbejdet været henlagt til National Institutes of Health, USA.

Per Sejrsen:

Undersøgelser over diffusion og blodgennemstrømning

Undersøgelser over nogle indikatorstoffers fri diffusion i vand og i muskeltvæv (Per Sejrsen).

Subcutan gennemblødning på crus under transcutan nervestimulation er blevet målt i samarbejde med Hans Lund, Steffen Kipper, Susanne Nybo Jensen og Lennart Friis-Hansen (Per Sejrsen).

Måling af gennemblødningen i tynd- og tyktarm på grise med ¹³³Xenon, udført i samarbejde med Poul Erik Mortensen og Jesper Olsen (Per Sejrsen).

Måling af gennemblødning i huden i shuntkarområder ved hjælp af den varmeafgivelse, der er nødvendig for at fastholde en given temperatur, udført i samarbejde med Mette Midttun.

Anden virksomhed:

Postgraduat undervisning: Isotopkursus: Tracerkinetik. A-lægekursus for dermatologer: Hudens Fysiologi. Opposition ved disputats: Merete Engelhardt, »Clinical and physiological studies of Raynaud's phenomenon«.

Bestyrelsesarbejde:

Medlem af bestyrelsen for isotopkursus for læger.

Gorm Wagner:

Genital-fysiologiske undersøgelser specielt af den glat-

te 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.

Jørgen Vinten:

Insulinstimulation af glucosetransport

I samarbejde med andre forskere er de mekanismer, som styrer glucoseoptagelsen i forskellige væv, udforsket. Det er ved dette arbejde lykkedes at fastslå, at glucosetransportørmolekyler af typen GLUT1, som genfindes i et homogenat af skeletmuskulatur, hovedsageligt stammer fra intramuskulære, peri-neurale nerveskeder, og således kan formodes at mediere glucoseoptagelsen i disse, og at kun en mindre del af musklens GLUT1 er lokaliseret til de egentlige muskelceller. Endvidere er arbejdet med at karakterisere den isolerede insulinreceptor fortsat, og endelig er lokalisationen af Na/K-ATPase, Insulinreceptor og andre membranproteiner i fedtcelleplasmamembranen undersøgt.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 4.

Institutbestyrer, afdelingsleder: Gorm Wagner.

Lektorer: P. Sejrsen, J. Vinten, G. Wagner.

Kandidatstipendiat: Flemming Dela.

Stipendiater: T. Ploug, Aase Handberg, Wei Min-Qiang.

TAP: Antal årsværk: 6,15.

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

Publikationer:

Christiansen, K., Tranum-Jensen, J., Carlsen, J., Vinten, J.: A model for the quaternary structure of human placenta insulin receptor deduced from electron microscopy. Proceedings of the National Academy of Science 1988, s. 249-252, USA 1991.

Christiansen, Kirsten, Tranum-Jensen, Jørgen, Carlsen, Jens, Vinten, Jørgen: A model for the quaternary structure of human placental insulin receptor deduced from electron microscopy. Proc.Natl. Acad.Sci. USA Vol.88, s. 249-252, USA 1991.

Dela, Flemming, Mikines, Kári J., v.Linstow, Michael, Galbo, Henrik: Effect of training on response to a glucose load adjusted for daily carbohydrate intake. Am.J.Physiol. 260, s. 14-20, 1991.

-, Mikines, Kári J., v. Linstow, Michael, Galbo, Henrik: Glucoregulatory hormones and glucose concentrations during everyday life in trained and untrained men. J.Clin.Endocrinol.Metab. 73, s. 982-989, 1991.

- , Mikines, Kári J., v. Linstow, Michael, Galbo, Henrik: Does training spare insulin secretion and diminish glucose levels in real life? *Diabetes Care*, 1991.
- , Mikines, Kári J., v. Linstow, Michael, Galbo, Henrik: Heart rate and catecholamines during ordinary living conditions in trained and untrained man. *J. Appl. Physiol.* (submitted), 1991.
- , Mikines, Kári J., v. Linstow, Michael, Sonne, Bente, Galbo, Henrik: Insulin stimulated glucose uptake in human skeletal muscle after 10 weeks of one-legged endurance training. *Institutpublikation* 1991.
- , Mikines, Kári J., v. Linstow, Michael, Galbo, Henrik: Glucose tolerance and daily carbohydrate intake in trained men. *Intl. J. Sports Nutr.* Submitted, 1991.
- , Mikines, Kári J., von Linstow, Michael, Sonne, Bente, Galbo, Henrik: Insulin stimulated glucose uptake in human skeletal muscle after 10 weeks of one-legged endurance training. (8th Intl. Biochemistry of Exercise Conference). *Institutpublikation* 1991.
- , Mikines, Kári J., Kjær, Michael: Mødereferat: 8th International Biochemistry of Exercise Conference. *Ugeskrif Læger* December, 1991.
- Galbo, Henrik, v. Linstow, Michael, Dela, Flemming, Kjær, Michael, Mikines, Kári J.: *Diabetes and Exercise*. Basel, New York 1991.
- Gerstenberg, THomas, Levin, Roy J., Wagner, Gorm: Erection and ejaculation in man. Assessment of the electromyographic activity of the bulbocavernosus and ischiocavernosus muscles. *Br. J. Urol.* vol.65, s. 395-402, London, UK 1990.
- Giraldi, Anna Maria, Enevoldsen, Ann Sofi, Wagner, Gorm: Oxytocin and the initiation of parturition. *Dan. Med. Bull.* vol.37, s. 377-83, København 1990.
- Handberg, Aa., Kayser, Lars, Høyer, Poul Erik, Vinten, Jørgen: Localization of glucose transporters GLUT1 and GLUT4 in rat skeletal muscles. *Diabetologia* 34, s. A12, Tyskland 1991.
- Hastrup Svendsen, J., Sheikh, Søren P., Jørgensen, Jørgen, Mikkelsen, Jens D., Paaske, W.P., Sejrsen, P., Haunsø, S.: Effects of neuropeptide Y on regulation of blood flow rate in canine myocardium. *The American Journal of Physiology (Heart Circ Physiol 28) The Am Phys. Society* 259, s. H1709-17, Baltimore 1990.
- Haunsø, S., Sejrsen, P., Svendsen, J.H.: Transport of beta-blockers and calcium antagonists by diffusion in cat myocardium. *J. Cardiovascular Pharmacology* 17, s. 357-364, 1991.
- , Sejrsen, Per, Hastrup Svendsen, Jesper: Transport of Beta-Blockers and Calcium Antagonists by Diffusion in Cat Myocardium. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* vol.17, no.3, s. 357-64, Raven Press, Ltd., New York 1991.
- Kjær, M., Secher, N.H., Fernandes, A., Thomas, S., Galbo, H., Mitchell, J.H.: The influence of sensory, nervous blockade on cardiovascular and ventilatory responses in exercising man. i: *Int. Perspectives in Exercise Physiology*, K. Nazar (ed.), s. 47-50, USA 1990.
- , Hollenbeck, C.B., Hewitt, B.F., Galbo, H., Haskell, W., Reaven, G.M.: Glucoregulation and hormonal responses to maximal exercise in non-insulin dependent diabetes. *J. Appl. Physiol.* 68, s. 2067-74, USA 1990.
- , Secher, N.H., Bach, F.W., Sheikh, S., Galbo, H.: Hormonal and metabolic responses to dynamic exercise in man: effect of sensory nervous blockade. *Am. J. Physiol.* 257, s. E95-E101, USA 1989.
- , Secher, N.H., Galbo, H.: Regulation of hormonal changes and glucose turnover in man during exercise: Evidence for role of motorcenter activity. i: *Int. Perspectives in Exercise Physiology*, K. Nazar (ed.), s. 175-8, USA 1990.
- Mikines, Kári J., Dela, Flemming, Richter, Erik A., Tronier, Bente, Galbo, Henrik: Decreased insulin action and increased insulin secretion after 7 days bed rest. (8th Intl. Biochemistry of Exercise Conference). *Institutpublikation* 1991.
- Paaske, W., Sejrsen, P.: In vivo Measurements of apparent (restricted) diffusion coefficient. 1991 European Simulation Multiconference. June 17-19, Copenhagen, Denmark. *Institutpublikation* 1991, s. 741-743.
- , Sejrsen, P.: Simulation of interstitial and transcapillary diffusion and filtration. 1991 European Simulation Multiconference. June 17-19, Copenhagen, Denmark. *Institutpublikation* 1991, s. 744-748.
- Svendsen, Jesper, Hastrup, Sheik, S.P., Jørgensen, J., Mikkelsen, J.D., Paaske, W. P., Sejrsen, P., Haunsø, S.: Effects of neuropeptide Y on regulation of blood flow rate in canine myocardium. *Am. J. Physiol.* 259 (Heart Circ. Physiol. 28), s. 1709-1717, The American Physiological Society 1990.
- , Paaske, W.P., Haunsø, S., Sejrsen, P.: Measurement of capillary permeability in canine heart determined by the tissue enjection, residue detection method. In: *Papers dedicated to Per Sejrsen on his 60th birthday.* *Acta Physiol.Scand.* 143, suppl.603, s. 133-140, 1991.
- v. Linstow, Michael, Dela, Flemming, Mikines, Kári J., Gall, Marianne, Galbo, Henrik: No effect of training on plasma lipid levels in type 2 (NIDDM) diabetics. *Diabetologia*, 1991.
- , Dela, Flemming, Mikines, Kári J., Gall, Marianne, Galbo, Henrik: The effect of training on

β -cell secretion after standard meal in type 2 diabetics. (8th Intl. Biochemistry of Exercise Conference). Institutpublikation 1991.

Wagner, Gorm, Gerstenberg, Thomas, Levin, Roy J.: Electrical activity of corpus cavernosum during flaccidity and erection of the human penis: A new diagnostic method? J. Urol. vol.142, s. 723-5, USA 1989.

-: Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP) et érection. Contraception – fertilité – sexualité vol.17 (11), s. 1049-54, Paris, Frankrig 1989.

kanske, europæiske og japanske internationale tidsskrifter.

Rejser og gæsteforelæsninger:

I sommerperioden har jeg deltaget i International Union of Physiological Sciences (IUPS) mødet i Prag, samt i Oxford Konferencen i Japan. Har arbejdet på National Institute of Industrial Health i Kawasaki. I efterårsferien har jeg arbejdet på Dept. of Neurophysiology, Polish Academy of Sciences, Warszawa. Har holdt 10 foredrag, seminarer og gæsteforelæsninger.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 1.

Afdelingsleder: Dr.med. P.-E. Paulev.

En række gæsteforskere har deltaget i årets forskning. Navnene er for størstedelen anført under publikationer samt under forskningsvirksomhed.

Publikationer:

Holm, B., Paulev, P.-E., Honda, Y.: Changes in the relation between stroke volume and heart rate with age in man. International Union of Physiol. Sciences (IUPS) Meeting in Prague. Proc. June 30 – July 5. Institutpublikation 1991, 150 s.

-, Paulev, P.-E., Honda, Y., Masuda, A., Sakakibara, Y., Ahn, B., Kobayashi, T., Ohdaira, T., Chen, K., Tanaka, Y.: Breath holding and face cooling as a model system for studying age-dependent cardiovascular patterns. Proc. of the 1991 Oxford Conf.: 5th Meet. on Control of Breath. & its Modell. Perspect., Sep.17-19. Institutpublikation 1991, 125 s.

Paulev, P.-E., Mussell, M.J., Miyamoto, Y., Niizeki, Kyuichi: Simulation of the humoral aspects of the ventilatory reactions to exercise by carbon dioxide inhalation. Proc. of the 1991 Oxford Conf.: 5th Meet. On Contr. Of Breath. & Its Modell. Perspec. Sep. 17-19. Institutpublikation 1991, 31 s.

-, Pokorski, M., Masuda, A., Sakakibara, Y., Honda, Y.: Cardiorespiratory reactions to static, isometric exercise in man. Jpn.J.Physiol. 41, s. 785-795, Tokyo, Japan 1991.

Pokorski, M., Paulev, P.-E., Honda, Y.: Heart rate responses to hypoxia and hypercapnia in normal men. International Union of Physiol. Sciences (IUPS) Meeting in Prague. Proc. June 30-July 5. Institutpublikation 1991, 91 s.

Szereda-Przestaszewska, M., Paulev, P.-E., Glogowska, M., Pokorski, M.: Endogenous benzodiazepine system and control of respiration. International Union of Physiol. Sciences (IUPS) Meeting in Prague. Proc. June 30 – July 5. Institutpublikation 1991, 98 s.

Poul-Erik Paulev

Medicinsk-fysiologisk Institut B, kybernetik

Forskningsvirksomhed:

I samarbejde med forskere i Japan, Polen og Sverige har jeg søgt at karakterisere kontrolsystemer for menneskets vejrtrækning og kredsløbsfunktion. Vi har fortsat arbejdet med kuldioxid stimulation af åndedrættet. De opnåede resultater har givet mulighed for at analysere respirationscentrets strategi. Den mest sandsynlige mulighed er, at vi mennesker tilpasser vejrtrækningskapaciteten nøjagtigt til den strøm af kulsyre der transporteres mod lungerne i det venøse blod. Dette gøres med en bekvem ligegyldighed overfor stigende kulsyretenion, så længe denne blot forbliver i det normale område. Kulsyrestrømmen til alveolerne (målt i l/min) synes at være et universelt stimulus.

Af nye projekter kan anføres:

1. Den mekanisme som kæder vejrtrækningskapaciteten til kuldioxid-strømmen, der afleveres til lungerne under muskelaktivitet er stadig uafklaret. Sensorerne er højt sandsynligt lokaliseret i den arterielle del af kredsløbet, men vi forventer at kunne karakterisere kontrolsystemet yderligere i et samarbejde med amerikanske kolleger på UCLA (K. Wasserman).

2. I samarbejde med de polske kolleger er lavet forskning med strubens (larynx) receptormekanismer (M. Pokorski, K. Budzenska, M. Szereda-Przestaszewska). Vi har stimuleret den isolerede larynx med en række substanser, og har karakteriseret en naturlig beskyttelsesreflex, som hæmmer vejrtrækningen via larynxnerven. Der forestår flere års forskning før de mange receptorer, transmittersubstanser og molekyllære mekanismer er endeligt klarlagt.

Redaktionel virksomhed:

I løbet af året har jeg fungeret som referent for ameri-

Medicinsk-fysiologisk Institut C

Historie:

Instituttet blev oprettet den 1. september 1967 med lokaler i Rådmandsgade komplekset. I september 1976 overflyttedes instituttet herfra til Panum Institut, bygning 12, etage 2 og 3. Pr. 1/1 1991 blev instituttets mekaniske værksted nedlagt, og fra oktober s.å. er en mindre del af instituttets aktivitet indtil videre henlagt til bygning 6, etage 5.

Forskningsvirksomhed:

Det dominerende forskningsområde ved instituttet er fysiologisk regulering på cellulært, organ- og organismeniveau udøvet af signalstoffer af peptidkarakter. Der arbejdes endvidere med stofskiftets fysiologi og patofysiologi samt med dykkermedicinske problemer. Aktiviteterne i de enkelte laboratorier kan beskrives således:

1. Hormonal regulering af væskebalance og kredsløb

Arbejdet med klarlægning af peptidhormoners rolle i regulering af vand- og saltstofskiftet er fortsat. Hovedlinien har været en nærmere beskrivelse af mekanismen ved den i Københavns Universitets Årbog 1990 beskrevne cerebrale natriurese. Det er i årets løb vist, urodilatin er inddraget, men også at renin angiotensin aldosteron systemet ikke deltager i måleligt omfang i merudskillelsen af salt udløst af cerebral hypernatriæmi (C. Emmeluth, P. Bie).

Frigørelsen og metabolismen af pressorstoffet endothelin-1 er blevet undersøgt nærmere. Resultaterne peger på, at endothelin-1 kan medvirke til det pressorrespons, som kan ses efter indgift af vasopressin, og således indgå i en mere sammensat regulation af det arterielle blodtryk (C. Emmeluth, P. Bie).

Undersøgelse af samvirkning af vasopressin og oxytocin på saltudskillelsen er afsluttet til publikation (S. Andersen, P. Bie) og virkningen af urodilatin på nyrerne beskrevet (M. Bestle, P. Bie). Året har endvidere været præget af metodeudvikling og flytning til bygning 6, etage 5.

P. Bie er institutbestyrer. Han er medarrangør af det postgraduate kursus 'Modellsimulation 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 hormo-

ner. Når de frigives fra nerve-ender i forbindelse med målorganet optræder de som neurotransmittorer, og frigives de fra naboceller kaldes de parakrine transmittorer. I dette laboratorium arbejder vi med repræsentanter for alle tre grupper. Formålet er at belyse omfanget af peptidernes betydning for styringen af organfunktioner, 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 Institut.

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. H. er formand for bestyrelsen, Weimanns legat, formand for centerbestyrelsen, Det bioteknologiske Center for Signalpeptider og er censor i fysiologi ved Odense Universitet.

3a. Energibalancens regulation

I samarbejde med bl.a. A. Astrup, J. Bülow og L. Simonsen er bl.a. undersøgt catecholamin- og fødeinducerede stofskiftetigninger m.h.p. udløsningsmekanisme, organlokalisation og mulig farmakologisk stimulation, resp. blokering med tanke på klinisk intervention. I relation hertil deltager J. Madsen i undersøgelser af patienter med adipositas og diabetes samt vægttabende cancerpatienter.

3b. Dykkermedicin

Der er arbejdet 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. Mærskolie & Gas A/S og Storebæltsskorsortiet; The Diving Medical Advisory Committee. J. Madsen er censor i fysiologi ved Københavns Tandlægehøjskole.

4. Regulation af genexpression (enzymatisk færdiggørelse) for regulatoriske peptider (især neuropeptider)

Gruppen indgår i Det bioteknologiske Center for Signalpeptidforskning. Vi søger at finde forklaringer på, at expression af gener for amiderede biologisk aktive peptider sker vidt forskelligt i forskellige vævstyper. Det såkaldte amideringsenzymkompleks er limiterende. Vi har i det forløbne år påvist, at pancreas øvæv hos rotter har usædvanligt høje koncentrationer af den enzymatiske kofaktor ascorbinsyre i visse faser af nyfødtperioden, korreleret til ekspresjonen af visse hormoner, at selve kofaktorens transport over plasmamembranen er hormonalt påvirkelig, og at amideringsenzymet findes i sekretkorn i pancreasøvev i en form, der aktiveres af de samme faktorer som i andet væv. Yderligere har vi studeret en række faktorer af betydning for amideringsenzymets aktivitet i dyrket pancreasøvev.

Vi har fortsat samarbejdet med Zentrum für Molekulare Neurobiologie, Hamburgs Universitet og med Dept. of Neurosciences, Mt. Sinai University, New York, om etablering af en helt ny opfattelse vedrørende eksistens af axonal transport af henholdsvis mRNA for vasopressin og visse små RNA molekyler.

N. A. Thorn er medlem af styret for Intl. Union for Physiological Sciences, formand for Den danske National Komité for Fysiologi og har været medlem af bedømmelsesudvalget til et professorat i obstetrik/gynækologi og en disputats. An Zhou har taget Ph.D. graden (N. A. Thorn, A. Zhou, H. M. Hu).

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 celleds 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 undersø-

gelser 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 holddepunkter for, at den energikrævende Ca^{2+} transport kan inddeles i mindst to Ca^{2+} -optagelsessystemer. 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)

6. Myometriets receptorer for oxytocin og vasopressin

I det forløbne år har fortsatte undersøgelser over myometrireceptorerne for peptider vist, at endskønt oxytocins kontraktile effekt på den isolerede rotteuterus langt overstiger vasopressins effekt, så binder de to peptider sig til receptorerne med stort set identisk affinitet. Ved dynamiske målinger af second messenger systemet i cellerne (inositolfosfater) virker oxytocin betydeligt kraftigere aktiverende end vasopressin.

Andre undersøgelser på rottemyometrium har vist at oxytocins binding til specifikke receptorer er delvist irreversibel, og at denne type binding synes at afhænge af dyrenes østrogen-progesteron balance.

I en forsøgsserie undersøges mulighederne for at isolere oxytocins receptorer gennem irreversibelt bindende, radiojoderede oxytocin analoger efterfulgt af solubilisering af receptor-ligand komplekset. Efter gelelektroforese og autoradiografi kan proteinerne visualiseres. (Hans Vilhardt, Anders Atke).

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

7.1 Histaminerg regulation af hypofyse- og hypothalamushormon sekretionen. a) Betydningen af centrale histamin receptorer: Aktivering af præsynaptiske histamin (HA) H_3 -autoreceptorer har dæmpende indflydelse på stress-induceret frigørelse af ACTH, β -endorfin (β -END) og α -melanocyt stimulerende hormon (α -MSH). Hypoglykæmi-induceret ACTH og β -END frigørelse involverer H_1 -receptorer (U. Knigge, A. Kjær, P. Søb Jensen, J. Warberg). b) Lokalisation af histamins virkingssted: Selektive neuronoverskæringer i hypothalamus medfører kraftig hæmning af ACTH, β -END og prolaktin (PRL) responset på stress (P. Søb Jensen, M. Møller, U. Knigge, J. Warberg). c) Betydningen af hypothalamiske neuropeptider og neurotransmittere: Specifik aktivering af H_1 - eller H_2 -receptorer frigør corticotropin releasing hormon (CRH) – men ikke oxytocin (OT) – til hypofysens portalblod (A. Kjær, P. Plotsky (USA), U. Knigge, J. Warberg).

7.2 Serotoninerregulation af hypofyse- og hypothalamushormon sekretionen. Serotonin 5-HT₁-, 5-HT₂ og 5-HT₃ receptorer er involveret i serotonin (5-HT) – og stress-induceret frigørelse af PRL. Forsøg til belysning af 5-HT's betydning af ACTH sekretionen er påbegyndt (H. Jørgensen, U. Knigge, J. Warberg).

7.3 Betydningen af neurohypofysære peptider. a) Involveret vasopressinreceptor. Vasopressin (AVP) spiller – via aktivering af såvel V₁- som V₂-receptorer – en permissiv rolle for PRL og ACTH frigørelsen. Oxytocin synes uden betydning (A. Kjær, U. Knigge, J. Warberg). b) Betydningen af genetisk AVP defekt. Dizygot Brattleboro rotter, som mangler AVP-genet, har nedsat ACTH og β -END respons på stress og HA (A. Kjær, U. Knigge, J. Warberg).

7.4 Hormonfrigørelsen under reversibel hypovolæmisk shock hos mennesker. Ved optræden af præsynkopale symptomer under vipning til 50° ses en kraftig stigning i plasmakoncentrationen af ACTH, β -endorfin, cortisol, PRL og katekolaminer. Histaminerge mekanismer er involveret i aktiveringen af det sympatoadrenerge system, men ikke af hypofyse-binyre akse (S. Matzen, N.H. Secher, U. Knigge, J. Warberg).

7.5 Endokrine reaktioner hos mennesket under orthostatisk stress. Afsluttet 12-timers vandimmersionsforsøg på mennesker og påbegyndt forsøg med gradvis nedsænkning i vand. Data analyse endnu ikke færdig (P. Norsk, J. Warberg).

Faglige og kollegiale tillidshverv:

Bestyrelsesmedlem af Dansk endokrinologisk Selskab og Lektorforeningen (kasserer), lærerformand for fysiologifaget. Censor i fysiologi ved Aarhus Universitet.

Gæsteforskere:

Prof. T. Barth (Tjeckoslovakiske Videnskaberne Akademi); lektor H. M. Hu (Shanghai), A. Zhou, Ph.D. (Beijing); dr.med. U. Knigge samt lægerne H. Jørgensen og S. Matzen.

Udgivervirksomhed m.m.:

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

Rejser og inviterede foredrag:

P. Bie har holdt foredrag efter indbydelse fra Latvian Academy of Sciences, Riga, Letland, fra American Physiological Society, San Antonio, Texas, og fra I

Physiologisches Institut, Universität Heidelberg, Tyskland. J. J. Holst har holdt gæsteforelæsninger: University of Michigan, Ann Arbor; Technisches Universität München; Universität Ulm, Tyskland. Inviterede foredrag ved internationale møder: Kuopio, Finland; Lund, Sverige; St. Wolfgang, Østrig; Münster, Tyskland. J. Madsen har deltaget i 17th annual meeting of the European Undersea Biomed. Soc., Heraklion, DMAC og EDTC møder i Stavanger og Santander samt et kursus om cardiologiske aspekter af dykkemedicin, Plymouth. N. A. Thorn har været på kort ophold ved Mt. Sinai University, New York (forskningssamarbejde). J. Warberg har deltaget i 73rd Annual Meeting of the Endocrine Society, Washington DC, USA. og 5th meeting of the European Neuroendocrine Association, Budapest, Ungarn.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 13.

Professor: N. A. Thorn.

Forskningsprofessor: J. J. Holst.

Docenter: P. Bie, H. Vilhardt.

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

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

9 scholarstipendiater.

TAP: Antal årsværk: 10.

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

Ph.D.afhandling:

An Zhou: Ascorbic acid and the peptide α -amidating enzyme system in rat endocrine pancreas and their secretion

Speciale:

Mathiasen, Dorthe: Biokemiske aspekter af calcium-signalering.

Publikationer:

Astrup, Arne, Toubro, Søren, Cannon, Stephen, Hein, Pia, Madsen, Joop: Thermogenic synergism between ephedrine and caffeine in healthy volunteers: A double-blind, placebo-controlled study. Metabolism Vol 40, s. 323-329, USA 1991.

–, Toubro, Søren, Cannon, Stephen, Hein, Pia, Madsen, Joop: Thermogenic, metabolic and cardiovascular effects of a sympathomimetic agent, ephedrine. A doubleblind placebo- controlled study. Current Therapeutic Research vol.48, no.6, s. 1087-1100, USA 1990.

- Atke, Anders, Vilhardt, Hans: Characterization of endothelin receptors of rat myometrial plasma membranes. *Journal of Receptor Research* 11, s. 283-292, New York, USA 1991.
- , Vilhardt, Hans: Characterization of the rat myometrial response to endothelin and sarafotoxin. *Pharmacology (Life Science Advances)* 9, s. 291-296, 1990.
- Bersani, M., Johnsen, A.H., Højrup, P., Dunning, B.E., Holst, Jens Juul, Andreassen, J.J.: Human galanin: primary structure and identification of two molecular forms. *FEBS Letters* 283, s. 189-194, 1991.
- , Johnsen, A.H., Holst, Jens Juul: Oxidation/reduction explains heterogeneity of pancreatic somatostatin. *FEBS Letter* 279, no.2, s. 237-239, 1991.
- Bjørnskov-Bartholdy, L., Bersani, M., Holst, Jens Juul: Identification, characterization and release of GRP gene-associated peptides from the normal porcine and human gastro-intestinal tract. *Regulatory Peptides* 34, s. 197-209, 1991.
- Busch Sørensen, M., Sjøstrand, H., Holst, Jens Juul, Sengeløv, H., Tiefenthal Thrane, M., Lyngsøe, J.: Influence of short term verapamil treatment on glucose metabolism in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 41, s. 401-404, 1991.
- Christiansen, J., Lorentzen, M., Holst, Jens Juul: Influence of peptides on anorectal function. *Annals of Medicine* 22, s. 413-418, 1991.
- Ehrhart-Bornstein, M., Bornstein, S.R., Holst, J.J.: Vasoactive intestinal peptide in the porcine adrenal gland. *Neuroendocrinology* 54, s. 623-628, 1991.
- , Treiman, Marek, Hansen, Gert H., Schousboe, Arne, Thorn, Niels A., Frandsen, Åse: Parallel expression of synaptophysin and evoked neurotransmitter release during development of cultured neurons. *Int.J.Devl. Neuroscience* 9, s. 463-471, UK 1991.
- , Treiman, Marek: Parallel Expression of Synaptophysin and Evoked Neurotransmitter Release during Development of Cultured Neurons. *Int. J. Devl. Neuroscience* Vol. 9, No. 5, s. 463-71, Pergamon Press 1991.
- Fabrin, B., Højgaard, L., Johansen, A., Olesen, H. P., Madsen, Joop, Mouridsen, HT: Electrical potential difference across the stomach wall and gastric morphology in anaesthetized pigs after intravenous administration of cytotoxic drugs. *Acta Ontologica* Vol 30, s. 803-806, Stockholm 1991.
- Harling, H., Gregersen, H., Rasmussen, Torben Norre, Holst, Jens Juul, Poulsen, Steen Seier: Galanin: Distribution and Effect on Contractile Activity and Release of Vasoactive Intestinal Polypeptide from the Isolated Perfused Porcine Ileum. *Digestion* 47, s. 191-199, Basel 1990.
- Holst, Jens Juul, Ørskov, Cathrine, Bersani, Maurizio: 7 Heterogeneity of Islet Hormones. i: The Endocrine Pancreas, Ellis Samols (ed), s. 125-152, New York 1991.
- , Chap.10. Degradation of glucagons. i: Degradation of Bioactive Substances: Physiology and Pathophysiology, Jens H. Henriksen (ed), s. 167-180, Boca Raton, Florida 1991.
- , 10.Differences in the control of somatostatin release from antrum and fundus. i: The Stomach as an Endocrine Organ, Proceedings of the 15th Eric K. Fernström Symposium, s. 139-149, Amsterdam 1991.
- , Bersani, M.: Assays for Peptide Products of Somatostatin Gene Expression. *Methods in Neurosciences* 5, s. 3-22, 1991.
- , Role of classical and peptidergic neurotransmitters in insulin secretion. i: Nutrient Regulation of Insulin Secretion, Biochemical Society. Peter R. Flatt (ed), 1991.
- Holst, J.J., Ehrhart-Bornstein, M., Messell, T.: Release of galanin from isolated, perfused porcine adrenal glands. Role of the splanchnic nerves. *Amer.J. Physiology* 261, s. E31-E40, 1991.
- Hyldegaard, Ole, Madsen, Joop: Effect of heliox breathing on air bubbles in aqueous tissues after decompression. *Proceedings XVIIth annual meeting on diving and hyperbaric medicine* 87, s. 75-80, Heraklion, Greece 1991.
- , Møller, Morten, Madsen, Joop: Effect of He-O₂ and N₂O-O₂ breathing on injected bubbles in spinal white matter. *Undersea Biomedical Research* Vol 18, s. 361-372, USA 1991.
- Kjær, A., Knigge, U., Warberg, J.: Mediation of the stress-induced prolactin release by hypothalamic histaminergic neurons and the possible involvement of vasopressin in this response. *Endocrinology* 128, s. 103-110, USA 1991.
- Knigge, U., Warberg, J.: Neuroendocrine functions of histamine. i: New perspectives in Histamine Research, Timmerman, H. & van der Goot, H., s. 29-53, Basel 1991.
- , Matzen, S., Hannibal, T., Jørgensen, HS, Warberg, J.: Involvement of histamine in the mediation of the stress-induced release of alfa-melanocyte-stimulating hormone in male rats. *Neuroendocrinology* 54, s. 646-652, 1991.
- , Warberg, J.: The role of histamine in the neuroendocrine regulation of pituitary hormone secretion. *Acta Endocrinol* 124, s. 609-619, København 1991.
- Kofod, H., Thams, P., Holst, Jens Juul: Differential effects of secretin-fragments imply a dual mechanism of action for secretin. *Int.J. Peptide Protein Research* 37, s. 134-139, 1991.
- Kofod, Hans, Thams, Peter, Holst, Jens Juul: Differential Effects of Secretin-fragments imply a dual Mechanism of Action for Secretin. *Int.J. Peptide Protein Res.* 37, s. 134-139, København 1991.

- Mathiasen, D., Røssum, L. M., Treiman, M.: Isolation of a Fraction of Endoplasmic Reticulum (er) from Bovine Adrenal Medulla, Highly Enriched in a Thapsigargin Sensitive 44-Calcium Uptake Activity. Soc. Neurosci. Abstr. Vol. 17 (2), s. 350, Washington, D.C. (Soc. Forneurosci.) 1991.
- Matzen, S., Schifter, S., Radvansky, J., Knigge, U., Warberg, J., Secher, NH: Calcitonin gene-related peptide and plasma catecholamines during head-up tilt induced hypovolemic shock in man. Acta Physiol Scand 142, s. 313-318, 1991.
- , Nielsen, J., Christensen, J., Schütten, HJ, Knigge, U., Warberg, J.: Atrial natriuretic peptide concentrations in umbilical cord plasma from pre-eclamptic women. Clinical Physiology 11, s. 119-126, 1991.
- Messell, T., Dunning, B.E., Sheikh, S., Holst, Jens Juul: Neuropeptide Y (NPY) and vasoactive intestinal polypeptide (VIP), but not galanin, are autonomic cotransmitters in the porcine pancreas. Int.-J.Pancreatol. 10, s. 133-141, 1991.
- Miholic, J., Ørskov, Catherine, Holst, Jens Juul, Kotzerke, J., Meyer, H.J.: Emptying of the Gastric Substitute, Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1), and Reactive hypoglycemia after Total Gastrectomy. Digestive Diseases and Sciences 36, no.10, s. 1361-1370, 1991.
- , Ørskov, C., Holst, Jens Juul, Meyer, H.-J., Pichlmayr, R.: Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), Entleerung des Magensatzes und das Dumpingsyndrom nach Gastrektomie. Langerbecks Archiv für Chirurgie (108. Kongress der Deutsch.Gesellsch.Chirurgie Suppl.1991, s. 430-432, 1991.
- Mikkelsen, J.D., Bersani, M., Holst, Jens Juul, Larsen, P.J.: Nerve fibers in the rat posterior pituitary lobe contain prosomatostatin (1-64). Neuroendocrinology 54, s. 469-476, Basel 1991.
- Petersen, IJ, Friberg, L., Jensen, J., Bülow, J., Hansen, M., Madsen, Joop: Clearance of xenon-133 from bone marrow in patients with small-cell lung cancer. Scand J Clin Lab Invest Vol 51, s. 559-563, Oxford, UK 1991.
- Schjoldager, Birgit, Schmidt, P., Holst, Jens Juul: Gastrin-releasing peptide is a transmitter mediating porcine gallbladder contraction. Am.J.Physiol. 260, s. G577-G585, 1991.
- Schmidt, P., Poulsen, S.S., Rasmussen, T.N., Bersani, M., Holst, Jens Juul: Substance P and Neurokinin A are Codistributed and Colocalized in the Porcine Gastrointestinal Tract. Peptides 12, s. 963-973, 1991.
- Scopsi, L., di Palma, S., Ferrari, C., Holst, Jens Juul, Rehfeld, J.F.: C-cell hyperplasia accompanying thyroid diseases other than medullary carcinoma: an immunocytochemical study by means of antibodies to calcitonin and somatostatin. Modern Pathology Vol 4, no.3, s. 297-304, 1991.
- Thorn, Niels Anker, Nielsen, Flemming, Jeppesen, C.K.: Characteristics of ascorbic acid uptake by isolated ox neurohypophyseal nerve terminals and the influence of glucocorticoid and tri-iodothyronine on uptake. Acta Physiologica Scandinavica 141, s. 97-106, Oxford 1991.
- Vilhardt, Hans, Barth, Tomislav: Structure-activity relationships of vasopressin analogues on release of Factor VIII in dogs. Journal of Receptor Research 11, s. 233-237, New York 1991.
- , Barth, Tomislav: The release of Factor VIII and tissue plasminogen activator can not be blocked by specific antagonists to vasopressin. Journal of Receptor Research 11, s. 239-245, New York, USA 1991.
- Warberg, J.: Human Fysiologi – en grundbog. 2. udgave. København 1991, s. 1-432.
- Zhou, An, Thorn, Niels Anker: High ascorbic acid content in the rat endocrine pancreas. Diabetologia Vol 34, s. 839-842, Berlin, Heidelberg 1991.
- , Nielsen, Jens H., Farver, Ole, Thorn, Niels A.: Transport of ascorbic acid and dehydroascorbic acid by pancreatic islet cells from neonatal rats. Biochemical Journal vol.274, s. 739-44, Great Britain 1991.

P. Bie

Neurofysiologisk Institut

Forskningsvirksomhed:

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

1. Undersøgelser af vekselvirkningen mellem nerverne og skeletmuskulaturen (H. Schmalbruch).

1.1 Histologiske, histokemiske, immunhistokemiske og elektronmikroskopiske undersøgelser af nerve- og muskelbiopsier fra patienter med neuromuskulære sygdomme.

1.2 Morfologiske og fysiologiske undersøgelser af langtidsenerverede rottemusklér og af effekten af kronisk elektrisk stimulation. Muskelfibrenes evne til at regenerere uden innervation (i samarbejde med Dr. D. Lewis, Department of Physiology, University of Bristol).

1.3 Beskrivelse og udredning af en nyopdaget mutantmus med spinal muskeltrofi (pmm/pmm). Gendefekten er blevet lokaliseret til kromosom 8 (i samarbejde med Dr. J. L. Guenet, Institut Pasteur, Paris).

1.4 Morfologiske og fysiologiske undersøgelser af nervegeneration hos katte (i samarbejde med overlæge dr.med. Chr. Krarup og klinisk assistent, læge Kåre Fugleholm, Rigshospitalet).

1.5 Immuncytokemisk påvisning af desmin, vimentin, dystrophin og N-CAM i rotternes muskelfibre under udvikling og under regeneration (i samarbejde med Dr. A. Bornemann, Universitat Mainz, Tyskland).

2. Nerveceller og nervenetvark, med sarligt henblik pa det motoriske system

Arbejdsgruppens overordnede mal er: a) At belyse hvorledes komplekse membranegenskaber og transmitterfunktioner bidrager til signalbehandling i nerveceller, b) at afdække disse mekanismers betydning i rygmarvens motoriske nervenetvark og, med det basale gangmønster som eksempel, at demonstrere, hvorledes komplekse mekanismer i nerveceller og nervenetvark konkret bidrager til motorisk funktion. Metodologisk spander projektet fra enkeltcelle undersøgelser i isolerede in vitro preparater og bedøvede forsøgsdyr til funktionelle undersøgelser pa forsøgsdyr og mennesker (J. Hounsgaard, H. Hultborn, H. Jahnsen, O. Kiehn, J. Midtgaard, A. Mosfeldt Laursen, J. Reklings).

2.1 Signalbehandling i nerveceller og nervenetvark

2.1.1 Cerebellar elektrofysiologi: Analysen af synaptisk integration i forskellige typer af neuroner fortsetter. Et projekt vedrørende granula celler er startet (J. Midtgaard).

2.1.2 Cephalopod elektrofysiologi: Med henblik pa at karakterisere synaptisk transmission i et kredsløb med veldefinerede »input-output« relationer er et »slice« preparat af *Allotheutis* og *Sepia* spp. CNS blevet udviklet (J. Midtgaard, R. Williamson).

2.1.3 Synaptisk integration i motoneuroner: De fleste synapser dannes mellem axoner og dendritter. Motoneuroners dendritter er ofte mere end 1 mm lange og udstyret med spændingsfølsomme K og Ca kanaler. Vi undersøger, i hvilken udstrækning og i hvilken form dendritternes aktive egenskaber bidrager til den rumlige og temporale integration af distribuerede transmitterstimuli. Resultaterne beskrives narmere i neste års rapport (Jørn Hounsgaard, Morten Skydsgaard).

2.1.4 Fordelingen af Ca kanaler i nerveceller i Substantia Nigra: Vi har tidligere udviklet og anvendt differentiel polarisering som metode til bestemmelse af kanalfordelingen i Purkinje celler og motoneuroner. Vi har nu bestemt fordelingen af Ca kanaler af T, N og L typen mellem celle soma radial dendritter og apicale dendritter for to typer nerveceller i Substantia Nigra.

Resultaterne er af interesse, fordi disse nerveceller frigør dopamin og andre signalstoffer fra dendritterne (Jørn Hounsgaard, Steen Nedergaard, Aarhus Universitet, S. A. Greenfield, Oxford University).

2.1.5 a) Undersøgelserne af interaktionen mellem thyrotropin-releasing hormon og den excitatoriske aminosyre N-methyl-d-aspartat i hypoglossuskernen er afsluttet og under publicering. b) Undersøgelserne af acetylcholinesterases funktion i cerebellum er afsluttet og under publicering. c) En undersøgelse af Neuropeptid Y (NPY) som transmitter i hippocampus er pabegyndt. Organotypiske slicekulturer er vist at indeholde cellelegemer samt fibre immuno-reaktive for NPY og elektrofysiologisk fører applikation af NPY til en reduktion af den synaptiske transmission i specifikke fibersystemer. Denne effekt undersøges nu ved anvendelse af kvante-analyse for at komme eventuelle præsynaptiske mekanismer narmere. d) I samarbejde med Novo Nordisk er en undersøgelse af peptiderge toxiners effekt pa specifikke calciumkanaler i diverse cellelinier pabegyndt. e) Interaktionen mellem de elektriske membranegenskaber og transmittereffekter undersøges i frekvensdomænet i forskellige dele af hjernen. Formålet er at vurdere betydningen af de non-lineære membranegenskaber for synaptisk transmission. f) Co-kulturer af forskellige hjerneafsnit søges udviklet med henblik pa undersøgelser af synaptisk transmission i pattedyrhjernen (H. Jahnsen og J. C. Reklings med gæsteforskerne M. Appleyard og S. Karnup).

2.2 Undersøgelser af motorenheders fyringsmønster

2.2.1 Humanforsøg. I dette projekt har vi undersøgt motorenheders fyringsmønster hos normale forsøgspersoner. Foruden den almindelige jævne frekvensmodulering findes der en diskontinuerlig frekvensmodulering. Vi foreslår, at denne skyldes aktivering af specifikke membranegenskaber i motoneuroner, snarere end ændringer i det synaptiske drive (O. Kiehn, T. Eken, B. Conway). Det andet projekt skal belyse, hvorledes motorenheders fyringsmønster er ændret hos patienter med kronisk spinal spasticitet (O. Kiehn, J. Nielsen, M. Ballegaard, C. Crone, F. Biering-Sørensen).

2.2.2 Rotteforsøg. I dette projekt undersøges motorenheders fyring i intakte rotter efter selektiv denervning af rygmarvens monoaminerge baner. Forsøgene har vist, at disse enheders toniske aktivitet drastisk falder efter denervning (O. Kiehn, J. Erdal).

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. Vi koncentrerer os om basale bevægelsesmønstre, som f.eks. gangbevægelser. Det er tidligere demonstreret, at gangens basale bevægelsesmønstre genereres i rygmargen. 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 rygmargens 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).

3. Undersøgelse af kontrollen af bevægelser hos mennesker

3.1 Muskelaktivitet og muskelstivhed under bevægelse

Der er to fundamentalt forskellige opgaver, som bevægapparatet skal løse under bevægelser. Ved landinger 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-reflekser) 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 rygmargsniveau hos raske forsøgspersoner

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

Det er i årets løb belyst, hvordan en motoneuron-pool »forstærkning« kan moduleres (af hjernen eller af en sensorisk tilbagekobling) ved at ændre på rekrutteringstakten af konsekutivt rekrutterede motoneuroner. Et andet projekt belyser, hvordan rygmargens segmentelle netværk organiseres under udførelsen af co-kontraktioner (samtidig aktivitet i modsat virkende muskler) for at stabilisere et led (J. Nielsen, Y. Kagamihara).

4. Proencephaliske systemers kemi, struktur og funktion

Som det tidligt blev påvist af foregangsmanden Niels Steensen belyser komparative neuroanatomiske stu-

dier forhold mellem struktur og funktion. I det videre perspektiv bidrager sådan forskning til forståelsen af den menneskelige hjernes fylognese. Pindsvinet ligner formodentlig de tidligste pattedyr og dermed de forskellige primaters fælles ascendent. I samarbejde med Dr. J. Regidor fandt jeg hos pindsvin et (så vidt vides) unikt attribut, idet den ventrolaterale thalamiske kerne hos pindsvin forsyner hjernebarken i begge hemisfærer. Denne del af thalamus er centralt placeret indenfor det motoriske system.

Med henblik på senere studier af kommissurale forbindelser hos pindsvin, har vi studeret interhemisfæriske kortikale projektioner og enzym-histokemi hos rotter. Vi kortlagde markante regionale variationer i projektionstæthed. Der er kun delvis overensstemmelse mellem projektionstæthed og cytoarkitektoniske områder. Den histokemiske undersøgelse af tre mitochondriale enzymer, cytochrome oxidase, succinate dehydrogenase og monoaminooxidase viste identisk fordeling af de to første enzymer i rottens hjerne. Monoaminooxidase, derimod, er anderledes distribueret (I. Divac).

5. Drømmestudier

Studiet af drømme foregår i en række forskellige fagområder, hvoraf de vigtigste er: 1. Neurofysiologi med deskriptiv og eksperimentel forskning i søvnlaboratoriet. 2. Psykologi; fænomenologisk og kognitiv forskning. 3. Psykoanalyse; som redskab ved udredningen af dynamiske forhold i sjælelivet. 4. Antropologi; ved studiet af sammenhængen mellem livsbetingelser, kultur og bevidsthed.

Disse forskellige referencerammer er helt eller delvis indbyrdes uforenelige og der er kun få krydsreferencer i litteraturen.

Jeg undersøger, om der i rummet mellem de inkompatible referencerammer findes en spire til forståelse af fænomenet drømme (Arne Mosfeldt Laursen).

Kollegiale organer:

H. Hultborn: Institutbestyrer, formand for fakultetets »Center for Neurovidenskaberne«. Medlem af Konsistorium og dets forretningsudvalg.

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

I. Divac: Medredaktør af *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.* Gæsteforsker ved Dept. of Neurology, Reed Res. Center, UCLA, USA. Til juli 1991.

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

H. Hultborn: Medlem af Editorial Board for *J. of*

Physiology, 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: »Organization of the basal ganglia – personal view«. Dept. of Psychiatry, University of California, San Diego, Philip Groves, 6. februar 1991. Seminar on the organization of basal ganglia, University of Mexico, 5. foredrag, 15.-25. Februar 1991. Seminar Depart. of Neurobiology, UC Irvine, 12. April 1991. »Organization of the basal ganglia – personal view«, University of California, San Diego, Philip Groves, 15. april 1991. Foredrag »The prefrontal cortex comparatively«, Dept. of Neurology, University of Michigan, 16. april 1991.

J. Hounsgaard: Forskningsprojekt på Department of Pharmacology, Oxford University, februar og april 1991. Freiburg Universitet, februar 1991. Clemente Estable, Montevideo, Uruguay, april 1991. Kaunas Medical Academy, Litauen, juni 1991. 'Neural Nets and Rhythms', Arcachon, Frankrig, september 1991. 'Dynamics of synaptic transmission', Monte Verita, ETH, Schweiz, oktober 1991.

H. Hultborn: Leder for en nordisk fysiologisk delegation til Riga. Forelæsnings ved 1) symposium ved University College, London, 2) symposium, ved regionalt IUPS møde i Prag, 3) symposium, ved 3. IBRO-møde, Montreal, 4) symposium, ved College de France, Paris, og 5) ved Hoffman-club møde, Liege.

O. Kiehn: »Neural Control of Movements«, Marco Islands, Florida, USA. Forskningsophold ved Section of Neurobiology and Behavior, Cornell University Ithaca, Neurofysiologisk Institut, Oslo.

J. Midtgaard: Physiological Society and Cephalopod Neurobiology Symposium, Cambridge, England. Gæsteforsker ved Marine Biological Lab., Plymouth, England. Soc. Neuroscience Meeting, New Orleans, Dept. Physiology, New York Medical College.

H. Schmalbruch: Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA, Dept. of Neurology (»Experimental Models of Anterior Horn Cell Disease«). Montreal, Canada, Institute of Neurology, McGill University. International Symposium 'Inflammatory Myopathies', München, Tyskland (»The Morphology of Inflammatory Myopathies«). Kennedy Workshop on Mitochondrial Disease, København (»Muscle Biopsy and Morphological Diagnosis«).

Stab:

VIP: Antal årsværk: 13.

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

Lektorer: Ivan Divac, Poul Dyhre-Poulsen, Jørn Hounsgaard, Henning Schmalbruch.

Adjunkt: Henrik Jahnsen.

Seniorstipendiater: Jens Midtgaard, Jens Reklung.

Kandidatstipendiat: Jens B. Nielsen.

Skolarstipendiat: Morten Skydsgaard.

Øvrige stipendiater: Ole Kiehn (Weimann-legend), Kåre Fugleholm.

Indenlandske gæsteforskere: J. Erdal, Christian Krarup.

Udenlandske gæsteforskere: I. Barajon, A. Bornemann, R. Brownstone, T. Eken, J.-P. Gossard, M. O. L. Figueroa, Y. Kagamihara, S. Karnup.

TAP: Antal årsværk: 10,76.

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

Fondslønnede: Ilse Duun, Hanne Larsen, Ingrid Kjær, Suzanne Sørensen.

Publikationer:

Al-Amood, W.S., Lewis, D.M., Schmalbruch, H.: Effects of chronic electrical stimulation on contractile properties of long-term denervated rat skeletal muscle. *Journal of Physiology* 441, s. 243-56, England 1991.

Bornemann, A., Schmalbruch, H.: Antidystrophin stains triadic junctions in regenerating rat muscles. *Muscle and Nerve* 14, s. 1177-1181, New York, USA 1991.

Divac, I., Gudbrandsen, E., Helmer, K., Mogensen, J., Larsen, P.: Cryostat sectioning of large brains made easy. *Brain Research Bulletin* 25, s. 437-40, USA 1990.

Divac, Ivan, Gudbrandsen, Egil, Helmer, Kurt, Mogensen, Jesper, Larsen, Philip: Cryostat sectioning of large brains made easy. *Brain Research Bulletin* Vol 25, s. 437-440, New York 1990.

Gossard, J.-P., Hultborn, Hans: The organization of the spinal rhythm generation in locomotion. i: *Plasticity of Motoneuronal Connections*, Chapter 42, A. Wernig (ed), A. Wernig (ed), s. 385-404, 1991.

Hultborn, Hans Rurik, Illert, M.: How is motor behavior reflected in the organization of spinal systems? i: *Motor Control: Concepts and Issues*, D.R. Humphrey and H.-J. Freund (eds), s. 49-73, England 1991.

Kiehn, Ole: Plateau potentials and active integration in the "final common pathway" for motor behaviour. *Trends in Neurosciences* 14, s. 68-73, England 1991.

-: Electrophysiological effects of 5-HT on vertebrate motoneurons. i: *Aspects of Synaptic Transmission*, vol 1, LTP, Galanin, Opioids, Autonomic, 5-HT, T.W. Stone (editor), s. 330-357, London 1991.

Kemi og biokemi

Biokemisk Institut A

Forskningsvirksomhed:

Instituttets stab er i det forløbne år udvidet ved overførsel af personale fra Medicinsk-kemisk Institut.

Instituttets forskningsvirksomhed falder indenfor områderne: Insulinsekretionen i isolerede Langerhansske øers beta celler (1), leverstofs-kifte (2 og 6), calciumphosphater og knogle- og tandmateriale (3), blodtryksregulation (4) og metabolisk regulation, specielt i lever og muskler (5).

1. Undersøgelser over stimulus-sekretionskoblingen i isolerede Langerhansske øer

1.1 Arachidonsyre i glucose-induceret insulinsekretion

Det er kendt, at glucose stimulerer arachidonsyre frigørelse i Langerhansske øer. Det er endvidere blevet foreslået, at arachidonsyre kan optræde som koblingsfaktor i glucose-induceret insulinsekretion, idet exogent tilsat arachidonsyre stimulerer insulinsekretion ved mekanismer som synes at omfatte både Ca^{1+} frigørelse fra intracellulære lagre og protein kinase C aktivering. I det forløbne år er mekanismen bag arachidonsyre stimulation af insulinsekretionen undersøgt. Det er påvist, at arachidonsyre aktiverer protein kinase C i homogenat af Langerhansske øer. Arachidonsyre stimulation af insulinsekretion fra intakte øer er imidlertid ikke forbundet med protein kinase C aktivering, men fører til protein kinase C inaktivering. Det er endvidere påvist, at arachidonsyre-induceret insulinsekretion sandsynligvis skyldes en ionoforetisk effekt af arachidonsyre, som fører til ufysiologisk Ca^{2+} frigørelse og Ca^{2+} -medieret insulinsekretion. Det er konkluderet, at arachidonsyre i koncentrationer som stimulerer insulinsekretion, udøver toksiske effekter i Langerhansske øer, og at Ca^{2+} frigørelse og protein kinase C aktivering i glucose-induceret insulinsekretion derfor sandsynligvis ikke skyldes arachidonsyre (Peter Thams, Kirsten Capito, Carl J. Hedekov).

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

Aktivering af en række receptorer på Langerhansske øers β -celler udløser et såkaldt phosphoinositid respons med phospholipase C katalyseret dannelse af diacylglycerol og inositolphosphater. Vi har i det forløbne år vist, at såvel protein kinase C som protein kinase A og Ca^{2+} -calmodulin-stimuleret protein kinase forårsager en tilbagekoblingshæmning af acetylcholin-medieret inositolphosphat produktion i intakte

øer, den sidstnævnte protein kinase dog kun af dannelsen af inositol 1,4-bis phosphat. Der pågår undersøgelser af, om phosphoryleringen påvirker interaktionen mellem G_p protein og phospholipase C. Hertil anvendes isolerede, dyrkede og permeabiliserede β -celler, i hvilke man kan manipulere den cytosolære koncentration af en række lavmolekylære stoffer som eksempelvis Ca^{2+} og GTP (C. J. Hedekov, A. Kardasz, K. Capito, P. Thams).

1.3 Undersøgelse af effekten af nitromethan anvendt som opløsningsmiddel under forsøg med glucoseomsætningen i isolerede Langerhansske øer

Sædvanligvis anvendes dimethylsulphoxid (DMSO) som opløsningsmiddel for en række lipofile stoffer i stofskifteforsøg på isolerede Langerhansske øer, i et specielt tilfælde RHC 80267, men også en række andre forbindelser, der er tungtopløselige i vand. DMSO har imidlertid vist sig i sig selv at have en hæmmende effekt på øernes glucoseomsætning, selv i meget lave koncentrationer. Vi har vist, at nitromethan dels er et udmærket opløsningsmiddel for lipofile stoffer, og dels først påvirker glucoseomsætningen (målt som indbygning af 3H i vand fra 5-^3H -glucose), når der anvendes meget betydeligt højere koncentrationer, end tilfældet er ved DMSO (S. E. Hansen, K. Capito).

1.4 Regulation af glucoseomsætningen i isolerede Langerhansske øer

Omsætnings-hastigheden af glucose i de Langerhansske øer er korreleret til hastigheden af insulinudskillelsen og menes at være regulerende for en række af de cellulære processer, der udløser exocytoseprocessen. Omsætningen af glucose nedsættes på ukendt måde under forskellige omstændigheder, f.eks. ved aktivering af cellernes α -adrenerge receptorer eller efter påvirkning med visse prostaglandiner. Da kendskab til regulationen af glucoseomsætningen er af afgørende betydning for forståelsen af stimulus-sekretionskoblingen, forsøges det fortsat gennem målinger af metabolit koncentrationer og flux hastigheder fastlagt, på hvilke trin i glucoseomsætningen disse stoffer virker (K. Capito, S. E. Hansen, P. Thams, C. J. Hedekov).

2. Udvikling og anvendelse af langtidskulturer af rotteleverceller

2.1 Glucosemetabolisme.

De tidligere beskrevne undersøgelser af betydningen af henholdsvis glucosekoncentrationen og forholdet mellem insulin og glucagon er afsluttet og resultaterne analyseres nu statistisk i et samarbejde med Statistisk Forskningsenhed. Der er derudover udført forsøg til afklaring af glucocorticoid koncentrationens betydning for insulins og glucoses virkninger på induktion af enzymer.

2.2 Glycogenomsætningen.

Der er i årets løb etableret isotopbaserede metoder til måling af samtidig syn-

tese og nedbrydning af glycogen i primærkulturer af leverceller fra rotter. De opnåede resultater viser, at der ikke kan påvises en sådan samtidig syntese og nedbrydning af glycogen under udvalgte eksperimentelle omstændigheder (5 og 12 mM glucose, henholdsvis høj og lav koncentration af insulin og glucagon). Resultaterne bidrager til belysning af en kontroversiel problemstilling vedrørende regulation af glycogen stofskiftet.

2.3 Lipogenese. De tidligere beskrevne undersøgelser af hæmningen af insulins stimulation af lipogenesis med n-6 og n-3 fedtsyrer i levercellekulturer er fortsat. De opnåede resultater viser, at den observerede hæmning af fedtsyresyntesen kan tilskrives en cytotoxisk virkning af de polyumættede fedtsyrer. Der arbejdes for tiden med at afklare, om denne cytotoxiske virkning er et resultat af lipid peroxidation. Forsøg med tilsætning af forskellige antioxidant til kulturmediet tyder på at dette er tilfældet.

2.4 Proteinmetabolisme. Udviklingen af det tidligere beskrevne system til måling af protein syntese og degradation er afsluttet. Endvidere er der udviklet en HPLC-baseret metode til kvantificering af aminosyrer i kulturmedier. Det udviklede system er planlagt anvendt til undersøgelser af virkningerne af aminosyrekoncentration og aminosyresammensætning samt af hormoner og andre ekstracellulære faktorer. Foreløbige undersøgelser i tilstedeværelse af høje koncentrationer af aminosyrer af virkningen af interleukin-6 har ikke vist effekter på syntesen af cellulære proteiner, hvorimod syntesen af secererede proteiner hæmmes. Disse forsøg videreføres nu i det nedenfor omtalte perifusionsystem med fysiologiske koncentrationer af aminosyrer.

2.5 Perifusionskulturer. Det tidligere beskrevne system til perfusion af levercellekulturer er anvendt til undersøgelser af stabiliteten af insulin i perifusionsystemet samt til bestemmelse af dosis-respons for insulin på induktionen af enzymerne glucokinase og pyruvat kinase. Resultaterne viser, at insulin selv i meget lave koncentrationer (0.01 nM) er stabil over 1 døgn i systemet. Det er endvidere vist, at dosis-respons sammenhængen for insulin ændres ca. 1 dekade mod lavere koncentrationer sammenlignet med stationære cellekulturer. Resultaterne underbygger således systemets anvendelighed og relevans (J. Dich, P. Elsner, N. Grunnet, S. Jensen, L. Mikkelsen).

3. 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 an-

vendelse som knogle implantat, 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, E. Rostrup).

4. Undersøgelser over renin-angiotensin systemet

4.1 Ved hjælp af det ELISA system, vi har udarbejdet til analyse af angiotensinogen koncentrationen i plasma og cerebrospinalvædske, er en række parametre der viser den biologiske variation, blevet analyseret. Med denne viden er det muligt at foretage en nøjere udvælgelse af relevante forsøgsobjekter. F.eks. udviser behandling med østrogen i antikonceptionelt øjemed en overordentlig stor individuel variation. Det er herefter muligt at udvælge specielle grupper at analysere. Inger Rubin i samarbejde med læge Roger Karlsson, Umeå Universitet, Sverige; 1. reservelæge, dr.med. Martin Lauritzen, Rigshospitalet.

4.2 Identifikation af angiotensin I, II og III og deres metabolitter samt identifikation af højmolekylære angiotensiner i rotteplasma under anvendelse af højtrykskromatografi, HPLC, og andre bioteknologiske analysemetoder. Inger Rubin i samarbejde med læge Edgar Lauritzen, Statens Seruminstitut.

4.3 Matematisk model-system til analyse af antigen-antistof reaktionen, samt bestemmelse af K_m for reaktionen. Inger Rubin i samarbejde med stud.med. Martin Ballegård og lektor Axel Hunding, H. C. Ørsted Institutet, København.

5. Panum NMR-instrumentcenter

Med støtte fra SSVF oprettedes i 1989-90 et instrumentcenter for In Vivo NMR-spektroskopiske undersøgelser. Centeret råder nu over 2 wide-bore instrumenter, som er specielt udstyret med henblik på in vivo spektroskopiske opgaver. Det ene instrument er desuden udstyret med billeddannende faciliteter og vil i løbet af 1992 blive udvidet til at kunne udføre NMR-microscopi, for midler bevilget fra Undervisningsministeriets pulje for instrumentcentre.

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

Herudover arbejdes der med humane tumorceller

(af typen småcellet lungecancer) implanteret på immunkompetente, nøgne mus, med det formål bl.a. at etablere en ^{18}F -, ^{13}C - og ^{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 celleperifusions-system (celler indstøbt i geltråde) beregnet på NMR måling af en række forskellige celletyper.

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

Projektdeltagere: Bjørn Quistorff (centerleder), M. Mizuno, Serge Masson, Lars Johansen, L. Immerdal, I. Therkelsen, P. Villemoes, M. Jacobsen, B. Moesgaard (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), P. Kristjansen, C. Kristensen (Onk. afd. ONK, Rigshospitalet), M. Spang-Thomsen (Pat.anat.Inst.), N. Secher (Anaesth. afd., Rigshospitalet), K. Bock (Kemisk afdeling Carlsberg), P. Fogd-Jørgensen (Biokem.afd., KVL), J. Bangsbo (Gym.teor.Inst., August Krogh Institutet.).

Udenlandske samarbejdspartnere: R. Bonnett (Univ. London), B. Chance (Univ. Pennsylvania, USA), J. Frey, (Univ. Arizona, USA), K. Sahlin (Huddinge Sjukh., Sverige), B. Saltin (Karolinska Sjukh., Stockholm), H. Subramanian (Chemagnetics, USA), A. Tanaka (Univ. Pennsylvania, USA), L. A. Witters (Dartmouth Medical School, USA).

6. Udarbejdelse af model til vurdering af leverens regulation af kulhydrat og protein metabolismen med $^{13}\text{C}/^{1}\text{H}$ NMR spektroskopi

I perfundere ret rottelever er det vist, at forholdet mellem pyruvat kinase flux og gluconeogenese kan bestemmes ved forholdet mellem ^{13}C berigelsen af C2 i alanin og C6 i glucose. Modellen er overført til in vivo i den ubedøvede rotte med implanterede katetre i V jugint og A car comm, hvor foreløbige undersøgelser som forventet viser, at behandling med T3 hormon og glucagon øger hhv hæmmer PK flux. Til vurdering af organismens carbohydrate- protein metabolisme bestemmes i projektet in vivo total glucose- urinstof og leucin omsætning ved infusion af hhv $[3\text{-}^3\text{H}]\text{glucose}$, $[\text{di-}^{15}\text{N}]\text{urea}$ og $[\text{1-}^{13}\text{C}]\text{leucin}$. Kontrol af NMR spektroskopi foretages med $^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ gaskromatografi-masse spektroskopi (K. Falk Petersen).

Kollegiale organer m.v.

John Dich er medlem af fakultetsrådet og dettes forretnings- og budgetudvalg.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 19.

Lektorer: Dr.phil. Kirsten Capito, dr.med. Jørgen Christoffersen, Ph.D. Margaret Christoffersen, cand.med. John Dich, dr.phil. Niels Grunnet, mag.scient. Svend Erik Hansen, dr.med. Carl Jørgen Hedeskov, cand.med. Bjørn Quistorff, mag.scient. Inger Rubin, dr.med. Herluf I. D. Thieden.

Senior-, kandidat- og forskningsstipendiater: Cand.med. Bo Belhage, cand.scient. Henrik Islin, cand.scient. Lars Johansen, Ph.D. Andrew Kardasz, cand.scient. Serge Masson, stud.lic.pharm. Lone Mikkelsen, Ph.D. Masao Mizuno, cand.med. Kitt Falk Petersen, cand.scient. Peter Thams, ingeniør Preben Villemoes.

TAP: Antal årsværk: 16,3.

Assistent: Merete Jacobsen, Anne-Marie Olsson.

Ingeniørassistent: Steen Nielsen.

Laboranter og laboratorieteknikere: Birgit Brønsted, Lisbeth Rabing Christensen, Lene Høyer Christensen, Lis Frandsen, Lillian Lund-Hansen, Lissi Immerdal, Susanne Johannessen, Ruth Jørgensen, Julita Kuzimska, Peter Vingaard Larsen, Mette Kjær Schou, Anita Sommerfeldt, Ib Terkelsen, Else J. Thieden, Ida C. Tønnesen, Bente Vinther, Hanne Wennicke.

Laboratoriebetjente: Verner F. Nielsen, Peder Rasmussen.

Specialer:

Specialets opbevaringssted angives i parentes efter titlen.

Jensen, Susanne: Udvikling af en metode til registrering af samtidig glycogensyntese og -degradation i hepatocytkultur (Biokemisk Institut A).

Knudsen, Charlotte Topsøe: Acetatomsætningen i rotteleveren – Ethanolens indvirkning på acetatmetabolismen og zonerings af acetyl-CoA syntetase (Biokemisk Institut A).

Publikationer:

Andersen, Flemming A., Brecevic, Ljerka: Infrared Spectra of Amorphous and Crystalline Calcium Carbonate. Acta Chemica Scandinavica 45, s. 1018-1024, Copenhagen 1991.

–: Fysisk Kemi for Biologer, 2.udgave. København 1990, 159 s.

–, Kralj, Damir: Determination of the composition of calcite-vaterite mixtures by infrared spectrophotometry. Applied Spectroscopy 45, s. 1748-1751, USA 1991.

Capito, Kirsten, Hansen, Svend Erik, Hedeskov, Carl Jørgen, Islin, Henrik, Thams, Peter: Insulin secretion and pancreatic islet metabolism in fat-fed mice. Diabetologia 34 (suppl 2), s. A85, Springer-Verlag, Heidelberg 1991.

- Chance, B., Lee, H.C., Takafumt, H., Quistorff, B.: Abrupt deoxygenation in chin exercise of bioceps. FASEB Meeting, Atlanta, April 1991, s. , 1991.
- Christoffersen, J., Christoffersen, M.R., Ruben, J., Arends, J.: The effect of EHDP concentration on enamel demineralization in vitro. *Journal of Dental Research* 70, s. 123-126, Washington D.C. 1991.
- , Christoffersen, M.R., Larsen, R., Møller, I.J.: Regeneration by surface-coating of bone char used for defluoridation of water. *Water Research* 25, s. 227-229, GB 1991.
- Christoffersen, Jørgen, Landis, W.J.: A contribution with review to the description of mineralization of bone and other calcified tissues in vivo. *The Anatomical Record* 230, s. 435-450, New York 1991.
- , Rostrup, Egill, Christoffersen, M.R.: Relation between interfacial surface tension of electrolyte crystals in aqueous suspension and their solubility, a simple derivation based on surface nucleation. *Journal of Crystal Growth* 113, s. 599-605, Amsterdam 1991.
- Faarup, Poul, Faurschou, Peter, Grunnet, Niels: Turpentine- and fibrin-induced pleuritis in nude mice. Histopathological, cellular and biochemical changes. *Acta Path. microbiol. immunol. scand. (APMIS)* vol. no. 99, årg.1991, s. 467-74, København 1991.
- Gotfredsen, Klaus, Rostrup, Egill, Hjorting-Hansen, Erik, Stoltze, Kaj, Budtz-Jørgensen, Ejvind: Histological and histomorphometrical evaluation of tissue reactions adjacent to endosteal implants in monkeys. *Clinical Oral Implants Research* 2, s. 30-37, 1991.
- Grunnet, Niels, Vind, Constance, Dich, John: Primary cultures of hepatocytes: Influence of matrix and medium composition on metabolic performance. i: *Regulation of Hepatic Function. Metabolic and Structural Interactions*, Alfred Benzon Symposium No. 30; eds. Grunnet, N. and Quistorff, B., s. 126-135, København 1991.
- Hansen, G.H., Belhage, B., Schousboe, A.: Effect of a GABA agonist on the expression and distribution of GABA(A)-receptors in the plasma membrane of cultured cerebellar granule cells: An immunocytochemical study. *Neuroscience Letters* 124, s. 162-165, Ireland 1991.
- , Hösl, E., Belhage, B., Schousboe, A., Hösl, L.: Light and Electron microscopic localization of GABA(A)- receptors on cultured cerebellar granule cells and astocytes using immunohistochemical techniques. *Neurochemical Research* 16, s. 341-346, 1991.
- Hedekov, Carl Jørgen, Thams, Peter, Gembal, Marek, Malik, Tariq, Capito, Kirsten: Characteristics of phosphoinositide-specific phospholipase C activity from mouse pancreatic islets. *Molecular and Cellular Endocrinology* Vol.78, s. 187-95, Irland 1991.
- , Thams, Peter, Gembal, Marek, Malik, Tariq, Capito, Kirsten: Ca²⁺- and ATP-dependent reversible inactivation of pancreatic islet phosphoinositide - specific phospholipase C activity. *Molecular and Cellular Endocrinology* Vol.82, s. 81-88, Irland 1991.
- Islin, Henrik, Capito, Kirsten, Hansen, Svend Erik, Hedekov, Carl Jørgen, Thams, Peter: Ability of Omega-3 fatty acids to restore the impaired glucose tolerance in a mouse model for type-2 diabetes, different effects in male and female mice. *Acta Physiologica Scandinavica* 143, s. 153-160, Blackwell, Oxford 1991.
- , Capito, Kirsten, Hedekov, Carl Jørgen, Hansen, Svend Erik, Thams, Peter: Studies on the fat-fed mouse as a model for type-2 diabetes. *Diabetes* 40(1), s. 218 A, USA 1991.
- Kardasz, A.M.J., Capito, Kirsten, Hansen, Svend Erik, Thams, Peter, Hedekov, Carl Jørgen: Inhibition of carbachol-induced formation of inositolphosphates in isolated pancreatic islets. *Diabetologia* Vol.34, suppl.2, s. A 81, Berlin-Heidelberg 1991.
- , Capito, Kirsten, Hansen, Svend Erik, Thams, Peter, Hedekov, Carl Jørgen, Ballhausen, C.J.: Crystal and Ligand Fields. i: *Encyclopedia of Physics*, Lerner, Rita og George L. Trigg, s. 215-6, N.Y. 1991.
- Kofod, H., Thams, P., Holst, Jens Juul: Differential effects of secretin-fragments imply a dual mechanism of action for secretin. *Int.J. Peptide Protein Research* 37, s. 134-139, 1991.
- , Thams, Peter, Holst, Jens Juul: Differential Effects of Secretin-fragments imply a dual Mechanism of Action for Secretin. *Int.J. Peptide Protein Res.* 37, s. 134-139, København 1991.
- Kristensen, C., Kristjansen, P.E.G., Spang-Thomsen, M., Quistorff, B.: Different energy metabolism in two small cell lung cancer (SCLC) subpopulations analyzed by in vivo 31-PMRS of cell cultures. 8th Ann.Congr.Eur.Soc.Magn.Res.Med. Biol., Zürich, april 1991, 1991.
- , Kristjansen, P.E.G., Spang-Thomsen, M., Quistorff, B.: Different energy metabolism in two small cell lung cancer (SCLC) subpopulations examined by 31-P-Magnetic resonance spectroscopy (MRS) and biochemical analysis in vivo and in vitro. 6th World Conference on Lung Cancer, Victoria, Australia, May 1991, 1991.
- Kristjansen, P.E.G., Spang-Thomsen, M., Quistorff, B.: Different energy metabolism in two human small cell lung cancer subpopulations examined by 31-PMRS and biochemical analysis in vivo and in vitro. *Cancer Research* 51, s. 5160-5164, 1991.
- Mizuno, M., Horn, A., Secher, N., Quistorff, B.: Me-

tacolic response in human wrist flexor muscles during contractions with partial neuromuscular blockade as detected by 31-PMRS. 8th Ann.Congr.Eur. Soc.Magn.Res.Med.Biol., Zürich, April 1991, 1991.

- Quistorff, B.: Metabolic characteristics of slow and fast-twitch fibres in human skeletal muscle evaluated by 31-NMR. Intern.Conf.Neuromuscl. Syst. Exercise & Sports, Lithuania, June 1991, 1991.
- Quistorff, B.: Intercellular pH compartmentation in human wrist flexor muscles during and after graded forearm exercise studied by 31-PMRS. 8th Intern.Conf.Biochem. Exercise, Nagoya, Japan, Sept.1991.
- Horn, A., Secher, N.H., Quistorff, B.: Metabolic response in human wrist flexor muscle during contractions with partial neuromuscular blockade as detected by 31P-MRS. Tenth Ann.Sci.Meet., San Francisco, California, USA, Aug. 10-16, 1991, 1991.
- Quistorff, B., Rømert, P., Evans, J.L., Witters, L.A.: Digitonin-pulse perfusion in the study of zonation of cytosolic hepatic proteins. i: Regulation of Hepatic Function. Metabolic and Structural Interactions, Alfred Benzon Symposium no.30 (eds: Grunnet, N. & Quistorff, B.), s. 47-71, Copenhagen 1991.
- Therkelsen, I., Hjerpe, I., Justesen, L.O.: Discrepancy in changes of PCr and Pi during intermittent, static exercise and recovery of human calf muscle. 8th Ann.Congr.Eur.Soc.Magn.Res.Med.Biol. April 1991, s. , Zürich 1991.
- Mizuno, M., Johansen, L., Bangsbo, J., Saltin, B.: Muscle energy metabolism during contraction and recovery as studied by 31-PNMR-spectroscopy. Regional Meeting of the Intern. Union of Physiol.Sci., Prague, June 30-July 5, s. , 1991.
- Rømert, Paul, Evans, Joseph, Witters, Lee A.: Digitonin perfusion in the study of metabolic zonation of the liver. i: Regulation of Hepatic Function, N. Grunnet & B. Quistorff, s. 50-63, København 1991.
- Thams, Peter: Role of Protein Kinase C and Ca²⁺ in Glucose-induced Sensitization/Desensitization of Insulin Secretion. *Experientia* 47, s. 1201-1208, Basel, Switzerland 1991.
- Role of Protein Kinase C and CaO₂⁺ in Glucose-induced Sensitization/Desensitization of Insulin Secretion. *Diabetes* 40 (suppl.1), s. 82A, USA 1991.
- Thieden, Herluf, Hunding, Axel: A New Approach to the Determination of Ethanol Elimination Rate In Vivo: An Extension of Widmark's Equation. *Pharmacology and Toxicology* V. 68, s. 51-56, København 1991.

Niels Grunnet

Biokemisk Institut B

Forskningsvirksomhed:

Institutets forskning har i en årrække haft hovedvægt på studier af nucleinsyrers egenskaber og syntese samt på forskellige reguleringsmekanismer for den levende celle.

Transkriptionsregulering

De ribosomale 5S rRNA gener er meget velegnede til at undersøge genekspression. Disse er derfor blevet isoleret fra humane celler og fra cancerceller og deres struktur karakteriseret ved restriktionsenzym analyse og ved sekventering. Ved in situ hybridisering til kromosomer er genernes lokalisation bestemt. Det undersøges hvilke af de flankerende DNA sekvenser, der er med til at regulere genernes ekspression. Der er endvidere isoleret flere genvarianter og pseudogener. Fra andre animalske celler isoleres DNA repeats med 5S rRNA gener og disses struktur og regulering sammenlignes med de humane gener (Jens Nederby, Charlotte Hallenberg, Cao Hui og Sune Frederiksen i samarbejde med Bodil Lomholt, Arvebiologisk Institut).

DNA-genkendelse

Syntetiske reagenser, der binder sekvensspecifikt til DNA, har et potentiale som gen-målede lægemidler til behandling af f.eks. virus infektioner (AIDS) og kræft. Vi undersøger proteiners sekvensspecifikke binding til DNA (ved »footprinting«) og har i samarbejde med Kemisk Laboratorium II, H. C. Ørsted Institut udviklet et »DNA-molekyle« med peptid »backbone«, kaldet PNA (*peptide nucleic acid*). Disse PNA'er binder til dobbeltstrengt DNA ved at binde til den komplementære streng, hvorved de fortrænger den ikke-komplementære streng (Peter E. Nielsen, Niels-Erik Møllegaard og Søren Holst Sönnichsen).

Cellekernens non-histon proteiner

Eukaryote cellekerner indeholder et tredimensionalt netværk af proteiner (kernematrix), som antages at være af essentiel betydning for en lang række af kernens funktioner (bl.a. transkription og replikation). Mange klinisk aktive midler mod cancer menes at virke direkte på matrix associerede proteiner, og kernematrix er sandsynligvis også impliceret i modning af visse virus typer. Det er lykkedes os at fragmentere kernematrix i mindre enheder, hvilket ikke hidtil har været muligt. Dette åbner nye muligheder for opklaring af kernematrix' struktur og funktion ved at kombinere en fraktionering af kernematrix med analyser af nonhiston proteiner og elektronmikroskopisk strukturundersøgelse (Mogens Engelhardt).

Transport af fedtsyrer gennem cellemembraner

Vi har udviklet en metode til bestemmelse af de biolo-

gisk betydningsfulde vandfasekoncentrationer af monomer langkædede fedtsyrer i opløsninger af albuminbundet syre. Ved metoden bruges forseglede røde blodlegemembraner. Hidtil er den hastighed, hvormed celler optager fedtsyrer, betragtet som en funktion alene af monomerkoncentrationen i albuminopløsninger. Vi har fundet, at det afgørende er, med hvilken hastighed syrerne bindes til (eller frisættes fra) den mængde albumin, der er tæt på cellerne i et uomrørt lag. Et uomrørt lag på ca. 10 μm uden albumin mellem serum og celler, må blokere for en betydelig fedtsyre transport (Inge N. Bojesen i samarbejde med dr.med. Eigil Bojesen (emeritus)).

Karakterisering af et kemosensorisk system

Vi anvender *Tetrahymena* til at studere peptidets optagelses- og virkningsmekanisme i forbindelse med kemotaxi. En celleoverfladereceptor, som er involveret i kemotaxi, er blevet studeret ved binding af forskellige radioaktive og fluorescerende derivater af Schiffmann's kemotaktiske peptid. Der synes at være receptorer for de ovennævnte signalpeptider. Kemotaktiske peptider bindes særlige steder, som ikke har forbindelse med næringsvakuolesystemet. Der findes formentlig mange slags, muligvis overlappende, peptidreceptorer på celleoverfladen (Vagn Leick, Uffe Koppelhus).

Kemotaxi, aerotaxi og galvanotaxi

Svømmeadfærden hos *Tetrahymena* er blevet registreret under forskellige påvirkninger. Den såkaldte tofase metode til måling af kemotaxi er blevet forbedret 100 gange ved at kontrollere cellernes præcise fysiologiske tilstand. Der er udført lovende pilotforsøg inden for aerotaxi (bevægelse mod oxygen) og galvanotaxi (bevægelse betinget af et elektrisk felt) (Per Hellung-Larsen, Vagn Leick, Uffe Koppelhus).

Cellevækstkontrol hos Tetrahymena

Ved målinger af cellevolumen, fordoblingstid, svømmehastighed, oxygenforbrug samt af mediets oxygenmætning og pH har vi fastlagt fire veldefinerede tilstande for celler i vækst og fire tilstande for ikke-delende celler. Tilstandene bestemmer cellernes følsomhed over for ydre stress samt deres tilbøjelighed til at udvise bevægelses-adfærd (taxi) (Per Hellung-Larsen, Uffe Koppelhus).

Differentiel ekspresion af gener

Ekspresionen af gener og gen-varianter for snRNA fra *Tetrahymena* undersøges i de ovenfor nævnte celletilstande (Henrik Nielsen, Per Hellung-Larsen, Jesper Eugen-Olsen).

Udvikling af metoder til fremstilling af monoklonale antistoffer i bakterier

Antistoffer indtages en betydelig metodemæssig rolle i

kliniske og farmaceutiske sammenhænge. Dette skyldes antistoffers evne til specifikt at genkende og binde praktisk alle legemsfremmede antigener. Eksisterende metoder til fremstilling af antistoffer anvender cellefusionsteknikker. Det nærværende projekt tager sigte på at anvende gen-teknologiske metoder til kloning af det totale antistof-repertoire fra mus og menneske i bakterielle vektorer. Disse metoder rummer mulighed for at forbedre antistoffers selektivitet og effektorfunktioner, foruden at de vil tillade fremstilling af antistoffer, som kan diagnosticere patologiske tilstande hvis tilgrundsiggende biomolekylære karakteristika man ikke kender (Jan Engberg, Henrik Ørum).

Struktur og funktion af nukleolære RNA-komponenter

Højere organismer indeholder i deres cellekerner nogle stabile RNA komponenter (SnRNA). Adskillige af disse RNA komponenter har funktioner ved cellens basale molekylærbiologiske processer såsom DNA replikation, transskription og translation. Mest interesse samler der sig om de eksempler, hvor SnRNA komponenten har enzymlignende aktivitet. Studier af sådanne RNA-molekyler forventes at give ny indsigt i de cellulære funktioner og åbner muligheder for nye strategier til sygdomsbekæmpelse (Henrik Nielsen, Jeanette Haugel-Nielsen i samarbejde med Jan Engberg).

Post-graduat undervisning m.m.:

I december blev instituttets post-graduate kursus i teoretisk og praktisk molekylær biologi afholdt (ved Jan Engberg, Mogens Engelhardt, Henrik Nielsen (kursusleder), Peter Nielsen og Henrik Ørum).

Vagn Leick og Søren H. Sønnichsen har foranlediget etablering af et MacIntosh laboratorium på Panum Institutet.

Redaktionsvirksomhed m.m.:

Jan Engberg er medlem af editorial board for *J. Protozoology*, *adviser for National Science Foundation (USA)* og *reviewer for tidsskrifterne Cell, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA), Biochem. Biophys. Acta, Nucl. Acids Res. og FEBS Letters*. Desuden er han formand for Biokemisk Forening.

Vagn Leick har bidraget til jubilæumsudgaven i forbindelse med professor David Nanney's afgang.

Henrik Nielsen og Peter E. Nielsen har udarbejdet nyt øvelseskursus i genteknologi for medicinstuderende (cellebiologi II) og i den forbindelse redigeret en ny øvelsesvejledning.

Peter E. Nielsen er medlem af editorial board på *Bioconjugate Chemistry* og *Journal of Molecular Recognition* og *reviewer for Nucleic Acids Res., Biochemistry, Eur. J. Biochemistry, Bioconjugate Chemistry, J. Molecular Recognition* samt *Acta Chem. Scand.*

Kongresdeltagelse m.v.:

Mogens Engelhardt har deltaget i FEBS-EMBO Winter School on »Structural and Motile Proteins of the Nucleus and Cytoplasm«, 18.-22. marts, Schladming, Østrig.

Jan Engberg har deltaget i VI International Conference on Ciliate Molecular Biology (Asilomar, USA, juni).

Per Hellung-Larsen har været foredragsholder ved Int. Symposium on Biotechnology of Cell Regulation, Siena, Italien, juni.

Henrik Nielsen har deltaget i »Keystone Symposia on Molecular Evolution of Introns«, Taos, New Mexico, 2.-8. februar. Desuden har han været på feltarbejde i Syrien som deltager i »The Danish Archaeological Expedition to the Khabor« (arkæologisk DNA), september.

Henrik Ørum har deltaget i Cold Spring Harbor Meeting on RNA Processing, USA, maj.

Gæsteforelæsninger af instituttets medarbejdere:

Jan Engberg har holdt gæsteforelæsninger på UCSF (San Francisco), University of Colorado (Boulder) og University of York, Toronto (Canada). Desuden har han været foredragsholder om gen-teknologi i HK-klubben (København).

Per Hellung-Larsen har tilrettelagt og undervist ved kursus i moderne celleforskning ved Folkeuniversitetet.

Vagn Leick og Per Hellung-Larsen har holdt foredrag ved Soc. Protozoology's møde i Helsingør, april.

Vagn Leick har holdt foredrag ved Edmond de Rothschild School of Molecular Biophysics: Chemotaxis of Cells and Unicellular Organisms, The Weizmann Institute of Science, Israel, november.

Henrik Nielsen har holdt gæsteforelæsning på Santa Fe Institute. Desuden har han forelæst på Folkeuniversitetet om »Arkæologisk DNA« i november.

Peter E. Nielsen har været foredragsholder ved Jaques Monod konference: Drugs acting on Nucleic Acids, Roscoff, Frankrig, september.

Gæster ved instituttet:

Professor L. Bass, Queensland University, har besøgt Inge Bojesen m.h.p. muligt samarbejde.

Sandra Berger og Wilfried Pauli, Freie Universität, Berlin, har gæstet instituttet. Dr. Pauli gav seminar: Tetrahymena as a model system in ecotoxicology.

Lic.scient. Steen Rasmussen, Los Alamos, National Laboratory, USA opholdt sig i laboratoriet som gæsteforsker august-september hos Henrik Nielsen.

Personaleforhold:

Tidligere gæsteforsker Helge A. Andersen er for tiden i USA.

Lektor, dr.scient. Jan Engberg blev pr. 1. juli ud-

nævnt til professor i mikrobiologi ved Farmaceutisk Højskole.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 8.

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

Adjunkt: Henrik Nielsen.

Gæsteforsker: Helge A. Andersen.

Senior- og kandidatstipendiater: Niels-Erik Møllegaard, Henrik Nielsen (senere ansat som adjunkt), Henrik Ørum.

Seniorstipendiat: Peter E. Nielsen (senere ansat som lektorvikar).

Specialestuderende: Jesper Eugen-Olsen, Michael Grave, Charlotte Hallenberg, Jeanette Haugel-Nielsen, Uffe Koppelhus, Jens Nederby, Søren Holst Sönichsen.

TAP: Antal årsværk: 8.

Torben Duun, Karin Frederiksen, Aase Frederiksen, Franz Frenzel, Birthe Juul Hansen (orlov pr. 01.11. og 1 år), Hanne Hegelund, Ellen Høyer, Rita Skovgaard Jensen, Irene Jørgensen, Annie Larsen, Neel Louv-Jansen (langtidsledig), Kirsten Olsen (orlov pr. 01.08. og 1 år) Hanne Robinson, Inger Lyhne Sørensen.

Aflønnet af bioteknologimidler: Else Uhrenfeldt.

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. afhandling:

Afhandlingens opbevaringssted angives i parentes efter titlen.

Ørum Henrik: The snRNAs of Tetrahymena thermophila (Biokemisk Institut B).

Publikationer:

Bojesen, Inge Norby, Bojesen, Eigil: Palmitate binding to and efflux kinetics from human erythrocyte ghost. *Biochimica et Biophysica Acta* 1064, s. 297-307, Elsevier Sc.Publishers, N.V. Holland 1991.

Buchardt, Ole, Nielsen, Peter Eigil, Lohse, Christian, Løvborg, Uffe: Modification of polymer surfaces by treatment with Ce(IV) salts and electromagnetic radiation. (Publ. under the Patent Cooperation Treaty (PCT)). Institutpublikation 1991.

Danielsen, E. Michael, Hansen, Gert H., Wetterberg, Lise-Lotte: Morphological and functional changes

- in the enterocyte induced by fructose. *Biochemical Journal* 280, s. 483-489, London, England 1991.
- Hansen, Torben Stiiig, Andreasen, Per Hove, Dreisig, Hanne, Højrup, Per, Nielsen, Henrik, Engberg, Jan, Kristiansen, Karsten: Tetrahymena thermophila acidic ribosomal protein L37 contains an archaeobacterial type of C-terminus. *GENE* 105, s. 143-150, Amsterdam, Holland 1991.
- Henriksen, Ulla, Buchardt, Ole, Nielsen, Peter Eigil: Azidobenzoyl, azidoacridinyl-, diazocyclopentadienylcarbonyl- and 8-propyloxypsoralen photobiotinylation reagents. Syntheses and photoreactions with DNA and protein. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* 57, s. 331-342, Holland 1991.
- , Larsen, Charles, Karup, G., Nielsen, Peter Eigil, Jeppesen, Claus, Buchardt, Ole: Photochemistry of quinolymethylisothioronium salts. Guanine selective DNA photocleavage reagents. *Photochemistry and Photobiology* Vol.53, no.3, s. 299-305, England 1991.
- Nielsen, Henrik: Genernes sprog – på opdagelse i cellens univers. København 1991, 80 s.
- Nielsen, Peter Eigil, Egholm, Michael, Koch, Troels: Photolytic Cleavage of DNA by Nitrobenzamido Ligands Linked to 9-Aminoacridines Gives DNA Polymerase Substrates in a Wavelength-Dependent Reaction. *Bioconjugate Chemistry* Vol.2, no.1, s. 57-66, USA 1991.
- , Cons, Benjamin M.G., Fox, Keith, Sommer, Vibeke Bech: Uranyl Photofootprinting. DNA structural Changes Upon Binding of Mithramycin. i: *Molecular Basis of Specificity in Nucleic Acid-Drug Interactions*, B. Pullman & J. Jortner (eds), s. 423-431, Holland 1990.
- , Møllegaard, Niels Erik, Jeppesen, Claus: Uranyl photoprobing of conformational changes in DNA induced by drug binding. *Anti-Cancer Drug Design* 5, s. 105-110, England 1990.
- : Sequence-Selective DNA Recognition by Synthetic Ligands. *Bioconjugate Chemistry* Vol.2, nr.1, s. 1-12, USA 1991.
- : DNA Footprinting Analysis. *AgBiotech News and Information* Vol.3, no.4, s. 637-643, England 1991.
- , Jeppesen, Claus: Photochemical probing of DNA complexes. *Trends in Photochemistry & Photobiology* 1, s. 39-47, Indien 1990.
- Sønnichsen, Søren Holst: Uranyl-ionens (UO_2^{2+}) photokløvning af DNA. Institutpublikation 1991, 77 s.
- Sørensen, Pernille Dissing, Lomholt, Bodil, Frederiksen, Sune, Tommerup, Niels: Fine mapping of human 5S rRNA genes to chromosome 1q42.11-q42.13. *Cytogenetics and Cell Genetics* Vol. 57, s. 26-29, 1991.
- , Frederiksen, Sune: Characterization of human 5S rRNA genes. *Nucleic Acids Research* Vol. 19, s. 4147-51, 1991.

Ørum, Henrik, Nielsen, Henrik, Engberg, Jan: Spliceosomal small nuclear RNAs of Tetrahymena thermophila and some possible snRNA-snRNA base-pairing interactions. *Journal of Molecular Biology* 222, s. 219-232, London, England 1991.

Per Hellung-Larsen

Biokemisk Institut C

Historie:

Der henvises til Københavns Universitets Årbog for 1988.

Forskningsvirksomhed:

Institutets 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. Institutets forskningsaktivitet kræver udvikling af målemetoder, der kan bruges som grundlag for diagnostiske metoder og udforskning af patogenetiske mekanismer. Institutets grundforskning indenfor områderne: Proteinkemi, lipidkemi og enzymologi er således relateret til forskningsfelter, som ernæringsforskning, hæmostaseforskning og cancerforskning.

Cytochrom b_5

I cytosol fra muselever er påvist en faktor der er nødvendig for omdannelsen af N-acetylneuraminsyre til N-glycoloylneuraminsyre, en af de ca. 30 sure kulhydrater der udgør sialyregruppen. N-glycoloylneuraminsyre er en bestanddel af glycoconjugater hos mange arter, men normalt ikke påvist hos mennesker. Denne sialyre har dog vist sig, i glycoproteiner og gangliosider fra visse humane tumorer, at være et tumor-associeret antigen. Ved hjælp af specifikke antistoffer søger vi i samarbejde med L. Shaw, Kiel, at påvise at en opløselig form af cytochrom b_5 er electron carrier i processen katalyseret af CMP-N-acetylneuraminsyre hydroxylase (J. Carlsen, K. Christiansen).

Insulinreceptoren

Strukturen af den detergent opløselige insulinreceptor

er tidligere bestemt ved elektron mikroskopi. En fastlæggelse af receptorens topografi undersøges nu med immunoguld-mærkning efter indsætning af receptoren i lipidvesikler. Arbejdet udføres i samarbejde med J. Tranum-Jensen, Medicinsk-anatomisk Institut. C og J. Vinten, Medicinsk-fysiologisk Institut. B. Insulinreceptoren er indsat i membran vesikler med fusion af receptor-lysophospholipid miceller. Ved denne metode kan receptoren indsættes korrekt og antallet øges 3-4 gange. Metoden vil blive udviklet for indsætning af receptoren i hele celler for at studere om indsatté receptorer kan aktivere det intracellulære effektorsystem (K. Christiansen, J. Carlsen).

P-glycoprotein

Projektets formål er at belyse funktionen af membranproteinet P-glycoprotein (Pgp) der syntetiseres i tumor celler samtidig med udvikling af resistens mod cytostatika. Gennem det sidste år har vi specielt arbejdet med fotoaffinitetsmærkning af Pgp i anthracyclin-resistente tumor celler. Vi har desuden udviklet en række anthracyclin derivater til kemisk mærkning af specifikke områder på proteinets overflade. Arbejder omkring karakterisering af enzymet cytochrome oxidase og transferrin receptoren i human placenta er afsluttet. Samarbejde med M. Sehested (Sundby Hospital), P.B. Jensen og E. Friche (Rigshospitalet) (E. J. F. Demant, K. Christiansen, J. Carlsen).

Studier over mikrovillusmembranproteinernes ekspresion og struktur

Forskningen omkring mikrovillusmembranproteinene sigter på at afdække molekylære mekanismer, som regulerer deres ekspresion i normale og patologisk forandrede celler. Undersøgelserne omfatter bestemmelse af disse proteins og tilsvarende geners struktur, studier over disse proteins intracellulære transport og sortering og den hermed forbundne kemiske modificering samt studier over baggrunden for patologisk ændret enzymaktivitet.

Vævsspecifik regulering

Et arbejde med at karakterisere de funktionelle elementer i den proksimale aminopeptidase N/CD13 (APN) promotor og tilhørende transcriptionsfaktorer er fortsat med studier på den intestinale cellelinie Caco2 i forskellige differentieringsstadier. Det er vist at de samme faktorer, som er af betydning i tarm og lever også forekommer i denne cellelinie. Da disse faktorer ikke varierer med APN ekspresionen, foreslås at yderligere faktorer er af betydning for reguleringen. Et samarbejde med at identificere disse er påbegyndt.

I uterus epitel er APN ekspresionen hormonelt kontrolleret af progesteron/chorion gonadotropin. De transcriptionsfaktorer, som er af betydning for denne regulering forsøges identificeret (samarbejde med I. Classen-Linke, Universitetet i Aachen).

Et projekt med at klonе genet for dipeptidyl peptidase IV/CD26 er fortsat. I det forløbne år er en genomisk klon, som sandsynligvis også indeholder promotoren isoleret og et arbejde med at isolere promotordelen er igang. Studier over dipeptidyl peptidase IV genets kromosom lokalisation hos gris er indledt (samarbejdet med P. Thomsen, KVL).

Den specifikke enzym aktivitet af APN og laktase varierer langs tyndtarmen. Studier over enzymaktiviteter og mRNA niveauer hos gris har vist at disse covarierer. Dette tyder på transcriptionel kontrol af ekspresionen.

Studier over reguleringen af ekspresionen af mikrovillusmembran enzymer og mulighederne at påvirke denne under den normale udvikling hos gris er fortsat (samarbejde med P. Sangild, KVL).

Ved studier på rotte er det demonstreret at APN enzymaktivitet og mRNA covarierer ved sult og påvirkning af tyreoida hormon, hvilket igen peger på transcriptionel kontrol (samarbejde med F. Raul, INSERM, Strassbourg) (E. M. Danielsen, O. Norén, J. Olsen, H. Qvist, H. Sjöström, N. Torp).

Intracellulær transport, processing og sortering

For plasmamembranproteiner foregår polypeptid foldningen ikke spontant, men kan være afhængig af f.eks. »chaperone«-proteiner og en samtidig (co-translationel) processing (f.eks. glycosylering).

Kinetikken for foldningen af APN og sukrase-iso maltase er blevet studeret ved puls-mærkningsteknik og brug af antistoffer, der kun genkender de native former af enzymerne. Resultaterne viser at glycosyleringen er af betydning for korrekt foldning af de nysyntetiserede enzymer.

Immuno-guld mærkningsteknikker i kombination med elektron mikroskopi bruges for at kortlægge de celle organeller, som deltager i den intracellulære transport af mikrovillusmembran enzymer. Følsomheden i denne teknik er blevet markant forbedret ved installation af en ultra-cryo mikrotom, hvilket også har åbnet for muligheden at mærke med monoklonale antistoffer. Denne teknik er anvendt til afslutning af et arbejde med proteinsortering som funktion af tarmcellernes differentieringsgrad samt til et studium over dipeptidyl peptidase IV's forekomst i sekretgranula i glucagonproducerende celler. Teknikken er også brugt til karakteriseringen af exocytosen af nysyntetiserede enzymer. Det er herved vist at nysyntetiserede enzymer transporteres kollektivt i glatte vesikler. Ved behandling med mikrotubulus depolymeriserende stoffer ophobes disse i tubulovesikulære strukturer, som deltager i exocytosen.

Ved mutagenese af APN cDNA efterfulgt af transfektion til MDCK celler er det vist der eksisterer en sorterings signal, som er ansvarlig for transporten til mikrovillus-membranen. Signalet er knyttet til APNs katalytiske domæne. Arbejdet fortsættes med mutage-

nese af dette domaine for at indkredse signalet og identificere de involverede aminosyrer (samarbejde med M. Spiess, Biozentrum, Basel).

Flere receptorer for hormoner/vækstfaktorer findes på enterocytternes basolaterale membran. Som et led i sorteringsstudierne er en epitelial receptor af tyrosinkinase type (eck) blevet transfekteret til MDCK-celler. Sortering af eck skal studeres (samarbejde med R. Lindberg og T. Hunter, Salk Institute, LaJolla) (E. M. Danielsen, G. H. Hansen, M. Lauridsen, K. Norén, O. Norén, H. Sjöström, C. K. Vogel).

Virus receptor Funktion

APN har vist sig at fungere som receptor for diarrévirus hos gris (Transmissible GastroEnteritis Virus-TGEV). Dette har medført start af en ny forskningslinie i samarbejde med en gruppe franske virologer (H. Laude og B. Delmas, INRA, Paris), som har gjort opdagelsen. Således er APN cDNA fra gris klonet og sekvensbestemt. Dette cDNA er brugt til transfektion af MDCK-celler, som herved erhverver følsomhed for TGEV. Ved mutagenese i kombination med transfektion af MDCK-celler efterfulgt af studier over TGEV følsomheden, søges nu bindingsdomæinet for TGEV identificeret (B. Delmas, O. Norén, H. Sjöström, C. K. Vogel).

Cøliaki

For at studere toksiciteten hos de immunreaktive gamma-gliadiner er en metode til præparation af disse på ren form i stor mængde nu blevet udviklet. De oprensede gliadin fraktioner er blevet karakteriseret immunologisk og strukturelt. Et oprenset gamma-gliadin reagerer kraftigt med et cøliaki-serum hvorimod et oprenset alfa-gliadin udviser svagere reaktivitet. In vivo instillation i cøliaki-tarm af rene gliadiner er blevet udført i kombination med målinger af prostaglandin E₂ i tarmsaft, som en markør for toksisk reaktion. De foreløbige resultater viser at en sådan reaktion fremkaldes (samarbejde med S. Jarnum, Rigshospitalet og J. Rask Madsen, Bispebjerg Hospital).

Som en fortsættelse til etablering af en in-vitro toksicitetstest for gliadiner er cellekultur af tarmcellelinien IEC18 etableret. Det er herved lykkedes at få denne kryptocellelinie til at differentiere. Endvidere er co-kultur af stimulerede lymfocytter og IEC18 påbegyndt for at undersøge hvorvidt gliadin stimulerede lymfocytter kan forårsage beskadigelse på epitelcellelinien (S. U. Friis, U. Kärnström, O. Norén, H. Sjöström).

Hypolaktasi

Da nedbrydning af laktose hos gris efter amningsperioden udviser samme mønster som adult type hypolaktasi har vi startet studier på gris for at opklare den molekylære mekanisme. Vi har ikke fundet nogle forskelle i specifik aktivitet for laktase mellem intracellulære former og mikrovillus formen. Endvidere er det

sandsynliggjort at ændret intracellulær transport ikke kan forklare sænkningen i laktase aktivitet efter amning og der er parallelitet mellem biosyntese og enzymaktivitet (samarbejde med S. Auricchio, Universitetet i Neapel). Dette peger på at nedreguleringen er transcriptionel. Derfor er promoteregionen af laktasegenet hos gris klonet og sekventeret og funktionel analyse er påbegyndt. Ved transfektionsstudier på Caco2 celler er det vist at den klonede promotor er funktionel. Protein interaktionsstudier (footprinting og EMSA) har identificeret et element (CE-LPH1), som binder en faktor (NF-LPH1), som co-varierer med laktase aktiviteten (G. H. Hansen, O. Norén, J. Olsen, H. Sjöström, J. Troelsen).

Cytochromoxidase: Kinetik og regulering

Ved behandling af data fra forsøg, hvor hastighedskonstanten for cyanidhæmning af enzymets aktivitet er blevet bestemt ved forskellige ionstyrker, er der fundet en relativ simpel eksponentiel sammenhæng for forholdet mellem den hastighed, hvormed cytochrom c oxideres og hastighedskonstanten for cyanidhæmning. På grundlag heraf kan hastigheden for cytochrom c oxidationen muligvis udtrykkes på en måde, der både forklarer den afvigelse fra normal enzymkinetik som karakteriserer enzymet og den forskel mellem en spektrofotometrisk og en polarografisk hastighedsbestemmelse, som hidtil har været vanskelig at forstå (P. K. Jensen).

Neurosecernerede peptidhormoner

Oprensningen og karakteriseringen af de ny medlemmer af vores neuropeptid hormon familie fra rottehjerne og visse fiskehjernner, som vi opdagede for nogle år siden er fortsat. Da de forekommer i uhyre små mængder og tilsyneladende i flere forskellige molekylære former har oprensningsarbejdet i år omfattet extensiv indsamling af udgangsmateriale. Karakteriseringen, som i første række sigter på at definere deres fysiologiske funktioner er også videreført ved biologiske analyser af såvel in vitro som in vivo præparationer. Arbejdet sker i internationalt samarbejde (L. Josefsson).

Regulering af ATP-indholdet i pattedyrceller

3'-deoxyadenosin (3dA) og purinribosid (PR) omdannes i mange celletyper til de tilsvarende triphosphater under ledsagelse af en udtømming af cellens indhold af ATP og en hæmning af cellens vækst. Ved tilsætning af (3dA) eller (PR) til cellekulturer undersøges ved HPLC-teknik og NMR-spektroskopi hvilke metabolitter, der starter de processer der er ansvarlige for nedbrydningen af ATP og hvilke metabolitter der muligvis er involveret i reguleringen af et konstant niveau af ATP i cellen. I samarbejde med H. Klenow, S. Frederiksen, K. Ramløv Svendsen, B. Quistorff (K. Overgaard-Hansen).

Konnection af koagulation og fibrinolyse via kontaktaktiveringssystemet

Begrundet i en øget trombosetendens hos Hageman faktor deficiente personer, og domæne identitet mellem Hageman faktor (faktor XII) og domæner i flere af de proteiner, der indgår i det fibrinolytiske system undersøges en mulig sammenhæng mellem fibrinolyse-systemet og koagulationssystemet via kontaktaktiveringssystemet. Foreløbige undersøgelser indikerer, at kallikrein via aktivering af prourokinase kan være en mulig fibrinolyseinitiator (Samarbejde med L. C. Petersen og M. Johannesen, NOVO Nordisk A/S) (Inger Schousboe).

β_2 -Glycoprotein I's rolle i interaktionen mellem antiphospholipid autoantistoffer (ACA) og phospholipider

Patienter med ACA udgør en heterogen gruppe. Reaktionen mellem phospholipider og ACA er under visse forhold og hos nogle patienter betinget af tilstedeværelse af serum proteinet β_2 -glycoprotein I. Dette analyseres nærmere (Samarbejde med A. Wiik, M. Højer-Madsen m.f., Autoimmunlaboratoriet, Statens Serum Institut og I. Clemmensen, DAKO A/S) (Inger Schousboe).

Karakterisering af hjernecelle kommunikationsproteiner
Oprensning og karakterisering af et ikke hidtil beskrevet astrocyt GABA-carrier inducerende protein (GABA-CIP), som secernerer fra granula celler i kultur, vil blive fulgt op af lokaliserings- og mekanisme studier (Samarbejde med professor A. Schousboe, PharmaBiotec Farmaceutisk Højskole og T. Halkier, NOVO Nordisk) (I. Schousboe, J. Nissen).

Enzymatiske egenskaber af humane thymidin kinaser og nukleosid analogers substratspecificitet

Thymidin kinase isoenzymerne (TK 1 og 2) er nøgle-enzymene for fosforylering af deoxy-pyrimidinanaloger. Disse hæmmer på fosforyleret form den cellulære og virale DNA syntese. Den TK 1 lignende form findes hovedsagelig i akutte leukæmiske celler, hvorimod TK 2 findes i de kroniske. De 2 isoenzymer har forskellige kinetiske egenskaber og substratspecificitet, hvilket åbner mulighed for at udvikle enzym specifikke antileukæmiske stoffer. I øjeblikket undersøges TK 1 og 2 fra normale og maligne celler med hensyn til thymidinanaloger som er syntetiseret i vor gruppe. Samarbejde med B. Munch-Petersen (RUC) og S. Eriksson (Karolinska) (G. Tyrsted).

Andre aktiviteter:

Instituttet har deltaget i forsøgsuddannelsen af humanbiologer og har herved afholdt et 3 uger molekylærbiologisk kursus for humanbiologer, herunder et øvelseskursus samt været involveret i afholdelse af ek-samen.

J. Carlsen har deltaget i Biokemisk Forenings 21. årsmøde i Fuglsø (24.-26.10.91).

K. Christiansen har deltaget i Biokemisk Forenings 21. årsmøde i Fuglsø (24.-26.10.91).

E. M. Danielsen har holdt foredrag på Collège de France, Paris og på en Jaques Monod konference om ectopeptidaser i Aussois, Frankrig; er medlem af Biologisk Selskabs bestyrelse.

E. Demant har deltaget i IIth International Symposium on cytostatic drug resistance, Kiel, FRG.

G. Hansen har holdt foredrag om GABA-Receptorer, Universitetet i Lund, Sverige.

L. Josefsson er medlem af IFCC Education Committee og af International Advisory Board of Clinicallab; har i 6 uger været gæsteforsker ved Kristineberg Marinbiologiske Station, Fiskebäckskil, Sverige.

O. Norén er medlem af Statens sundhedsvidenskabelige Forskningsråd indtil 31.07.91, medlem af EMBL council/EMBC, medlem af EF-CANBRIDGE og EF-COMAC-Biology, fra 01.08. medlem af fakultetets stipendieudvalg, afholdt foredrag i Biokemisk Forening, ved en Jaques Monod konference om ectopeptidaser i Aussois, Frankrig og på Institut für Tumorforschung, Marburg, Tyskland, deltaget i NOVO-Nordisk symposium om hormon og vækstfaktor receptorer, deltaget i bedømmelsesudvalg til besættelse af professorat i medicinsk biokemi ved Aarhus Universitet.

J. Olsen har deltaget i »20th Linderstrøm-Lang Conference«, Vingsted, deltaget i symposium om »From receptor to Gene«, Arolla, Schweiz.

I. Schousboe har deltaget i XIIIth Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis.

H. Sjöström er medlem af Landsforeningen for Kræftens Bekæmpelses videnskabelige udvalg (næstformand), har afholdt foredrag i Biokemisk Forening, har deltaget i American Society Cell Biology annual meeting, Boston Ma, har holdt foredrag på møde om »The decline of intestinal lactase after weaning and in human adult type hypolactasia«, Boston Ma, har deltaget i NOVO-Nordisk symposium om hormon- og vækstfaktor receptorer, har deltaget i symposium om »Biology, epidemiology and treatment of cancer«, Stockholm, er medlem i bestyrelsen for »Forskningscenter for Biomembraner«, har været formand i bedømmelsesudvalg for besættelse af lektorat i funktionsregulering.

Udenlandske forelæsere:

Hassan Naim, Universitetet i Düsseldorf, Tyskland.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 16.

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

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

Stipendiater: E. Demant, G. Hansen, U. Kärnström, M. Lauridsen, H. Qvist, J. Troelsen, C. Vogel.

Gæsteforskere: B. Delmas, S. U. Friis, K. Ramløw Svendsen.

Studerende: G. Brenzel, H. Busch, I. Cèzanne, J. Nissen, J. Olsen, N. Torp.

TAP: Antal årsværk: 14.

Laboratorieteknikere: D. Anthonsen, L. W. Cloos, C. G. Iversen, R. Linter, M. Søb Rasmussen, K. Samuelsen.

Laboranter: B. Harder, J. Møller, B. Nystrøm, L. Laustsen, L. Wetterberg.

Laborantelever: C. T. Frederiksen, Hanne Gedby, J. Møgelhøj, B. Schøler.

Assistent: T. Porst.

Mekaniker: I. Abramowitz.

Glasvask: N. Adrian, U. Jacobsen, L. Sørensen.

Specialopgaver:

Brenzel, Georg: Incorporation af highly purified human placental insulin receptor into lipid vesicles and visualization by electron microscopy.

Cèzanne, Isabelle: P-glycoprotein, et plasmamembran protein hos Erlich ascites tumor celler.

Nissen, Jan: Oprensning og karakterisering af et astrocyt GABA-carrier inducerende protein (GABA-CIP) secerneret fra cerebellare granulaceller i kultur.

Qvist, Hanne: »Fremstilling af probe til kloning af DPPIV promotoren hos gris«.

Troelsen, Jesper: »Cloning of the pig lactase phlorizin hydrolase promoter«.

Publikationer:

Christiansen, K., Tranum-Jensen, J., Carlsen, J., Vinten, J.: A model for the quaternary structure of human placenta insulin receptor deduced from electron microscopy. Proceedings of the National Academy of Science 1988, s. 249-252, USA 1991.

Christiansen, Kirsten, Tranum-Jensen, Jørgen, Carlsen, Jens, Vinten, Jørgen: A model for the quaternary structure of human placental insulin receptor deduced from electron microscopy. Proc.Natl.Acad.Sci. USA Vol.88, s. 249-252, USA 1991.

Danielsen, E. Michael, Hansen, Gert H., Wetterberg, Lise-Lotte: Morphological and functional changes in the enterocyte induced by fructose. Biochemical Journal 280, s. 483-489, London, England 1991.

Demant, E.J.F., Jensen, P.B., Sehested, M.: Characterization of the cooperative cross-linking of doxorubicin N-hydroxysuccinimide ester derivatives to water soluble proteins. Biochimica et Biophysica Acta 1118, s. 83-90, 1991.

Demant, Erland J.F.: Inactivation of cytochrome c ox-

idase activity in mitochondrial membranes during redox cycling of doxorubicin. Biochemical Pharmacology 41, s. 543-552, Pergamon Press 1991.

Ehrhart-Bornstein, Monika, Treiman, Marek, Hansen, Gert H., Schousboe, Arne, Thorn, Niels A., Frandsen, Åse: Parallel expression of synaptophysin and evoked neurotransmitter release during development of cultured neurons. Int.J.Devl. Neuroscience 9, s. 463-471, UK 1991.

Galluser, M., Belkhou, R., Freund, J.-N., Duluc, I., Torp, Niels, Danielsen, E. Michael, Raul, F.: Adaption of intestinal hydrolases to starvation in rats: Effect of thyroid function. J.Comp.Phys. B 161, s. 357-61, Springer, Tyskland 1991.

Hansen, G.H., Belhage, B., Schousboe, A.: Effect of a GABA agonist on the expression and distribution of GABA(A)-receptors in the plasma membrane of cultured cerebellar granule cells: An immunocytochemical study. Neuroscience Letters 124, s. 162-165, Ireland 1991.

-, Hösl, E., Belhage, B., Schousboe, A., Hösl, L.: Light and Electron microscopic localization of GABA(A)-receptors on cultured cerebellar granule cells and astrocytes using immunohistochemical techniques. Neurochemical Research 16, s. 341-346, 1991.

Jensen, P.B., Jensen, P.S., Demant, E.J.F., Friche, E., Sørensen, B.S., Sehested, M., Wassermann, K., Vindeløv, L., Westergaard, O., Hansen, H.H.: Antagonistic effect of aclarubicin on daunorubicin-induced cytotoxicity in human small cell lung cancer cells. Relationship to DNA integrity and topoisomerase-II. Cancer Research 51, s. 5093-5099, Baltimore 1991.

Josefsson, Lars, Larsen, Johan: Regular checking of sportsmen at all levels of competition. i: Drugs in Competitive Athletics, J.R. Shippe and J. Savory, s. 79-81, Oxford 1991.

Kristensen, Torsten, Schousboe, Inger, Boel, Esper, Mulvihill, Eileen M., Hansen, Rita Rosendahl, Møller, Karin Bach, Møller, Niels Peter, Sottrup-Jensen, Lars: Molecular cloning and mammalian expression of human β_2 -glycoprotein I CDNA. FEBS Letters 289, s. 183-186, 1991.

Munch-Petersen, Birgitte, Cloos, Lisbeth, Tyrsted, Gerda, Eriksson, Staffan: Diverging Substrate Specificity of Pure Human Thymidine Kinases 1 and 2 Against Antiviral Dideoxynucleosides. Journal of Biological Chemistry Vol 266, no 14, s. 9032-9038, The Am Soc f Biochem & Molecul Biol, USA 1991.

Olsen, Jørgen, Kärnström, Ulla, Sjöström, Hans, Norén, Ove: Tissue-specific interactions between nuclear proteins and the aminopeptidase N promoter. The Journal of Biological Chemistry 266, s. 18089-18096, USA 1991.

Poulsen, P.H., Thomsen, P.D., Olsen, Jørgen: Assignment of the porcine aminopeptidase N (PEPN) ge-

ne to chromosome 7cen-q21. Cytogenet Cell Genet 57, s. 44-46, Schweiz 1991.

Schousboe, Inger, Halkier, Torben: Zinc ions promote the binding of factor XII/Factor XII A to acidic phospholipids but have no effect on the binding of high-M_R kininogen. Eur.J.Biochem. 197, s. 309-314, 1991.

Staub, Michael, Egfjord, Martin, Daugaard, Henrik, Ølgaard, Klaus: Renal and intestinal calcium-binding proteins in normal and uraemic rats. Scand.J.Clin.Lab.Invest. 51, s. 111-118, Danmark 1991.

-, Egfjord, Martin, Fahrenkrug, Lasse: Intestinal and renal calcium-binding protein in rats with experimental short bowel syndrome. Gastroenterology 100, s. 1758-1761, USA 1991.

Ove Norén

Neuropsykiatrisk Institut

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskning falder indenfor basal neurobiologi, psykofarmakologi og biologisk psykiatri.

Lithiumbehandling

I samarbejde med WHO undersøger vi mulighederne for at formindske bivirkningerne ved lithiumbehandling. Dette projekt, der er beskrevet i Københavns Universitets Årbog for 1990, er fortsat i 1991 (Erling T. Møllerup, Per Plenge).

Receptorstudier

Næsten alle psychoaktive stoffer virker via receptorer, og mange af de biologiske teorier, der findes vedrørende schizofreni, depressioner, angsttilstande og stofmisbrug, tager deres udgangspunkt i receptorbegrebet. Kvalitative og kvantitative receptoranalyser er derfor centrale indenfor psykofarmakologi og biologisk psykiatri. I samarbejde med kliniske og psykiatriske afdelinger deltager vi i øjeblikket i en række undersøgelser af forskellige receptorer. I en af disse undersøgelser har vi fundet, at en receptor lokaliseret på serotonintransportsystemet er øget hos visse alkoholmisbrugere. Det, der karakteriserer disse patienter, er at de udviser depressive symptomer af den såkaldte non-endogene type. Hos en helt anden type patienter, kroniske smertepatienter, har vi fundet præcis det samme, nemlig et øget receptorantal og non-endogene depressioner. Da det øgede receptorantal er ensbetydende med en øget serotonintransport, og dermed en nedsat serotoninfunktion, er det interessant, at visse undersøgelser tyder på, at medicin, der øger serotoninfunktionen, både kan sænke trangen til alkohol hos alkoholikere og dæmpe smerterne hos kroniske smer-

tepatienter. For at undersøge disse spørgsmål nærmere, har vi i 1991 startet yderligere undersøgelser af patientgrupper med forskellige typer af depressioner, medens andre aspekter af problematikken undersøges i dyreforsøg (Erling T. Møllerup, Per Plenge, Inge Errebo Larsen, Annette Lunde, Vibe Beltoft, Solvej Ryttergaard Johansen).

Funktionelle undersøgelser af det præfrontale system

De centrale forskningslinier beskæftiger sig med funktionelle forhold omkring hjernens »associationssystemer« (bl.a. de præfrontale og limbiske systemer). Specielt studeres, hvilke bidrag disse strukturer yder til medieringen af det sekventielle arrangement af enkeltkomponenter i adfærd og kognition, orientering i tredimensionelt rum og opmærksomhed. Delvist baseret på disse projekters resultater fokuserer andre forskningslinier på en række former for funktionel og strukturel »plasticitet« indenfor centralnervesystemet: Individudviklingens miljøafhængighed, det cellulære grundlag for informationslagring (»hukommelsens neurobiologi«) og den funktionelle genopretning efter lokal eller diffus hjerneskade. En række af de omtalte projektlinier bidrager gennem deres metoder og resultater til vort arbejde med udvikling, testning og udnyttelse af dyremodeller indenfor det neurologiske og psykiatriske område (bl.a. rottemodeller for »ensidig neglect«, skizofreni og Alzheimers sygdom) (Jesper Mogensén, Gitta Wörtwein, Søren Holm, Lise Holm, Lia Bang).

Trofiske stoffers rolle i Alzheimer's demens

På grund af befolkningens øgede gennemsnitsalder er Alzheimer's demens blevet et væsentligt samfundsmæssigt problem. Sygdommen udvikles antageligt som konsekvens af forøget udfældning af amyloid protein i hjernebarken og i hippocampus, ledsaget af såvel degenerative forandringer i de nærliggende nerveceller som aktivering af astrocytter. Vi har undersøgt ekstrakter af hjernebark fra Alzheimer patienter med hensyn til de højmolekylære stoffers virkning på dyrkede nervecellers glukoseoptagelse og markørproteiner. Vi så at ekstrakter fra Alzheimer hjerner stimulerede glukoseoptagelsen og nervecellernes vækst i højere grad end tilsvarende ekstrakter fra normale kontrolhjerner. En lignende effekt kan opnås med fibroblast growth factor (bFGF), et kendt neurotrofisk stof. Det kan på nuværende tidspunkt ikke afgøres om den øgede neurotrofiske aktivitet i Alzheimer hjernerne kompenserer de degenerative tendenser, eller om den tværtimod forstærker de toksiske virkninger af beta-amyloid proteinet (Ole S. Jørgensen, Anette Bjerregaard, Lotte I. Hansen).

Glutamatreceptorers neurotrofiske rolle

Vi har fundet, at glutamat kan have en neurotrofisk virkning på differentierende cerebellære nerveceller i

kultur. Vi har etableret en fluorometrisk målemetode for DNA med henblik på at estimere antallet af overlevende celler. Glutamat effekten synes især at medieres via NMDA-receptorer, hvorimod cGMP, stimuleret via NO, ikke synes impliceret (Ole S. Jørgensen, Helle S. Morgensen, Robert Balázs).

Stab:

VIP: Antal årsværk: 3.

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

Fondslønnede VIP: Cand.scient. Anette Bjerregaard, cand.scient. Lotte Inger Hansen, mag.art. Jesper Mogens.

TAP: Antal årsværk: 2,1.

Bente Gulddammer Bennike, Gyda Centervall, Maria Kapitzke.

Studenter: Stud.scient. Vibe Beltoft, stud.scient. Solvej Ryttergaard Johansen, stud.scient. Helle Johanning, stud.scient. Inge Errebo Larsen, stud.scient. Annette Lunde, stud.scient. Helle Smidt Mogens, stud.scient. Claus Vittrup Rasmussen.

Gæsteforskere: Stud.dipl.psych. Gitta Wörtwein, cand.med. Søren Holm, stud.scient. Lise Holm, cand.med. Lia Bang, stud.med. Lisbeth Schjerling.

Specialer:

Bjerregaard, Anette: L1-proteinet og NCAM i cerebellum fra weaver og reeler mutantmus og weavergranulacellers udvikling i kultur.

Hansen, Lotte Inger: Kvantitative studier af neuronale og gliale markører efter præfrontal cortical læsion på rotter.

Larsen, Inge Errebo: Dissociationskinetisk analyse af serotonin-transportkomplekset i CNS hos forskellige dyrearter.

Publikationer:

Divac, Ivan, Gudbrandsen, Egil, Helmer, Kurt, Mogens, Jesper, Larsen, Philip: Cryostat sectioning of large brains made easy. *Brain Research Bulletin* Vol 25, s. 437-440, New York 1990.

Hansen, Anette, Jørgensen, Ole Steen, Bolwig, Tom G., Barry, David I.: Hippocampal Kindling in the Rat Is Associated with Time-Dependent Increases in the Concentration of Glial Fibrillary Acidic Protein. *Journal of Neurochemistry*. ((c) 1991 International Society for Neurochemistry) 57, s. 1716-1720, New York 1991.

Møllerup, Erling T., Dam, H., Kim, M.Y., Loldrup, D., Plenge, Peter, Rosenberg, R., Schlepelern, S.: Imipramine Binding in Depressed Patients with Psychogenic Pain. *Psychiatry Digest* 3, s. 27-28, USA 1991.

-, Jensen, Niels-Henrik, Lauritzen, Lise, Lunde, Ma-

rianne, Plenge, Peter: Platelet 3H-paroxetine binding in chronic pain patients. i: *Biological Psychiatry*, Vol 1, G. Racagni, N. Brunello, T. Fukuda (eds). Excerpta Medica, Amsterdam, London, New York, Tokyo, G. Racagni, N. Brunello, T. Fukuda (eds). Excerpta Medica, Amsterdam, London, New York, Tokyo, s. 234-236, Amsterdam 1991.

-, Dam, Henrik, Lauritzen, Lise, Plenge, Peter: Platelet (3H)Imipramine and (3H)Paroxetine Binding during Treatment with Psychoactive Drugs. *Biol. Psychiatry* 10, Vol 30, s. 1056-1058, New York 1991.

Mogens, Jesper: Influences of the rearing conditions on functional properties of the rat's prefrontal system. *Behavioural Brain Research* Vol 42, s. 135-142, Amsterdam 1991.

Plenge, P., Møllerup, Erling T., Laursen, H.: Affinity modulation of (3H)imipramine, (3H)paroxetine and (3H)citalopram binding to the 5-HT transporter from brain and platelets. *Eur.J.Pharmacol.* 206, s. 243-250, Amsterdam, Holland 1991.

-, Møllerup, E. T., Laursen H.: Affinity modulation of (3H)imipramine, (3H)paroxetine and (3H)citalopram binding to the 5-HT transporter from brain and platelets. *Eur.J.Pharmacol.* 206, s. 243-250, Amsterdam, Holland 1991.

Plenge, Per, Møllerup, Erling, Laursen, Henning: Affinity modulation of (3H)imipramine, (3H)paroxetine and (3H)citalopram binding to the 5-HT transporter from brain and platelets. *European Journal of Pharmacology, molecular pharmacology section* 206, s. 243-50, Elsevier Science Publishers 1991.

-, Møllerup, Erling, Nielsen, Mogens: Inhibitory and regulatory binding sites on the rat brain serotonin transporter: Molecular weight of the (3H)Paroxetin and (3H)Citalopram binding proteins. *European Journal of Pharmacology, Molecular Pharmacology Section* 189, s. 129-34, Elsevier 1990.

-, Møllerup, Erling: (3H)Citalopram binding to brain and platelet membranes of human and rat. *Journal of neurochemistry* 56, s. 5, New York 1991.

-, Møllerup, Erling T.: Affinity modulation of (3H)imipramine, (3H)paroxetine and (3H)citalopram binding to the 5-HT transporter from brain and platelets. *Eur.J.Pharmacol.* 206, s. 243-250, Amsterdam, Holland 1991.

Ulrichsen, Jacob, Mogens, Jesper, Laursen, Henning, Berry, David, Hemmingsen, Ralf: Behavioural impairment during thiamine deficiency and ethanol intoxication in rats without detectable neuropathological changes. *Neuroscience Communications* Vol 9, no.2, s. 99-108, Chichester, England 1991.

Ole Steen Jørgensen

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. Instituttet tager del i flere af EF's concerted action programmer. Disse vedrører bl.a. hjernetumorer og arteriosclerotisk hjernesygdom. Iskæmi-gruppen indgår som delcenter i det bioteknologiske forskningscenter vedrørende udvikling af lægemidler (PharmaBiotec); arbejdsområdet er blandt andet molekylær neuropatologi ved akutte og kroniske neurodegenerative sygdomme (molekylære 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 (inkl. HPLC).

Excitotoksiske mekanismer (receptormedieret neuronød) ved neurodegeneration

(L. Frank, T. Balchen, T. Bruhn, T. Christensen, M. Berg Jensen, M. Balslev Jørgensen, F. F. Johansen, N. H. Diemer).

Glutamat (og aspartat), der er den hyppigst forekommende neurotransmitter, kan under særlige forhold inducere neuronbeskadigelse og -død. Ved cerebral iskæmi hos rotten induceres selektivt neurontab i hippocampus og andre regioner med mange glutamatreceptorer (samme neuropatologiske billede som i den humane hjerne efter transitorisk iskæmi). Under iskæmien frigøres store mængder glutamat og aspartat, som sensibiliserer neuroner med glutamatreceptorer af AMPA-typen. Efter iskæmien vil genoptagelsen af den normale, glutamatmedierede transmission beskadige neuronet, som dør i perioden fra få timer op til flere dage senere.

Vi har fundet beskyttelse af en umiddelbart postiskæmisk denervation og af en nyudviklet AMPA-antagonist, NBQX, i en række hjerneregioner ud over hippocampus (cortex, striatum, cerebellum), og vores undersøgelser ved iskæmi og kainsyreinduceret neuronød koncentrerer sig om mekanismer ved den AMPA-receptor medierede neuronød.

I det forløbne år har vi således undersøgt effekten af NBQX på hjernens proteinsyntese og glukoseomsætning hos rotter med og uden induktion af cerebral iskæmi. Det viste sig, at denne AMPA antagonist hos

kontroldyr nedsætter glucosetofskifte med 20-40 % og proteinsyntesen med ca. 20 %, mest udtalt i regioner med mange glutamatreceptorer af AMPA-typen. Efter iskæmi, der i sig selv forårsager en flere dage varende reduktion af glucosetofskifte og proteinsyntese, fandt vi overraskende, at NBQX yderligere nedsætter proteinsyntesen. Dette er muligvis en parallel til den beskyttende effekt af generelle proteinsynteseinhibitorer såsom cycloheximid. Vi fortsætter med at undersøge om effekten indsætter på mRNA-niveau eller specifikt påvirker mRNA for AMPA receptorer. Hertil anvendes autoradiografisk in situ hybridiseringsteknik.

Vores undersøgelser af det transskriptionsregulerende c-fos oncogen er fortsat hos rotter med tillukning af a. cerebri media. I randzonen med sporadisk neuronød omkring infarktlet fandt vi tilstedeværelse af c-fos proteinet. Produktionen af dette kunne, ligesom det kortikale infarkt volumet, formindskes med en glutamatantagonist af NMDA-typen, MK-801.

Undersøgelserne fortsætter med påvisning af andre oncogeners mRNA i randzonen.

Den receptormedierede neurondegeneration undersøges også hos rotter med kainsyre-inducerede kramper. Vi har således undersøgt effekten af AMPA- og NMDA-antagonister på neuronudfaldet og c-fos protein forekomsten og fundet, at neurontabet kan forhindres helt med NMDA-antagonisten MK-801, mens AMPA antagonist ikke er beskyttende i hippocampus (men i striatum) og ligefrem kan sænke krampepeterskelen i denne model. Ved hjælp af mikrodialyseteknik undersøges, hvilke aminosyrer der frigives under kramper. Vi har fundet, at glutamatstigninger i det ekstracellulære rum ikke kan påvises efter indgift af kainsyre; sandsynligvis på grund af de effektive optagelsesmekanismer (som standser ved iskæmi). Alt andet tyder dog på, at der er en intensivning af glutamattransmissionen under kramper, og dette støttes også af vores fund af et fald af precursoren glutamin. I samarbejde med A. Schousboe undersøger vi neuropatologisk og ved hjælp af mikrodialyse effekten af phenylsuccinat, der er i stand til at blokere dannelsen af transmitterglutamat.

Vaskulære, parenkymatøse og cellulære reaktioner i centralnervesystemet ved patologiske tilstande

(H. Laursen).

Ved mange patologiske tilstande i CNS nedbrydes blod-hjernebarrieren for serum proteiner, og der opstår hjerneødem, som kan medføre død. Blodhjernebarrierens permeabilitet undersøges immunhistokemisk på vævssnit. Hjerneødem undersøges meget nøjagtigt ved måling af vævets massefylde. Forandringer i disse parametre sammenholdes med vævets struktur. I det forløbne år er der afsluttet sådanne undersøgelser hos elektrochokbehandlede dyr, og også undersøgelser af de vaskulære forhold i hypofysetransplanta-ter i CNS.

Ved thiaminmangel, cerebral iskæmi, meningitis og kardiovaskulær shuntning fortsættes disse undersøgelser eksperimentelt (H. Laursen, R. Hemmingsen, T. Bolwig, J. Waaben, H. Rabek Sørensen, J. Gyiring, A. J. Hansen m.fl.).

Kliniske neuropatologiske forskningsprojekter

I forbindelse med instituttets omfattende servicearbejde udføres studier af proteolytiske enzymer, vækstfaktorer, epidemiologiske opgørelser og flow-cytometriske undersøgelser af neuroepiteliale tumorer. En større undersøgelse af immunhistokemiske parametre og flow-cytometriske parametres betydning for prognosen ved neuroblastomer er afsluttet. Endvidere undersøges væv fra patienter med demenssygdomme, herunder alkoholister, morfometrisk og immunhistokemisk for en række basale degenerative processer. Metastatiske neoplastiske sygdomme til CNS undersøges histologisk, og benzodiazepin- og serotoninreceptorer bestemmes i normalt og patologisk hjernevæv. Til sidst skal nævnes enzymatiske og morfometriske undersøgelser af muskeltvæv ved metaboliske rheumatiske sygdomme (H. Laursen m.fl.).

Undersøgelserne over morfologiske forandringer i centralnervesystemet hos patienter med organisk opsløsningsmiddelsyndrom (L. Klinken og P. Arlien-Søborg), over hypofysens morfologi ved Cushing's syndrom (L. Klinken, S. Holck, J. Lindholm, A. Kruse), og over centralnervesystemets histologi efter indgift af β -endorfin (L. Klinken, P. Hée, M. Ballegaard) er blevet afsluttet.

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

En undersøgelse over prognostiske faktorer ved 300 godartede astrocytomer (forekomst af gemistocytiske astrocytter, lokalisering, alder, røntgenbehandling mv.) er blevet påbegyndt i samarbejde med L. Westergaard.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 7.

Bestyrer: Lektor, dr.med. Henning Laursen.

Direktør: Dr.med. L. Klinken.

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

Seniorstipendiat: Cand.med. Flemming Fryd Johansen, dr.med. Helene Benveniste (indtil 1.8.91).

Videnskabelig assistent: Cand.scient.hum. Torben Balchen fra 9.9.91 (bioteknologiplanen).

Kandidatstipendiater: Cand.med. Torben Bruhn, cand.med. Michael Berg Jensen.

Scholarstipendiater: Lone Frank, Thomas Christensen.

Gæsteforskere: Overlæge, cand.med. Susanne Holck, cand.med. Jørn Kragh, klinisk assistent Karsten

Overgaard, cand.med. Martin Balslev Jørgensen, cand.med. Marie Christensen, cand.med. Ingrid Mazanti, dr.med. H. Sillesen, Troels Kjær, Hans Lou, Eva Valente, Claus V. Jensen, Thomas Szereghy.

Assistent/kontorassistenter: Elin Christiansen (aflønet af Rigshospitalet), Astrid Vyrdal.

TAP: Antal årsværk: 4,7.

Laboranter: Ulla Jensen, Jan Lauritzen, Birgitte Søe (aflønnede af Rigshospitalet), Bente Mertz, Lisbeth Thatt Jensen, Ann Meisler, Berit Jensen (aflønnede af Københavns Universitet og bioteknologiplanen) Marianne Nielsen (aflønnede af Københavns Universitet og SSVF), Eva Rathkens (aflønnede af bioteknologiplanen)

Publikationer:

Berg, Michael, Bruhn, Torben, Johansen, Flemming F., Krogsgaard-Larsen, Povl, Diemer, Nils H.: Kainic acid neurotoxicity: in vivo test of two new non-N-methyl-D-aspartate receptor antagonists. *Acta Neuropathol.* 81, s. 255-260, Berlin, Germany 1991.

Brust, Peter, Diemer, Nils Henrik: Blood-brain transfer of L-Phenylalanine declines after peripheral but not central nervous administration of vasopressin. *Journal of Neurochemistry* vol.55, no.6, s. 2098-2104, Raven Press, Ltd. New York 1990.

Cervos-Navarro, J., Diemer, NH: Selective vulnerability in brain hypoxia. *Crit Rev Neurobiol* 6, s. 149-182, Boca Raton, USA 1991.

Diemer, Nils H., Johansen, Flemming F., Jørgensen, Martin B.: N-Methyl-D-Aspartate and non-N-Methyl-D-Aspartate antagonists in global cerebral ischemia. *Stroke* 21, suppl.III, s. 39-42, Dallas, Texas, USA 1991.

-, Johansen, Flemming Fryd, Sheardown, M., Honoré, T., Jørgensen, Martin Balslev: The role of excitatory mechanisms for the development of ischemia-induced damage in rat hippocampus. i: *Pharmacology of Cerebral Ischemia 1990*, J. Kriegstein, H. Oberpichler. Copyright Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, s. 113-116, Boca Raton, Florida 1991.

Gade, A., Waldemar, G., Laursen, H.: Alkoholisk demens. *Månedsskrift Praktisk Lægegerning* 69, s. 801-810, Copenhagen, DK 1991.

Gade, Anders, Waldemar, Gunhild, Lauesen, Henning: Alkoholisk demens. *Månedsskrift for Praktisk Lægegerning* 69, s. 801-810, København 1991.

Hess, J., Jensen, CV, Diemer, NH: The vasopressin receptor of the blood-brain barrier in the rat hippocampus is linked to calcium signalling. *Neurosci. Lett.* 132, s. 8-10, Limerick, Ireland 1991.

Hess, Jörg, Jensen, Claus V., Diemer, Nils H.: Calcium-imaging with Fura-2 in isolated cerebral microvessels. *Acta Histochem.* 87, s. 107-114, Jena, Germany 1991.

- Johansen, FF, Christensen, T., Jensen, MS, Valente, E., Jensen, CV, Nathan, T., Lambert, JDC, Diemer, NH: Inhibition in postsynaptic rat hippocampus: GABA receptors, GABA release, and inhibitory postsynaptic potentials. *Exp Brain Res* 84, s. 529-537, Berlin, Germany 1991.
- Johansen, Flemming F., Diemer, Nils H.: Enhancement of GABA neurotransmission after cerebral ischemia in the rat reduces loss of hippocampal CA1 pyramidal cells. *Acta Neurol.Scand.* 84, s. 1-6, Copenhagen, DK 1991.
- Jørgensen, M.B., Johansen, F.F., Diemer, N.H.: Post-ischemic and kainic acid-induced c-fos protein expression in the rat hippocampus. *Acta Neurol Scand* 84, s. 352-356, København 1991.
- Kaiser, F., Hansen, A.J., Laursen, H., Sheardown, M.J.: NBQX protects against delayed cell death following complete forebrain ischaemia in the rat. *Molecular Neuropharmacology* 2, s. , 1991.
- Klinken, Leif: General histopathological changes in the central nervous system with age. *Acta oto-laryngologica Supplement* 476, s. 149-152, Stockholm, Sverige 1991.
- Krogsgaard-Larsen, Povl, Ferkany, John W., Nielsen, Elsebet Ø., Madsen, Ulf, Ebert, Bjarke, Johansen, Jørgen S., Diemer, Nils H., Bruhn, Torben, Beattie, David T., Curtis, David R.: Novel Class of Amino Acid Antagonists at Non-N-Methyl-D- aspartic Acid Excitatory Amino Acid Receptors. *Synthesis in Vitro and in Vivo Pharmacology and Neuroprotection. J.Med.Chem.* , s. , Washington 1991.
- , Ferkany, John W., Nielsen, Elsebet Ø., Madsen, Ulf, Ebert, Bjarke, Johansen, Jørgen S., Diemer, Nils H., Bruhn, Torben, Beattie, David T., Curtis, David R.: Novel class of amino acid antagonists at non-N-methyl-D- aspartic acid excitatory amino acid receptors, synthesis, in vitro and in vivo pharmacology, and neuroprotection. *Journal of Medicinal Chemistry* 1, s. 123-30, Washington 1991.
- Laursen, H., Christensen, L.: Microvascular density, microvascular surface area and endocrine cell volume in pituitary transplants to the fourth ventricle of adult rats. *J.Hirnforsch.* , s. 635-640, Berlin, Germany 1991.
- , Gade, A., Waldemar, G.: Wernicke-Korsakoff-syndromet. *Månedsskrift Prakt.Lægegerm.* 69, s. 893-898, København 1991.
- , Gjerris, A., Bolwig, TG, Barry, DI: Cerebral edema and vascular permeability to serum proteins following electroconvulsive shock in rats. *Convulsive Therapi* 7, s. 237-244, New York, USA 1991.
- , Hansen, AJ, Sheardown, M.: Brain edema and cerebrovascular permeability are coupled in photochemically induced infarction in rats. *J.Cereb. Blood Flow Metab.* 11, suppl.2, s. S484, New York, USA 1991.
- Laursen, Henning, Gade, Anders, Waldemar, Gunhild: Wernicke-Korsakoff syndromet. *Månedsskrift for Praktisk Lægegering* 69, s. 893-898, København 1991.
- Plenge, P., Møllerup, Erling T., Laursen, H.: Affinity modulation of (3H)imipramine, (3H)paroxetine and (3H)citalopram binding to the 5-HT transporter from brain and platelets. *Eur.J.Pharmacol.* 206, s. 243-250, Amsterdam, Holland 1991.
- , Møllerup, E. T., Laursen H.: Affinity modulation of (3H)imipramine, (3H)paroxetine and (3H)citalopram binding to the 5-HT transporter from brain and platelets. *Eur.J.Pharmacol.* 206, s. 243-250, Amsterdam, Holland 1991.
- Simonsen, H. B., Klinken, Leif, Bindseil, E.: Histopathology of intact and docked pigtailed. *British Veterinary Journal* 147, s. 407-412, London 1991.
- Skovgaard Jensen, M., Lambert, JDC, Johansen, Flemming F.: Electrophysiological recordings from rat hippocampus slices following in vivo brain ischemia. *Brain Res.* 554, s. 166-175, Amsterdam, Holland 1991.
- Ulrichsen, J., Mogensen, J., Laursen, H., Barry, D., Hemmingsen, R.: Behavioral impairment during thiamine deficiency and ethanol intoxication in rats without detectable neuropathological changes. *Neurosci.Res.Comm.* 9, s. 99-108, 1991.

Henning Laursen

Øjenpatologisk Institut

Historie:

Se Københavns Universitets Årbog 1988.

Forskningsvirksomhed:

Institutets forskningsaktiviteter omfatter okulær onkologi, hornhindelidelser, okulær immunologi og histopatologisk specialmetodik. Som eksempler på instituttets forskning skal nedennævnte emnegrupper anføres:

1. Okulær onkologi

1.1 Institutet er center for histopatologiske undersøgelser af øjne og væv fra øjne og øjenomgivelser fra hele landet. Institutet 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

vævskaraktéristiske proteiner, ligesom instituttet undersøger 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 foretages sammen med F. Brandt Sørensen, Patologisk-anatomisk Institut Aarhus Universitet (O. A. Jensen).

Flowcytometrisk undersøgelse af DNA aneuploidi sammenlignet med AgNOR i okulære maligne melanomer udføres sammen med J. K. Larsen, Finsenlaboratoriet (O. A. Jensen).

1.5 Sammenligning mellem et enucleationsmateriale af maligne chorioideale melanomer og lokal strålebehandling med radioaktive skiver over svulsten udføres i samarbejde med Universitäts-Krankenhaus Eppendorf, Hamburgs Universitet (K. Bjerrum).

1.6 Transvitreal retinohorioideal 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.).

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 ved en interviewundersøgelse er blevet belyst og publiceret (K. Bjerrum, J. U. Prause).

2.5 Behandling af okulære tørhedstilstande kræver erstatning af den manglende tårefilm. Forskellige mucimimeticas 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 transplantationskimærer, som udvikler en exocrinopathi, der har mange lighedspunkter med de manifestationer, man har fundet hos Sjögren-patienter. Der undersøges om tidlig behandling (med et bromhexin-præparat) kan hindre eller forsinke sygdommens udvikling. Endvidere undersøges serumniveauerne af kønshormoner og cortisol hos »Sjögren-musen« 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 tårefilmens indhold af glycoproteiner. Dette sker i samarbejde med Proteinlaboratoriet (K. Bjerrum, J. U. Prause).

3.2 Undersøgelse af sput- og tårefilmglycoproteinindholdet 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. Membranundersøgelser

4.1 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).

4.2 Øjets pigmentepithels iontransport har afgørende betydning for syns-sanscellernes extracellulære miljø. Det er i det forløbne år vist, at pigmentepithelets transepitheliale HCO₃-transport reguleres, således at ændringer i nethindens surhedsgrad modvirkes (M. LaCour, Institut for almen Fysiologi og Biofysik).

5. 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).

6. 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).

7. 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 medicinsk Mikrobiologi, J. W. Spärck, Statens Seruminstitut samt D. Sompolsky, 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).

8. Brugen af peroral Gangcyclovir i forebyggelsen af CMV-retinit hos HIV-patienter. Multicenterprojekt involverende bl.a. Øjenafdelingen, Rigshospitalet (J. U. Prause).

9. Effekten af Fucidin i behandlingen af kronisk bagreuveit (J. U. Prause i samarbejde med N. V. Nielsen, G. Bendixen, V. Andersen, Medicinsk afd. Rigshospitalet).

Undervisning:

Furuden 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 (instituttetsbestyrer).
 Lektor: Dr.med. J. U. Prause (orlov fra 1/5-91).
 Adjunkt: Katalin Kiss (fra 1/10-91).
 Fondsstipendiat: S. Johansen (til 31/5-91).
 Gæsteforskere: S. Ry Andersen, K. Bjerrum, S. Heegaard, M. LaCour, J. Thorn, A. Ussing, M. Baerwolf.

TAP: Antal årsværk 3,0 (heraf 2,4 service årsværk).

Sekretærer: K. Helbech (32 timer/uge), U. Fotopoulos (19 timer/uge), fra 1/6-91 M. Tind (orlov fra 1/3-90).

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

Publikationer:

Andersen, S. Ry: Misbrug af akupunktur overfor blinde. Ugeskrift for Læger 153/12, s. 868-870, København 1991.

Bjerrum, Kirsten, Halken, P., Prause, J. U.: The Normal Human Tear Glycoprotein Profile Detected with Lectin Probes. *Experimental Eye Research* 53, s. 431-35, London 1991.

Diament, M., Tvede, N., Prause, J. U.: Soluble Interleukin-2 Receptors in Serum From Patients with Primary Sjögren's Syndrome. *Scand. J. Rheumatol.* 20, s. 370-72, Stockholm, Sverige 1991.

Prause, J. U.: Lectins in Ophthalmology and Ophthalmic Pathology. *Lectin Reviews* 1, s. 203-213, St. Louis, MO, USA 1991.

–: Beneficial effect of sodium sucrose-sulfate on the ocular surface of patients with severe KCS in primary Sjögren's syndrome. *Acta ophthalmologica* 69, s. 417-421, København 1991.

Trier, Klaus, Olsen, Elith Bjarne, Prause, J. U.: Biochemical changes in rabbit sclera following destruction of pigment epithelium. *Acta ophthalmologica* 69, s. 645-48, København 1991.

O. A. Jensen

Patologisk-anatomisk Institut

Historie:

Se Københavns Universitets Årbog 1990.

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsaktivitet omfatter eksperimentel kræftforskning på humane tumorer herunder strålebehandling, kemoterapi, hormonterapi, molekylærbioologiske 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.

Laminin A, B1, B2, S og M

Laminin er en basalmembrankomponent (molekylvægt ca. 10^6). »Klassisk« laminin er opbygget som en heterotrimer bestående af kæderne A, B1, B2. To andre kæder, S og M, er nyligt identificeret. Vi studerer disse forskellige varianter af laminin, herunder deres relative forekomst ved en række normale og patologiske tilstande. Således har vi netop vist (*Lab Invest*, in press) at laminin B1, B2, S og M findes transient i det perisinusoidal rum i leveren under vækst og differentiering neonatalt og efter partiel hepatectomy. Endvidere ses en ændring af laminin i det perisinusoidale space hos patienter med carcinomer (manuscript submitted). Igangværende projekter fokuserer på modulationer af disse laminin varianter ved carcinomer,

herunder karakteristik af en mulig tumor-relateret laminin A-lignende cDNA clon (Ulla M. Wewer, Reidar Albrechtsen).

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

Nefropatologisk laboratorium

I det forløbne år er indleveret og accepteret af diverse tidsskrifter 3 arbejder omfattende dels ultrastrukturelle undersøgelser, og dels den non-immunologiske genese af bestemte celletyper, som bl.a. fremkommer ved den såkaldte »Rheumatoide pleuritis« hos patienter med kronisk ledeligt (udført i samarbejde med instituttets elektronmikroskopiske afdeling samt med Lungemedicinsk afdeling Y, Gentofte Amtssygehus). Samtidig er udarbejdet en eksperimentel asthmamodel, med det formål dels eksperimentelt at vurdere 1) mekanismer bag det akutte asthmaanfald, dels 2) virkningsmekanismen for bestemte typer af asthmadicin på højreaktive marsvinestammer. Arbejdet udføres i samarbejde med Lungemedicinsk afdeling Y, Gentofte Amtssygehus samt universitetets Institut for Mikrobiologi.

Undervisningsmæssigt er der på laboratoriet i år fremstillet 9.500 mikroskopiske undervisningspræparater i forbindelse med en renovation af instituttets mikroskopiske studiesamling. Iøvrigt: Referee-virksomhed for et medicinsk tidsskrift (Poul Faarup).

Vækstkinetik og eksperimentel 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 ny anti-cancer terapeutika. Tumor vækstkurver konstrueres ved anvendelsen af et til formålet designet computer program, som endvidere 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 vækstfaktorerers 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 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-spektroskopi under ubehandlet vækst samt under kemo- og stråleterapi. Sideløbende undersøges tumorerne biokemisk med henblik på en uddybende beskrivelse af de energimetaboliske forhold. Undersøgelserne har til formål at søge den non-invasive NMR-teknik etableret til prædiktion og tidlig monitorering af behandlingseffekt i kliniske og eksperimentelle systemer. Endvidere anvendes metoden til farmakokinetiske studier, hvor intratumorelle koncentrationer af cytostatika bestemmes (seniorstipendiat, cand.med. Paul E. G. Kristjansen). Redaktionsvirksomhed: P. E. G. K. er referee for en række internationale cancer tidsskrifter.

Onkogener i småcellet lungekræft

Aktiviteten af en række gener med betydning for cellers maligne egenskaber undersøges i småcellet lungekræft. Det drejer sig om onkogener som c-myc, K-ras og c-met, om retinoblastom (Rb) antionkogenet, samt om adhæsionsmolekylerne NCAM og cadheriner. Aktiviteten af disse gener, bestemt som amplifikation og ekspresion af mRNA og proteinprodukt, fastlægges og sammenholdes med cellernes vækstmæssige egenskaber. Tillige undersøges udvalgte onkogeners betydning for effekten af anticancer terapi, ligesom effekten af terapi på ekspresionen af visse onkogener fastlægges (kandidatstipendiat, cand.med. Kåre Rygaard, scholarstipendiat, stud.med. Lars Kensmark). Redaktionsvirksomhed: KR er referee for internationale cancer tidsskrifter.

Vækstfaktor receptorer i småcellet lungekræft

I celle linier 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 cytostatika 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, overlæge, 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 clonogen assay samt et extrapolations assay. Resultaterne beskrives i henhold til den »lineærkvadratiske« model med beregning af parametrene α og β , ligesom tumorcellernes strålefølsomhed (D_0) og kapaciteten for reparation af stråleskade (D_q) fastlægges. Kendskab til D_q 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 prædiktions 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 sensitivitets mønstret overfor klinisk anvendte kemoterapeutika, og endvidere undersøges i hvilket omfang gen-specifik DNA reparation er involveret i udvikling af resistens (videnskabelig assistent, cand.med. Lone Nørgård Petersen).

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 baggrundsstamme 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).

Immunocytokemi på ultrastrukturelt niveau

Gennem de seneste år har vi på Elektronmikroskopisk afdeling (L. Bastholm, M. H. Nielsen, F. Elling) udviklet nye metoder til bestemmelse af antigeners lokalisation på ultrastrukturelt niveau. Dette har udmøntet sig i en række projekter, hvor vi applicerer de udviklede metoder på forskellige problemstillinger:

1) Hvilken rolle spiller lokalisationen af receptorer

for plaminogen aktivator for brystkræftcellers evne til at sprede sig? Vi arbejder med humane brystkræftceller, som vokser gennem en kunstigt fremstillet barriere af basalmembran materiale. Lokalisationen af receptoren og et enzym, som måske også spiller en rolle ved spredning, bestemmes ultrastrukturelt og ved konfokal mikroskopi, hvor man ved sidstnævnte kan skabe et tredimensionelt billede af spredningen (I samarbejde med K. Danø, Finselaboratoriet, N. Brünner).

2) Hvilken betydning har forekomsten af de forskellige komponenter af HLA antigener i humane T-lymfocytens funktion? Dette belyses ved immun cytokeremisk lokalisation af disse forskellige antigener i de enkelte cellers membraner (I samarbejde med L. Geisler, Fibigerlaboratoriet).

3) I hvilke cellestrukturer findes serumalbumin i humane granulocytter? Vi har observeret et hidtil upåagtet celleorganelssystem og bidraget væsentligt til klarlæggelsen af dets funktion (I samarbejde med N. Borresgard, H. Sengeløv, Afdeling L, Rigshospitalet).

4) Når celler inficeres med Herpes Simplex virus danner de blandt andet de for virusinfektionen nødvendige virus overfladeglykoproteiner. Hvor i cellerne og hvornår disse dannes, samt hvordan de og viruspartiklerne transporteres til cellens overflade, har vi fået ny viden om fra de immunelektronmikroskopiske undersøgelser (I samarbejde med B. Norrild, H. Jensen, Institut for medicinsk Mikrobiologi, Københavns Universitet).

5) Hvordan passerer P. multocida protein, som er en særdeles potent osteoklastmediator, et epithel og udøver sin effekt på osteoklasterne, som er lokaliseret langt fra overfladen (I samarbejde med N. T. Foged, Statens veterinære Serumlaboratorium).

6) Hvilke morfologiske lungekræft typer i afkommet forårsager indgift af butyleret hydroxytoluen og ethylnitrosurea til gravide mus (I samarbejde med J. Forchhammer, Fibigerlaboratoriet).

Medullære mammacarcinomer

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 for DNA-indhold ved flow-cytometrisk analyse af tumormateriale fra paraffinblokke (JL). Endvidere er undersøgt intra- og interobservervariation 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).

Maligne spytkirteltumorer

I samarbejde med Københavns Tandlægehøjskole revideres de histologiske præparater af adenoid cystiske karcinomer med henblik på korrelation til patienternes overlevelse (Marianne Hamilton Therkildsen, Jesper Reibel, Torben Schiødt).

Vulvacancer

Patientmaterialet af vulvacancer er undersøgt yderligere, idet der for tiden foretages en morfometriundersøgelse af tumorcellekerne med henblik på prognostisk relevans. Yderligere gennemføres en undersøgelse over forekomst af HPV infektion i vulvacancerpræparaterne (J. Visfeldt).

Cervixcancer

RH-afdelingens materiale af cervixadenokarcinom reevalueret histologisk. Der er foretaget en undersøgelse af HPV type 16 og 18 på præparaterne m.h.p. mulig kausal rolle af en specifik HPV infektion (J. Visfeldt).

Testiscancer

Pato-anatomiske studier af præmaligne og maligne tilstande er fortsat. Der arbejdes med en række nyere tumormarkører i immunhistokemiske farvninger. Vi har endvidere indsamlet testiscancer fra børn under 15 år fra hele landet på basis af lister fra Cancerregisteret. Disse tumorer bliver reevalueret histologisk og immunhistokemisk, og der bliver registreret forekomst af carcinoma in situ epitel i omgivende testis tubuli (J. Visfeldt).

AIDS

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

Med korrelation til histologiske forandringer er binyrebarkfunktionen hos AIDS-patienter og raske HIV 1-positive personer analyseret (J. Visfeldt).

Cancer hos thorotrastpatienter

Histologisk reevaluering af det danske thorotrastmateriale er påbegyndt. (J. Visfeldt).

Redaktionsvirksomhed:

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

Stab:

VIP: Antal årsværk: 16.

Bestyrer: Dr.med. Reidar Albrechtsen.

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.

Adjunkt: Dr.med. Nils Brüner.

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

Scholarstipendiater: Lars Kensmark, Marianne Krarup.

Introduktionsstipendiat: Malene Krogh Meyer.

TAP: Antal årsværk: 14,6.

Sekretær: Annette Krogh.

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

Fondslønnede laboranter: Nina Broholm, Jette Christiansen, Kirsten Flod, Charlotte Jespersen, 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:

Faarup, Poul, Faurshou, Peter, Grunnet, Niels: Turpentine- and fibrin-induced pleuritis in nude mice. Histopathological, cellular and biochemical changes. Acta Path. microbiol. immunol. scand. (APMIS) vol. no. 99, årg.1991, s. 467-74, København 1991.

Kristensen, C., Kristjansen, P.E.G., Spang-Thomsen, M., Quistorff, B.: Different energy metabolism in two small cell lung cancer (SCLC) subpopulations analyzed by in vivo 31-PMRS of cell cultures. 8th Ann.Congr.Eur.Soc.Magn.Res.Med.Biol., Zürich, april 1991, 1991.

-, Kristjansen, P.E.G., Spang-Thomsen, M., Quistorff, B.: Different energy metabolism in two small cell lung cancer (SCLC) subpopulations examined by 31-P-Magnetic resonance spectroscopy (MRS) and biochemical analysis in vivo and in vitro. 6th World Conference on Lung Cancer, Victoria, Australia, May 1991, 1991.

Kristjansen, P.E.G., Spang-Thomsen, M., Quistorff, B.: Different energy metabolism in two human small cell lung cancer subpopulations examined by 31-PMRS and biochemical analysis in vivo and in vitro. Cancer Research 51, s. 5160-5164, 1991.

Nielsen, M.H., Settnes, Osv. P.: Morphology of Pneumocystis carinii and activation of the plasmalemmal vesicular system in alveolar epithelial cells of the host. APMIS 99, s. 219-25, København 1991.

Rygaard, Kåre, Slebos, Robert J.C., Spang-Thomsen, Mogens: Radiosensitivity of small-cell lung cancer xenografts compared with activity of c-myc, N-myc, L-myc, c-raf-1 and K-ras proto-oncogenes. International Journal of Cancer 49, s. 279-84, 1991.

Reidar Albrechtsen

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, astma, etc.). Udviklingen af nye lægemidler og behandlingsprincipper ved disse sygdomme er betinget af et nøje kendskab til de mekanismer, der medvirker i mastcellereaktionen. Rottemastceller kan isoleres til en næsten ren cellepopulation og er derfor velegnede til studier af cellulær funktionsregulation. Sådanne undersøgelser er ikke blot af relevans for forståelsen af patofysiologiske mekanismer og behandling ved allergiske sygdomme, men er af videre interesse, idet analoge processer er væsentlige for normalfunktion af en række celletyper og for patologiske reaktioner ved inflammation og malignitet. Undersøgelserne har specielt fokuseret på calciums og protein kinase C's rolle i stimulus-respons koblingen (N. Grosman).

1.2 Mikroorganismer og deres produkter mistænkes for at spille en vigtig rolle for udløsning og forværring af astma. Foruden astmapatienter omfatter problemet også et stigende antal tilfælde indenfor erhvervsmæssig beskæftigelse i landbrug (svinestalde) og genbrugsstationer. 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 og mikrosvampe kan forstærke (potensere) histaminfrigørelse. Mekanismen ved potenseringen undersøges. Den skyldes muligvis karbohydrater, som indgår i bakterie- og svampesporevæggen, i LPS samt i influenza A virus (neuraminidase). Potenseringen ophæves af forskellige monosaccharider (galactose, N-acetylglucosamin m.m.) men ikke af glucose. Foruden undersøgelse af histaminfrigørelse fra basofile leukocytter, vil også lungemastceller og epitheliale celler opnået ved bronkoalveolær 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 (S. Norn, K. Kristensen, T. Dein; nogle af projekterne i samarbejde

med P. Stahl Skov, H. Bisgaard, H. Permin og K. Bendtzen, Rigshospitalet, samt professor Hannoun, Pasteur Institut, Paris).

1.3 Studier vedrørende effekten af radikalgenererende systemers indflydelse på histaminsekretionen fra isolerede peritonealmastceller og effekten af scavengers fortsættes. Desuden er der foretaget undersøgelser af endogene peptiders histaminfrigørende effekt med henblik på ligheder og forskelle vedrørende indflydelsen af divalente kationer og forandringer af cellulær energimetabolisme (B. Diamant).

2. Kardiovaskulær og renal farmakologi

2.1 Kardiovaskulær farmakologi

I samarbejde med cand.med. Klaus Kofoed er etablering af metoder påbegyndt til isolering af individuelle cardiomyocytter fra voksne rotter, med henblik på i cellekulturer at undersøge energimetabolismen og reguleringen af adrenerge og peptiderge membranreceptorer i forbindelse med fri radikalproduktion og andre typer af cellulær stressinduktion. I samarbejde med docent Jan Karlsson, Stockholm, fortsættes studier vedrørende coenzym Q's indflydelse på fysisk præstationsevne hos hjertepatienter og hos aktive idrætsfolk (B. Diamant).

2.2 Diuretikas farmakodynamik

Projektets formål er at belyse diuretikas tubulære og hæmodynamiske virkninger samt kompensatoriske modregulationsmekanismer under diuretikabehandling. Som forsøgsmodel anvendes ubedøvede rotter med permanente katetre. I 1991 har vi bl.a. undersøgt betydningen af reninsystemet og prostaglandinsystemet for de renale adaptationer til akut furosemidinfusion, samt påbegyndt en systematisk undersøgelse af den distale Na-reabsorptions flowafhængighed. Samtidig videreføres studier over renale adaptationer til kronisk diuretikabehandling, herunder mekanismer for diuretika-synergisme (S. Christensen, N. Lomholt, J. S. Petersen, M. Shalmi, M. Bak, H. E. Lunau, L. B. Poulsen, S. Trautner).

2.3 Lithiumclearance som markør for proksimal Na-reabsorption

Under normale fysiologiske forhold reabsorberes Lithium 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 tubulusvæske fra de proksimale tubuli og – i forbindelse med GFR bestemmelse – til beregning af proksimal og distal Na-reabsorption. Projektet har til formål af afprøve hypotesen om Li-ionens selektive proksimale reabsorption, samt at vurdere under hvilke forhold hypotesen ikke er holdbar. Som led i disse studier har M. Shalmi i efter-

året 1991 indarbejdet teknikker til mikropunktur og mikroperfusion af Henles slynge (S. Christensen, M. Shalmi, J. S. Petersen i samarbejde med R. Green, University of Manchester).

2.4 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. Modellen danner basis for fortsatte studier over patogenesen for kronisk nyreinsufficiens, som i 1991 blev udmøntet i en indleveret disputats (S. Christensen, J. S. Petersen, M. Shalmi i samarbejde med Niels Marcussen, University of Alberta, Canada).

2.5 Epidermal growth factor

Epidermal growth factor (EGF) findes i høj koncentration i urinen, hvortil det afgives fra de distale konvolute tubuli ved afspaltning fra en precursor. Projektet tager sigte på at afklare en evt. fysiologisk rolle af nefrogent dannet EGF i røttenyren. I 1991 er undersøgt, hvilken indflydelse ændringer i nyrefysiologiske variable (diurese-antidiurese, urin-pH, natriumudskillelse) har på EGF koncentrationen i nyrevæv og urin (S. Christensen i samarbejde med P. Jørgensen og Ebba Nexø, Centrallaboratoriet i Hillerød, og S. S. Poulsen, Medicinsk-anatomisk Institut B).

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 neurotransmitterreceptorers antal og funktion via second messenger systemer, f.eks. adenylat cyklase (AC), som katalyserer dannelsen af cyklisk AMP (cAMP). 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 påvirker forskellige AC'er i rottehjerne, dels for at belyse Li's virkningsmekanisme og dels for at studere de mekanismer, der regulerer enzyms aktivitet (A. Geisler, A. Mørk, P. Hollund).

3.2 Et andet second messenger system – fosfoinositid systemet – påvirkes også af psykofarmaka. Dette system interagerer med AC systemet, så de i fællesskab modulerer visse neuronale processer. Vi undersøger protein kinase C's regulation af hjernens AC'er samt Li's og imipramins indflydelse herpå (A. Mørk, A. Geisler).

3.3 Endvidere undersøges Li's og neuroleptikas (især haloperdols og klozapins) effekter på dopamin-sensitive AC'er i rottehjernens hippocampus og striatum (P. Hollund, A. Geisler, A. Mørk).

3.4 Rubidium (Rb) har en antidepressiv effekt og kan provokere manier. Vi har vist, at Rb og Li virker antagonistisk på cAMP dannelsen i intakt hjernevæv. Kronisk behandling med Rb nedsætter derimod cAMP syntesen. Undersøgelsens formål er at belyse de mekanismer, hvorved Rb påvirker dannelsen af cAMP i hjernen (A. Geisler, A. Mørk).

3.5 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 psykiatriske afdeling D. Analytiske processer udføres på Farmakologisk Institut (A. Mørk, A. Geisler, samt overlæge P. Arup, læge H. Jensen og læge K. Olesen, Frederiksberg Hospital).

4. Smertestillende farmaka

Igangværende undersøgelser belyser dextropropoxyfens og nor-propoxyfens binding til subpopulationer af opioidreceptorer (C. Broen Christensen). Desuden bestemmes steady-statekoncentrationen af morfin og morfin-6-glukuronid i plasma hos postoperative patienter, der får subkutan infusion af morfin. Koncentrationerne sættes i relation til analgesi og respirationshæmning (C. Broen Christensen i samarbejde med reservelæge Sten Andersen, KAS Gentofte).

Endvidere undersøges morfins elimination hos præmature og mature nyfødte (C. Broen Christensen i samarbejde med reservelægerne Vibeke Feilberg, Centralsygehuset, Hillerød og Kåre Lundstrøm og Søren Mikkelsen, Rigshospitalet).

5. Lægemedelbivirkninger

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. En kritisk analyse af Sundhedsstyrelsens Bivirkningsnævns materiale (J. S. Schou og Morten Andersen, projektansat læge i samarbejde med Sundhedsstyrelsens lægemiddelfdeling og Bivirkningsnævnet).

6. Klinisk farmakologi

Se professor E. Hvidberg, Rigshospitalets oversigt.

7. Toksikologi og miljømedicin

7.1 Kun de færreste af omgivelsesernes kemiske substanser (xenobiotika), 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 en af mekanismerne bag 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 enzymesystemer for omdannelsen af xenobiotika til reaktive metabolitter: Cytokrom P450 superfamilien, xantinoxidase og acetyltransferase.

Oxygen toksiske effekter (reaktive oxygen species) undersøges i et in vitro system med isoleret DNA, hvori også undersøges en række afgiftningsstoffer (glutathion, N-acetyl cystein, ascorbinsyre m.fl.). Den aneuploidinducerende effekt af reaktive oxygen species og toksiske beno[a]pyren metabolitter undersøges i V79 celler med og uden transfection med P450IA1/IA2 (rotte), og disse cellers metaboliske karakteristika fastlægges (samarbejde med Agneta Öfeldt, Stockholm, Johannes Döhmer, Mainz).

En række undersøgelser over betydningen af kostfaktorer for carcinogen aktiverende kapacitet hos mennesker er afsluttet og under sammenskrivning, hertil kommer flere dyreeksperimentelle forsøg (samarbejde med Landbohøjskolen, Medicinsk afdeling F, Gentofte Amtssygehus, Kræftens Bekæmpelse samt speciale for humanbiologistuderende Inge Jeding).

Med det nu operative batteri af non-invasive metoder er det muligt at undersøge sammenhæng mellem dannelsen af reaktive metabolitter og DNA-beskadigelse, herunder relationen til miljø- og arbejdsmiljø-mæssige ekspositioner og udvikling af sygdomme.

I samarbejde med National Center for Toxicological Research i USA (D. W. Roberts, J. Hinson) er identificeret et hepatisk protein, som synes at være det ultimative mål for paracetamols toksiske metabolit, benzquinoneimine. Nærmere karakterisering og undersøgelse af dette proteins funktion foregår (projekterne i samarbejde mellem A. Fischer-Nielsen, K. G. Jensen, S. Loft, H. E. Poulsen).

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 samtidig udsættelse for flere opløsningsmidler bl.a. alkohol, øger effekten på centralnervesystemet. 3) At undersøge om eksponering under graviditet med organiske opløsningsmidler påvirker fostret varigt. Pga. 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, »membranfluiditet« 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, startedes et projekt, hvor interaktionen mellem to opløsningsmidler undersøges in vitro. Projektet har ikke kun toksikologisk interesse, idet virkningsmekanismen bag en interaktion kan belyse anæstetikas virkningsmekanisme (S. Edelfors, A. Ravn-Jonsen).

I samarbejde med cand.scient. U. Hass (AMI) undersøges N-methylpyrrolidons (NMP) effekt på rottehjernen efter eksposition i fosterperioden. En mulig effekt bestemmes med samme parametre som ovenfor (S. Edelfors, A. Ravn-Jonsen, U. Hass). Projektet er udvidet til også at undersøge, om der er forskelle i NMP's kinetik hos henholdsvis gravide og ikke-gravide rotter.

På grund af mistanke om reproduktionsskadelige effekter ved arbejde med toluen, undersøges morfologien i testiklerne fra rotter eksponeret med toluen i op til 8 uger. To grupper rotter indtager desuden alkohol under eksponeringsperioden. De morfologiske undersøgelser udføres i samarbejde med Levnedsmiddelstyrelsen, Toksikologisk Institut (S. Edelfors, A. Ravn-Jonsen, O. Ladefoged).

8. Anæstesiologiske undersøgelser

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 (N. Lomholt, S. Christensen, M. Shalmi, J. S. Petersen).

8.2 Luftrørsmodeller til afspøvning af trachealkatetre

Det kliniske aspekt ved cufftryk regulation er, at cuffen dels tætnet luftrøret ved overtryksventilation og dels forhindrer opkast og lignende i at nå lungerne. Utætthed på grund af for lavt cufftryk er derfor riskabelt,

mens et for højt cufftryk kompromitterer luftrørets blodforsyning og kan give nekroser.

Der er udviklet 2 typer modelluftrør, som simulerer det normale luftrørs elastiske egenskaber hos voksne, svarende til forholdene ved spontan vejrtrækning og ved overtryksventilation. Der er udviklet en ny monitor til måling af det tryk, som overføres fra trakealkatetres cuff til luftrørets væg. Ved at kombinere modelluftrør med lateraltrykmåleren, er det lykkedes at karakterisere funktionen af lavvolumen cuffs og endvidere at bestemme den optimale cuffdiameter for højvolumencuffs.

Endvidere er trykstigningen i trakealkatetres cuff som følge af behandling med 50 og 100 % oxygen målt og vurderet med henblik på skadevirkninger (N. Lomholt).

8.3 Udvikling af nyt trachealkateter

For at modvirke langtidssændringer i cufftrykket er det nødvendigt at anvende et luftreservoir, der kan udligne uønskede trykændringer. Der er udviklet et nyt trachealkateter med automatisk regulation af cufftrykket, idet en ventilfunktion sætter cuffen i forbindelse med et luftreservoir under udåndingsfasen, og aflukker denne forbindelse under respiratorens indblæsningsfase (N. Lomholt).

Øvrige aktiviteter:

A. Formand for Sundhedsstyrelsens Bivirkningsnævn (JSS).

B. Formand for Bekæmpelsesmiddelrådet under Miljøstyrelsen (JSS).

C. Medlem af Sundhedsstyrelsens Registreringsnævn (JSS).

D. Sekretær for Sundhedsstyrelsens Registreringsnævn (HEP, SL).

E. Medlem af EF's udvalg vedr. lægemiddelsikkerhed (JSS).

F. Formand for arbejdsgruppen vedr. Pharmacovigilance under EF's udvalg for farmaceutiske specialiteter (JSS).

G. Medlem af European Science Foundation, Toxicology Steering Committee (JSS).

H. Formand for Dansk Standardiseringsråds udvalg S104 (NL). Medlem af WHO's arbejdsgruppe vedrørende ATC og DDD (SL).

I. Redaktør af Pharmacology & Toxicology (JSS).

J. Editorial Board: Immunopharmacology: (SN), Eur. J. Pharmacol.: (SN), Lithium: (SC), Agents and Actions: (BD), Int. Arch. Allergy Appl. Immunol: (BD), Pharmacology and Toxicology: (BD).

K. Generalsekretær for 20. Nordiske Kongres for Fysiologi og Farmakologi (SC).

L. Organisationskomitéen for 20. Nordiske Kongres for Fysiologi og Farmakologi (HEP).

M. Organisationskomitéen for The Biology and Pharmacotherapy of Manic-Depressive Disorders:

From Molecular Theories to Clinical Practice. Satelitsymposium/18. C.I.N.P Congress (AG, AM, PH).

N. Bestyrelsesmedlem, ATV-instituttet, Dansk Toxikologicerter (HEP). Bestyrelsesmedlem Dansk Selskab for Hepatologi (HEP). Bestyrelsesmedlem Dansk Selskab for klinisk Farmakologi (SL). Bestyrelsesmedlem Dansk Selskab for Farmakologi og Toxikologi (SC). Medlem af Det rådgivende Forskningsudvalg for Arbejds miljøinstituttet (HEP). Medlem af Det rådgivende Forskningsudvalg for Sundhedsministeriets Miljømedicinske Center (HEP). WHO's arbejdsgruppe vedr. ATC/DD (SL).

O. Medlem af Fakultetsrådets stipendieudvalg (SN). Arbejdsgruppen for faglig planlægning (SC) og miljø og arbejdsmedicin (HEP, SL). Fakultetsrådet og observatør ved FBU (HEP). Fagstudienavn 2 (NG). Fakultetsstudienævnet (NG). Fakultetsstudienævnets pædagogiske bedømmelsesudvalg (NG). Det permanente klinikudvalg (NG). Studieplansrevisionsudvalget (NG). Humanbiologisk udvalg (SE). Styringsgruppen for Lærestalernes fælles Miljøkursus (SE).

P. Gæsteforelæser ved: Indbudt foredragsholder ved bl.a. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Bruxelles 5.-7. november 1991 (JSS). 5th World Congress of Biological Psychiatry, Firenze (AG, AM). XV Simpósio Anual da Academia de Ciências do Estado de São Paulo (SN).

Q. Vurdering af: Disputats (Gunnar Damgaard Nielsen), Danmarks farmaceutiske Højskole (JSS).

R. Stillingsbedømmelser: Lektorat i Arbejdsmedicin (HEP). Stipendiat ved Arbejds miljøinstituttet (HEP).

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. Seniorstipendiater: A. Mørk, J. S. Petersen.

Kandidatstipendiater: A. Fisher-Nielsen, K. Jensen, K. S. Kristensen, M. Shalmi.

Videnskabelige medarbejdere: Cand.med. Søren Boesgaard (fælles med Rigshospitalet), cand.med. Klaus Kofoed.

Videnskabelige studentmedarbejdere: M. Bak, T. Dein, P. Hasbak, P. Hollund, H. Lunau, L. B. Paulsen, S. Trautner.

TAP: Antal årsværk: 12,98.

Sekretærer: M. Jacobsen (orlov), L. Juel, C. Kjøllev (vikar).

Laboranter: P. Elsmann, K. Ebbesen* (fratrådt), H. Fenger-Eriksen*, A. Francker, D. Glendrup, A. Hau-

- mann*, A. Jensen*, L. Kolster, M. Nielsen, E. Philipson og L. Reiff.
 Fondslønnede laboranter: A. Afzali, L. Gertman.
 Laborantelever: A. Jørgensen, L. Otto, P. Rosted.
 Betjente: O. Madsen, S. Pedersen.
 Finmekanikerelever: J. Skov, L. Aaberg.
 * delvist fondslønnet.
- Publikationer:**
- Andersen, Morten, Schou, Jens S.: Bivirkninger af ulcusmedicin før og efter overførsel af cimetidin, ranitidin og sukralfat til håndkøb. Ugeskrift for Læger 153/20, s. 1410-3, København 1991.
- , Schou, Jens: Adverse Reactions to H₂-receptor Antagonists in Denmark Before and After Transfer of Cimetidine and Ranitidine to Over-the-counter Status. Pharmacology & Toxicology 69, s. 253-58, København 1991.
- Boesgaard, Søren, Petersen, Jørgen Søberg, Aldershvile, Jan, Poulsen, Henrik Enghusen, Flachs, Helga: Nitrate Tolerance: Effect on thiol supplementation during prolonged nitroglycerin infusion in an in vivo model. J. Pharmacol Exp. Ther. 258 (3), s. 851-6, USA 1991.
- Broen Christensen, Chr., Mørk, Arne, Geisler, Arne: Morphine-6-glucuronide and Morphine: μ -Opioid Receptor Binding and Effects on Dopamine-Sensitive Adenylate Cyclase in Striatum. Pharmacology & Toxicology (Short Communication) 69, s. 396-98, København 1991.
- , Reiff, Lise: Morphine-6-Glucuronide: Receptor Binding Profile in Bovine Caudate Nucleus. Pharmacology & Toxicology 68, s. 151-153, København 1991.
- Clements, P., Kristensen, K., Espersen, F., Norn, S.: Luftvejsinfektion og akut forværring i obstruktive lungesygdomme. Ugeskr Læger 153/19, s. 1336-1339, Munksgaard, København 1991.
- , Kristensen, K.S., Norn, S.: Virus, bacteria and lipopolysaccharide increase basophil cell response to histamine releasing stimulators and calcium. Allergy 46, s. 135-41, København 1991.
- , Milman, N., P., Struwe-Christensen, E., Nüchel Petersen, B., Pedersen, M., Bisgaard, H., Permin, H., Norn, S.: Bacteria-induced histamine release from human bronchoalveolar cells and blood leukocytes. Allergy 46, s. 45-51, København 1991.
- Diamant, Bertil, Karlsson, Jan: Kolesterolets okända syson ubikinon ett instrument i antioxidantforskning. Läkartidningen vol.88, nr.7, s. 512-514, Stockholm 1991.
- Edelfors, Sven, Ravn-Jonsen, Andree: Effects of Simultaneous Ethanol and Toluene Exposure on Nerve Cells Measured by Changes in Synaptosomal Calcium Uptake and (Ca²⁺/Mg²⁺)-ATPase Activity. Pharmacology & Toxicology 69, s. 90-5, København 1991.
- , Ravn-Jonsen, Andree: The Effect of Simultaneous Exposure to Various Solvents on the (Ca²⁺/Mg²⁺)-ATPase Activity of the Synaptosomal Membrane. British Journal of Pharmacology Vol. 104, Proceedings Supplement, s. 446, Basingstoke, England 1991.
- Fischer-Nielsen, A., Poulsen, H.E., Hansen, B.A., Hage, E., Keiding, S.: CCL4 cirrhosis in rats: Irreversible histological changes and differentiated functional impairment. J.Hepatol 12, s. 110-17, Amsterdam 1991.
- Geisler, Arne: Zolpidem – et nyt hypnoticum. Ugeskrift for Læger 153, s. 1142-44, København 1991.
- Geoffroyens S., Tvede, Kirsten, Christensen, Anders V., Schou, Jens: The Effect of Imipramine and Lithium on "Learned Helplessness" and Acetylcholinesterase in Rat Brain. Pharmacology Biochemistry & Behaviour Vol.38, s. 93-7, 1991.
- Grosman, Nina: Effects of the ether phospholipid AMG-PC on mast cells are similar to that of the ether lipid AMG but different from that of the analogue hexadecylphosphocholine. Immunopharmacology 22, s. 39-48, Amsterdam 1991.
- Karlsson, Jan, Diamant, Bertil, Folkers, Karl, Lund, Bernt: Muscle Fibre Types, Ubiquinone Content and Exercise Capacity in Hypertension and Effort Angina. Annals of Medicine 23, s. 339-44, Helsinki 1991.
- , Diamant, Bertil, Folkers, Karl, Edlund, P.-O., Theorell, Henning: Plasma Ubiquinone and Cholesterol Contents with and without Ubiquinone Treatment. i: Biochemistry, Ionergetics and Clinical Aspects of Ubiquinone, G. Lemay, s. 296-302, London 1990.
- Klysner, Rene, Geisler, Arne: Rapid-Down Regulation of Cerebral beta-adrenoceptors by Combined Treatment with Imipramine and Mianserin. i: Refractory Depression, Editor J. D. Amsterdam, s. 109-13, New York 1991.
- Loft, Steffen, Otton, S. Victoria, Lennard, Martin L., Tucker, Geoffrey T., Poulsen, Henrik Enghusen: Characterization of metronidazole by human liver microsomes. Biochemical Pharmacology 41, s. 1127-34, Oxford, U.K. 1991.
- , Nielsen, Alice Juhl, Borg, Birgit Egebjerg, Poulsen, Henrik Enghusen: Metronidazole and antipyrine metabolism in the rat: Clearance determination from one saliva sample. Xenobiotica 21, s. 33-46, Oxford, U.K. 1991.
- Marcussen, Niels, Ottosen, Peter D., Christensen, Sten: Ultrastructural quantitation of atubular hypertrophic glomeruli in rats with lithium-induced chronic nephropathy. Virchows Archiv A Pathol Anat 417, s. 513-22, New York 1990.
- Mørk, Arne, Geisler, Arne: Hysteretic Activation of Adenylate Cyclase by Guanylyl-5'-Imidodiphosphate in Rat Cerebral Cortex Following Chronic Lit-

- hium Treatment. *Lithium* 2, s. 127-133, England 1991.
- , Geisler, Arne: Tosyl-lysyl chloromethylketone inactivation of adenylate cyclase in separate regions of the rat brain. *Archives Internationales de Physiologie, de Biochimie et de Biophysique* 99, s. 161-64, Liege, Belgien 1991.
- Norn, S., Clemmensen, P., Kristensen, K.S.: Virus, bacteria and lipopolysaccharide increase basophil cell response to histamine releasing stimulators and calcium. *Allergy* 46, s. 135-141, 1991.
- Norn, Sv., Clemmensen, P., Milman, N., Struve-Christensen, E., Petersen, B. Nüchel, Pedersen, M., Bisgaard, H., Permin, H.: Bacteria-induced histamine release from human bronchoalveolar cells and blood leukocytes. *Allergy* 46, s. 45-51, 1991.
- Ottosen, Peter D., Jacobsen, N.O., Christensen, Sten: Morphological and Enzyme Histochemical Changes Induced by Lithium in Laboratory Animals. i: *Lithium Therapy Monographs*, vol.3: Lithium and The Kidney, F. Neil Johnson, Lancaster, s. 92-4, Basel 1990.
- Pedersen, M., Permin, H., Bindslev-Jensen, C., Bendtzen, K., Norn, S.: Cytokine-induced histamine release from basophils of AIDS patients. Interaction between cytokines and specific IgE antibodies. *Allergy Vol.46*, s. 129-134, Munksgaard, København 1991.
- Petersen, Jørgen Søberg, Shalmi, Michael, Lam, Henrik Rye, Christensen, Sten: Renal Response to Furosemide in Conscious Rats: Effects of Acute Instrumentation and Peripheral Sympathectomy. *The Journ. of Pharmacology and Experimental Therapeutics* vol.258, no. 1, s. 1-7, USA 1991.
- , Shalmi, Michael, Abildgaard, Ulrik, Christensen, Sten: Alpha-1 Blockade Inhibits Compensatory Sodium Reabsorption in the Proximal Tubules During Furosemide-Induced Volume Contraction. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* Vol.258, no.1, s. 42-8, USA 1991.
- Poulsen, H.E., Ranek, L., Jørgensen, L.: The influence of disulfiram on acetaminophen metabolism in man. *Xenobiotica* 21, s. 243-9, London 1991.
- Shalmi, Michael, Lunau, Hanne E., Søberg Petersen, Jørgen, Bak, Martin, Christensen, Sten: Suitability of tritiated inulin for determination of glomerular filtration rate. *American Journal of Physiology* 260, s. F283-9, USA 1991.
- , Thomsen, Klaus: Comparison between Lithium Clearance, Occlusion Time and Micropuncture: A Survey of 29 Experimental Groups. *Lithium*, s. 15-20, 1990.
- , Thomsen, Klaus: Renal Elimination of Lithium. i: *Lithium and the Cell: Pharmacology and Biochemistry*, Nicolas J. Birch, s. 249-71, Suffolk, England 1991.
- Sjövall, Susanne, Ahrén, Bo, Hansson, Per, Loft, Steffen, Poulsen, Henrik Enghusen, Bengmark, Stig: Metabolic responses to intermittent hepatic dearterialization in the rat. *Journal of Hepatology* 13, s. 33-7, Oxford, U.K. 1991.
- Sonne, Jesper, Loft, Steffen, Døssing, Martin, Boesgaard, Søren, Andreasen, Frederik: Single dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxazepam in very elderly institutionalised subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology* 31, s. 719-22, Oxford, U.K. 1991.
- , Boesgaard, Søren, Poulsen, Henrik Enghusen, Loft, Steffen, Hansen, Jens Mølholm, Døssing, Martin, Andreasen, Frederik: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of oxazepam metabolism of paracetamol in severe hypothyroidism. *British Journal of Clinical Pharmacology* 30, s. 737-42, Oxford, U.K. 1990.
- Vistisen, Kirsten, Poulsen, Henrik Enghusen, Loft, Steffen: Cytochrome P450 IA2 activity in man measured by caffeine metabolism: Effect of smoking, broccoli and exercise. i: *Biological Reactive Intermediates IV*, C.M. Witmer et al., s. 407-11, New York 1990.

Svend Norn

Mikrobiologi

Institut for medicinsk Mikrobiologi

Historie:

Om instituttets historie henvises til Københavns Universitets Årbog 1984 og 1986 samt til 500-års jubilæumsskriftet »Københavns Universitet 1479-1979«, vol. VII: 335-44.

Instituttets overflytning til nye lokaler på Blegdamsvej er fortsat planmæssig med overflytning af oprensningsafdeling og substratafdeling i december 1991. Instituttets nye kursussale er færdiggjort i 1991, således at kursusundervisningen fra og med forårssemesteret 1992 foregår i de nye lokaler.

Instituttet har i 1991 fået besat et forskningsadjunktur i medicinsk virologi. Et forskningsadjunktur i medicinsk bakteriologi er under besættelse. Et lektorat i medicinsk mikrobiologi med forskning i medicinsk parasitologi forventes opslået primo 1992.

Instituttets parasitologiske afdeling har sammen med Rigshospitalets afdelinger for epidemiologi og klinisk mikrobiologi dannet Center for medicinsk Parasitologi ved Københavns Universitet.

Forskningsvirksomhed:

Medicinsk mikrobiologi omfatter læren om de sygdomsfremkaldende mikroorganismer, de infektiøse processers molekylærbiologi og den menneskelige organismes naturlige og erhvervede forsvær. Medicinsk mikrobiologi omfatter endvidere forebyggelse, kontrol og bekæmpelse af infektionssygdomme, herunder antibiotikabehandling og vaccination samt behandling af immunologisk betingede sygdomme.

Fagområdet omfatter følgende hoveddiscipliner: Bakteriologi, virologi, parasitologi, mykologi, immunologi herunder infektionsimmunologi og immunpatologi, autoimmunitet, blodtypeserologi, transplantations- og tumorimmunologi.

Instituttets forskning har været koncentreret om de ovennævnte discipliner, med hovedvægt på følgende klinisk orienterede og teoretisk basalvidenskabelige problemstillinger:

Bakteriologi:

Common antigen fra *Pseudomonas aeruginosa* undersøges (N. Høiby (NH), A. Fomsgaard, P. Hindersson, P. Jensen).

Antistofsvær og beskyttelse mod kronisk *P.aerugi-*

nosa infektion i lunger hos normale rotter og atymiske rotter undersøges (NH, H. Krogh Johansen, F. Espersen, J. Rygaard).

Forekomst af immunkomplekser og tilstedeværelse af LPS i disse undersøges i sputum fra cystisk fibrose patienter og disse kompleksers induktioner af tumor necrosis factor (NH, G. Kronborg, A. Fomsgaard, G. Shand).

Forekomsten af IgG's subklasser specifikke for *P.aeruginosa* antigener og deres funktion (NH, T. Pressler, F. Espersen, E. T. Jensen).

Pseudomonas som biofilm, dens interaktion med polymorfkærnedede leukocytter og komplementsystemet; resistensmekanismer, især produktion af kromosomalt beta-lactamase (NH, B. Giwerzman, E. T. Jensen, A. Kharazmi).

Ribosomale probe mønstre undersøges for *Flavobacterium meningosepticum*, *Legionella* arter og treponemer mhp taxonomi (H. Colding i samarbejde med J. Bangsborg, N. Fiehn, T. Bennekov, B. Bruun). *Pseudomonas aeruginosa* typebestemmes med ribotypning (H. Colding i samarbejde med T. Bennekov, B. Ojeniyi, N. Høiby).

Fordelingen af potentielt patogene bakterier i næse/svælg og mellemøre undersøges hos børn (H. Colding i samarbejde med K. Brygge, C. H. Sørensen, J. Henriksen, B. Bruun).

Behandlingsregimer med gentamycin undersøges hos nyfødte børn (H. Colding i samarbejde med L. Brendstrup, D. Jensen, G. Greisen, B. Bruun).

En række bakteriearter undersøges for krydsreaktivitet (H. Colding i samarbejde med B. L. Hansen, N. Høiby).

Typning af *Legionella* stammer v.h.a. RFLP, Southern blot. Udvikling af ELISA (serologi, antigen-detektion) og PCR teknik til diagnostisk brug v. *Legionella pneumoni*. Miljømæssig forekomst af *Legionella*. Sekvensanalyser og mutagenese af *Legionella* virulensproteiner (Jette Bangsborg i samarbejde med Peter Hindersson, Geoffrey Shand (DAKO a/s), Nicholas Cianciotto (Northwestern University, Chicago), Jørgen Skov Jensen (SSI), Niels-Erik Fiehn (KTH), Hanne Colding, Niels Høiby).

Stress proteiner produceres af alle levende celler under normale omstændigheder og i øget mængde ved cellstress. GroEL proteinet tilhører denne gruppe og har påkaldt sig interesse både pga. dets biologiske funktion og pga. dets rolle i autoimmune sygdomme herunder diabetes og arthritis. GroEL fra en række bakterier er klonet og sekventeret. T celler fra patienter med Lyme arthritis er klonet og T celle epitoper er mappet ved hjælp af trunkerede GroEL proteiner.

Desuden er genet for *Legionella micdadei* mip protein karakteriseret, klonet og sekventeret. Mip formodes at være af betydning for legionellabakteriers virulens (Peter Hindersson i samarbejde med Gary Peltz, Syntex, Jette Bangsborg, Yu Bagger, Per Jensen).

*Virologi:**Klinisk virologisk afdeling:*

Parvovirus B19's kliniske betydning:

1. Forekomst ved aplastiske anæmier i Københavnsområdet (A. Hornsleth (AH) i samarbejde med M. Gundestrup, Rigshospitalet, J. Myhre, KAS, Gentofte).

2. Forekomst hos knoglemarvstransplanterede patienter (AH i samarbejde med M. Gundestrup, N. Jacobsen, Rigshospitalet).

3. Forekomst hos gravide og hos fostre (AH i samarbejde med K. M. Carlsen, B. Bech, Rigshospitalet).

Påvisning af B19-DNA i serum og væv med nukleinsyrehybridisering på PCR-amplificeret materiale. Til hybridisering anvendes digoxigenin-mærkede prober fremstillet ved PCR (AH i samarbejde med Yun Zhi-Bing).

Undersøgelser over forekomst af virus, specielt herpesvirus, ved rekurrense af ptæ i mundhulen (AH i samarbejde med A. Pedersen, KTL).

Biokemisk virologisk afdeling:

A: Human papilloma virus (HPV)'s betydning for celletransformation og udvikling af cervix cancer søges belyst ved flere delprojekter.

1. Kloning af visse HPV gener og karakterisering af virusproteinerne og disses funktion (Bodil Norrild i samarbejde med Christiana Svendsen, Jens Johansen, Lars Nørgaard, Karsten Pedersen, Klaus Koch, SSI, Arne Holm, KVL).

2. Analyse af HPV transformerede humane keratinocytter med henblik på ændringer i cellernes expression af intermedierfilamenter (Bodil Norrild i samarbejde med Karen Voudsen, The Ludwig Institute, St. Mary's Hospital, London, Birgit Lane, Cancer Research Campaign Laboratory, Dundee).

3. Kloning af HPV gener med henblik på karakterisering af antigendeterminanter (Bolette Lauridsen i samarbejde med Lutz Gissman, Heidelberg, Bodil Norrild).

4. HPV prævalens i præmaligne og maligne læsioner med henblik på belysning af geografiske forskelle i forekomst af forskellige HPV typer (Anne Sebbelov i samarbejde med Henning Jensen, Rigshospitalet, Susanne Krüger Kjær, Cancerregisteret, o.a.).

B: Immunhistokemisk og elektronmikroskopisk analyse af Herpes simplex virus type 1 (HSV-1) morfogenese. Med immunoguld cryoelektronmikroskopi beskrives HSV-1 morfogenesen ved analyse af glykoproteineres intracellulære transport i inficerede eller transicerede cellekulturer (Helle Jensen i samarbejde med Bodil Norrild, M. Nielsen, Patologisk Institut, Københavns Universitet).

Isolation og karakterisering af receptor (R) for mæslingevirus (MV), samt bestemmelse af de biologisk aktive steder på MV-overfladeprotein (hæmag-

glutinin (H)) der binder til R ved infektion. De anti-stofbindende områder har betydning beskyttelsen efter en MV-vaccination. Der fremstilles syntetiske peptider, som repræsenterer H. peptiderne og H indbygges i isomer, der benyttes til immunisering af dyr. Antistoffer fra immuniserede dyr benyttes til karakterisere H og R (Ib Rode Pedersen (IRP) i samarbejde med K. Dalsgaard, P. Heegaard, T. Bøg-Hansen).

Undersøgelse af hundesygevirusinfektioner i mink og hunde (IRP i samarbejde med M. Blixencrone-Møller, KVL).

Undersøgelse af MV-infektioner og MV-vaccinationer hos børn i Afrika (IRP i samarbejde med P. Aaby, C. H. Mordhorst, SSI).

*Immunologi:**Infektionsimmunologi og immunpatologi*

Samspelet mellem virus og den inficerede vært. I en dyremodel (mus – lymfocytær choriomeningitis virus (LCMV)) er det lykkedes at finde gener såvel indenfor som udenfor det vigtigste vævstypeantigen kompleks (MHC), der influerer på infektionsforløbet. Videre forsøg har vist, at multiple baggrundsgener er involveret; deres lokalisering søges afklaret i såkaldte »recombinant inbred strains«.

Overførselsforsøg tyder på, at baggrundsgenerne påvirker både den afferente og den efferente fase af det antivirale immunsvær. I forlængelse heraf analyseres betydningen af immunregulerende lymfociner på induktionsfasen såvel som på den inflammatoriske exudat.

Endelig studeres LCMV-induceret immunosuppression i høj- og lavresponderstammer med det formål at afklare sammenhængen mellem specifik immunosuppression og persisterende virusinfektion (Ole Marker, Allan Randrup Thomsen i samarbejde med Irene Hedelund Andersen og Jan Christensen).

Autoimmunitet

Undersøgelser af vacciner i det officielle danske vaccinationsprogram for mulig krydsreaktivitet med visse af organismens egne komponenter. En sådan krydsreaktivitet kunne være indledningen til udvikling af autoimmunitet og autoimmun sygdom. Selvom det specifikke immunrespons ved flere af disse sygdomme er kendt (f.eks. myastenia gravis), er årsagen til disse sygdomme fortsat ukendt. Af særlig interesse er sygdomme, hvor den immunpatologiske proces forløber i centralnervesystemet, tilsyneladende uden direkte årsagsammenhæng med specifikke mikroorganismer (Bente Langvad Hansen i samarbejde med N. Høiby og H. Colding).

Interferonlaboratoriet:

Studier af interferon-systemet hos mennesket. Interferon (IFN) dannes f.eks. i forbindelse med en virusin-

fektion. Projektet omfatter reguleringen af IFN-systemet hos mennesket som sker via autoantistoffer samt andre mekanismer – via såkaldte IFN-inaktiverere. Flere patientgrupper har vist tegn på abnorm autoantistof aktivitet mod IFN. Andre patientgrupper ændrer IFN- α til syrelabil IFN. Biologiske IFN-målinger foretages via måling af cellulært dehydrogenase (MTT-metode), og sammenholdes med ELISA-målinger. Spontan antiviral aktivitet (non-interferon) er også tilstede hos raske individer – denne aktivitet søges nærmere karakteriseret mhp kloning (Kurt Berg).

Parasitologi

Pneumocystis carinii

Fortsatte forsøg på at dyrke *P. carinii* in vitro (O. P. Settnes).

Fortsatte patologiske og biokemiske undersøgelser af *P. carinii*-inficerede lunger (O. P. Settnes i samarbejde med J. Genner, Frederiksberg Hospital).

Fortsatte undersøgelser af lunger fra dyr i Zoologisk Have mhp forekomst af *P. carinii* (O. P. Settnes i samarbejde med E. Eriksen).

Antigen-analyse af *P. carinii* isoleret fra danske grise (O. P. Settnes og Claus Vøge Christensen i samarbejde med Sv. Aa. Henriksen, Vivi Bille-Hansen og S. E. Jorsal, Statens veterinære Serumlaboratorium og Melanie Cushion og P. D. Walzer, University of Cincinnati, USA).

Malaria og Leishmaniasis

Fortsatte undersøgelser af, hvorledes malaria og leishmania parasitter og det menneskelige immunsystem påvirker hinanden. Det langsigtede mål er udvikling af vacciner og nye lægemidler. Parasit-antigener oprensnes ved hjælp af kromatografi og elektroforese, og derpå karakteriseres antigenernes evne til at stimulere monocytter, T-celler og B-celler fra personer, der efter at have haft malaria eller leishmaniasis, har opnået immunitet. Til forsøgene anvendes blodprøver fra afrikanere (Thor Theander i samarbejde med Rigshospitalet samt institutioner i Australien, Storbritannien, Holland og USA).

Akut malaria er associeret med en midlertidig depletering af T celler med stor tæthed af et særligt membranmolekyle, LFA-1. Dette molekyle er centralt involveret i cellulære adhæsiionsprocesser. Blandt andet på baggrund af denne observation, der tyder på malaria-induceret T celle adhesion, søges det belyst, hvilken betydning omfordeling af T celler har for den nedsatte funktion af T celler i den perifere cirkulation. Der anvendes såvel humane T celler som en musemodel (Lars Hviid i samarbejde med Thor Theander (TGT) og Palle Høy Jacobsen).

Udvikling af T-celleblotning som metode til anvendelse for identifikation af T-celleantigener. Tetanus toxoid er anvendt som modelprotein (Claus Bo Vøge

Christensen (CBVC) i samarbejde med SVLS og University of Cincinnati, USA).

Dyrkning af det intracellulære amastigote stadium af *L. donovani* i en human cellelinie, U937 (CBVC i samarbejde med M. Kemp og TGT).

Cirkulerende malariaparasit antigener af betydning for sygdom og beskyttelse. Endotoxinlignende parasitstrukturer er formentlig ansvarlige for en væsentlig del af sygdomsbilledet under malariainfektion. I højendemikse områder bliver børn efter gentagne infektioner klinisk immune overfor malaria. Det er projektets formål at undersøge de immunreaktioner af skadelig og gavnlige art, der stimuleres af toxinet ved infektion og undersøge muligheden af ved immunisering med disse toxinlignende antigener at beskytte mod sygdomsmanifestationerne ved malaria (Palle Høy Jacobsen, Thor Theander, Lars Hviid og I. Bygbjerg, Rigshospitalet).

Arbejde inden for kollegiale organer:

Bente Langvad Hansen har virket som formand for Fagstudienævn II; censor på naturvidenskabelig kandidateksamen; censor på licentiaafhandling; bedømmer på ansøgning til Belgisk Forskningsråd; referee for Cell and Tissue Research; referee for The Journal of Histochemistry and Cytochemistry; referee på international ansøgning til EF's rammebevillingsprogram.

Peter Hindersson er referee for tidsskriftet APMIS.

Niels Høiby er dansk redaktør af den mikrobiologiske sektion af APMIS og co-editor af Thorax. President for European Working Group for Cystic Fibrosis og Immediate Past Chairman for Scandinavian Society for Antimicrobial Chemotherapy og dansk Council Member af European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. President for den 17. European Working Group for Cystic Fibrosis conference i København, juni 1991.

Ole Marker: Medlem af Det lægevidenskabelige Fakultetsråd og formand for dettes forskningsudvalg. Udformet rammer og kursusudbud for det lægevidenskabelige Ph.D. studium.

Ib Rode Pedersen: Formand for Virologisk Division (DMS) og medlem af bestyrelsen for Danmarks mikrobiologiske Selskab.

Allan Randrup Thomsen: Bedømmer af cand.scient. I. Gerlings naturvidenskabelige licentiaafhandling.

Osv. P. Settnes er institutbestyrer og fakultetets repræsentant i bestyrelsen for Dansk Bilharziose Laboratorium. Referee på Ugeskrift for Læger og APMIS.

Gæster og rejser:

Gæsteforsker ved bakteriologisk afdeling: Dr. Nicholas P. Cianciotto fra Northwestern University, Chicago, 26.5.-2.6.91.

Gæsteforskere ved parasitologisk afdeling: Cheng

Ming fra Nanning, Kina; Yousif Abu-Zeid Khar-toum, Muntaser E. Ibrahim, Ameera Gaffar, Ibrahim M. El-Hassan, Sudan; D. Doodoo, Ghana; James Jen-sen, USA.

Gæsteforsker ved klinisk virologisk afdeling: Fran-cis Akita, Ghana.

Jette Bangsborg har deltaget som medarrangør i The 6th International Meeting of The European Working Group on Legionella Infections, Helsingør, 27.-29.5.91; samt deltaget i Modern Concepts in En-docarditis, München, Tyskland, 21.-23.6.91.

Peter Hindersson har virket som chairman og invi-teret foredragsholder: Molecular Biology of Spiro-chets, Annecy, Frankrig, 21.-24. oktober 1991; arran-gør og foredragsholder i forbindelse med Folkeuniver-sitetets kursus: Genteknologi, nye myligheder – nye problemer. Institut for medicinsk Mikrobiologi var vært for både den praktiske og teoretiske del af kurset, der løb over 13 uger ialt med 24 forelæsnings timer.

N. Høiby har holdt gæsteforelæsninger i Leeds (England), Dresden (Tyskland), Berlin (Tyskland), Montevideo (Uruguay), Otzu (Japan), Genova (Itali-en) og har desuden deltaget i kongresser i ovennævnte byer samt i Dallas (USA), Edinburgh og Aviemore (Skotland).

Ole Marker har deltaget i seminarer og forskerud-dannelse arrangeret af Undervisningsministeriet og af Århus og Odense universiteter. Deltagelse i »Lym-phoid cells and molecules in infection immunity« (poster) Helsingør. Bedømmer og opponenter ved T. G. Theanders lægevidenskabelige doktorafhandling.

Bodil Norrild har deltaget i 12th Nordic Virus Sym-posium 13.-15. juni 1991 i Finland; 16th International Herpesvirus Workshop 7.-12. juli 1991 i Asilomar, USA; Papillomavirus Workshop 20.-26. juli 1991 i Se-attle; 26th Paterson Symposium HPV og cervix can-cer 28.-30. oktober 1991 i Manchester; HPV og cervix cancer møde 24.-29. november 1991 i Bruxelles.

Ib Rode Pedersen har deltaget som foredragsholder ved »Eighth International Conference on Negative Strand Viruses«, september 1991, Charleston, USA: Synthetic peptides representing biological activity of measles virus hemagglutinin«.

Allan Randrup Thomsen har deltaget i »Lymphoid cells and molecules in infection immunity« (poster) Helsingør.

Osv. P. Settnes har med poster og foredrag deltaget i 44th Annual Meeting of the Society of Protozoologists Montana, USA og har i juli opholdt sig ved Uni-versity of Cincinnati, Ohio.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 16,5.

Professorer: Allan Hornsleth, Niels Høiby.

Lektorer: Kurt Berg, Søren Buus, Hanne Colding, Bente Langvad Hansen, Lise Lundberg, Ole Marker, Bodil Norrild, Ib Rode Pedersen, O. P. Settnes.

Adjunkter: Jette Bangsborg, Thor G. Theander.

Licentiatstuderende: Lars Hviid, Michael Kemp, An-ne M. Sebbelov, Christina Svendsen, Anne Lund Sø-rensen.

Seniorstipendiat: P. Hindersson.

Kandidatstipendiater: Helle Jensen, Anne Lund Sø-rensen.

Introduktionsstipendiat: Claus Bo Vøge Christensen, Bolette Lauridsen, Mette Raaschou-Nielsen.

TAP: Antal årsværk: 18,25.

K. H. Andersen, G. T. Andersen, I. Emborg, C. Han-sen, K. Herup, H. Heiligstad, B. Hershøj, I.-L. Hjorth, B. Hoff-Jensen, I. M. Hüffeldt, G. Jønson, B. Larsen, P.-E. Larsen, G. Metzsch, J. T. Møller, M. L. Nielsen, G. E. Rasmussen, B. H. Simonsen, B. Sne-skov, K. Thommesen, B. Vangedal, B. Winkel.

Orlov: D. Petersen.

Fondslønnede: M. P. Andersen, L. Bæhr, B. P. Chri-stensen L. M. Christensen, H. Fjordvang, L. S. Mi-chelsen, G. Thermansen.

Ph.D. afhandling:

Afhandlingens opbevaringssted angives i parentes ef-ter titlen.

Hviid, Lars: T cell responses to Plasmodium falcipa-rum antigens (Medicinsk bibliotek, Panum Insti-tutet).

Specialer:

Christensen, Claus Bo Vøge: Evaluering af T-celle-blotning som metode ved identifikation af T-celle-antigener / Identifikation af T-celle antigener i Mono-Q separerede Leishmania donovani parasit-ter.

Lauridsen, Bolette: Monoclonal and polyclonal anti-bodies against human papillomavirus type 18 E6 gene product – and detection of HPV DNA by primed in situ labelling (PRINS) (Biblioteket, Medi-cinsk mikrobiologisk Institut, Ø. Farimagsgade 2A).

Pedersen, Karsten: Antibodies against the human pa-pillomavirus type 16 E5 protein (Biblioteket, Medi-cinsk mikrobiologisk Institut, Ø. Farimagsgade 2A).

Publikationer:

Andersen, Irene Hedelund, Marker, Ole, Thomsen, Allan Randrup: Breakdown of blood barrier func-tion in the murine lymphocytic choriomeningitis vi-rus infection mediated by virus-specific CD8+ T cells. Journal of Neuroimmunology 31, s. 155-63, 1991.

Bangsborg, J., Jensen, B.N., Friis-Møller, A., Bruun, B.: Legionellosis in patients with HIV infection. In-fectio 18, s. 342-6, 1990.

Bangsborg, J.M., Cianciotto, N., Hindersson, P.:

- Nucleotide Sequence Analysis of the *Legionella micdadei* mip gene, Encoding a 30 Kilodalton Analogue of the *Legionella pneumophila* Mip Protein. *Infection and Immunity* (in press), s. 3836-3840, Washington 1991.
- Bayoumi, RAL, Abu-Zeid, YA, Abdulhadi, NH, Theander, TG, Hviid, L., m.fl.: Cell mediated immune responses to *Plasmodium falciparum* purified soluble antigens in sickle cell trait subjects. *Immunology Letters* 25, s. 243-7, 1990.
- Bergström, S., Barbour, A., Garon, C., Hindersson, P., Girons, I.S., Shwan, T.: Genetics of *Borrelia burgdorferi*. *Scand.J.Infect.Dis. Suppl.* 77, s. 102-107, Stockholm 1991.
- Blixenkron-Møller, Merete, Pedersen, Ib Rode, Appel, Max J., Griot, Chr.: Detection of IgM antibodies against canine distemper virus in dog and mink sera employing enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *J Vet Diagn Invest* 3, s. 3-9, 1991.
- Cianciotto, N., Bangsberg, J., Eisenstein, B., Engleberg, N.C.: Identification of mip-like genes in the *Legionella* genus. *Infect. Immunity* 58, s. 2912-8, 1990.
- Eyler, Y.L., Pfau, C.J., Broomhall, K.S., Thomsen, Allan Randrup: The combination of major histocompatibility complex (MHC) and non-MHC genes influences murine lymphocytic choriomeningitis virus pathogenesis. *Scand J Immunol* 29, s. 527-33, 1989.
- Genner, Jørgen, Settnes, Osvald Peter: Pathological characteristics for the diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. A retrospective study. *APMIS* 98, s. 1098-1104, København 1990.
- Hansen, Bente Langvad: Autoimmunity in Manic-Depressive patients given long-term lithium treatment. *LITHIUM* Vol.2, s. 155-61, Longman Group, UK 1991.
- : Mikroskopisk Anatomi, noter. i: Mikroskopisk Anatomi, noter, Hansen G.N., Hansen B.L., Munk O., s. 133, København 1991.
- : Immunsystemet, en indføring i dets natur. i: Immunsystemet, en indføring i dets natur, Hansen G.N., Hansen B.L., Thomsen A.R., s. 48, København 1991.
- Hansen, Georg Nørgaard, Hansen, Bente Langvad, Thomsen, Allan Randrup: Immunsystemet, en indføring i dets natur. *Inst f Cellebiologi & Anatomi*, Kbh.Univ. 1991, 48 s.
- , Hansen, Bente Langvad, Munk, Ole: Mikroskopisk Anatomi. *Inst. Celebiologi og Anatomi*, Kbh.Univ. 1991, 198 s.
- Heron, I., Berg, K.: 13 native human interferonalpha species assessed for immunoregulatory properties. *Journal of Interferon Research Special Issue* 1991, s. 129-139, New York 1991.
- Hindersson, P. Højby, Bangsberg, J.: Sequence analysis of the *Legionella micdadei* groELS operon. *FEMS microbiology letters* 77, s. 31-38, Holland 1991.
- Hviid, L., Sørensen, AL, Kharazmi, A., Theander, TG: Functional and phenotypic changes in human lymphocytes following cocubation with *Leishmania donovani* in vitro. *Infection and Immunity* 58, s. 3163-7, 1990.
- , Theander, Thor G., Abu-Zeid, Yousif A., Abdulhadi, Nasreldin H., Jakobsen, Palle Høy, Saeed, Bakri O., Jepsen, Søren, Bayoumi, Riad A.L., Jensen, James B.: Loss of cellular immune reactivity during acute *Plasmodium falciparum* malaria. *FEMS Microbiology Immunology* 76, s. 219-228, 1991.
- , Sørensen, Anne Lund, Kharazmi, Arsalan, Theander, Thor G.: Functional and phenotypic changes in human lymphocytes after cocubation with *LEISHMANIA DONOVANI* in vitro. *Infection and Immunity* 58(10), s. 3163-3167, 1990.
- , Theander, Thor G., Abdulhadi, Nasreldin H., Abu-Zeid, Yousif A., Bayoumi, Riad A., Jensen, James B.: Transient depletion of T cells with high LFA-1 expression during acute *PLASMODIUM FALCIPARUM* malaria. *European Journal of Immunology* 21, s. 1249-1253, W-6940 Weinheim 1991.
- Hørding, U., Iversen, A.K.N., Sebbelov, A., Bock, J.E., Norrild, B.: Prevalence of human papillomavirus types 11, 16 and 18 in cervical swabs. A study of 1362 pregnant women. *European Journal of Obstet & Gyn and Reproductive Biology* 35, s. 191-198, Elsevier, Amsterdam 1990.
- , Daigaard, S., Iversen, A.K.N., Knudsen, J., Bock, J.E., Norrild, B.: Human Papillomavirus Type 16 in Vulvar Carcinoma, Vulvar Intraepithelial Neoplasia, and Associated Cervical Neoplasia. *Gynecologic Oncology* 42, s. 22-26, Academic Press Inc. 1991.
- , Daugaard, S., Iversen, A.K.N., Knudsen, J., Bock, J.E., Norrild, B.: Human Papillomavirus Type 16 in Vulvar Carcinoma Vulvar Intraepithelial Neoplasie, and Associated Cervical Neoplasia. *Gynecologic Oncology* 42, s. 22-26, 1991.
- , Daugaard, S., Bock, J.E., Sebbelov, A.M., Norrild, B.: HPV 11, 16 and 18 DNA sequences in cervical swabs from women with cervical dysplasia: prevalence and associated risk of progression. *European Journal of Obstet & Gyn and Reproductive Biology* 40, s. 43-48, Elsevier, Amsterdam 1991.
- Jakobsen, PH, Jepsen, S., Riley, EM, Theander, TG, Grellier, P., Lihme, A., Hviid, L., Dziegiel, M., Schrevel, J.: Biochemical characterization, localization and immunostimulatory properties of a soluble glycoprotein, Ag 1, isolated from in vitro cultures of *Plasmodium falciparum*. *Parasitology Research* 76, s. 657-61, 1990.
- , Hviid, L., Theander, TG, Riley, EM, Grellier, P.,

- Bruun, L., Dalsgaard, K., Schrevel, J., Jepsen, S.: Isolation and characterization of a soluble antigen complex of *Plasmodium falciparum* with pyrogenic properties. *APMIS* 99, s. 21-9, 1991.
- , Grellier, P., Theander, TG, Behrendt, N., Torii, M., Aikawa, M., Schrevel, J., Jepsen, S.: Identification and localization of a soluble antigen, Ag 2, of 136 KDa from *Plasmodium falciparum* in vitro cultures. *APMIS* 99, s. 155-62, 1991.
- Kemp, M., Theander, TG, Handman, E., Hey, AS, Kurtzhals, JAL, Hviid, L., Sørensen, AL, Were, JOB, Koeh, DK, Karzmi, A.: Activation of human T-lymphocytes by Leishmania lipophosphoglycan. *Scand J Immunol* 33, s. 219-24, 1991.
- Kemp, Michael, Theander, Thor G., Handman, Emanuela, Hey, Adam S., Kurtzhals, Jørgen A.L., Hviid, Lars, Sørensen, J.O.B., Koeh, D., Kharazmi, Ahrzalan: Activation of human T-lymphocytes by Leishmania lipophosphoglycan. *Scandinavian Journal of Immunology* 33, s. 219-224, Oxford 1991.
- Lebech, A.-M., Hindersson, P., Vuust, J., Hansen, K.: Comparison of In Vitro culture and Polymerase Chain reaction for detection of *Borrelia burgdorferi* in Tissue from Experimentally Infected Animals: Comparison of in vitro cult. & Polymerase Chain React. *J.Clin.Microbiol.* 29, s. 731-737, Washington 1991.
- Nielsen, L., Hørding, U., Daugaard, S., Rasmussen, L.P., Johannesen, C.L., Norrild, B.: Cytokeratin intermediate filament pattern in routine cervical biopsies. *Apmis* 99, s. 427-433, Munksgaards Forlag, København 1991.
- Nielsen, M.H., Settnes, Osv. P.: Morphology of *Pneumocystis carinii* and activation of the plasmalemmal vesicular system in alveolar epithelial cells of the host. *APMIS* 99, s. 219-25, København 1991.
- Norrild, B., Nielsen, M.H., Bastholm, L., Chatterjee, S.: Intracellular maturation and sorting of two herpes simplex virus type 1 glycoproteins. *APMIS* 99, s. 371-380, Munksgaards Forlag, København 1991.
- Perrild, H., Hegedus, L., Båstrup, P.C., Kastberg, S., Feld-Rasmussen, U., Bech, K., Høier-Madsen, M., Kayser, L., Møller, A., Hansen, Georg Nørgaard, Hansen, Bente Langvad: Autoimmunity in Manic-Depressive Patients given Long-term Lithium Treatment. *Lithium* 2, s. 155-61, Longman Group, UK 1991.
- Perrild, Hans, Hegedus, L., Båstrup, P.C., Kastberg, S., Feld-Rasmussen, U., Bech, K., Høier-Madsen, M., Kayser, Lars, Møller, A., Hansen, G.N., Hansen, B.L.: Autoimmunity in manic-depressive patients given long-term lithium treatment. *Lithium* 2, s. 155-61, Longman Group, UK Ltd. 1991.
- Petersen, J. Westphal, Hasløv, K., Lundberg, Lise, Bentzon, M. Weis, Gehring, T.: Reactivity of Lymphoid Cells Isolated from the Tracheobronchial Lymph Nodes of Two Guinea-pig Strains with High or Low Susceptibility to Respiratory Anaphylaxis. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 93, s. 59-65, 1990.
- Poulsen, L.K., Lundberg, L., Søndergaard, I., Weeke, B.: Allergen-containing immune complexes used for immunotherapy of allergic asthma. II. IgE and IgG immune response during and after hypsensitization of sensitized guinea pigs. *Allergy* 46, s. 292-303, 1991.
- Ross, C., Hansen, M.B., Schyberg, T., Berg, K.: Autoantibodies to Crude Human Leucocyte Interferon (IFN), Native Human IFN, Recombinant Human IFN-Alpha-2B and Human IFN-Gamma in Healthy Blood. *Clinical and Experimental Immunology* 82, issue 1, s. 57-62, New York, USA 1990.
- Settnes, Osvald Peter, Engebjerg, Erik: Human subcutaneous dirofilariasis caused by *Dirofilaria repens*. *APMIS* 99, s. 364-370, København 1991.
- , Engebjerg, Erik: Human subcutaneous dirofilariasis caused by *Dirofilaria repens*. *APMIS* 99, s. 364-70, København 1991.
- Shanafelt, M.-C., Hindersson, P., Soderberg, C., Mensi, N., Turck, C.W., Webb, D., Yssel, H., Peltz, G.T.: T cell and Antibody reactivity with the B. *Burgdorferi* 60- kDa Heat Shock Protein in Lyme Arthritis. *J.Immunol.* 146, s. 3985-3992, USA 1991.
- Theander, TG, Hviid, L., Abu-Zeid, YA, Abdulhadi, NH, Saeed, BO, Jakobsen, PH, Reimert, CM, Jepsen, S., Bavoumi, RAL, Jensen, JB: Reduced cellular reactivity in healthy individuals during the malaria transmission season. *Immunology Letters* 25, s. 237-42, 1990.
- Thomsen, Allan Randrup, Marker, Ole: MHC and non-MHC genes regulate elimination of LCMV and antiviral Tc and Td cellactivity in parallel. *J Immunol* 142, s. 1333-41, 1989.
- Yun, Zhi-Bing, Hornsleth, Allan: Production of digoxigenin-labelled parvovirus DNA probe by PCR. *Res.Virol* 142, s. 277-81, Paris 1991.

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, patient-lægeforholdet, etik, ældre og gamle i eget hjem m.v.). Institutet deltagere bredt i danske, nordiske og internationale aktiviteter, herunder med de øvrige almenmedicinske institutter i Danmark, instituttet i Lund, nordiske og europæiske institutter for almen medicin, andet internationalt samarbejde, 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 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 det sociale system og tildeling af sociale ydelser.

Forskningsområdet kommer derfor naturligt til at omhandle:

1. Sundhedstjenesteforskning.
2. Helbredsfaenomener.
3. Læge – patientrelationer.
4. Forebyggelse og tidlig intervention.
5. Andet.

1. Sundhedstjenesteforskning

Evaluering af telefonkonsultationerne ved Københavns lægevagt

Siden 1987 har Københavns lægevagt haft lægelig telefonvisitation af henvendelserne, og mere end en tredjedel af konsultationerne afsluttes efter telefonsamtale. Lignende ordninger skal indføres over hele landet. Projektet har til formål at beskrive og analysere kontaktårsager, give råd og behandling, brugertilfredshed og anden brug af sundhedsvæsenet i forbindelse med telefonkonsultationerne (John Sahl Andersen).

Anvendelsesmuligheder af forløbsundersøgelser i almen praksis – en kritisk analyse

Data fra 3 måneders individuelle kontaktfølg for patienter i almen praksis. Der arbejdes med statistiske analyser, der anvender information om tidsrækkefølge af handlinger (Hanne Hollnagel 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. Løbende publikationer (Hanne Hollnagel).

Demografiske, sociale og helsetjenesteaspekter ved dødfødsler, spædbarnsdødsfald, medfødte misdannelser, for tidlig fødsel og lav fødselsvægt i Danmark 1983-87 (Finn Børlum Kristensen, Birgit Bülow, mag.scient. soc. Lisbeth B. Knudsen).

Gentagen for tidlig fødsel

Registerundersøgelse baseret på Det medicinske Fødselsregister og Landpatientregisteret (Finn Børlum Kristensen, Jens Kristensen, Jens Langhoff-Roos).

Helbredsproblemer og aktivitet i almen praksis

Prospektiv undersøgelse af aktiviteten i almen praksis i relation til patienters henvendelser. Undersøgelsen markerer en overgang fra tværnsnitundersøgelser af lægeaktiviteten ved isolerede patientkontakter til forløbsundersøgelse af aktiviteten i relation til helbreds-episoder. Undersøgelsen vil bygge på EDB-registrering ved hjælp af ICPC-klassifikationen, der er ersat til dansk og muliggør registrering af henvendelsesårsag, diagnose samt diagnostisk og behandlingsmæssig aktivitet (Finn Børlum Kristensen, Lars Chr. Lassen). Præpilotundersøgelse i en praksis (Finn Børlum Kristensen, Jørgen Kelstrup, Lars Chr. Lassen).

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 dødsfald og død i første leveår ud fra Det medicinske Fødselsregister (Finn Børlum Kristensen).

Medicinordinationer i almen praksis

Undersøgelse af effekten af standardiseret feedback om ordinationer af tilskudsberettiget medicin til almen praktiserende læger samt af lægernes syn på informationens anvendelighed. En kontrolleret interventionsundersøgelse (Finn Børlum Kristensen, Yves Sales).

Sundhedsøkonomisk analyse af tidlig diagnostik og behandling i almen praksis af genital chlamydia hos unge kvinder

Register- og prævalensstudie i Ringkøbing amt og Københavns kommune. Costbenefit analyse af podning for chlamydia ved gynækologisk undersøgelse uanset årsag. Økonomisk-epidemiologisk computermodel til brug ved andre prævalenser. Dataindsamlingen forventes afsluttet medio 1992. Publicering 1993 (Bodil Nygård m.fl.).

En epidemiologisk undersøgelse af 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 kontaktbaseret, kvantitativ opgørelse af samarbejdsforhold og -problemer ved behandlingen af udvalgte, større sygdomsgrupper inden for bevægeapparatet, dels en vurdering af samarbejdsforholdenes og problemernes baggrund, betydning og vægt, baseret på strukturerede kvalitative interviews med de relevante behandlere (Jutta Ølgod, Margith Grønbæk, Merete Lundsteen).

2. Sygdomsfænomener i almen praksis

Formelle og uformelle sociale ressourcers betydning for forløbet af sygdomme, eksempel ryglidelser

Problemstillinger: Beskrivelse af sygdomsopfattelser og sygdomshandlinger hos personer med rygbesvær, samt betydningen af private ressourcer, netværksressourcer og offentlige ressourcer for forløbet af ryglidelser. 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 almen praksis. Ca. 500 alment praktiserende læger og ca. 1400 patienter med nykonstatert diabetes mellitus indgår i et interventionsstudie med follow-up foreløbig frem til 1996 (Niels de Fine Olivarius m.fl.).

3. Forskning vedrørende læge-patientforholdet

Til belysning af kommunikationsproblemer mellem tyrkiske indvandrerkvinder og danske praktiserende læger indsamles konsultationssamtaler mellem parterne i udvalgte tilfælde i Københavns kommune. Semistrukturerede interviews med læge og patient efter konsultationen samt uafhængige semistrukturerede interviews med praktiserende læger og tyrkiske kvinder vil indgå som data til baggrundsforståelse. I dataanalysen vil parternes sociokulturelle baggrundsfaktorer samt den aktuelle kontekst blive inddraget som væsentlige faktorer til en forståelse af problematikken. Der vil blive lagt vægt på en for læger praktisk anvendelig synsvinkel. Der er indledt uformelt samarbejde med fagpersoner fra det humanistiske fagområde med henblik på diskussion og forståelse af interkulturel kommunikation m.m. (Lise Dyhr).

Konsultationsprocessen

Projektets formål er at udvikle begreber og metoder til at vurdere kvaliteten af kommunikationen mellem læge og patient i almen praksis. Med udgangspunkt i båndoptagne konsultationer samt før- og efterinterviews med patienterne analyseres informationsstrømme, referencerammer og kontakttid i samtalerne. Forskellige typer af kontakttid i konsultationen er identificeret, og det vises, at tilstedeværelse og mængde af kontakttid kan anvendes som proces-kvalitetsmål for konsultationen. Den prædiktive værdi af dette kvalitetsmål belyses i en kommende undersøgelse (Jan-Helge Larsen).

Kontrolleret klinisk undersøgelse af Cimetidin ved halsbrand

Sammenligning med antacidum og placebo. Analyse afsluttet (Poul A. Pedersen, Niels Nørrelund).

Kronisk bronkitis i almen praksis

Analyse afsluttet. Publikation indsendt (Arvid Frank Jørgensen, Jo Coolidge, Poul A. Pedersen, Kurt Pfeiffer Petersen, Stig Waldorff, Eva Widding).

Efterundersøgelse af astma 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 multipraksisundersøgelse. Dataindsamling afsluttet. Under analyse (Poul A. Pedersen, Jørgen Scheel).

Hæmorrhagia per rectum

Forløbet efter forekomst af synligt blod i afføringen (Niels Nørrelund).

Dødeligheden ved astma

Registerbaseret rapport om den stigende dødelighed. Publikation antaget (Niels Nørrelund).

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).

Praktiserende lægers viden om deres patienter

Gennemgang af patientjournaler og interviews med praktiserende læger. Under analyse (Klaus Witt).

*4. Forskning vedrørende forebyggelse og tidlig intervention**Svangreomsorg*

Tværgående analyse af forebyggende helbredsundersøgelser i graviditeten – evaluering og hypotesudvikling med henblik på forbedret indhold, samordning og forsøgsvirksomhed (Finn Børlum Kristensen, Anne-Marie Nybo Andersen, Karen Vitting Andersen, Niels Hermann, jordemoder Vibeke Weirum, jordemoder Hanne Kjærgaard Nielsen).

Forskning vedrørende forebyggelse og tidlig intervention

Stadig flere forebyggende oplysningsopgaver vil finde sted i almen praksis. Formålet med dette projekt er at afprøve og evaluere en analysemodel, focus group research, til afdækning af en målgruppes karakteristika for at kunne indrette den sundhedsoplysende indsats mest hensigtsmæssigt. Projektet foretages i samarbejde med et større interventionsprojekt for almen praksis patienter med sendiabetes (Sybille Bojlén).

*5. Andet**Nyvvurdering af Niels Steensens muskelteori fra 1667*

Arbejdet er gennemført under et Alfred Benzon seniorforskerstipendium afsluttet 1990 (Troels Kardel).

Redaktionshverv:

Dorte Gannik: Medlem af redaktionspanelet for Dansk Sociologi.

Finn Børlum Kristensen: Assistant national Editor, Scandinavian Journal of Primary Health Care. Faglig referent for Scandinavian Journal of Primary Health Care, Acta Obstetricia et Gynaecologica Scandinavica og Ugeskrift for Læger.

Poul A. Pedersen: Medlem af Infomed's redaktion.

Arbejde inden for kollegiale organer m.v.:

Poul Backer: Chef de file (programleder) i EF-forskning vedrørende primær sundhedstjeneste. Repræsentant for klinikere i Fagstudienævn II. Medlem af Det lægevidenskabelige Fakultets koordinationsgruppe.

Sybille Bojlén: Medlem af Den almindelige danske Lægeforenings etiske råd, observatør i Etisk Udvalg. Medlem af DADL's hygiejnekomites arbejdsgruppe vedrørende sundhedsforskning.

Lise Dyhr: Medlem af DADL's sundhedskomite, FYAM's repræsentant i DSAM's forskningsudvalg.

Dorte Gannik: Kontaktperson for Kvalitativ forskningsgruppe, et tværfagligt netværk for forskere på sundhedsområdet.

Finn Børlum Kristensen: Institutets repræsentant i Dansk Selskab for almen Medicin's bestyrelse. Medlem af Dansk Selskab for almen Medicin's forskningsudvalg. Institutets repræsentant i European Consortium for Primary Care. Kontaktperson og dansk arrangør for New College Course, Oxford, Royal College of General Practitioners, Thames Valley Faculty, Storbritannien. International Collaborative Effort on Perinatal and Infant Mortality (ICE). U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Center for Disease Control, National Center for Health Statistics, Hyattsville, MD, USA.

Jan-Helge Larsen: Medlem af Det lægevidenskabelige Fakultetsråd, medlem af fakultetsrådets lokaleudvalg, formand for undervisningsudvalget ved Institut for almen Medicin, formand for det af Fakultetsstudienævnet nedsatte udvalg vedrørende Obligatorisk Selvstændig Valgfri Opgave (OSVAL I+II), medlem af Danske Selskab for almen Medicin's uddannelsesudvalg.

Lars Chr. Lassen: Medlem af Det lægevidenskabelige Fakultetsstudienævns koordineringsgruppe til indførelsen af den nye studieplan. Formand for fakultetsstudienavnets udvalg vedrørende obligatoriske, selvstændige, valgfrie opgaver. Medlem af fakultetsstu-

dienævnets udvalg vedrørende medicinsk databehandling.

Niels de Fine Olivarius: Sundhedsstyrelsens arbejdsgruppe vedrørende diabetesbehandlingen i Danmark. PLO og DSAM's forebyggelses- og sundhedsudvalgs arbejdsgruppe vedrørende blindhed hos sukerygepatienter.

Poul A. Pedersen: Medlem af Dansk Selskab for almen Medicins forskningsudvalg. Medlem af bestyrelsen for Fonden til Lægevidenskabens fremme.

Klaus Witt: Medlem af DSAM's forskningsudvalg.

Gæster:

Professor Elliot G. Mishler, Harvard, marts. Magareta Söderström, Institut för Klinisk Samhällsmedicin, Malmö, Lunds Universitet, Sverige. Professor Renata Tech, Santa Barbara, august. Dr. Margareta Troein, Institut för klinisk Samhällsmedicin, Malmö, Lunds Universitet, Sverige. Dr. Birgitta Hovellius, Institut för Samhällsmedicin, Dalby, Lunds Universitet, Sverige. Professor Betty Meyboom-de-Jong, Department of General Practice, University of Groningen, Holland. Professor Henk Lamberts, Department of General Practice, University of Amsterdam, Holland. Associate Director David Wilkin, University of Manchester. Ms C. Jane Drown, Project Development Department, The British Council, London, Storbritannien.

Rejser:

Paul Backer: 7. Nordiske kongres i almen medicin, Oslo; 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, Køln og Wien. Nordiska hälsovårdshögskolan, Göteborg: Halvårlige forelæsninger om EF-forskning i primær sundhedstjeneste.

Sybille Bojlén: 14. World Conference on Health Education, Helsinki 1991, 7. Nordiske kongres i almen medicin, Oslo.

Lise Dyhr: Rotterdam, september 1991. WHO-konference: Mental Health and Multicultural Societies in the Europe of the Nineties (3 dage). Middlesex University, primary Care Department, London, juni 1991: Cross Cultural Health Care Course (5 dage). Hjelmeland, Norge, november 1991: Forskerseminar om kvalitative metoder i Nordisk almenmedicinsk forskning (3 dage).

Dorte Gannik: 7. nordiske kongres i almen medicin, Oslo.

Hanne Hollnagel: Inviteret foredragsholder til 7. Nordiske kongres i almen medicin, Oslo. Plenumforedrag om »Konsultation-videnskab«.

Finn Børllum Kristensen: Inviteret foredrag, 7. Nordiske kongres i almen medicin, Oslo, juni. London (Storbritannien), december: Stiftende møde i European Consortium for Primary Care (EPC).

Jan-Helge Larsen: 7. Nordiske kongres i almen medicin, Oslo, juni: Kontaktbrud i konsultationen.

Lars Chr. Lassen: Oxford (England), januar: Forskningsmøde som led i projekt. Oslo (Norge), juni: Deltagelse i 7. Nordiske kongres i almen medicin. Oxford (England), juli: Forskningsmøde som led i projekt.

Niels de Fine Olivarius: Diabetic Retinopathy in 947 Newly Diagnosed Middle-Aged and Elderly Diabetics. European Diabetes Epidemiology Study Group, 26th Scientific Annual Meeting, Lund. Diabetesomsorg i almen praksis. Metodeovervejelser ved et nationalt opfølgingsstudie. 7. Nordiske kongres i almen medicin, Oslo. Hvordan debuterer diabetes mellitus hos midaldrende og ældre. 7. Nordiske kongres i almen medicin, Oslo. Diabetes retinopati hos 947 midaldrende og ældre nyopdagede diabetikere (poster). 7. Nordiske kongres i almen medicin, Oslo. Nephropathy and Renal Involvement in Newly Diagnosed Middle-Aged and Elderly Diabetics (poster). 14th IDF Congress. Epidemiology Satellite Symposium. Williamsburg. Renal Involvement in Newly Diagnosed Middle-Aged and Elderly Mainly Type II Diabetics (poster). 27th Annual Meeting of EASD, Dublin.

Poul A. Pedersen: 7. Nordiske kongres i almen medicin, Oslo. Studierejse til Birmingham.

Klaus Witt: 7. Nordiske kongres i almen medicin, Oslo: Nedbringelse af sovemiddelforbruget ved hjælp af sundhedsoplysning.

Kongresser, gæsteforelæsninger, seminarer m.v.:

John Sahl Andersen: Kursus: Problemformulering og design i almenmedicinsk forskning, 1991.

Sybille Bojlén: Subjektivitet og vidensproduktion, kvalitative forskningsmetoder, Forskerakademiet, 1991.

Lise Dyhr: 2 dages kursus: Det kvalitative Forskningsinterview. Århus: Center for kvalitativ Forskning.

Hanne Hollnagel: Inviteret foredragsholder ved »International Seminar about Methodological Issues in Longitudinal Studies in General Practice«. Institut for almen Medicin.

Finn Børllum Kristensen: Mødeleder, internationalt seminar »Methodological Problems in Longitudinal Studies in General Practice«, København, juni. Kursusleder og underviser på postgraduat forskerkursus i »Advanced Research Methods in General Practice«, Gilleleje, april. Kursusleder og underviser på postgraduat kursus i »Problemformulering og design i almenmedicinsk forskning«, Gilleleje, oktober. Underviser på efteruddannelseskursus i »EDB i almen praksis«, København, november.

Jan-Helge Larsen: Kursusleder på forskerkursus: Subjektivitet og vidensproduktion, Mols 4.-7. marts. Foredrag: Subjectivity as Selectivity. Kursusleder på

forskerkursus: EDB i håndtering af kvalitative data, Panum Institutet, 29.-30. august. Begge kurser finansieret af Forskerakademiet.

Niels de Fine Olivarius: Microalbuminuria and Hypertension in Newly Diagnosed NIDDM Patients. Diabetes Seminar: Comparison between NIDDM in Pima Indians and Whites, Århus. Projektet Diabetesomsorg i almen praksis: Præsentation og foreløbige resultater: 6. Danske Diabetesmøde, Nyborg Strand.

Jutta Ølgod: Oslo (Norge), juni: Deltagelse i 7. Nordiske kongres i almen medicin.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 4/4.

Professor: Paul Backer.

Lektorer: Finn Børlum Kristensen. Halvtid: Jan-Helge Larsen, vikar Ole Risør.

Adjunkt: Lars Chr. Lassen (orlov).

Ekstern lektor: Klaus Witt.

Videnskabelige medarbejdere i øvrigt: Lene Lier, Marie Gammeltoft, Sybille Bojlén, Hanne Thorsen, John Sahl Andersen.

TAP: Antal årsværk: 1,4.

Bente Jacobsen, Monica Vesselbo.

TAP (fundsafslønnede): Antal årsværk: 0,8.

Anne-Grete Teisner.

Central Forskningsenhed for almen Praksis

VIP: Antal årsværk (incl. fundsafslønnede): 5½.

Forskningsleder: Poul A. Pedersen.

Forskningslektor: Mag.scient.soc. Dorte Gannik.

Forskningsmedarbejdere i øvrigt: Niels de Fine Olivarius, cand.scient.soc. Jutta Ølgod, dr.med. Hanne Hollnagel, cand.rer.soc. Finn Dam Rasmussen, Lise Dyhr, Bodil Nygård.

TAP: Antal årsværk (incl. fundsafslønnede): 5.

Lise Bergsøe, Birthe Vester-Andersen, Willy Karlslund, Karsten Sørensen, Annette Nielsen, Charlotte Bramsnæs, Katrine Edinger, Per Rønnet Rasmussen, Christina Hundrup, Jesper Løken Bjørshol.

Videreuddannelsen i almen Medicin

VIP: Antal årsværk: 1.

Kursusleder: Per Blicher-Hansen.

TAP: Antal årsværk: 0,6.

Monica Vesselbo.

Publikationer:

Adamsen, Lis, Gannik, Dorte E., Knudsen, Lisbeth B.: Skal lægerne kontrollere samfundsforskningen? Samfundsoekonomen 6, s. 29-34, København 1991.

Andersen, Karen Vitting, Lange, Aksel P., Hermann,

Niels: Kvalitetssikring i svangreprofylaksen, fødselshjælpen og nyfødthedsperioden – Medical Audit. Ugeskrift for Læger 153/21, s. 1498-1501, København 1991.

Backer, Paul: Telematics in Primary Health Care. i: Telematics in Primary Health Care, Advanced Informatics in Medicine: EEC/AIM, s. 147, Bruxelles 1991.

– Den almenmedicinske studenterundervisning frem mod årtusindskiftet. Månedsskrift for praktisk Lægegerning 3/91, s. 4, København 1991.

Gannik, Dorte E.: Aktuelle brydninger i almenmedicinens faglige identitet. Practicus 72, s. 189-92, København 1991.

Heebøll-Nielsen, Niels Chr.: Undgå udbrændthed! Månedsskrift for praktisk Lægegerning 1991, 8, s. 653-6, København 1991.

Hollnagel, Hanne: Viden, holdning, adfærd – betydning for forebyggelse af hjerte-karsygdomme. Ugeskrift for Læger 153, s. 1331-1332, København 1991.

– Dig, Din familie og Din læge – Om nyttige råd før lægen spørges. København 1991, 92 s.

– Decentral forskning bør styrkes. Ugeskrift for Læger 153, s. 1315-1316, København 1991.

– Overflødige blodprøver på raske kvinder. Ugeskrift for Læger 153, s. 2260, København 1991.

– Forskning, forebyggelse, færdigheder. Ugeskrift for Læger 153, s. 2017-18, København 1991.

Kardel, Troels: A biomechanical revolution. J. Biomechanics 24:777, 1971, s. 1, 1991.

– Niels Stensen's "nye muskelstruktur" fra 1667. En biomekanisk revolution. Bibliotek for Læger 183, s. 288-295, København 1991.

– Niels Stensen's muskelteori genopdaget. Et videnskabeligt gennembrud med forsinkelser. Naturens Verden 11-12, s. 453-461, København 1991.

Krasnik, Allan, Scholten, Peter v., Damsgaard, Mogens Trab: General Practitioners' Attitudes to a Recent Change in their Remuneration System. Scand. Journal of Primary Health Care 2, s. 83-87, Odense 1991.

–, Pedersen, Poul A., Scholten, Peter v.: Mere aktivitet og færre henvisninger trods skepsis. Lægen Oktober, s. 4-5, København 1991.

Kristensen, Finn Børlum: Årsagsklassifikation af dødsfald og spædbarnsdødsfald ved sundhedsfaglig kvalitetsvurdering. Ugeskrift for Læger 153/22, s. 1561-2, 1991.

Larsen, Jan-Helge: Bakken er Stejl. Ugeskrift for Læger 38, vol. 153, s. 2697-8, København 1991.

– At forske på afstand. Ugeskrift for Læger 45, vol 153, s. 3188-9, København 1991.

–, Lassen, Lars Christian, Münster, Kirtsine: HIV-infections and AIDS in Danish general practice – the role of the GP in AIDS prevention. Scandinavian Journal of Primary Health Care vol.8, no.2, s. 75-9, Stockholm 1990.

- Lassen, Lars Christian: Nogle nøgletal fra et finsk sundhedscenter. Ugeskrift for Læger vol.152, s. 2968, København 1990.
- Manneke, Torben, Dragsted, Vibeke, Brynskov, Steffen: Undersøgelse: Ambulant psykiatri i et geografisk afgrænset område. Månedsskrift for praktisk Lægegerning 4, årg. 68, s. 301-06, København 1991.
- Møller, L., Kristensen, T. S., Hollnagel, H.: Physical activity, physical fitness, and cardiovascular risk factors. Dan Med Bull Vol. 38, s. 182-187, København 1991.
- , Kristensen, Tage S., Hollnagel, Hanne: Social Class and Cardiovascular Risk Factors in Danish Men. Scand J Soc Med 19, s. 116-126, Stockholm 1991.
- Møller, Lars F., Kristensen, Tage S., Hollnagel, Hanne: Physical activity, physical fitness and cardiovascular risk factors. Danish Medical Bulletin 38, s. 182-187, København 1991.
- Olivarius, Niels de Fine, Jensen, Frank Ingemann: En epidemiologisk undersøgelse af de gruppe 2 sikrede i Danmark. København 1990, 348 s.
- , Jensen, Frank Ingemann, Pedersen, Poul A.: En epidemiologisk undersøgelse af de gruppe 2 sikrede i Danmark. 1. Den historiske udvikling. Sociale og demografiske forskelle imellem sygesikringsgruppe 1 og 2. Ugeskrift for Læger 20, 14.maj, s. 1443-6, København 1990.
- , Jensen, Frank Ingemann, Pedersen, Poul A.: En epidemiologisk undersøgelse af de gruppe 2 sikrede i Danmark. 2. Brug af sundhedsvæsenet blandt personer i sygesikrings gruppe 1 og 2. Ugeskrift for Læger 20, 14.maj, s. 1447-50, København 1990.
- : Aldersdiabetes i nyt lys. Forskning og Samfund 17(5), s. 9-11, København 1991.
- Tørning, Jens: Den hjælpeløse hjælper. Månedsskrift for Praktisk Lægegerning 12, s. 12, København 1991.

Paul Backer

Institut for social Medicin

Faget social medicin indførtes som selvstændig disciplin i lægestudiet i 1967, og i forbindelse med etableringen af den nye studieplan i 1986 oprettedes obligatoriske kurser i medicinsk sociologi, epidemiologi, klinisk social medicin, arbejdsmedicin og administrativ medicin. I det forløbne år er kurset i klinisk social medicin gennemført for første gang, og arbejdsmedicinske og administrativ medicinske kurser er planlagt til gennemførelse første gang i foråret 1992. Institutets

forskning omfatter bl.a. fysiske, psykiske og sociale levekårs betydning for helbredsforhold og sundhedsfremme, sundheds- og sygdomsadfærd i forskellige befolkningsgrupper samt sundhedsvæsenets organisation og funktioner. Denne forskningsindsats foregår i vidt omfang i form af tværfagligt samarbejde blandt instituttets egne medarbejdere og sammen med andre danske og udenlandske forskningsinstitutioner i bl.a. USA, Japan og i Europa. Institutet fungerer fortsat som samarbejdscenter for WHO og deltager derudover i europæisk forsknings- og uddannelsessamarbejde bl.a. med fokus på de østeuropæiske landes særlige problemer.

En række projekter gennemføres i tæt samarbejde med praktisk arbejdende sundhedspersonale og med politisk-administrative instanser i sundheds- og socialvæsenet. Som en særlig nyskabelse er der i 1991 oprettet et fondsfinansieret klinisk professorat i klinisk socialmedicin, placeret i Københavns kommunes sociallægeinstitution med særligt ansvar for den kliniske socialmedicinske undervisning og for udvikling af dette forskningsområde.

Forskningsvirksomhed:

Sundhedstjenesteforskning

Sundhedsvæsenets struktur, funktion og effekter

I Danmark såvel som i andre lande lægges der stadig større vægt på den videnskabelige dokumentation af forudsætninger for og konsekvenser af sundhedsvæsenets udvikling. Sundhedstjenesteforskningen kan bidrage gennem forbedring af beslutningsgrundlaget for påtænkte forandringer og ved evaluering af gældende praksis. Internationalt udnyttes denne forskning i stigende omfang i den sundhedspolitiske omformning af sundhedsvæsenet. Institutets aktuelle forskning falder i fire hovedgrupper:

1. Medicinsk teknologivurdering gennemføres såvel på eksperimentelt som på ikke-eksperimentelt grundlag. Eksperimentel teknologivurdering udføres i nært samarbejde med en omfattende randomiseret undersøgelse af brystkræftpatienter i Danmark (Danish Breast Cancer Group). Effekten af forskellige opfølgende behandlinger efter brystoperation vurderes med særligt henblik på kvindernes livskvalitet (Mogens Grønvold).

Ikke-eksperimentel teknologivurdering er grundlaget for en serie projekter, udviklet som led i en international strategi for evaluering af gængse behandlinger. Disse projekter udføres i samarbejde med Dansk Institut for klinisk Epidemiologi samt en række kliniske hospitalsafdelinger. Centrale temaer for denne forskning er: Variationer i klinisk praksis, dødelighed, komplikationer og andre effekter af behandling samt patienternes funktionsevne og livskvalitet før og efter behandling. Følgende kirurgiske operationer er om-

fattet: Hysterektomi, cholecystektomi, prostataktomi og operation for cataract (Tavs Folmer Andersen).

I forbindelse med patientregistrering ved spørgeskemaundersøgelser og til styring af forskellige udsendelsestyper er der udviklet et edb-system, som bl.a. vil kunne anvendes ved forløbsundersøgelser (Mogens Trab Damsgaard, Allen Sawitz).

2. Undersøgelser af befolkningens forbrug af sundhedsvæsenets ydelser og hvad der bestemmer forbrugets omfang, er et andet centralt emne for sundheds-tjenesteforskningen. Et projekt beskriver anvendelsen af otte kirurgiske operationer for den samlede befolkning i Danmark, Norge, Sverige og Finland, opdelt på små geografiske områder (Tavs Folmer Andersen). I et andet projekt studeres, hvilken betydning honoreringsystemet har for lægeadfærd i almen praksis i København (Allan Krasnik). Et tredje projekt belyser, hvilke befolknings- og sundhedsrelaterede faktorer, som påvirker kontaktmønstre og forbrug af ydelser i almen praksis i den danske befolkning (Allan Krasnik).

3. Evaluering af social- og sundsvæsenets organisation og indsats over for bestemte grupper samt evaluering af indsatsen set i relation til organisatoriske forandringer er et tredje hovedområde. Et projekt, som er det danske bidrag til EF's forskning om ældre, evaluerer social- og sundhedsvæsenets indsats i forbindelse med ældre menneskers udsættelse for kriser og belastninger (Bjørn Holstein, Erik Holst, Pernille Due). Reorganiseringen af de psykiatriske behandlingstilbud til befolkningen evalueres i et projekt vedrørende effekten af distriktspsykiatriske modeller i to områder af København (Helle Charlotte Knudsen, Allan Krasnik, Henrik Sælan). Et projekt belyser forløbet og effekten af et fem-årigt forsøg med samordning af sundheds- og socialektoren i Græsted-Gilleleje kommune (Lis Wagner). De socialmedicinske faktorerers betydning som prædiktorer for forløb og varighed af sygemeldingsforløb studeres bl.a. i et projekt om sygedagpengesager, der ender med permanent udstødning fra arbejdsmarkedet. Med baggrund i dagpengelovens bestemmelser foretages der opfølgning af disse dagpengesager (Jens Modvig).

4. Analyser af sundhedsvæsenets historiske udvikling og den samfundsmæssige betydning af ny medicinsk teknologi er det fjerde centrale område for instituttets sundhedstjenesteforskning. Et projekt belyser, hvilke faktorer der er bestemmende for den historiske udvikling af fødselshjælpen gennem en sammenligning af forholdene i Danmark og Sverige (Signild Vallgård). Et andet projekt analyserer den humangenetiske teknologisk samfundsmæssige betydning set i relation til muligheden for at udøve kontrol over den befolkningsmæssige udvikling (Lene Koch).

Gerontologi

Social gerontologi handler om ældrebefolkningen, især samspillet mellem aldringsforløb og ældres helbred, livsstil, levekår og sundhedsvæsenets indsats.

Flere af instituttets forskningsprojekter studerer samspillet mellem ældres helbred og funktionsevne og levekårene, idet forskerne følger flere kohorter af ældre over en lang årrække. Flere af undersøgelserne er nordiske eller internationale, hvorved man får mulighed for at studere aldringsforløb og helbredsudvikling under forskellige sociale og kulturelle forhold. En del af disse studier beskæftiger sig særligt med metode- og målingsspørgsmål, f.eks. måling af funktionsevne, ensomhed og mestring. Andre studier beskæftiger sig med ældres velbefindende, med vold og omsorgssvigt over for ældre, med samspillet mellem det sociale netværk og de ældre, og med ældrepolitikens virkning i praksis. Desuden foregår et teoretisk udviklingsarbejde med at reformulere den sociologiske teori om aldring.

Projekter: Aldring og velbefindende (Lars Tornstam). Ensomhedens dimensioner (Lars Tornstam). Teorien om gerotranscendens (Lars Tornstam). Overgreb mod ældre i hjemmet (Lars Tornstam). 70-års undersøgelsen i 1984, en gerontologisk undersøgelse af 1914-populationen i Glostrup (Kirsten Schultz-Larsen). Funktionsevne blandt 75-årige i tre nordiske lande (Kirsten Avlund Frandsen). Fysisk, psykisk og social funktionsevne i en ældrepopulation (Kirsten Avlund Frandsen). Funktionsevne blandt 70- og 75-årige. En follow-up undersøgelse af 1914-populationen i Glostrup (Kirsten Avlund Frandsen). Gamle kvinder i Norden (Pernille Due). Age Care Research Europe, del 1: Ældres helbred og levekår (Bjørn E. Holstein, Erik Holst, Pernille Due, Gert Almind). Age Care Research Europe, del 2: Beslutningsprocessen ved ydelser til ældre (Pernille Due, Bjørn E. Holstein, Erik Holst, Gert Almind). Age Care Research Europe, del 3: Sundhedspolitisk analyse af ældres vilkår i Danmark (Erik Holst, Hirobumi Ito, Michala Zinck). Det sociale netværks omsorg for ældre (Bjørn E. Holstein).

Levekår og helbred

Levekårenes betydning for sundhed og sygdom er et af de helt centrale temaer i samfundsmedicinen. Ved instituttet gennemføres i øjeblikket en række projekter inden for dette område. Fem af disse projekter har som formål at beskrive og forklare sociale og arbejdsmæssige faktorerers betydning for hjertekarsygdomme. Blandt de faktorer, der har været inddraget i disse undersøgelser, er social status, manglende socialt netværk, tempoarbejde, skifteholdsarbejde, støj, passiv rygning, bly og forbrændingsprodukter. Analyser udført ved instituttet har vist, at arbejdsmiljøets betydning for hjertekarsygdomme er større end hidtil antaget. Øvrige projekter inden for dette område omhand-

ler betydningen af erhvervsmæssig eksposition for forbrændingsprodukter for udviklingen af kræft, sammenhængen mellem brug af bekæmpelsesmidler og kræft hos gartnere, arbejdsmiljø og helbred hos slagteriarbejdere, spontane aborter i Danmark og bløderes sociale forhold. Det er et karakteristisk træk for alle de nævnte projekter, at der sigtes mod forskningsresultater, der er anvendelige i bestræbelserne på at forebygge sygdomme og forbedre livskvaliteten.

Projekter: Arbejdsmiljø og hjertekarsygdomme (Tage Søndergård Kristensen). Betydningen af arbejdsbetinget stress for kredsløbssygdomme (Tage Søndergård Kristensen).

Psykosociale faktors betydning for udviklingen af iskæmisk hjertesygdom (Lars Møller). Forebyggelse af hjertekarsygdomme (Ole Olsen).

Dødelighed i erhverv udsat for forbrændingsprodukter (Eva Støttrup Hansen). Forekomst af mesenchymale tumorer i relation til udsættelse for bekæmpelsesmidler (Eva Støttrup Hansen).

Forekomst af kræft i Trige-området (Eva Støttrup Hansen). Arbejdsmiljø og helbred i slagteribranchen (Tage Søndergård Kristensen). Spontane aborter i Danmark (Jens Modvig, Mogens Trab Damsgaard). Graviditet og erhverv (Jens Modvig, Mogens Trab Damsgaard). Fødselsudfald i socialdistrikter i Københavns kommune (Jens Modvig, Nils Rosdahl, Lotte Kure, Kirsten Schmidt, Rikke Lund). Bløderes sociale forhold (Jakob Bjørner, Bjørn Holstein).

Sundhedsfremme, sundheds- og sygdomsadfærd

Forebyggelse og sundhedsfremme er traditionelle og vigtige arbejdsområder i samfundsmedicin. Institut for social Medicin udfører forskning herom i normalbefolkningen og i udvalgte patientgrupper.

Instituttet har siden 1988 været WHO Collaborating Center for Health Promotion Research.

Centret gennemfører forskningsprojekter på tre hovedområder: 1) Måling af sociale netværk, 2) vurdering af sundhedsfremme i den primære sundhedstjeneste og 3) metodeudvikling i forbindelse med undersøgelser af sundhedsfremme i befolkningen (Kathryn Dean).

Instituttet gennemfører flere undersøgelser af socialt netværk, af samspillet mellem socialt netværk og helbred, og af det sociale netværks støtte ved sygdom. Der udføres flere undersøgelser af sundhedsadfærd i befolkningen og i udvalgte patientgrupper. De fleste af disse projekter er internationale, dvs. gennemføres i samarbejde med forskningscentre i andre lande.

Projekter: Socialt netværk og sundhed (Kathryn Dean, Erik Holst). Befolkningens arbejds- og omsorgsmønstre (Kathryn Dean). En analytisk oversigt over forskningsinitiativer til måling af socialt netværk og målingernes anvendelse som led i sundhedsfremmende aktiviteter (Kathryn Dean, Allan Krasnik, Hirobumi Ito).

Psykosocial støtte til kræftpatienter (Tine Rask Eriksen). Sundhedsadfærd i den danske befolkning (Pernille Due, Bjørn E. Holstein). Sundhedsadfærd blandt skoleelever (Bjørn E. Holstein, Pernille Due, Hirobumi Ito). »Damocles sværd« – epidemiologisk og klinisk eksperimentelle studier af dødelighed og sygelighed blandt 18-34 årige astmapatienter og denne gruppes sygdomsadfærd (Anne Mette Fugleholm).

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, fødsel osv. også formidlingsmæssigt har vi beskæftiget os 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.

Projekter: Undersøgelse af psykosociale aspekter hos kvinder med astma (Birgit Petersson). Bulimia (Birgit Petersson). Undersøgelse af beslutningsprocessen i forbindelse med provokeret abort (Birgit Petersson). Undersøgelse af efterfølgende af 16-45-åriges selvmordsforsøg (Birgit Petersson). Psykiatri i Grønland (Inge Lyng).

Postgraduat kursusvirksomhed:

Under det lægevidenskabelige Kursusudvalg for international Sundhed (tropemedicin og hygiejne) er der gennemført det årlige 140 timers kursus i International Sundhed (præ- og postgraduat) med deltagelse af 92 kandidater fra de læge-, natur- og samfundsvidenskabelige fakulteter samt farmaceuter, dyrlæger, tandlæger, syge- og sundhedsplejersker og ældre medicinske studenter (Tage Egmose).

Redaktionshverv ved videnskabelige tidsskrifter:

Mange af instituttets medarbejdere medvirker i redaktions- og bedømmelsesvirksomhed i forbindelse med videnskabelige tidsskrifter mv. Bl.a. er Tine Rask Eriksen medlem af referencegruppen i »Social Kritik« og af redaktionen for Tidsskrift for social Analyse og Debat, samt Vård i Norden. Eva Støttrup Hansen medlem af redaktionskomitéen for Scandinavian Journal of Work, Environment and Health. Bjørn E. Holstein af redaktionspanelet for tidsskriftet Aging. Allan Krasnik er redaktør ved Ugeskrift for Læger og Nordisk Medicin. Jens Modvig redigerer afsnittet »Klinisk socialmedicin« i Månedsskrift for Praktisk Lægegerning. Lis Wagner er redaktionsmedlem i Klinisk Sygepleje samt Vård i Norden.

Desuden fungerer mange af instituttets medarbejdere som bedømmere af artikler i danske og udenlandske videnskabelige tidsskrifter.

Arbejde inden for kollegiale organer:

Mange af instituttets medarbejdere er medlemmer af styrende organer, stående udvalg og ad hoc nedsatte bedømmelsesudvalg i forbindelse med stillingsbesættelser og akademiske afhandlinger.

Af kollegiale funktioner uden for Københavns Universitet kan følgende nævnes: Tavs Folmer Andersen er medlem af Det kriminalpræventive Råds miljøudvalg og af Patient Outcome Research Teams i det amerikanske nationale evalueringsprogram: Prostektomi og Cataract. Kirsten Avlund er medlem af Fagrådet, Dansk gerontologisk Selskab; af Ergoterapeutforeningens forskningsudvalg og deltog i planlægningsgruppen vedr. »The Fifth International Congress on Women's Health Issues«. Mogens Trab Damsgaard er medlem af repræsentantskabet i Danmarks edb-center for forskning og uddannelse (UNIC). Kathryn Dean er midlertidig konsulent for WHO regionalkontor for Europa (WHO/EURO) og formand for en europæisk arbejdsgruppe om postgraduat uddannelse i sundhedsfremme, WHO/EURO. Tage Egmose er faglig konsulent for landsforeningen Røgfrit Miljø. Eva Støttrup Hansen er medlem af miljømedicinsk udvalg, Dansk Selskab for social og administrativ Medicin, og deltog i planlægningsgruppen for 7. epidemiologiske årsmøde, Epidemiologisk Forskningsgruppe. Erik Holst er medlem af Nordisk Planeringsgrupp för Hälso- och Sjukvårdsforskning, Nor-

disk Råd; af Registerrådet og af Ældrefondens bestyrelse; formand for bestyrelsen, Rehabiliteringscenteret for Torturofre. Bjørn E. Holstein medlem af bestyrelsen, Komitéen for Sundhedsoplysning; af Tobaksskaderådet; af Kræftens Bekæmpelses psykosociale forskningsudvalg; af repræsentantskabet, Center for små Handicapgrupper; af ekspertgruppen til 11. nordiske kongres i gerontologi; af bestyrelsen, Dansk gerontologisk Selskab; af repræsentantskabet for Indsamlingskomitéen for denne; formand for Socialforskningsinstituttets forskningsudvalg og for Det sagkyndige udvalg, Komitéen for Sundhedsoplysning. Lars Iversen er medlem af tilsynsrådet, Institut for Arbejds miljø, DTH; fagkonsulent for Statens sundhedsvidenskabelige Forskningsråd og formand for efteruddannelsesudvalget, Dansk Selskab for social og administrativ Medicin. Helle Charlotte Knudsen er medlem af fraktionen af yngre psykiatere, Dansk psykiatrisk Selskab; af Dansk psykiatrisk Selskabs uddannelsesudvalg; af den europæiske styregruppe: »European Network for Mental Health Service Evaluation« samt midlertidig konsulent, WHO/EURO, Office for Mental Health. Allan Krasnik er formand for Dansk Selskab for social og administrativ Medicin og Sammenslutningen af samfundsmedicinske Selskaber; medlem af Sundhedsstyrelsens videreuddannelsesudvalg for samfundsmedicin; af bestyrelsen for Københavns medicinske Selskab; af repræsentantskabet for Dansk medicinsk Selskab; af Sund By Komitéen, Københavns kommune. Tage Søndergård Kristensen er medlem af Hjerteforeningens bestyrelse. Jens Modvig er sekretær for Dansk Selskab for social og administrativ Medicin og medlem af Dansk medicinsk Selskabs repræsentantskab samt af Sundhedsstyrelsens videreuddannelsesudvalg for samfundsmedicin. Birgit Petersson er forkvinde for Dansk Forening for Kvinde- og Kønforskning; medlem af Studenterrådgivningens bestyrelse; af Kvinfor's bestyrelse; af Dansk psykiatrisk Selskabs efteruddannelsesudvalg; af EF's ekspertgruppe for kvindestudier; dansk repræsentant i WISE's (Women's International Studies Europe) ledelse.

Kongresdeltagelse og gæsteforelæsninger i udlandet efter invitation:

Tavs Folmer Andersen: »Hälsopolitisk utvärdering: Uttuttjande, Nordiska Hälsovårdshögskolan, Göteborg; »Regional variation in health care in the Nordic countries«, National Public Health Institute, Helsinki; »The role of queues in the assessment of outcomes of cataract«, The Johns Hopkins University, Baltimore.

Kirsten Avlund: »The sensitivity and predictive validity of a measure of activities of daily living assessed among 70-year-old men and women«, 4th International Conference System 91 on Systems Science in Health-Social Services for the Elderly and Disabled, Barcelona; »Validiteten ved globalt selvvrurderet hel-

bred«, XI nordiske kongres i social medicin, Geilo; »Choice of methods in research about elderly people living in the community«, seminar, The Public Sector Management Research Centre, Aston University, Birmingham.

Kathryn Dean: »Social network and social support«, XIV World Congress of Health Education, Helsinki; »Research for Health Promotion: Issues for the future«, Launch Conference of the Centre for Health Promotion Studies, University College Galway, Ireland.

Tage Egsomose: »The proportion of tuberculosis cases derived from recently and previously infected persons before and after AIDS appeared«, European Regional meeting, International Epidemiological Association, Basel; »Road traffic safety – violence on the roads«, University of Addis Abeba.

Trine Rask Eriksen: »Omsorg i forandring«, Nordisk Forening for pædagogisk Forsknings kongres, København; »Køn i forandring«, forskningssymposium under »Nordisk Netværk for Kønnsocialisationsforskning, København.

Eva Støttrup Hansen: »Cancer mortality among Danish molders«, Eight International Symposium on Epidemiology in Occupational Health, Paris.

Bjørn E. Holstein: »Rygevaner i den danske befolkning i sundhedssociologisk belysning«, XI nordiske kongres i socialmedicin, Geilo; »Metodeproblemer ved international komparativ gerontologisk forskning«, Nordisk forskersymposium, Jyväskylä, Finland; »Predictors of mortality among elderly in Denmark«, Second European Congress in Gerontology, Madrid; »Health Education in Denmark«, First Polish Conference on Health Promotion, Warszawa; »Home care for older people: The Danish experiences«, European Conference on better care for older people, Leuvenhorst.

Lars Iversen: »Giver efterløn bedre livskvalitet end førtidspension?«, XI nordiske kongres i socialmedicin, Geilo.

Helle Charlotte Knudsen: »Evaluation of changes in mental health services in the city of Copenhagen«, WHO International Conference, Amsterdam; »Evaluation of community psychiatry in Copenhagen«, Team of Assessment of Psychiatric Services Annual Congress, London; »Evaluation of community psychiatry in the municipality of Copenhagen«, 3rd European Health Service Research Meeting, London.

Allan Krasnik: »Læge- og patientforholds betydning for lægeadfærd i almen praksis«, XI nordiske kongres i socialmedicin, Geilo; »The role of general practice in community mental health in four districts of Copenhagen«, 3rd European Health Services Research Meeting, London.

Tage Søndergård Kristensen: »Udviklingen i blybelastningen hos en kohorte af danske mænd og kvinder«, XI nordiske kongres i socialmedicin, Geilo;

»Blood lead as a cardiovascular risk factor«, Eighth International Symposium on Epidemiology in Occupational Health, Paris; »Impact of work environment on cardiovascular diseases«, årsmøde i »Heart and Work«, Paris; »Sammenhængen mellem arbejdsmiljø og hjertekarsygdomme«, Institutionen för klinisk Samhällsmedicin, Malmö.

Birgit Petersson: »Medicinsk kvindeforskning i Norden«, 5. nordiske seminar for medicinsk kvindeforskning, Oslo.

Lars Tornstam: »Overgrepp mot äldre i Danmark och Sverige«, Nordiska Rådets grupp om övergrepp mot äldre i hjemmet, Reykjavik; »Metodproblem i kvalitativa komparativa studier«, nordiskt forskarsymposium, Peurunka; »The Quo Vadis of gerontology«, 2nd European Congress of Gerontology, Madrid; »En kritisk granskning av gerontologisk teori och forskning«, Göteborgs Universitet; »Den demografiska bomben och de nya kraven på den informella omsorgen – framtidshot eller myt?«, Nordiskt hälsopolitiskt forum, Tammerfors; »Livskvalitet i gerontologisk forskning«, Lunds Universitet; »Förrådade teorier och myter i gerontologisk forskning«, Vårdhögskolan i Boden, Luleå.

Sigrid Vallgård: »Den danska sjukhuspolitiken, styrprocess eller autonom utveckling?«, nordisk konferens om arbejderbevægelsen og velfærdsstaten, Nykøbing F.; »Forlossningsvården i Danmark och Sverige«, »Specialiseringen av sjukhusvæsenet i Danmark«, XIII nordiska medicinhistoriska kongressen, Uppsala; »Varför böjades kvinnorna föda på sjukhus, och varför så mycket tidigare i Sverige än i Danmark?«, XI nordiske kongres i socialmedicin, Geilo; »From home to hospital deliveries in Denmark and Sweden, 1900-90«, 3rd European Health Services Research Meeting, London.

Lis Wagner: »Primary health care in Denmark – a proposed model in prevention and care«, International Meeting on Nursing Care, Tromsø; »Aktionsforskning«, Nordiska Hälsovårdshögskolan, Göteborg.

Priser:

Årets guldmedalje er blevet tildelt ergoterapeut Kirsten Avlund i forbindelse med prisopgave H i medicin, »Selvurderet helbred og funktionsevne hos ældre. Målemetoders validitet og reliabilitet belyst ved litteraturgennemgang og egne undersøgelser«.

Else Guldager Christensen fik i januar tildelt en andel af Limprisen, der er på 50.000 kr. Begrundelsen herfor er det mangeårige arbejde med udviklingen af sygeplejeforskningen og dens vilkår i Danmark.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 17,2; heraf fondsansatte 6,2.

Professorer: Cand.med. E. Holst, cand.med., Ph.D. N. Michelsen.

Lektorer: Mag.scient.soc., Ph.D. T. Folmer Andersen, dr.med. T. Egså, mag.scient.soc. B. E. Holstein, mag.scient.soc., dr.med. L. Iversen, cand.med., Ph.D., MPH, A. Krasnik, mag.scient.soc. T. Søndergård Kristensen, cand. med. B. Petersson.

Adjunkter: Mag.scient.soc. M. Trab Damsgaard, cand.med., Ph.D. E. Støttrup Hansen.

Seniorstipendiat: Cand.mag. S. Vallgård.

Kandidatstipendiat: Cand.stat. O. Olsen.

Videnskabelig medarbejder iøvrigt: Adjungret professor: L. Tornstam (socialgerontologi).

Fondslønnede forskningsstipendiater: K. Dean, Ph.D., cand. med. P. Due, sygeplejerske, Ph.D. T. Rask Eriksen, cand. med. M. Grønvold, mag.scient.soc. H. Ito, cand.med. H. C. Knudsen, cand.med., Ph.D. L. Koch, cand.psyk. R. Kovacs, cand.med., Ph.D. J. Modvig, cand.med. L. Møller, cand.med. Anne-Mette Fugleholm, fysioterapeut Kirsten Avlund Frandsen, cand.med. V. Klitgaard, cand.med. I. Lyng, cand.med. L. Schmidt.

Undervisningsassistenter: J. Sahl Andersen, L. Bjarnen, P. Brandt, T. Brendstrup, S. Rask Bredkjær, I. Bøvith, M. Christensen, M. Velsing Groth, J. Hansen, E. Støttrup Hansen, C. Hendriksen, J. Hilden, N. Horwitz, B. Jonesco, H. Kirk, S. Krüger Kjær, K. Schultz-Larsen, L. B. Knudsen, H. Lærum, J. Modvig, I-L. Mouridsen, L. Møller, H. Nielsen, O. Olsen, M. Osler, K. E. Pedersen, U. Wiese, F. Østergaard.

TAP: Antal årsværk: 10,7; heraf fondsansatte 4,2.

Assisterter: R. Christensen, M. Holck Christensen, M. Henriksen, B. Krejsgaard, P. Nielsen.

Efg-elever: P. Nielsen, A. Andersen.

Fuldmægtig: I. Fisker Hansted Olsen.

Ingeniør: F. Neumann.

Overassistenter: B. Pallesen, S. Streyffert, R. M. Vergo.

Systemplanlægger: A. Sawitz.

Ph.D.afhandlinger:

Afhandlingens opbevaringssted angives i parentes efter titlen.

Christensen, Else Guldager: Sundhedsplejerskernes besøgsarbejde i småbørnsfamilierne – en evaluering af effekten, set i et langsigtet perspektiv (Institut for social Medicin).

Modvig, Jens: Reproduktionsskader i Danmark. En epidemiologisk undersøgelse af geografisk variation i forekomsten af spontane aborter, misdannelser og andre reproduktionsskader i Danmark 1978-84 (Institut for social Medicin).

Specialer:

Henneberg Pedersen, Solvejg og Begtrup Hansen, Anita: Luftforureningens indflydelse på akut sygelighed blandt småbørn i København (Institut for social Medicin).

Klemens, Kappel: QALY som prioriteringsredskab (Institut for social Medicin).

Publikationer:

Almind, Gert, Holstein, Bjørn E., Holst, Erik, Due, Pernille: Old persons' contact with general practitioners in relation to health: A Danish Population Study. *Scand J Primary Health Care* 9, s. 252-8, 1991.

Andersen, Tavs Folmer: Boligforhold, sygelighed og den sociale arv. En aktuel klassiker. *Månedsskr Prak Lægegern* 69, s. 509-18, København 1991.

Andersen, T.F., Mooney, Gavin: The Challenges of Medical Practice Variations. London 1990, 203 s.

–, Mooney, Gavin: Chapter 1: Medical practice Variations: Where are We? i: The Challenges of Medical Practice Variations. Chapter 1: Medical practice variations: Where are We?, Andersen, Tavs Folmer, Mooney, Gavin (eds), s. 1-15, London 1990.

–, Madsen, Mette: Regionale variationer i nordisk sygehusvæsen. *Social og Helseværds Nytt i Norden* 2, 1990, s. 6-15, Nordisk Ministerråds Sekretariat, Kbh. 1990.

–, et al: Referenceprogrammer. Haves: Medicinsk Kogebog. Ønskes: Opskrift på fremtiden. *Lægen* Nr.3, marts 1990, s. 3-5, København 1990.

Avlund, Kirsten: Selvvurderet helbred og funktions-evne. Målemetoders validitet og reliabilitet belyst ved litteraturgennemgang og egne undersøgelser. Besvarelse af prisopg.H i medicin udskr.af KU, 1989. Guldmedalje 1991. København 1991, 216 s.

–, Schultz-Larsen, Kirsten: What do 70-year-old men and women actually do? And what are they able to do? From the Glostrup survey in 1984. *Aging* 3/1, s. 39-49, Milano, Italien 1991.

Blais, Regis, Andersen, T.F., Bredesen, Jesper, et al: Strategie ter opvang van de geografische verschillen in het gebruik van gezondheidsvoorzieningen in Denemarken. *Belgisch Tijdschrift voor Sociale Zekerheid* August – September 1989, s. 633-50, Ministerie Van Sociale Voorzorg, Brussel 1989.

Bridges, Bryn A., Bowyer, David E., Hansen, Eva Støttrup: The possible involvement of somatic mutations in the development of atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis* 89, s. 255-61, Irland 1991.

Dean, Kathryn: Health-Related Behavior: Concepts and Methods. i: *Aging, Health and Behavior*, Marcia G. Ory, Ronald P. Abeles & Paula Darby Lipman, s. 27-57, Newbury Park 1991.

–: Relationships between Knowledge and Belief Variables and Health Maintenance Behaviors in a Danish Population over 45 Years of Age. *Journal of Aging and Health* No.3, s. 386-406, Newbury Park 1991.

–: Nutrition Education Research in Health Promotion. *Journal of the Canadian Dietetic Association* No.4, s. 481-4, Canada 1990.

- Due, Pernille, Holstein, Bjørn Evald, Ito, Hirobumi: Helbred, sundhedsvaner og sociale forhold blandt 11-15-årige. København 1991, 84 s.
- , Holstein, Bjørn Evald, Ito, Hirobumi, Groth, Margit Velsing: Spisevaner og sundhedsadfærd blandt 11-15-årige. Ugeskr Læger 153, s. 984-8, København 1991.
- , Holstein, Bjørn Evald, Ito, Hirobumi: Kostvaner – Hvor enkelt kan de måles? Svar. Ugeskr Læger 153, s. 1736, København 1991.
- , Holstein, Bjørn Evald: De fleste danske skoleelever får megen motion. Idræt i Skolen 14, s. 5-11, København 1991.
- , Holstein, Bjørn Evald: Selvrapporateret helbred blandt skoleelever i Norden. Nord Med 106, s. 71-4, Stockholm 1991.
- , Holstein, Bjørn E.: Alkoholforbrug og sociale faktorer blandt 11-15 årige. Nord Psykologi No.4, s. 310-23, København 1991.
- Egsmose, Tage, Egsmose, Lisbeth: Essential matters in a national tobacco programme and some barriers. i: The global War. Tobacco and Health 1990. Proceeding of the 7th World Conf. on Tobacco and Health, Betty Durstrom & Konrad Jamrozik, s. 329-33, Perth, Australia 1991.
- Eriksen, Tine Rask: Kan man yde omsorg i de kvindelige omsorgsfag? i: Kvinder og kommuner i Norden, Samkvind, Amternes og kommunernes forskningsinstitut og Retsvidenskabeligt Inst.B, Københavns Universitet, s. 83-92, København 1991.
- Grønvold, Mogens: Livskvalitet ved adjuverende behandling af brystkræft. Ugeskr Læger 153, s. 1185-9, København 1991.
- Guldager, E., Kjærgaard Nielsen, H., Weirum, V.: Barn i vente. Graviditet – fødsel – barselstid. København 1990, 111 s.
- : Den første ammetid. i: Ammeviden/vilkår. Viden og visioner fraammningens verden, Wolf, H., s. 80-9, København 1990.
- : Kan det nytte at have sundhedspleje? Tidsskr Sygeplejeforsk 6, s. 25-35, København 1990.
- : Effekten af sundhedspleje til småbørnsfamilier. Ugeskr Læger 152, s. 1972-7, København 1990.
- Hansen, Eva Støttrup: Mortality of mastic asphalt workers. Scand J Work Environ Health 17, s. 20-24, Finland 1991.
- : Cancer mortality among Danish molders. Am. J. Industr. Med. 20, s. 401-09, USA 1991.
- : Chest symptoms in chimney sweeps and postmen. Respiratory Diseases Digest 5, s. 28-29, 1991.
- Hilden, Jørgen, Modvig, Jens, Damsgaard, Mogens Trab, Schmidt, Lone: Estimation of the spontaneous abortion risk in the presence of induced abortions. Statistics in Medicine 10, s. 285-97, Chichester 1991.
- Holst, Erik: Har vi brug for medicinsk informatik i Danmark? i: Medicinsk Informatik i Danmark/Europa, Øjvind Lidegård, Peter McNair og Asger Dirksen, s. 15, København 1990.
- Holstein, B.E., Ito, H., Due, P.: Rygevaner blandt 11-15 årige i 1988. Ugeskr Læger 152, s. 2651-4, København 1990.
- , Ito, H., Due, P.: Motionsvaner blandt skoleelever. Ugeskr Læger 152, s. 2721-6, København 1990.
- , Ito, H., Due, P.: Sociale forskelle i børns helbred. Ugeskr Læger 152, s. 2910-3, København 1990.
- , Due, P., Ito, H.: Tandplejeadfærd blandt 11-15 årige i en sundhedssociologisk belysning. Tandlægernes nye tidsskrift 5, s. 252-5, København 1990.
- : Hjælp til ældre i egen bolig – erfaringer fra Europa. Social Forskning Temanummer, s. 61-65, København 1991.
- , Due, Pernille, Holst, Erik: The Home-Help service in Denmark. i: Home Help for Older People in Europe, Jamieson, Anne (ed), s. 95-129, Oxford, UK 1991.
- , Due, Pernille, Ito, Hirobumi: TV- og videokiggeri blandt 11-15-årige – et socialmedicinsk perspektiv. Ugeskrift for Læger 153, s. 1558-61, København 1991.
- : Sundhedsoplysning i Folkeskolen. Vital. Tidsskrift om Forebyggelse 1, s. 20-22, København 1991.
- Iversen, Lars: Utrygghed, arbejdsløshed og udstødning fra arbejdsmarkedet. i: Pas på arbejdsmiljøet, Klausen, Hans, Gregersen, Per & Iversen, Lars, s. 203, København 1990.
- : Arbejdsløshed og sygdom. Ugeskr Læger Vol. 152, s. 3301-5, København 1990.
- , Michelsen, Niels, Nørrelund, Niels: Den stille revolution bliver 70. Månedsskr Prakt Lægegern. 69, s. 339-400, København 1991.
- Krasnik, Allan, Scholten, Peter V., Damsgaard, Mogens Trab: General Practitioners' Attitudes to a Recent Change in their Remuneration System. Scand J Prim Health Care 9, s. 83-87, Stockholm 1991.
- , Pedersen, Poul A., Scholten, Peter V.: Mere aktivitet og færre henvisninger trods skepsis. Lægen 8, s. 4-5, København 1991.
- , Scholten, Peter v., Damsgaard, Mogens Trab: General Practitioners' Attitudes to a Recent Change in their Remuneration System. Scand. Journal of Primary Health Care 2, s. 83-87, Odense 1991.
- , Pedersen, Poul A., Scholten, Peter v.: Mere aktivitet og færre henvisninger trods skepsis. Lægen Oktober, s. 4-5, København 1991.
- Kristensen, T. S., Olsen, O., Møller, L.: Mistakes in "established wisdom" about cigarette smoking? J Clin Epidemiol Vol. 44, s. 99-100, Great Britain 1991.
- Kristensen, Tage S.: Use of medicine as a coping strategy among Danish slaughterhouse workers. J Soc Adm Pharmacy Nr.2, s. 53-64, Stockholm 1991.
- Kruckow, Marianne, Petersson, Birgit: Når kvinder forsker, Det fri Aktuelt 1991.

- , Petersson, Birgit: Kvinder og køn. , s. 1, Berlingske Tidende, kronik 1991.
- Loft, Anne, Andersen, Tavs Folmer, Brønnum-Hansen, Henrik: Early postoperative mortality following hysterectomy. A Danish population based study, 1977-1981. *Brit J Obstet Gynaecol* Vol. 98, s. 147-54, England 1991.
- Modvig, Jens: Reproduktionsskader i Danmark En epidemiologisk undersøgelse af geografisk variation i forekomsten af spontane aborter, misdannelser og andre reproduktionsskader i Danmark 1978- 1984. Ph.D. afhandling. København; Institut for social Medicin 1991, 193 s.
- , Sælan, Henrik: Sygedagpenge: Generelle regler, opfølgning og den praktiserende læges rolle. *Månedsskr Prakt Lægegern* 2, s. 153-7, København 1991.
- , Sælan, Henrik: Hjælpeforanstaltninger over for børn og unge. *Månedsskr Prakt Lægegern* 7, s. 585-91, København 1991.
- Møller, L., Kristensen, T. S., Hollnagel, H.: Physical activity, physical fitness, and cardiovascular risk factors. *Dan Med Bull* Vol. 38, s. 182-187, København 1991.
- , Kristensen, T. S.: Plasma fibrinogen and ischemic heart disease risk factors. *Arteriosclerosis Thrombosis* Vol. 11, s. 344-350, USA 1991.
- , Kristensen, Tage S., Hollnagel, Hanne: Social Class and Cardiovascular Risk Factors in Danish Men. *Scand J Soc Med* 19, s. 116-126, Stockholm 1991.
- Møller, Lars, Jespersen, Jørgen, Kristensen, Tage S.: Plasma Fibrinogen og hjerte-kar-sygdom. *Ugeskrift for Læger* Nr.34, s. 2343-5, København 1991.
- , Kristensen, Tage S., Hollnagel, Hanne: Social class and cardiovascular risk factors in Danish men. *Scand.J.Soc.Med.* Nr.2, s. 116-126, Stockholm 1991.
- Møller, Lars F., Kristensen, Tage S., Hollnagel, Hanne: Physical activity, physical fitness and cardiovascular risk factors. *Danish Medical Bulletin* 38, s. 182-187, København 1991.
- Netterstrøm, Bo, Kristensen, Tage S., Damsgaard, M.T., Olsen, O., Sjø, A.: Job strain and cardiovascular risk factors: A cross sectional study of employed Danish men and women. *Brit J Industr Med* Nr.10, s. 684-9, London, UK 1991.
- Olsen, O., Iversen, Lars, Sabroe, Svend: Age and the operationalization of social support. *Soc Sci Med* vol. 32, s. 767-71, Oxford 1991.
- , Kristensen, T. S.: Impact of work environment on cardiovascular diseases in Denmark. *J Epidemiol Comm Health* Vol. 45, s. 4-10, Great Britain 1991.
- Pedersen, JB, Fromholt, P., Holstein, BE, Hviid, P., Kirk, H., Schroll, M., Viidik, A.: *Gerontologisk Håndbog*. København 1990, 164 s.
- Petersson, Birgit: Et forsøg på et bredere perspektiv på gen- og reproduktionsteknologien. i: *Kvinner, miljø og udvikling (Kongressrapport)*, NAVFs sekretariat for kvindeforskning, s. 143-7, Oslo, Norge 1991.
- , Oppsummering av arbeidet i gruppen "Gen- og reproduktionsteknologi". i: *Kvinner, miljø og utvikling*, NAVFs sekretariat for kvindeforskning (Konferencerapport), s. 147-53, Oslo, Norge 1991.
- , Erobringen af det indre rum. *Kvindeforskning* 2, s. 38-45, København 1991.
- , Mammografiscreening. *Ugeskrift for Læger* 153, s. 2074-5, København 1991.
- , De falske guder. Om lægevidenskab, sygeliggørelse og etik. København 1991, 154 s.
- , Seminarrapport - 4. nordiske seminar for medicinsk kvindeforskning. i: 4. nordiske seminar for medicinsk kvindeforskning, Birgit Petersson, s. 123, København 1991.
- , Nordentoft, M., Sidenius, K.: Psykosociale aspekter hos abortsøgende efter 12. svangerskabsuge. *Ugeskr Læger* 153, s. 995-8, København 1991.
- , Thorup, Anne A. E.: Lyt til din krop og undgå sen abort. *Ung* 4, s. 1, København 1991.
- Sejr, Torben, Andersen, Tavs Folmer, Madsen, Mette: Prostatectomy in Denmark. Regional Variation and the Diffusion of Medical Technology 1977-1985. *Scand J Urol Nephrol* 25, s. 101-6, Stockholm 1991.
- Sælan, Henrik, Modvig, Jens: Revalidering. *Månedsskr Prakt Lægegern* 9, s. 747-51, København 1991.
- , Modvig, Jens: Førtidspension II. Lægelig attestation i forbindelse med ansøgning om førtidspension. *Månedsskr Prakt Lægegern* 11, s. 937-40, København 1991.
- Sælan, Hentik, Modvig, Jens: Sygdom og bistandslov - handicap og hjælp. *Månedsskr Prakt Lægegern* 4, s. 311-6, København 1991.
- Thranov, I., Kringelbach, A.M., Melchior, E., Olsen, O., Damsgaard, M.T.: Postparum symptoms. Episiotomy or tear at vaginal delivery. *Acta ObstetGynecol Scand* 69, s. 11-5, 1990.
- Tornstam, Lars: Gerontologins quo vadis - om det gerontologiska forskningsparadigmet. *Socialmed tidsskr* vol.68, s. 105-16, Stockholm 1991.
- Vallgård, Signild: The Danish Health Sector in a Historical Perspective. i: *Welfare Administration in Denmark*, Tim Knudsen, s. 309-24, København 1991.
- , Qvarsell R. Vårdens idehistoria. *Ugeskr Læger* 153, s. 2766, København 1991.
- , Om att få sina förväntningar bekräftade. i: 4. Nordiske seminar for medicinsk kvindeforskning. Seminarrapport, Birgit Petersson, s. 63-71, København 1991.

Retsmedicin

Retspatologisk Institut

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. Senere oprettedes tillige en retsantropologisk afdeling, som havde nær tilknytning til den retsserologiske.

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. Centralinstituttet ledes af en bestyrelse, som er sammensat af tre personer for hvert af de retsmedicinske institutter. Derudover har centralinstituttet en lille, selvstændig stab af teknisk administrative medarbejdere (se nedenfor). Det retsmedicinske Centralinstitut er således en administrativ enhed.

Stab:

TAP: Antal årsværk: 4.

Regnskabsfører: Karin Vendelbo.

Mette Dam, Margot Birthe Grandjean (død 28.06.91), Michael Weinreich Hansen (fra 01.11.91), Lene Frøstrup Jensen, Steen Lærke Nielsen.

Centralinstituttets arbejde omfatter først og fremmest administrative opgaver, som er fælles for de tre institutter, f.eks. økonomi, EDB m.v.

Jørn Simonsen

Instituttets opgave er at drive forskning, give undervisning og udføre særlige opgaver for retsvæsenet, som er pålagt instituttet ved lov.

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsaktivitet er i væsentlig grad baseret på det materiale, som passerer instituttet i forbindelse med varetagelsen af statsobducenturfunktionen. Det er således langt overvejende retspatologiske og pato-anatomiske opgaver, der arbejdes med, selv om der også foregår tværfaglig forskning.

1.1 Undersøgelse af døds måder og dødsårsager hos kroniske alkoholikere i et retsmedicinsk materiale (Anders U. Hansen, Jørn Simonsen) – afsluttet.

1.2 Læsionsmønsteret hos personer, som er faldet fra stor højde i vand (Jørn Simonsen).

2.1 Benzodiazepinforgiftninger i et retsmedicinsk materiale (Stig Asnæs).

2.2 Selvmordsmønsteret i Københavns kommune i de sidste 25 år. En retspatologisk undersøgelse (S. Asnæs).

3.1 Pludselig spædbarnsdød i de nordiske lande. Epidemiologi, patologi og fysiologi (Karin Helweg-Larsen, Ellen Garde, Jørn Simonsen).

3.2 Efterforløb til voldtægt og voldtægtsforsøg (Dorthe Eckstrøm, Karin Helweg-Larsen, Alice Theilgaard, Nina Welner).

3.3 Voldsmønsteret i Rumænien og Danmark (Lis Danielsen, Karin Helweg-Larsen).

3.4 Neo- og perinatale dødsfald i Danmark. En vurdering af obduktionens betydning for klassifikation af dødsfaldene (Karin Helweg-Larsen).

4.1 Forekomst af HIV-antistoffer blandt eufomane i perioden 1988-90 (Birgitte Kringsholm, Peter Theilade).

4.2 Tidlige morfologiske organforandringer ved HIV-infektion (Per Christoffersen, Jette Junge, Birgitte Kringsholm).

4.3 Bestemmelse af serumkreatinin og serumurinstof ved drukning respektive ikke-drukning i blod fra højre og venstre hjertehalvdel, samt i perifert blod (Birgitte Kringsholm, Karen Worm).

4.4 Forekomst af HP-virus hos normale (Ulla Hørding, Birgitte Kringsholm).

5. Antropologiske undersøgelser på et materiale fra polarområdet (Niels Lynnerup).

6.1 Epidemiologiske undersøgelser af kræft hos den circumpolare befolkning af Inuit (L. Gaudette, A. Lanier, Nils Højgaard Nielsen, J. Nikitin, H. Storm).

6.2 Forekomst af human papillomavirus ved invasiv livmoderhalskræft hos kvinder i Alaska og på Grønland (M. Davidson, I. Hawkins, J. Icenogle, A. Iversen, H. Jensen, A. Lanier, Nils Højgaard Nielsen, B. Norrild, A. Parkinson, M. Scloss).

6.3 Exfoliative cytologiske undersøgelser med opsporing af livmoderhalskræft i Grønland (H. Jensen, Nils Højgaard Nielsen).

7. Elektrolytundersøgelser af ødemvæske ved drukning (Hans Petter Hougen, Aurora Venezuela).

8. Melatoninundersøgelser ved pludselig død, specielt hos spædbørn (Ellen Garde).

Undervisning:

Institutets medarbejdere har varetaget langt størstedelen af undervisning af medicinske studenter i retsmedicin, ligesom instituttets medarbejdere har afholdt 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 RCT. Han er formand for bestyrelsen for Det retsmedicinske Centralinstitut. Jørn Simonsen er endvidere medlem af redaktionen for *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology* og *Journal of Legal Medicine*, ligesom han er medlem af *Ugeskrift for Lægers videnskabelige panel*. Jørn Simonsen er medlem af Europarådets Select Committee of Experts on Medico-social Aspects of Child Abuse og af Sevilla Working Party for harmonization of Legal Medicine in Europe. De to nævnte grupper har afholdt møder i hhv. Strassbourg og Luxembourg. Derudover har Jørn Simonsen deltaget i forskellige videnskabelige kongresser/møder i såvel ind- som udland.

Preben Geertinger er medredaktør af tidsskriftet *Iatrogenics*, Munksgaard.

Karin Helweg-Larsen er medlem af Lægeforeningens etiske udvalg, af Advokatrådets og Lægeforeningens koordineringsgruppe vedrørende tværfaglig undervisning i menneskerettigheder i Østeuropa, af Kø-

benhavns Universitets Konsistoriums ligestillingsudvalg, af Amnesty Internationals centrale danske lægegruppe, samt formand for Retsmedicinsk Instituts undervisningsudvalg. Karin Helweg-Larsen har foretaget en lang række rejser i forbindelse med sit engagement i de foran nævnte aktiviteter.

Nils Højgaard Nielsen har under orlov i 4 måneder været ansat ved Frederiksberg Hospital, psykiatrisk afdeling, og han har under orlov foretaget en studierejse til Alaska.

Hans Petter Hougen har fået tildelt den medicinske doktorgrad ved Københavns Universitet. Hans forskningsaktivitet har siden 01.07.91 været henlagt til Det retsmedicinske Institut i Miami, USA.

Gæster:

Retspatologisk Institut har haft besøg af personalet fra Det retsmedicinske Institut i Umeå, Sverige. Derudover har instituttet haft besøg af en delegation fra Socialstyrelsen i Stockholm. Styrelsen ønskede oplysning om det retsmedicinske system i Danmark, idet man i Sverige er ved at omlægge systemet fuldstændigt.

Retslig-sociale funktioner:

Der findes ingen embedslægeinstitution for området svarende til Københavns kommune. De embedslægelige funktioner for dette område er delt op mellem følgende institutioner: Stadslægeembedet, Justitsministeriets psykiatriske undersøgelsesklivner, Retslægerådet og Retspatologisk Institut. Som følge heraf foretager Retspatologisk Institut retslægelige ligsyn og retsmedicinske personundersøgelser for dette område. Derudover stiller retspatologisk institut lokaler og TAP-assistance i forbindelse med retslægelige ligsyn til rådighed for Københavns amt og Frederiksberg kommune. Retspatologisk Institut foretager retslægelige obduktioner for politiet svarende til området øst for Storebælt.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 9.

Instituttleder: Professor, statsobducent, dr.med. Jørn Simonsen.

Vicestatsobducent: Dr.med. Preben Geertinger.

Lektorer: Dr.med. Stig Asnæs (orlov til 31.03.91), cand.med. Karin Helweg-Larsen, cand.med. Birgitte Kringsholm, dr.med. Nils Bryde Højgaard Nielsen (pr. 01.01.92 konstitueret vicestatsobducent), cand.med. Peter Theilade, cand.med. Jørgen Lange Thomsen (orlov fra den 15.12.91).

Adjunkt: Dr. et lic.med. Hans Petter Hougen (orlov til 01.04.91).

Adjunktvikarer: Cand.med. Niels Lynnerup (indtil 31.08.91), cand.med. Kåre Simonsen (fra 01.12.91).

Frivillig videnskabelige medarbejder: Cand.med. Ellen Garde.

TAP: Antal årsværk: 11.

Ledende sekretær: Beate Christensen.

Sekretærer: Lise Lotte Bahn, Birthe Christiansen, Elise Giannini, Lise Madsen, Vibeke Møller (fra 01.07.91), Vivi Schjærning, Rut Svanberg (fratrådt 31.05.91), Kirsten Svelle (fratrådt 31.05.91), Annette Teller (fra 01.07.91), Lone Harriet Thomsen.

Ledende laborant: Aase Lindballe.

Laboranter: Bodil Bojsen, Tove Grønbæk, Sys Jørgensen.

Publikationer:

Andersen, Karen Vitting, Helweg-Larsen, Karin, Lange, Aksel P.: Validiteten af Sundhedsstyrelsens perinataalklassifikation. Ugeskrift for Læger 153/22, 27.maj, s. 2, København 1991.

-, Helweg-Larsen, Karin, Lange, Aksel P.: Kvaliteten af dødsårsagsregistreringen ved peri- og neonatale dødsfald. Ugeskrift for Læger 153/22, 27.maj, s. 3 1/2, København 1991.

-, Helweg-Larsen, Karin, Lange, Aksel P.: Klassifikation af peri- og neonatale dødsfald! Føtale, obstretiske og neonatale årsager. Ugeskrift for Læger 153/22, s. 3, København 1991.

Banner Lundemose, Jytte, Lundemose, Anker G., Gregersen, Markil, Helweg-Larsen, Karin, Simonsen, Jørn: Chlamydia and sudden infant death syndrome. A study of 166 SIDS and 30 control cases. Int. J. Legal Medicine 104, s. 4, 1990.

Bro, Jørn, Helweg-Larsen, Karin, Skov, Jakob: Skibsføreren som officiel myndighed. Danmark 1991, 75 s.

Danielsen, Lis, Karlsmark, Tonny, Klem Thomsen, Henrik, Thomsen, Jørgen Lange: Diagnosis of Electrical Skin Injuries. A Review and a Description of a Case. Am.J.For.Med.Path. Vol.12, s. 5, 1991.

Frølich, B., Lynnerup, Niels, Hart Hansen, J.P.: Menneskeknoglerne fra Qeqertasussuk. i: De første Mennesker i Vestgrønland, M. Meldgaard, 1991.

-, Lynnerup, Niels, Hart Hansen, J.P.: Menneskeknoglerne fra Qeqertasussuk. Grønland 39, s. 4, 1991.

Hansen, Anders U., Simonsen, Jørn: The Manner Cause of Death in a Forensic Series of Chronic Alcoholics. Forensic Science International 49, s. 171-178, 1991.

Homøe, P., Lynnerup, Niels: Pneumatization of the Temporal Bones in a Greenlandic Inuit Anthropological Material. Acta Oto-Laryngol 111, s. 7, Stockholm 1991.

Lynnerup, Niels, Arneborg, J., Hart Hansen, J.P.: Norse anthropological remains. Polar Record 27, s. 2, 1991.

-, The Norse Settlements in Greenland; - the Physical Anthropological Perspective. Acta Borealia 8, s. 3, 1991.

-, Alexandersen, V., Frølich, B.: Some remarks on the results of the anthropological investigations of the skeletal material. Meddelelser om Grønland, Man & Society 14, s. 3, 1991.

Simonsen, Jørn: Lov- og blanksamling i retsmedicin. København/Odense/Århus 1991, 203 s.

Skov, Torben, Cordtz, Torben, Kirkeskov Jensen, Lilli, Theilade, Peter: Modifications of Health Behaviour in Response to Air Pollution Notifications in Copenhagen. Soc.Sci.Med. Vol.33, s. 6, 1991.

Thomsen, Jørgen, Albrektsen, S.: An investigation of the pattern of firearms fatalities before and after the introduction of new legislation in Denmark. Med. Sci. Law vol.31, no.2, s. 5, England 1991.

Vitting Andersen, Karen, Lange, A.P., Helweg-Larsen, Karin: A Perinatal Audit of Stillbirths in Three Danish Counties. Scand J Soc Med Vol 19, no.2, s. 7, 1991.

Jørn Simonsen

Retsgenetisk Institut

Forskningsvirksomhed:

Retsgenetisk Instituts forsknings- og udviklingsprojekter er centreret om: (I) Undersøgelser af polymorfien af HLA-regionens gener med PCR (Polymerase Chain Reaction) amplifikation af DNA og efterfølgende typebestemmelse med dot-blot eller RFLP-metode, (II) udvikling og implementering af metoder, til påvisning af polymorfi af Variable Numbers of Tandem Repeats (VNTR) regioner, som PCR-amplificeres og derefter undersøges med elektroforetiske metoder, og (III) validering af anvendelsen af DNA-undersøgelser af polymorfien af VNTR-regioner med Restriction Fragment Length Polymorphism teknik i kriminal-, faderskabs- og familiesammenføringssager.

1. PCR-typning og polymorfiundersøgelser af gener i HLA regionen

PCR HLA-DQA reverse dot-blot typning er blevet indført og dens effektivitet sammenlignet med PCR dot-blot og PCR-RFLP typningsteknikkerne. Små mængder vanskeligt tilgængeligt DNA fra en række biologiske spor (blodpletter, spyt, hår etc.) er blevet oprenset og typet med PCR teknikken med henblik på at kunne indføre denne analyse i kriminalsager. En totrins HLA-DRB typnings metode (grov og fintypning) ved brug af gruppe- og allel-specifik amplifikation samt temperatur gradient gel elektroforese har sideløbende været under udvikling. Associationsmøn-

steret mellem HLA-DRB, -DQA, -DQB, -DPA og -DPB generne og visse autoimmune sygdomme samt forekomsten af polymorfi for HLA regionens RING gener er blevet undersøgt med genomisk RFLP. PCR dot-blot og PCR-RFLP typningen er foretaget i samarbejde med Hans O. Madsen, Vævstypelaboratoriet, Rigshospitalet og stud.med. Thomas Hviid (Jack B. Cowland).

2. Enzymet sur phosphatase: Gener og aminosyresekvens

I forbindelse med et igangværende projekt vedrørende enzymet sur phosphatase i røde blodlegemer har vi tidligere bestemt sekvensen for Bf og Bs isozymerne; nu er aminosyresekvensen for Af, As, Cf og Cs isozymerne ligeledes bestemt. Dette muliggør en sammenligning af den primære struktur for de 6 almindeligste phosphatase isozymer, hvis dannelse styres af henholdsvis ACPI*B, ACPI*A og ACPI*C allelerne. Vor hypotese om alternativ RNA splejsning som mekanisme for dannelsen af f og s isozymer er hermed yderligere blevet bestyrket. Det mest interessante fund er, at ACPI*B og ACPI*C allelerne koder for to par fuldstændig identiske isozymer, de produceres imidlertid i forskellig mængde. Forskellen mellem de to A isozymer på den ene side og de to par B og C isozymer på den anden, beror på substitution af en enkelt aminosyre, Arg/Gln (J. Dissing og A. Johnsen, Rigshospitalet). Et arbejde vedrørende DNA-sekvensbestemmelse og analyse af genet for sur phosphatase videreføres (J. Dissing og G. F. Sensabaugh, Berkeley).

3. DNA-Profilanalyse i kriminalsager. Statistisk analyse

Der er i samarbejde med Aksel Bertelsen, Statistisk Forskningsenhed, gennemført en analyse af målefejl i 3300 dobbeltbestemmelser af fragmentlængder. Pålideligheden af frekvensbestemmelser ved hjælp af små referencematerialer er undersøgt med henblik på anvendelsen af f.eks. en grønlandsk referencepopulation. Der er udviklet en effektiv søgemetode til DNA-profil-databaser. Undersøgelser over uafhængigheden mellem de enkelte bånd i DNA-profiler er fortsat. Virkningen af forskellige elektroforetiske betingelser og af forskellige fragmentlængde-markører på bestemmelsen af DNA-fragmentlængder er undersøgt (Birthe Eriksen, Ole Svensmark).

4. DNA-profilanalyse i faderskabs- og familiesammenføringsager

Der er indsamlet populationsmateriale fra danskere, tyrkere samt grønlandere med henblik på at undersøge og sammenligne polymorfien af VNTR-regionerne D2S44 (YNH24), D7S22 (g3), D12S11 (MS43a), D7S21 (MS31) og D5S43 (MS8) i disse etniske populationer. Frekvensen af mutationer i hvert af de 5 sy-

stemer er undersøgt for 258 mor/barn par og for 34 familier med 79 børn. I 27 familier med i alt 77 børn er rekombinationsfrekvensen mellem systemerne D7S22 (g3) og D7S21 (MS31) samt mellem systemerne D2S44 (YNH24) og ACPI blevet undersøgt. Udelukkelseeffektiviteten af de fem DNA-systemer i faderskabsager er blevet undersøgt og sammenholdt med de hidtil anvendte genetiske systemer (Hanna E. Hansen, Niels Morling).

5. HLA klasse II genes polymorfi undersøgt med PCR-RFLP

HLA-DPB1- og -DQA1-genes polymorfi er blevet undersøgt med en kombination af genamplifikation med **Polymerase Chain Reaction (PCR)** og efterfølgende undersøgelse af PCR-produktet ved fordøjelse med forskellige udvalgte restriktionsenzymmer (PCR-RFLP-teknik). Med denne metode er det muligt at typebestemme de hyppigst forekomne HLA-DPB1-gener og HLA-DQA1-gener. Metoden har vist sig lovende for typebestemmelse af DNA fra biologiske spor (Thomas Hviid).

6. Immungenetiske undersøgelser af HLA klasse II regionens gener

Med Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) metode er foretaget undersøgelser af polymorfien af HLA klasse II generne DR, DQ og DP. Metoden er blevet anvendt til at undersøge associationer mellem HLA klasse II regionens gener og sygdommene rheumatoid arthritis, juvenil rheumatoid arthritis, primært Sjögrens syndrom, primær bilier cirrhose, alopecia areata og dissemineret sclerose (Niels Morling).

7. PCR-baserede undersøgelser af mikrosattelit- og VNTR-regioners polymorfi

Der er blevet implementeret PCR-baserede undersøgelser af VNTR-systemet COL2A1 (12q14.3) samt mikrosattelitsystemerne HUMFABP (4q28-q31) og HUMTH01 (11p15.5-p15). Der er foretaget undersøgelser af DNA, som er ekstraheret fra tandmateriale og knoglemateriale. Metoder til oprensning af DNA fra ældre knogler og mumificeret væv er under udvikling (Lars Nellemann).

8.1 Kortlægning af Lebers hereditære opticusatrofi ved mitokondrie-DNA analyse

Der er udviklet en analysemetode, baseret på allelspecifik amplifikation ved PCR-teknik, som i én enkelt reaktion muliggør analyse for de to punktmutationer i mitokondrie-DNA. I samarbejde med overlæge Thomas Rosenberg, Statens Øjenklinik, er der fundet 19 danske slægter med den såkaldte Wallacemutation (genet ND4, bp nr. 11.778), 3 med den anden kende mutation (genet ND1, bp nr. 3.460) og 1 slægt der ikke har nogen af disse to mutationer. Desuden er ND1-

mutationen påvist hos en udenlandsk slægt (Søren Nørby).

8.2 Kønsbestemmelse af biologisk materiale ved analyse for Y-kromosomspecifikke DNA-sekvenser

Der er udviklet PCR-baserede metoder til analyse for delsekvenser i følgende DNA-regioner (locusbetegnelse i parentes): Centromerspecifikt alfa-satellit DNA (DYZ3), genet for den testisdeterminerede faktor (SRY) og genet for det Y-specifikke zinkfinger-protein (ZFY) (Søren Nørby).

9. VNTR-regioners polymorfi undersøgt med PCR

Der er arbejdet med implementering af PCR-baserede undersøgelser af polymorfien af VNTR-regionerne MCT118 (D1S80), ApoB (2p24-p23) og YNZ22 (D17S30), som udviser genetisk betinget længdepoly-morfi. Der er blevet indsamlet populationsdata og oparbejdet referenceprøver, der er nødvendige for typebestemmelse i kriminal- og faderskabssager (Mariann Thymann, Lars Nellemann).

Undervisning:

Institutts medarbejdere har deltaget i undervisning- en i retsmedicin for studerende ved Det lægevidenska- belige Fakultet.

Niels Morling har forelåst om retsgenetik ved Aarhus Universitet. Niels Morling har været ekstern vejleder for specialestuderende ved Det samfundsvi- denskabelige Fakultet, Københavns Universitet. Niels Morling har undervist i immunologiske metoder og i retsgenetik ved Sundhedsstyrelsens teoretiske kursus.

Specialer m.v.:

Scholarstipendiat, stud.med. Thomas Hviid har væ- ret tilknyttet Retsgenetisk Institut, hvor han med Niels Morling som vejleder har arbejdet med projektet 'Analyse af polymorfien af HLA klasse II regionen DPB1 ved hjælp af Polymerase Chain Reaction (PCR)-teknik'.

Foredrag m.v.:

Niels Morling har holdt foredrag om retsgenetik i The International Society for Forensic Haemogenetics, Deutsche Gesellschaft für Rechtsmedizin, Dansk Sel- skab for klinisk Immunologi, Jydsk biologisk Selskab, Det medicinske Selskab i København, Foreningen af danske Biologer og Foreningen af yngre Biologer og ved seminarer for lærere og studenter ved Det sam- fundsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universi- tet.

Andre aktiviteter:

Niels Morling er næstformand i Dansk Selskab for kli- nisk Immunologi (DSKI), medlem af DSKI's forsk-

ningsudvalg, medlem af DSKI's paragraf 14-ud- valg, medlem af Justitsministeriets samarbejdsud- valg vedrørende retsmedicinske ydelser og medlem af det faglige underudvalg under Justitsministeriets samarbejdsudvalg vedrørende retsmedicinske ydel- ser.

Retslig-sociale funktioner:

Retsgenetisk Institut er centrallaboratorium for Dan- mark, Færøerne og Grønland for arvebiologiske un- dersøgelser i faderskabs- og familiesammenføringssa- ger, samt for undersøgelse og typebestemmelse af bio- logiske spor i kriminalsager. Undersøgelserne kan kun rekvireres af retsvæsenet, politiet og Direktoratet for Udlændinge.

I faderskabssager kan rekvireres:

1. Standardundersøgelse, som omfatter undersøgelse af 10 genetiske systemer og har en kombineret teo- retisk udelukkelsesprocent på ca. 93 %, og
2. udvidet undersøgelse, som fra den 1.1. 1992 omfat- ter undersøgelse af 5 genetiske systemer med DNA- teknik, og som har en kombineret teoretisk udeluk- kelsesprocent af størrelsesordenen 99,9 %.

I familiesammenføringssager kan rekvireres stan- dardundersøgelse samt udvidet undersøgelse (5 gene- tiske systemer med DNA-teknik).

I kriminalsager, hvor der er rekvireret retsgenetiske undersøgelser, foretages de undersøgelser, som måtte være relevante for sagens oplysning. Undersøgel- sesprogrammet omfatter bl.a. undersøgelse af de fire ge- netiske systemer med DNA-teknik. DNA-undersøgel- sen kaldes populært 'DNA-profilanalyse' og har en diskriminationsevne, som overstiger 99,999 %.

Retsgenetisk Institut indførte i 1990 retsgenetiske undersøgelser med DNA-metoder i faderskabs-, fami- liesammenførings- og kriminalsager. DNA-undersø- gelserne består sædvanligvis i undersøgelse af fire eller fem VNTR-regioner. En VNTR-region kan opfattes som et klassisk genetisk system med stor polymorfi og høj diskriminationsevne.

Retsgenetisk Institut deltager i et europæisk samar- bejde (The European DNA profiling Group) med henblik på standardisering af metoderne til DNA- pro- filanalyse i kriminalsager og på kontrol af kvaliteten af DNA-undersøgelser.

Retsgenetisk Institut deltager i eksterne kvalitets- kontrolsamarbejder arrangeret af Forensic Science Service, Home Office, England, American Association of Blood Banks og Deutsche Gesellschaft für Rechtsmedizin.

Instituttet har i perioden 12.11.91-15.11.91 afholdt kursus for Rigspoliets tekniske afdeling i undersøgel- se af biologiske spor. Herudover har instituttets med- arbejdere holdt foredrag og undervist ved kurser og møder for politifolk vedrørende retsgenetiske undersø- gelser.

Orlov:

Lektor, cand.med. Poul Brix har haft orlov i perioden 1.6.1991-30.11.1991 med henblik på videreuddannelse.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 10.

Institutbestyrer: Dr.med. Niels Morling.

Instituttleder: Dr.med. Niels Morling.

Lektorer: Cand.med. Poul Brix, cand.scient. Jack

Cowland, mag.scient. Jørgen Dissing, cand.pharm.

Birthe Eriksen, cand.med. Hans Gürtler (død d. 20/12

1991), dr.scient. Hanna E. Hansen, lic.tech. Lars Nel-

lemann, cand.med. og lic.scient. Søren Nørby,

dr.phil. Ole Svensmark, lic.pharm. Mariann Thy-

mann.

TAP: Antal årsværk: 27.

Sekretærer: Birgit Baagdan, ledende sekretær: Gylna

Christensen, Bente Fischer, Annette Jacobsen, Lilli

Schmidt.

Laboranter: Susanne Billesbølle, Heidi Broksø, Tove

Danaa, Anne Haahr, Karen Haagendal, Lone Irgens-

Møller (vikar), Lene Saks vold Jensen, Daisy Jørgen-

sen, Doris Jørgensen, Kristian Kaa, Dorthe Bisgård

Larsen (fondsansat), Erna Larsen, Jane Hellung

Lauridsen, Helle Marcher, Grethe Masumba, Anne

Møller (fondsansat), Annie Søndervang Olsen, Aase

Palvig, Pia Porsborg, Lis Ravat, Winnie Ruben, Lis

Bundgaard Skibsbye, Susanne Solstad, Ruth Støt-

trup, Ulla Kirsten Sørensen, Karen Tarbensen, Birgit

Tønnesen, Birthe Slot Vilmann, Margrethe Melchior

Vinther.

Publikationer:

Borre, M.B., Dziegiel, M., Høgh, B., Petersen, E., Ri-

eneck, K., Riley, E., Meis, J.F., Aikawa, M., Naka-

mura, K., Harada, M., Wind, A., Jakobsen, P.H.,

Cowland, J., Jepsen, S., Axelsen, N.H.: Primary

structure and localization of a conserved immuno-

genic plasmodium falciparum glutamate rich pro-

tein (GLURP) expressed in both the preerythrocytic

and erythrocytic stages of the vertebrate lifee.

Mol.Biochem.Parasit. 49, s. 119-132, Amsterdam

1991.

Bønnelykke, B., Hauge, M., Holm, N., Kristoffersen,

K., Gurtler, H.: Evaluation of Zygosity Diagnosis

in Twin Pairs Below Age Seven by Means of a Mail-

ed Questionnaire. Acta Genet Med Gemellol, s.

305-13, Rome 1991.

Dissing, J., Johnsen, A.H., Sensabaugh, G.F.: Human

Red Cell Acid Phosphatase (ACP1) - The Amino

Acid Sequence of the 2 Isozymes Bf and Bs Encoded

by the ACP1*B Allele. J.Biol.Chem. 266, s. 20619-

20625, 1991.

Husby, H., Holm, N.V., Gernow, A., Thomsen, Sten

Grove, Koch, Kirsten, Gurtler, Hans: Zygosity and

Placental Membranes in a Danish Consecutive Twin Series. Acta Genet Med Gemellol, Rome 1991.

Maher, E.R., Bentley, E., Yates, J.R., Affara, N.A.,

Phipps, M., Latif, F., Lerman, M., Berton, Z., Oo-

stra, B.A., Turner, G., Carvalho, J.G., Jensen, An-

nette Møller, Nørby, Søren, Sørensen, Sven Asger,

Gustavson, K.-H., Enblad, P., Eeg-Olofsson, O.,

Benjamin, C., Harris, R., Sampson, J.S., Williams,

A., Ferguson-Smith, M.A.: Genetic linkage analy-

sis of von Hippel-Lindau disease (abstract book,

HGM 11). Institutpublikation 1991, 31 s.

Morling, Niels, Friis, Johannes, Fugger, Lars, Georg-

sen, Jørgen, Heilmann, Carsten, Karup Pedersen,

Freddy, Ødum, Niels, Svejgaard, Arne: DNA poly-

morphism of HLA class II genes in pauciarticular

juvenile rheumatoid arthritis. Tissue Antigens 38,

s. 16-23, Copenhagen 1991.

-, Frenzt, Gerda, Fugger, Lars, Georgsen, Jørgen, Ja-

kobsen, Bodil, Ødum, Niels, Svejgaard, Arne:

DNA polymorphism of HLA class II genes in alo-

pecia areata. Disease Markers 9, s. 35-42, England

1991.

Nelson, Isabelle, Nørby, Søren, Lestienne, Patrick:

Deux nouvelles techniques permettant de mettre en

évidence la mutation en position 11778 dans le gé-

nome mitochondrial de patients atteints de la mala-

die de Leber. (Abstract (poster)). Institutpublika-

tion 1991, 393 s.

Nørby, Søren, Rosenberg, Thomas: Diagnostic

mtDNA analysis by PCR with allele-specific prim-

ing. i: Abstracts of the 29th SSIEM Annual Sym-

posium, 1991. London, 10-13th September, I.

Smith & P. Clayton (udg), s. P-102, University Col-

lege London 1991.

-, Lestienne, Patrick, Nelson, Isabelle, Rosenberg,

Thomas: Mutation detection in Leber's hereditary

optic neuropathy by PCR with allele-specific prim-

ing. Biochemical and Biophysical Research Com-

munications Vol.175, s. 631-6, Academic Press,

Inc., USA 1991.

-, Eriksen, Birthe: Sex identification of forensic sam-

ples using PCR analysis for the presence of Y-chro-

mosome specific DNA sequences (Book of ab-

stracts). Institutpublikation 1991, 6 s.

-, Rosenberg, Thomas: DNA analysis in the diagno-

sis of Leber's hereditary optic neuropathy: Muta-

tion-specific PCR-amplification is the method of

choice. The American Journal of Human Genetics

(Proc.8th Int. Congress of Human Genetic) 49

(nr.4), suppl., s. 200, Chicago, Illinois, USA 1991.

-, Lestienne, Patrick, Nelson, Isabelle, Nielsen, Inge-

Merete, Wartburg, Mette: A new deletion in mito-

chondrial DNA leading to the Kearns- Sayre syn-

drome. The American Journal of Human Genetics

49, No. 4. Supplement, s. 207, Chicago, Illinois,

USA 1991.

Schneider, P.M., Fimmers, R., Woodroffe, S., Werret, D.J., Bär, W., Brinkmann, B., Eriksen, Birthe: Report of a European collaborative exercise comparing DNA typing results using a single locus VNTR probe. *Forensic Science International* 49, s. 1-15, Ireland 1991.

Yang, Huanming, de Saint-Basile, G., N'guyen, C., Jabali, M., Roux, D., Demongeot, J., Niebuhr, E., Nørby, S., Jordan, J.: Subregional localization and large scale analysis of Xq13 region harboring SCIDX1. *Am J Hum Genet* journal of Human Genetics Suppl. Vol.49, s. 1, USA 1991.

-, de Saint-Basile, G., Jabali, M., Roux, D., Demongeot, J., Niebuhr, Erik, Nørby, Søren, Jordan, Bertrand: Subregional localization and large scale analysis of Xq13 region harboring SCIDX1. *The American Journal of Human Genetics*. (Proc.8th Int. Congress of Human Genetic) 49 (nr.4), suppl., s. 393, Chicago, Illinois, USA 1991.

Niels Morling

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 1991 er opgjort til:

Alkoholbestemmelser	21.625
Retskemiske undersøgelser	7.961
Narkotika-effektundersøgelser	393
Ledsagestoffer	12

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), og 2) inden for sit fagområde at foretage de retslig-sociale undersøgelser.

1. Retskemisektionen

1.1 Bestemmelse af fuldblodskoncentrationer af morfin og andre misbrugsstoffer i levende personer efter akut overdosering. Projekt i samarbejde med Lægeambulancen Københavns Kommune (Anni Steentoft, Karen Worm).

1.2 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 undersøgelser for lægemidler og narkotika samt disses metabolitter i små blodmængder udtaget fra trafikanter (Anni Steentoft, Karen Worm, Jens Toft).

1.3 Indenfor narkotika-gruppen har der især været lagt vægt på morfinbestemmelser i terapeutiske koncentrationer (Anni Steentoft), samt forekomsten af metadon hos narkomaner (Karen Worm).

1.4 Antallet af lægemidler, der falder i gruppen sure/ neutrale er i vækst for øjeblikket, hvorfor nye metoder hertil udvikles (Jens Toft).

1.5 Forbedre cannabis GC/MS-metode således at nuværende metode til analyse på urin overføres til blod (Jens Toft).

1.6 Ligeledes overføre immunbaserede analysemetoder (RIA) for cannabis på urin til blod (Jens Toft).

1.7 Betydningen af lægemiddelforbruget for trafikikkerheden i Danmark søges belyst ud fra undersøgelser udført på blod og organmateriale (Anni Steentoft, Karen Worm).

1.8 Opgørelse over dødsfald, der ud fra instituttets toksikologiske vurderinger, foretaget på grundlag af politirapport og de opnåede analyseresultater, må betragtes som værende forgiftningsdødsfald (Anni Steentoft, Karen Worm).

1.9 Undersøgelse af administrationsvejens betydning for organkoncentrationer hos døde efter indtagelse af lægemidler i overdosis (Anni Steentoft, Karen Worm).

1.10 Samarbejde på nordisk plan støttet af NAD (nordiska nämnden for alkohol- og drogforskning) med henblik på en sammenlignende retstoksikologisk undersøgelse over narkomandødsfald i de nordiske lande (Anni Steentoft).

2. Alkoholsektionen

2.1 Metoder til gaskromatografisk bestemmelse af kulilte og cyanider i blod og muskulatur er under udarbejdelse (S. Felby).

2.2 Blod og væv fra indebrændte undersøges ved cryo-headspace-gaskromatografi/massespektroskopi for indhold af flygtige stoffer (S. Felby).

2.3 En rapport vedrørende alkohol og trafikikkerhed i Europa er under udarbejdelse. Arbejdet udføres af en række retsmedicinske institutter i Europa og koordineres af professor Heifer og medarbejdere ved Det retsmedicinske Institut i Bonn (S. Felby).

2.4 Der er udviklet en metode til undersøgelse af blod for indhold af ledssagestoffer 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.

2.5 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 alkoholikere skyldes svigt af stofskiftet. Projektet udføres i samarbejde med Retspatologisk Institut.

3. Narkotikasektionen

3.1 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, E. Nielsen).

3.2 Der er udviklet en HPLC-metode til rutinemæssig sammenligning af kokainprøver. Der foretages sammenligning af samtlige indsendte kokainprøver fra 1990 (S. Felby, E. Nielsen).

4. Metalsektionen

Sektionen fortsætter med udvikling og gennemprøvning af subtilisinfordøjelse af hår forud for analyse for gifte (B. Kæmpe).

5. Anden virksomhed

5.1 A. Steentoft har deltaget i møde i Paris, finansieret af EF, arrangeret af IREP, Det lægevidenskabelige Fakultet, Paris.

5.2 Institutet deltager i kvalitetskontrolanalyser (QA) såvel i nordisk som i EF-regi.

5.3 Institutet var vært for den 29. TIAFT 91-kongres i dagene 24.-27. juni med QA som hovedtema.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 6.

Instituttleder: Bent Kæmpe.

Lektorer: Søren Felby, Erik Nielsen, Anni Steentoft, Jens M. Toft, Karen Worm.

TAP: Antal årsværk: 22 1/2.

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 (orlov), I. Schou, B. G. Simonsen, A. Spahn (vika), G. Taarnberg, A. Thiesen, K. Wellejus.

Laborantelever: Lone L. Sund, Torben J. Knudsen.

Laboratoriebetjent: B. K. Thirsgaard.

Publikationer:

Kæmpe, Bent: The 29th Meeting of the International Association of Forensic Toxicologists (Meeting Previews). Institutpublikation 1991, 48 s.

Steenft, Anni, Worm, Karen: Cases of Fatal Triazolam Poisoning. i: Proceedings of the International Congress on Clinical Toxicology, Poison Control and Analytical Toxicology LUX TOX '90, 2-5 may 1990. Luxembourg, Steentoft, Anni og Worm, Karen. Udg. R. Wennig, s. 110-15, Luxembourg 1990.

-, Worm, Karen: Forgiftninger med triazolam (Halcion). Ugeskr Læger 153/7, s. 500-3, Danmark 1991.

Worm, Karen, Steentoft, Anni: Trafikfarlig medicin. Helse 10, s. 34-35, Danmark 1991.

-, Steentoft, Anni, Christensen, Hanne: The Occurrence of Benzodiazepines in Blood-Samples received at The Institute of Forensic Chemistry in Copenhagen, Denmark, for Alcohol Determination and where no Alcohol was found present. Journal of Traffic Medicine 1, s. 3-8, Sverige 1991.

-, Steentoft, Anni: A Comparison of Post-Mortem Concentrations of Basic Drugs in Femoral Whole Blood and Vitreous Humor. i: Proceedings of the International Congress on Clinical Toxicology, Poison Control and Analytical Toxicology LUX TOX '90, 2-5 may 1990. Luxembourg, Worm, Karen og Steentoft, Anni. Udg. R. Wennig, s. 438-43, Luxembourg 1990.

Bent Kæmpe

Eksperimentelle områder

Institut for eksperimentel Immunologi

Forskningsvirksomhed:

Efter afslutningen af instituttets deltagelse i to af de bioteknologiske centre i Danmarks første bioteknologiske program 1987-90 er instituttet blevet medlem af et nyt center, Bioteknologisk Center for Signalpeptid-forskning, hvis levetid er berammet til perioden 1991-95.

I årets løb fratrådte professor Morten Simonsen sin stilling p.g.a. alder. Ultimo 1991 besluttede Det sundhedsvidenskabelige Fakultet at genopslå stillingen som et professorat i basal immunologi i løbet af året 1992. Fakultetet besluttede endvidere at omgøre instituttets tidligere adjunkt-stilling under forskerrekruiteringsplanen til en permanent lektorstilling i molekylær immunologi.

I årets løb er fra en privat fond bevilget en automatisk peptidsyntesemaskine, »Nova-Syn Crystal«, til instituttets adjunkt Søren Mouritsen i samarbejde med andre udenfor instituttet. Apparatet er opstillet på instituttet og giver os mulighed for billig, hurtigt og pålidelig syntese af store mængder peptid.

Instituttet har fra Bygningsplanlægningen fået meddelelse om, at overflytningen til Panumbygningen vil finde sted i løbet af 1992. Her vil instituttets nye lektor, Carsten Geisler, blive placeret på etage 3, bygning 18, sammen med lektorerne M. Claësson, C. Røpke, M. Holst Nissen og S. Buus.

I efteråret 1991 påbegyndte instituttet samtaler med Institut for medicinsk Mikrobiologi om det hensigtsmæssige i en sammenlægning af de to institutter, som efter planen vil få delvis fælles areal i Panumbygningen.

I det følgende redegøres for instituttets forskning i 7 punkter:

1. Molekylær karakterisering af naturligt processeret antigen

Herunder har vi fået svar på en række spørgsmål: A) Antigene peptider er fortrinsvis sammensat af proteolyse-resistente aminosyresekvenser, B) det optimale pH for binding af antigenene peptider til MHC klasse II ligger omkring 4,5-5, hvilket antyder, at den fysiologiske binding foregår i et lysosomlignende cellulært kompartment, C) MHC klasse II molekyler beskytter bundne peptider mod proteolytisk nedbrydning. Desuden har vi tilvejebragt det tekniske grundlag for at udvikle en ELISA-baseret metode til måling af binding mellem MHC og peptid, som vi forventer at færdigudvikle i 1992.

Endvidere har vi beskæftiget os med at undersøge sekvensen og længden af det naturligt processerede peptid, der sidder bundet til MHC klasse II molekylet. Dette er dels indledt ved anvendelse af Edmandegradering på et peptid elueret fra MHC molekyler, dels ved fremstilling af trunkeerede syntetiske peptider fra en kendt T celle epitop.

Desuden har vi fremstillet et panel af B celle hybridomer med membranbundet anti-dinitrophenyl antistof med henblik på at få højeffektive antigen præsenterende cellelinier, der kan præsentrere ethvert dinitrophenyl-konjugeret protein antigen. Vi har også fremstillet en række rekombinante proteiner med nyindsatte fremmede T celle epitoper. Disse reagenser vil i 1992 komme til at fungere som værktøj i det videre arbejde med udredningen af antigen processeringens mekanisme (S. Mouritsen, H. Elsner, I. Dalum, K. Gregorius, O. Werdelin, A.-M. Engel, I. Svane, F. Wagner, S. Buus, A. S. Hansen).

2. Aminopeptidase N's mulige rolle i antigen processering

Aminopeptidase N er et celleoverflade membranbundet proteolytisk enzym, der kunne tænkes at spille en rolle ved antigeners processering. Det er lykkedes at fremstille et panel af monoklonale antistoffer mod muse aminopeptidase N. Ved hjælp af disse er det vist, at aminopeptidase N forekommer på overfladen af makrofager og B lymfocytter, som er celler med antigen præsenterende funktion, men ikke på T lymfocytter. Endvidere er det vist, at høj expression af aminopeptidase N ledsages af høj expression af MHC klasse II molekyler på forskellige cellelinier. Endelig er det i et cellefrit system vist, at aminopeptidase N kan »trimme« MHC klasse II-bundne peptider, hvilket er i overensstemmelse med arbejdshypotesen (A. S. Hansen, S. Buus, S. Mouritsen, O. Werdelin).

3. Immunselektion af tumorer

Dette projekt er tidligere omtalt under »Cancer og immunresponsgener«. Som tidligere berettet udtrykker methylcholantren-inducerede sarkomer opstået i T celle defekte nøgne mus, relativt store mængder af MHC klasse I molekyler på deres overflade sammenlignet med tumorer fra normale syngene mus. Vi har i det forløbne år startet induktion af tumorer på flere hundrede mus for at opnå et statistisk bearbejdeligt materiale. Tumorerne vil imidlertid først udvikle sig i løbet af det kommende år. Det er lykkedes at opnå støtte til projektet fra Kræftens Bekæmpelse i form af et stipendium og driftsmidler og fra fakultetet i form af et kandidatstipendium (I. Svane, A.-M. Engel, S. Mouritsen, O. Werdelin).

4. Interaktioner mellem peptider og MHC klasse I respektive MHC klasse II molekyler

Søren Buus udviklede efter sin hjemkomst fra USA et

væsentlig hurtigere assay for måling af bindingen mellem peptid og MHC klasse II molekyler. I et samarbejde med cand.med. Søren Mouritsen og stud.scient. Annette Stryhn Hansen blev det påvist, at immunogene peptider binder optimalt til MHC ved surt pH. Dette arbejde publiceres i *Journal of Immunology*. I et samarbejde i denne gruppe (+ O. Werdelin) blev det biokemisk påvist at peptider, når de først er bundet til MHC klasse II molekyler, er resistente overfor proteolytiske enzymer. Kun ét peptid, som vides at rage ud af MHC bindingskløften med sin N-terminale ende, kunne angribes – og her især af aminopeptidase N. Disse fund forklarer hvordan et antigen peptid i lysosomerne overlever det proteolytiske inferno – det binder til MHC og er efterfølgende beskyttet mod yderligere nedbrydning. Hermed er samarbejdet med Mouritsen og Werdelin ophørt.

Visse humane MHC klasse II DQ molekyler synes stærkt associeret med risikoen for at udvikle insulin krævende sukkersyge. Vi ønsker at bestemme peptidbindingsmotiverne for DQ molekyler som disponerer, respektive beskytter mod sygdommen. Syntesen af 97 peptider, som scanner tværs gennem GAD (det diabetes specifikke 64 kD mulige autoantigen), er ca. 2/3 færdig. Det er dog lykkedes at udvikle et HLA-DQw3.2 bindings assay. Vigtigst er imidlertid udviklingen af et peptid/MHC klasse I bindings assay, som mange immunologer forgæves har søgt at etablere. Vi har foreløbig fundet binding i tre peptid-MHC kombinationer. Vi har beskrevet association, dissociation og affinitet af bindingen af HA 255-271 peptidet til MHC klasse I molekylet K^k. Vi har påvist bindingens store temperaturafhængighed og tomme MHC klasse I molekylers instabilitet ved fysiologisk temperatur. Af særlig interesse er fundet, at beta-2-mikroglobulin (b2m) er en integral del af bindingen af peptid til MHC klasse I. b2m øger associationshastigheden af peptid til MHC klasse I op mod 50 gange. Dette arbejde er under sammenskrivning. For at følge både peptid og b2m binding har vi etableret et assay for binding af b2m til MHC klasse I (M. Skak Schøller, A. C. Olsen, L. Breuning, G. Bærentzen, A. S. Hansen, S. Buus).

5. Hønsens MHC systemer og disses betydning for sygdomsresistens

Det mest markante eksempel på MHC's betydning for infektionsresistens er B²¹-haplotypens resistens overfor hønse lammelse. Vi har oparbejdet bestande af høns, der alle serologisk er B²¹-lignende uden dog at være identiske med denne haplotype. Disse nye haplotyper udviser forskellige grader af resistens mod hønse lammelse og udgør et godt materiale til undersøgelse af hvilke(t) MHC gen(er) der er involveret i denne resistens. F₂-afkom fra disse haplotyper har været underkastet RFLP analyser, der indtil dato ikke har afsløret nogle brugbare forskelle. Det er derfor nødven-

digt at karakterisere alle MHC generne på sekvensniveau. Under RFLP analyserne af F₃-afkommet har vi med stor sandsynlighed afsløret en rekombination, der har fundet sted mellem MHC klasse I og II generne i høns, som er meget tæt koblede til hinanden. RFLP analyser af en kendt familie har desforuden vist at der findes nogle MHC klasse I lignende sekvenser, der ikke er koblet til MHC regionen. Disse sekvenser vil blive klonet og sekventeret (H. Juul-Madsen, M. Simonsen i samarbejde med J. Hedemand og P. Sørensen, Forsøgsanlæg Foulum).

6. MHC klasse II beta-kæde ekspresion hos fisk

Screening af et cDNA bibliotek lavet ud fra milt messenger RNA med et PCR produkt, der indeholder MHC klasse II sekvenser, gav en positiv cDNA klon, der ved sekventering har vist sig at indeholde beta₂-domænet af MHC klasse II beta kæden.

Denne klon har været brugt som probe i RFLP analyser af en enkelt regnbueørred familie. Vi har verificeret eksistensen af segregerende RFLP mønstre i genomisk DNA. Disse meget simple RFLP mønstre gør det muligt at adskille forskellige regnbueørreders MHC haplotyper og giver dermed også mulighed for at studere MHC association med resistens mod forskellige infektionssygdomme i fisk.

Northern blot analyser af fisk fra den samme familie afslørede en usædvanlig kompleksitet af messenger størrelser. To atypiske messenger størrelser blev observeret, som ydermere synes at være allerspecifikke (H. Juul-Madsen, J. Glamann, M. Simonsen).

7. Insulinreceptorens interaktion med andre membranproteiner

Den molekylære interaktion mellem insulinreceptor (IR) og andre membranproteiner hos hhv. høns og regnbueørred er undersøgt. Krydsbinding af joderet insulin til høns membraner viser udover den forventede binding til IR alpha-kæde (125 kD) også binding til MHC klasse I (BF). Dette kan vises ved immunpræcipitering med BF-specifikke antistoffer, hvor IR co-præcipiteres fra detergent solubilerede membranproteiner. Ligeledes kan BF antigener co-præcipiteres med insulin antisera efter tilsvarende krydsbinding. Bindingen af insulin til BF antigener antages at afspejle den tætte fysiske kontakt (association) mellem MHC klasse I og IR. Tilsvarende mærkningsforsøg udført på membranpræparationer fra regnbueørred viser kun binding til IR alpha-kæden (112-115 kD). Da fænomenet kan vises i hhv. fugle og pattedyr men ikke i fisk, er fænomenet muligvis en konsekvens af membranbiologiske forhold i varmblodede dyr (L. Østergaard Pedersen, M. Simonsen).

Inviterede foredrag og forelæsninger:

Især S. Buus, S. Mouritsen og O. Werdelin har i 1991 bidraget med foredrag ved internationale møder i

Danmark, Europa og USA. S. Buus og O. Werdelin var medarrangører (sammen med C. Koch og K. Skjødt) af et internationalt symposium »MHC and Immunity« i København i anledning af Morten Simonsens 70-års dag.

Redaktionshverv:

O. Werdelin er medredaktør af APMIS (Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica).

Stab:

VIP: Antal årsværk: 9,5.

Professor: Dr.med. M. Simonsen indtil 1/4-91. Stillingen p.t. ikke besat.

Lektorer: Dr.med. O. Werdelin (instituttbestyrer), cand.med. A. Randrup Thomsen, cand.med. S. Buus (ansat på Institut for medicinsk Mikrobiologi, men med arbejdsplads på dette institut). Een lektorstilling er under besættelse.

Adjunkt: Cand.med. S. Mouritsen.

Kandidatstipendiat: Cand.med. A.-M. Engel.

Gæsteforsker: EEC-stipendiat Jens Gerwien.

Forskningsstipendiater: Lic.scient. H. Elsner, cand.med. J. Glammann, cand.scient. H. Juul-Madsen, cand.scient., stud.lic. L. Østergaard Pedersen, cand.scient. M. Skak Schøller.

Specialestuderende: I. Dalum, A. M. Dam Pedersen, K. Gregorius, A. S. 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.

Hauschildt-Sparholt, Susanne: Kortlægning af det allergenspecifikke B-celle respons hos husstøvmideallergikere under hyposensibilisering (Institut for eksperimentel Immunologi).

Lorenzen, Niels: Viral haemorrhagic septicaemia virus of rainbow trout? Immunological investigations in relations to vaccine development (Institut for eksperimentel Immunologi).

Specialer:

Hansen, Annette Stryhn: Aminopeptidase N. On the potential role of Aminopeptidase N in the processing and presentation of antigens to T cells.

Kirkby, Nikolai: Sekventering og analyse af rottens MHC klasse II beta-kæde, RT 1. Bbeta2.

Wagtmann, Nicolai: Cloning and functional expression of mouse immunoglobulin variable region genes.

Publikationer:

Andersen, Irene Hedelund, Marker, Ole, Thomsen, Allan Randrup: Breakdown of blood barrier function in the murine lymphocytic choriomeningitis virus infection mediated by virus-specific CD8+ T cells. Journal of Neuroimmunology 31, s. 155-63, 1991.

Mouritsen, Søren, Elsner, Henrik: A new method for covalent fixation of molecules on polymer solid phases. Conference Proceedings. Biotech USA nov. 27-29, s. 353-4, Usa, Washington DC 1990.

Møller, Lisbeth B., Kaufman, Jim, Verland, Sten, Salomonsen, Jan, Skjødt, Karsten: Variations in the cytoplasmic region account for the heterogeneity of the chicken MHC class I (B-F) molecules. Immunogenetics 34, s. 110-20, Springer-Verlag, Berlin 1991.

Salomonsen, Jan, Eriksson, Håkon, Skjødt, Karsten, Lundgren, Tina, Simonsen, Morten: The "adjuvant effect" of the polymorphic B-G antigens of the chicken major histocompatibility complex analyzed using purified molecules incorporated in liposomes. European Journal of Immunology 21, s. 649-58, D-6940 Weinheim 1991.

Welinder, K.G., Jespersen, H.M., Walther-Rasmussen, Jan, Skjødt, K.: Amino acid sequences and structures of chicken and turkey beta2-microglobulin. Molecular Immunology vol.28, no.1/2, s. 177-82, Great Britain 1991.

O. Werdelin

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. Institutets formål var, foruden at drive selvstændig forskning, at bistå og samarbejde med kirurgiske afdelinger i det storkøbenhavnske område med eksperimentelle undersøgelser på dyr. Samarbejdet med mange forskellige kliniske afdelinger har især gennem de sidste år været stærkt stigende, men på grund af besparelser blev instituttet nedlagt med udgangen af 1989, og det meste af personalet afskediget.

Det har dog været muligt, ved hjælp af eksterne midler at kunne fortsætte nogle af instituttets aktiviteter med et stærkt reduceret mandskab. Afdelingen vil blive videreført så længe der kan skaffes økonomiske midler hertil.

Aktiviteter:

Fortsatte forsøg med optimering af metode til fremstilling af autolog vævslim har ført til en hurtig fremstillingsteknik i et nyudviklet device, der skal afprøves i den humane klinik.

Forsøg med optimering af fibrinogen- og thrombin-koncentrationen i autologt vævslim er udført med præklotning af kunstige højporøse årer.

Exudater fra ulcus cruris sår og fra diabetiske sår er opsamlet fra patienter i ambulant behandling på Rigshospitalet og på Niels Steensens hospital. Den fibrinolytiske aktivitet i exudatet og dets indflydelse på koagulationsmekanismen er undersøgt med henblik på optimering af sårbandager og på alternative metoder ved sårbehandling.

Afdelingen har videreført 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, kaniner og hund, og evalueres på baggrund af røntgenundersøgelser, lys-, polarisations- og fluorescensmikroskopi, knoglehistomorfometri, scanningelektronmikroskopi, toksikologiske undersøgelser, lokale blodperfusionsmålinger 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 eksternt shunt mellem ductus thoracicus og vena cava superior. De i undersøgelsen medtagne metabolitter er aminoterminal peptid type II procollagen (PIIINP), carboxyterminal peptid I procollagen (PICP) og hyaluronan (HA).

Undersøgelser over den insulinafhængige glucose og fedtomsætning over lever og muskulatur gennemføres med vågne grise som forsøgsdyr. Der afprøves en række insulin analoger under anvendelse af dobbelt glucose tracer teknik.

Postgraduate kurser:

Dansk kirurgisk Selskabs kursus i operativ teknik for uddannelsessøgende i kirurgi.

Dansk kirurgisk Selskabs kursus i laparoskopisk kirurgi.

Kongresforedrag:

Kjærgård, H., Weis-Fogh, U. S., Sørensen, H., Thiis, J., Rygg, I.: Autologous Fibrin Glue – a technique for use in cardiac surgery. First Annual Meeting of the Scandinavian Society of Experimental Cardiothoracic Surgery (SSECTS), Geilo, Norge, februar 1991.

Kjærgård, H., Weis-Fogh, U. S., Sørensen, H., Thiis, J., Rygg, I.: Autologous Fibrin Glue – preparation and clinical application in cardiothoracic surgery. Scandinavian Association of Thoracic and Cardiovascular Surgery. Umeå, Sverige, august 1991.

Kjærgård, H., Weis-Fogh, U. S., Sørensen, H., Thiis, J., Rygg, I.: Autologous fibrin glue – preparation and clinical application in cardiothoracic and vascular surgery. The Thirty-Eighth Annual Meeting, American College of Angiology, Maui, Hawaii, oktober 1991.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 1.

Lektorer: Cand.med.vet. H. P. Olesen, cand.polyt. U. S. Weis-Fogh.

TAP: Antal årsværk: 3, 1 laborantelev og 1 student.

Laborant Betina Hansen, student Jesper Hern, over- sygeplejerske I. Mundberg, laborantelev Pernille Stoor, hospitalslaborant Tina Wandall.

Publikationer:

Bach Knudsen, K.E., Agergaard, N., Olesen, H.P.: Effect of Caecectomy and Transit Time on Digestibility of Plant Polysacchides and Amino Acids in Rats. *J.Anim.Physiol.a.Anim.Nutr.* 66, s. 190-203, Hamburg/Berlin 1991.

Fabrin, B., Højgaard, L., Johansen, A., Olesen, H. P., Madsen, Joop, Mouridsen, HT: Electrical potential difference across the stomach wall and gastric morphology in anaesthetized pigs after intravenous administration of cytotoxic drugs. *Acta Ontologica* Vol 30, s. 803-806, Stockholm 1991.

–, Højgaard, L., Olesen, H.P., et al: Electrical potential difference across the stomach wall and gastric morphology in anaesthetized pigs after intravenous administration of cytotoxic drugs. *Acta Oncologica* Vol 30-7, s. 803-806, Stockholm 1991.

Larsen, C., Jensen, B.H., Olesen, H.P.: Stability of ketoprofen-dextranester produgs in homogenates of various segments of the pig GI tract. *Acta Pharm Nord* 3 (1), s. 41-4, Stockholm 1991.

Larsen, Claus, Jensen, Bodil Hamborg, Olesen, Henning Peter: Bioavailability of ketoprofen from orally administered ketoprofen-dextran ester produgs in the pig. *Acta Pharm. Nord* 3, 2, s. 71-76, Stockholm 1991.

Ulla S. Weis-Fogh

Institut for eksperimentel Medicin

Instituttets forskningsprojekter har til formål at bidrage til forståelsen af de mekanismer, som ligger til grund for nyrens andel i sygdommen forhøjet blodtryk (hypertension), og danner »kernen« i det i år oprettede Center for Blodtryksforskning.

J. Giese har fortsat arbejdet med færdiggørelse af forskningsprojekter påbegyndt under tidligere ansættelse som overlæge ved KAS Glostrup. I 1990-91 er publiceret 10 artikler i internationale tidsskrifter omhandlerende saltstofs-kifte, atrial natriuretisk faktor, hypertension og nefrologi. Endvidere er igangsat meto-dearbejde m.v. som forberedelse til videregående eks-perimentelle studier af blodkarsygdomme ved hyper-tension.

P. Christensen har fortsat udviklingsarbejdet med eksisterende og nye radioimmunoassays (prostaglan-diner, angiotensiner), samt udviklingsarbejdet til må-ling af Li og Na med flammelige atomabsorptions spek-trofotometri, som nu fungerer tilfredsstillende. Delta-ger i projekter, som omfatter prostaglandinernes be-tydning for: a) Nyrens patofysiologi og for blodtryk-ket ved hypertension (med P. P. Leyssac og Farmako-logisk Institut); b) isosmotisk væsketransport over epi-thelcellelag (med P. P. Leyssac og O. Frederiksen); c) igangsætning af fødsels-veer hos grise (med G. Ri-ce, Monash Univ. Australien og E. Skadhauge, Kgl. vet. Landbohøjskole); d) det cellulære immunologi-ske respons hos diabetikere og normale (effekten af po-lyumættede fedtsyrer (n-3-PUFA) med Niels Steen-sens Hospital).

O. Frederiksen har fortsat undersøgelser af trans-portmekanismer for salt og vand i kanin galdeblæren, et modelorgan for isosmotisk absorption i pattedyr-epitheler. De relative betydninger af intracellulære og cellemembranbundne kulsyreanhydraser samt af en cellulær brint ionpumpe for den bikarbonat-stimule-rede absorption er blevet undersøgt (i delvis samar-bejde med stud.med. M. Holm). Mekanismer for in-sulin absorption over næseslimhinden er undersøgt i isolerede præparationer af kaninens næseslimhinde før og efter behandling med absorptionsfremmende fosfolipid (samarbejde med scholarstipendiat, stud.med. S. Carstens og G. Danielsen og B. Guldhømer, Novo-Nordisk A/S).

P. P. Leyssac har sammen med stud.med. F. M. Karlsen og O. Skøtt, afsluttet et mikropunktur studie over den primære virkning af et øget filtrationstryk på nyrens funktion (GFR). I samarbejde med O. Frede-riksen og P. Christensen undersøges lithium trans-portens mekanisme i nyrens øvre gangsystem (proximale tubuli). Samarbejdet med en række hospitalsaf-delinger i København er fortsatte, og nye påbegyndte med anvendelse af lithium clearance metoden på pati-enter med forskellige nyresygdomme. Der er påbe-gyndt et nyt projekt, der skal belyse forløbet af eksperi-mentel hypertension og ændringerne i nyrens funktion i en rottestamme, der mangler brislen (athymiske, nøgne rotter).

O. Skøtt har fortsat studier over reninsekretion fra forskellige in vitro systemer: Permeabiliserede juxta-glomerulære celler: Intracellulære signalmolekyler (calcium, GTP) samt vandbevægelsers betydning for

exocytose. Isolerede, superfunderede rotteglomeruli: Anioner og ekstracellulært calciums betydning, leuko-trieners rolle. Arbejdet med opstilling til mikrodissek-tion og superfusion af afferente arterioler fra kaniner, opstilling til måling af trykresponser fra mikrodissek-erede og perfunderede afferente arterioler og opstilling til perfunderede juxtaglomerulære apparater (med B. L. Jensen, P. Christensen, A. E. G. Persson, M. Sa-lomonsson, Lunds Universitet, J. P. Briggs, J. Schner-mann, H. Weihprecht, J. Lorenz, Univ. Michigan).

Bedømmelsesudvalg:

J. Giese er formand for Det læge- og naturvidenskabelige Udvalg og Det veterinær-videnskabelige Udvalg under NOVO's fonds komité. Desuden medlem af NO-VO-Nordisk prisbedømmelseskomité. December 1991 er J. Giese indtrådt i Ugeskrift for Læger's videnskabe-lige panel. Fra maj 1991 er J. Giese externt medlem af bestyrelsen for Forskningscenter for Biomembraner, Aarhus Universitet. J. Giese har været medlem af ud-valg til bedømmelse af ansøgere til stilling som profes-sor i klinisk fysiologi ved Odense Universitet.

P. P. Leyssac er medlem af The National Health and Medical Research Council Panel of Independent Assessors, Commonwealth of Australia. P. P. Leyssac har været medlem af et disputatsbedømmelsesudvalg.

Særlige forhold vedr. instituttets undervisning:

J. Giese og O. Skøtt er medlemmer af Humanbiologisk Studienævn. De har begge varetaget en række opgaver indenfor planlægning og administration af det hu-manbiologiske studium. Endvidere har J. Giese og O. Skøtt varetaget størstedelen af undervisningen i pato-fysiologi.

Redaktionel virksomhed:

P. P. Leyssac er medredaktør af tidsskriftet Renal Physiology & Biochemistry.

Kongresdeltagelse:

J. Giese har deltaget i 25. møde i European Society of Clinical Investigation, Pisa, april 1991, og i den stif-tende kongres i International Society for Pathophysio-logy, Moskva, maj 1991. Endvidere virket som mem-ber af organisationskomitéen for Nordisk Insulinsym-posium No. 5: Hypertension as an Insulin Resistant Disorder. Genetic factors and cellular mechanisms. København, juli 1991.

O. Frederiksen har deltaget i European Symposium on Buccal and Nasal Administration as an Alternative to Parenteral Administration, Paris, december 1991.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 6.

Professor: Dr.med. J. Giese (afsnit for human patofy-siologi).

Afdelingsleder: Dr.med. P. P. Leyssac.

Lektorer: Cand.scient. P. Christensen, cand.med. O. Frederiksen.

Adjunkter: Cand.med. N.-H. Holstein-Rathlou, dr.med. O. Skøtt.

N.-H. Holstein-Rathlou er i 1991 under orlov fra Københavns Universitet associate professor ved Dept. Physiology & Biophysics, University of Southern California, Los Angeles, USA.

TAP: Antal årsværk: 4,6 universitetsansatte, 1,4 fondslønnede laboranter og 1 laborant-praktikant.

Laboranter: H. Bendixen, D. Dühring, I. Godfrey, A. Salomonsson, B. Sørensen, C. Temdrup, L. Wybrandt (orlov), J. I. Pedersen (praktikant).

Assistent: C. Ravn.

Assistent for Humanbiologistudiet: Lisbeth Jensen.

Laboratoriebetjent: Skjold H. Pedersen.

Glasvask: K. Henriksen.

Publikationer:

Abildgaard, U., Daugaard, G., Leyssac, P.P., Amtorp, O.: Effects of felodipine on the dog kidney: A lithium clearance study. *Scand.J.Clin.Lab.Invest.* Vol.51, s. 175-83, Oxford, U.K. 1991.

Ainsworth, M.A., Kjeldsen, J., Olsen, O., Christensen, P., Schaffalitzky de Muckadell, O.B.: Duodenal disappearance rate of acid during inhibition of mucosal bicarbonate secretion. *Digestion* Vol 47, s. 121-129, Basel, Schweiz 1991.

Briggs, J.P., Skøtt, O., Schnermann, J.: Cellular mechanisms within the juxtaglomerular apparatus. *American Journal of Hypertension* Vol.3, s. 76-80, New York, USA 1990.

Bruun, N.E., Skøtt, P., Giese, J.: Renal and endocrine effects of physiological variations of atrial natriuretic factor in normal humans. *American Journal of Physiology (regulatory integrative comp.physiol.)* Vol 260, s. R217-R224, USA 1991.

-, Rehling, M., Kanstrup, I.-L., Giese, J.: Unchanged extraction of atrial natriuretic factor across the chronic ischemic human kidney. *Journal of Hypertension* Vol 9, s. 35-40, London 1991.

Hansen, C.P., Holstein-Rathlou, N.-H., Skøtt, O., Leyssac, P.P., Frederiksen, O.: Lithium absorption by the rabbit gall-bladder. *Acta Physiol Scand* vol.141, s. 185-95, Oxford, UK 1991.

Jensen, B.L., Skøtt, O.: Cellulære og intrarenale aspekter af reninsekretionen. *Ugeskrift for Læger* 153, s. 2547-2552, København 1991.

Kurtz, A., Skøtt, O., Chegini, S., Penner, R.: Lack of direct evidence for a functional role of voltage-operated calcium channels in juxta-glomerular cells. *Pflügers Arch.* Vol.416, s. 281-7, Heidelberg 1990.

Leyssac, P.P., Karlsen, F.M., Skøtt, O.: Role of proximal tubular reabsorption for the intrarenal control of GFR. *Kidney International* Vol.39, suppl.32, s. S132-S135, New York, USA 1991.

-, Karlsen, F.M., Skøtt, O.: Dynamics of intrarenal pressures and glomerular filtration rate after acetazolamide. *Am.J.Physiol.* Vol.261, s. F169-F178, Bethesda, USA 1991.

-, Macula densa control of renin secretion and proximal tubular pressure. i: *Nephrology (Vol 1)*, Takahashi, S. (ed), s. 348-355, Tokyo, Japan 1991.

Lorenz, J.N., Weihprecht, H., Schnermann, J., Skøtt, O., Briggs, J.P.: Characterization of the macula densa stimulus for renin secretion. *Am.J.Physiol.* Vol.259, s. F186-F193, Bethesda, USA 1990.

-, Weihprecht, H., Schnermann, J., Skøtt, O., Briggs, J.P.: Renin release from isolated juxtaglomerular apparatus depends on macula densa chloride transport. *Am.J.Physiol.* Vol.260, s. F486-F493, Bethesda, USA 1991.

Marsh, D., Holstein-Rathlou, N.-H., Yip, K.-P., Leyssac, P.P.: Complex Dynamics in the Kidney Microcirculation. i: *Complexity, Chaos and Biological Evolution*, E. Mosekilde & L. Mosekilde, s. 63-74, London 1991.

Mølvig, J., Pociot, F., Worsaae, H., Wogensen, L.D., Baek, L., Christensen, P., Mandrup-Poulsen, T., Andersen, K., Madsen, P., Dyerberg, J., Nerup, J.: Dietary Supplementation with omega-3-Polyunsaturated Fatty Acids Decreases Mononuclear Cell Proliferation and Interleukin-1beta Content but not Monokine Secretion in Healthy and Insulin-Dep. *Diab.Ind.* *Scand J. Immunol.* Vol 34, s. 399-410, Edinburgh, UK 1991.

-, Pociot, F., Bak, L., Worsaae, H., Wogensen, L.D., Christensen, P., Staub-Nielsen, L., Mandrup-Poulsen, T., Manogue, K., Nerup, J.: Monocyte function in IDDM patients and healthy individuals. *Scand J Immunol* vol.32, s. 297-311, Edinburgh, UK 1990.

Rasmussen, P.H., Bruun, N.E., Giese, J.: Comparison of different standards used in radioimmunoassay for atrial natriuretic factor (ANF). *Scand J Clin Lab Invest* 51, s. 533-539, Oslo 1991.

Rice, G.E., Wong, M.H., Christensen, P., Dantzer, V., Skadhauge, E.: Gestational profile of prostaglandin E₂ synthesis by porcine placenta and fetal membranes. *Eicosanoids* vol.2, s. 235-40, 1990.

-, Wong, M.H., Christensen, P., Dantzer, V., Skadhauge, E.: Gestational profile of stimulatory effects of porcine amniotic and allantoic fluids on prostaglandin G/H synthase activity. *Reprod Fertil Dev* vol. 2, s. 581-6, 1990.

Salomonsson, M., Skøtt, O., Persson, A.E.G.: Influence of intraluminal arterial pressure on renin release. *Acta Physiol.Scand* Vol 141, s. 285-286, Oxford, UK 1991.

Scherling, B., Verder, H., Nielsen, M.D., Christensen, P., Giese, J.: Captopril treatment in Bartter's syndrome. *Scand J Urol Nephrol* vol.24, s. 123-5, 1990.

Skøtt, O., Briggs, J.P., Lorenz, J.N., Weihprecht, H.:

On the intrarenal regulation of renin release from the juxtaglomerular apparatus. *Kidney International* Vol.38, suppl. 30, s. S38-S42, New York, USA 1990.

-, Salomonsson, M., Persson, A.E.G., Jensen, B.L.:

Mechanisms of renin release from juxtaglomerular cells. *Kidney International* Vol.39, suppl.32, s. S16-S19, New York, USA 1991.

Paul P. Leyssac

Proteinlaboratoriet

Historie:

Der henvises til tidligere årbøger. Proteinlaboratoriet blev i august overflyttet fra store arealer i Sigurdsgade 34 til mindre, men mere velholdte faciliteter på Panuminstituttet. Laboratoriet har i de senere år i stigende grad beskæftiget sig med bioteknologiske metoder. Fakultetets proteinsekvenator 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, Genteknologigruppen (Biokemisk Institut, Panuminstituttet), Finsenlaboratoriet (Rigshospitalet), og Institut for Kemi (Den kgl. Veterinær- og Landbohøjskole). Centret er lokaliseret på Københavns Universitet. Dr.scient Peter Lind forlader Proteinlaboratoriet ved udgangen af året efter mange års tilknytning til stedet. Han vil fra 1992 være tilknyttet Statens veterinære Seruminstitut som fastansat seniorforsker. Proteinlaboratoriet takker ham varmt for hans indsats gennem årene.

Forskningsvirksomhed:

1. Transfektion af celleadhæsiionsmolekyler til tumorceller

1.1 Rotte gliom celler

Ekspression af NCAM er induceret i metastaserende NCAM-negative rotte gliom celler BT₄C_n ved transfektion med fuld længde humant NCAM cDNA kodende for NCAM-B isoformen. Der er etableret 16 NCAM positive kloner samt 8 kontrolkloner transfecteret med ekspressionsvektoren uden NCAM-inseret.

Alle kloner er stabile transfektanter og deres ekspression er undersøgt ved hjælp af immunblotting, immunfluorescens og ved påvisning af biosyntese. Endvidere er der foretaget en række funktionelle undersøgelser af de enkelte transfektanters aggregationssevne, migratoriske aktivitet samt invasions- og metastaseringssevne.

1.2 Muse L-celler

Ekspression af NCAM er induceret i NCAM-negative musefibroblaster, L-celler. Der er etableret 10 kloner med ekspression af NCAM-B isoformen samt 10 kloner med ekspression af NCAM-C isoformen.

1.3 Humane mammacarcinomceller

Analyser af NCAM og E-cadherin produktion i forskellige mammacancer cellelinier har vist en sammenhæng mellem invasiv aktivitet og manglende produktion af NCAM og E-cadherin. Vi har fundet, at MDA-Mb-231 mammacancer celler helt mangler ekspression af NCAM og E-cadherin. Dette passer godt med denne cellelinies høje aktivitet i matrigel assayet (se nedenfor). Vi har endvidere vist, at MCF-7/LCC-2 i forhold til MCF-7 har tabt cadherin produktion. Dette skal ses i relation til MCF-7/LCC-2 cellernes øgede aktivitet i Matrigel og nedsatte attachment til basalmembranmateriale. Vi har transfecteret MDA-MB-231 celler med den humane NCAM-B isoform, isoleret kloner, lavet immunblot og testet for aktivitet i matrigel assay. Celler med NCAM ekspression i forhold til ikke-transficerede celler og celler transfecteret med ekspressionsvektor alene, har tabt deres aktivitet i matrigel. For at belyse betydningen af cellulær cadherin produktion, er MCF-7/LCC-2 transfecteret med E-cadherin (Klaus Edvardsen, Elisabeth Bock i samarbejde med professor Frank Walsh, England, professor Björn Öbrink, Sverige, Nils Brünner, Finsenlaboratoriet, Mogens Spang-Thomsen, Patologisk-anatomisk Institut).

2. Udvikling af antistoffer

Under anvendelse af højekspressionsvektoren pUEX, hvortil relevante cDNA insert er subklonet, er der fremstillet isoform-specifikke NCAM antistoffer ved hjælp af fusionsprotein. Endvidere er der fremstillet et N-cadherin specifikt polyklonalt antistof (Klaus Edvardsen, Maria Kirchoff, Elisabeth Bock).

3. In situ hybridisering af mRNA for NCAM

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. Oligonukleotid prober er designet til udvalgte mRNA grupper med denne teknik for øje. De første resultater viser expression af NCAM Pi exon i den voksne rottehjerne (Lise-Lotte Hofmann Frisch, Elisabeth Bock).

4. *N-cadherin: Ekspression og funktion i normalt væv og tumorvæv*

Der er isoleret en fuld længde cDNA klon for N-cadherin fra et kyllingehjerte lambda ZAP bibliotek. Sidste år blev der lavet et fusionsproteinantistof mod C-terminalen, som i årets løb er blevet benyttet til karakterisering af N-cadherins ekspresion i forskellige rottevæv. Der er tillige lavet et fusionsprotein for den N-terminale del af proteinet, som nu anvendes til immunisering og forhåbentlig vil give et anti-stof, der kan benyttes i de videre studier både til kortlægning af N-cadherins ekspresion og i funktionelle forsøg. Planerne for fremtiden er at forsøge at isolere flere cadherinsekvenser ved hjælp af PCR-teknik (Anne-Marie Dalseg, Elisabeth Bock).

5. *Karakterisering af ekspresionen af celleadhæsiionsmolekyler i rottevæv under udvikling og aldring*

Alders- og vævstypbestemte variationer i ekspresionen af celleadhæsiionsmolekyler undersøges i rotter. Studier af det neurale celleadhæsiionsmolekyle, NCAM, er påbegyndt. I skelet- og hjertemuskelatur har det vist sig, at NCAM nedreguleres under den postnatale udvikling, men opreguleres på både mRNA- og polypeptidniveau i meget gamle rotter. Studierne fortsætter med undersøgelser af NCAM og af det Ca^{2+} -afhængige celleadhæsiionsmolekyle, N-cadherin, i andre væv (Henrik Gårdsvoll, Anna-Maria Andersson, Marianne Olsen, Lisbeth Krog, Dmitri Zhernosekov, Elisabeth Bock, Dorte Linnemann).

5.1 *Karakterisering af opløseligt NCAM*

Vi undersøger hvilke opløselige NCAM former, der findes under udviklingen i hjerne og vævsvæsker, hvor disse stammer fra, samt deres mulige funktion (Marianne Olsen, Lisbeth Krog, Elisabeth Bock).

6. *Ekspresion af neurale proteiner i aldrende rotter med indlærings/hukommelsesdefekter*

Unge voksne og to år gamle rotter undersøges for indlærings/hukommelsesevne i en water maze. På basis heraf kan de gamle rotter udskilles i en gruppe med normal indlæringssevne og en gruppe med nedsat indlæringssevne. Ekspresionen af neurale proteiner undersøges i forskellige hjerneregioner. Der ses betydelige variationer i mængden af de gliale proteiner, GFAP og S100, under aldring i alle regioner, mens der kun er beskedne ændringer i ekspresionen af de to celleadhæsiionsmolekyler, NCAM og L1. Der er ikke fundet forskelle i protein ekspresionen af disse neurale proteiner mellem de to grupper af gamle dyr (Dorte Linnemann i samarbejde med J. Hüttel og T. Skarsfelt, H. Lundbeck A/S).

7. *Celleadhæsiionsmolekyler i humane tumorer i centralnervesystemet*

Celleadhæsiionsmolekyler synes at være af betydning for tumorcellers egenskaber. Ekspresionen af NCAM er undersøgt i humane tumorer fra centralnervesystemet. NCAM udtrykkes i alle undersøgte gliomer grad II, men kun i 7 af 18 gliomer grad III-IV. NCAM ekspresionen vil blive korreleret til patienternes prognose. Desuden undersøges ekspresionen af APP i tumorerne. Undersøgelsen er godkendt af det videnskabetiske komitesystem (Dorte Linnemann, T. H. Pedersen i samarbejde med F. Madsen og H. Laursen, Rigshospitalet).

8. *Ekspresion og funktion af amyloid præcursor proteinet (APP)*

APP, der er centralt for udviklingen af Alzheimers demens, synes at fungere som et celleadhæsiionsmolekyle. Studier af proteinets ekspresion i forskellige væv under aldring i rotter med og uden hukommelsesdefekt er påbegyndt. Desuden undersøges APPs funktion ved karakterisering af transficerede celler. Initialt er der fremstillet fusionsproteiner af den N-terminale og C-terminale del af APP m.h.p. fremstilling af anti-stoffer til brug ved immunblotting og -cytokemi samt i adhæsiions- og migrationsassays (Klaus Edvardsen, Nikolaj Blom, Georgi Gegelashvili, Henrik Gårdsvoll, Elisabeth Bock, Dorte Linnemann).

9. *Downstream Processing*

Projektets mål er at udvikle nye metoder til oprensning af proteiner.

9.1 *Fluid bed kromatografi*

Proteiner søges oprenset direkte fra vanskeligt processerbare væsker i stor skala. Der tages udgangspunkt i traditionelle kromatografiske teknikker, herunder ionbytning, saltafhængig kromatografi og affinitetskromatografi. En ny densitetsstyret matrix er blevet udviklet til oprensning af proteiner i fluid bed. Fluid bed kromatografi foregår i en ikke pakket kolonne, der tillader passage for eventuelle partikler i væsken, og kan derfor anvendes direkte på vanskeligt processerbare væsker såsom fuldblod, ubehandlede fermenteringsvæsker, planteekstrakter m.m. (Tomas Wikborg).

9.2 *Oprensning af enzymer i stor skala/downstream processing*

I projektet arbejdes med en alternativ metode til oprensning af enzymer i stor skala. Metoden beror på brugen af traditionelle matricer tilført basis partikler, hvormed der opnås en matrice med en densitet større end én. Matricen kan appliceres i fluid bed kolonner til oprensning af enzymer fra komplekse medier f.eks. planteekstrakter eller fermenteringsvæsker uden forudgående centrifugering og filtrering. I projektet arbejdes på udvikling af en akryl-baseret matriks med

høj densitet til oprensning af Streptavidin fra *Streptomyces avidinii* (Hans Bisgaard-Frantzen).

9.3 Grovoprensning af Peberrodsoxidase på densitetstyret kationbytter

Udvikling og afprøvning af en ny metode til grov oprensning af basiske isoenzymer fra svært processerbar planteekstrakt. Metoden, som kombinerer fraktionering og oprensning, er baseret på en kationbytter opbygget af almindelig kendt polymer, indeholdende partikler med lav densitet. Partiklerne består af gule glaskugler, der bevirker, at kationbytteren får en kontrollerbar densitet, der er mindre end den væske, de anvendes i. Dette betyder, at ionbytteren flyder. Peroxidase fra peberrodskræller blev anvendt som modelenzym. I ekstrakten fra skrællerne findes en række isoenzymer, hvor projektets mål var at oprense basiske former. Enzymoprensningen på den flydende kationbytter foregik i hhv. special-designede reaktorer af fluid bed-princippet og i batchbeholdere (Christian Schou, Allan Lihme, T. C. Bøg-Hansen).

10. Peptidmolekylær undersøgelse af mæslinge-virus binding til virusreceptor på celleoverfladen

Med henblik på at opnå øvelse i peptidsyntese, syntetiseredes et peptid svarende til tidligere udvalgt aminosyresekvens af mæslinge-virus H-protein. Peptidet, der fremstilledes manuelt efter Fmoc-kemien, blev syntetiseret dels som »frit« peptid dels ud fra et backbone bestående af lysin og glycin-rester (Mette Raaschou-Nielsen).

11. Karakterisering af cytokiner

Den molekylære basis for den potente biologiske aktivitet af en række cytokiner undersøges ved hjælp af overlappende cytokin-fragmenter fremstillet ved multi-peptidsyntese, der testes for aktivitet bl.a. ved et assay for akut-fase proteininduktion (mus). I musemodellen testes for induktion af akut-fase proteiner og specielt for ændringer i disse proteins glykosylering. Endvidere indgår også i projektet optimering af metoder til fremstilling af antistoffer mod peptider ved immunisering med peptider i særligt immunogene præsentationer (Peter Heegaard, Henriette Buch, Trine Hjorth/Katja Hillig, afd.leder Kristian Dalsgaard, Lindholm, prof. Klaus Bendtzen, Rigshospitalet, prof. Arne Holm, Landbohøjskolen).

11.1 Opsætning af musehepatocytkultur

Der opsættes primære monolagkulturer af museleverceller med henblik på at etablere et in vitro assay for cytokin-induceret akut-fase proteinrespons i disse celler (Peter Henriksen, Peter Heegaard, prof. Klaus Bendtsen, Rigshospitalet).

11.2 Fremstilling af cytokin- og cytokin-inhibitorvarianter

Ved brug af nyere genteknologiske metoder, herunder genfragmentationsmetoder, udtrykkes fragmenter af cytokin-relaterede gener, i første række genet for en cytokin-inhibitor, med henblik på at karakterisere de resulterende cytokinfragmenters biologiske aktivitet (Susanne Nedergård, Peter Heegaard, Philip Kusk, Fibigerinstituttet prof. Klaus Bendtzen, Rigshospitalet).

12. Tumorimmunologi

Den tumorimmunologiske gruppe ved Fibiger Institut under Kræftens Bekæmpelse arbejder med såvel basal immunologisk forskning som klinisk relateret forskning med formålet at undersøge de immunologiske mekanismer, der ligger til grund for immunforsvaret mod cancerceller. I 1991 har arbejdet dels været koncentreret om de molekylære aspekter af immunologisk specificitet mod cancerceller og den immunologiske basis for klinisk respons mod tumorer i forbindelse med immunterapi med interleukin-2.

De basale immunologiske undersøgelser har især koncentreret sig om biokemisk, cellebiologisk og molekylærbiologisk analyse af T-celle-receptorers (TCR) struktur (TCR/CD3 komplekset) og funktion, samt biokemiske og molekylærbiologiske undersøgelser af reguleringsmekanismer for MHC klasse I expression på tumorceller. Metoder er nu blevet udviklet til molekylærbiologisk karakterisering af TCR V-region idio typer v.h.a. PCR amplifikation af cDNA med selekterede V-region primere. Denne metodik udnyttes til undersøgelse af TCR repertoire i tumorinfiltrerende T-lymfocytter ved malignt melanom. Et klinisk orienteret projekt i samarbejde med Onkologisk afd., KAS Herlev, vedr. de immunologiske mekanismer under immunterapi med interleukin-2, er blevet bragt til en foreløbig afslutning og tyder på, at monocytinfiltration og lokal cytokinfrigørelse (specielt TNF- α) har betydning for det kliniske respons (Jesper Zeuthen, Carsten Geisler, Jørgen Schøller, Marja Jäättelä, Gergers G. Hermann, Annette J. Vangsted, Elo V. Andersen, Xiaohong Hou, Paul A. Bauer).

13. Undersøgelser af immunrespons ved parasitinfektioner

13.1 Detaljerede undersøgelser af immunrespons ved forskellige typer eksperimentelle *Ascaris*-infektioner i svin er fortsat, idet der måles stadiet-specifikt antistof i forskellige klasser og subklasser samt histaminfrigørelse fra basofile leukocytter. Karakteren af de antigene determinanter (epitoper) undersøges endvidere m.h.t. protein- henholdsvis kulhydrat-natur, i ELISA såvel som ved anvendelse af immunpræcipitation af radio-joderet sekretorisk antigen med påfølgende SDS-gelelektroforese og autoradiografi. Tilsvarende undersøgelser udføres med monoklonale muse-an-

tistoffer, rettet mod sekretorisk larve-antigen (Peter Lind, Henrik Bøgh, Søren Jensen og Morten Just Svendsen, i samarbejde med Peter Nansen og Lis Eriksen, Den kgl. Veterinær- og Landbohøjskole).

13.2 Humane antistoffer (IgE- og IgG-subklasser) overfor *Ascaris* (menneskets spoleorm) og *Toxocara canis* (hundens spoleorm) karakteriseres fortsat m.h.t. parametre som epitop-specificitet, krydsreaktion og gensidig blokering mellem klasser og subklasser (Peter Lind, i samarbejde med Bent Windelborg Nielsen, Århus Kommunehospital, og Henning Løwenstein, ALK, Hørsholm).

13.3 Immunsvarer ved schistosom-infektioner undersøges fortsat, idet der er inddraget flere typer immunoassays og antigen fra såvel ægstadiet som voksenstadiet. Endvidere forsøges opstillet en model til undersøgelse af histaminrelease fra basofile leukocyter ved passiv sensibilisering af blod med serum-antistof. Undersøgelserne tager især sigte på at belyse den diagnostiske værdi af tests for IgE-medieret immunreaktion og blokering udøvet af forskellige antistofklasser og -subklasser overfor effektorcelle reaktivitet (Mohamed Satti og Peter Lind, i samarbejde med Birgitte Jyding Vennervald, Dansk Bilharziose Laboratorium og Per Stahl Skov, Referencelaboratoriet, Rigshospitalet).

13.4 Immunsvarer ved bændelorm-infektioner undersøges fortsat i forbindelse med bovin cysticerose, der udvikles, når kvæg inficeres med mellemvævsstadiet af *Taenia saginata* (oksetinten). Der udføres eksperimenter ved SDS-PAGE og immunblotting 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 (Gottfrey Maeda, Henrik Bøgh og Peter Lind, i samarbejde med Sv. A. Henriksen, Statens veterinære Serum Laboratorium og Peter Nansen, Den kgl. Veterinære- og Landbohøjskole).

13.5 Endvidere karakteriseres det specifikke IgE- og IgG-subklasse respons hos patienter, inficeret med cyste-stadiet af hundens bændelorm, *Echinococcus granulosus*. Formålet er at finde mere specifikke serodiagnostiske metoder til verifikation af hydatide-sygen før kirurgisk eller medicinsk behandling, og til opfølgende undersøgelser efter disse. En metode til påvisning af specifikke, cirkulerende immunkomplekser søges opstillet (Peter Lind, i samarbejde med Ib Bygbjerg og Torsten Møller, Epidemiafdeling M, Rigshospitalet).

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*, *Molecular and Chemical Neuro-pathology* og *European Journal of Cell Biology*.

T. C. Bøg-Hansen er medredaktør af *Electrophoresis* og *Bio-Sciences*.

Dorte Linnemann er referee for *J. Neurochem.*, *Hybridoma*, *Scand. J. Immunol.* og *FEBS Letters*.

Jesper Zeuthen er medredaktør af *Leukemia*.

N. H. H. Heegaard er medredaktør af *Applied and Theoretical Electrophoresis*.

Fagligt udviklingsarbejde:

Elisabeth Bock har fungeret som formand for Humanbiologisk Fællesnævn, studienævn for uddannelsen i Humanbiologi.

T. C. Bøg-Hansen, er sekretær for Det lægevidenskabelige Fakultets forskningsudvalg med ansvarsområde: Postgraduate kurser, og har deltaget i et bioteknologikonserium til udvikling af efteruddannelses tilbud for laboranter m.fl. for Undervisningsministeriet efter lov nr. 271.

Kongresdeltagelse:

Elisabeth Bock var medlem af programkomiteen for 13th Biennial Meeting of the International Society of Neurochemistry, juli 1991, Sydney, Australien, og deltog sammen med Dorte Linnemann, Anna-Maria Andersson, Henrik Gårdsvoll, Klaus Edvardsen, Claus Møller i kongressen. Elisabeth Brade deltog sammen med Dorte Linnemann i Workshop om »Glycoproteins in Memory Formation«, St. Goar, Tyskland, 30. august-1. september og i seminar »Cell Recognition Systems in Vitro«, Dublin, 7.-8. november 1991.

T. C. Bøg-Hansen deltog i 13th Interlec Meeting i Berlin, august 1991.

Peter Heegaard deltog i XIth International Symposium on Glycoconjugates, Toronto, Canada, juni 1991. Var sammen med O. C. Hansen og L. B. Nielsen, Bioteknologisk Institut, arrangør og mødeleder ved eftermiddags Symposium: Seminars in Glycobiology på Proteinlaboratoriet, september 1991.

Klaus Edvardsen deltog i Den svenske Cancerforenings 40 års jubilæum: Biology, Epidemiology and Treatment of Cancer. Cancerfonden, Stockholm, november 1991.

Jesper Zeuthen deltog i 13th General Assembly of the Organization of European Cancer Institutes, Manchester, maj 1991 og 7th International Workshop on Natural Killer Cells, Stockholm, juni 1991.

Peter Lind deltog sammen med Mohammed Satti og Søren Jensen i 15th Scandinavian Symposium of Parasitology, Uppsala, oktober 1991.

Henrik Bøgh har besøgt University of Nairobi, Kenya, og Sokoine University of Agriculture i perioderne maj-juli og november-december 1991.

Gæsteforelæsninger:

Elisabeth Bock holdt følgende gæsteforelæsninger: Struktur og funktion af det neurale celleadhæsionsmolekyle NCAM. Biokemisk Forenings møde den 4. april 1991. Cell-cell adhesion molecules. Cytoskeleton Meeting: Its role in Cellular Function. Loftehus, Bergen, maj 1991. Functional role of NCAM in cell aggregation, cell substratum adhesion and cell migration. Symposium: Molecular basis of growth cone extension and fasciculation, ISN 13th Biennial Meeting, Sydney, juli 1991. Characterization of NCAM expression and function. Symposium: Gene Regulation in Development. 15th International Congress of Biochemistry, Jerusalem, Israel, august 1991.

Peter Heegaard: Multi-peptide synthesis for the study of protein structure and function: Human interleukin-1 β . Dansk Ingeniørforening, maj 1991. Structure-function relationships of human interleukin 1 β as probed by multiple overlapping peptides. Potentials and limitations of the method. NIDR-LCDO-seminar, NIH, Bethesda, MD, USA, juli 1991.

Klaus Edvardsen: Functional Role of NCAM in Cell Aggregation, Cell Migration and Metastasis. Dansk Selskab for Cancerforskning, april 1991.

Postgraduate kurser:

Der har været afholdt følgende kurser på Proteinlaboratoriet:

10.-15. marts: Nordic Course on Techniques in Cell Biology. Arrangører: Elisabeth Bock, Klaus Edvardsen, Lars-Inge Larsson, Carl Gahmberg, Björn Öbrink, Ole D. Lærum, Dorte Linnemann og Claus Møller.

5.-12. april: T. C. Bøg-Hansen har ledet Postgraduat kursus i Affinity Methods for Purification and Characterization of Proteins. Arr.: Dansk naturvidenskabeligt Akademi og docent T. C. Bøg-Hansen, Proteinlaboratoriet.

21.-22. maj: Affinity Electrophoresis Course. Arr.: Skandinavisk Elektroforeseselskab, Dansk naturvidenskabeligt Akademi og docent T. C. Bøg-Hansen, Proteinlaboratoriet.

31. maj-7. juni: Postgraduat kursus i Immunkemiske teknikker. Arr.: Dansk naturvidenskabeligt Akademi og docent T. C. Bøg-Hansen, Proteinlaboratoriet.

6.-14. sept.: Postgraduat kursus i Proteinfractionering. Arr.: Dansk naturvidenskabeligt Akademi og docent T. C. Bøg-Hansen, Proteinlaboratoriet.

26. okt.-2. nov.: Postgraduat kursus i Immunkemiske Teknikker. Arr.: Dansk naturvidenskabeligt Akademi, Forskningscenter for medicinsk Biokemi og docent T. C. Bøg-Hansen, Det lægevidenskabelige Fakultet.

Jesper Zeuthen har undervist ved A-kursus i klinisk immunologi og Nordic Course on Techniques in Cell

Biology, samt Europæisk Kursus i Immunochemical Techniques.

T. C. Bøg-Hansen har arrangeret følgende temadage for Dansk Ingeniørforening: 11. april: New methods for protein purification and characterization. 15. april: Peptide symposium. 27. maj: Affinity electrophoresis for analysis of enzymes and antibodies. 2. okt.: Immunotechnology day.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 4½ (universitetsansatte), 12½ (fondsansatte) o.a.

Professor: Cand.med. E. Bock.

Adjungeret professor: Dr.scient. J. Zeuthen (Kræftens Bekæmpelse).

Lektor: Docent lic.techn. T. C. Bøg-Hansen.

Adjunkt: Dr.med. D. Linnemann.

Seniorstipendiat: Ph.D.stud. P. Heegaard.

Kandidatstipendiat: Ph.D.stud. L.-L. H. Frisch.

Fondslønnede: Ph.D.stud. A.-M. Andersson, stipendiat Ph.D. H. Bøgh, Ph.D.-stud. A.-M. Calderon de la Barca, Ph.-D.-stud. A. M. Dalseg, Ph.D.-stud. K. Edvardsen, Ph.D.-stud. H. Gårdsvoll, gæsteforsker G. Gegelashvili, Ph.D.-stud. L. Krog, Ph.D.-stud. A. Lihme, dr.scient. P. Lind, forskerstipendiat dr.med. D. Linnemann, gæsteforsker M. Satti, Ph.D.-stud. M. Olsen, erhvervsforsker cand.polyt. T. Wikborg, gæstestipendiat D. Zhernosekov.

Scholarstipendiater: Stud.scient. B. Garp og stud.med.vetr. M. Just Svendsen.

Specialestuderende: Stud.polyt. J. Abildskov, stud.ing. M. Aagesen, stud.polyt. H. Bisgaard-Frantzen, stud.scient. N. Blom, stud.scient. T. Hansen, stud.scient. P. Henriksen, stud.ing. K. Jensen, stud.scient. S. Jensen, stud.scient. M. Kirchoff, stud.ing. I. Kromann, stud.scient. R. Larsen, stud.scient. M. Bonnè Lorentzen, stud.polyt. L. Rønsholt, stud.polyt. C. Schou, stud.scient. J. Sommer.

TAP: Antal årsværk: 4½ (universitetsansatte), 4¼ (fondsansatte), 12 (EFG-elever ansat af Undervisningsministeriet).

Universitetsansatte: B. Bardenfleth, H. Helin, U. Holm, A. Lemwigh-Müller, I. Svenstrup, J. Tullberg. Fondsansatte: H. Andersen, C. Berthelsen, G. Børglum, J. J. de Jong, J. Restorff, L. Stadshil.

EFG-elever: H. Buch, R. Ellingsgaard, M. Gustavsson, B. Grønvold, T. Hansen, K. Hillig, I. S. Jensen, J. J. de Jong, P. Jøner, H. Nordahl Larsen, M. Høgh Lund, H. Munk, C. Nielsen, L. Munch Nielsen, M. H. Nielsen, T. Hjorth Nielsen, K. Rasmussen, C. Reffelt, C. Stage, B. Thomsen, T. Østergaard.

Surnumerær: Niels H. H. Heegaard.

Specialer:

Aagesen, Margit og Kromann, Ingrid: Immunglobulinoprensning fra mælk og valle.

- Abildskov, Jan og Madsen, Anette: Oprensning af alkalisk fosfatase fra tarm.
- Bisgaard-Frantzen, Hans: Oprensning af alpha amylase ved ionbytning.
- Larsen, Rune: Karakterisering af polyklonale antistoffer mod fusionsproteiner.
- Lorentzen, Malene Bonn : Det neurale celleadh sionsmolekyle, NCAMs mulige rolle ved celle-substratbindinger.
- Schou, Christian: Oprensning af peroxidase fra peberrodsekstrakt.
- Sommer, Jytte: NCAM og celleaggregation.
- Publikationer:*
- Andersson, A.-M., Moran, N., Gaardsvoll, H., Linnemann, D., Bjerkvig, O. D., Bock, E.: Characterization of NCAM expression and function in BT4C and BT4C_n glioma cells. *Int. J. Cancer* 47, s. 124-129, New York 1991.
- Bock, Elisabeth: Cell-cell adhesion molecules. *Biochemical Society Transactions* 19, s. 1076-1080, UK 1991.
- Bubenik, J., Lotzova, E., Zeuthen, J., Bubenikova, D., Simova, J., Indrova, M.: Gene therapy of cancer: use of interleukin-2 (IL-2) gene transfer in local immunotherapy. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 10/4, s. 213-220, 1991.
- Gaardsvoll, Henrik, Andersson, Anna-Maria, Bock, Elisabeth: Demonstration of L1-related mRNAs in rat brain using DNA oligonucleotide probes. *FEBS Lett.* 1, 2, s. 94-96, Amsterdam 1991.
- Haglid, K.G., Wang, S., Hamberger, A., Lehmann, A., M ller, C.J.: Neuronal and Glial Marker Proteins in the Evaluation of the Protective Action of MK 801. *J. Neurochem.* 56/6, s. 1957-1961, New York 1991.
- Hermann, Gregers G., Geertsen, Poul F., von der Maase, Hans, Zeuthen, Jesper: Interleukin-2 dose, blood monocyte and CD25+ lymphocyte counts as predictors of clinical response to interleukin-2 therapy in patients with renal cell carcinoma. *Cancer Immunol. Immunother.* 34, s. 111-114, 1991.
- , Petersen, Kristen Rubeck, Zeuthen, Jesper, Steven, Kenneth: Intravesical BCG Therapy in Bladder Carcinoma. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 25, s. 269-273, 1991.
- Ito, A., B gh, H.O., Lightowles, M.W., Mitchell, G.F., Takami, T., Kamiya, M., Onitake, K., Rickard, M.D.: Vaccination against TAENIA TAENIAEFORMIS infection in rats using a recombinant protein and preliminary analysis of the induced antibody response. *Molecular and Biochemical Parasitology* 44, s. 43-52, 1991.
- Lihme, A.O.F., Heegaard, P.M.H.: Thiophilic Adsorption Chromatography: The Separation of Serum Proteins. *Anal. Biochem.* 192, s. 64-69, 1991.
- Linnemann, Dorte, Bock, Elisabeth: Neural Cell Adhesion Molecules in Development and Malignancy. *Comments Developmental Neurobiology* 1/3, s. 177-92, Great Britain 1990.
- M ller, Claus J., Byskov, Anne Grete, Roth, J rgen, Celis, Julio E., Bock, Elisabeth: NCAM in developing mouse gonads and ducts. *Anat. Embryol.* 184, s. 541-548, 1991.
- Oksanen, A., Eriksen, L., Roepstorff, A., Ils e, B., Nansen, P., Lind, P.: Embryonation and Infectivity of Ascaris suum Eggs. A Comparison of Eggs collected from Worm Uteri with Eggs Isolated from Pig Faeces. *Acta vet. scand.* 31, s. 393-8, 1990.
- Reimert, C.M., B g-Hansen, T.C.: Cationic detergent in agarose for improved electrophoresis of cationic proteins. *Electrophoresis* 12, s. 96-99, 1991.
- Schou, C., Lind, P.: The antigenicity of house dust mites. *Allergy Suppl.* 11, s. 10-3, København 1991.
- , Lind, P., Fernandez-Caldas, E., Lockley, R.F., L wenstein, H.: Identification and purification of an important crossreactive allergen from American (*Periplaneta americana*) and German (*Blattella germanica* cockroach). *J. Allergy and Clin. Immunol.* 86/6, s. 935-946, St. Louis, USA 1991.
- van Driessche E., Kilpatrick, D., B g-Hansen, T.C.: *Lectin Reviews*, Vol 1. St. Louis, USA 1991, 218 s.
- Vangsted, A.J., Andersen, E.V., Nedergaard, L., Zeuthen, J.: Gastrin releasing peptide GRP(14-27) in human breast cancer cells and in small cell lung cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 19, s. 119-128, Netherlands 1991.
- , Clausen, H., Kjeldsen, T.B., White, T., Sweeney, B., Hakomori, S., Drivsholm, L., Zeuthen, J.: Immunohistochemical Detection of a Small Cell Lung Cancer-associated Ganglioside (FucGM1) Antigen in Serum. *Cancer Research* 51, s. 2879-2884, 1991.

Elisabeth Bock

Genetik

Arvebiologisk Institut

Forskningsvirksomhed:

Humangenetikken omfatter læren om biologisk variation 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 forudsætning 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 celle- og molekylært niveau og at muliggøre diagnose på celler der f.eks. stammer fra et foster (prænatal diagnostik). Institutets forskning har derfor både et teoretisk og praktisk sigte.

Humangenetikken repræsenterer en nøgle til mange andre medicinske fag og er 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 også grundlag for instituttets genetiske rådgivning og diagnostiske kromosom- og DNA undersøgelser. Herved opnås værdifulde kontakter med praktiserende læger og hospitalsafdelinger samt med patienter.

Instituttet huser også en statistisk afdeling, som foruden undervisning og forskning yder statistisk rådgivning til medicinske forskere.

1. Cytogenetik

Mikroskopiske analyser af menneskets kromosomer er en fast bestanddel af instituttets serviceprægede undersøgelser. Forskningsmæssigt omfatter cytogenetikken grundforskning og klinisk orienterede problemstillinger.

1.1 Kromosomer med ekstra centromerer vil oftest ødelægges under mitosen, med mindre de overtallige centromerer er helt eller delvist inaktive. Undertiden kan 2 tætliggende centromerer begge bevare aktiviteten, men de fleste lysmikroskopiske (LM) undersøgelser tyder på, at centromerfunktionen gradvist svækkes i det ene. Antistoffer rettet mod centromeret gør det muligt at skelne mellem aktive og inaktive centromerer. Elektronmikroskopiske undersøgelser, som kom-

binerer morfologiske og immunologiske metoder, viser, at de hidtil brugte LM metoder til påvisning af aktivitet er behæftede med fejl, idet det såkaldte inaktive centromer udvikler kinetochorer og har kontakt med mikrotubuli. Det såkaldte aktive centromer mangler undertiden denne del af mitoseapparatet (A. Wandall).

1.2 Kortlægning af kromosom 5's korte arm. Fra 41 personer med tab af materiale fra kromosom 5's korte arm er der – ved kromosomal specialdyrkning – etableret et deletionspanel, som tillader en meget detaljeret underopdeling i 17 regioner: 13 polymorfe DNA-markører er hidtil blevet fysisk og genetisk kromosomtilfordrnet inden for disse regioner. Ikke-polymorfe DNA-markører lokaliseres v.h.a. somatiske cellehybrider, der indeholder det abnorme kromosom 5 (H. Eiberg, Li Shen, E. Niebuhr).

1.3 Finlokalisering af X-kromosomets inaktiveringscenter. Familier med tab af forskellige regioner fra X-kromosomet, er undersøgt med båndfarvningsteknikker, der både giver en detaljeret struktur og en tydelig identificering af det inaktiverede X-kromosom. Undersøgelserne bekræfter, at inaktiveringcentret må være lokaliseret til Xq13 på den lange arm (Li Shen, E. Niebuhr).

1.4 Finkortlægning af genet der koder for et Dystrofin-lignende protein. Det ene af to brudsteder i en familiært forekommende fejl på kromosom 6 er tilsyneladende beliggende i dette gen. Kromosomfejlen er under nærmere udredning og selve genet søges isoleret og karakteriseret i samarbejde med Children's Hospital, Div. of Genetics, Boston (E. Niebuhr).

1.5 DNA udredning af familier med facio-scapulo-humeral muskeldystrofi (FSHD). I samarbejde med University of Wales udredes 4 store danske muskelsvindsfamilier mhp. diagnostiske og differentialdiagnostiske muligheder. Genet søges isoleret og karakteriseret (Marie Luise Bisgaard, E. Niebuhr).

2. Kortlægning af markører og komplekse normalegenskaber og sygdomme

2.1 Familieprojektet: Opdagelsen af talrige nye genetiske systemer har givet nye muligheder for en mere præcis kortlægning ved familie- og slægtsundersøgelser, idet et stort antal systemer kan tages i betragtning i samme familie. Der er indsamlet blodprøver i 1972-3 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 familierne. I dette år er genet, der koder for serumpro-

teinet inter-alfa-trypsin-inhibitor (ITI), kortlagt til kromosom 2p. Der er indsamlet data mht. psoriasis og ichtyosis mhp. kortlægning af disse sygdomme. Gener, der kontrollerer lugtesansen, forsøges kortlagt (H. Eiberg, Karen Winther, I. Berendt, J. Mohr).

Lymfocytter fra 100 familier i »familiebanken« transformeres til permanente celler. Efter DNA ekstraktion skal familierne types for 200 DNA polymorfier vha. PCR metoden til opnåelse af et tættere net til opdagelse af hyppige polygene egenskaber. Projektet indgår i Dansk Center for Genomforskning (RC-link), som er et ressource center støttet af EF (J. Mohr, H. Eiberg, E. Niebuhr, M. L. Bisgaard, I. Berendt).

Medfødt cataract (Marners cataract), som er lokaliseret mellem HP og D16S4, søges nærmere kortlagt på kromosom 16 ved DNA markører med PCR teknik (H. Eiberg, I. Berendt).

Der søges efter genet, der forårsager infantil dominant optisk atrofi, vha. af klassiske markører. Samarbejde med B. Kjer og T. Rosenberg (H. Eiberg).

Et europæisk samarbejde til kortlægning af schizofreni og mani-depressiv psykose fortsættes med O. Mors og U. Friedrich (H. Eiberg).

Den recessive sygdom cholestasis familiaris groenlandica (Bylers sygdom) forsøges kortlagt med DNA markører. Hyppigheden af genet er 10 % i befolkningen på Øst-Grønland. Der er indsamlet 120 prøver. Projektet er et samarbejde med læge I. Nielsen (H. Eiberg).

2.2 HLA typer er tidligere blevet bestemt for forældre og børn i 500 familier fra ovennævnte familiebank og på opfordring fra W. James (MRC, London) er vi nu i samarbejde med læge L. Staub Nielsen i gang med at undersøge om forældres HLA-type er bestemmende for børnenes kønsratio, dvs. forholdet mellem antal drenge og piger (H. Eiberg, J. Mohr, K. Fenger).

2.3 I danske familier med den arvelige leversygdom haemokromatose (læge N. Milmans familiemateriale) er individernes HLA-typer tidligere blevet bestemt. Vi har nu (samarbejde med L. Staub Nielsen) opdelt individerne i grupper efter deres HLA-type og er ved at sammenligne gruppernes fordelinger af nogle biokemiske målinger – jernværdier (K. Fenger).

2.4 Lokalisation af de humane gener for 5 S rRNA og U 3 RNA vha. in situ hybridisering. Ribonukleinsyrerne 5 S rRNA og U 3 RNA er nødvendige for cellernes normale proteinsyntese, idet de henholdsvis indgår i ribosomernes opbygning og regulering af proteinsyntesen. Generne for 5 S rRNA er finlokaliseret på kromosom 1 ved hjælp af in situ hybridisering af ³H-Mærket 5 S rRNA til kromosomer fra en balanceret translokationsbærer. På tilsvarende måde forsøges det at lokalisere genet for U 3 RNA. DNA sekvenser af

forskellig størrelse, der indeholder U 3 genet, er isoleret og de tilsvarende mærkede transkripter anvendes til in situ hybridisering. Samarbejde med J. Nederby, C. Hallenberg og S. Frederiksen, Biokemisk Institut B, Panum (B. Lomholt).

3. Molekylærbiologiske, biokemiske og epidemiologiske studier af arvelige sygdomme

3.1 Familiær Adenomatos Polypose (FAP) er karakteriseret ved colonadenomer, hvorfra der i ubehandlede tilfælde udvikles cancer; mhp. på præklinisk diagnose er familier undersøgt med RFLP-markører og dinucleotid-repeats; fire nymutationer er identificeret. I samarbejde med Howard Hughes Medical Institute, Utah, USA, søges den for hver familie ansvarlige mutation identificeret og sekventeret.

Hereditær Non-Polypøs Coloncancer (HNPC) skønnes at være ansvarlig for 2-5 % af samtlige coloncancer (2000-3000 dødsfald årligt i Danmark). En internationalt samarbejdende dansk registreringsgruppe er etableret for at lokalisere og identificere det (de) ansvarlige gen(er). Undersøgelserne vedr. FAP og HNPC er støttet af EF: EUROFAP (M. L. Bisgaard, E. Niebuhr, H. Eiberg, J. Mohr).

3.2 Neurogenetik: Der foretages klinisk-epidemiologiske undersøgelser over udvalgte neurologiske og neuropsykiatriske sygdommes natur og udbredelse. For at belyse sammenhængen mellem fæno- og genotype udføres biokemiske og især molekylærbiologiske undersøgelser i takt med udviklingen af nye analysemetoder.

Chorea Huntington (arvelig hjernesygdom). Registreringen af danske slægter med chorea Huntington er afsluttet. Der er gennemført en undersøgelse over forekomsten af psykiatriske lidelser hos patienter med chorea Huntington, samt hos henholdsvis 50 % og 25 % risikoindivider. Der er, sammen med Psykoke-misk Institut, påbegyndt en undersøgelse af receptorer i centralnervesystemet hos patienter med chorea Huntington. DNA-markør bestemmelser i slægterne er fortsat og en række individer er blevet undersøgt for, om de er anlægsbærere for sygdommen, ligesom der er udført fosterundersøgelse for sygdomsanlægget. Cand.scient. Anne Nørremølle er på et studieophold ved Department of Medical Genetics i Vancouver, British Columbia, hvor hun deltager i arbejdet med kloning af genet for chorea Huntington (S. A. Sørensen, K. Fenger, L. Hasholt, A. Nørremølle).

Neurofibromatose. Familier med neurofibromatose undersøges med DNA-markører, såvel inter- som intrageniske, idet man ønsker at sammenholde de kliniske symptomer med de forskellige mutationer. Lone Bachmann Andersen har indleveret en licentiatafhandling om neurofibromatose. (L. B. Andersen, K. Fenger, L. Hasholt, stud.med. M. Oettinger, S. A. Sørensen).

Fabry's sygdom er en X-bundet stofskifteanomali, der skyldes mangel på det lysosomale enzym α -galaktosidase. Den kliniske variation og biokemiske heterogenitet, som tidligere er påvist i danske og svenske familier med sygdommen, følges op med molekylære undersøgelser af repræsentanter fra familierne. Det normale gen for α -galaktosidase er kortlagt og giver således mulighed for at påvise, hvilke mutationer der er årsag til enzymdefekten. Materialet er undersøgt for forekomst af større strukturelle ændringer i genet; der undersøges nu for ændringer af enkelte nukleotider i de kodende sekvenser som genet omfatter (L. Hasholt, S. A. Sørensen, A. Nørremølle).

Migræne. Sammen med neuromedicinsk afdeling på Gentofte Amtssygehus foretages en undersøgelse over arvegangen ved migræne (S. A. Sørensen).

4. Statistik og databehandling

I de fleste lægevidenskabelige fag indgår statistiske overvejelser. Her drejer det sig navnlig om arbejde med genetiske data (K. Fenger) og om metoder til rationelle medicinske beslutninger (J. Hilden). Men også andre emner og metoder behandles i samarbejde med grupper i og uden for fakultetet.

4.1 Statistiske aspekter af medicinske beslutninger. Det har været et stille og eftertænksomt år med kun lidt nyt på den statistiske og pædagogiske front, hvor samarbejdet med Dik Habbema (Rotterdam) og Paul Glasziou (Sydney) fortsætter. Dette skyldes, at klinisk-etiske og forskningsetiske spørgsmål har tiltrukket sig vores opmærksomhed, bl.a. i kraft af kontakt med W. Mackillops gruppe (Kingston Ont., Canada), som ser på cancerpatienters forståelse af deres situation og læge-patient-kommunikationen, samt disse forholds indfyldelse på behandlingsforsøg. Principielle tanker er nedfældet i et arbejde med titlen »Hvad er fremskridt?«. Sideløbende er der analyseret data fra den europæiske gulsot-databanks 7000 patienter (EURICTERUS, sammen med N. Bindslev) samt fra fem indenlandske studier af klinisk observationsikkerhed (J. Hilden).

Stab:

VIP: Antal årsværk: 9.

Professor: Dr.med. Jan Mohr (pension 1.2.91).

Lektorer: Cand.scient. Hans Eiberg, cand.stat. Kirsten Fenger, cand.scient. et dr.med. Lis Hasholt, cand.med. Jørgen Hilden, mag.scient. Bodil Lomholt, dr.med. Erik Niebuhr, dr.med. Sven Asger Sørensen, mag.scient. Annelise Wandall.

Stipendiater: Cand.med. Lone Bachmann Andersen, stud.med. Ida Berendt, cand.med. Marie Luise Bisgaard, cand.scient. Anne Nørremølle, cand.scient. Li Shen, stud.med. Karen Winther.

TAP: Antal årsværk: 12,2.

Lab. Minna Becher, lab. Anja Boesen, lab. Elsebeth Lund Christensen, lab. Lizzie Hansen, sekr. Hanne Holm, sekr. Susan Holm (orlov), lab. Jens Klausen, lab. Mona Kristensen, sekr. Ingrid Kryhlmund, lab. Anita Niebuhr, lab. Doris K. Nielsen (orlov), lab. Anne Olsen, lab. Lisbeth Olsen, lab. K. Maria Polat.

Redaktionshverv: J. Mohr har redigeret Clin. Genet. Symposium: S. A. Sørensen har arrangeret 2' European Neurofibromatosis Meeting.

Publikationer:

Farrar, J.G., McWilliam, P., Bradley, D.G., Kenna, P., Sharp, E.M., Humphries, M.M., Lawler, M., Eiberg, H., Heckenlively, J.R., Conneally, P.M., Trofatter, J.A., Daiger, S.P., Humphries, P.: Dominant retinitis pigmentosa: Linkage to rhodopsin and evidence for genetic heterogeneity. *Genomic* 8, s. 35-40, 1991.

Frisch, Thomas, Simonsen, Lene, Hilden, Jørgen: Observatørvariation og akkuratess ved klinisk ascitesbedømmelse. *Ugeskrift f. Læger* 153, s. 1864-8, København 1991.

Hasholt, Lis, Sørensen, Sven Asger: The effect of prospective genetic counselling in families with the X-linked Fabry's disease. *Am.J.Hum.Genet. Suppl.* vol 49, s. 312, USA 1991.

Hilden, Jørgen, McNair, Peter, Brender, Jytte: Klinisk beslutningsstøtte og informatik. *Ugeskrift for Læger* 153, s. 2805-06, København 1991.

-, McNair, Peter, Brender, Jytte: Systemer til klinisk beslutningsstøtte: En terminologisk mini-Baedecker. *Ugeskrift for Læger* 153, s. 2837-8, København 1991.

-, Modvig, Jens, Damsgaard, Mogens Trab, Schmidt, Lone: Estimation of the spontaneous abortion risk in the presence of induced abortions. *Statistics in Medicine* 10, s. 285-97, Chichester 1991.

-, The area under the ROC curve and its competitors. *Medical Decision Making* 11, s. 95-101, Philadelphia, USA 1991.

-, Intuition and other soft modes of thought in surgery. *Theoretical Surgery* 6, s. 89-94, Heidelberg 1991.

Jørgensen, Klaus, Wulf, Hans Christiansen, Husum, Bent, Niebuhr, E.: Sister-chromatid exchanges in cannabis smokers. *Mutation Research* 261, s. 193-95, 1991.

Maher, E.R., Bentley, E., Yates, J.R., Affara, N.A., Phipps, M., Latif, F., Lerman, M., Berton, Z., Oostra, B.A., Turner, G., Carvalho, J.G., Jensen, Annette Møller, Nørby, Søren, Sørensen, Sven Asger, Gustavson, K.-H., Enblad, P., Eeg-Olofsson, O., Benjamin, C., Harris, R., Sampson, J.S., Williams, A., Ferguson-Smith, M.A.: Genetic linkage analy-

- sis of von Hippel-Lindau disease. (abstract book, HGM 11). Institutpublikation 1991, 31 s.
- Malchow-Møller, Axel, Grønvald, Sven, Hilden, Jørgen, Juhl, Erik, Lassen, Anders, Matzen, Peter, Mindeholm, Linda, Stockholm, Knud Heine, Thomsen, Carsten, Witt, Karsten: Ultrasound examination in jaundiced patients. Is computer-assisted preclassification helpful? *Journal of Hepatology* 12, s. 321-6, Amsterdam 1991.
- Overhauser, I., McMahon, I., Oberlender, S., Carlin, ME, Niebuhr, E., Wasmuth, JJ.: Parental origin of chromosome 5 deletions in the cri du chat syndrome. *Am.J.Med. Genetics* 37, s. 83-86, 1990.
- Philip, John, Smidt-Jensen, Steen, Hilden, Jørgen: The safety of chorionic villus sampling. A synthesis of the literature. *Annals of the N.Y.Academy of Science, Særbind: Frontiers in Human Reproduction* 626, s. 568-79, New York 1991.
- Sankila, E-M, Brums, GAP, Schwartz, M., Nikoskelainen, E., Niebuhr, E., de la Chapelle, A.: DXS26 (HU16) is located in Xq 21.1. *Human Genetics* 85, s. 117-120, BRD 1990.
- Sørensen, P.D., Lomholt, B., Frederiksen, S., Tommerup, N., Klinger, H.P.: Fine mapping of human 5S rRNA genes to chromosome 1q4211 - q42.13. *Cytogenetics and Cell Genetics* 57, s. 26-29, USA 1991.
- Sørensen, Pernille Dissing, Lomholt, Bodil, Frederiksen, Sune, Tommerup, Niels: Fine mapping of human 5S rRNA genes to chromosome 1q42.11-q42.13. *Cytogenetics and Cell Genetics* Vol. 57, s. 26-29, 1991.
- Sørensen, Sven Asger, Fenger, Kirsten: Suicide in patients with Huntington's disease and in their sibs. *Am J Hum Genet Suppl.* Vol.49, s. 316, USA 1991.
- Yang, Huanming, de Saint-Basile, G., N'guyen, C., Jabali, M., Roux, D., Demongeot, J., Niebuhr, E., Nørby, S., Jordan, J.: Subregional localization and large scale analysis of Xq13 region harboring SCIDX1. *Am J Hum Genetoural of Human Genetics Suppl.* Vol.49, s. 1, USA 1991.
- , de Saint-Basile, G., Jabali, M., Roux, D., Demongeot, J., Niebuhr, Erik, Nørby, Søren, Jordan, Bertrand: Subregional localization and large scale analysis of Xq13 region harboring SCIDX1. *The American Journal of Human Genetics. (Proc.8th Int.-Congress of Human Genetic)* 49 (nr.4), suppl., s. 393, Chicago, Illinois, USA 1991.
- Zhang, S., Tang, Y., Dai, F., Niebuhr, E.: 5p;12q translocation with manifestations of cri du chat syndrome and Marfanoid arachnodactyly. *Clinical Genetics* 37, s. 153-57, Denmark 1990.

Lis Hasholt

Øvrige lægevidenskabelige områder

Statistisk Forskningsenhed

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 venstretrunkede overlevelsesdata, herunder modeller, der tillader heterogenitet i den betragtede population (frailty-modeller), er fortsat. Med modellerne studeres dødsalderens afhængighed af genetiske og miljømæssige faktorer (Per Kragh Andersen, Klaus Krøjer).

1.3 Øvrige projekter vedrører ikke-parametrisk estimation i invaliditetsmodellen (Halina Frydman), vurdering af prædiktiv variation (Birthe L. R. Thomsen) og kausalitetsanalyser (Mervi Eerola, Niels Keiding, John P. Klein).

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 beskrive (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. (Lene Theil Skovgaard).

3. Epidemiologisk metodik

Arbejdet med at opstille mere detaljerede sammenhænge mellem aldersspecifikke incidenser og prævalenser i forskellige, ofte ganske komplicerede, stikprøvesituationer er forelagt som foredrag med diskussion i Royal Statistical Society, London. Yderligere undersøgelser gennemføres vedrørende estimation af aldersspecifikke immuniseringsrater på basis af seroprævalensdata, og vedrørende teorien for studier af prævalente kohorter (Niels Keiding, Jeanine Duistermaat).

4. Grafiske statistiske modeller for diskrete data

Komplekse afhængighedsstrukturer i mangedimensionale diskrete data kan ofte med fordel belyses ved hjælp af de såkaldte afhængighedsgrafer. Disse modeller anvendes i en række projekter og studeres i en studiekreds under medvirken af Svend Kreiner (Danmarks pædagogiske Institut). Der arbejdes med en oversigtsfremstilling af teknikernes anvendelighed i longitudinelle studier på basis af en analyse af data fra Framingham-studiet (Niels Keiding og John P. Klein (The Ohio State University)).

5. Statistiske metoder i eksperimentel medicin

Peter Dalgaard fortsætter sit arbejde med udvikling af metoder til parameterestimation i differentialligningsmodeller, specielt semiparametrisk estimation af funktionelle parametre. Dette sker med særligt henblik på studiet af nethindens og glaslegemets transportforhold.

6. Ordnete kategoriserede data med henblik på studiet af inter- og intraobservatorvariation

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).

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 samarbejdskontakter. 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, Forskningsinstitut for human Ernæring (KVL), Niels Steensens Hospital og enkelte andre universitetsinstitutter og sygehuse.

7.1 Biokemi og Fysiologi: Tidsudviklingen for glukokinase, glucoseoptagelse, glycolyse m.v. under forskellige forsøgsomstændigheder. Ligevægtskonstanter for

langkædede fedtsyrers binding til serum albumin. Hjernecellers opførsel under hyponatriæmi (vandintoxication) (Lene Theil Skovgaard).

7.2 Cellebiologi: Lungemetastaser hos mus efter injektion af NCAM-Fab hhv. 0-Fab (Lene Theil Skovgaard).

7.3 Biomekanik: Idet springhøjden betragtes som udtryk for præstationen, skal det undersøges, hvilke forhold, der betinger et godt spring (Lene Theil Skovgaard).

7.4 Vækst: Intrauterin vægt relateret til gestationsalderen. Perinatale determinanter for udvikling af fedme i skolealderen. Normalkurver for børns vækst i første leveår. Udvikling af fedme fra 10- til 20-års alderen (Lene Theil Skovgaard, Birthe L. R. Thomsen).

7.5 Ernæring: Ammeperiodens længde og modermælken næringsstofindhold. Alternative metoder til bestemmelse af kroppens vand- og fedtmængde. Metodik ved kortlægning af kostvaner hos børn. Langtidseffekt af fedtfattig kulhydratrig kost på raske unge mennesker (Niels Bindsløv, Birthe L. R. Thomsen).

7.6 Anæstesiologi: En række anæstesiologiske projekter er blevet bearbejdet, herunder vurdering af anæstesiens betydning for risikoen for postoperative komplikationer, dosis-respons forsøg med et nyt korttidsvirkende non-depolariserende neuromuskulært blokerende stof samt studier af mivacuriums virkning for forskellige genotyper (Lene Theil Skovgaard).

7.7 Farmakokinetik: To-compartmentmodeller for elimination af hippuran, etanol og galaktose i lever og nyre. Ikke-lineær model for tidsudviklingen af paracetamolderivater (Lene Theil Skovgaard).

7.8 Hypertension: Vurdering af blodtryk og puls hos normale i alderen 20-79 år baseret på 24 timers registrering med bærbart udstyr (Michael Weis Bentzon).

7.9 Psykiatri: Neurofysiologisk karakterisering af skizofrene. Evaluering af distriktspsykiatrisk forsøgsordning i Københavns Kommune (Aksel Bertelsen).

7.10 Cancerepidemiologi og -prognose: Prognosestudier for knoglemarvstransplanterede, for brystkræftpatienter, for patienter med malignt melanom, med Hodgkin's sygdom, med kronisk lymfatisk leukæmi (Per Kragh Andersen, Niels Keiding).

7.11 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. Interferonbehandling af hepatitis B. Computerdiagnostik af gulsotpatienter (Per Kragh Andersen, Niels Bindsløv, Luca Carpinelli, Lene Theil Skovgaard, Birthe L. R. Thomsen).

7.12 Andre medicinske sygdomme: Svangerskabs-sukkersyge og senere abnormt glukosestofskifte. Diabetesincidens blandt 0-20 årige mænd på basis af data fra sessionsarkiverne. Diabetesdødelighed på basis af en prævalent kohorte fra Fyn. Model for udvikling af persisterende proteinuri blandt diabetikere baseret på udviklingen af urin-albumin udskillelse. Rygdetrætning: Metodevalidering. Prognose for non-AMI patienter (Per Kragh Andersen, Aksel Bertelsen, Henrik Loft Jacobsen, Niels Keiding, Lene Theil Skovgaard).

7.13 AIDS: Seksualadfærd blandt homoseksuelle danske mænd. Bløderes fysiske, psykiske og sociale forhold (Henrik Loft Jacobsen, Jørgen Holm Petersen).

7.14 U-landsepidemiologi: Vurdering af virkning af forskellige vaccinationsstrategier mod mæslinger i Guinea-Bissau og Senegal (Marc Andersen, Kim Knudsen).

7.15 Retsmedicin: Retsgenetisk anvendelse af DNA-fragmentlængder (Aksel Bertelsen).

7.16 Gerontologi: Funktionsevnen for ældre mennesker er blevet analyseret som et longitudinelt studie ved hjælp af rekursive grafiske modeller (DIGRAM) (Henrik Loft Jacobsen).

7.17 Odontologiske prognosestudier: Auto- og allo-transplantation af blivende tænder hos aber. Overlevelsen af pulpa og rodhindehelingen (PDL) efter genplantning for patienter med traumatiserede permanente tænder (Per Kragh Andersen, Henrik Loft Jacobsen).

7.18 Almen medicin: Beskrivelse af individuelle behandlingsforløb hos praktiserende læger (Henrik Loft Jacobsen).

7.19 Arbejdsmedicin: Metodevalidering af koordinations-test. Administrativ behandling af sager om erhvervsbetingede ryglidelser. Øjenirritation i kontormiljøer. Nakke- og skuldersmerter for pelsortere. Efterundersøgelse af hjerneskadede malere (Marc Andersen, Michael Weis Bentzon, Aksel Bertelsen, Niels Bindsløv, Lene Theil Skovgaard).

Statens sundhedsvidenskabelige Forskningsråd Konsulenttjeneste i forskningsmetodologi og statistik: SSvF overførte konsulenttjenesten til Statistisk Forskningsenhed fra begyndelsen af 1991. Sundhedsvidenskabelige forskere kan her på basis af en kortfattet ansøgning få bistand i op til 10 timer hos en konsulent som udpeges af ordningens administrator (Niels Keiding), normalt blandt de på en særlig liste opførte. En del af sagerne varetoges af lic.scient. Aksel Bertelsen, som i halvdelen af arbejdstiden i Statistisk Forskningsenhed var ansat over denne bevilling. I 10-måneders perioden 1. december 1990 - 30. september 1991 indgik 122 ansøgninger, hvoraf 116 bevilgedes med 54 til Aksel Bertelsen og 62 til andre konsulenter over hele landet.

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 for Scandinavian Journal of Statistics og Statistical Methods in Medical Research, og mange af medarbejderne fungerer som bedømmere af artikler i statistiske og lægevidenskabelige tidsskrifter (navnlige Per Kragh Andersen, Niels Keiding og Lene Theil Skovgaard).

Niels Keiding har medvirket ved bedømmelsen af ansøgere til en adjunktstilling ved Odense Universitet samt opponeret ved en disputats og deltaget i bedømmelsen af en Ph.D.-afhandling ved fakultetet.

Lene Theil Skovgaard har bedømt ansøgere til en stilling som seniorforsker ved Statens Seruminstitut og været formand for bedømmelsesudvalget vedrørende en adjunktstilling ved Statistisk Forskningsenhed.

Undervisning:

Forskningsenhedens bemanning er oprindeligt baseret på statistisk forsknings- og servicevirksomhed, herunder postgraduat undervisning. I beretningsåret har vi afholdt fem kurser, nemlig Basal statistik for lægevidenskabelige forskere (2), Statistisk analyse af overlevelsesdata, Varians- og regressionsanalyse for eksperimentelle lægevidenskabelige forskere og statistik-kursus på humanbiologiuddannelsen. Vi vejleder syv Ph.D. studerende ved fakultetet og to specialestuderende ved Det naturvidenskabelige Fakultet.

Internationalt samarbejde, gæster:

Statistisk Forskningsenhed har en bred international kontaktilflade, både via internationale kollegers besøg her og via vores egne udenlandske studieophold og deltagelse i internationale konferencer, se nærmere nedenfor. Specielt deltager Niels Keiding og Per Kragh Andersen i et samarbejde med John P. Klein og Melvin Moeschberger, The Ohio State University, finansieret dels af de amerikanske National Institutes of Health, dels af NATO (rejser).

Halina Frydman (USA) opholdt sig i Forskningsenheden i januar-august; Luca Carpinelli (Italien) i april-juni og Knut Liestøl (Norge) i september-december. Mervi Eerola (Finland) og John P. Klein (USA) opholdt sig ved Forskningsenheden i længere perioder. Herudover har vi haft en række en-dags besøg. Fhv. afdelingsforstander Michael Weis Bentzon, Statens Seruminstitut, har arbejdsplads i Statistisk Forskningsenhed.

Rejser og foredrag:

Forskningsenhedens medarbejdere har opretholdt en betydelig rejseaktivitet i beretningsåret. Per Kragh Andersen holdt inviterede foredrag og kurser ved INSERM (Frankrig) og International Conference on Clinical Biostatistics, Brussel. Niels Keiding tilbragte Spring Quarter ved The Ohio State University som Distinguished Visiting Professor in Biostatistics. Niels Keiding holdt foredrag med påfølgende diskussion i Royal Statistical Society, London og gav inviterede foredrag ved First European Conference on Mathematics Applied to Biology and Medicine, Alpe d'Huez (Frankrig), ved Research Workshop on Statistical and Epidemiological Aspects of Cancer Research, Oxford (England), ved European Meeting of Statisticians, Barcelona (Forum lectures), ved NATO Advanced Studies Workshop on Survival Analysis and Related Topics, Columbus, Ohio (USA) og ved Seminar on Stochastic Modelling for Infectious Diseases, Marseil-le-Luminy (Frankrig).

Niels Keiding er vicepræsident for The Biometric Society.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 11,2 (ekskl. gæsteforskere).

Professor: Niels Keiding.

Lektorer: Per Kragh Andersen, Lene Theil Skovgaard.

Seniorstipendiat: Peter Dalgaard.

Kandidatstipendiat: Kim Knudsen.

Projektfinansierede statistikere: Marc Andersen, Aksel Bertelsen, Niels Bindsløv, Henrik Loft Jacobsen, Klaus Krøier, Jørgen Holm Petersen, Birthe Lykke Riegels Thomsen.

Gæsteforskere: Michael Weis Bentzon, Luca Carpinelli, Mervi Eerola, Halina Frydman, John P. Klein, Knut Liestøl.

TAP: Antal årsværk: 2,6.

Assistenten: Kathe Jensen, Susanne Kragsskov.

Studenterberegnere: Kamilla Begtrup, Birgitte Rønn, René Tabanera.

Ph.D.afhandling:

Opbevaringssted angives i parentes efter titlen.

Dalgaard, Peter: Matematiske aspekter af glaslegeme-fluorometri (Det kgl. Bibliotek, UB2, Statsbiblioteket).

Publikationer:

- Aaby, Peter, Samb, Badara, Simondon, Francois, Whittle, Hilton, Seck, Awa M.C., Knudsen, Kim, Bennett, John, Markowitz, Lauri, Rhodes, Phillip: Letter to the editor: Child mortality after high-titre measles vaccines in Senegal: The complete data set. *Lancet* 338, s. 1518, 1991.
- Andersen, Per Kragh: Survival analysis 1982-91: The second decade of the proportional hazards regression model. Univ. of Copenhagen, Statistical Research Unit, Research Report 91/1, s. 20, 1991.
- , Hansen, Lars Sommer, Keiding, Niels: Non- and semi-parametric estimation of transition probabilities from censored observation of a non-homogeneous Markov process. *Scandinavian Journal of Statistics* vol.18, s. 153-67, 1991.
- , Hansen, Lars Sommer, Keiding, Niels: Assessing the influence of reversible disease indicators on survival. *Statistics in Medicine* vol.10, s. 1061-7, 1991.
- :- Discussion of the paper by Keiding. *J.R.Statist.Soc. Series A* 154, part 3, s. 402-403, 1991.
- :- Survival analysis 1982-1991: The second decade of the proportional hazards regression model. *Statistics in Medicine* Vol 10, s. 1931-1941, 1991.
- Bisgård, C., Sloth, H., Keiding, N., Juul, K.: Excess mortality in giant cell arteritis. *Journal of Internal Medicine* 230, s. 119-23, 1991.
- Dalgaard, Peter: Matematiske aspekter af glaslegeme-fluorofotometri (Referat af Ph.D. afhandling). *Ugeskrift for Læger* 1991, 153/8, s. s.588-589, 1991.
- , Larsen, Michael: Fitting Numerical Solutions of Differential Equations to Experimental Data: A Case Study and Some General Remarks. *Biometrics* 1990, vol. 46, s. 1097-1109, 1990.
- , Kronborg, Dorte, Lauritzen, Martin: Letter to the Editor: Migraine with aura, cerebral ischemia, spreading depression, and Compton scatter. *Headache* vol.31, s. 49-51, 1991.
- Dirksen, A., Rasmussen, F.V., Keiding, Niels: Choice of measurement and sample size for detection of changes in lung function in obstructive pulmonary disease. *Eur.Respir.Rev.* Vol 1, no.5, s. 432-435, 1991.
- Frydman, Halina: Nonparametric maximum likelihood estimation for a periodically observed Markov "illness-death" process, with application to diabetes survival data. *Research Report 91/3.* København 1991, 33s. s.
- :- A note on nonparametric estimation of the distribution function from interval censored and truncated observations. *Research Report 91/4.* København 1991, 7s. s.
- Geisler, Christian H., Larsen, Jørgen K., Hansen, Niels Ebbe, Hansen, Mogens Mørk, Christensen, Bjarne Egelund, Lund, Birgit, Nielsen, Henrik, Plesner, Torben, Thorling, Karen, Andersen, Erik, Andersen, Per Kragh: Prognostic importance of flow cytometric immunophenotyping of 540 consecutive patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* Vol 78, no.7, s. 1795-1802, 1991.
- Giwerzman, Aleksander, von der Maase, Hans, Berthelsen, Jørgen G., Rørth, Mikael, Bertelsen, Aksel, Skakkebæk, Niels E.: Localized Irradiation of Testes with Carcinoma in Situ: Effects on Leydig Cell Function and Eradication of Malignant Germ Cells in 20 Patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* Vol 73, no.3, s. 596-603, 1991.
- Holst, Claus: STATPACK, Version 1.0. Københavns Universitet 1991, 165 s.
- Jacobsen, Martin, Keiding, Niels: Random censoring and coarsening at random (Research Report 91/6). København 1991, 16s s.
- , Keiding, Niels: Random Censoring and Coarsening at Random. Preprint 7, s. 14, København, Kbh.Univ. 1991.
- Jensen, Niels Einar, Knudsen, Kim: Interquarter comparison of markers of subclinical mastitis: somatic cell count, electrical conductivity, N-acetyl-beta-glucosaminidase and antitrypsin. *Journal of Dairy Research* Vol 58, s. 389-399, 1991.
- Jørgensen, Merete, Keiding, Niels, Skakkebæk, Niels Erik: Estimation of spermache from longitudinal spermaturia data. *Biometrics* vol.47, s. 177-93, 1991.
- Keiding, Niels: Meta-analyser: Nogle tekniske bemærkninger. *Ugeskrift for Læger* vol. 153, s. 1947-8, 1991.
- :- Publikation af "negative" undersøgelsesresultater. *Ugeskrift for Læger* 153/43, s. 3027, 1991.
- :- Age-specific incidence and prevalence: a statistical perspective. *J.R.Statist.Soc. Series A* 154, part 3, s. 371-396, 1991.
- :- Independent delayed entry. *Research Report 91/5.* København 1991, 19 s.
- :- Modern survival analysis methods in infectious disease epidemiology. *Research Report 91/7.* København 1991, 5 s.
- :- Independent delayed entry (Research Report 91/5). København 1991, 19 s.
- Larsen, Michael, Dalgaard, Peter, Lund-Andersen, Henrik: Differential spectrofluorometry in the human vitreous: Blood-retina barrier permeability to fluorescein and fluorescein glucuronide. *Ophthalmology* 229, s. 350-7, 1991.
- , Dalgaard, Peter, Lund-Andersen, Henrik: Determination of spatial coordinates in ocular fluorometry. *Ophthalmology* 229, s. 358-62, 1991.
- Lisse, Ida M., Poulsen, Anne-Grethe, Aaby, Peter, Normark, Michel, Kvinesdal, Birgit, Dias, Francisco, Mølbak, Kåre, Knudsen, Kim: Immunodeficiency in HIV-2 infection: A community study from Guinea-Bissau. *AIDS* 1990, vol.4, s. 1263-6, 1990.
- Michaelsen, Kim Fleischer, Skov, Liselotte, Badsberg, Jens Henrik, Jørgensen, Merete: Short-term

- measurement of linear growth in preterm infants: Validation of a hand-held knemometer. *Pediatric Research* Vol 30, no.5, s. 464-468, 1991.
- Nielsen, Gert, Gill, Richard D., Andersen, Per Kragh, Sørensen, Thorkild I.A.: A counting process approach to maximum likelihood estimation in frailty models. Univ. of Copenhagen, Statistical Research Unit, Research Report 91/2, s. 26, 1991.
- Somnier, Finn E., Keiding, Niels, Paulson, Olaf B.: Epidemiology of Myasthenia Gravis in Denmark. A longitudinal and comprehensive population survey. *Arch.Neurol.* Vol 48, s. 733-739, 1991.
- Stripp, Connie, Bindslev, Niels, Træden, Ulla, Grøn-bæk, Morten N., Sørensen, Thorkild I.A., Haraldsdottir, Johanna, Marckmann, Peter: Advanced Course in Nutritional Epidemiology. *Ugeskrift for Læger* 153/8, s. 592-593, 1991.
- The Prova Study Group, Andersen, Per Kragh, Bendtsen, Flemming, Christensen, Erik, Lindahl, Finn, de Muckadell, Ove Schaffalitzky, Schlichting, Poul, Sørensen, Thorkild I.A.: Prophylaxis of first hemorrhage from esophageal varices by sclerotherapy, propranolol or both in cirrhotic patients: A randomized multicenter trial. *The American Association for the Study of Liver Diseases* Vol 14, no.6, s. 1016-1024, 1991.
- Thomsen, Birthe Lykke, Keiding, Niels, Altman, Douglas G.: A note on the calculation of expected survival, illustrated by the survival of liver transplant patients. *Statistics in Medicine* vol.10, s. 733-8, 1991.
- Vestbo, Jørgen, Knudsen, Kim M., Rasmussen, F.V.: The effect of smoking and occupation on changes in respiratory symptoms in middle-aged Danish men. *Eur. Respi. Journal* vol.3, s. 880-5, 1990.
- , Knudsen, Kim Mark, Rasmussen, Finn Vejlv: Are respiratory symptoms and chronic airflow limitation really associated with an increased risk of respiratory cancer? *International Journal of Epidemiology* Vol.20,no.2, s. 375-8, 1991.
- , Knudsen, Kim, Raffn, Edith, Korsgaard, Bente, Rasmussen, Finn Vejlv: Exposure to cement dust at a Portland cement factory and the risk of cancer. *British Journal of Industrial Medicine* Vol 48, s. 803-807, 1991.
- Werdelin, Lene, Keiding, Niels: Hereditary ataxias: Epidemiological aspects. *Neuroepidemiology* vol.9, s. 321-31, 1990.
- Ørding, Helle, Hedengran, A.M., Skovgaard, Lene Theil: Evaluation of 119 anaesthetics received after investigation for susceptibility to malignant hyperthermia. *Acta Anaesthesiol.Scand.* Vol 35, s. 711-716, 1991.

Niels Keiding

Panum Institutets Fællesafdeling

Til Panum Institutet og Rockefellerkomplekset er knyttet en række virksomheder, der er fælles for følgende institutter ved Københavns Universitet:

Antropologisk Laboratorium A, B og C, Institut for almen Fysiologi og Biofysik, Institut for eksperimentel Medicin, Institut for social Medicin, Medicinsk-anatomisk Institut A, B og C, Medicinsk-fysiologisk Institut B og C, Medicinsk-kemisk Institut, Neurofysiologisk Institut, Proteinlaboratoriet, Statistisk Forskningsenhed og dele af Institut for medicinsk Mikrobiologi.

Fællesafdelingen yder endvidere service til Københavns Tandlægehøjskole, Skolen for Klinikassistenter og Tandplejere, Hospitalslaborantskolen samt Tandteknikerskolen.

Fællesafdelingens arbejdsområder:

Administrationskontor, herunder lokalereservation og regnskabsafdeling. Dyreafdeling*. Fællesbibliotek. Fælles indkøb. Fotografisk atelier**. Omstillingsbord. Auditoriebetjening og AV-assistance. Tjenestekørsel. Teknisk tegning**. Trykkeri**. Varemottagelse og intern transport.

Til administrationskontoret er af lektor, dr. E. Niebuhr udarbejdet et EDB-system til styring af lokalereservationer og diverse administrative rutiner. *Delvis brugerfinansieret. **Brugerfinansieret.

Stab:

Inspektør Lise Seifert, overassistent Inge Kaas. Assistent: Willy Adolph, Vibeke Bagger-Rasmussen, Jytte Jensen, Lene Møller, Grethe Pedersen, Sonja Thomassen. AV-tekniker: Bjarne Eriksen. Betjente: Anders Vejen Andersen, Bjarne Høy, Jan Jensen, O. Gudman Petersen, H. W. Poulsen, Leif Strandberg, John Werge. Varmemester: Erik V. Jensen. Tegner: Nell Lykke. Fotograf: Michael Charewicz. Bibliotekar: Gunvor Klarskov Petersen.

Til drift og vedligeholdelse af Panum Institutets bygninger findes en driftsafdeling under ledelse af driftschef, civ.ing. Niels Majbæk, og en rengøringsafdeling under ledelse af rengøringsleder P. Barchow, begge afdelinger hørende under universitetets centrale forvaltning.

Dyreafdeling:

Historie:

Dyreafdelingen er oprettet i 1976 i forbindelse med Det lægevidenskabelige Fakultets indflytning på Pa-

num Institutet. I takt med overflytningen er de lokale dyrehuse blevet nedlagt, og dyreteknikerpersonale samt funktioner overflyttet hertil. Der ydes også assistance til andre af universitetets institutter og til institutioner uden for universitetet. Dyreafdelingen på Panum Institutet omfatter ca. 5.000 m² (brutto) og har mulighed for opstaldning af alle arter af forsøgsdyr i 75 dyrerum, således at der kan udføres forsøg på dyr på forskellige hygiejniske niveauer (konventionelle, »SPF«, gnotobioter, kimfri dyr). Afdelingen råder over et moderne operationsstueafsnit samt en række laboratorier til dyreeksperimentelt arbejde, inklusivt et mindre isolationsafsnit til infektionsforsøg i klasse 2-3. Afdelingen hører organisatorisk sammen med fællesafdelingen og har således samme bestyrelse som denne. Fakultetet har nedsat et »Dyreafdelingsudvalg«, der rådgiver fakultetet i principielle spørgsmål vedr. dyreafdelingens drift. Dyreafdelingen er som et led i fakultetets besparelser blevet delvist »privatiseret« og finansierer for tiden ca. 8 TAP-årsværk via interne brugerbetaling og indtægtsdækket virksomhed. Staben er i 1991 desuden blevet reduceret med 4,0 årsværk i forhold til 1990.

Aktiviteter:

Service: Dyreafdelingen yder assistance vedr. dyreforsøg, fremskaffer forsøgsdyr ved egen avl og ved indkøb, passer dyrene, og yder – om ønsket – bistand ved indgreb og prøvetagninger. Endvidere rådgiver afdelingen i forsøgsdyrfaglige problemer, herunder forsøgsplanlægning og etiske spørgsmål.

Undervisning: Afdelingen afholder kurser i forsøgsdyrkundskab: Et 30 timers obligatorisk kursus for humanbiologistuderende. Et tilvalgskursus på 100 timer for veterinærstuderende i samarbejde med Den kongelige Veterinær- og Landbohøjskole. Dette kursus tilbydes også eksternt. Postgraduate kurser. Alle kurser giver de nødvendige forsøgsdyrfaglige kvalifikationer for at kunne opnå selvstændig forsøgsdyrstilladelse. Afdelingen underviser lejlighedsvis ved andre institutioners/firmaers kursusvirksomhed.

Gæster:

Panum Institutet modtager mange gæster fra ind- og udland, og der har i 1991 været 11 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.

I 1991 har der været afholdt 6 internationale kongresser, 7 nordiske kongresser og 23 danske videnskabelige møder.

Udgivelser/redaktion:

Hans-J. Skovgaard Jensen er medredaktør af Scandinavian Journal for Laboratory Animal Science.

Panum Mødeoversigt, der udsendes hver uge med meddelelser om tid og sted for de foredrag, disputatser og lignende, som arrangørerne har ønsket annonceret, rundede nr. 183 i 1991. Redaktører: Lektor B. Quistorff, inspektør L. Seifert.

Kollegialt arbejde:

Hans-J. Skovgaard Jensen er præsident for Scandinavian Federation for Laboratory Animal Science (Scand LAS) og medlem af bestyrelsen for FELASA: (European) Federation for Laboratory Animal Science.

Stab:

VIP: Afdelingsleder: Cand.med.vet. Hans-Jørgen Skovgaard Jensen.

Lektor: Cand.med.vet. Henning P. Olesen.

Dyreteknikerpersonale: Klaus Bang, Ulla Dansberg, Jørgen B. Hansen (udstationeret Juliane Mariesvej), Lene Hansen, Kirsten Hansen, Preben Hansen (indtil 31/10), Charlotte B. Juul (KTH, laboratoriemester), Bente L. Kristensen, Lennart Kurland, Jørgen A. Olesen, Mona Pedersen, Ena Rasmussen, Gitte Ronald-Andersen, Lene Senft, Tina Skov, Gitte Sørensen, Jens Søndergård (staldmester), Anne-Marie Ørngreen (laboratoriemester), Erik Ørngreen, Kenneth Wørm (udstationeret Nørre Allé).

EFG-elever: Bettina Hermansen (til 14/11), Maria Louise Møller, Gitte Pedersen, Lene S. Winther.

Sekretær: Lisbeth Ilfeldt.

Bestyrelse:

Lektor, mag.scient. B. Lømholt, Arvebiologisk Institut, lektor, cand.med. B. Quistorff, Biokemisk Institut A, Tekn.ingeniør Henning Andersen, Biokemisk Institut B, professor, med.dr. 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*, civilingeniør H. P. Nissen-Petersen, Institut for almen Fysiologi og Biofysik, lektor, dr.med. P. Sejrsen, Medicinsk-fysiologisk Institut B, afdelingsleder, dr.med. Joop Madsen, Medicinsk-fysiologisk Institut C, 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. Bøg-Hansen, Proteinlaboratoriet, professor, cand. stat. N. Keiding, Statistisk Forskningsenhed.

Overassistent Inge Kaas, assistent Vibeke Bagger-Rasmussen, assistent Grethe Pedersen, assistent Jytte Sylvia Jensen, Administrationskontoret. Tegner Nell

Lykke, Tegnestuen. Fotograf M. Charewitz, Fotoafdelingen. AV-tekniker Bjarne Eriksen, AV-afdelingen*. Betjent Oscar Gudman Petersen, Trykkeriet*.

Dyrepasser Lennart Kurland*, dyrepasser Klaus Bang, dyrepasser Tina Skov, dyrepasser Ulla Dansberg, dyrepasser Eva Raahauge Rasmussen og dyrepasser Jørgen Olsen, Dyreafdelingen.

* Medlemmer af forretningsudvalget. ** Formand for forretningsudvalget og bestyrer for Panum Fællesafdeling.

Sekretær for bestyrelsen: Inspektør L. Seifert.

E. Holst

Medicinsk-historisk Museum

Medicinsk-historisk Museum er fakultetets eneste museum. Det er det næststørste i Europa indenfor sit fag. Kun Wellcomes samlinger i Science Museum i London er større. Museet har en særstilling i Danmarks kulturliv, da det for nuværende med sit professorat repræsenterer det eneste i videnskabshistorie i landet.

Museets samlinger er først og fremmest studiesamlinger. En mindre del af samlingerne vises i den offentlige udstilling, som i løbet af beretningsåret har haft faste åbningsdage med omvisning: Tirsdag, torsdag og søndag kl. 11 og 12.30 (dansk) og kl. 14 (engelsk). Omvisning på øvrige tidspunkter har også i det forløbne år kunnet aftales. I løbet af 1991 har 11.256 personer besøgt den offentlige udstilling. En folder med fotografier og tilhørende tekst fra museet samt en reklamebrochure er udarbejdet. Økonomisk støtte dertil takkes der hermed varmt for. Museets venneforening har hjulpet museet på flere måder i det forløbne år. Bl.a. er venneforeningen ansvarlig for udgivelsen af 'Set og Sket i Medicinsk-historisk Museum'.

Røntgensamlingens Venner er ligeledes en god støtte til museet.

Indsamlingsvirksomhed:

Mange gaver er indkommet og museet er taknemlig for dem alle. Tilbudet om at overtage den Saxtorphske Samling fra Fødselsstiftelsen og Gynækologisk afdeling på Rigshospitalet står åbent, men mangel på økonomi er stadig en hindring. Fondsstøtte til dette formål har endnu ikke kunnet fremskaffes.

Museet har planlagt en større indsamling af genstande fra de seneste 40-50 år, men mangel på økonomiske midler og udeblevet fondsstøtte har bevirket, at kun enkelte dele deraf har kunnet gennemføres. Museet har i løbet af året fået adgang til nye magasinlokaler

på Tøjhusmuseet og har hertil transporteret genstande.

Museet har fra Det lægevidenskabelige Fakultet i beretningsåret modtaget økonomisk bevilling til indkøb af tjenestevogn, som vi herved takker hjerteligt for.

Registreringsarbejdet:

EDB-registreringen er oppe på ca. 10.000 genstande takket være den fondsstøtte som har været tildelt til denne opgave.

Udstillingsvirksomhed:

Museet har kraftigt forbedret den offentlige udstilling i forbindelse med den internationale kongres i juni måned. Derudover er en særudstilling med apoteksgenstande vist.

I fællesskab med Tøjhusmuseet er arrangeret en særudstilling 'Den sårede' i perioden fra den 11. oktober til den 28. februar 1992. Udstillingen er i løbet af 1991 besøgt af ca. 7.000 personer.

Forskningsvirksomhed:

Medicinsk-historisk Museum var vært for en international kongres i tidsrummet 13.-15. juni. I forbindelse hermed blev dannet 'European Association for the History of Medicine and Health' med henblik på at støtte yngre forskere og skabe internationale kontakter. Planerne blev fulgt op på et møde i Stockholm 4.-6. september og i Strasbourg 27. september. Museets bestyrer blev valgt som vice-president.

Den 16.-18. oktober afholdtes et Abildgaard-symposium sammen med Den kongelige Veterinær- og Landbohøjskole. Den informelle forskergruppe på ca. 10-15 personer har haft seminar 5 gange i løbet af året, og har besluttet at skabe et 'Center for tværvenskabelig medicinhistorisk Forskning'. To scholarstipendiater har afsluttet deres arbejder og en har fortsat på nyt stipendium. To frivillige og ubetalte videnskabelige medarbejdere er registreret på museet. En konsulent har disputeret for dr.pharm. graden. Museets lektor har indleveret sin Ph.D.-opgave for bedømmelse.

Undervisning:

I løbet af foråret indbød museet studenterne til to ugekurser: 1) Gårsdagens folkemedicin – dagens alternative medicin, og 2) Fra pest til AIDS. Samfundets sygdomme før og nu. I løbet af efteråret blev ligeledes to ugekurser tilbudt og de deltagende studenter oplevede denne frivillige undervisning meget stimulerende, var der bred enighed om.

Forskning:

Bengt I. Lindskog: Revision af Medicinsk Ordbog A-Z. Revision af Medicinsk Terminologi/Lexicon. Omarbejdelse og udgivelse af egne tidligere (1979 resp.

1981) udgivne arbejder. Dansk medicinhistorie på 1900-tallet: Vejleder for 2 stk. scholarship.

Grundlaget for behandling af ældres sygdomme: En medicinsk- og samfundshistorisk analyse af forudsætningen for sundhedsvæsenets indsats over for ældre (Projektleder: Læge Henning Kirk (Dansk gerontologiske Institut).

Health at the conscription. En sammenligning mellem dansk og svensk sundhed hos yngre mænd ved militær session resp. indskrivning.

Lærebog i medicinens historie. Sammen med professor Øivind Larsen, Oslo.

Anna-Elisabeth Brade: Kloge folk, lærde folk og familierne. Indsamling af lægeplanter og familien som behandlergruppe ca. 1860-ca.1920. En kilde- og indholdsanalyse af arkivmateriale om brugen af lægeurter i familiens sygdomsbehandling (indleveret den 28. september 1991 til bedømmelse med henblik på erhvervelse af Ph.-D.-graden). Alternativ medicin eller Holistisk Integreret Terapi i Danmark i det 20. årh. En analyse af love, idédiskussioner og behandlingsformer samt disses historiske forudsætninger.

Redaktionsvirksomhed:

Bengt I. Lindskog: Dansk medicinsk-historisk Årbog. Set og Sket på Medicinsk-historisk Museum.

Anna-Elisabeth Brade: Set og Sket på Medicinsk-historisk Museum.

Kollegiale organer:

Bengt I. Lindskog: Gennemførelse af international kongres den 13.-15. juni. Vice-president i International Society for the History of Medicine. Vice-president i European Association of the History of Medicine and Health (EAHMH). Medlem af Svenska Läkaresällskapets språkvårdskommitté. Medlem af 'Nätverket Tema H for den forebyggende medicinens historie', Linköpings Universitet. 3 bedømmelser af doktorafhandling (Signild Vallgård, Poul Reinhardt Kruse, Johannes Brix). Forskergruppen ved Medicinsk-historisk Museum. Bedømmelsesudvalg i medicinens historie ved Lunds Universitet.

Anna-Elisabeth Brade: Netværk for humanistisk sundhedsforskning. Forskergruppen ved Medicinsk-historisk Museum. Ph.D.-gruppen ved Institut for Folkloristik.

Rejser:

Bengt I. Lindskog: Düsseldorf 28. februar, Uppsala 4.-6. juni (Nordisk medicinhistorisk Kongres), Lidingö 4.-6. september, Strasbourg 27. september, Stockholm 27.-29. november (Läkarsällskapets Riksstämman), Göttingen 7.-8. december (Scientific Board for EAHMH).

Gæsteforelæsninger:

Bengt I. Lindskog: Sverige: 23/1, 17/4, 24/4, 4/9, 11/9, 21/10, 30/10. Danmark: 24/1, 23/5, 13/6, 16/10, 18/10, 31/10, 22/11, 6/12

Stab:

VIP: Antal årsværk: 3.

Professor, bestyrer: Bengt I. Lindskog.

Lektor: Anna-Elisabeth Brade.

Fondslønnet: Bodil Haarmark.

Frivillige ulønnede medarbejdere: Niels W. Bruun, Troels Kardel.

TAP: Antal årsværk:

Kurt Albrechtsen, Harry Andersen, Inger Christensen, Rikke Claësson, Annie Iversen, Bent Jensen, Sonja Knudsen, Lasse Prying, Britt Winkel.

Fondslønnet: Folke Jørgensen.

Konsulenter: 10

Pia Bennike, Jørgen Koch, Poul Reinhardt Kruse, Per Lous, Leif Marvitz, Harald Moe, Mogens Norn, Mogens Palle, Svend Aage Simonsen, Johan Thomsen.

Publikationer:

Brade, Anna-Elisabeth: Sundhed og Sygdom, I: Rom – en antik storby. (Hanne Sigismund Nielsen og Hans Erik Mathiesen (red). Tidsskriftet Sfinx, s. 143-153, 1991.

–: Medicinsk-historisk Museum. Dets samlinger og deres opstillinger. Set og Sket i Medicinsk-historisk Museum 1. årg., 1990/1991, s. 26-34, 1991.

Lindskog, Bengt I.: En Krønike. (Genoptryk af "Tode's Sundhedstidende 1778"). Set og Sket i Medicinsk-historisk Museum 1. årg., 1990/1991, s. 6-9, 1991.

–, Andersen, John: En Svampeskade i Medicinsk-historisk Museum 1987/1989. Set og Sket i Medicinsk-historisk Museum 1. årg., 1990/1991, s. 10-18, 1991.

Bengt I. Lindskog

De kliniske sektioner

Undervisning af lægestuderende og forskning i klinisk lægevidenskab foregår på en række hospitaler i København og hovedstadsområdet. Hospitalerne er delt i 3 sektioner: Sektion III: Rigshospitalet. Sektion IV: Bispebjerg og Hvidovre hospitaler, samt Sektion V: Gentofte, Glostrup, Herlev og Nordvang hospitaler.

Med hensyn til publikationer henvises generelt til de enkelte sektioners egne publikationslister.

Klinisk Sektion III

Rigshospitalet

1. Afdeling O

Afdeling O's forskning omfatter klinisk psykiatri og klinisk psykologi, sexologi og dyrekksperimentelle neuropsykiatriske studier.

Neuropsykiatri:

Psykiatriske aspekter ved epilepsi omfatter klinisk, elektrofysiologisk og CBF-mæssig vurdering af patienter, som indgår i epilepsikirurgiundersøgelserne og sker i et samarbejde med neuromedicinsk afdeling, Rigshospitalet og Hvidovre Hospital. Yderligere foretages personlighedsvurdering og elektrofysiologisk undersøgelse (kvantitativ topografisk EEG, brain mapping) af patienter med temporallapsepilepsi. Undersøgelserne udføres ved klinisk assistent Anne Stub Naylor, reservelæge Lars Kessing og prof. Tom G. Bolwig.

Demens og kvantitativ EEG

Ved hjælp af kvantitative målinger af EEG-mønster hos patienter med symptomer på Alzheimers sygdom udvikles databeskrivelse med henblik på tidlig diagnostik af organisk demens kontra pseudodemens. Undersøgelserne udføres ved 1. reservelæge Gordon Wildschjødzt, reservelæge Shashi Jha og prof. Tom G. Bolwig.

Elektrostimulation og neurosekretion

Med henblik på at belyse sekretionsmønsteret før, under og efter NCE-behandling af oxytocin og beta-endorfiner arbejdes med at søge en biologisk markørprofil med henblik på udvikling af depressivt recidiv i efterforløbet af behandling af patienter med endogen depression. Undersøgelserne udføres i samarbejde

med Fysiologisk Institut C på Panum Institutttet. Fra afdelingen deltager reservelæge Birgitte Bjerg Bendsen og prof. Tom G. Bolwig.

Depressionsstudier:

De depressive tilstandes udforskning sker som led i multicenterstudier, hvor afdelingen fungerer som en del af Danish University Antidepressant Group (DU-AC). Afdelingen er repræsenteret i styregruppen.

Antidepressiva og Evoked response

Sammenhæng mellem dosering, plasmakoncentration og forekomsten af abnorm somato-sensorisk evoked potential hos patienter med depression, som får institueret antidepressiv terapi, udføres i et samarbejde med Columbia University, New York. Fra afdeling O deltager reservelæge Shashi Jha og prof. Tom G. Bolwig.

Spiseforstyrrelser:

Psykodynamiske og farmakologiske undersøgelser

Patienter indlagt for anorexia nervosa eller bulimi vurderes med henblik på at vurdere interaktionsfænomener på psykodynamisk grundlag og vægtning af antidepressiv/neuroleptisk og psykodynamisk intervention foretages. Undersøgelserne udføres i samarbejde med Hvidovre Hospital. De forestås af overlæge Marianne Hertz, klinisk psykolog Marie-Ange Wagtmann, chefspsykolog, prof. Alice Theilgaard samt afdelingssygeplejerskerne Bente Pålum og Britta Jørgensen.

Klinisk psykologi:

Rorschachtestning efter Exnermetoden

Der foretages systematisk undersøgelse med henblik på at revidere Rorschachtesten ved hjælp af »The Comprehensive System«, udarbejdet af John E. Exner. Undersøgelsen forestås af klinisk psykolog Jan Ivanou.

Psykologisk evaluering af par

Bearbejdning af data fra projekt omfattende psykologisk testning og kvalitativ analyse af interviewdata fra undersøgelse af par, hvor manden tilbydes implantation på baggrund af organisk betinget impotens. Undersøgelserne forestås af klinisk psykolog Jan Ivanou.

Gruppeterapeutisk behandling af bulimi

To 2-årige gruppeterapeutiske forløb med patienter med svær bulimi. Psykologisk undersøgelse og klinisk interview er foretaget før og efter behandlingen. Gruppernes sammensætning, behandlingsmetoder, typiske temaer, gruppeforløb og -proces er beskrevet. Supervision af prof. Alice Theilgaard og undersøgelsen sker

i samarbejde med chefpsykologerne Susanne Lunn, Hvidovre Hospital og Gerda Winther, Psykiatrisk Hospital, Glostrup.

Psykologisk og somatisk intervention ved lænderygbesvær

Der udføres systematiske undersøgelser med henblik på en række kognitive og personlighedsmæssige funktioner samt effekten på disse af somatisk intervention ved læge Ane Friis Bendix, med.afd. TTA, Rigshospitalet og prof., chefpsykolog Alice Theilgaard.

Burning mouth syndrome

Dette studie omfatter en klinisk-psykologisk undersøgelse af 20 patienter med kroniske orale dysæstesier; fra afdelingen deltager prof., chefpsykolog Alice Theilgaard som supervisor for tandlæge, licentiatstuderende Birtna Jerlang.

Pårørendegruppeprojekt

Der gennemføres en undersøgelse af effekten af støttende gruppesamtaler samt undervisning af pårørende til skizofrene patienter. Undersøgelsen forestås af klinisk psykolog Jesper Nyrop.

Sexologisk forskning

Sexologisk kliniks forskningsområder er især følgende: Seksuel kriminalitet og virkning af bistand til både ofre og krænkere. Transseksualitet, specielt psykologiske tests prognostiske værdi med henblik på kønsskifteindgreb og forløb, samt seksuelle dysfunktioner, disses hyppighed og resultaterne af behandling. Undersøgelserne superviseres af overlæge Preben Hertoft.

Dyreeksperimentelle studier

En række omfattende undersøgelser af neuroleptikas virkning er udført i form af kvantitative målinger af orale og andre dyskinesier. Projektet forestås af klinisk assistent Birte Glenthøj i samarbejde med overlæge Ralf Hemmingsen, Bispebjerg Hospital og professor Tom G. Bolwig.

Kindlingstudier

Basalundersøgelser af kindlingfænomenet i form af elektrofysiologiske målinger, studier af hjernespecifikke proteiner og c-fas foretaget sideløbende med kvantitativ måling af motoriske adfærdskomponenter. Undersøgelserne forestås af Lundbeckstipendiat læge Jørn Kragh, Lundbeckstipendiat, stud.med. David Woldbye, adfærdspsykolog Jesper Mogensen og lektor, mag.scient. Ole Steen Jørgensen, Neuropsykiatrisk Institut.

Elektrostimulation og kindling

Sammenhæng mellem generaliserede kramper, udløst ved elektrostimulation og opbygning af krampeberedskab ved amygdalakingling undersøges i en model,

hvor der dels er målt en række adfærdsparametre og neurokemiske data (membranspecifikke proteiner) i forbindelse med kramper, dels bestemt hvorledes indgift af lidokain, som i sig selv kan føre til farmakologisk kindling, interfererer med repeterede elektrostimulationer. Undersøgelserne forestås af Lundbeckstipendiat læge Jørn Kragh og stud.med. David Woldbye, lektor, mag.scient Ole Steen Jørgensen, samt prof. Tom G. Bolwig.

Tom Bolwig

2. Gastroenterologisk-hepatologisk og almen medicinsk afdeling

Ekspression af funktionsstyrende gener efter leverskade.

Det hepatiske stress response.

Interferons virkning ved C-hepatitis.

Ascitespatogenese.

Glutathionssyntese og afgiftningsprocesser i leveren.

Forskellige proteiners betydning for N-balancen.

Energiomsætningen ved cirrhose.

Hyperalimentation af cirrhosepatienter.

Insulin og glucagons virkning på urinstofsyntesen.

Organiske anioners proteinbinding og leveroptagelse.

Clearance og metabolisme og ICG-fractioner.

Cerebral autoregulation ved hepatisk encefalopati.

Colons produktion af kortkædede fedtsyrer.

Absorptionen af kortkædede fedtsyrer over colons mucosa vurderet i Ussing-kamre.

Metaboliseringen af kortkædede fedtsyrer i isolerede colonocyter hos rotter og patienter med colitis ulcerosa.

Betydningen af colons fiberfermentation for udviklingen af cancer.

Lactuloses indflydelse på colons kvælstofbalance med relation til hepatisk encefalopati.

Colons vikarierende fordøjelsesfunktion hos patienter med korttarmssyndrom.

Forstyrrelser i den lumenale bakterielle biokemi hos patienter med pouchitis og antibioticainduceret diarré.

D- og L-lactatproduktionen i colon hos patienter med gastrointestinale lidelser.

Lactobacillers indflydelse på tarmkanalen.

Niels Tygstrup

3. Anæstesiaafdelingen

I 1991 er der publiceret 48 arbejder fra afdelingen: 23 originalarbejder på engelsk, 6 originalarbejder på dansk, 12 lærebogsafsnit (10 på dansk og 2 på engelsk), 2 danske oversigtsartikler, 4 Osval I opgaver og 1 specialeafhandling.

Anæstesiaafdelingens laboratorium fortsatte i 1991 sit samarbejde med Medicinsk-fysiologisk Institut B og C samt August Krogh Institutet og afdelinger i

USA (Dallas, Boston) om kredsløvsregulation ved hypovolemisk shock og under arbejde. Fra laboratoriet er udgået 3 Osval I opgaver samt et hovedfagsspeciale. Der er til laboratoriet knyttet en klinisk assistent og et introduktionsstipendium er blevet afsluttet.

Afdelingens afsnit for hjerte-thoraxanæstesi har fortsat sine studier af forskellige aspekter af åben hjertekirurgi. Fra afsnittet er udgået en OSVAL I opgave: Perceptionsforstyrrelser efter åben hjertekirurgi (en oversigt og et pilotstudium).

Afdelingens nye kandidatstipendiat (Ph.D. studerende) påbegyndte i 1991 sit arbejde med projektet »DNA analyse af genetiske plasma kolinesterase varianter«, der bl.a. bygger på tilstedeværelsen af Dansk Kolinesterase Kartotek på afdelingen. Der er i årets løb publiceret flere arbejder vedr. arveligt betinget unormal plasma kolinesterase og den kliniske betydning heraf. Som tidligere er flere af disse arbejder publiceret i et samarbejde med bl.a. anæstesiaafdelingerne på Københavns Amts Sygehus i Glostrup og Herlev, og klinisk kemisk afdeling, Bispebjerg Hospital. Flere arbejder vedr. neuromuskulær blokade under anæstesi er et resultat af et samarbejde med Linköping Universitet i Sverige.

Endelig publiceredes arbejder om smertebehandling, malign hyperthermi, reduceret blood flow, lokal anæstesi, ventrikeltømning, infektionssygdomme, søger kromatid forandringer hos hash-rygere m.v.

J. Viby Mogensen

Pædiatri

Den socialpædiatriske forskning er koncentreret på afsnit for prospektiv pædiatri. Der samarbejdes med Psykologisk Institut på KH om fortsat efterundersøgelse af personer født på Rigshospitalet 1959-61 og deres børn. Desuden arbejdes med planlægning af en vurdering af livskvaliteten blandt de 8000 nu voksne, der indgår i projektet. Med Tandlægehøjskolen er samarbejdet fortsat omkring københavnske skolebørns tandstatus, ligesom projektet samarbejder med Rigshospitalets Østerbrounderundersøgelse, specielt vedr. forekomsten af allergi i barnealderen. Forskningen af børn i krise er centreret omkring et projekt vedr. børn, der har været udsat for seksuelle overgreb, hvor der koncentrerer om børns afhængighed i sådanne sager, i forskningen analyseres bl.a. 90 videoafhøringer.

Løvrigt foregår der på Rigshospitalets børneafdeling GGK en intensiv forskning omkring klinikken ved cystisk fibrose bl.a. i samarbejde med mikrobiologer.

Et andet forskningsområde er reumatriske sygdomme i barnealderen, ligesom der forskes omkring medfødte hjertesygdomme, allergi i barnealderen og børnekirurgiske emner.

Den neuropædiatriske forskning er koncentreret omkring cerebral flow og SPECT samt afgrænsning af neuromuskulære sygdomme. Epilepsibehandlingen

vedrører nyere antiepileptika, neurokirurgisk behandling samt vurdering af hyppigheden af epilepsityperne hos børn under 15 år er andre emner. Specielt arbejdes med behandling af Lennox-Gastauts intractable epilepsi.

Cerebral parese vurderes gennem indlæringsproblemer, EL-stimulation samt stress i graviditeten som årsag til CNS-skader.

Afdeling GGK's hæmatologisk/onkologiske afsnit er engageret i intensivt nordisk samarbejde om registrering, behandling og forskning af nordiske børn med maligne og hæmatologiske sygdomme. Herudover deltager man i kontrollerede behandlingsforsøg i internationalt regi og i et samarbejde med det danske cancerregister om en række epidemiologiske projekter vedr. børn med kræft, herunder om forekomsten af sekundær malign sygdom. Flere undersøgelser er igang med henblik på at vurdere senfølger af behandlingen, herunder patienter, som har fået foretaget knoglemarvstransplantation.

Blandt afsnittets større forskningsområder skal iøvrigt nævnes vedligeholdelsesbehandlingens betydning for recidivrisiko ved akut lymfoblastær leukomi, kroniske smerter hos børn, ernæringsens betydning for malignt syge børn samt undersøgelser vedr. vækstfaktorer bl.a. i forbindelse med autolog knoglemarvstransplantation. Endvidere projekter om non-maligne sygdomme bl.a. vedrørende trombocytopeni og histiocytose.

Til de hæmatologiske afsnit er knyttet det øst-danske hæmofilicenter, hvor forskningen centrerer om AIDS og hæmofili samt om prænatal diagnostik og om den særlige behandling af patienter med inhibitor imod faktor VIII.

Afsnit for klinisk genetik fortsætter arbejdet med screeningen for den hyppigste mutation delta-508, der fører til cystisk fibrose blandt gravide. Der er screenet godt 5.000 gravide og fundet 134 anlægsbærere. Blandt barnefædrene er der fundet 2 anlægsbærere; i den ene risikograviditet var fosteret heterozygot for cystisk fibrose; i det andet havde det CF, hvorfor der blev foretaget abort. En spørgeskemaundersøgelse om de psykosociale aspekter af screeningen er i gang.

Med henblik på diagnostik af sygdomme forårsaget af mitokondriel defekt er den relevante DNA teknologi ved at blive etableret. Mutationsdiagnostik m.h.p. sikrer diagnostik af en række arvelige sygdomme er etableret.

Terapeutiske forsøg overfor en række arvelige, metaboliske sygdomme er i gang, for tiden specielt vedrørende glycerolkinasedefekt, metylenetetrahydrofolatreduktasedefekt og 4-hydroxysmørsyreuri. Med henblik på diagnostik af betaoxidationsdefekt er der udarbejdet en teknik, som ved hjælp af mystinsyreoxidation i dyrkede fibroblaster tillader at diagnostisere næsten alle de omtalte defekter.

Indsamlingen af data vedrørende gravide kvinders

alkoholforbrug og incidensen af føtalt alkoholsyndrom er afsluttet og materialet i bearbejdning.

Bengt Zachau-Christiansen

4. Epidemifdeling M

1. Kliniske projekter

Behandling af HIV-infektionen og AIDS-associerede sygdomme.

Patofysiologiske forandringer ved sepsis.

Neuromuskulær respirationsinsufficiens, herunder søvnapnø.

2. Laboratoriebaserede projekter

Afdelingens laboratorier har, oftest i samarbejde med en række andre universitetsinstitutter og hospitalsafdelinger, varetaget en række projekter om infektionsrelaterede emner:

Cytokiner og cytokin inhibitorer.

Cellulær immunfunktion, specielt NK-celle funktion.

Immunologiske reaktioner ved parasitære sygdomme, specielt malaria og leishmaniasis.

Epidemiologiske og dyreksperimentelle undersøgelser vedrørende staph. aureus infektion.

5. Øjenafdeling E

Et disputatsarbejde ved en afdelingens tidligere kliniske assistenter omhandlende blod-nethinde barrierens permeabilitet hos normale og hos sukkersyge, er blevet antaget til forsvar for den medicinske doktorgrad (Sukkersyge er hyppigste årsag til svagsynethed i arbejdsdygtig alder). Arbejdet er baseret på kvantitative fotometriske målinger af sporstoffet fluorescein i glaslegemet efter forudgående indsprøjtning i armvæne, idet den samtidige plasmakonzentration også analyseres. Arbejdet viser bl.a., at blod-retina barrieren generelt set holdes intakt de første 10-15 år med diabetes, og at der er korrelation mellem øget permeabilitet og graden af retinopathi. Det vises også, at glaslegemets gelstruktur bedømt fotometrisk synes uændret ved udvikling af proliferativ retinopathi.

Et arbejde om trykket i de overfladiske vener på øjets senehinde omhandlende målemetode og klinisk signifikans er under bedømmelse til antagelse til forsvar for den medicinske doktorgrad. Arbejdet er udført af tidligere R1. Afdelingen har bistået med del af patientmateriale og universitetsrelateret vejledning.

Et 3. arbejde på disputatsniveau ved nyligt afgået klinisk assistent omhandler aldersbetinget maculadegeneration (AM) med særligt henblik på klinik og epidemiologi. Et oversigtsarbejde over en artikelrække, der i år er blevet afsluttet med et arbejde om AM og evt. risikofaktorer, er for tiden under udarbejdelse med henblik på indlevering til forsvar for den medicinske doktorgrad (AM er så langt den hyppigste årsag til tab af læsesyn hos ældre og gamle).

Et omfattende projekt vedrørende primær Sjögren's syndrom er igang på 2. år ved nyansat klinisk assistent. Primær Sjögren's syndrom er en ofte miskendt sygdomsgruppe, omfattende patienter med svigtende kirtelfunktion, specielt ledende til øjen- og mundtørhed. Tilstanden kan ubehandlet i det lange løb føre til invaliditet. Det er arbejdets formål at vurdere forskellige metoder til undersøgelse af tåre- og spytkirtelen hos normale samt hos en patientgruppe med primær Sjögren's syndrom og med sekundær Sjögren's syndrom (nedsat kirtelfunktion som følgetilstand til anden inflammatorisk gigtsygdom). Det er planen herefter at udføre en regelret epidemiologisk undersøgelse over forekomsten af Sjögren's syndrom. Dette arbejde sker til dels som led i et EF-samarbejde, samt i samarbejde med Medicinsk afdeling TTA (Rigshospitalet), Tandklinikken (Rigshospitalet), Klinisk nuclear medicinsk afdeling (Rigshospitalet) samt Øjenpatologisk Institut (Københavns Universitet). Den epidemiologiske undersøgelse er planlagt baseret på Østerbro-projektets person- og datamateriale.

Afdelingen skal iøvrigt henvise til Rigshospitalets publikationsnøgle.

6. Neurologisk afdeling 2082

De væsentligste forskningsområder har været hjernens regionale gennemblødning, cerebrovaskulære sygdomme, neuroonkologi, blod-hjerne barrieren, intrakraniell hypertension, dissemineret sklerose, hovedpinesygdomme, myasthenia gravis og amyotrofisk lateral sklerose.

1. Forskningen om hjernens regionale gennemblødning har omfattet: Demenstilstande og degenerative hjernesygdomme, herunder hovedtraumer, Alzheimer's sygdom, multiinfarkt syndrom, normaltrykshydrocephalus, benign intrakraniell hypertension og Huntington's chorea. Andre forskningsaktiviteter vedr. hjernens gennemblødning har bl.a. været fortsat udforskning af convertning enzym-hæmmere og andre farmakas indvirkning på hjernens regionale gennemblødning og dennes autoregulation, samt virkningen af calcium-blokkere ved akut apopleksi. Desuden metodologiske studier ved anvendelsen af en ny tracer technetium-ECD. Undersøgelse af patienter med svær behandelig epilepsi mhp. neurokirurgisk indgreb. rCBF ved ALS er fundet nedsat hos 1/3 af patienterne.

2. De epidemiologiske undersøgelser vedr. incidens og risikofaktorer for apoplexia cerebri er fortsat i samarbejde med Østerbrounderøgelsen. En undersøgelse af calcium-blokkere effekt ved akut apopleksi er netop afsluttet. Afdelingen leder en multicenterundersøgelse om behandling af akut apopleksi med trombolysese med rt-PA. Afdelingen deltager fortsat i en multicenterundersøgelse om værdien af carotis kirurgi hos

patienter med cerebrovaskulære sygdomme og carotis stenose og er tilsluttet en europæisk undersøgelse af antikoagulation og acetylsalicylsyre som sekundær profylakse hos patienter med apopleksi og atrieflimren. Der er etableret et neurovaskulært laboratorium, hvor der arbejdes med dyremodel af emboliske cerebrale infarkter, som behandles med trombolyse og iskæmi-protectorer.

3. Den neuroonkologiske forskning har omfattet epidemiologisk undersøgelse af metastatisk rygmars-kompression og en retrospektiv undersøgelse af resultaterne af strålebehandling og neurokirurgisk indgreb. Der er gennemført en stor prospektiv undersøgelse af patienter med spinale metastaser fra solide tumorer omhandlende symptomatologi, diagnostik med myelografi og MR-skanning, resultaterne af strålebehandling, prognose og patoanatomiske forandringer af medulla. Endvidere projekter vedr. kemoterapeutisk behandling af hjernemetastaser fra småcellede lunge-tumorer og undersøgelse af neurologiske bivirkninger ved kemoterapi. Desuden en undersøgelse af smertemønstret hos cancer-patienter.

4. Forskningen om blod-hjerne barriere har etableret en ny metode til klinisk måling af blod-hjerne barrierens permeabilitet ved hjælp af intravenøs injektion af radioaktivt mærkede isotoper.

5. Undersøgelse af årsager til benign intrakraniell hypertension med MR-karakteristik af hjernens vandindhold samt CSF-volumen og -flow.

6. Dissemineret sklerose: Undersøgelse af immunosuppression og plasmaferese virkning på plak-dannelsen. Undersøgelser ved brug af magnetisk resonans-skanning er fortsat. En nyudviklet diagnostisk metode i form af magnetisk evokerede motoriske potentialer taget i anvendelse til diagnostik og prognostisk vurdering af demyeliniserende sygdomme, amyotrofisk lateral sklerose og neuropati.

7. Epidemiologiske og behandlingsmæssige undersøgelser af Horton's hovedpine er fortsat, og afdelingen har deltaget i flere kontrollerede undersøgelser af nye medikamenter til akut og profylaktisk behandling af migræne.

8. Undersøgelser vedr. de immunologiske forhold ved myasthenia gravis er videreført, ligesom der er gennemført en stor undersøgelse af epidemiologien og langtidsprognosen for denne sygdom.

9. Der påbegyndes en klinisk kontrolleret undersøgelse af virkningen af immunoglobulin-behandling ved kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati.

10. Hos patienter med amyotrofisk lateral sklerose er der påbegyndt behandlingsforsøg med NMDA-antagonisten dextromethorphan. Derudover er der foretaget undersøgelser af neurotransmittere i cerebrospinalvæsken, og det er påvist, at plasma fra ALS-patienter inducerer hæmolyse af røde blodlegemer i højere grad end normal plasma.

11. Et søvnlaboratorium til undersøgelse af søvnapnø er etableret, og et behandlingsforsøg er påbegyndt i samarbejde med anæstesi-afdelingen, epidemioafdelingen og øreafdelingen.

12. En væsentlig ny forskningsaktivitet omkring anvendelsen af positron emissions tomografi (PET) i neurologien har været taget i brug fra 1990. Det aktuelle hovedprojekt med PET-teknikken tilsigter at belyse forhold vedrørende glukosetransport og metabolisme under indvirken af insulin og ved diabetes mellitus. Desuden er undersøgelser af glukosemetabolismen ved demens påbegyndt, samt undersøgelser af aminosyretransporten ved fenylyketonuri.

13. Neuropsykologisk er der sket en fortsat udvikling og standardisering af diagnostiske (psykologiske) tests. Intellektuelle dysfunktioner hos patienter med Alzheimer's sygdom, Huntington's chorea og amnesi (ved forskellige neurologiske sygdomme) er blevet yderligere beskrevet, og de psykologiske funktionsrelation til ændringer i hjernens regionale gennemblødning og strukturelle forhold (CT) er under udarbejdelse.

Per Soelberg Sørensen

7. 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 prøvetagning i den tidlige graviditet og screenig for misdannelser. Der foretages screeningsevaluering og cost-benefit analyse, og videreudvikling af det af afdelingen udviklede semi-automatiske kromosomanalyseudstyr pågår. Afdelingen deltager i EF støttet udviklingsarbejde vedrørende automatisering af billedbehandling. Der foretages cancercytogenetiske undersøgelser i forbindelse med den onkologiske forskning, der foregår i afdelingen.

Desuden arbejdes der med ovariecancers ætiologi, specielt GnRH-receptorernes betydning, og betydningen af screening for ovariecancer. Afdelingen er involveret i en række undersøgelser af nye metoder til screening for præcancerer i cervix uteri. En evaluering af en ændret behandling af præcancerer i vulva 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.

Hormonal kontraceptions indvirkning på koagulationsforholdene samt på kulhydrat og fedtmetabolismen hos diabetiske kvinder undersøges og de samme forhold undersøges hos diabetiske og ikke diabetiske kvinder i klimakteriet, dels uden og dels med hormonal substitutionsbehandling.

Hos kvinder, der tidligere har haft svangerskabs-sukkersyge undersøges kulhydrat-metabolismen suppleret med insulinreceptorundersøgelser samt insulinfølsomhedsundersøgelser med clampteknik. 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 foregår også forskningsarbejde indenfor antikonceptionsområdet og incontinensområdet samt vedrørende kontrol af graviditet og af syre-base parametre under fødslen.

8. Afdelingen for dermatologi og venerologi

Dermatomykoser: In vitro undersøgelse af dermatofyters keratinolytiske aktivitet og keratinasers betydning for det immunologiske respons.

Kliniske gennemprøvninger af nye antibiotika.

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 glykosaminoglykaner samt prokollagen produkter. Forskellige behandlingsmidler afprøves in vitro.

Lymfomer: Immunologiske, funktionelle undersøgelser af immunologisk kompetente celler samt antigen-præsenterende 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 cancer-accelererende effekt og stoffers beskyttende virkning undersøges.

DNA strand breaks efter UV med forskellig bølglængde og den efterfølgende repair undersøges på cellekulturer. 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 glykosaminoglykaner 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.

9. 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 Mb. Menière, 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, især såkaldte otoakustiske emissioner og distorsionsprodukter. Metoderne anvendes også ved tidlig diagnostik af cerebellopontine tumorer samt affektioner i hjernestammen. Ved Otopatologisk Laboratorium fortsættes undersøgelser over allergisk og vasomotorisk rhinitis, specielt med akustisk rhinometri samt undersøgelser over forkølelse, i samarbejde med et rhinovirus-center i Charlottesvillie i USA. Også ciliefunktionen samt luftvejenes biokemi, specielt slimhindens fysisk/kemiske egenskaber undersøges. Antistofbestemmelse ved Wegeners granulomatose undersøges sammen med Seruminstittet. 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 remodelleringsaktivitet. Ligeledes arbejdes med undersøgelser over bakteriefloraen i nasopharynx hos børn med otitis media. Et nyt forskningsområde er electron mikroskopi af ductus og saccus endolymphaticus i forsøg på at belyse membran transport problemer ved MB. Menière. Dette sker i samarbejde med Anatomisk Institut B.

P. Bretlau

10. Afdeling for Vækst og Reproduktion

1. Testiscancer. Carcinoma in situ (CIS) er forstadium til både seminom og non-seminom. CIS kan diagnosticeres ved hjælp af en vævsprøve, hvorefter udvikling af testiscancer kan forebygges. Hos patienter med testiscancer og CIS i den kontralaterale testikel kan man v.h.a. lokaliseret strålebehandling fjerne CIS-cellerne. Patienten undgår derved kastration og kønshormonmangel. Vore tidligere undersøgelser tyder på, at CIS-cellerne dannes fra embryonale gonocyter. Flere kliniske og epidemiologiske 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, og (4) den optimale stråledosis til behandling af CIS i den kontralaterale testikel.

2. Udskillelse af væksthormon (GH) i urin. Det undersøges, om måling af udskillelse af GH i urin kan bidrage til diagnosticering af sygelige tilstande hos børn og voksne med formindsket eller forøget dannelse af væksthormon. Afdelingen har etableret en målemetode (polyklont enzym-linked immunsorbent assay/ELISA) til analyse af GH i urin og et normalområde for døgnudskillelsen af GH hos raske børn, unge og voksne. Den biologiske variation i GH udskillelsen er blevet belyst. En gruppe raske børn i forskellige alderstrin følges longitudinelt med gentagne døgnurinprøver til sammenligning af væksthastighed, respektive pubertetsudvikling og GH-udskillelsen. Målemetoden videreudvikles i øjeblikket med et monoklonalt antistof.

3. Non-konventionel væksthormonbehandling. I 1990 påbegyndtes en nordisk undersøgelse af væksthormons virkning hos børn med dværgvækst p.g.a. skeletdysplasi. Der er indtil nu indgået ca. 20 børn i undersøgelsen, og foreløbige resultater tyder på øget væksthastighed efter start af væksthormonbehandling. Der er ikke på nuværende tidspunkt registreret bivirkninger. I 1991 påbegyndtes lignende studier af svært væksthæmmede børn med Silver-Russells syndrom og nyreinsufficiens, og i 1992 forventes yderligere undersøgelser af væksthormonbehandlings virkning på væksten og kropssammensætningen hos børn med Prader-Willi's syndrom.

4. Effekt af cancerbehandling på vækst og reproduktion. Cancerbehandling – både cytostatika og radioterapi – har udaltede 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, gona-

defunktion 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. Undersøgelsen foregår i samarbejde med Medicinsk afdeling M, Århus Kommunehospital.

6. Abnorm tidlig pubertetsudvikling. Effekten af behandling af pubertas præcox med LHRH-analog undersøges i en gruppe på ca. 40 børn i alderen 1-10 år. Undersøgelsen tager specielt sigte på at belyse behandlingens effekt på højdetilvæksten, sluthøjden, væksthormonproduktionen og pubertetsudviklingen. De foreløbige resultater tyder på, at behandlingen er effektiv, idet pubertetsudviklingen samt vækstaccelerationen bremses.

7. Ernæring og vækst. Afdelingen samarbejder med Forskningsinstitut for human Ernæring (FHE) på Landbohøjskolen om ernæringsmæssige aspekter af væksten hos børn. Projekterne fokuserer specielt på de første leveår. 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 knæhælmåling, der muliggør en nøjagtig måling af lineær væksthastighed over korte perioder.

8. Effekt af væksthormon på termoregulationen. I et studie af voksne patienter med væksthormonmangel fandtes nedsat evne til at svede. Hvorvidt disse patienters nedsatte svedproduktion er baggrunden for beskrevne tilfælde af uforklarlig hypertermi undersøges i samarbejde med Idrætssklinikken, afdeling TTA, Rigshospitalet og Idrætsteoretisk Institut, August Krogh Institutet. Det undersøges, om samme effekt kan observeres hos børn. En gruppe raske børn sammenholdes med børn, som lider af forskellige vækstforstyrrelser og væksthormonmangel.

9. IGF og IGFBP's regulation i relation til vækst og pubertetsudvikling. Afdelingen er i gang med at etablere nye målemetoder til bestemmelse af vækstfaktoren IGF1 og IGFBP3 (bindingsprotein) i serum. I samarbejde med andre forskningsgrupper i Sverige og Tyskland bestemmes yderligere IGF2, IGFBP1 og IGFBP2. Afdelingen har indsamlet et stort normalmateriale på 850 skolebørn, som er undersøgt m.h.t. vækst og pubertetsudviklingstrin. På dette normalmateriale måles ovennævnte vækstfaktorer og bindingsproteiner for at få en bedre forståelse af IGF-IGFBP-interaktionens betydning for den GH-medierede vækst og udvikling.

10. DNA-undersøgelser af patienter med intersex. I samarbejde med Klinisk genetisk Afsnit, Børneafdeling GKG, undersøges de faktorer på Y-kromosomet, som er ansvarlige for den normale kønsdifferentiering.

Niels E. Skakkebak

11. Medicinsk afdeling B

Medicinsk afdeling B er en specialafdeling i intern medicin med grenspeciale og lands- og landsdelsfunktion i hjertesygdomme. Indenfor sit speciale, og i særdeleshed indenfor sit grenspeciale, er afdelingens opgaver flerstrengede med forpligtelser til såvel patientbehandling som undervisning, forskning og udvikling. De vigtigste forskningsaktiviteter falder indenfor iskæmisk hjertesygdom.

Afdelingens universitetsrelaterede forskning videreføres i nært samarbejde med flere teoretiske institutter under Københavns – og Aarhus Universitet, flere afdelinger på Rigshospitalet samt universitetshospitaler i udlandet.

11.1 Eksperimentel kardiologi

Effekten af iskæmi og reperfusion på hjertets mikrocirkulation – gennemblødning, kapillærpermeabilitet og stoftransport – undersøges på det in vivoarbejdende hundehjerte. Frie oxygen radikaler synes at spille en rolle for reperfusionsskade i myokardiet. En undersøgelse med intrakoronar infusion af enzymatisk genererede frie radikaler har vist, at disse forbindelser fremkalder en kapillær de-rekruttering og reducerer arteriolernes maksimale vasodilatation.

Leukocytter synes at have betydning for reperfusionsskaden, muligvis bl.a. via frigørelse af frie radikaler. I igangværende forsøg undersøges den regionale myokardiale mikrocirkulation hos hunde efter intrakoronar injektion af ex vivo aktiverede neutrofile granulocytter, og efter infusion af tumornekrotiserende faktor (TNF).

Afdelingens studier vedrørende ion homeostase og membrantransport under fysiologiske tilstande og ved kardiovaskulære sygdomme fortsættes. I det forløbne år er bl.a. følgende emner undersøgt: Studier af virkningen af digitalisering af myokardiets digoxinreceptorer er udvidet med en undersøgelse af virkningen på skeletmusklernes digoxinreceptorer. Yderligere er ovennævnte studier på væv udtaget postmortelt, suppleret med undersøgelser på vitalt hjertevæv, udtaget ved transplantation.

Der er endvidere arbejdet med udvikling og evaluering af metoder til bestemmelse af myokardiets koncentration af Ca-ATPase.

Undersøgelser af basale forhold ved iskæmi i dyrkede myokardieceller udføres for at kortlægge patofysiologiske mekanismer på cellulært niveau. Cellerne påføres anoxi og reoxygering (iskæmi og reperfusion) af forskellig varighed. Modellen anvendes til studier af frie oxygen radikalers påvirkning af cellernes integre-

ret og funktion, effekt af »scavengers«, som superoxid dismutase og til studier af vasoaktive peptider.

Med baggrund til lipoproteinernes centrale betydning for fremkomst, progression og regression af arteriosklerotisk hjertekarsygdom, undersøges sider af regulation og stofskifte af lav-densitet (LDL) og høj-densitet (HDL) lipoproteiner i blodet. Specielt drejer det sig om indvirkning af kostfaktorer samt farmakologisk og kirurgisk intervention overfor hyperkolesterolemia på plasmakoncentrationer, på LDL- og HDL-receptor aktivitet hos dyrkede og hos frisk-isolerede humane celler samt lipoprotein omsætningsstudier hos intakte individer.

Der arbejdes med at afklare årsagen til nitratolerance og i relation hertil betydningen af EDRF (endotel derived relaxing factor) samt sulphydryldonorer, som f.eks. glutation og cystein. Undersøgelserne udføres in vivo på kronisk kateteriserede rotter, som også kan gøres nitratolerante.

11.2 Klinisk kardiologi

Forskningen har været en videreførelse af de tidligere års aktivitet med afslutning af projekter og igangsættelse af nye.

Afdelingen har initieret og leder en landsdækkende undersøgelse af værdien af revaskularisering efter AMI (DANAMI undersøgelsen). Patienter med »restiskæmi« efter trombolisebehandling randomiseres til invasiv behandling, dels koronararteriografi, balldilatation eller coronar by-pass operation eller konventionel, dvs. overvejende medicinsk behandling. Ialt forventes 1000 patienter fra 20-30 afdelinger over ca. 3 år.

Patienter med angina pectoris indgår i forskellige randomiserede, kliniske undersøgelser med henblik på at belyse den antiiskæmiske effekt af en række lægemidler.

Med henblik på en vurdering af forskellige peptiders betydning ved iskæmisk hjertesygdom udtages blodprøver fra aorta og sinus coronarius i hvile og under pacing af hjertet til bestemmelse af renin-angiotensinsystemets komponenter og endothelin.

Hos patienter med klinisk angina pectoris, men normale koronararterier (Syndroma X) undersøges endvidere ATP-metabolitter med henblik på kortlægning af evt. metabolisk myokardiesygdom.

Afdelingen har udført en række undersøgelser af non-invasive markører for bestemmelse af reperfusionen og infarktstørrelse hos patienter som trombolisebehandles for akut myokardieinfarkt.

Med henblik på at opnå bedre klinisk udnyttelse af nitroglycerinpræparater gennemføres klinisk kontrollerede undersøgelser for at vurdere om udvikling af nitratolerance kan undgås. Der anvendes farmaka, der kan fungere som sulphydryldonorer og yderligere vurderes karrenes reaktivitet i forskellige kargebeter.

Ved intrakoronar bolusinjektion af ^{99m}Tc-DTPA i

forbindelse med koronararteriografi og med aktivtetsregistrering ved hjælp af en enkelt-detektor har man bestemt myokardiegennemblødning og kapillærpermeabilitets-overfladeareal (PS) produkt hos patienter med angiografisk normale koronararterier og patienter med beskedne lokaliserede koronararterieateromer. Afdelingen har i løbet af 80'erne haft et udviklingsarbejde omkring hjertetransplantation i samarbejde med thoraxkirurgisk afdeling RT. Forskningen omkring hjertetransplantation omfatter en bedømmelse af non-invasive metoder til vurdering af akut rejektion (afstødning), herunder enzymdiagnostik og myokardiescintigrافي (med indium - 111 - anti-myosin antistof).

Afdelingen fortsætter sine forskningsaktiviteter vedrørende patienter med cardiomyopati i specielt den dilaterede form, herunder et projekt vedrørende undersøgelse af myokardiets kapillærpermeabilitet ($^{99m}\text{Tc-DTPA}$) og myokardiemetabolisme.

Hos patienter med let og svær hjerteinsufficiens karakteriseres i et større projekt regulationen/funktionen af den perifere blodgennemstrømning i ekstremiteterne.

Den hæmodynamiske betydning af koronararteriestenoser undersøges nærmere i et projekt, hvor man applicerer kendte hydrodynamiske måleprincipper på angiografisk visualiserede koronararterielæsioner.

Afdelingen deltager i et skandinavisk multicenterprojekt, hvis formål er at undersøge, om man kan forhindre restenose efter perkutan, transluminal koronarangioplastik ved hjælp af et nyt medikament (Angiopeptin), som i dyreforsøg effektivt har været i stand til at hæmme celleproliferation efter arterielle endotel-læsioner.

Afdelingen deltager i analyse af værdien af Tc-Isonitritil-perfusions myokardiescintigrافي til diagnosen af iskæmisk hjertesygdom. Specielt undersøges værdien af dipyridamol versus arbejdsbelastning.

Den diagnostiske værdi af ekkokardiografi til påvisning af latent myokardieiskæmi undersøges under cykelergometri ved hjælp af billedcomputer. Resultaterne sammenholdes med koronararteriografi og andre metoder til iskæmipåvisning.

Indflydelsen af ACE-Inhibitorbehandling på ventrikelremodellering under og efter hjerteinfarkt kortlægges ekkokardiografisk i en skandinavisk placebo-kontrolleret multicenterundersøgelse.

I samme undersøgelse foretages en generel vurdering af den prognostiske værdi af den ekkokardiografiske metode til vurdering af systolisk og diastolisk myokardiefunktion efter hjerteinfarkt. Afdelingen fungerer i denne undersøgelse som overordnet skandinavisk analysecenter for udvikling og afprøvning af en ny billedcomputerteknologi til serianalyse af ekkokardiogrammer.

Afdelingens forskningsaktivitet vedrørende hjertearytmi har fokuseret på prediktering af anfald af ma-

lign ventrikulær takykardi ved registrering af sene potentialer. Resultatet har været udvikling af en ny og forbedret metode til registrering af disse potentialer ved minimalisering af falsk positive signaler (støj, artefakt).

Afdelingen har aktivt deltaget i etableringen af det første, danske Positron-Emissions-Tomografi center på Rigshospitalet. Afdelingens forskergrupper vedrørende myokardiets mikrocirkulation påbegynder undersøgelser med den nye teknik af patienter med iskæmisk hjertesygdom.

Sektion IV

Københavns Kommunes Hospital i Hvidovre

1. Kardiologisk afdeling

Afdelingen har i det forløbne år prioriteret følgende forskningsområder:

1. Behandling af patienter med akut myokardieinfarkt. Afdelingen har fortsat samarbejdet med andre hjerteafdelinger om multicenterundersøgelserne LATE, TRACE, DANAMI og EMIP således som det fremgår af beretningen for 1990.

2. Brug af ikke-invasive metoder til fastlæggelse af diagnose og prognose hos patienter med formodet iskæmisk hjertesygdom.

De pågående studier omfatter patienter med hjerteinsufficiens, hypertension, sukkersyge, kvinder, arytmier, således som det fremgår af årsberetning af 1990.

3. 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 forsker afdelingen i hyperlipidæmi, angina pectoris og hjerteinsufficiens.

2. Patologisk afdeling

Forskningsaktiviteten er centreret om følgende hovedområder:

1. Lever

I samarbejde med en række kliniske afdelinger i hovedstadsområdet udnyttes bioptisk materiale forskningsmæssigt specielt vedrørende viral- og toksisk hepatitis med henblik på korrelation mellem ultra-lys-mikroskopiske 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.

1.1 I samarbejde med nationale og internationale kliniske afdelinger forskes inden for fibrogenesen ved alkoholiske og non-alkoholiske leverlidelser. Det bioptiske materiale, der omfatter alle trin i bindevævsudviklingen undersøges ultrastrukturelt ved transmissions- og skanningselektronmikroskopi samt lysmikroskopi. Endvidere arbejdes med histokemiske undersøgelser samt immunperoxidaseundersøgelser med mono- og polyklonale antistoffer for kollagentyper samt fibronectin og laminin.

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.

1.3 Den såkaldte »kapillarization« af sinusidevæggen kan korreleres til de ændrede hæmodynamiske forhold og de ændrede permeabilitetsfund samt den nedsatte leverfunktion, der karakteriserer denne patientgruppe. I samarbejde med kliniske fysiologiske afdeling, Hvidovre Hospital vurderes korrelation mellem levertryk og den bioptiske cirroseform og grad.

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.

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.

3. Hæmatologi

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.

4. Histokemi

I samarbejde med internationale centre og WHO arbejdes med problemerne vedrørende farvereaktioner og de forskellige farvemidlers kemiske strukturer med henblik på udarbejdelse af internationale rekommendationer vedrørende valg af farvestof og dets anvendelse, når der ønskes reproducerbare farvereaktioner.

5. Koronarark

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.

6. Retsmedicin

I samarbejde med Retsmedicinsk Institut arbejdes med kortlægning af organforandringer hos narkomaner og korrelation mellem morfologiske fund og stofmisbrugs type og varighed.

Per Christoffersen

3. Røntgenafdelingen

Den videnskabelige aktivitet ved den røntgendiagnostiske afdeling på Hvidovre Hospital har været præget af færdiggørelsen af en række gennem flere år løbende tværfaglige projekter samt igangsætning af en række aktiviteter omkring galdeblærediagnostik og intervention, resulterende i nogle præliminære rapporter. Samtidig har iværksættelse af nye projekter i 1991 lidt under de hurtigt efter hinanden indtrædende ændringer i hospitalsvæsenet. Det drejer sig om overgangen til den nye studieplan ved Københavns Universitet med stort studentertal, ændringer indenfor specialfordelingen i hospitalsvæsenet indenfor det storkøbenhavnske område og indførelsen af den nye uddannelsesreform og reformen vedrørende faste lægestillinger.

I 1991 er der færdiggjort og publiceret et arbejde vedrørende værdien af magnetisk resonans og CT-scanningsundersøgelse af discusprolaps i ryghvirvelsøjlen, ligesom et af de sidste delarbejder omkring røntgenmanifestationerne vedrørende den cerebrale hyperæmi ved blodpropper er blevet publiceret. Det neuroradiologiske afsnit i røntgenafdelingen har desuden offentliggjort et arbejde om forandringer i centralnervesystemet ved AIDS, samt publiceret et arbejde omkring hjernens reaktioner på kontraststofundersøgelse af rygmarven i halsdelen. Desuden er der publiceret 2 arbejder vedrørende kirurgisk behandling af intraktabel epilepsi under medvirken af den neuroradiologiske service ved afdelingen.

Langtidsprojektet med undersøgelse af hjernen og den forlængede marv hos børn af schizofrene mødre fortsætter, og det første delprojekt vedrørende hjerne-hulrummenes udseende i denne gruppe er under publikation, ligesom endnu et delprojekt er under udar-

bedjelse med henblik på publikation i de kommende år.

Røntgenafdelingens samarbejde med hospitalets medicinske og kirurgiske galdevejsgruppe har resulteret i 4 publikationer. En præliminær rapport angående ekstrakorporal galdestensknusning, ultralydsvejledt og foretaget af afdelingens læger, et arbejde om drænage af galdeblæren percutant og laserstenknusning samt percutan galdeblærestensknusning gennem indført endoskop. Endelig er der udført et arbejde vedrørende knusning og fjernelse af vanskelige sten i de dybe galdeveje foretaget percutant endoskopisk. Det nære samarbejde har i det forgangne år resulteret i starten af et langtidspjekt mellem røntgenafdelingen og den klinisk-fysiologiske afdeling og hospitalets kliniske lever-galdevejsgruppe til belysning af patogenetiske mekanismers betydning hos patienter med galdesten.

Afdelingen har desuden præsteret et par mindre arbejder om CT-scanninger af diaphragmaruptur samt en kasuistik vedrørende intrarenal duplikation.

I røntgenafdelingens ultralydsektion har man færdiggjort og publiceret et arbejde om ultralydvejledte målinger af bækkenbundsmuskulatur ligesom afdelingen har deltaget i udarbejdelse af et supplementum i Det Skandinaviske Urologiske Tidsskrift vedrørende brugen af ultralydundersøgelser indenfor urinvejs sygdomme.

I slutningen af 1991 er røntgenafdelingen gået ind i et samarbejde med ortopædkirurgisk afdeling på Hvidovre Hospital om bevægeapparatlidelsers epidemiologi som et satellitprojekt i forbindelse med Østerbroundersøgelsen.

4. 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 overfladeprotein 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 un-

dersøgelser, 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 eller ddI eller alternerende zidovudin 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.

5. Kirurgisk Gastroenterologisk afdeling 235

Forskningen har koncentreret sig indenfor den kirurgiske patofysiologi og genetiske forhold indenfor colonneoplasi.

Indenfor den patofysiologiske forskning er meget effektive smerteregimer videreudviklet og afprøvet på en række større operationer, og det er herunder klarlagt at den opnåede næsten totale smertefrihed ikke nødvendigvis medfører øget aktivation og afkortet rekonvalescens. En ny model for almindelig postoperativ behandling (»den postoperative rehabiliteringsenhed«) er opstillet og afprøvet på een operationstype, hvorved hospitaliseringstiden kunne nedsættes med ca. 50%. Disse fund afprøves nu i større sammenhæng. Patogenesen til den posttraumatiske immun-suppression, og specielt histamins rolle, er yderligere

blevet belyst. Histamin-2 blokades positive virkning overfor immunsuppressionen er yderligere konfirmeret og klinisk kontrollerede undersøgelser over infektionsincidens og cancerrecidiv igangsat. Den postoperative hypoksæmi er yderligere belyst og resultaterne har vist at specielt den episodiske, men også den konstante hypoksæmi er af væsentlig betydning for postoperativ kardiovaskulær og cerebral dysfunktion, mens relationen til sårkomplikationer endnu undersøges. Det danske Polyposeregister og de relaterede undersøgelser omkring colonneoplasiens genetiske forhold fortsættes, specielt m.h.p. afklaringen af forekomsten af ekstrakolonisk neoplasie ved polyposen, men også en dokumentation af genetiske faktoreres betydning for opståen af kolorektal cancer, herunder lokalisation og identifikation af polypose- og c. coli genet. Endelig har en række undersøgelser påvist at kronisk alkoholmisbrug uden åbenlys organpåvirkning er en meget væsentlig operativ risiko-faktor, idet den generelle postoperative komplikationsfrekvens er øget med ca. 100 % hos sådanne patienter. Terapeutiske tiltag heroverfor er iværksat.

Henrik Kehlet

6. Klinisk kemisk afdeling

A. Informationsteknologisk forskning

KAVAS* projektet er et multinationalt forskningsprojekt indenfor Medicinsk Informatik. 13 centre (hospitaller, universiteter og industrier) i 8 europæiske lande samarbejder omkring projektet.

KAVAS stiler imod udvikling af et »universelt« redskab til konstruktion og evaluering af lokale medicinske beslutningsstøtte/ekspertsystemer, baseret på lokale betingelser og forudsætninger.

EF Kommissionens program for Forskning og Udvikling indenfor »Advanced Informatics in Medicine« (AIM programmet) har delvis finansieret en 18 måneders pilot fase, som blev afsluttet i 1990.

* Akronymet KAVAS står for »Knowledge Acquisition, Visualization and Assessment Study«.

B. Biokemisk forskning

1. Karakterisering af beta-adrenerge receptorer i endothelceller

Dyrkning af endothelceller med henblik på karakterisering af endothelcellernes beta-adrenerge receptorer.

2. Proteinforskning

Isolering og renfremstilling af endometrieproteiner ud fra amnionvæske og udvikling af kvantitative immunologiske metoder til klinisk brug. Nærmere karakterisering af en høj-molekylær inhibitor af calciumoxalat krystalvækst i human urin, og dens betydning for stendannelse i de dræfrende urinveje.

3. Tumorbiologi

Se årsberetning 1991.

C. Metabolisk reguleringsforskning

»Clamp« undersøgelser, der er stimulationsundersøgelser, til vurdering af parathyroidea hormonet (PTH) sekretion og PTH's tilknytning til blodets indhold af ioniseret calcium. Der arbejdes med udvikling af en avanceret kombineret stimulations-suppressions undersøgelse.

Ref. Årsberetning 1991 for klinisk kemisk afdeling, Hvidovre Hospital.

Steen Sørensen

7. 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. Et andet delprojekt omhandler vurdering af den optimale smertebehandling i forbindelse med trykbølgebehandling af nyresten.

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. Prospektiv undersøgelse af effekten af induktiv kemoterapi før strålebehandling ved avanceret blærecancer. Denne undersøgelse er del i en landsdækkende multicenterundersøgelse (DAVECA 8902).

5. 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).

6. Evaluering af BCG-instillationsbehandling ved carcinoma in situ i blæren.

7. Prospektiv undersøgelse af effekten af bækkenbundstræning hos kvinder med urininkontinens, vur-

deret ved urodynamiske undersøgelser og ultralyd-scanning af bækkenbunden. Undersøgelsen foregår i samarbejde med gynækologisk og radiologisk afdeling.

8. Prospektiv undersøgelse af effekten af den urethrale prop til behandling af kvinder med urininkontinens.

9. Prospektiv undersøgelse af vandladningssymptomer hos mænd efter transurethral prostatektomi. Til undersøgelsen benyttes et nyt scoresystem udviklet i samarbejde med de urologiske afdelinger ved KAS Glostrup, KAS Herlev, Ålborg Sygehus Nord og parenchymkirurgisk afdeling, Hillerød Centralsygehus.

10. Prospektiv, randomiseret, placebokontrolleret undersøgelse af effekten af et nyt alfablokerende medikament (Alfluzosin) ved behandling af symptomgivende, ukompliceret prostatahyperplasi.

Undersøgelsen er led i en multicenterundersøgelse med deltagelse af de urologiske afdelinger ved KAS Glostrup, KAS Herlev, Ålborg Sygehus Nord samt parenchymkirurgisk afdeling, Centralsygehuset i Hillerød.

Jens Thorup Andersen

8. Medicinsk gastroenterologisk afdeling

Afdelingen har i 1991 forskningsmæssigt været engageret på følgende områder: Fastlæggelse af værdien af ultralydundersøgelse af lever og galdeveje i differential-diagnostikken af gulsot; kostfibres indflydelse på kolesterol og galdesyre kinetik hos raske overvægtige kvinder; måling af tryk i galdevejene ved hjælp af endoskopisk indført mikrotransducer; klarlæggelse af årsagerne til tilstopning af endoprotoser indlagt i galdevejene; måling af galdeblæretømning ved hjælp af dynamisk cholescintigrafi hos patienter med galdsten; undersøgelser over sammenhængen imellem funktionelle galdevejssmerter og abnorm galdeblæretømning hos patienter med kolesterolsten i galdeblæren; effekt af adjuverende galdesyrebehandling ved ekstrakorporal galdestenskudning (ESWL); undersøgelse af den hepatiske effekt af diætetisk vægttab hos svært overvægtige; opgørelse af incidensen af primær levercancer i Danmark i en 42 års periode; indflydelsen af alkohol og kronisk leversygdom på kønshormoner; hepatiske østrogenreceptorer hos patienter med kroniske leversygdomme; relation imellem alkoholindtagelse og dødelighed af cardiovascular sygdom; prospektiv evaluering af alkoholrelateret sygelighed og dødelighed; prospektiv evaluering af udviklingen af alkoholisk leversygdom; Somatostatin behandling af blødnende øsofagusvaricer; væksthormon og IGF-1 status ved alkoholisk leversygdom; væksthormon behandling af alkoholisk cirrose; antioxidantstatus og risiko for udvikling af alkoholisk leversygdom; tidsafhængigt prognostisk indeks ved primær biliær cirrose; neuralt netværk til prognostisering ved primær biliær cirrose; eu-

ropæisk analyse af prognostiske og terapeutiske faktorer for interferon-behandling af kronisk hepatitis B; epidemiologien af kronisk hepatitis B i Europa; epidemiologi af alkoholisme og alkoholisk leversygdom i Europa; metaanalyser af effekten af glucocorticoid på overlevelsen ved alkoholisk hepatitis og den recidiv-profylaktiske effekt af vismuthsubcitrat ved ulcus duodeni.

9. Reumatologisk afdeling

Klinisk orienteret bindevævsforskning

Hovedvægten har ligget på studier af cirkulerende bindevævsmetabolitter i serum og vævsvæsker som mål for inflammation, fibrogenese, regeneration og vækst.

a) Inflammatorisk reumatiske sygdomme

Hos patienter med reumatoid artrit er der foretaget undersøgelser af kollagenmetabolitter, proteoglykanmetabolitter og hyaluronsyre i serum og ledvæsker med henblik på klarlæggelse af den prædiktive værdi på udviklingen af irreversible ledforandringer og fastlæggelse af følsomheden som aktuel aktivitetsmarkør i relation til de konventionelle aktivitetsmarkører.

b) Osteoporose

Afdelingen har løbende projekter vedrørende den glukokortikoidinducerede osteoporose hos patienter med reumatoid artrit, samt patienter med postmenopausal osteoporose hos kvinder. Formålet er fastlæggelse af den prædiktive værdi af metabolitter af type I kollagen i relation til andre knoglematrix-markører.

c) Sårheling

Undersøgelse af virkningen af lokal applikation af væksthormon på sårhelingshastigheden og vurdering af kollagenmetabolitter i sårvæskten som prædiktiv markør for væksthormoneffekten.

d) Patienter med akut myokardieinfarkt, hjertetransplantation og koronar by-pass operation

Undersøgelse af den prædiktive værdi og aktivitetsværdien af bindevævsmetabolitter i relation til helingsprocesserne i myokardiet.

e) Væksthormonbehandling af vækstretererede børn

Studier af kollagenmetabolitter som prædiktive markører for væksthormonbehandlingens virkning af hormonbehandling.

f) Fortsatte metaboliske studier af den hepatiske omsætning af kollagenmetabolitter.

Kliniske studier hos patienter med inflammatoriske reumatiske sygdomme

Prognosestudier hos patienter med systemisk lupus erythematosus, mixed connective tissue disease og

progressiv systemisk sklerose. Studierne omfatter analyser af dødsårsager, komplikationer og behandlings-effekt samt fastlæggelse af prognostiske markører.

Patienter med degenerative ryglidelser i ryghvirvelsøjlen

Undersøgelse af risikofaktorer hos patienter med kronisk lænderygbesvær. Vurdering af forskellige typer behandlingsregimer med hovedvægten på intensiv muskeltræning.

Publikationer:

Der henvises til publikationen: »Videnskabelige publikationer«, udgivet af Københavns Hospitalsvæsen for 1991.

10. 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 fagområder.

Hovedlinjer og aktuelle projekter er anført nedenfor.

Forskningsområder

1. Hepatologi
2. Gastroenterologi
3. Fysiologisk kinetik
4. Cardiologi
5. Kredsløbsregulation
6. Energistofskifte

Projektliste

Døgnmonitorering af hæmodynamisk variable hos cirrhosepatienter.

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 levercirrhose.

Undersøgelse af hjerte/kredsløbsfunktion hos kroniske alkoholmisbrugere.

Vægttabs indflydelse på thyreoideafunktionen og det sympatiske nervesystem.

Thermogenese hos patienter med cancer (igangværende disputatsarbejde).

Virkning af betablokade på energistofskiftet ved cirrhose.

Lokalanæstetikas eliminationskinetik i epiduralrummet.

Kredsløbsfunktion og behandlingsprincipper ved postural hypotension.

Adrenegre forandringer i venstre ventrikels kontraktionsevne ved reduktion i afterload.

Ventrikeltømmningens indflydelse på galdeblærefunktionen (igangværende disputatsarbejde).

Kinetik af catecholaminer hos mennesker.

Energistofskiftet før og efter betablokade.

Dynamisk knoglescintimetri hos patienter med metaboliske knoglesygdomme.

Knogleomsætnings hastighed ved dialysebehandling.

Profylaktisk behandling af oesophagusvaricer og dens virkning på leverens hæmodynamik (disputats, indleveret 1991).

Ascitespatogenese ved cirrhose.

Bestemmelse af det centrale blodvolumen hos patienter med cirrhose.

Transportkinetik over peritonealmembranen hos patienter i kronisk ambulant peritonealdialyse.

Vævekstraktion og elimination af bioaktive substanser.

Kinetik af bindevævssubstanser på dyr og mennesker (igangværende disputatsarbejde).

Metaboliske neuro-endokrine og hæmodynamiske forstyrrelser ved portal hypertension.

Væksthormons virkning på unge med GH-insufficiens.

Kontrolleret behandlingstrial ved osteoporose.

Galdeblæretømmning vurderet med dynamisk cholecintigrafi efter CCK-8 infusion.

Galdeblæretømmning vurderet cholecintigrafisk før og efter galdestenskudning (ESWL).

Galdeblæretømmning efter sham feeding +/- atropin hos galdestenspatienter og kontrolpatienter.

Galdeblære og ventrikeltømmningsundersøgelse før og efter fiberkosttilskud.

Galdeblæretømmning efter intraduodenal måltidsstimulation.

Værdien af cholecystografi overfor cholecintigrafi til vurdering af GB-funktion.

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 (igangværende disputatsarbejde).

Længtidsmanometri i ductus choledochus med fiberoptik kateter kombineret med cholecintigrafi.

Hæmodynamiske ændringer hos patienter i kronisk hæmodialyse under erythropoitinbehandling.

Væksthormons virkning på patienter med levercirrhose.

Knoglenydannelse hos præmature.

Gastric Potential Difference Measurements (Liselotte Højgaard, disputats, København 1991).

Vedrørende publikationer henvises til afdelingens årsberetninger (fås ved henvendelse til afdelingen) samt de løbende: Videnskabelige Publikationer. Oversigt over arbejder udgivet fra afdelinger i Københavns Hospitalsvæsen. Sidste udgave 1990 (Sundhedsdirektoratet).

Neuromedicinsk afdeling

Medikamentinteraktion er undersøgt mellem Paroxetin og gængse antiepileptika (Birgitte Bo Andersen et al.: No influence of the antidepressant Paroxetine on Carbamazepine, Valproate and Phenytoin.

Epilepsia 1991 (in press) samt mellem Dextropropoxifen og Oxcarbazepin (Mogensen et al.: Effects of Dextropropoxyphene on the steady-state kinetics of Oxcarbazepine and its metabolites, *Acta Neurol. Scand.* 1991 (in press).

En dobbelt-blind undersøgelse af Lamotrigine på svær epilepsi pågår. En ny undersøgelse af dette medikament i en multicenter dobbelt-blind sammenligning med Carbamazepin er igang på patienter med nydiagnosticerede epilepsi.

Ligeledes undersøges Topiramate og Tiagabin (D. Chadwick et al.: Tiagabine HCL: Safety and efficacy as adjunctive treatment for complex partial seizures. *Epilepsia*, 32 (suppl. 3), 20, 1991) i multicenter dobbelt-blind undersøgelser på patienter med svær epilepsi.

En fænomenologisk undersøgelse af epileptiske anfaldsphenomener 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 and Mogens Dam: Public Attitudes Toward Epilepsy in Denmark 1989. *Epilepsia* 1991 (in press)).

De foreløbige resultater af afdelingens epilepsi-kirurgi-program, omfattende amygdalo-hippocampektomi, temporallapsresektion og callosotomi på patienter med medikamentelt refraktær epilepsi, er publiceret (Bjarke á Rogvi-Hansen et al.: Epilepsikirurgi udført på Hvidovre Hospital i perioden 1987-90. *Ugeskrift for Læger* 1991, 153:3144-48. Bjarke á Rogvi-Hansen et al.: Neurokirurgisk behandling af medikamentelt intractabel epilepsi, *Ugeskrift for Læger* 1991, 153:3140-43.

Med klin.kem.afd., koagulationssektionen RH og kardiologisk afd., KKHH foretages en analyse over risikofaktorer ved apoplexia cerebri. Ændringer i infarkt fra den akutte fase til 6 mdr. senere vurderes med SPRECT og MR-spektroskopi. Afdelingen deltager i det europæiske carotis kirurgi-projekt til vurdering af carotis endarterektomi. Patienter med helt friskt infarkt indgår i det københavnske trombolyseprojekt.

Erhvervsgrupper udsat for organiske opløsningsmidler vurderes neuropsykologisk med CBF, CT-skanning, neurologisk og arbejdsmedicinsk.

Med Levnedsmiddelstyrelsens toksikologiske institut undersøges dyr, eksponeret for opløsningsmidler for morfologiske, biokemiske og adfærdsmæssige ændringer. Hjernesektioner fra folk udsat for opløsningsmidler sammenlignet med ueksponerede og afdøde, er færdiganalysert i samråd med neuropatologisk afd., Rigshospitalet.

Longitudinelle studier af HIV-positive patienter er udført i samarbejde med infektionsmedicinsk afd., KKHH med henblik på neurologiske komplikationer.

Den internationale multicenter placebo kontrollerede dobbelt-blind undersøgelse med aminosyrebehandling af patienter med amyotrofisk lateralsklerose (ALS) er afsluttet. ALS patienter undersøges fortsat med henblik på ætiologiske faktorer (Overgaard et al.: Cytotoxic activity in serum from patients with ALS. *Neurology* 1991;41:025-927. Hansen og Werdelin: Amyotrofisk lateralsklerose: En autoimmun sygdom? *Ugeskrift for Læger* 1991, 153:565-566. Mogensen et al.: Catecholamines and their metabolites in CBF in patients with motor neuron disease.

Forsøgsvis behandling af torticollis patienter med botulinum toksin er næsten afsluttet. En undersøgelse af behandling af laryngeal dystoni med botulinum toxin i samarbejde med otologisk afd., BBH og klin. neurofys. afd., KKHH er afsluttet.

Afprøvning af apomorfine i behandling af on-off tilfælde hos patienter med Parkinsonisme pågår.

Restriktionsfragment længde polymorfi undersøgelse af kendt familie med hereditær ataksi er afsluttet (Werdelin: Exclusion of chromosome 6 in Danish pedigrees. *Clinical Advances of Neurology: Clinical and molecular genetic aspects of hereditary ataxias*).

12. Geriatrisk afdeling HL

Projekt: En gerontologisk-geriatrisk befolkningsundersøgelse i Glostrup
Projektleder: Marianne Schroll.

Formål: At beskrive ældres funktionskapacitet, fysisk psykisk og socialt, at undersøge risikofaktorer for nedsat funktionskapacitet, at måle forskelle i alderspræg mellem forskellige fødselskohorter, at følge normal aldring ved at følge samme fødselskohorte (1914-populationen i Glostrup) fra 50 til 80 års alder. Glostrup befolkningsundersøgelserne har i over 25 år udviklet et design, som er særlig velegnet til aldringsepidemiologi ved kombination af tværsnits- og forløbsundersøgelser. Helbredstilstanden blandt nuværende 75-årige blev beskrevet fysisk, psykisk og socialt i 1914-populationsundersøgelsen i 1989.

Denne meget indgående beskrivelse af helbredstilstanden ved 75-års alder, organorienteret og som samlet helbredsmål for individet, er et godt »end point« for risikofaktoranalyser af data, indsamlet ved 1914-populationsundersøgelsen 1964-1989 (regressionsmodeller inddragende ikke blot baseline, men også forløbsværdier). Fødselskohorte-effekt kan påvises i analyser af fx 70-årige født i 1897 og i 1914 og 50-årige født i 1914 og 1936. Normale aldersforandringer erkendes ved forløbsanalyser af 1936-populationsundersøgelsen, 40-45-51 år, 1914-populationsundersøgelsen 50-60-70-75-80 år, 1897-populationsundersøgelsen 70-80-85 år.

I en 3-årig periode er opnået strategimidler fra Det sundhedsvidenskabelige Forskningsråd til gennemførelse af projektet.

Roskildeundersøgelsen af ældres ernæring og helbred

Projektleder: Marianne Schroll.

En beskrivende og hypotesegenererende undersøgelse af ældres ernæring og helbred i Europa er gennemført som led i EURO-NUT, et EF-Concerted Action Program.

2600 70-74-årige, født mellem 1913 og 1919, er blevet undersøgt i 19 byer i Europa efter en strengt standardiseret metode. Kost og næringsstofindtagelsen er undersøgt med kosthistorisk metode. Ernæringstilstanden ved antropometri, serum-lipider, vitaminer og proteiner. Helbredstilstanden ved spørgeskema. Resultaterne er publiceret i form af en Ph.D. afhandling, Merete Osler, 1991 og i supplementum 3 European Journal of Clinical Nutrition, 1991, 45. Der er planlagt en opfølgingsundersøgelse i 9 af de 19 byer, herunder Roskilde 1992.

Projekt: Monica

Monitoring of trends in cardiovascular disease.

En international sammenlignende undersøgelse af tendenser i hjertesygdom, risikofaktorniveau og behandlingsintensitet.

Projektleder: Marianne Schroll.

I Danmark er den hyppigste dødsårsag blodprop i hjerte og hjerne. Flere steder i den vestlige verden er der nu observeret et fald i dødeligheden af hjertekarsygdomme og i 1980'erne er også indtrådt et sådant fald i Danmark. Hjerte- og Apopleksiregistreret i Glostrup har i 10-års-perioden 1982-1992 løbende indsamlet oplysninger om, hvormange mennesker over 20 år, i Glostrup Hospitals optageområde, der årligt rammes af blodprop i hjerte og hjerne; altså ikke blot hvor mange der dør af blodpropper. Hvis sygdomshyppigheden ændrer sig, kan det skyldes forandringer i miljø/levestil (risikofaktorer) og/eller forbedring i sygdomsbehandlingen. Risikofaktorniveauet registreres ved helbredsundersøgelse af en stikprøve af befolkningen i området. Behandlingsform og behandlingsintensitet overfor hjertekarsygdomme registreres løbende. Tilsvarende undersøgelser foretages flere andre steder i USA og Europa, koordineret af WHO, således at de forskellige centres resultater bliver sammenlignelige.

Forskningsafsnit: Befolkningsundersøgelserne i Glostrup

Projekt: Liv på Plejehjem

Projektleder: Marianne Schroll.

Formålet med undersøgelsen er at udbygge den information, der foreligger vedrørende alle plejehjemsbeboere i København i form af en basisundersøgelse af

helbredstilstand og funktionsevne, fysisk, psykisk og socialt.

Undersøgelsen skal danne grundlag for en opfølgingsundersøgelse med henblik på analyse af forskelle i forløb relateret til diagnosegrupper, funktionsevne, mestringsevne, institutionstype m.m., samt evaluering og interventionsforsøg i plejehjemssektoren med henblik på planlægning på ældreområdet i København.

Population: Alle personer, der pr. 1.1.92 bor på plejehjem i Københavns Kommune planlægges at indgå i basisundersøgelsen, ialt ca. 5.000 personer.

Metoder: Basisundersøgelsen er planlagt som en spørgeskemaundersøgelse. Spørgeskemaet er en oversættelse af et amerikansk spørgeskema, udformet af et udvalg nedsat af kongressen. Validiteten er afprøvet i flere studier med henblik på anvendelse i plejehjem i hele USA. Spørgeskemaet er omarbejdet til et egnet redskab for en dansk undersøgelse i samarbejde mellem projektleder Henriette Hesselberg og plejehjemsadministrationens udviklingsafdeling.

Spørgeskemaet besvares for hver beboer af en sygeplejerske med anden/andre fra plejegruppen, som kender beboeren godt, gerne sammen med beboeren og/eller pårørende.

B. Gynækologisk-obstetriske afdeling

1991: Afsluttede eller igangværende projekter.

Obstetrik

1.1 Sammenligning mellem prostaglandin og andre metoder ved igangsætning af fødsel.

1.2 Vurdering af fosterets tilstand med pH-elektrode.

1.3 Magnium ved behandling af præeklampsi og ved graviditetsinduceret hypertension.

1.4 Værdien af udvendig vending af fosteret ved underkropstilling.

1.5 Parathyreoideahormon i sidste trimester af svangerskabet.

1.6 Evaluering og klinisk beslutningstagning af forskellige billeder af det foetale hjerteslag ved CTG.

1.7 Obstetriske ultralydundersøgelser.

Gynækologi

2.1 Præcancerer i endometriet.

2.2 Endometrie-cancer og steroide hormonreceptorer.

2.3 Patienters hormonale status ved endometrie-cancer.

2.4 Vækstfaktorer og tumormarkører ved endometrie-cancer.

2.5 Afdelingen deltager i DEMCA-projektet.

2.6 Præcancerose og cancer i vulva.

2.7 Lichen vulvae.

2.8 Borderlinetumor i ovariet. Indsamling af et klinisk patientmateriale.

2.9 Cancer ovarii. Behandlingsprojekt sammen med onkologisk afdeling på Bispebjerg Hospital og Rigshospitalet.

2.10 Interaktion mellem P-piller og andre medicamina.

2.11 Abortus provocatus: Kontraception, tidligere abortus provocatus, komplikationer.

2.12 Abortfremkaldelse med Prostaglandin i tidlig graviditet.

2.13 Fertilitetsprognose for hypofertile mænd.

2.14 Mola hydatidosa. Diagnostik og behandling.

2.15 Laparoskopi ved abdominale smerter.

2.16 Urinincontinens hos kvinder. Undersøgelser og behandling.

2.17 Bækkenbundsrekonstruktion ved hjælp af Prolenenet.

2.18 Undervisningsteknologi.

2.19 Det gynækologisk-obstetriske speciales fremtid.

2.20 Forskningsprioritering og forskningspolitik.

Finn Lundvall

Anæstesi, intensiv terapi og smertebehandling

Et nyt intravenøst anæstetikum. Pregnanolon (3 α -hydroxy-5 β -pregnan-20-one) er et nyt intravenøst steroidanæstetikum opløst i sojabønneolie (PE). Den CNS aktive ingrediens er naturligt forekommende i mennesket. Studier på dyr har vist, at PE i vid udstrækning er atoksisk. Induktion af søvn hos forsøgspersoner forløb glat i de fleste tilfælde og induktionstiderne var relativt korte. Øjenlågsreflekser vendte tilbage efter 6-13 min. og hurtigt herefter orientering i egne data. Kredsløbet var relativt upåvirket. Det cerebrale blodflow og metabolisme reduceredes med 40 %.

Der observeredes kun få bivirkninger i form af eksitation.

Evaluering af nye ventilationsformer ved respiratorbehandling af kritisk syge patienter. I samarbejde med Siemens-Elma i Stockholm er der udviklet en respiratortype med to nye ventilationsformer, hvor inspirationstrykket automatisk reguleres, idet respiratoren konstant monitorerer lungernes mekaniske egenskaber. Igangværende studier synes at demonstrere, at de anvendte inspirationstryk er lavere end ved traditionel respiratorbehandling. Resultaterne søges nu efterprøvet i klinisk kontrollerede undersøgelser.

Koagulationsstatus hos den intensive patient. Der er ofte et akut behov for at kunne estimere den intensive patients koagulationsstatus og blødnings-tendens. Der er nu udviklet en monitor (COA-time^{*}, Novo-Nordisk) til »bedside«-screening. Det er projektets formål at fastlægge korrelationen mellem koagulationstiden målt med COA-time^{*} og en række af de normalt anvendte koagulationsparametre.

Behandling af septisk shock med anti-LPS. Mortalitet og morbiditet ved septisk shock er trods maksimal intensiv terapi fortsat uacceptabelt høj. Bakterielle endotoxiner, lipopolysaccharider (LPS), anses for en væsentlig patogenetisk faktor. Antistoffer mod LPS vides at kunne moderere det septikæmiske respons. I et kontrolleret klinisk studie af septiske patienter er det undersøgt, hvorvidt det septiske respons kan modereres ved indgift af polyklonalt højttitret anti-LPS. Resultaterne foreligger endnu ikke.

Magnetisk resonans skanning til evaluering af cerebral metabolisme og flow hos intensive patienter med svær cerebral dysfunktion. Der er udviklet og implementeret et monitoreringsudstyr, der gør det muligt at gennemføre en adækvat overvåget anæstesi hos voksne i MR-skanneren. Et forsknings- og udviklingsarbejde pågår, således at børneanæstesier også snart vil være mulige.

Nociceptiv blokade i forbindelse med kirurgiske indgreb. Formålet er at belyse analgetiske, neurofysiologiske og endokrine-metaboliske og anti-inflammatoriske konsekvenser af perioperativ nociceptiv blokade i forbindelse med kirurgiske indgreb. Forskningen foregår i nært samarbejde med kirurgisk gastroenterologisk afdeling og har koncentreret sig om 4 delområder: 1) At belyse posttraumatiske neurogene overfølsomhedsfænomener og forebyggende behandlings betydning for akutte smertetilstande, specielt postoperative smerter. 2) At undersøge neurale stimuli's betydning for udløsning af det endokrint-metaboliske stress-respons. 3) At udvikle kombinerede smertebehandlingsregimer med henblik på, i kombination med ændrede plejeforløb, at reducere postoperative hvile- og mobilisations-smerter og forkorte den postoperative rekonvales-

cens. 4) At undersøge nyudviklede lokalanæstetika med henblik på noiceptiv blokade perifert svarende til det kirurgiske sår.

Akut præhospitalsbehandling (PHB)

Pulsoxymetri til vurdering af prognosen hos patienter med akut opstået svær astma. Lægeambulancen i Københavns Kommune har en unik mulighed for at undersøge patienter med akutte medicinske lidelser udenfor hospital. Undersøgelsens formål er 1) at beskrive omstændighederne ved præhospitalet opstået respirationsstop på grund af astma. 2) At undersøge om patientens oxygeneringsevne – målt ved pulsoxymetri – kan anvendes som prognostisk faktor for udvikling af manifesteret respirationsinsufficiens.

Trombolyse af patienter med akut myocardiinfarkt (AMI). Lægeambulancen i København har siden 1989 deltaget i European Myocardial Infarction Project, en EF-baseret multicenterundersøgelse vedrørende effekten af præhospitalet trombolysbehandling ved AMI. Der anvendes det trombolytiske aktive stof APSAC. Studiet er randomiseret, kontrolleret, prospektivt og dobbeltblind. Forventes afsluttet ultimo 1991.

PHB af hjertestop. PHB af hjertestop udføres i Københavns Kommune fortrinsvis af Lægeambulancen. En retrospektiv opgørelse har demonstreret en høj overlevelse efter genoplivning, idet 39 % af patienterne kunne udskrives til hjemmet. Formålet med den planlagte prospektive undersøgelse er: 1) Reducerer PHB antallet af patienter med hjerneskader efter hjertestop? 2) Reducerer PHB i sig selv antallet af patienter, der udvikler hjertestop under transport til hospital?

Cerebral protektion ved hjælp af nimodipine infusion hos præhospitalet genoplivede patienter med ventrikelflimmer. Mere end halvdelen af genoplivede hjertestoppatienter dør efterfølgende på grund af anoksiske hjerneskader. Af de overlevende frembyder ca. 20 % tegn på følger af cerebral hypoksi. Nimodipine er en ny calciumblokker, som har effekt på hjernens kredsløb. Formålet med denne dobbeltblind, placebo-kontrollerede multicenterundersøgelse (European Resuscitation Nimodipine Study) er at undersøge effekten af intravenøs nimodipine infusion til patienter, som er blevet genoplivede uden for hospital efter tilfælde med ventrikelflimren.

PHB af cirkulatorisk shock ved hjælp af dobutamin-infusion. Intravenøs infusion af dobutamin (Dobutrex[®]) anvendes ofte på intensive afdelinger til behandling af svær kredsløbsinsufficiens. I samarbejde med Københavns Kommunehospital's apotek er der udviklet en færdigblandet opløsning af dobutaminklorid. Foreløbige resultater fra behandling af 40 patienter har været meget lovende.

Toxikologiske undersøgelser vedrørende heroin overdosering. Lægeambulancen i København be-

handler årligt ca. 500 personer for heroinforgiftning. Der vides intet om blodkoncentrationerne af specielt heroin i denne fase og ej heller, hvorvidt de sværest påvirkede personer har lav eller høj afhængighed af heroin. I et samarbejde med Retsmedicinsk Institut belyses disse forhold ved såvel blodkoncentrationbestemmelse som ved interviews af de forgiftede.

Telemedicin. Et af de vigtigste momenter i PHB er, at den behandling, der institueres på skadestedet, bliver kontinuerligt fortsat på hospitalet. Det er derfor nødvendigt, at hospitalerne allerede inden patientens ankomst er informeret om dennes tilstand og det forventede ressourcebehov. Igangværende undersøgelser har til opgave at belyse værdien af denne medicinske kommunikation – telemedicin – i relation til PHB.

Bispebjerg Hospital

1. Børnepsykiatrisk afdeling

Projektet »Tidlig Intervention over for Gravide Kvinder Med Psykiske Lidelser og Deres Småbørn« indledtes marts 1988 og modtog kvinder med tidligere eller aktuelle behandlingskrævende psykiske lidelser, hvis børn fødtes på Rigshospitalet inden 1. marts 1991. Mødre og børn følges af børnepsykiater og -psykolog til 3. år.

Foreløbige resultater har dokumenteret betydningen af projektets indsats.

1. Reduceret komplikationer under graviditet, fødsel og neonatalperiode.

2. Dokumenteret behov og muligheder for børnepsykiatrisk intervention i forhold til moderens omsorgsevne, mor-barnsamspillet og barnets udvikling.

3. Dokumenteret behov og muligheder for hjælpeforanstaltninger for børnene og deres mødre.

4. Dokumenteret nødvendigheden af et tidligt tværfagligt og tværsektoralt samarbejde mellem de implicerede lægelige specialer, egen læge og sundhedsplejerske, sagsbehandler og evt. socialpædagogiske medarbejdere.

Med støtte fra Egmontfonden indledtes den 1/12-1991 integrationen af projektets behandlingsfunktioner i et nyetableret afsnit for spæd/småbørn og deres mødre på børnepsykiatrisk afdeling, Bispebjerg Hospital.

Der foretages en evaluering af etableringen i perioden 1/12-91-1/3-93. Afsnittet skal forestå en tværdisciplinær tidlig behandlingsindsats over for gravide kvin-

der/mødre med psykiske lidelser og deres småbørn i samarbejde med obstetrisk afdeling, Rigshospitalet, psykiatriske afdelinger, børneafdelinger, praktiserende læger, socialforvaltning mv.

2. *Dermato-venerologisk afdeling A*

Fra afdelingen er i 1990 udgået 53 videnskabelige publikationer omhandlende kliniske og basale patientrelaterede emner. Hovedparten af de videnskabelige arbejder er universitetsrelaterede. Publikationsliste er udsendt af Københavns Sundhedsdirektorat. Forskningsaktiviteterne kan eksemplificeres inden for følgende emneområder:

Inflammation/sårheling

De dermale morfologiske inflammatoriske fund er beskrevet i forbindelse med en række dyreeksperimentelle undersøgelser. Svinehud bliver eksponeret for varme, syre- og basebeskadigelse samt beskadigelse efter elektrisk stimulation under standardiserede forsøgsomstændigheder, og de morfologiske forandringer analyseredes. Blandt de mange iagttagelser noteret ved disse undersøgelser, fremhæver forfatteren en karakteristisk kollagenforkalkning i et mønster, der med stor sandsynlighed kan henføres til en elektrisk påvirkning af huden.

Det perifere kredsløbs betydning for heling af kroniske sår har været genstand for flere eksperimentelle humane undersøgelser med anvendelse af laser-doppler flowmetri og distal blodtryksmåling.

Inflammation/farmakologi

Et nyt behandlingsprincip med anvendelse af farmakologisk aktive lokalbehandlingsmidler under occlusion med en semi-permeabel membran, har været genstand for undersøgelse med en række non-invasive måleteknikker. Resultaterne indikerer, at denne behandlingsform med fordel vil kunne benyttes klinisk til en række inflammatoriske dermatoser.

Inflammation/immunologi

Hos en gruppe patienter med autoimmun inflammatorisk sygdom er påvist forekomst af autoantistoffer mod lamininerne A og C.

Klinisk dermatologi

Zinkmangel hos mennesket optræder ved acrodermatitis enteropatica, en medfødt absorptionsdefekt, og ved fremskreden levercirrose. Endelig optræder zinkmangel hos præmature spædbørn, som fortrinsvis ernæres med brystmælk. K. Weismann, M. Arrøe har i Ugeskrift for Læger beskrevet en sygehistorie med zinkmangel hos et præmaturot spædbarn.

Klinisk venerologi

Diagnostik og behandling af patienter med humant

papillomvirus (HPV) har været genstand for flere publikationer.

Afdelingens aktiviteter på det epidemiologiske område omhandlende de seksuelt overførbare sygdomme inkl. HIV infektion er videreført.

Sektion V

Københavns Amts Sygehus i Herlev

1. Gynækologisk-obstetrisk afdeling

Obstetrik

1.1 Prospektiv undersøgelse af de patofysiske forhold ved udvikling af præeklampsi.

1.2 Intra- og interobservatørforskelle ved målinger af conjugata vera obstetrica.

1.3 Retrospektiv undersøgelse af tilfælde af overbåren graviditet.

1.4 Datamatisk beskrivelse af cardiocogrammer.

1.5 Graviditetsrelaterede bækkensmerter.

1.6 Ændringer i rygsøjlekrumninger under graviditet.

Gynækologi

2.1 Epidemiologisk undersøgelse af hyppigheden af blødningsforstyrrelser og barnløshed.

2.2 Behandling af uforklarlig infertilitet.

2.3 Gennemprøvning af forskellige metoder til svangerskabsforebyggelse.

2.4 Dyrkning af celler fra livmoderslimhinde.

2.5 Gennemprøvning af nye metoder til assisteret reproduktion.

2.6 Elektronmikroskopi af livmoderslimhinde under graviditet.

2.7 Elektronmikroskopi af trofoblast/kar relationer.

2.8 Vurdering af forskellige behandlingsmetoder ved kræft i æggestokkene (DACOVA-projektet).

2.9 Vurdering af forskellige metoder til behandling af kræft i livmoderslimhinde (DEMCO-projektet).

2. Medicinsk-hematologisk afdeling L

1. Laboratorieaktiviteter

I afdelingens speciallaboratorium foretages flow-cytophotometriske undersøgelser af patienter med benigne og maligne hæmatologiske sygdomme. Hertil anvendes dels kommercielt tilgængeligt 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 poliferaion og differentiering in vitro under indflydelse af cytokiner. Laboratoriet beskæftiger sig endvidere med funktionelle og biokemiske aspekter omkring årsager til anæmi. Laboratoriet varetager processering af knoglemarvsceller til autolog knoglemarvstransplantation af afdelingens patienter.

2. Klinisk kontrollerede undersøgelser

Afdelingen deltager i nordiske multicenterundersøgelser vedrørende behandling af myelomatose og myelodysplastisk syndrom. Endvidere deltager afdelingen i danske multicenterundersøgelser af patienter med leukæmi og malignt lymfom.

3. Klinisk fysiologisk/nuklearmedicinsk afdeling

Afdelingen varetager diagnostiske rutineundersøgelser og patientrelateret forskning under patofysiologiske forhold med anvendelse af en række forskellige fysiologiske målemetoder samt med anvendelse af radioaktive lægemidler. Den universitetsrelaterede forskning foregår i samarbejde med de kliniske afdelinger på sygehuset, men også i samarbejde med teoretiske institutter ved Det lægevidenskabelige Fakultet i København og med flere udenlandske centre (Department of Medicine, John Hopkins hospital, Baltimore, Department of Nuclear Cardiology, Yale University, Yale, Fysiologisk Institut III, Karolinska Institutet Stockholm, Association pour la Recherche en Physiologie de l'Environnement, Paris m.fl.).

Afdelingens forskningsområder er centreret omkring følgende områder:

Det centrale kredsløb (hjerterets pumpefunktion og karforsyning) og perifere kar

Et større studie har afklaret anvendelighed af akut myocardiocintigrafi til diagnostik af akut iskæmisk syndrom. Anvendeligheden af myocardiocintigrafi som visiterende undersøgelse før coronar arteriografi og til kontrol af coronar arteriebehandling (angioplastik og by-pass kirurgi). Vurdering af venstre ventrikel pumpefunktion ved medikamentel behandling af

klapsufficiens ved regurgitation. Vurdering af CO₂ genåndningsmetoden til måling af hjertets minutvolumen i hvile og under fysisk arbejde, samt under patofysiologiske forhold. Fortsatte undersøgelser over sygdomsmekanismen ved Raynauds fænomen.

Nyrens patofysiologi ved nedsat nyrefunktion og efter transplantation

Vurdering af renal hæmodynamik, glomerulær filtrationshastighed og segmentær tubulær reabsorption hos nyresyge og efter transplantation. Virkning af akut hypoxi og fysisk arbejde på nyrens funktion. Indvirkning af dopaminerge stoffer på nyrens funktion og gennemblødning. Sympatisk reinnervation af transplanterede nyre. Nyrefunktionsændringer hos familiedonorer og recipienter. Virkning af respirationsbevægelse på nyrens salt- og vandstofskifte.

Funktionsregulation af det sympatiske nervesystem

Det autonome nervesystems funktion under insulininduceret hypoglycæmi og insulinvirkninger under euglycæmisk clamp. Det autonome systems funktion under fysisk belastning vurderet ved plasma koncentration af noradrenalin og neuropeptid y: Betydningen af alder, fysisk træningstilstand, rygning m.v.

Miltens funktion som bloddepot

Udvikling af metode til måling af miltens blodvolumen og hæmatokrit. Anvendelse af volumenmetode til undersøgelse af dynamiske ændringer i miltens blodvolumen under fysisk arbejde, under simuleret dykning og under forskydning i blodvolumen.

Bevægeapparatets funktion

Vurdering af knoglescintigrafi til diagnostik af ledskader (menisklidelser, ankeldistortion, lednære frakturer) samt knoglescintigrafiens anvendelighed hos aktive idrætsudøvere (lyskeskader, shinsplints), samt til evaluering af behandlingsregimer.

Non-farmakologisk behandling af sygdomme

Ændring af livsstil og fysisk aktivitet ved præ-uræmi.

Undersøgelse over nefrotoxicitet og cardiotoxicitet ved antineoplastiske behandlingsregimer

Undersøgelse over nyrens funktion og hjertets pumpefunktion i forløbsstudier. Interleukin 2 inducerede ændringer i cardiovascular funktioner.

Afdelingen deltager i flere licentiatprojekter:

Uræmi progression hos patienter med kronisk nefropati i kontrolleret studie med fysisk træning.

Perifer sympatisk nerveaktivitet og virkning af insulin. Den humane milts hæmodynamiske betydning som erythrocytreservoir.

Interleukin 2 inducerede ændringer i cardiovascular funktioner.

Cardiotoxicitet af adriamycin vurderet ved impedans-cardiografi og radionukleid angiografi i hvile og under fysisk arbejde.

Pulsoximetri til flowmåling.

Menstruationsforhold hos kvinder i Københavns amt.

Publikationsnøgle:

Publikationsliste 1990, Københavns Amts Sygehusdirektorat; Oversigt over videnskabelige arbejder udgivet fra afdelinger i Københavns Amts Sygehusvæsen, oktober 1991.

4. Klinisk-kemisk afdeling

1. Fortsatte studier af inter- og intracellulære signalstoffer. Til dette formål har afdelingen for fondsmidler opbygget et »billeddiagnostisk værksted«. Ved hjælp af Dynamic Video Imaging og fluorescensmikroskopi er det muligt at studere intracellulære concentrationer af Ca^{2+} , Mg^{2+} , K^+ , Na^+ , og H^+ i enkeltceller. Dette sker i samarbejde med en række afdelinger indenfor såvel som uden for Herlev Sygehus.

2. Studier af ændringer i blodvolumen ved en række patologiske tilstande, målt med den i afdelingen udviklede carbon-monoxid-fortyndingsmetode.

3. I samarbejde med Onkologisk afdeling undersøges den diagnostiske og prognostiske værdi af en række nyere tumormarkører i et prospektivt studie af mammacancer.

4. Fortsat samarbejde i EF regi om udvikling og evaluering af kemiske sensorer til in-vivo monitorering. Det drejer sig specielt om sensorer til måling af pH, blod-gasser og elektrolytter, men også glucose, carbamid og andre plasma-komponenter indgår i projektet.

5. Videreudvikling af ekspertsystem til evaluering af syre-base-status og oxygen-status efter måling af gas tensioner og hemoglobinpigmenter i en arterieprøve. Foregår i samarbejde med Fysiologisk afdeling, Carlsberg laboratorierne.

5. Medicinsk-gastroenterologisk afdeling C

Afdelingens videnskabelige aktivitet er, også i beretningsåret, foregået inden for følgende fem områder:

1. Betændelsesprocessen biologi hos patienter med inflammatoriske tarmsygdomme, vurderet over for tilstanden hos normale

Undersøgelserne omfatter både den inflammatoriske proces' cellulære bestanddele og de signalstoffer som er aktive på området: Prostaglandiner, leukotriener og andre arakidonsyrederivater.

2. Klinisk-epidemiologisk udforskning af colitis ulcerosa og Crohn's sygdom

I beretningsåret har afdelingen ajourført den totale registrering af de to sygdommes forekomst i sygehusets optageområde. Ud fra databasen udføres der fortsat omfattende epidemiologiske studier, således for øjeblikket 2 disputatsarbejder.

3. Forskningsetik og -metodologi, almen lægelig etik samt videnskabsteori

Dette forskningsfelt er styrket ved overlæge, dr.med. Henrik R. Wulff's kaldelse som professor på disse forskningsområder.

4. Kontrollerede kliniske undersøgelser inden for den medicinske gastroenterologi

Klinisk-kontrollerede undersøgelser, som afdelingen har en betydelig erfaring med, har fortsat været udført, med tilgang af nye undersøgelser i beretningsåret. Afdelingen deltager yderligere i et internationalt samarbejde om undersøgelser af denne art.

5. Undersøgelser af den kliniske beslutningsproces og dens etiske implikationer

Afdelingen har videreført sin interesse for en systematisk belysning af den kliniske beslutningsproces. Afdelingens overlæger har fungeret som vejledere for undersøgelser af denne type og har desuden i beretningsåret planlagt at udvide dette forskningsfelt til at omfatte klinisk kvalitetskontrol.

Poul Riis

6. Medicinsk endokrinologisk afdeling

1. Katekolaminer og andre signalsubstanser

1.1 Katekolaminer og neuropeptider: Metoder, herunder mikro dialyse og mikroneurografi.

1.2 Insulinets virkning på kredsløb og nervesystem.

1.3 Katekolaminer og ældning.

1.4 Indholdet af ras-proteiner i celler og proteinbindingsforhold.

1.5 Pancreastransplantation.

2. Kardiologi

2.1 TRACE-studiet: Effekten af ACE-hæmning post-AMI hos patienter med nedsat ve. ventrikelfunktion.

2.2 Vurdering af AMI-patienters tilbagevenden til arbejdsmarkedet.

2.3 Nuklearkardiologiske studier af vasodilatation ved mitralinsufficiens.

2.4 Hæmodynamisk peroperativ vurdering: Ve. ventrikel volumetri med transøsofagus-ekkokardiografi.

2.5 AFASAK 2: Normaldosis warfarin vs. fikseret lavdosis warfarin/aspirin ved kronisk atrieflimren.

3. *Thyreoida*

3.1 Ændringer i thyreoidahormoner inden for normalområdet korreleret til cellulært respons efter radiojodbehandling af atoksisk struma.

3.2 Korrelationen mellem ændringer af thyreoidaestørrelse under antithyreoidbehandling og ændringer i thyreoidaestimulerende immunglobuliner.

3.3 Fortsatte undersøgelser over ændringer i thyreoidaevolumen ved langtidsbehandling og kontrol af forskellige thyreoidaesydomme.

7. *Ortopædkirurgisk afdeling T*

Forskningsemner:

Hofteled. Sammen med nuclearmedicinsk afdeling undersøgelse af patienter med collum femoris frakturer med Technetium scintigrafi i en tidlig postoperativ fase med henblik på at kunne diagnosticere manglende levedygtighed af ledhovedet.

Sammen med Den kgl. Veterinær- og Landbohøjskole studier over årsagen til hofteledsdisplasi hos hunde specielt vurderet ud fra ossifikationen af caput femoris (J Small an. 1991, 32:355).

Videreførelse med anvendelse af vurdering af ossifikationsprocessen hos børn under 1 år behandlet for medfødt hofteledsdisplasi.

Værdien af anvendelse af Naproxen til patienter der har fået foretaget hofteledsalloplastik med henblik på at undgå periartikulære forkalkninger.

Knæled. I samarbejde med Rigshospitalet og Den kgl. Veterinær- og Landbohøjskole eksperimentelle studier på kaninknæled for at vurdere muligheden for heling af menisklæsioner af 3 måneders varighed og udarbejdelsen af en operativ metode til at få heling (Acta Orthop Scand 1991, 62 (4): 319).

Endvidere studier over brusk skader efter eksperimentelle menisklæsioner, vurderet histologisk/histokemisk. (Clin Orthop 1991, 266:238).

I samarbejde med Nuclearmedicinsk afdeling og Den kgl. Veterinær- og Landbohøjskole videreførelse af lymscintigrafiske undersøgelser af kaninknæled med 2 tracere for at vurdere resorptionsforholdene under normale forhold og i knæled med synovitis og tidlig artrose (Acta Orthop Scand 1991, 62(3)267).

I samarbejde med nuclearmedicinsk afdeling udarbejdning af scintigrafisk metode til diagnosticering af menisklæsioner (in press).

Fodled. Vurdering af betydningen af forskellige grader af optræning af yngre personer med fodledsdistorsioner. Sammen med fysioterapiafdelingen.

Trykmålinger. Anvendelse af Strykers trykmålingsapparat til vurdering af trykforholdene i muskulatur og led. Specielt med henblik på forøget tryk i muskulatur efter traumer for at kunne evaluere i hvilke tilfælde operation er indiceret for at undgå varige vævsskader.

Amputationer. Løbende bearbejdelse af registrerede data fra Dansk Amputations Register, oprettet 1972.

Infektioner. Løbende videre udarbejdelse af metoder til infektionsregistrering (Nord Med. 1988, 103:135).

Knoglebank. Løbende bearbejdelse af registrerede data vedrørende anvendte knogletransplantater fra knoglebank, oprettet 1985.

Smertebehandling. Sammen med anæstesiaafdelingen vurdering af forskellige metoder til pre- og postoperativ smertebehandling hos patienter i tilslutning til hofte- og knæalloplastik samt amputation.

Diverse kliniske opgørelser over behandlingsresultaterne efter collum femoris frakturer, clavicula frakturer, og fraktura Collesii (distale radius) med henblik på ændringer i behandlingsregimet.

Bent Ebskov

8. *Kirurgisk urologisk afdeling H*

Afdelingen har i 1991 været fortsat efter de tidligere retningslinier. Hovedpunkterne skal her resumeres:

Udviklingen 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. 200 patienter med resultater, der tåler sammenligning med internationale erfaringer med andre stenknuser.

Ultral lyd

Ultral lyd laboratoriet har fortsat sin forskning vedrørende vævskaraktistik og anvendelse af meget små transducere. Herudover er der påbegyndt undersøgelser over anvendelse af laser, igennem punkt, til behandling af f.eks. levermetastaser.

Urodynamik

Inden for dette område er der påbegyndt udvikling af en ultralydmetode til måling af uretras diameter under vandladning. Arbejdet vedrørende karakterisering af detrusormuskulaturens kontraktilitet er ved at være afsluttet.

Behandling af inframesikal 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. Farmakologisk behandling af prostatahyperplasi med alfablokade, 5-alfa-reduktase inhibitor og aromatase inhibitorer er i gang.

Interstitiel cystitis

I et samarbejde med fire andre afdelinger er der startet en række undersøgelser af ætiologi og patogenese ved interstitiel cystitis. Hertil føjer 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 blærekonstruktioner er næsten færdig.

*9. Patologisk-anatomisk Institut**1. Nefro-urologisk patologi*

1.1 De cellemedierende immunmekanismer ved nyrefraftrektion. De involverede cellepopulationer, deres aktivering og interaktion ved produktion af lymfokiner og lymfokinreceptorer mm. samt ekspression 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 Molekylære markører i blærecancer-celler: En undersøgelse over forekomsten af mutationer i onkogener og tumorsuppressorgener i blæretumorbiopsier

med relationer til klinisk forløb. Samarbejde med Fibriger Inst. og Dr. P. Jones, Kenneth Norris Cancer Hospital, USC, LA, USA.

1.8 Morfologisk undersøgelse af testisbiopsier med henblik på mulig udvikling af carcinoma in situ hos infertile mænd.

1.9 Dyreeksperimentelle studier over obstruktiv blærelidelse – ultrastrukturelle og morfometriske analyser. Samarbejde med professor H. J. Gundersen, Århus.

1.10 Eksperimentelle studier af kontraststof-nefrotoksicitet ved nyresygdomme.

2. Gastro-intestinal patoanomi

Kvantitativ mastcellebestemmelse i tarmvæg ved mb. Crohn.

3. Elektronmikroskopiske studier

3.1 Knogle-metalinteraktion i knæproteser.

3.2 Elektronmikroskopiske undersøgelser af pancreasceller: Morfologiske og immunelektronmikroskopiske analyser af cytokinpåvirkning, antiinflammatoriske terapi, antigenekspression samt af renhedsgrad efter celleorienteringsisolering. Samarbejde med Batholins Inst. og Laboratoriet for med. immunologi, Rigshospitalet.

3.3 »Blindstudie« vedr. diagnostisk sikkerhed af ultralydsvejledt aspirationscytologi (korreleret til histologi) fra abdominale organer og retroperitoneum.

3.4 Elektronmikroskopiske og immunhistokemiske studier af endometrie-celler i kultur. Et studium over mekanismen ved det befrugtede ægs implantation.

4. Gynækologisk/obstetrisk patologi

4.1 Metodeudvikling af stereologisk placentaundersøgelser.

4.2 Undersøgelser af placenta ved maternel diabetes, præeklamsi og ved graviditas prolongata.

4.3 Undersøgelser af kranie misdannelser hos humane fostre.

4.4 Interaktion mellem nerve, knogle- og tanddannelse.

4.5 Undersøgelser af føtale germinale celler: Markørprofil, indhold af receptorer for hormoner og vækstreceptorer.

4.6 Interobservatør variation ved histopatologisk gradering af vulvacancer.

4.7 Interobservatorvariation ved histopatologisk gradering af cancer cervicis uteri stadium Ib.

4.8 Den prognostiske værdi af morfometriske undersøgelser af vulvacancer.

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.

5.5 Humane renalkarcinomcelleliniers indhold af Epidermal vækstfaktor (EGF)-mesenger RNA (mRNA) og Epidermal vækstfaktor receptor (EGFR); samt in vitro analyse af omsætning af cellulære regulatorer efter EGF-tilførelse med relation til Interferon gamma (IFNg) og vinblastinpåvirkning.

10. Røntgenafdelingen

1. Videreførelse af en lang række eksperimentelle undersøgelser af røntgenkontraststoffers nefrotoksicitet hos rotter, senest i en model med gentamycin-induceret nefropati. Næste planlagte led i rækken skal omfatte eksperimentelt induceret diabetisk nefropati.

2. Undersøgelse af kontraststoffers virkning på nyrestørrelse og nyrefunktion ved selektiv arteriel injektion hos kaniner.

3. Afsluttende opgørelser af en dobbelt-blind sammenligning af et nyt non-ionisk kontraststof med det kendte iohexol i anvendelserne til intravenøs urografi og arteriografi. Arbejdet omfatter en systematisk undersøgelse af urinudskillelsen af en række enzymer, samt folat- og retinatbindende proteiner.

4. Samarbejde med en række kliniske afdelinger om bl.a.:

- Effekten af shockbølgebehandling af nyresten,
- CT-måling af fedtvolumen og -fordeling under inanimation,
- de radiologiske forhold ved den kontinente Koch-blære,
- revurdering af behandlingen af Colles' fraktur,
- klinisk anvendelse af ekspanderende metalstens ved galdevejs- og esophagusstriktur.

5. Planlæggende samarbejde med eksperimentalfdelingen ved Malmø Almanna Sjukhuset, Lunds Universitet, om afprøvning af en nyudviklet teknik til magnetisk resonansskanning. Afdelingen har modtaget fondsmidler til forventet opstilling af en eksperimentel MR-skanner i 1992.

6. Interview- og spørgeskemaundersøgelser til udredning af hidtil lidet påagtede, sene bivirkninger ved røntgenundersøgelser med kontraststoffer.

T. Mygind

Københavns Amts Sygehus i Glostrup

1. Børneafdeling L

Pædiatrisk endokrinologi

Landsdækkende sammenligning af metabolisk kontrol af insulin injektionsregier hos børn og unge med type I diabetes. Der er planlagt en undersøgelse, hvor forekomsten af hypertension hos danske børn og unge med type I diabetes skal undersøges og specielt relateres til forekomst af mikroalbuminuri. Afdelingen skal deltage i en europæisk multicenterundersøgelse med anvendelse af nicotinamid til forebyggelse af diabetes mellitus hos risikopersoner. Ø-celleantistoffer er undersøgt hos patienter med diabetes mellitus og ved tilstande med abnorm glukosetolerans.

Fortsatte undersøgelser over effekten af væksthormon og østradiol på vækst og metaboliske parametre hos piger med Turner syndrom. Efterundersøgelse af børn og unge, som tidligere har været i væksthormonbehandling. Opfølgning af vækstmønsteret hos børn født til tiden, men med lav fødselsvægt, »small for gestational age« (med henblik på evt. væksthormonbehandling).

Krampestilstande i barnealderen

Langtidsprognosen for feberkramper, med og uden forebyggende behandling specielt med henblik på udvikling af epilepsi, motoriske problemer og indlæringsproblemer, undersøges i klinisk kontrolleret regi. Der er udgået en disputats fra afdelingen omhandlende intermitterende diazepamprofylakse ved feberkramper.

Pludselig uventet spædbarnsdød

I alt 250 børn er undersøgt, og en del er sat i forebyggende teofylaminbehandling.

Neonatalogi

Afdelingen har deltageret i en europæisk multicenterun-

dersøgelse af surfactant behandling ved svær respiratorisk distress syndrom hos for tidligt fødte børn. Undersøgelsen er nu afsluttet.

Andet

En undersøgelse af blodtryksforholdene i barnealderen er publiceret og i forbindelse med Østerbrounder-søgelsen er publiceret en undersøgelse af lungefunktion og antropometriske data hos børn og unge. En dobbeltblindet multicenter placeboundersøgelse af effekten af inhalationsbehandling ved astmatisk bronkit er afsluttet.

To klinisk randomiserede undersøgelser af behandlingseffekten af gammaglobulin ved idiopatisk trombocytopenisk purpura og Schönlein-Henoch's purpura fortsætter.

Finn Ursin Knudsen

2. Psykiatrisk afdeling R

I det forløbne år er der publiceret en række arbejder om paniktilstande og deres behandling. Afdelingen er fortsat engageret på området, og en større undersøgelse om angst i relation til somatiseringsproblemer er nu i den afsluttende fase. I forbindelse hermed er der udført en række basale undersøgelser vedrørende EEG-mønstre under forskellige påvirkninger. Et samarbejde er planlagt om oplæring af neurale netværk i relation til angst.

To retspsykiatriske projekter forventes afsluttet i det kommende år.

Afdelingen deltager i udredningsarbejde vedrørende neuroleptika og antidepressiva. Vort særlige interesseområde: Personlighedsbeskrivelse, sygdomsklassifikation og klinisk beslutningsteori indgår i disse aktiviteter, og der planlægges et samlet projekt vedrørende behandlingsevaluering.

Mogens Møllergaard

3. Medicinsk afdeling C

Forskningen i 1991 har ved medicinsk afdeling C omhandlet følgende områder:

1. Klinisk fysiologiske og patofysiologiske undersøgelser vedr. hjerte-kredsløbssygdomme og deres behandlingsprincipper.

2. Til medicinsk afdeling C hører et afsnit for befolkningsundersøgelser – Glostrupundersøgelserne. Der udføres her epidemiologisk forskning. Undersøgelserne i 1991 har været centeret omkring hjerte-kredsløbssygdommes epidemiologi, men også andre sygdomme, såsom galdesten.

Hans Ibsen

4. 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 intraluminale pancreasenzymkoncentrations effekt på pancreassekretionen (feed back 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 pancreassygdomme.

1.5 Undersøgelser over zinkomsætningens betydning for den eksterne pancreasfunktion hos raske og patienter med kronisk inflammatoriske pancreaslidelser.

1.6 Klinisk farmakologiske undersøgelser over pancreassubstitutionspræparater.

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 Wörning

5. Kirurgisk gastroenterologisk afdeling D

Forskningen på kirurgisk gastroenterologisk afdeling D er centreret om anorektal fysiologi, ventrikel fysiologi samt klinisk forskning i relation til kolorektal sygdomme og esophagus-ventrikel sygdomme.

Anorektal-fysiologiske undersøgelser

Disse undersøgelser foregår i afdelingens laboratorium og omfatter undersøgelser af anorektal funktionen, såvel hos normale som hos patienter med forskellige funktionsforstyrrelser. Særligt har vi interesseret os for elektromyografiske undersøgelser hos patienter med

neurologisk betingede defæktationsforstyrrelser, hos kvinder med fødselslæsion af den eksterne lukkemuskel samt analyse af nervedegeneration som årsag til analinkontinens. Afdelingens kliniske assistent er den, der i overvejende grad står for disse undersøgelser.

Endvidere fortsatte undersøgelser af analkanalens compliance baseret på tværsnitsarealmåling samt fortsatte metodestudier over korrelationen til trykmåling og elektromyografi hos patienter med defæktationsforstyrrelser. Resultaterne synes at bekræfte, at analkanalens 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 fortsat med endosonografisk analyse af analkanalens med en ny teknik baseret på roterende endoanal ultralydskanning. En systematisk undersøgelse, som sammenligner ultralyd-morfologi med analmanometrisk og elektromyografisk analyse af såvel interne som eksterne sphincter hos normalpersoner samt hos patienter med traumatisk analinkontinens er gennemført i det forløbne år. En tilsvarende systematisk undersøgelse hos kvinder med sphincteruptur i forbindelse med fødsel har vist, 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 anorektalfunktionen, hvor de hidtidige undersøgelser synes at vise, at somatostatin, VIP og glukagon har en regulerende indflydelse.

Ventrikelsekretionsundersøgelser

Fortsatte undersøgelser over effekten af peptiderne PPY og GLP på den måltidsstimulerede syresekretion og ventrikeltømning.

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 koloanal anastomose, sammenlignet med koloanal anastomose med reservoir. Herudover foretages en systematisk sammenligning af en række fysiologiske parametre i de to patientgrupper.

Københavns Amts Sygehus i Gentofte

1. Urologisk-karkirurgisk afdeling H

Oversigt over afdelingens forskning, som for hovedpartens vedkommende falder i 5 hovedområder, i hvis aktivitet for alles vedkommende deltager universitetstilknyttede personer i afdelingen.

1. Venelidelser, klinisk vurdering og fysiologisk måling af de forskellige behandlingsmetoder og forholdsregler mod følger af venelidelser. Dette har været et centralt interesseområde gennem 25 år.

2. Målemetoder til registrering af arterielle kredsløbsslidelsers sværhedsgrad og behandlingseffekten ved operative og non-operative behandlingsmetoder samt spontanforløbet.

3. Klarlæggelse af urodynamiske målemetoder og deres kliniske anvendelighed ved urinvejslidelser. Specielt har man beskæftiget sig med nervøst betingede forstyrrelser samt lejændringer af blæren hos kvinder med inkontinens, og effekt af forskellige behandlingsmetoder herfor.

4. Kontrollerede kliniske undersøgelser af behandlingsmuligheder inden for det urologiske speciale, først og fremmest blærehalvkræft, men også – i samarbejde med andre universitetsafdelinger – blærekræft og nyrekræft.

5. Undersøgelser vedr. alternative behandlingsmetoder ved forstørret blærehalvkirtel (prostata).

2. Øjenafdelingen

Øjenafdelingens forskning falder hovedsageligt inden for den diabetiske øjenssygdom.

1. Flurofotometriske studier af blod-nethindebarrieren hos normale og hos diabetikere; basale, metodologiske og transportfysiologiske aspekter.

2. Effekten af blodtryksregulation på blod-nethindebarrierens tæthed. Prospektive studier.

3. Biokemisk undersøgelse over ultraviolet lys' påvirkning af øjets linse m.h.p. udvikling af grå stær, specielt ved diabetes.

4. Sammenlignende undersøgelser over funktion og morfologi ved diabetisk retinopati. Metode og klinik.

5. Introduktion af nyudviklet konfokal laserscanning-ofthalmoskop, til studiet af nethindens forhold, specielt ved diabetisk retinopati.

6. Produktionskontrol af afdelingens nethindløsningsoperationer.

7. Produktionskontrol af afdelingens operationer for grå stær.

8. Langtidsproduktionskontrol af afdelingens tårevjesskirurgi (arbejdet udføres i samarbejde med ørefaldelingen, KAS Gentofte).

3. Kirurgisk afdeling D

Indenfor det kirurgisk-gastroenterologiske område på Københavns Amts Sygehus i Gentofte, har forskningen i det forløbne år koncentreret sig om galdeveje, pancreas, ventrikel og om sårheling. Inden for forskningen i galdevejene, har man i det forløbne år opgjort virkningerne af den såkaldte papillotomi (spaltning af lukkemusklen mellem de dybe galdeveje og tolvfingertarmen) på forløbet af galdestenssygdommen. Specielt sigter opgørelsen på at klarlægge om denne spaltning har nogen bivirkninger set over en længere periode. Såfremt det kan påvises, at denne spaltning er uden bivirkninger, selv efter mange års forløb, må man forvente at metodikken vil få yderligere stor udbredelse, specielt da den er non-operativ.

Afdelingens undersøgelser over trykforholdene i pancreas sammenlignet med sekretionsforhold og smerter, er fortsat i det forløbne år.

I samarbejde med ultralydafdelingen KAS Gentofte og medicinsk afdeling F, KAS Glostrup, har man påbegyndt målinger af trykforholdene i ductus pancreaticus hos patienter med kronisk pancreatitis (kronisk bugspytkirtelbetændelse). Ved disse undersøgelser registreres smerter og tryk i udførselsgangen under forskellige sekretoriske forhold, ligesom virkningen af smertestillende medicin på trykforholdene undersøges.

I samarbejde med pædiatrisk afdeling KAS Gentofte, pågår undersøgelser over forekomsten af bakterien *Helikobakter pylori* hos børn med øvre gastrointestinale smerter, med den hensigt at afklare hvor hyppigt denne infektion forekommer hos børn med øvre abdominalsmerter, og yderligere søge at klarlægge om behandling af denne infektion kan bedre på smerterne.

Lokalapplikation af væksthormoner i sår synes at være et lovende forskningsområde. Da afdeling D specielt varetager behandlingen af de inflammatoriske tarmsygdomme, har man i det forløbne år påbegyndt en mindre undersøgelse af virkningen af lokalapplikation af væksthormoner på patienter med vanskeligt helegelige Crohnlæsioner perianalt. Den mulige effekt af en sådan lokalbehandling, er endnu ganske uafklaret.

Foruden de ovennævnte områder, har man på afdelingen i 1991 fortsat en række løbende undersøgelser over områderne inflammatoriske tarmsygdomme, herunder specielt reservoirkirurgi.

4. Dermato-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 kontakteksem, specielt indenfor metaller og gummi-accelleratorer. 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 sekvensbestemmelse.

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 involverede i aktiveringen af disse hæmmer T-celler og deres betydning for udvikling af immunogene hud neoplasmer.

Klinisk kontrollerede undersøgelser

Lokalbehandling af psoriasis med syntetiske vitamin D-derivater. Klinisk kontrolleret undersøgelse vedrørende væksthormonets terapeutiske virkning ved kronisk skinnbensår.

5. 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 intracranielle smertemekanismer ved spændingshovedpine.

Smertemåling med stimulusudløste potentialer, thermotest, trykdolorimeter og nociceptiv flexorrefleksundersøgelse.

Myogene hovedmekanismer belyst ved palpation, trykdolorimeter, EMG og farmakologisk response.

Ultralyksstudier af små arteriers diameter, pulsationer.

Farmakologi og fysiologi af peptidholdige perivaskulære nervers funktion, samt peptidtransmitterers indflydelse på ekstrakraniell blodgennemstrømning, ømhed og smerte.

Undersøgelser af hjernens blodgennemstrømning under migræneanfald; aktuelt undersøges en ny technetiumforbindelse, som giver bedre rumlig opløselighed.

Eksperimentel nitroglycerin hovedpine. Effekt på ekstra- og intracerebrale kar, tærskel hos patienter med og uden migræne, relation til EDRF, m.v.

Centralisering af patienter med optikusneuritis, kontrolleret behandlingsforsøg med prednisolon, magnetisk resonansundersøgelse, farvesyntests, andre synsfysiologiske tests, udvikling af VEP med farvet stimulus.

6. Øre-næse-halsafdelingen

1. Studier af næsepolyppers patologi, patogenese 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. Infektionsimmunologiske studier i de øvre luftveje hos børn med varierende grader af infektion.

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 facialisparesse og vertigo.

10. Patogenese af kronisk otitis og kolesteatom.

11. Studier af perceptiv hørenedsættelse efter recidiverende akut otitis, kronisk sekretorisk otitis og forskellige former for kronisk otitis og kolesteatom.

12. Langtidsresultater efter behandling af kolesteatom.

13. Langtidsresultater ved homograft stapes protese.

14. Kliniske studier af pneumatization af processus mastoideus.

15. Diagnostik og behandling af acusticus neurinomer.

16. Forekomst af bakterieflora i vegetationes adenoides.

17. Histopatologiske studier af det indre øre.

18. Spontanforløbet af acusticus neurinom.

Mirko Tos

*7. Patologisk-anatomisk Institut**Testiscancer*

Histopatologiske prognostiske faktorer ved testiscancer, sekundær malignitet ved testiscancer, usædvanlige præsentationsformer af metastatisk testiscancer, sjældne histologiske testiscancertyper, carcinoma in situ forandringer i føtale testes, proliferationsmarkører i seminomer og deltagelse i revision af WHO's klassifikation af testistumorer.

Mammacancer

Østrogenreceptorer i primære og sekundære mammacarcinomer, oncoprotein D-erbB-2 og proliferationsmarkører i mammacarcinomer, histopatologiske markører af betydning for prognosen ved mammacarcinom og carcinoide tumorer i mamma.

Luftveje

Lungemorfometri, ændringer af lungecancers subtype gennem årene, BAL (bronchoalveolær lavage) væske ved forskellige diffuse lungelidelser, anvendeligheden af ekspektoratundersøgelse hos lungecancerpatienter, histopatologiske forandringer ved lungefibrose, histopatologiske slimhindeforandringer ved autoinflammatorisk behandling af asthma, pulmonal cocci

dioidomykose og HPV i inverterede næsepapillomer og papillomatøse carcinomer.

Kvindelige genitalia

Endometrie-cancers heterogenecitet, opgørelse af DEMCA (Dansk endometrie-cancer gruppe)'s protokol 8901, opgørelse af DACOVA (Dansk cancer ovarii gruppe)'s materiale vedrørende ikke-epiteliale ovarie-cancere og påvisning af retinerede graviditetsprodukter.

Lymfomer

Forekomsten af oncogener ved maligne lymfomer, konfigurationen af T-celle receptor og immunglobulin gener ved maligne lymfomer og andre dermatologiske lidelser, forekomsten af plasminogen aktiverende enzymer ved maligne lymfomer og andre neoplasier samt histologisk klassifikation af T-celle lymfomer.

Paleopatologi

Undersøgelse af humant vævs materiale fra arkæologiske fund, overvejende fra Grønland, samt undersøgel-

ser af knogler fra recent og arkæologisk materiale m.h.p. bestemmelse af individualder, knogleopbygning og patologiske forhold.

Andet

Effekten af HGCSF (human granulocyte colony stimulin factor) på knoglemarv, hæmopoietiske vækstfaktorer ved primær og terapirelateret knoglemarvsinsufficiens, fatale tilfælde af peliose, sjælden metastasetype fra prostatacancer, indholdet af antitrombin III og protein C i normale og stråleforandrede kar, forekomsten af adhæsiionsproteiner ved dermatologiske lidelser, sammenlignende undersøgelse af værdien af frysesnit og imprentpræparater, særlige tilfælde af aggressiv fibromatose, malign Langerhans histiocytose, inter- og intraobservatør variation ved diagnostisering af malignt melanom, sammenligning mellem forskellige hæmostatiske materialer ved operation og deltagelse i international undersøgelse af forekomsten af aterosklerose hos eskimoer.

J. P. Hart Hansen