

Dokumentation

For Det lægevidenskabelige Fakultet har forslaget om etablering af et Sundhedsvidenskabeligt Fakultet bestående af Det lægevidenskabelige Fakultet og Københavns Tandlægehøjskole været årens vigtigste begivenhed. Projektet er endelig godkendt af Undervisningsministeren.

Danroisen af et Sundhedsvidenskabeligt Fakultet repræsenteret af de nævnte institutioner har

Det lægevidenskabelige Fakultet

blået lag for de næste 10 år. Der ligger i et tætt samarbejde mellem lægevidenskaben og odontologien særlig værdi, at de forventede selektive nedskæringer begrænses. Herudlændt, at en stor del af disse besparelser kan placeres på administrations- og bygningrelaterede aktiviteter, således at Kredsings- og undervisningsomkostningerne på institutterne i stor udstrækning beholdes. Deres omkostning af DVLI gennemføres udvælgende økonomiske forudsættninger for, at planen kan realiseres. Danroisen af Det sundhedsvidenskabelige Fakultet kan derfor vende et års hurtige økonomiske og laglige tilbagegang til fremgang.

1989 blev tilgodeført, hvor fakultetet indtægt 10 mill. på forskning og undervisning i den teoretiske sektor. De fakultetet gik ind i 1989, så det ud til, at det ville blive nødvendigt at afskedige 15 videnskabelige og 20 teknisk-administrative medarbejdere for at få budgettet til at hænge sammen. Det lykkedes heldigvis at reducere dette antal, dels ved naturlig afgang, dels ved en lign række reallokaleringer til bl.a. de retsmæssige aktiviteter og dels ved at udgå en af dele med de teknologiske aktiviteter om en gradvis reduktion i produktionsstaben. Disse afregningsforanstaltninger reducerer antallet af egentlige afskedigelser fra 15 til 11. I denne forbindelse så fakultetet sig tvunget til at vedtage ekskludering af Hjerneskik Institut og Institut for eksperimentel klinisk forskning. For nærværende ser det dog ud til, at størstedelen af Institut for eksperimentel Kirurgi kan videreføres som led i etableringen af fakultetet.

På den kliniske område har det forslagne år været præget af søm på flere fremskridt. 1989 er det første år, hvor de nye kliniske overenskomster med universitetshospitalerne har fungeret. Der har været forskellige omstillingsproblemer. Besparelsen i 1989 på 3 mill. kr. på den kliniske undervisning og forskning samtidig med de agende kapacitetsproblemer og det agende undervisningsarbejde, som følge af et særskilt ledende studieordning, har medført en foreståelig utilfredshed blandt de kliniske lærere. Fakultetet sætter imidlertid sin til til, så bl.a. et nyt nye overenskomster med Lægeforeningen vil gøre det muligt for fremtiden at opretholde et stort antal kliniske lærere. 1989 har imidlertid også båret på positive begivenheder i den kliniske sektor. Efter mange års afstand er der blevet ansat en

række nye akademiske ledere, hvoraf den største del er blevet ansat som professor på Rigshospitalet.

Fakultet Det sundhedsvidenskabelige Fakultet har andre projekter set udover de nævnte, som er af betydning i humanitetsvidenskabelig forskning. 1989 i første omgang som et engangsprojekt, som er rettet mod på længere sigt som et permanent samarbejdsforhold. Omfangsplanen af Det lægevidenskabelige Fakultet

I efteråret 1989 har fakultetet også påbegyndt arbejdet med et decentraliseringsprojekt, der har til formål at give fakultetets 9 faggrupper større beslutningsmæssig frihed og større mulighed for at udnytte hverdags ressourcerne udnyttet.

Lykkedes det i de kommende år at realisere de beskrevne intentioner, vil 1989 blive husket som det år, hvor mange års konstant nedgang blev standset og hvor mange nye aktiviteter blev startet.

Den videnskabelige aktivitet er fortsat af betydning omfang. Der er i årets løb konferreret 53 doktorgrader og tildelt 3 licentiatgrader samt tildelt 10 guldmedaljer og 1 sølvmedalje.

Keld Maligden

Besvarelser af universitetets præstationsmål

- Almind, Merete: Forsøket af ikke-allergisk astma baseret på efterundersøgelse af patienter (Medicin C 1988, Guld).
- Andersen, Mette: Dyb vovetrombose i underkøben, ømhed, Sverchotegrad og forekomst af senfølger i forhold til forskellige primære behandlingsmetoder (Medicin D 1988, Sølv).
- Erich, Thomas: Der ønskes en literatursammenfatning og undersøgelse af en almindelig søvnløshed. Måske undersøge søvns- og hjernefunktionsevnen (Medicin F 1988, Guld).
- Glud, Eva: P-piller og brystcancer (Medicin G 1988, Guld).
- Koch, Anders: Thulekultur en histologisk og molekylær genetisk undersøgelse (Medicin E 1988, Guld).
- Nielsen, Jens Bo: Molekylære problemer og kliniske perspektiver ved vevstransplantationer i CNS (Medicin A 1988, Guld).
- Rasmussen, Niels Hansson: Forsøket af ikke-allergisk astma baseret på efterundersøgelse af patienter (Medicin G 1988, Guld).
- Schjørring, Marianne: Lægemidde P-piller og brystcancer (Medicin G 1988, Guld).
- Sørensen, Jens Chr: Molekylære problemer og kliniske perspektiver ved vevstransplantationer i centralnervesystemet (Medicin A 1988, Guld).

Dekanens beretning

For Det lægevidenskabelige Fakultet har forslaget om etablering af et Sundhedsvidenskabeligt Fakultet bestående af Det lægevidenskabelige Fakultet og Københavns Tandlægehøjskole været årets vigtigste begivenhed. Projektet er endelig godkendt af Undervisningsministeriet.

Dannelsen af et Sundhedsvidenskabeligt Fakultet repræsenterer fagligt en væsentlig nyorientering for både lægevidenskaben og odontologien. Baggrunden for de to institutioners forslag er de muligheder, der ligger i et tættere samarbejde mellem lægevidenskaben og odontologien samtidig med, at de forventede selektive nedskæringer begrænses. Hertil kommer, at en stor del af disse besparelser kan placeres på administrative og bygningsrelaterede aktiviteter, således at forsknings- og undervisningsnedskæringer på institutterne i stor udstrækning friholdes. Der er nu med det af DVU givne tilsagn tilvejebragt økonomiske forudsætninger for, at planen kan realiseres. Dannelsen af Det sundhedsvidenskabelige Fakultet kan derfor vende et årtis hastige økonomiske og faglige tilbagegang til fremgang.

1989 blev alligevel året, hvor fakultetet måtte spare 10 mill. på forskning og undervisning i den teoretiske sektor. Da fakultetet gik ind i 1989, så det ud til, at det ville blive nødvendigt at afskedige 15 videnskabelige og 20 teknisk-administrative medarbejdere for at få budgettet til at hænge sammen. Det lykkedes heldigvis at reducere dette antal, dels ved naturlig afgang, dels ved en lang række reallokeringer til bl.a. de retsmedicinske institutter, og dels ved at indgå en aftale med de fysiologiske institutter om en gradvis reduktion i medarbejderstaben. Disse afværgeforanstaltninger reducerede antallet af egentlige afskedigelser fra 35 til 12. I denne forbindelse så fakultetet sig tvunget til at vedtage en lukning af Hygiejnisk Institut og Institut for eksperimentel kirurgisk forskning. For nærværende ser det dog ud til, at størstedelen af Institut for eksperimentel Kirurgi kan videreføres som indtægtsdækket virksomhed.

På det kliniske område har det forgangne år været præget af uro på flere fronter. 1989 er det første år, hvor de nye kliniske overenskomster med universitetshospitalerne har fungeret. Der har været forskellige omstillingsproblemer. Besparelsen i 1989 på 3 mill. kr. på den kliniske undervisning og forskning samtidig med de øgede kapacitetsproblemer og det øgede undervisningsbehov som følge af to samtidigt løbende studieordninger har medført en forståelig utilfredshed blande de kliniske lærere. Fakultetet sætter imidlertid sin lid til, at bl.a. et sæt nye overenskomster med Lægeforeningen vil gøre det muligt for fremtiden at opretholde et stort antal kliniske lærere. 1989 har imidlertid også budt på positive begivenheder i den kliniske sektor. Efter mange års stilstand er der blevet ansat en

række nye professorer i klinikken. Som noget helt nyt er det lykkedes at ansætte den første honorarlønnede professor på Righospitalet.

Foruden Det sundhedsvidenskabelige Fakultet har andre projekter set dagens lys. Den længe ventede uddannelse i humanbiologi startede den 1. august 1989. I første omgang som et engangsforløb, men forhåbentlig på længere sigt som et permanent uddannelsesstilbud. Omdannelsen af Det lægevidenskabelige Fakultet fra et »én-uddannelses-fakultet, til et »fler-uddannelses-fakultet« vil betyde store nye udfordringer i de kommende år.

I efteråret 1989 har fakultetet også påbegyndt arbejdet med et »decentraliseringsprojekt«, der har til formål at give fakultetets 9 faggrupper større bevillingsmæssig frihed og større mulighed for at vælge, hvordan ressourcerne udnyttes.

Lykkes det i de kommende år at realisere de beskrevne intentioner, vil 1989 blive husket som det år, hvor mange års konstant nedgang blev standset og hvor mange nye aktiviteter blev startet.

Den videnskabelige aktivitet er fortsat af betydeligt omfang. Der er i årets løb konfereret 53 doktorgrader og tildelt 8 licentiatgrader samt uddelt 10 guldmedaljer og 1 sølvmedalje.

Kjeld Møllgård

Besvarelser af universitetets prisspørgsmål

Almind, Merete: Forløbet af ikke-allergisk astma baseret på efterundersøgelse af patienter (Medicin C 1988, Guld).

Andersen, Mette: Dyb venøs trombose i underkstremiteten. Svarhedsgrad og frekvens af senfølger i forhold til forskellige primære behandlingsmetoder (Medicin D 1988, Sølv).

Frisch, Thomas: Der ønskes en litteraturgennemgang og undersøgelse af en almindelig anvendt klinisk undersøgelse inter- og intraobservatorvariation (Medicin F 1988, Guld).

Glud, Eva: P-piller og brystcancer (Medicin G 1988, Guld).

Koch, Anders: Thulekulturen en biologisk-antropologisk undersøgelse (Medicin E 1988, Guld).

Nielsen, Jens Bo: Metodologiske problemer og kliniske perspektiver ved vævstransplantationer i CNS (Medicin A 1988, Guld).

Raahauge, Nina Hannover: Forløbet af ikke-allergisk astma baseret på efterundersøgelse af patienter (Medicin C 1988, Guld).

Schmieglow, Marianne Liselotte: P-piller og brystcancer (Medicin G 1988, Guld).

Sørensen, Jens Chr.: Metodologiske problemer og kliniske perspektiver ved vævstransplantationer i centralnervesystemet (Medicin A 1988, Guld).

Anatomi

De medicinsk-anatomiske institutter

Historie:

Anatomiundervisningen her i landet er blevet givet siden midten af 1500-tallet; til undervisningen anvendtes et lokale i Frue Kirke. Det første anatomiske institut oprettedes ved Københavns Universitet i året 1645 og lededes af den første egentlige professor anatomiae Simon Paulli. Bygningen lå ved Frue Plads, og dens indretning er beskrevet af Thomas Bartholin. Den kaldtes Domus Anatomica og var indrettet med Theatrum Anatomicum; den bestod som Det medicinske Fakultets undervisningssted for læger – men ikke for kirurger – indtil 1728, da bygningen med alt sit indhold ødelagdes ved Københavns brand. Anatomiprofessoren Georg Detharding tog initiativ til at få indrettet et anatomiskammer i den efter branden genopførte kommunal- og auditoriebygning ved Nørregade, og undervisningen blev genoptaget i 1744. Fra 1736 havde kirurgen Simon Crüger, udgået fra bartskeerfaget, i et eget institut etableret undervisning af kirurgerne. Institutet, Theatrum Anatomico-Chirurgicum, var uafhængig af universitetet, og det lå i Købmagergade. Ved Københavns bombardement i 1807 ødelagdes for anden gang universitetets Theatrum Anatomicum, og undervisningen blev henlagt til det hidtidige kemiske laboratorium i universitetets botaniske have, der lå langs Krystalgade. Her undervistes i anatomi indtil 1836. Efter meget langvarige forhandlinger forenedes i 1842 Det medicinske Fakultet med kirurgisk akademi til Det lægevidenskabelige Fakultet, der gav fællesundervisning for medicinere og kirurger. Herefter foregik al anatomiundervisning i Kirurgisk Akademi, Bredgade 62. Da undervisning i fysiologi, farmakologi og patologisk anatomi tog sin begyndelse, kom bygningen også til at rumme denne undervisning. I 1897 købtes Tietgen's gård, hjørneejendommen Fredericiagade-Bredgade, og her indrettedes laboratorier bl.a. til antropologi. Desuden indrettedes studiesal, mikroskopisal, bibliotek, fakultetskontor m.m. I Bredgade 62 foregik anatomiundervisningen, indtil man i 1942 kunne flytte ind i Det medicinsk-anatomiske Institut i Universitetsparken. Institutet havde da en lærerstab på 5 og var projekteret til en årlig tilgang af ca. 200 studerende. Institutet blev imidlertid hurtigt for lille, dels fordi studentertilgangen til det lægevidenskabelige studium øgedes voldsomt, og dels fordi undervisningstilbuddet blev kraftigt udbygget. Hidindtil havde undervisningen bestået af forelæsninger, dissektionskursus og et kursus i mikroskopisk anatomi, men nu indførtes holdundervisning, hvor det fulde anatomipensum blev gennem-

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

I 1966 blev instituttet opdelt i tre sideordnede institutter betegnet Medicinsk-anatomisk Institut A, B og C, hver med sin bestyrer og stab: professor dr.med. Erik Andreasen (A), professor dr.med. E. Landboe-Christensen (B), professor dr.med. H. Moe (G). 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 medhjælper); hertil kom ca. 30 studenterinstruktører.

Adgangen til universitetsstudierne var fri, og et meget stort antal studerende søgte ind til det lægevidenskabelige studium. Således påbegyndte i 1967 550 studenter det lægevidenskabelige studium i København. Den intensive undervisning, som modtræk mod den for studerende dyre privatmanuduktion, og det store antal studenter skabte alvorlig pladsmangel 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 Institutet (Peter Ludvig Panum, 1820-1885, professor i fysiologi og komparativ anatomi ved Københavns Universitet i 1864-1885). I takt med færdiggørelsen blev bygningen taget i brug, og De medicinsk-anatomiske Institutter A, B og C, Antropologisk Laboratorium og Fællesafdelingen flyttede ind i årene 1980 til 1983. De anatomiske institutter blev herved etableret i moderne og velegnede forskningslaboratorier og undervisningslokaler.

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

Den i 1977 indførte adgangsregulering ved de videregående uddannelser kom også til at omfatte Det lægevidenskabelige Fakultet ved Københavns Universitet; således påbegyndte i 1982 kun 343 studenter det lægevidenskabelige studium i København. Det reducerede studentertal medførte en meget kraftig reduktion i behovet for ekstramural lærerassistance. Siden 1978 er de medicinsk-anatomiske institutters stabe blevet reduceret med 5 videnskabelige stillinger og 15 teknisk-administrative stillinger. På grund af stillingsstop og indefrysning af ledigblevne stillinger har institutterne ikke kunnet nyansætte én eneste yngre forsker siden 1975. Den helt manglende tilgang af yngre forskere er stærkt foruroligende og er et truende problem for de medicinsk-anatomiske institutters fremtid og for fagområdets fortsatte virke til gavn for dansk lægevidenskab og lægeuddannelse.

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

Jørgen Rostgaard

Fællesafdelingen:

Afdelingen varetager tekniske og administrative funktioner, der er fælles for de 3 institutter, og som påhviler disse i fællesskab, samt forvalter økonomien i forbindelse hermed. Disse fællesfunktioner er a) arbejdsopgaver med studenterundervisning, eksaminer og prøver, b) forvaltning af samlinger, undervisningsmate-

riale 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 1989 var: Lektor, afdl. M. E. Matthiessen, Institut A, lektor, dr.med. M. Møller, Institut B, lektor H. B. Mikkelsen, Institut C, laboratoriebetjent P. Nielsen, overassistent L. Legind, histolaborant 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

1. Medicinsk-anatomisk Institut A

Forskningsvirksomhed:

Institutets forskning centrerer sig om cellebiologi. Formålet er at belyse cellers differentiering, deres samspil med hinanden og med deres omverden, samt visse patologiske processer på cellulært niveau. Institutets personale er grupperet i laboratorier omkring fælles forskningsinteresser, men da disse ofte er sammenfaldende for forskellige grupper, er grænserne mellem laboratorierne flydende.

1. Cellulær immunologi

1.1 C1 komplement komponentens proteolytiske processering af MHC klasse I antigenets lette og tunge kæde. Undersøgelserne har til formål at fastlægge den biologiske betydning af proteolytiske fragmenter af MHC klasse I molekylet dannet via C1 komplement komponenten. For den lette kæde (beta-2-mikroglobulin) er den primære struktur fastlagt af fragmenterne. Kommende undersøgelser vil søge at klarlægge dette forhold for den tunge kæde. Til afklaringen af den funktionelle betydning testes fragmenterne i funktionelle immunologiske bioassays (M. Holst Nissen, M. H. Claesson, H. Eriksson, O. Weiss Bjerrum).

1.2 Aktivering af T lymfocytter. Funktionelle og strukturelle associeringer mellem T lymfocytternes re-

ceptorer for antigen (TCR) og en række overflademolekyler forekommer i forbindelse med T cellernes aktivering. Vi har opdaget at krydsbinding af vævstypeantigenerne (klasse I antigenerne), som forekommer på alle kerneholdige celler, kan inducere intracellulær calciumfrigørelse og lymfokinproduktion i T lymfocytter. Dette indikerer at klasse I molekylerne enten selv er i stand til transmembran signalering eller at disse molekyler kan associere sig med kendte signaleringsstrukturer i T cellernes overflademembran som f.eks. TCR. Vi undersøger nu den molekulære mekanisme, der ligger bag klasse I molekylernes signalfunktion (M. H. Claesson, M. H. Nissen, N. Q. Hansen, T. Tcherning).

1.3 Dyrkning af thymusepitel i serumfrit medium. Vi har i de sidste par år udviklet en metode til serumfri dyrkning af thymusepitel fra mus. Herved er det muligt at undersøge sekretion af hormoner fra epitelcellerne samt cellernes interaktion med T-lymfocyt forstadier under veldefinerede betingelser. Hermed kan opnås øget indsigt i dannelsen af den for vores immunsystem centrale celle: T lymfocytten. Vi har i år vist epitelcelle medieret effekt på såkaldte »dræber-T-celler« funktion, og vi har overført metoden til dyrkning af humane epitelceller, som er blevet karakteriserede. Undersøgelser af deres sekretion og deres effekt på T celler er startet (C. Ropke, O. W. Petersen, B. van Deurs, M. H. Claesson).

2. Strukturel cellebiologi

2.1 Vækst og differentiering af humant mammaepitel *in vitro*. Projektet vedrørende bioregulation af humane mammaepitelcellers differentiering i kultur er fortsat j.f. tidligere årbøger. Vi har identificeret myoepitelceller i kultur, og vi har etableret 2 nye mammacarcinocellinier under serum-fri dyrkningsbetingelser. Vi har endvidere vist at normale humane mammaepitelceller bliver vækststimuleret af epidermal vækst faktor, insulin, og cAMP inducerend cholera toxin. Samtidig responderer cellerne med produktion af ekstracellulærmatrix og nedregulering af glat muskelcelle isoform af actin (O. W. Petersen, B. van Deurs).

2.2 Endocytose og intracellulær proteintransport i dyrkede celler. Arbejdet med endocytose er fortsat, jvf. tidligere årbøger. Clathrinafhængige og -uafhængige endocytosemekanismer undersøges ligesom den intracellulære transport af endocyterede proteiner og organiseringen af de involverede proteiner og organiseringen af de involverede organsystemer belyses. Særlig interesse knytter sig til optagelse, transport og cytotoxisk virkning af plan-tetoksinet ricin. I 1989 har undersøgelserne især fokuseret på endocytose af ricin i et polariseret epithel: MDCK celler dyrket på

permeable filtre (B. van Deurs, O. W. Petersen, S. H. Hansen, K. Sandvig, Oslo).

2.3 Lys- og elektromikroskopiske undersøgelser af ætanols virkning på leverceller. Ætanols virkning på levervæv undersøges på et materiale fra gravide mini-pigs og deres fostre, som har været eksponeret for ætanol svarende til sidste halvdel af drægtighedsperioden (M. E. Matthiessen i samarbejde med P. Rømert, Medicinsk-anatomisk Institut C).

2.4 Lys- og elektronmikroskopisk evaluering af digitonins virkning på leverceller efter digitonin perfusion af isoleret rottelever (M. E. Matthiessen, med B. Quistorff, Biokemisk Institut A og P. Rømert, Medicinsk-anatomisk Institut C).

3. Kvantitativ histokemi

3.1 Med kvantitativ immuncytokemi påvises anti-stoffer (ICA), som kan forekomme i sera hos patienter med type 1 sukkersyge. Endvidere undersøges om glycolipider udgør en del af ICA autoantigener (P. E. Høyer, M. O. Marshall, A. J. Moody, NOVO-Nordisk).

3.2 Med Methyl Green-Pyronin metoden og med billedanalyse har vi vist, at der er nøje korrelation mellem optagelsen af Methyl Green i cellekerner og disses farvning med Feulgen metoden. Vi undersøger, om der også er kvantitativ korrelation mellem optagelsen af Pyronin og farvningen af RNA med Gallocyanine-Chrome Alum (P. E. Høyer, H. Lyon, Hvidovre Hosp., E. Schulte, Anat. Inst., Freiburg Univ., BRD).

3.3 Indvirkning af TSH og cytokiner på thyrocyters stofskifte. Der dyrkes humane celler og en rottecellelinie. Der er udviklet en metode til immunocytokemisk kvantitering af intracellulær thyroglobin. De supplerer de fortsatte kvantitative enzymcytokemiske studier af thyrocyters intermediære stofskifte (L. Kayser, P. E. Høyer, K. Bendtzen, RH, Copenhagen Thyroid Cell Group, Frederiksberg Hosp.).

3.4 Med fluorescensratio teknik foretages dynamiske målinger af koncentrationen af intracellulære ioner under hormonpåvirkning af thyrocytter (L. Kayser, P. E. Høyer, W. R. Robertson, Manchester, U.K.).

4. Bindevæv- og karstudier

4.1 Viscose cellulosesvamp implanteres på rotter og marsvin, der påvirkes medikamentelt og toksisk. Ændringerne i bindevævskomponenter og celler registreres. I tilsvarende modeller vurderes helingen af snitsår. Undersøgelserne sigter mod at sammenligne bindevævsreaktionerne hos dyr med menneskets bindevævsreaktioner (C. Garbarsch, J. Sianna Ege, L. T. Jensen, I. Lorenzen, F. Gottrup).

4.2 Immunocytokemiske undersøgelser af den humane kæmpecellerteritis foretages til sammenligning med tidligere undersøgelser på kaniner (C. Garbarsch, J. Chemnitz, B. Collatz Christensen, T. Mørk Hansen, P. Christoffersen).

5. *Neuroanatomy og embryologi*

Vi arbejder med en række projekter inden for emneområdet vækstfaktorer, plasmaproteiner og celledifferentiering i det tidlige foster- og det tidlige hjerneanlæg. Arbejdet med (1) embryonale cellers differentiering og vækst, (2) nerve- og gliacellers normale udvikling og (3) hjernebarrieresystemet, vækstfaktorer og plasmaproteiner, jvf. tidligere årbøger, fortsættes. I 1989 har gruppen især fokuseret på etablering af nye og forbedrede metoder (lysmikroskopisk immunocytometri bl.a. med sølvmethanamin-forstærkning, ultracryomikrotomi kombineret med immunoguld-mærkning, in situ-hybridisering). Desuden har vi efter godkendelse i lokal etisk komité for København og Frederiksberg kommuner startet et stort anlagt projekt med titlen »Den tidlige hjerneudvikling. En sammenligning mellem normale og potentielt syge menneskers fosterhjerne«. Med adgang til menneskefoster-væv har vi kunnet genoptage undersøgelserne af hypofyseudviklingen; her fokuseres specielt på forekomsten af fetuinlignende plasmaproteiner i follikellignende strukturer (Y. Balslev, F.v. Bülow, H. Hadberg, K. Møllgård, M. Stagaard, O. Terkelsen).

Særlige hverv:

B. van Deurs er postgraduat kursusleder, medlem af bestyrelsen for Weimanns Legat, medlem af fakultetets stipendieudvalg, og formand for Biologisk Selskab.

K. Møllgård er dekan ved Det lægevidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet.

Redaktionsvirksomhed:

P. E. Høyer er advisory editor ved The Histochemical Journal.

B. van Deurs er medredaktør af J. Submicr. Cytol. and Pathol.

K. Møllgård er medredaktør af Journal of Neurocytology.

Rejser:

B. van Deurs har været gæsteforelæser ved Bio Science møde i Lund april 1989; ved Institute for Experimental Medicine, Budapest, juni 1989 samt ved Johns Hopkins University, Medical School, Baltimore, USA, november 1989.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 10.

Professor: K. Møllgård (fra 1.11.1989).

Lektorer: M. H. Claësson, C. Garbarsch, P. E. Høyer,

M. E. Matthiessen, C. Röpke, B. van Deurs, F. von Bülow.

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

Kandidatstipendiater: L. Kayser, M. Stagaard, O. Therkelsen.

Scholarshipstipendiater: S. H. Hansen, T. Moos, C. Mørk Hansen, Lone Rønnov-Jessen.

Specialestuderende: V. Voss-Jensen, N. Quirin Hansen.

TAP: Antal årsværk: 7,25

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

Elev: Lisa Offseta.

Publikationer:

Balslev, Y., Hansen, G.H.: Preparation and use of recombinant protein G-gold complexes as markers in double labelling immunocytochemistry. The Histochemical Journal 21, s. 449-54, London 1989.

Brams, P., Claësson, M.H.: T-cell activation. I. Evidence for a functional linkage between class I MHC antigens and the T3-Ti complex. Immunology 66, s. 348-53, Oxford, England 1989.

Buschard, K., Birch, K., Madsbad, S., Röpke, C.: Metabolic state does not influence lymphocyte subsets in type 1 diabetic patients. Diabetes Research 9, s. 15-18, Edinburgh, England 1988.

-, Brogren, C., Röpke, C., Rygaard, J.: Antigen expression of the beta-cells is dependent on their functional state, as shown by a specific, BB rat monoclonal autoantibody IC2. APMIS 96, s. 342-46, København 1988.

Claësson, M.H., Miller, R.G.: Functional heterogeneity in allospecific cytotoxic T lymphocyte clones. III. Direct correlation between development of synergistic cytotoxicity and loss of veto activity... Scandinavian Journal of Immunology Vol. 29, s. 493-97, Oxford, England 1989.

Deurs, B.v., Petersen, O.W., Sandvig, K., Olsnes, S.: Endocytose, intracellulær transport og sortering af proteiner. Nordisk Medicin 104, s. 9-11, Stockholm 1989.

-, Petersen, O.W., Sandvig, K., Olsnes, S.: The ways of endocytosis. International Review of Cytology 117, s. 131-77, New York 1989.

Frederiksen, S., Nielsen, P.E., Høyer, P.E.: Lysosomes: A possible target for psoralen photodamage. Journal of Photochemistry and Photobiology, B: Biology 3, s. 437-47, Amsterdam 1989.

Hansen, S.H., Stagaard, M., Møllgård, K.: Neurofilament-like pattern of reactivity in human foetal PNS and spinal cord following immunostaining with polyclonal anti-gliab fibrillary acidic protein antibodies. Journal of Neurocytology 18, s. 427-36, London 1989.

- , Petersen, O.W., Sandvig, K., Olsnes, S., Deurs, B.v.: Internalized ricin and the plasma membrane glycoprotein MAM-6 colocalize in the trans-Golgi network of T47D human breast carcinoma cells. *Experimental Cell Research* 185, s. 373-86, New York 1989.
- Kayser, L.: Problems growing FRTL-5. *FRTL-5 Today*, F. Ambesi-Impiomato, H. Perrild, s. 63-66, Amsterdam 1989.
- , Bech, K., Perrild, H., Rasmussen, Å.K., Feldt-Rasmussen, U.: Problems using DNA in the evaluation of FRTL-5 cell growth response. *FRTL-5 Today*, F. Ambesi-Impiomato, H. Perrild, s. 183-84, Amsterdam 1989.
- , Fogh-Andersen, N., Jørgensen, B., Hansen, J.M., Perrild, H.: Changes in serum phosphate during betablockade in healthy man are not due to changes in the renal handling of phosphate. *Journal of Internal Medicine* 1989, s. 197-200, Oxford, England 1989.
- Lyon, H., Schulte, E., Høyer, P.E.: The correlation between uptake of Methyl Green and Feulgen staining intensity of cell nuclei. An image analysis study. *The Histochemical Journal* 21, s. 508-13, London 1989.
- Matthiessen, M.E., Holm, J.V.: *Overfladeanatomi* (2. udgave). København, Århus, Odense 1989, 174 s.
- Møllgård, K., Balslev, Y.: The subcellular distribution of transferrin in rat choroid plexus studied with immunogold labelling of ultracryosections. *The Histochemical Journal* 21, s. 441-48, London 1989.
- Norén, O., Dabelsteen, E., Høyer, P.E., Olsen, J., Sjöström, H., Hansen, G.H.: Onset of transcription of the aminopeptidase N (leukemia antigen CD 13) gene at the crypt/villus transition zone during rabbit enterocyte differentiation. *FEBS Letters* 259, s. 107-12, Amsterdam 1989.
- Olsnes, S., Sandvig, K., Petersen, O.W., Deurs, B.v.: Immunotoxins - entry into cells and mechanisms of action. *Immunology Today* 10 (9), s. 291-95, Oxford, England 1989.
- Perrild, H., Høyer, P.E., Loveridge, N., Reader, S.C.J., Robertson, W.R.: Acute in vitro thyrotropin regulation of lysosomal enzyme activity in the thyroid follicular cell. *Molecular and Cellular Endocrinology* 65, s. 75-80, Limerick, Irland 1989.
- Perrild, H., Kayser, L., Poulsen, H.E., Hansen, J.M., Skovsted, L., Jørgensen, B.: Differential effect of continuous administration of beta-adrenoceptor blockers on antipyrine and phenytoin clearance. *British Journal of Clinical Pharmacology* 28, s. 551-54, London 1989.
- , Kayser, L., Hansen, J.M., Skovsted, L., Feldt-Rasmussen, U., Petersen, P.H.: Supersensitives TSH, freies T4, Thyreoglobulin und TBG nach 1 und 3 Wochen Behandlung mit betablockierenden Medikamenten bei gesunden jungen Männern. *Schildkrüse* 1987, C. R. Pickardt, P. Pfannenstiel, P. Weinheimer, s. 285-87, Stuttgart, BRD 1989.
- Petersen, O.W., Deurs, B.v.: Distinction between vascular smooth muscle cells and myoepithelial cells in primary monolayer cultures of human breast tissue. *In Vitro Cell. Dev. Biol.* 25, s. 259-66, Gaithersburg, Maryland, USA 1989.
- , Deurs, B.v.: Growth factor control of myoepithelial-cell differentiation in cultures of human mammary gland. *Differentiation* 39, s. 197-215, Heidelberg, BRD 1988.
- Rasmussen, L.H., Garbarsch, C., Chemnitz, J., Christensen, B.C., Lorenzen, I.: Injury and repair of smaller muscular and elastic arteries. Immunohistochemical demonstration of fibronectin and fibrinogen/fibrin and their degradation products in rabbit femoral and common *Virchows Archiv. A, Pathological Anatomy and Histopathology* 415, s. 579-85, Berlin, Heidelberg 1989.
- Rasmussen, Å.K., Kayser, L., Bech, K., Bendtzen, K., Feldt-Rasmussen, U., Perrild, H.: Differential effect of cytokines on cultured human and rat thyroid cells. *FRTL-5 Today*, F. Ambesi-Impiomato, H. Perrild, s. 213-14, Amsterdam 1989.
- Röpke, C.: *Infektionsbiologi*. København 1989, 103 s.
- Sandvig, K., Olsnes, S., Brown, J.E., Petersen, O.W., Deurs, B.v.: Endocytosis from coated pits of Shiga Toxin: A glycolipid-binding protein from *Shigella dysenteriae* 1. *Journal of Cell Biology* 108, s. 1331-43, New York 1989.
- , Olsnes, S., Petersen, O.W., Deurs, B.v.: Control of coated pit function by cytoplasmic pH. *Methods in Cell Biology* 32, s. 365-82, New York 1989.
- Saunders, N.R., Adam, E., Reader, M., Møllgård, K.: *Monodelphis domestica* (grey short-tailed opossum): an accessible model for studies of early neocortical development. *Anatomy and Embryology* 180, s. 227-36, Berlin, Heidelberg 1989.
- Stagaard, M., Møllgård, K.: The developing neuroepithelium in human embryonic and fetal brain studied with vimentin-immunocytochemistry. *Anat. Embryol.* 180, s. 17-28, Berlin, Heidelberg 1989.
- Terkelsen, O.B.F., Bock, E., Møllgård, K.: N-CAM and Thy-1 in special sense organs of the developing mouse. *Anatomy and Embryology* 179, s. 311-18, Berlin, Heidelberg 1989.
- Zou, Z.Z., Petersen, O.W., Deurs, B.v.: Polarized expression of an apical membrane glycoprotein is established before functional tight junctions are developed in MCF-7 cells. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry* 37, s. 15-24, Baltimore, Maryland, USA 1989.

2. Medicinsk-anatomisk Institut B

Forskningsvirksomhed:

1. Det ultrastrukturelle kanaliculære apparat

Det ultrastrukturelle kanaliculære apparat, der forekommer i salt- og vandtransporterende epitel, er blevet undersøgt. Undersøgelserne er gennemført på de celler i øjet, der danner øjets vandvæske (corpus ciliare) og på de strukturer i øret, der er engageret i dannelsen af den væske, der forekommer i det indre øres kanalsystem (stria vascularis og membrana vestibularis i ductus cochlearis), samt på de syreproducerende epitelceller i mavesækken.

2. Metode-kritiske studier af den elektronmikroskopiske præparationsteknik

Undersøgt er effekten af perfusionsfixering af forsøgsdyr, hvor perfusionstrykket i dyrets blodkar servostyrer perfusionshastigheden, således at et konstant intravaskulært perfusionstryk kan opnås og fastholdes. Endvidere er undersøgt betydningen af flow-hastighed og iltmætning for opnåelse af optimal preservation. Desuden er undersøgt og påvist, at destilleret vand, som anvendes under skæring af elektronmikroskopiske tyndsnit, kan ekstrahere snittene i en sådan grad, at positive enzymatiske reaktioner ændres til falske negative. Udført i samarbejde med S. Seier Poulsen (K. Qvortrup, J. Rostgaard).

3. Neuroanatomisk arbejdsgruppe

Den neuroanatomiske gruppe kortlægger forbindelser og studerer neurotransmittere i områder i centralnervesystemet, som er involverede i biologiske rytmer og påvirkes af lys.

3.1 Neuropeptider i corpus pineale

Ved hjælp af immunhistokemi undersøges tilstedeværelsen af nervetråde indeholdende NPY, VIP, PHI og TH i ovin og rotte corpus pineale (M. Møller, Bruno Cozzi (licentiatst.) Univers. of Milan, E. Zhang (licentiatst.) Kina).

Ovennævnte peptider, samt distributionen af cholinerge nervetråde undersøges i corpus pineale (M. Møller og Pansiri Phansuwan, Bangkok (UNESCO-stipendiat)). Endelig studeres ved hjælp af in situ hybridisering celler indeholdende mRNA for somatostatins i corpus pineale hos rotter (M. Møller, J. Olcese).

3.2 Undersøgelser over retina- og synsbanen

Arbejdet med morfologisk beskrivelse, samt kvantitering af indholdet af forskellige transmittere og modulatorer i retina fortsætter. I det forgangne år har vi koncentreret arbejdet omkring neuropeptiderne so-

matostatin og dette peptids pro-former. Desuden har vi arbejdet videre med dag/nat kvantitering af catecholaminet dopamin i ørkenrottens retina.

I ørkenrottens corpus geniculatum laterale har vi injiceret den anterograde tracer Phaseolus vulgaris (PHA-L) og fundet projektioner til retina. Disse projektioner underbygger vore tidligere studier af oculopetal innervation i ørkenrotten (Jens Nicolai Brink Larsen).

3.3 Undersøgelser over nucleus suprachiasmaticus' (SCN) struktur og funktion

Forbindelser i hjernen involveret i styringen af døgnrytmer er undersøgt på gnavere. Tilstedeværelsen af nye transmittersubstanser som neuropeptid Y, substans P og Gastrin Releasing Peptid (GRP) er demonstreret i disse forbindelser med immunhistokemi og in situ hybridisering. Transplantation af nucleus suprachiasmaticus fra fostre til voksne dyr kan reetablere en normal døgnrytme. Undersøgelser står på for at klarlægge, om den transplanterede etablerer normale forbindelser til moderhjernen, og om de transplanterede celler starter syntese af neuropeptider. I samarbejde med P. Just Larsen, Stanley J. Wiegand, Rochester, New York (Jens D. Mikkelsen).

3.4 Neuroanatomiske undersøgelser over hypothalamus' anatomi

Undersøgelser over lokalisationen af substans P i hypothalamus og hypofyse har vist, at substans P kan betragtes som et hypothalamisk prolaktin releasing peptid. Vi har vist, at substans P bindes til en NK-1-receptor på adeno-hypofysecellers cellemembran, og receptor-komplekset internaliseres ind i cytoplasmaet bundet til ligand. Med neuronale tracere, immunhistokemi og receptorautoradiografi, vil den nøjere anatomiske lokalisation af substans P og GRP, samt receptorer for disse, undersøges. I samarbejde med Jens D. Mikkelsen (Philip Just Larsen).

4. Epidermal Growth Factor (EGF)

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

4.1 Lokalisation og ontogenese af EGF

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

4.2 EGF i urin

Der udskilles store mængder af EGF i urinen, langt overvejende som 6kD EGF. I nyrens distale tubuli er påvist dannelse af et 120 kD forstadie. Muligvis har forstadiet, eller dele deraf fysiologisk betydning. Vi har oprenset et 45 kD EGF fra rotteurin og undersøger metabolismeringen af dette.

4.3 EGF i mælk

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

4.4 Autoimmunitet mod EGF

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

4.5 EGF' cytoprotektive effekt i mave-tarm kanalen

Betydningen af EGF for vedligeholdelsen af en intakt slimhinde i mave-tarmkanalen undersøges på en rottemodel. I samarbejde med E. Nexø, L. Thim, P. Røepstorff og L. Tollund (Steen Seier Poulsen, Lasse Raaberg, Per E. Jørgensen).

5. Organstudier og kromosomundersøgelser

Anvendelse af husdyr som forsøgsmateriale til komparative studier af såvel normale som sygelige anatomiske og cytologiske strukturer, herunder af kromosomale forhold, er fortsat med støtte fra flere fonde. Indsamling af materiale vanskeliggøres, da organisationerne ikke ønsker fri udnyttelse af det eksisterende dyremateriale til forskning (K. M. Hansen).

Redaktionsvirksomhed:

Morten Møller er medredaktør af J. Pineal Research. K. M. Hansen er medlem af redaktion for »Génétique Sélection, Évolution«, Frankrig.

Særlige hverv:

Morten Møller er sekretær i Dansk Selskab for Neurovidenskab og i Neuroscience Center, K.U.

Foredrag og rejser:

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

P. Jørgensen og L. Raaberg har efter invitation besøgt University of Calgary, Canada, og holdt foredrag om urin EGF og om autoimmun-modellen. Medlemmer af gruppen har endvidere holdt foredrag ved »5th MCDB/ISU symposium«, Iowa, USA, ved »23rd annual meeting of ESCI«, Athen, og ved »ESHRE 5th annual meetings«, Malmø.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 10.

Professor: Dr.med. J. Rostgaard.

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

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

Kandidatstipendiater: Cand.med. Nicolai Brink Lar-

sen, cand.med. Jens Damsgaard Mikkelsen, cand.med. Klaus Qvortrup, cand.med. Lasse Raaberg. Scholarstipendiat: Stud.med. Philip Just Larsen.

TAP: Antal årsværk: 10,03.

M. Andreasen (orlov), L. Bakhøj, P. Christensen, H. Falsing, M. A. Gleie, S. Grainger, G. Hahn, E. Hansen, B. Houlind, J. Kørner, U. Rentzmann, J. Schousboe, A. Sparsøe.

Publikationer:

Bennike, P., Bro-Rasmussen, F.: Contracture and ankylosis of the hip joint in a right angle. Five palaeopathological cases. International Journal of Anthropology 4 (3), s. 137-51, Firenze, Italien 1989.

Hansen, K.M.: Kromosomtranslokation t(1:29) diagnosticeret hos dansk Blonde d'Aquitaine kvæg. Dansk Veterinærtidsskrift 72 (10), s. 580-86, København 1989.

Harling, H., Messell, T., Jensen, S.L., Poulsen, S.S., Holst, J.J.: Occurrence, distribution and motor effects of galanin on the porcine lower esophageal sphincter. Digestion 42, s. 151-57, Basel, Schweiz 1989.

Hyldegaard, O., Leyssac, P.P., Møller, M., Madsen, J.: Effect of air, heliox and oxygen breathing on N₂ bubbles in spinal white matter in the rat. Proc. XV annual meeting of the European Undersea Biomedical Society, N. Bitterman, R. Lincoln (eds), s. 49-60, Eilat, Israel 1989.

Larsen, P.J., Mikkelsen, J.D., Mau, S., Særmark, T.: Binding and internalization of a iodinated substance P analog by cultured anterior pituitary cells. Molecular and Cellular Endocrinology 65, s. 91-101, Limerick, Irland 1989.

-, Mikkelsen, J.D., Særmark, T.: Binding of a Iodinated Substance P Analog to a NK-1 Receptor on Isolated Cell Membranes from Rat Anterior Pituitary. Endocrinology 124 (5), s. 2548-57, Baltimore, Maryland, USA 1989.

-, Særmark, T., Mikkelsen, J.D.: An immunohistochemical characterization of gastrin releasing peptide (GRP) in the rat substantia nigra. Journal of Chemical Neuroanatomy 2, s. 83-93, Amsterdam 1989.

-, O'Hare, M.M.T., Vangsted, A., Mikkelsen, J.D.: Gastrin Releasing Peptide (GRP) Is Present in a GRP (1-27) Form In Anterior Pituitary Cells of the Guinea Pig. Peptides Vol. 10, s. 815-18, Syracuse, N.Y., USA 1989.

Matthiessen, M.E., Holm, J.V.: Overfladeanatomi (2. udgave). København, Århus, Odense 1989, 174 s.

Mikkelsen, J.D., Larsen, P.J., Møller, M., Vilhardt, H., Særmark, T.: Substance P in the Median Eminence and Pituitary of the Rat: Demonstration of Immunoreactive Fibers and Specific Binding Sites.

- Neuroendocrinology 50, s. 100-108, Basel, Schweiz 1989.
- Mikkelsen, J.D.: Immunohistochemical localization of vasoactive intestinal peptide (VIP) in the circumventricular organs of the rat. *Cell and Tissue Research* 255, s. 307-13, Berlin, Heidelberg 1989.
- Møller, M., Mikkelsen, J.D.: Vasoactive intestinal peptide (VIP) and peptide histidine isoleucine (PHI) in the mammalian pineal gland. *Advances in pineal research: III*, R. J. Reiter, S. F. Pang, s. 1-10, London 1989.
- Olcese, J., Møller, M.: Characterization of serotonin N-acetyltransferase activity in the retina of the Mongolian gerbil, *Meriones unguiculatus*. *Neuroscience Letters* 102, s. 235-40, Amsterdam 1989.
- Poulsen, H.E., Hansen, B.A., Egeberg, J.C.: Neutral red changes arginine-induced glucagon and insulin response in the rat. *Pharmacology and Toxicology* 65, s. 65-68, København 1989.
- Raaberg, L., Nexø, E., Poulsen, S.S., Tøllund, L.: Cobalamin and its binding protein in rat milk. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 49, s. 529-35, Oslo 1989.
- Strange-Vognsen, H.H., Lindewald, H., Bro-Rasmussen, F., Christoffersen, J.K.: Anomalous inferior vena cava impeding implantation of aortobifemoral vascular prosthesis. *Journal of Cardiovascular Surgery* 29, s. 488-490, St. Louis, USA 1988.
- Svensen, J.H., Sheik, S.P., Jørgensen, J., Mikkelsen, J.D., Schwartz, T.W., Paaske, W.P., Sejrsen, P., Haunsø, S.: Neuropeptide Y has potent effects on myocardial resistance vessels during reactive hyperemia. *European Heart Journal* 10 (Suppl. III-IV), s. 329, London 1989.
- , Sheik, S.P., Jørgensen, J., Mikkelsen, J.D., Schwartz, T.W., Paaske, W.P., Sejrsen, P., Haunsø, S.: Neuropeptide Y modulates regional blood flow in canine myocardium during reactive hyperemia. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 21 (Suppl. II), s. 105, London 1989.

Morten Møller

3. Medicinsk-anatomisk Institut C

Forskningsevirsomhed:

Peptiderge nerveceller

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

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

Den konstitutive endocytoseproces i blodpladers aktive-ringsmekanisme

Blodplader optager kontinuerligt substanser fra plasma ved en endocytoseproces. Undersøgelser pågår fortsat for at klarlægge endocytosens rolle i blodpladeaktiveringen i forbindelse med blødningsstandsning og blodproppdannelse (O. Behnke).

Laboratoriet for funktionel anatomi: Biologiske vævs og strukturers styrke og elasticitetsforhold

Kollagene fibre er elastiske og rummer under deformation betydelige elastiske energimængder. Med en forholdsvis lille hysteresis (energitab) kan kollagene fibre i muskelsener og -aponeuroser derfor spille en stor rolle i det samlede energiregnskab ved løb, spring og visse bevægelser i arbejdslevet. Det er på samme måde afgørende for støddæmpning og beskyttelse af bevægeapparatet. Endelig rummer de ved afsæt en mulighed for effektforstærkning og understøtter og modificerer derved musklernes funktion (F. Bojsen-Møller, i samarbejde med S. Ravn, E. B. Simonsen, M. Voigt).

Regulering af HDL-receptorer

Lipoproteinet HDL synes at beskytte mod åreforkalkning. Nye fund tyder på at øgning af blodets HDL-indhold, sammen med en sænkning af lipoproteinet LDL, kan forebygge nye karlesioner og tilbagedanne etablerede forandringer. Årsagen er måske, at HDL kan fjerne kolesterol fra karvæggen. Cellekulturforsøg har påvist en HDL-receptor i celleoverfladen. Binding af HDL til receptoren bevirker, at intracellulært kolesterol overføres til celleoverfladen og fjernes herfra af HDL. For at studere receptorregulationen hos mennesker har vi udviklet en teknik til måling af HDL-binding til friskisolerede blodceller og anvender den i forbindelse med diætetisk og farmakologisk påvirkning af kolesterolstofskiftet (K. Nilausen, i samarbejde med H. Meinertz, Rigshospitalet).

Lys- og elektronmikroskopiske undersøgelser af levervæv

- (1) Undersøgelser af ætanols virkning på leverceller fra grævide mini-grise og deres fostre, som har været eksponeret for ætanol sv.t. sidste halvdel af drægtighedsperioden (P. Rømert, i samarbejde med M. E. Matthiessen, Medicinsk-anatomisk Inst. A).
- (2) Undersøgelser af digitonins virkning på levervæv

efter digitonin-perfusion af isoleret rottelever (P. Rø-mert, i samarbejde med B. Quistorff, Biokemisk Inst. A, og M. E. Matthiessen, Medicinsk-anatomisk Inst. A).

Hjertet

I fortsættelse af tidligere undersøgelser (se årbøgerne 1974-88) har vi opnået en præcis, korreleret elektrofysiologisk og morfologisk identifikation af forbindelserne mellem Purkinje-fibre og arbejdsmyocardiet (J. Tranum-Jensen, i samarbejde med M. J. Janse, University of Amsterdam, Holland).

Elektronmikroskopiske undersøgelser af fedtceller, glucosetransportør og insulinreceptor

I fortsættelse af tidligere undersøgelser (se årbøgerne 1986-88) hr vi (1) immuncytokemisk bestemt to glucosetransportørers lokalisation i fedtcellemembranen; (2) yderligere indkredset betingelserne for isolation af membrancaveolae; (3) undersøgt kvartærstrukturen af insulinreceptoren (J. Tranum-Jensen, i samarbejde med J. Vinten og T. Plough, (Medicinsk-fysiologisk Inst. B) samt K. Christiansen og J. Carlsen (Biokemisk Inst. C)).

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

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

Et overordnet formål for disse undersøgelser er at fastslå organisatoriske principper, samt udvikle og tillempemetoder, der tillader adækvate undersøgelser af den eksperimentelt vanskeligt tilgængelige humane tarm (L. Thuneberg, i samarbejde med H. Jessen, H. B. Mikkelsen, J. J. Rumessen, S. Peters, L. Arjes, E. Ditlev Hansen og I. Rumessen).

2. Den glatte muskelcelles struktur.

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

3. Scanning elektronmikroskopiske undersøgelser af tarmvæggen.

Tarmvæggens naturlige overflader og grænsefladerne mellem dens forskellige indre lag undersøges ved hjælp af scanning elektronmikroskopi. Interessen er specielt rettet mod tyndtarmens »pacemakerceller«, de såkaldte Cajal's interstitialceller, lokaliseret mellem tarmvæggens to muskelcellelag. Interstitialcellerne har hidtil næsten udelukkende været undersøgt ved hjælp af lysmikroskopi og transmissionselektronmikroskopi. Det har vist sig, at scanning elektronmikroskopi kan bidrage væsentligt til belysning af interstitialcellernes overflademorfologi, indbyrdes relationer og relationer til tarmvæggens nerveplexus og

muskulatur (H. Jessen, i samarbejde med L. Thuneberg).

4. Immunhistokemiske undersøgelser af muscularis externa i human tarm.

(1) Undersøgelser af macrofager i muskulaturen, og (2) Prostaglandin syntasens fordeling (H. B. Mikkelsen, i samarbejde med J. J. Rumessen).

5. Lys- og elektronmikroskopiske undersøgelser af muscularis externa i human tynd- og tyktarm.

Projektet omfatter reseceret, normalt tarmvæv samt tarmvæv fra patienter med forskellige gastroenterologiske lidelser, i første række inflammatorisk tarmsygdom (mb. Crohn, colitis ulcerosa). Følgende søges klarlagt:

(1) Optimale betingelser for fixering af den meget tykke humane muscularis,

(2) Struktur og organisation af pacemakerceller (Cajal's celler),

(3) Struktur og organisation af glatte muskelceller og autonome nerveender.

(4) Struktur og organisation af makrofager, mastceller, fibroblaster og andre interstitielle celler (J. J. Rumessen, i samarbejde med L. Thuneberg og H. B. Mikkelsen).

Anden virksomhed:

O. Behnke var medlem af et bedømmelsesudvalg til et professorat i neuroanatomi, og formand for to bedømmelsesudvalg vedr. to lektorater i cellulær biologi ved hhv. de anatomiske institutter og Patologisk-anatomisk Institut.

J. Tranum-Jensen er medlem af fakultetets stipendieudvalg, medlem af ad hoc udvalg vedr. klinisk undervisning samt af ad hoc udvalg vedr. undervisningsmæssig integration med Københavns Tandlægehøjskole.

Redaktionsvirksomhed:

O. Behnke er medredaktør af European Journal of Cell Biology.

F. Bojsen-Møller er section editor af Acta Anatomica og medredaktør af Acta Morphologica Neerlandica Scandinavica.

Gæster:

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

Cand.scient. Michael Voigt, der har stipendium fra Team Danmark, samt stud.med. Michael Hecht Olsen og stud.med. Bent Kristian Wachtell arbejder som gæster ved instituttets laboratorium for funktionel anatomi under vejledning af F. Bojsen-Møller.

Stud.med. Lisa Arjes, University of Iowa, USA, har siden september 1989 været gæst ved instituttet under vejledning af L. Thuneberg.

Rejser:

O. Behnke har været gæsteforelæser ved 3. internationale konference om megakaryocytter i Dijon, Frankrig, juli 1989. O. Behnke har desuden besøgt University of Washington og University of Kentucky, USA, i august 1989.

F. Bojsen-Møller har deltaget i den XII. Internationale Congress of Biomechanics i Los Angeles, California, USA, i juni 1989, samt været gæsteforelæser ved The American Podiatric Medical Association's årsmøde i Hershey, Pennsylvania, USA, i november 1989.

K. Nilausen har som medlem af »The adjunct faculty« været gæsteforsker på Rockefeller University, New York, USA, i august 1989.

J. Tranum-Jensen var inviteret til at holde foredrag i The Royal Dutch Academy of Science, Amsterdam, Holland, i oktober 1989.

H. Jessen, L. Thuneberg og H. B. Mikkelsen deltog med hhv. to foredrag og en poster i XII. International Symposium on Gastrointestinal Motility, i Gmunden, Østrig, i sept. 1989.

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 1989 53 år).

Seniorstipendiat: cand.med. J. J. Rumessen.

TAP: Antal årsværk: 8,75.

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

Overassistent: L. Sharwany.

Assistent: H. Øhlenschläger.

Fotograf: K. Stub-Christensen.

Laboratoriebetjente: B. G. Andersen, K. Christensen. (TAP-stabens gennemsnitsalder er ved udgangen af 1989 53 år).

Speciale:

Ravn, Susanne: Biomekanisk undersøgelse af forskellige spring. (Vejleder: Lektor, dr.med. Finn Bojsen-Møller).

Publikationer:

Behnke, O.: Coated Pits and Vesicles Transfer Plasma Components to Platelet Granules. *Thrombosis and Haemostasis* 62 (2), s. 718-22, Stuttgart, BRD 1989.

Bojsen-Møller, F.: Elementer af en holdningsanalyse.

Klinisk Reumatologi (part 1), 2. udg., P. Helby Petersen, J. Friis, P. Halberg, J. Sylvest (red.), s. 207-19, København 1989.

—: Fod og sko – en ergonomisk helhed. *Månedsskrift for praktisk lægegerning* 11, s. 751-57, København 1989.

Jørgensen, U., Bojsen-Møller, F.: Shock absorbency of factors in the shoe/heel interaction – with special focus on role of the heel pad. *Foot and Ankle* 9 (11), s. 294-99, Baltimore, Maryland, USA 1989.

Keiding, N., Andersen, L.: Estimation of the size distribution of fibrillar centres in nucleoli – an example of the 'Swiss cheese' problem in stereology. *Univ. Cop. Stat. Res. Unit. Research Report* 8, s. 1-23, Københavns Universitet 1989.

Meinertz, H., Nilausen, K., Faergeman, O.: Soy protein and casein in cholesterol-enriched diets: effects on plasma lipoproteins in normolipidemic subjects. *American Journal of Clinical Nutrition* 50, s. 786-93, Bethesda, Maryland, USA 1989.

Moe, H.: Niels Stensen's Korrespondance i dansk Oversættelse. *Naturens Verden* 6, s. 241-47, København 1989.

—: Geniet lever – alt andet er dødeligt. Om Andreas Vesalius som illustratør. *Naturens Verden* 11-12, s. 425-40, København 1989.

Nielsen, H.E., Christensen, K.C., Koch, C., Thomsen, B.S., Heegaard, N.H.H., Tranum-Jensen, J.: Hereditary complete deficiency of complement factor H associated with recurrent meningococcal disease. *Scandinavian Journal of Immunology* Vol. 30, s. 711-18, Oxford, England 1989.

Quistorff, B., Rømert, P.: High zone-selectivity of cell permeabilization following digitonin-pulse perfusion of rat liver. A re-interpretation of microcirculatory zones. *Histochemistry* Vol. 92, s. 487-98, Berlin, Heidelberg 1989.

Simonsen, E.B., Edgerton, V.R., Bojsen-Møller, F.: Energy restitution and power amplification in human plantaris tendons. *International Series on Biomechanics* 7-A, s. 31-37, Amsterdam 1988.

Steven, C., Soames, R.W., Boisen-Møller, F.: The influence of initial posture on the sit-to-stand movement. *European Journal of Applied Physiology* 58, s. 687-92, Berlin, Heidelberg 1989.

Tranum-Jensen, J., Vinten, J., Ploug, T.: The anatomy of the cytoplasmic rim and the plasma membrane of rat epididymal fat cells. *Journal of Ultrastructure and Molecular Structure Research* 100, s. 293, San Diego, Calif., USA 1988.

O. Behnke

4. Antropologisk Laboratorium

Forskningsaktiviteter:

Aktiviteten har som tidligere omfattet registrering og undersøgelse af skeletfund indsendt af Nationalmuseet, provinsmuseer og Grønlands Landsmuseum. Endvidere har laboratoriet foretaget undersøgelser på begæring af Retsmedicinsk Institut.

Laboratoriet udfører med støtte fra Carlsbergfondet edb-registrering af sine knoglesamlinger i samarbejde med Nationalmuseet og Grønlands Landsmuseum (B. Frøhlich).

Dentalantropologisk forskning

Laboratoriets mangeårige odontologiske medarbejder, professor emeritus, dr.odont. P.O. Pedersen har fortsat sine undersøgelser af kranier af grønlandske eskimoer og middelalderlige nordboer, delvis i samarbejde med B. Frøhlich, V. Alexandersen og G. Richard Scott. Endvidere har P.O. Pedersen undersøgt tænder og kæber fra danske historiske personer, bl.a. Erik Glipping, Christian II, Christian IV og Struense. Han er forskningsvejleder for tandlæge, stud.lic. odont. J. E. Gejlager (en odontologisk undersøgelse af skeletmateriale fra hvalfangergrave på Svalbard fra 1600-tallet).

Andre dentalantropologiske projekter er registrering af patologiske forandringer i kranier i den grønlandske samling, en vurdering af odontologiske forholdes betydning for kønsbestemmelse af kranier fra grønlandske eskimoer, en undersøgelse af skeletmateriale fra dansk bronzealder (V. Alexandersen) samt en undersøgelse af mandibular torus i Østgrønland (P.O. Pedersen, B. Frøhlich).

Knogleporositet og ernæringsforhold i forhistorien

Projektet udføres under et 3-årigt seniorstipendium med brug af nyere metoder beskrevet i Københavns Universitets Årbog 1988. Såvel arkæologiske som nutidige knogler undersøges. De fleste resultater er færdige til statistisk bearbejdning og publikation (P. Bennike i samarbejde med H. Bohr og J. Boesen).

Oversigt over en historisk udvikling af fysisk antropologi og human evolution i Norden

En vurdering af klassifikationssystemer, kraniologi, race- og udviklingsteorier, eugenik og palæoantropologi sker i et internationalt samarbejde (P. Bennike i samarbejde med Niels Bonde).

Menneske og miljø i fortidens Grønland

I fortsættelse af undersøgelserne af mumiefundet fra Qilakitsok foretages EDB-registrering af alt grønlandsk antropologisk materiale i laboratoriets samlinger og andre institutioner i Danmark, Grønland og

udlandet i samarbejde med Grønlands Landsmuseum og Nationalmuseet (B. Frøhlich, N. Lynnerup, V. Alexandersen, J. P. Hart Hansen).

Nordboerne i Grønland

N. Lynnerup har som introduktionsstipendiat planlagt og fået godkendt en antropologisk undersøgelse af nordboerne i Grønland som licentiatstudium.

Knoglehistomorfo-metriske undersøgelser

Ved lysmikroskopi samt knoglehistomorfo-metri og måling af knoglemineralindhold foretages individualsbestemmelse samt vurdering af knoglestatus, især med henblik på osteoporose, i grønlandsk og dansk skeletmateriale (B. Meinicke).

Andre igangværende undersøgelser

Knogleundersøgelse af biomekanik og artroseforekomst i hofte og knæ hos danskere og grønlandere (L. B. Simper), aldersbestemmelse (osteonanalyse) af tværsnit af femur (B. Frøhlich, N. Lynnerup, J. L. Thomsen), aldersbestemmelse ved røntgenundersøgelse (N. Lynnerup, B. Frøhlich, I. Thomsen), pneumatiseringsgraden af processus mastoidei (N. Lynnerup, P. Homø), in vitro dyrkning af knogleceller (N. Lynnerup, B. Meinicke), undersøgelse af materiale fra velbevarede middelaldergrave i Randers (B. Frøhlich, N. Lynnerup, H. Hjalgrim), bearbejdelse af skeletfund fra Kartago (B. Frøhlich).

Anden virksomhed:

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

Stab:

VIP: Antal årsværk: 2,9.

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

Seniorstipendiat: P. Bennike.

Forskningsstipendiat: B. Frøhlich.

Introduktionsstipendiat: N. Lynnerup.

TAP: Antal årsværk: 0,1.

Publikationer:

Bennike, P.: A simplified preparation of uncalcified bone for osteon analysis. *American Journal of Physical Anthropology* 78 (2), s. 191-92, New York 1989.

—: Causes of death in the early Neolithic period in Denmark. *Rivista di Antropologia Suppl. Vol. LXVI*, s. 205-14, Rom 1988.

Morten Møller

Fysiologi

1. Institut for almen Fysiologi og Biofysik

Forskningsvirksomhed:

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

En neurobiologisk arbejdsgruppe søger at karakterisere 1) enzymers medvirken ved synaptisk aktivitet, 2) reguleringen af hjernens stofskifte og ionhomeostase ved forskellige patologiske tilstande hos forsøgsdyr, og 3) hjernens stofskifte og synapsefunktion ved visse patologiske tilstande hos mennesket.

Den membranbiologiske gruppe omfatter 1) en kapillærfysiologisk arbejdsgruppe, som undersøger molekulære mekanismer i membranen fra endotelceller, der beklæder blodkarsystemets indside og hvor igennem al udveksling af stoffer mellem blod og celler sker, 2) en arbejdsgruppe, der udforsker, hvorledes negativt og positivt ladede ioner, vand og uladede molekyler transporteres gennem membraner fra epitelceller fra spytkirtelacini, lever, luftvejs- og tarmpiteller, øjets nethinde og blod-hjernebarrieren (fra frø), 3) en muskelfysiologisk arbejdsgruppe, der undersøger ionstrømme gennem membranen fra hjerte- og skelet-muskelceller og 4) en arbejdsgruppe, der undersøger blodcellemembraners gennemtrængelighed for ioner og uladede molekyler.

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

Hjernens energiomsætningshastighed – substratbehov

Hjernens substratbehov, specielt det obligate behov for glukose, undersøges på hjerner i isolerede, perfunderede rottehoveder. Ved iskæmi ophører hjernens elektriske aktivitet, og den interstitielle K^+ -koncentration stiger. Samtidig omdannes hjernens glukose og glykogendepoter til laktat. Perfusion af hjernen med glukosefri væsker efter iskæmi forårsager overraskende en forbigående (ca. 15 min.) tilbagevendende af elektrisk aktivitet og normalisering af interstitielle iongrader, hvorefter de »iskæmiske« begivenheder gentages. Forsøgene viser, at hjernen i princippet kan benytte laktat som energisubstrat i stedet for glukose.

Under normale omstændigheder bevirker blod-hjernebarrieren at kun glukose i nævneværdige mængder kan transporteres ind i hjernen. Bestemmelse af extracellulærrummets størrelse i hjernen ved anoxi:

Der er indarbejdet en metode til løbende bestemmelse af interstitialrummets størrelse med en extracellulær markør, tetramethylammonium (TMA). Metoden tillader bestemmelse af fordelingsrummet for TMA, d.v.s. interstitialrummet og den effektive diffusionskoefficient. Vi har prøvet metodens anvendelighed i suspensioner af røde blodlegemer og fundet en nøje sammenhæng mellem dens værdier og hæmatokritværdien. Normalt udgør interstitialrummet 21% og tortuositetfaktoren λ ($\lambda^2 = D(\text{vand})/D(\text{væv})$) 1.4 i rottehjernebark. Under anoxi mindskes rummet til 6%, mens λ kun stiger til 1.7, d.v.s. at interstitialrummets størrelse og ikke den effektive diffusionskoefficient bestemmer transporten af soluter i hjernen under anoxi (A. J. Hansen, J. A. Lundbæk).

Hypoksiudløste skader i fosterhjern

Cellebeskadigelser i fosterhjern i forbindelse med iltmangel skyldes muligvis at hjernecellerne forbrænder mindre end normalt af deres vigtigste næringsstof, glukose. En række tilstande hos moderen eller fosteret kan udløse disse skader (infektioner, sukkersyge, epilepsi, stofmisbrug m.fl.). Under iltmangel ophobes desuden glutamat i hjernevævet, hvorefter den intracellulære kalciumkoncentration stiger. Vi bestemmer nu, med en ny metode som vi har udviklet, glukoseforbruget i rottefosterhjern under iltmangel. Desuden undersøges det, om stoffer, som blokerer cellernes kalciumkanaler, kan forhindre skaderne (H. E. Brøndsted, J. Reith, A. Gjedde, F. F. Johansen).

Kortikal spreading depression (KSD) som migrænemekanisme

Projektets mål er at belyse den rolle KSD har ved klassisk migræne, d.v.s. anfaldsvist optrædende hovedpine og forstyrrelser i hjernebarkens elektriske aktivitet. 1) Med glutamatantagonister har vi sandsynliggjort, at KSD er knyttet til glutamatreceptorer i modsætning til anoksisk eller hypoglykæmisk udløst depolarisering. 2) Ud fra hypotesen, at den massive depolarisering ved KSD kan deplettere nerveceller og muligvis de perivaskulære nerver for de vasoaktive peptider VIP og PHI, har vi undersøgt disse cellers VIP- og PHI-koncentrationer. En sammenhæng mellem KSD og VIP eller PHI kunne ikke findes (M. Lauritzen, J. A. Hansen, E. Zhang, T. Wieloch, M. Møller, J. S. Mikkelsen, J. Fahrenkrug).

Excitable cellers impulsmønstre

Impulsoverførsel mellem to nerveceller følger ofte en fraktal fordeling, hvilket medfører et komplekst eller endog kaotisk impulsmønster. Projektet skal belyse, om der kan opstilles regler for overførslen og de meka-

nismer, der ligger til grund derfor. Endvidere undersøges betydningen af den intracellulære calciumion-koncentration for impulsmønsteret i modeller af excitable celler.

Tryk i hulorganer:

Den mekaniske funktion af et tyndtarmssegment undersøges med henblik på skabelsen af en kunstig urinblære (M. Colding-Jørgensen, B. Bodholt, H. Østergaard Madsen, K. Steven, S. Dorph).

Undersøgelse af vaskulært endotel

Efter at det er blevet klart, at endotelcellen er en vigtig faktor i styring af blodkarenes modstand (og hermed for organernes gennemblødning, er indsigt i denne celletypes biologi af særlig betydning. Med apparatur bevillet fra forskningsråd, Carlsbergfondet og private fonds har vi studeret virkningen af iltmangel på kaliumkanaler og fundet, at disse efter nogen tid lukkes, hvorved cellen depolariseres. Desuden har vi påvist tilstedeværelsen af kloridkanaler, aktiveret af acetylcholin. Disse kloridkanaler er muligvis af væsentlig betydning for styring af karmodstand (C. Crone, A. J. Hansen, M. Bundgaard, S.-P. Olesen).

Transport af makromolekyler over kapillærendotel

1) Med video-kontrast-enhancement og fluorescensmikroskopi undersøges rollen af endotelcellers vesikelinvaginationer i denne transport samt vesikelsystemets mulige alternative funktion. Herudover undersøges mekanismerne bag den øgede transport af makromolekyler, der finder sted under betændelsesagtige tilstande. Åbning og lukning af kløfterne imellem dyrkede endotelceller høstet fra humane navlestrengsvener undersøges ved tilsætning af betændelsesfremkaldende stoffer som fx. bradykinin og histamin. Samtidig følges ændringen i den intracellulære Ca^{2+} -koncentration under stimulationen. 2) En elektronmikroskopisk undersøgelse af spytkirtelceller er gennemført (J. Frøkjær-Jensen, S. Dissing, R. Curry).

Stimulus-sekretionskobling i eksokrine kirtler: Vi undersøger neurotransmitteres stimulation af sekretionen af vand og elektrolytter fra spytkirtlens celleøer. Hertil anvendes fluorescerende stoffer, som efter inkorporering i cellen ud fra ændringer i fluorescens kan vise ændringer i intracellulære calcium-koncentrationer og intracellulært pH. Ved at optage fluorescensbilleder med videokamera på et fluorescensmikroskop, kan vi ved digital billedbehandling bestemme den rumlige fordeling af calcium- og brintioner. Undersøgelserne beskriver hvilke organeller der styrer ændringerne i calcium-koncentrationer og hastigheden hvormed ændringerne finder sted (S. Dissing, B. Nauntofte, O. Sten-Knudsen).

Betydningen af regulatoriske peptider for kontrol af spytksekretion

Effekten af en række stoffer, herunder substans P, neu-

rokinin A og bombesin på iontransport og amylasesekretion undersøges på kollagenase-isolerede acinusceller fra rottens ørespytkirtel. Desuden undersøges peptidernes forekomst i kirtelvæv. Ved elektronmikroskopiske, morfometriske undersøgelser har vi gjort den overraskende iagttagelse, at arealet af den luminale acinuscellemembran kun overstiger den basolaterales med en faktor på ca. 12 (J. Hedemark Poulsen, M. Bundgaard, J. Juul Holst, R. Goll).

Karakterisering af receptorer involveret i kloridsekretionen i epitelier

I lufttrørs slimhinden foregår en sekundær aktiv transport af kloridioner, hvorved der dannes et vandigt sekret, som holder slimhinden fugtet. Vi studerer hvilke acetylcholin (ACh)-receptorer der er af betydning for igangsætning af kloridsekretionen. Med både stimulerende og hæmmende stoffer har vi vist at ACh-receptorerne, som i slimhinden sidder på cellernes blodnære cellemembran, er forskellige fra ACh-receptortyper i nervesystemet (M_1), i hjertet (M_2) og i glat muskulatur (M_3). Der er formentlig tale om en fjerde type ACh-receptor (M_4) lokaliseret til visse sekretoriske væv.

Desuden karakteriserer vi receptortyperne i tarmvæv hos mennesket. Ved carcinoid-syndromet producerer svulsttvævet serotonin, der ved stimulation af kloridsekretionen i tyktarmen forårsager diaré. Studiet af serotonin-receptorer kan lede til en bedre behandling af denne diaré (N. Bindslev, B. Winding, M. B. Hansen, P. Tofft, K. Gustafson).

Intestinal transport af elektrolytter og aminosyrer

Vi undersøger fortsat transporten af klorid- og kaliumioner over hønsens colonepitel under indflydelse af sekretagoger og ændringer af trafikken af natriumioner over colonepitelets apicale og basolaterale membran. Fortsatte undersøgelser af aminosyre-transportkapacitetens variation på langs af kaninens tyndtarm har vist, at denne variation har betydelige metodologiske konsekvenser. Undersøgelser af aminosyre-transportens kloridafhængighed tyder på, at iminosyrecarrieren og β -alanincarrieren begge er kloridafhængige. Tidligere resultater tyder på, at kanintyndtarmens β -aminosyrecarrier ikke er identisk med taurincarrieren, som andre har vist er kloridafhængig. Kanintyndtarmen har da tre kloridafhængige transportsystemer (B. G. Munck, L. K. Munck).

Virkningen af H^+ og K^+ på levercellers kaliumpermeabilitet

Med ^{86}Rb som tracer har vi fundet, at forhøjede extracellulære koncentrationer af H^+ og K^+ markant hhv. nedsætter og forøger den, under alanin-induceret volumenregulation, allerede store K^+ -permeabilitet. Derimod reagerer den lave K^+ -permeabilitet i celler uden alanin kun svagt om overhovedet. Volumenre-

gulationen åbner tilsyneladende en K^+ -kanal med særlige egenskaber. Med ^{42}K som tracer fås kvalitativt de samme resultater, men permeabiliteten for ^{42}K er næsten dobbelt så stor som for ^{86}Rb , og begge permeabiliteter forøges ved erstatning af extracellulært K^+ og Rb^+ . I den foreliggende sammenhæng er ^{86}Rb næppe egnet som tracer for K^+ (M. Folke, L. Ø. Kristensen).

Iontransport i øjets pigmentepitel

Pigmentepitelet udgør en del af blod-nethindebarrieren og adskiller syns-sansecellerne (stavene og tapene) fra deres forsynende kapillærer (choriokapillærerne) og barrierens iontransport har afgørende betydning for syns-sansecellernes extracellulære miljø. Det undersøges hvorledes iontransport i oksefrens pigmentepitel påvirkes af ændringer i den extracellulære ionsammensætning. Vi har vist, at pigmentepitelet bidrager til nethindens homeostase, idet den transepitiale HCO_3^- -transport reguleres således, at ændringer i nethindens surhedsgrad modvirkes (M. la Cour, T. Zeuthen, J. U. Prause, H. Lund-Andersen).

Kalium- og klorid-cotransport og H_2O -transport i plexus chorioideus epitel

Sammenhængen mellem K^+ , Cl^- og H_2O -transport studeres i plexus chorioideus v.h.a. ionfølsomme mikroelektroder. K^+ - og Cl^- -transporten, der kan hæmmes med furosemid, er koblet og aktivering af transporten initierer en H_2O -transport, som ikke kan forklares ud fra teorien for normal osmotisk H_2O -flux initiering v.h.a. mannitol. Dette fund har implikationer for forklaringen af transepitiale H_2O -transport.

Karakterisering af receptorer for loop-diuretika: Projektet sigter på en bestemmelse af de molekulære virkningsmekanismer for loop-diuretika (furosemid og bumetanid). Til dette har vi v.h.a. affinitetskrontografi oprenset de proteiner, der binder furosemid og bumetanid. De isolerede proteiner anvendes til fysiologiske forsøg i lipidvesikler og pipidbilag. Endvidere foretages aminosyresekventering efter kemisk/enzymatisk kløvning af de isolerede proteiner. De fremkomne peptider separeres før sekventering v.h.a. både SDS-PAGE gelelektroforese og HPLC-teknikker. Aminosyresekvenserne bruges til fremstilling af DNA-prober, som sammen med specifikke antistoffer skal indgå i en screening af et c-DNA bibliotek (T. Zeuthen, A. Bækgaard, J. Engberg, E. Hoffmann, E. Bock).

Aktivering af ionkanaler under volumenregulation

Når en celle udsættes for lav, ydre tonicitet svulmer den først og genvinder derefter sit volumen ved at udstøde kalium- og kloridioner, der trækker vand med sig. Vi har anvendt patch-clamp teknikken til at undersøge ionkanaler (= membranproteiner) i Ehrlich ascites tumorceller. Vi har fundet og karakteriseret

følgende ionkanaler, angivet ved deres type og enkeltkanal-konduktans (i pS): K^+ (36), Na^+ (36), Na^+ (25), Cl^- (400), Cl^- (23) og Cl^- (10). Af disse kanaler aktiveres K^+ (36) og Cl^- (10) af intracellulært kalcium. Når cellen udsættes for lav ydre tonicitet, aktiveres primært K^+ (36)- og Cl^- (10)-kanalerne, hvilket indikerer en stigning af intracellulært kalcium (O. Christensen, K. B. Jacobsen, E. K. Hoffmann).

Regulation og betydning af den intracellulære koncentration af frie magnesium-ioner i hjertets celler er uafklaret

Enkeltkanalundersøgelser (exciderede patches) udført i andre laboratorier viser, at magnesiumioner er nødvendige for kaliumkanalers ensrettereffekt (rectifikation). Egne voltage-clamp-forsøg på internt dialyserede, isolerede marsvinehjertemuskelceller med kontrol af såvel ekstra- som intracellulære frie magnesium- og ATP-koncentrationer viser, at sænkning af den intracellulære koncentration af frit magnesium til 1 nM kun reducerer uden at ophæve den indadgående rectifikation. Fundene tyder bl.a. på, at in situ kaliumkanaler reguleres stærkere af andre mekanismer end af et magnesium-betinget blok (M. Suenson).

Kloridtransport gennem skeletmuskelfibermembraner

Transporten omfatter mindst to former: 1) En konduktiv, som er vigtig for kontrol af fiberens kontraktion, og 2) en elektroneutral anionudveksling af betydning for celleindrets ionkoncentrationer. Cellemiljøets surhedsgrad er fundet afgørende for, hvilken transportform der dominerer. Dette forhold, i forbindelse med brug af kemiske aniontransporthæmmere, søges udnyttet til at karakterisere de enkelte former. Ved studier af hæmningskinetik med en reversibelt bindende hæmmer har vi vist, at de to mekanismer må anses for at være funktionelt adskilte.

Argininreagenset phenylglyoxal og et carboxylreagens er vist at kunne hæmme kloridtransporten ved irreversibel binding, og der arbejdes på at kunne identificere og isolere transportproteinerne med disse stoffer som markører (J. Skydsgaard, M. Hansen).

Transportkinetiske undersøgelser af røde blodlegemer

I menneskets celler dannes der ved stofskiftet ca. 10 mmol CO_2 /min, som med blodet føres til lungerne og udluftes der. I de røde blodlegemer omdannes CO_2 til bikarbonat, som transporteres over blodlegememembranen ved en hurtigt forløbende, koblet 1:1 udveksling med klorid. Denne udvekslingsdiffusion formidles af proteinet capnoforin. Vi undersøger følgende forhold: 1) Den asymmetriske funktion af capnoforin. Her finder vi, at capnoforin har en højere affinitet til extracellulære end intracellulære anioner. Denne asymmetri er ens for klorid og bikarbonat, hvilket understøtter den såkaldte ping-pong model for aniontransport. 2) Kloridtransport efter maksimal, men ik-

ke fuldstændig, irreversibel hæmning af capnoforin med den specifikke aniontransporthæmmer DIDS. Den residuale kloridtransport efter covalent DIDS-binding er 0.3% af den uhemmede flux. Restfluxen kan hæmmes reversibelt med DIDS og andre specifikke aniontransporthæmmere. Ved forsøg, der udover hæmningskinetiske analyser også omfatter en karakterisering af restfluxens pH- og anionkoncentrationsafhængighed, ønskes belyst om restfluxen medieres af capnoforin. 3) Glukosetransport over membranen i blodlegemeskygger (ghosts). 4) Hvorledes vand og urinstof transporteres over membranen, og om samme mekanisme (pore) formidler transport af begge stoffer (J. Brahm, J. Funder, P. Gasbjerg, P. Knauf, R. Baumann, U. Sieger, A. Lowe, W. R. Galey, R. I. Macey).

Thrombocytters intracellulære kloridkoncentration

Som et led i undersøgelser af transportmekanismer, der regulerer blodpladers Cl⁻-indhold, er optagelsest hastigheden og totalconcentrationen af Cl⁻ blevet bestemt som funktion af extracellulært pH. Cl⁻-koncentrationen er fundet højere end forventet, hvis den skulle være passivt fordelt over cellemembranen (J. Funder, S. Dissing).

Andre aktiviteter:

C. Crone er udnævnt til æresdoktor ved Sorbonne, Paris, og til æresmedlem af Am. Physiol. Soc. Han er medlem af redaktionskomiteen for J. Physiology (London) og News in Physiological Sciences (USA). J. Frøkjær-Jensen er consulting editor på Tissue & Cell og medlem af redaktionskomiteen for Microcirc. Clin. & Exp. A. J. Hansen er medlem af redaktionskomiteen for J. Cerebr. Blood Flow & Metabolism.

S. Dissing har holdt gæsteforelæsning efter indbydelse af Karolinska Sjukhuset i Sverige og J. H. Poulsen ved universitetet i Poznan (Polen).

A. Gjedde arbejder fortsat ved Montreal Neurological Institute (Canada) og M. Nedergaard ved Laboratory of Cerebral Metabolism, New York Hospital (USA).

Stab:

VIP: Antal årsværk: Universitetsansatte 20 (heraf 3 på orlov), fondsansatte 4.

Professorer: C. Crone, O. Sten-Knudsen (fratrådt p.g.a. alder 31.3.89).

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

Adjunker: S. Dissing, A. J. Hansen (orlov).

Kandidatstipendiater: M. la Cour, P. Gasbjerg.

Forskningsstipendiater: A. Bækgaard, J. Frøkjær-Jensen, M. Nedergaard, S.-P. Olesen.

Scolarstipendiater (fonds): P. Munch Andersen, M. Hansen, J. A. Lundbæk, B. Winding.

Gæsteforskere: N. E. O. Andersen, A. Fuglsang, J. Gyiring, M. Lauritzen, L. K. Munck, J. Reith, J. Waaben.

Edb-konsulent (fond): Michael Frank.

A-TAP: Antal årsværk: Universitetsansatte 3.

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

TAP: Antal årsværk: Universitetsansatte 16,7 (heraf 2 på orlov/udlånt), fondsansatte 1,1.

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

Speciale:

Hansen, Michael: Kloridtransport gennem frøskeletmuskelfibres membran: Formidler samme mekanisme både koblet udveksling og konduktiv transport?

Publikationer:

Abbott, N.J., Bundgaard, M., Hughes, C.C.W.: Morphology of brain microvessels: a comparative approach. Progr. Appl. Microcirc. 8, s. 1-27, Basel, Schweiz 1989.

Andersen, N.E.O., Gyiring, J., Hansen, A.J., Laursen, H., Siesjö, B.K.: Brain acidosis in experimental pneumococcal meningitis. J. Cerebr. Blood Flow Metab. 9, s. 381-387, New York 1989.

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

Bock, E., Bræstrup, C., Geisler, A., Henriksen, O., Lorenzen, I., Sten-Knudsen, O.: Studieplan for uddannelse i humanbiologi. Københavns Universitet 1989, 58 s.

Borders, C.L., Perez, D.M., Lafferty, M.W., Kondon, A.J., Brahm, J., Fenderson, M.B., Brelsford, G.L., Pett, V.B.: α -brominated 4-hydroxy-3,5-dinitroacetophenones: Potent inhibitors of the erythrocyte anion transport protein. Bioorgan. Chem. 17, s. 96-107, USA 1989.

Brahm, J., Wimberley, P.D.: Chloride and bicarbonate transport in fetal red cells. J. Physiol. 419, s. 141-56, Cambridge, England 1989.

—: Transport measurement of anions, nonelectrolytes and water in red blood cell and ghost systems. Methods in enzymology, B. Fleischer, S. Fleischer, s. 160-75, New York 1989.

- Bundgaard, M.: Smooth endoplasmic reticulum in capillary endothelium: Possible relation to regulation of cytosolic free Ca^{2+} . *Proc. Int. Union Physiol. Sci.* 17, s. 229-30, Helsinki 1989.
- : The paracellular pathway in capillary endothelia. Vascular endothelium in health and disease. *Adv. in Exp. Med. & Biol.*, Vol. 242, Shu Chien (ed.), s. 3-8, New York 1988.
- Christensen, O., Simon, M., Randlev, T.: Anion channels in a leaky epithelium. Appatch-clamp study of choroid plexus. *Pflügers Archiv* 415, s. 37-46, Berlin, Heidelberg 1989.
- Cour, M.I.: Rheogenic sodium-bicarbonate co-transport across the retinal membrane of the frog retinal pigment epithelium. *J. Physiol.* 419, s. 539-53, Cambridge, England 1989.
- Dissing, S., Nauntofte, B., Michler, L., Sten-Knudsen, O.: Spytsekretion er reguleret affrit Ca^{++} i acinuscellerne. *Tandlægebladet* 93, s. 43-49, København 1989.
- Fuglsang, A., Therkildsen, P., Crone, C.: Presynaptic modulation of sympathetic nerve transmission – an element in vasomotor control. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 8, s. 71-84, Haag, Holland 1989.
- Hansen, A.J., Crone, C.: Metabolic block leads to closure of K-channels in endothelial cells. *Proc. Int. Union Physiol. Sci.* 17, s. 164, Helsinki 1989.
- , Olesen, S.: Large-conductance chloride channels in endothelial cells. *Proc. Physiol. Soc. Dec.* 89, s. 112 P, London 1989.
- , Nedergaard, M.: Brain ion homeostasis in cerebral ischemia. *Neurochem. Pathol.* 9, s. 195-209, Clifton, N.J., USA 1988.
- Hansen, M.B., Bindslev, N.: Serotonin-induced chloride secretion in hen colon. Possible second messengers. *Comp. Biochem. Physiol. Vol. A* 94, s. 315-21, Oxford, England 1989.
- Janas, T., Brahm, J., Bjerrum, P.J., Wieth, J.O.: Kinetics of reversible DIDS inhibition of chloride self exchange in human erythrocytes. *Am. J. Physiol.* 257, s. C601-C606, Bethesda, Maryland, USA 1989.
- Jessen, F., Cherksey, B.D., Zeuthen, T., Hoffmann, E.K.: Isolation and reconstitution of furosemide binding proteins from Ehrlich ascites tumor cells. *J. Membr. Biol.* 108, s. 139-51, New York 1989.
- Knauf, P.A., Brahm, J.: Functional asymmetry of the anion exchange protein, capnophorin: Effects on substrate and inhibitor binding. *Methods in enzymology*, B. Fleischer, S. Fleischer, s. 432-53, New York 1989.
- Lauritzen, M.: Spreading depression: pathophysiology and relation to migraine. Migraine and other headaches, M. D. Ferrari, X. Lataste, s. 95-105, England 1989.
- , Sheardown, M., Hansen, A.J.: Aspects of calcium ions in cortical spreading depression. *Cerebral ischemia and calcium*, A. Hartmann, W. Kuschinsky, s. 449-57, Berlin, Heidelberg 1989.
- , Rice, M.E., Okada, Y., Nicholson, C.: Quisqualate, kainate and NMDA can initiate spreading depression in the turtle cerebellum. *Brain Res.* 475, s. 317-27, Amsterdam 1988.
- Macey, R.I., Brahm, J.: Osmotic and diffusional water permeability in red cells: Methods and interpretations. *Water transport in biological membranes*. Vol. 2, G. Benga, s. 25-39, Boca Raton, Florida, USA 1989.
- Munck, G.B.: Amino acid transport across the hen colon: interactions between leucine and lysine. *Am. J. Physiol.* 256, s. G532-39, Bethesda, Maryland, USA 1989.
- Nedergaard, M., Diemer, N.H.: Hypoglycemia reduces infarct size in experimental focal ischemia. The influence of plasma glucose on ischemic brain damage. *Cerebrovascular Diseases*, M. D. Ginsberg, W. D. Dietrich, s. 259-64, New York 1989.
- Olesen, S.: An electrophysiological study of microvascular permeability and its modulation by chemical mediators (disputats). *Acta Physiol. Scand.* 136 (579), s. 1-28, Oxford, England 1989.
- : Ion channels and membrane receptors in endothelial cells – their role in permeability regulation and vasodilation. *Proc. Int. Union Physiol. Sci.* 17, s. 230, Helsinki 1989.
- Olesen, S.: Modulation of endothelial permeability: Role of receptors, second messengers and ion channels. *Vascular endothelium – Receptors and transduction mechanism*, J. Catravas, C. N. Gillis, N. S. Ryon, s. 21-27, New York 1989.
- Saumon, G., Basset, G., Bouchonnet, F., Crone, C.: Cellular effects of β -adrenergic and of cAMP stimulation on potassium transport in rat alveolar epithelium. *Pflügers Archiv* 414, s. 340-45, Berlin, Heidelberg 1989.
- Schedsted, M., Buhl-Jensen, P., Skovsgaard, T., Bindslev, N., Demant, E.J.F., Friche, E., Vindeløv, L.: Inhibition of vincristine binding to plasma membrane vesicles from daunorubicin-resistant Ehrlich ascites cells by multidrug resistance modulators. *British Journal of Cancer* 60, s. 809-14, London 1989.
- , Bindslev, N., Demant, E.J.F., Skovsgaard, T., Buhl-Jensen, P.: Daunorubicin and vincristine binding to plasma membrane vesicles from daunorubicin-resistant and wild type Ehrlich ascites tumor cells. *Biochemical Pharmacology* 38, s. 3017-27, Oxford, England 1989.
- Uden, M., Nauntofte, B., Dissing, S.: Anticholinergic effects of cis-chlorprothixene characterized in rat parotid acini. *Eur. J. Pharmacol.* 164, s. 129-38, Amsterdam 1989.
- Ussing, H.H., Eskesen, K.: Mechanism of isotonic water transport in glands. *Acta Physiol. Scand.* 136, s. 443-54, Oxford, England 1989.

- Eskesen, K.: Transport pathways for Na⁺ and Br⁻ (Cl⁻) in noradrenaline-stimulated frog skin (*Rana temporaria*). *Acta Physiol. Scand.* 136, s. 535-46, Oxford, England 1989.
- Eskesen, K.: The effect of amiloride and benzimidazoleguanidine added to the inside medium on electrolyte pathways in frog skin glands. *Acta Physiol. Scand.* 136, s. 547-50, Oxford, England 1989.
- Waaben, J., Husum, B., Hansen, A.J., Gjedde, A.: Hypocapnia prevents the decrease in regional cerebral metabolism during isoflurane-induced hypotension. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 1, s. 29-34, USA 1989.
- Husum, B., Hansen, A.J., Gjedde, A.: Regional cerebral blood flow and glucose utilization during hypocapnia and adenosine-induced hypotension in the rat. *Anesthesiology* 70, s. 299-304, Philadelphia, USA 1989.
- Wahl, M., Lauritzen, M., Schilling, L.: Cerebrovascular reactivity after spreading depression. *Progr. Appl. Microcirc.* 16, s. 89-96, Basel, Schweiz 1989.
- Zhang, E., Lauritzen, M., Wieloch, T., Hansen, A.J.: Calcium movements in brain during failure of energy metabolism. *Cerebral ischemia and calcium*, A. Hartmann, W. Kuschinsky, s. 162-68, Berlin, Heidelberg 1989.

B. G. Munck

2. Medicinsk-fysiologisk Institut B

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsvirksomhed falder hovedsageligt inden for områderne arbejdsfysiologi, endokrinologi-stofskifte, kredsløbsfysiologi og reproduktionsfysiologi. Hovedparten af arbejdet udføres i forskergrupper, som også omfatter forskere med ansættelse uden for instituttet samt videnskabeligt interesserede studenter.

Fysisk trænings indflydelse i insulinsekretion og plasmakoncentrationer af insulin og glukose, bestemt under almindelige livsbetingelser

Effekten af fysisk træning på den insulinstimulerede glukosemetabolisme i human skeletmuskulatur. Betydningen af ældning og type 2 diabetes (Flemming Dela i samarbejde med K. Mikines, M. Linstow, H. Galbo).

Stofskifteregulation under muskelarbejde og stofskifteadaptation ved regelmæssigt gentaget motion

Ved blokade af ganglion coeliacum og »pankreas clamp« teknik er vist, at aktivitet i leverens sympatiske nerver ikke er væsentlig for udløsning af øget glukoseafgivelse til blodet hos arbejdende mennesker. En ukendt faktor – hormon produceret i de arbejdende muskler? – synes at være afgørende. Endvidere er påbegyndt en omfattende undersøgelse af, hvorvidt forskellige undergrupper af type 2 diabetikere opnår ændret insulinsekretionsformåen ved træning (Henrik Galbo i samarbejde med M. Kjær, K. Ingfred, M. Linstow, K. Mikines, F. Dela, N. H. Secher).

Renfremstilling og identifikation af et insulinbindende serumglobulin

Årsagen til plasmas insulin-lign. virkning på fedt- og muskeltvæv er delvis uafklaret. Vi har vist, at et alfa-et serumglobulin, som indsprøjet på et forsøgsdyr binder radioaktivt insulin og besidder insulin-lign. aktivitet, spiller en væsentlig rolle. Dette protein søges renfremstillet v.h.a. gelfiltrering og affinitetskromatografi. Det søges identificeret og analyseret med elektroforese og immunologiske reaktioner (Flemming Gjedde).

Insulinreceptor (IR) kinase aktivitet og glukosetransportør (GT) antal i skeletmuskulatur på normale og patienter med NIDDM

Insulinresistens i skeletmuskulatur er afgørende for udviklingen af NIDDM. Derfor undersøges, om defekter i de kendte trin i insulins virkningsmekanisme er primære i patogenesen. Vi er i stand til at bestemme indholdet af GT kvantitativt i en lille mængde human skeletmuskulatur, og arbejder på at bestemme det på biopsivæv fra normale hhv. NIDDM. På samme pt.-gruppe bestemmes reversibilitet og evt. IR-kinase defekt hos NIDDM (Aase Handberg i samarbejde med J. Vinten, A. Vaag, P. Damsbo, H. Beck-Nielsen, Hvidøre Hosp.).

Fysisk aktivitets niveau og endokrine kirtlers sekretionsformåen

En undersøgelse er påbegyndt til belysning af, hvorvidt veltrænede idrætsfolk efter en 6 ugers inaktivitetsperiode (som følge af et ortopædkirurgisk traume) får reduceret deres adrenalinsekretionsformåen under en insulin-induceret hypoglykæmi (M. Kjær, M. Mikines, T. Nicholaisen, M. Linstow, H. Galbo).

Glukosetransport i skeletmuskulatur

Faciliteret glukosetransport medieres via en gruppe strukturelt beslægtede proteiner. Det vides, at to af disse glukosetransportører (GLUT1 og GLUT4) findes i skeletmuskulaturen. Imidlertid har vi vist, at de 2 hidtil kendte transportører ikke er ansvarlige for hovedparten af stimuleret glukosetransport i skeletmu-

skulatur. Vi er nu igang med at oprense »non-GLUT1-non-GLUT4« transportøren. Endv. er sandsynliggjort, at insulin og muskelkontraktioner øger glukosetransporten ved at ændre transportørens membranomgivelser og ikke ved modifikation af selve transportørerne (Thorkil Ploug).

Per Sejrsen

1. Undersøgelser over nogle indikatorstoffers fri diffusion i vand og i muskelvæv.

2. Subcutan gennemblødning på crus under transcutan nervestimulation er blevet målt (samarb. m. H. Lund, S. Kipper, S. Nybo Jensen, L. Friis-Hansen)

3. Måling af gennemblødningen i tynd- og tyktarm på grise, med 133-Xenon (samarb. m. P. E. Mortensen og J. Olsen).

4. Måling af gennemblødningen med 133-Xenon i ovarier på kaniner, under påvirkning med neuropeptid-Y (samarb. m. J. Jørgensen).

Regulation af glukosetransport

Det er påvist, at plasmamembranen fra fedtceller indeholder 2 forskellige glukosetransportører. Bestemmelse af transportørantal og -topologi i membranen på elektronmikroskopisk niveau har vist, at transportørantallet stiger ved insulinstimulation af cellerne. Endvidere er fundet, at en fraktion af den kvantitativt dominerende transportør i ustimulerede celler plasmamembran findes i en aggregeret, formentlig inaktiv form. Disse depoter er under karakterisering. Membrandepotets relation til insulinreceptoren vil blive undersøgt (Jørgen Vinten i samarbejde m. J. Trannum-Jensen).

Undersøgelse af den nervøse regulation af det hormonelle og metaboliske respons på arbejde

Vi har vist, at ptt. med McArdles sygdom, som ikke kan nedbryde muskelglykogen, har øget extramuskulær substratmobilisering og hormonrespons under arbejde, tydende på nervøs regulatorisk tilbagekobling fra muskler på stofskiftet. Resultater fra glukoseinfusionsforsøg på løbende rotter tyder på nervøs styring af glukoseproduktionen under arbejde. Betydningen af henh. levernerv og den paraventrikulære nukleus i hypothalamus for substratmobilisering og hormonsekretion under arbejde er undersøgt (John Visiting i samarbejde m. M. Wiersma, G. vanDijk, S. F. Lewis, H. Glarbo, R. G. Haller, A. B. Steffens).

Gorm Wagner

Fortsatte in vitro og in vivo studier af regulationen af aktiviteten i den glatte muskulatur i corpus cavernosum.

Gæsteforelæsninger: Sao Paolo, New York, Milano, Rom, San Francisco, Oslo, Tromsø, Tokyo, Fukuoka. Konsulent WHO, Regional Office, DK. WHO-mission: sexologikursus v. Medicinske Akademi, Sofia.

Chefredaktør: Int. J. Impot. Res. Medredaktør 5 int. tidsskrifter.

Præsident: Int. Soc. Impot. Res.

Æresmedl. Bulgarske psykiatriske Selskab og Asia Pacific Soc. Study of Impot.

Medl. af lægevid. fakultetsråd, Kbh. Univ.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 9.

Institutbestyrer: J. Vinten.

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

Seniorstip: T. Ploug.

Kandidatstip: F. Dela.

Forskningsstip: Aa. Handberg.

TAP: Antal årsværk: 9,74.

Sekretær: R. Christiansen.

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

Laboranter (fondslønn.): G. Hau, R. Kraunsøe, Nguyen Thi Thoai Huong.

Ingeniør: F. Neumann.

Elektr.mekaniker: O. Holm.

Finmekaniker: J. Jønson.

Publikationer:

Fugleholm, K., Schmalbruch, H., Wagner, G.: The Vascular Anatomy of the Cavernous Body of Green Monkeys. The Journal of Urology 142, s. 181-88, Baltimore, Maryland, USA 1989.

Gjedde, F., Gjedde, B.: Demonstration of an insulin binding alpha one plasma globulin fraction using electrophoresis followed by blotting on nitrocellulose and reaction with antisera: a preliminary communication. Exp. Clin. Endocrinol. 7, s. 29-35, Indien 1988.

Johansen, K., Elling, F., Paulev, P.: Ductus arteriosus in pilot whales. Japanese Journal of Physiology 38, s. 387-92, Japan 1988.

Mikines, K.J., Dela, F., Tronier, B., Galbo, H.: Effect of 7 days of bed rest on dose-response relation between plasma glucose and insulin secretion. American Journal of Physiology Vol. 257 (Endocrinol. Metab. 20), s. E43-E48, Bethesda, Maryland, USA 1989.

Paaske, W.P., Sejrsen, P.: Permeability of continuous capillaries. Danish Medical Bulletin 36, s. 570-90, København 1989.

Richter, E.A., Mikines, K.J., Galbo, H., Liens, B.: Effect of exercise on insulin action in human skeletal muscle. Journal of Applied Physiology 66, s. 876-86, Bethesda, Maryland, USA 1989.

Schmalbruch, H., Wagner, G.: Vasoactive intestinal polypeptide (VIP)- and neuropeptide Y (NPY)-containing nerve fibres in the penile cavernous tissue of green monkeys (Cercopithecus aethiops). Cell and Tissue Research 256, s. 529-41, Berlin, Heidelberg 1989.

- Capillary permeability of ^{131}I -albumin in canine myocardium as determined by bolus injection, residue detection. *Microvascular Research* 37, s. 352-56, New York 1989.
- , Sheik, S.P., Jørgensen, J., Mikkelsen, J.D., Schwartz, T.W., Paaske, W.P., Sejrsen, P., Haunsø, S.: Neuropeptide Y has potent effects on myocardial resistance vessels during reactive hyperemia. *European Heart Journal* 10 (Suppl. III-IV), s. 329, London 1989.
- , Sheik, S.P., Jørgensen, J., Mikkelsen, J.D., Schwartz, T.W., Paaske, W.P., Sejrsen, P., Haunsø, S.: Neuropeptide Y modulates regional blood flow in canine myocardium during reactive hyperemia. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 21 (Suppl. II), s. 105, London 1989.
- Szecs, P.B., Dalgaard, D., Stakemann, G., Wagner, G., Foltmann, B.: The concentration of pepsinogen C in human semen and the physiological activation of zymogen in the vagina. *Biology of Reproduction* 40, s. 653-59, New York 1989.
- Tranum-Jensen, J., Vinten, J., Ploug, T.: The anatomy of the cytoplasmic rim and the plasma membrane of rat epididymal fat cells. *Journal of Ultrastructure and Molecular Structure Research* 100, s. 293, San Diego, Calif., USA 1988.
- Vissing, J., Wallace, J.L., Scheurink, A.J.W., Galbo, H., Steffens, A.B.: Ventromedial hypothalamic regulation of hormonal and metabolic responses to exercise. *American Journal of Physiology* 256, s. R1019-26, Bethesda, Maryland, USA 1989.
- , Wallace, J.L., Galbo, H.: Effect of liver glycogen content on glucose production in running rats. *Journal of Applied Physiology* 66 (1), s. 318-22, Bethesda, Maryland, USA 1989.
- Wagner, G.: Regulation neurovascular de la ereccion peneana – fisiologia y patologia. *Revista Latinoamericana de Sexologia IV* (2), s. 181-95, Cali, Colombia 1989.
- muskelaktivitet (20 sekunders spring) og afhandlingen er trykt i *Europ. J. of Appl. Physiol.* ultimo 1989. Jeg har endnu engang udført en del af min forskning ved Chiba University, Medical School, i Japan. En række rapporter vedr. de centrale og de perifere kemoreceptorer blev forelagt ved *Physiol. Society* mødet i Oxford, samt på IUPS Satellite Symposiumet i Warszawa – begge i juli 1989. I august/september har professorerne Honda (Tokyo) og Porkorski (Warszawa) gæsteforsket. Sammen med Mike Mussell (Birmingham) og professor Miyamoto's gruppe (Yamagata University) har jeg sendt rapporter til publikation vedrørende respiratoriske responser på kuldioxid indånding og på muskelaktivitet. Disse emnekredse arbejder vi videre med. – Desuden har vi afsluttet arbejdet med beta-endorfiner, smerte og distancetræning med en publikation i *Japanese Journal of Physiology*.

Nye projekter

1. Mekanismer ved ændring af den samlede karmodstand hos sunde personer og hos patienter med forhøjet blodtryk.
2. Det endogene benzodiazepin-systems bidrag til respirationens kontrol.
3. Den spatiale distribution af intercellulær calciumion, dens cytoplasmatiske gradient og ligevægt i glomus caroticum-celler udsat for hypoxi og hypercapni.

Redaktionel virksomhed:

Jeg har fungeret som referent for internationale fysiologiske tidsskrifter.

Stab:

Afdelingsleder: Dr.med. P.-E. Paulev.
En række gæsteforskere har deltaget i årets forskning. Navnene er anført i publikationslisten.

Publikationer:

- Ahn, B., Nishibayashi, Y., Okita, S., Masuda, A., Takaiishi, S., Paulev, P.-E. and Honda, Y.: Heart rate response to breath holding with supramaximal exercise. *Europ. J. Appl. Physiol. and Occup. Physiol.* 59:146-151, 1989.
- Miyamoto, Y., Mussell, M.J., Nakazono, Y., Paulev, P.E., and Sugawara, T.: Carbon dioxide in human respiratory control: Exercise compared to inhalation. In: *Proceedings of the Physiol. Soc. Meeting at Univ. of Oxford, July 1-2, 1989.* *J. Physiol.* (London).
- Paulev, P.E., Thorball, Jens E., Nielsen, Ulla, Kruse, Peter, Jordal, R. Bach, F. W., Fenger, M., and Porkorski, M.: Opioid involvement in the perception of pain due to endurance exercise in trained man. *Japanese J. of Physiol.* Vol. 39, no 1: 67-74, 1989.
- Glogowska, M., Paulev, P.-E., and Pokorski, M. Me-

J. Winten

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

Forskningsvirksomhed:

Hovedvægten er lagt på kontrolsystemer for respiration og kredsløb under muskelaktivitet (sport og motion). Vi har arbejdet med spørgsmålet om centrale respiratoriske kemoreceptorer er begrænset til den ventro-laterale del af den forlængede rygmarg. En række arbejder er under publikation. Vi har også arbejdet med hjertets funktion under supramaksimal

- dullary respiratory neuros with projections to the ventral surface of the medulla in the guinea pig. Proceedings for the IUPS Satellite Symposium.
- Glogowska, M., Paulev, P.-E., and Pokorski, M.: Neuroanatomical basis for involvement of medullary neuros in respiratory chemoception in the guinea pig. Proceedings for the IUPS Satellite Symposium.
- Honda, Y., Ahn, B., Nishibayashi, Y., Okita, S., Masuda, A., Takaishi, S. and Paulev, P.-E.: Possible involvement of peripheral chemoreceptor mechanism in bradycardia observed during breath holding with supramaximal exercise. Proceedings for the IUPS Satellite Symposium.
- Pokorski, M., Paulev, P.-E., Morikawa, T., Masuda, A., Takaishi, A., Ahn, B., and Honda, Y.: Carbon dioxide chemoreflex in spinal man. Proceedings for the IUPS Satellite Symposium.
- Pokorski, M., Masuda, A., Paulev, P.-E., Sakakibara, Y., Ahn, B., Takaishi, S., and Honda, Y.: Importance of arterial chemoreceptors for cardio-respiratory responses to static exercise in man. Proceedings for the IUPS Satellite Symposium.
- Pokorski, M., Sakakibara, Y., Masuda, A., Morikawa, T., Ahn, B., Takaishi, S., Paulev, P.-E. and Honda, Y.: Carbon dioxide chemoreflex in spinal man. All in: Proceedings for the IUPS Satellite Symposium »Chemoreceptors and Chemoreceptor Reflexes«, Warsaw, July 1989.

Poul-Erik Paulev

3. Medicinsk-fysiologisk Institut C

Forskningsvirksomhed:

Instituttets hovedforskningsområde er regulationsfunktioner, udøvet på cellulært og organ-organisme niveau af signalstoffer af polypeptidnatur, især a) sådanne hormoner (ekstracellulære signalpeptider), som frigøres fra hjernens hypothalamusdel eller fra mavetarmkanalen og b) intracellulære signalpeptider, der er reguleret af calciumioner. Desuden arbejdes der med den fødeinducerede termogeneses fysiologi og patofysiologi samt dykkermedicin.

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

En bredere baggrund for en stor del af forskningsvirksomheden er beskrevet i tidligere udgaver af Københavns Universitets Årbog (se fx. 1977-udgaven, side 110-112).

1. Hormonal regulation af væskebalance og kredsløb

Eksperimenter vedrørende kredsløb og væskebalance,

er fortsat med anvendelse af to modeller, normale mennesker og træned, akut kateteriserte hunde.

a. Virkning af vasopressin (AVP) hos normale mennesker: Tidligere resultater påviste uventet høj følsomhed for AVP i dosisområdet 1-25 femtomol/(min. kg). Vi har undersøgt prostaglandinernes betydning for nyrens koncentrationsmekanisme ved anvendelse af indomethacin. Resultaterne synes at vise, at prostaglandinernes velkendte AVP-antagonistiske virkning har stor betydning for urinens koncentration og så ved en AVP dosis så lav som 3 femtomol/(min.kg). Undersøgelserne er uafsluttede (P. Bie, stud.med. J. L. Andersen, stud.med. L. J. Andersen).

b. Virkninger af vasopressin og oxytocin hos hunde: Resultaterne viser, at infusion af oxytocin ledsages af moderat antidiurese og natriurese, og at en samtidig infusion af vasopressin udløser en stigning i Na^+ udskillelsen, som er større end summen af de enkelte hormoners virkning (supra-additiv neurohypofysær natriurese) (P. Bie, stud.med. S. E. Andersen).

c. Øget sensitivitet af vasopressin-assay: Følsomheden af det anvendte assay var utilstrækkelig til måling af de plasmakoncentrationsændringer, som udløses af infusion af små doser vasopressin. En sensitivitetstestforøgelse fra 0.5 til 0.05 pg/ml plasma skønnes nødvendig. Dette mål er endnu ikke nået (P. Bie, stud.med. L. J. Andersen, J. Warberg).

d. Udvikling af assay for endothelin: Endotheliner er betegnelsen for den nyopdagede familie af vasokonstriktoriske peptider. Der er udarbejdet et radioimmunoassay til måling af endothelin-1 i plasma fra mennesker og hunde og udført forsøg med infusion af endothelin-1 til hunde. Det er bekræftet, at endothelin-1 er fundet i humant plasma, hundeplasma er ikke færdig-analyseret (C. Emmeluth, P. Bie).

e. Virkning af endothelin og sarafotoxin på hunde: Under studieophold i USA er endothelin-1 og sarafotoxin s6B (en peptid fra slangegift med udpræget aminosyrehomologi med endotheliner) infunderet til hunde. Begge peptider er stærkt vasokonstriktoriske, men virkningerne på nyren er forskellige (K. L. Goetz, P. Bie, B. C. Wang, R. J. Leadley Jr., J. L. Zhu, J. Madwed).

2. Betydningen af regulatoriske peptider i styringen af organfunktioner

De regulatoriske peptider er små æggehvide-stoffer, som alle højere organismer anvender som budbringere i kommunikationen mellem celler og organer. På målcellerne/organerne findes receptorer, som binder peptiderne og oversætter informationen til intracellulære signaler, som udløser den endelige effekt. Når peptiderne produceres af endokrine celler og transporteres med blodet til målorganet kaldes de hormoner. Når de frigives fra nerve-ender, som når målorganet optræder de som 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 inden for alle tre kategorier.

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

Ved hjælp af isolerede perfunderede præparationer af de relevante organer undersøger vi a) peptidernes virkning; b) endokrin sekretion af peptiderne, og c) frigørelse fra nerveender. Endelig forsøger vi ved hjælp af specifik blokade (tachyphylaxi, antagonist eller immunoneutralisation) at vise hvilken betydning den påviste frigørelse havde for organfunktionen. De funktioner der undersøger omfatter eksokrin og endokrin sekretion og motilitet (J. J. Holst, M. Bersani, B. Schjoldager, T. Norre Rasmussen, C. Ørskov, H. Harling, P. Schmidt, T. Messell, L. Bjørnskov, R. Goll).

3. Fødeinduceret termogenese fysiologi og patofysiologi

Undersøgelser over lokalisation, mekanisme og patologiske ændringer af fødeinduceret termogenese hos afmagrede kræftpatienter (med Jens Bülow, L. Simonsen, N. J. Christensen) har vist et øget basalstofskifte samt en øget glukoseinduceret termogenese, der ikke som hos normale overvejende er lokaliseret til skeletmuskulaturen. Cytostatisk behandling reducerer den glukoseinducerede termogenese. Med Arne Astrup (Forskningsinstitut f. human Ernæring) er undersøgt determinerende faktorer for energiomsætningshastigheden hos adipøse samt fedtsyreniveaets betydning for fedmes fordeling.

Dykkermedicin: I dekomprimerede rotter er volumenændringer i N_2 bobler i medulla spinalis' hvide substans undersøgt under ånding af luft, helium- O_2 , ren O_2 , samt N_2O-O_2 . Resultaterne bekræfter helium- O_2 's egnethed til behandling af dekompressionssyg-

dom (med O. Hyldegaard, P. P. Leyssac). På dekomprimerede rotter undersøges medulla spinalis' funktion ved registrering af spinal evoked potentials under udvikling/behandling af dekompressionssyge med ånding af samme luftarter. I sammenligning med luft har både helium- O_2 og O_2 en beskyttende effekt, der også kan konstateres ved afsluttende histologisk undersøgelse af medulla (med O. Hyldegaard, H. Hultborn og M. Møller). Registrering og analyse af dykkeruheld i Danmark (med J. Ahrenkiel og O. Hyldegaard) (J. Madsen).

4. Regulering af gen expression og intracellulær færdiggørelse af regulatoriske peptider

I det vigtigste modelsystem, vi anvender, neurosekretoriske neuroners kerneområde i hypothalamus, produceres højmolekylære forstadier til det antidiuretiske hormon (vasopression) og oxytocinet (som er væsentligt for livmoderens kontraktion ved fødslen). Forstadierne indpakkes i sekretkorn, der transporteres til nerveenderne i neurohypofysen, hvorfra den regulerede frigørelse til blodet sker. Det søges klarlagt, hvorledes hormonforstadiernes færdiggørelse sker i de intracellulære partikler, neurosekretkornene, ved mindst 3 trin af enzymatiske reaktioner, hvis regulation især studeres.

Forskergruppen, der ledes af professor N. A. Thorn, indgår som en del af Bioteknologiske Center for Neuropeptidforskning, hvis leder også er N. A. Thorn. En stor del af det beskrevne forskningsområdes internationale status fremgår af de i 1988 publicerede Alfred Benzon Symposium nr. 25: Molecular Mechanisms in Secretion, redigeret af N. A. Thorn, M. Treiman & O. H. Petersen, samt af det i februar 1990 udgivne Proceedings of the IV International Conference on the Neurohypophysis, Copenhagen July 1989, med N. A. Thorn, H. Vilhardt og M. Treiman som redaktører.

I det forløbne år har vi afsluttet arbejder om regulationssubstansen ascorbinsyres rolle i pars intermedia i hypofysen, afsluttet en omfattende serie af eksperimenter over ascorbinsyrens transportforhold og fordeling i neurosekretoriske nerveender og færdiggjort første trin af en karakterisering af et ascorbinsyre reguleret amiderynsenzym i pancreasøvej, og af enzymets regulation. I samarbejde med professor Richter, Hamburg, har vi vist, at vasopressin mRNA ikke (som hos kontroller) forekommer i neurohypofysen hos rotter, der har eksperimentel hypothalamisk diabetes insipidus (N. A. Thorn, J. T. Russell, A. Zhou, M. Ehrhart, M. Krøigaard, A. Juul).

5. Fysiologisk-farmakologiske studier over regulationen af neuropeptidfrigørelse

Vi har undersøgt de forskellige veje for Ca^{2+} influx i de sekretoriske terminaler i neurohypofysen. Vi har fundet at vasopressinsekretionen in vitro afhænger af

mindst 2 typer af farmakologisk forskellige Ca^{2+} -kanaler. Deres respektive bidrag til sekretionsaktivering var stærkt afhængige af stimulationsmåden. Vi har derfor i det fortsatte arbejde fokuseret på mere definerede stimulationsmønstre, for at afdække en mulig betydning af flere kanalytper (M. Treiman, stud.med. S. von Spreckelsen, K. Lollike) (Projektet fortsættes i et samarbejde med forskere fra Danmarks farmaceutiske Højskole).

Biokemiske studier over peptidgerge sekretgranulas proteiner (M. Treiman, N. A. Thorn):

For at undersøge nærmere disse proteiners egenskaber, arbejdes der på metoder til at isolere dem i mængder der tillader immunisering (mono- eller polyklonale antistoffer) og/eller sekvensanalyse. Samtidig undersøges der tilsvarende proteiner på chromaffine granula fra binyremarven, idet en oprensning derfor er teknisk mere tilgængelig (Projektet udføres i et samarbejde med Dr. R. Jahn, Max-Planck Institut f. Psychiatri, Munchen).

Bege projekter udføres i tilknytning til Bioteknologisk Center for Neuropeptidforskning.

6. Perifære effekter af oxytocin og vasopressin

Myometriets (livmodermusklen) humorale respons. Den kontraktile effekt af et nyopdaget peptid, endothelin og dets strukturelle analog sarafotoxin er blevet undersøgt (ED_{50} for rotte endothelin var 49.1 nM). I samarbejde med afd. Y, Rigshospitalet, undersøges vasopressins og oxytocins effekt på humant myometrie fra gravide og ikke-gravide kvinder. Parallelt hermed karakteriseres myometriets receptorer. I projektet samarbejdes desuden med Dr. Anders Norström, Sahlgrenska Sjukhuset i Göteborg (H. Vilhardt, A. Atke, T. Engström).

Vasopressins effekt på koagulationssystemet. Vasopressin og visse analoger heraf øger blodets indhold af koagulationsfaktor VIII. På aber og hunde har vi kunnet demonstrere at denne effekt udløses via receptorer forskellige fra de klassiske vasopressin receptorer (antidiuretiske og glat muskel). Ved hjælp af strukturelle analoger søger vi nu at karakterisere disse receptorer (H. Vilhardt, T. Barth).

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

Undersøgelserne søger at belyse cellulære og molekylære mekanismer af betydning for organismens overordnede hormonregulation. I dyreforsøg studeres især betydningen af visse centrale neurotransmittere og regulatoriske peptider.

a. Histaminerg regulation: Specifik aktivering af den ret nyopdagede præsynaptiske histamin (HA) H_3 -autoreceptor hæmmer stress-induceret frigørelse af ACTH, mens specifik blokade af receptoren forstærker frigørelsen. Prolaktin (PRL) responset påvirkes ikke. Vi har endvidere fundet, at HA og forskellige stress

stimuli øger frigørelsen af pro-opiomelanocortin (POMC)-deriverede peptider (ACTH, α -MSH og β -END). ACTH frigøres hovedsageligt fra hypofyse forlappen via aktivering af H_1 - eller H_2 -receptorer, mens α -MSH frigøres fra mellemlappen ved aktivering af begge receptortyper (T. Jørgensen, U. Knigge, J. Warberg).

b. Serotoninerregulation: Vi har studeret betydningen af de forskellige serotonin receptor typer (5-HT_1 , 5-HT_2 og 5-HT_3) for medieringen af serotonins regulation af ACTH og PRL sekretionen. Vore foreløbige resultater viser, at 5-HT_1 og 5-HT_2 receptorer medierer serotonins stimulerende virkning, idet samtidig aktivering af begge receptorer forstærker effekten. Derimod synes 5-HT_3 receptorer at formidle en hæmmende virkning af serotonin. Den receptor-medierede virkning af serotonin foregår såvel på hypothalamisk som på hypofysært niveau (H. Jørgensen, U. Knigge, J. Warberg).

c. Betydningen af gastrin releasing peptide (GRP) for sekretionen af ACTH og relaterede peptider: Vore in vivo og in vitro undersøgelser tyder på, at GRP spiller en rolle i den neuroendokrine regulering af ACTH sekretionen. GRP synes hovedsageligt at udøve sin effekt på hypothalamisk niveau via frigørelse af corticotropin releasing faktor (CRH) og vasopressin, men peptidet har dog også en mere direkte virkning på de corticotrope celler (L. Olsen, U. Knigge, J. Warberg).

d. Frigørelse af hormoner under reversibel hypovolæmisk shock hos mennesker: Nedsat centralt blodvolumen bevirker et fald i plasmakoncentrationen af atrial natriuretisk peptid (ANP) uden samtidig fald i CVP. Ved optræden af præsynkopale symptomer ledsaget af nedsat blodtryk og puls fandtes øget plasmakoncentration af adrenalin og calcitonin gen-relateret peptid (CGRP) (S. Matzen, N. H. Secher, S. Schifter, U. Knigge, J. Warberg).

e. Endokrine og hæmodynamiske virkninger af langtidsvandimmersion hos mennesker: Ved langvarig (12 timer) nedsænkning i vand til halsen stiger det centrale venetryk (CVP) initialt med ca. 12 mm Hg og reduceres med ca. 4 mm Hg under nedsænkningen. Ændringerne i en række nyre- og kredsløbs regulerende hormoner (vasopressin, atrial natriuretisk peptid (ANP), aldosteron, renin/angiotensin og katekolaminer) har givet information om en række komplicerede sammenhænge i menneskets volumenkontrol (C. Sta-deager, P. Norsk, L. P. Johansen, N. J. Christensen, P. Bie, J. Warberg).

Anden virksomhed:

P. Bie: Redaktionshverv: Medlem, editorial board, American Journal of Physiology (Regulatory, Integrative and Comparative Physiology). Specialist editor, Clinical Science. Kollegiale organer: Medlem, fakultetsrådet og dettes forretnings- og budgetudvalg; formand for fakultetsrådets dyrefælledingsudvalg. Stu-

dieophold: Studieophold ved Division of Experimental Medicine, St. Luke's Hospital, Kansas City, USA, 12. januar-12. marts. Møder: Inviteret foredrag (symposiebidrag), XXXI International Congress of Physiological Sciences, Helsinki, Finland. Postgraduat kursus: Initiativtager ved etablering af kursus i »Elementær modelsimulation af biologiske systemer« 24.-28. april.

J. Madsen deltager i Søværnets dykkermedicinske udvalg og har ydet konsulentbistand til bl.a. Mærsk Olie & Gas A/S samt Svitzer.

N. A. Thorn er dansk redaktør af *Acta physiol. Scand.*, har modtaget Gaardonprisen, været symposiearrangør og deltager ved XXXI Intern. Congress for Physiological Sciences i Helsinki og European Congress of Clinical Chem. i Milano samt Benzon Symposium nr. 29 i København. Gæsteforelæser ved Hamburgs Universitet. Sammen med H. Vilhardt og M. Treiman arrangeret den tidligere nævnte IV. Intern. Conf. on the Neurohypophysis i København.

M. Treiman: Medarrangør (med N. A. Thorn og H. Vilhardt) af 4th International Conference on the Neurohypophysis. Modtager af EMBO Short Term Fellowship. Inviteret foredragsholder ved Max-Planck Institut f. Psychiatrie og Universität in Ulm. Kollegiale organer: Formand, Det Postgraduate Udvalg, Center for Neurovidenskaber ved Det lægevidenskabelige Fakultet.

J. Warberg har foretaget bedømmelse af 2 disputater og deltager i bedømmelsesudvalg vedr. besættelse af adjunktstilling ved Odense Universitet. Faglige og kollegiale tillidshverv: bestyrelsesmedlem af Dansk endokrinologisk Selskab og Lektorforeningen (kasserer). Inviteret foredrag: Dansk Selskab for Neurovidenskab. Medarrangør af »International Symposium on Mechanisms of Sodium Homeostasis«, København.

Ulrich Knigge og Peter Norsk har erhvervet den medicinske doktorgrad.

Doktorafhandlinger:

Knigge, Ulrich: Histaminergic regulation of prolactin secretion. Lægeforeningens Forlag, 1989.

Norsk, Peter: Influence of low- and high-pressure baroreflexes on vasopressin release in humans. *Acta Endocrin. (Kbhvn.)*, 121: suppl. 1, 1989.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 13,67.

Professor: N. A. Thorn.

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

Lektorer: M. Treiman, H. Vilhardt, J. Warberg.

Afd. leder: J. Madsen.

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

Scholarstipendiater: P. Schmidt, O. Hyldegaard, T. Messel, L. Olsen, L. Bjørnskov, Th. Jørgensen, K. Lollikke, M. Krøigaard, S. Andersen, A. Juul.

TAP: Antal årsværk: 10,6.

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

Publikationer:

Astrup, A., Simonsen, L., Bülow, J., Madsen, J., Christensen, N.J.: Epinephrine mediates facultative carbohydrate-induced thermogenesis in human skeletal muscle. *American Journal of Physiology* Vol. 257 (Endocrinol. Metab. 20), s. E340-E345, Bethesda, Maryland, USA 1989.

Bersani, M., Thim, L., Baldissera, F., Holst, J.J.: Somatostatin 1-64 is a major product of somatostatin gene expression in pancreas and gut. *Journal of Biological Chemistry* 264, s. 10633-36, Baltimore, Maryland, USA 1989.

Gespach, C., Hansen, A.B., Holst, J.J.: Differential regulation of membrane receptors sensitive to histamine (H₂-type), isoproterenol (beta-2-type) and glucagon-like peptides by the somatostatin analogue sandostatin in rat gastric glands. *Agents and Actions* 27, s. 169-72, Basel 1989.

Harling, H., Messel, T., Jensen, S.L., Poulsen, S.S., Holst, J.J.: Occurrence, distribution and motor effects of galanin on the porcine lower esophageal sphincter. *Digestion* 42, s. 151-57, Basel, Schweiz 1989.

Holst, J.J., Ørskov, C., Knuhtsen, S., Sheik, S., Nielsen, O.V.: On the regulatory functions of neuropeptide Y (NPY) with respect to vascular resistance and exocrine and endocrine secretion in the pig pancreas. *Acta Physiologica Scandinavica* 136, s. 519-26, Oxford, England 1989.

– Knuhtsen, S., Nielsen, O.V.: Role of gastrin-releasing peptide in neural control of pancreatic exocrine secretion. *Pancreas* 4, s. 581-86, Los Angeles, USA 1989.

–, Bork, E., Sørensen, J.B., Schwartz, T.W., Hansen, M.: Elevated plasma concentrations of GRP C-flanking peptide in small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 7, s. 1831-38, New York 1989.

–, Ørskov, C., Olsen, J., Buhl, T., Scholdager, B., Kofod, H.: Secretion and effects of the naturally occurring products of proglucagon. *Biomedical Research* 9, Suppl. 3, s. 181-90, Tokyo 1989.

Hyldegaard, O., Leyssac, P.P., Møller, M., Madsen, J.: Effect of air, heliox and oxygen breathing on N₂ bubbles in spinal white matter in the rat. Proc. XV annual meeting of the European Undersea Biomedical Society, N. Bitterman, R. Lincoln (eds), s. 49-60, Eilat, Israel 1989.

- , Madsen, J.: Influence of heliox, oxygen, and N_2O-O_2 breathing on N_2 bubbles in adipose tissue. *Undersea Biomedical Research* 16 (3), s. 185-93, Bethesda, Maryland, USA 1989.
- Knigge, U., Matzen, S., Bach, F.N., Bang, P., Warberg, J.: Involvement of histaminergic neurons in the stress-induced release of pro-opiomelano-cortin-derived peptides in rats. *Acta Endocrinologica* 120, s. 533-39, København 1989.
- Madsen, J.: Forebyggelse af skader som følge af udsættelse for overtryk. *Forebyggende Medicin - Menneske - Miljø*, Bo Holma, Finn Olsen (red.), s. 840-51, Københavns Universitet 1989.
- Mikkelsen, J.D., Larsen, P.J., Møller, M., Vilhardt, H., Særmark, T.: Substance P in the Median Eminence and Pituitary of the Rat: Demonstration of Immunoreactive Fibers and Specific Binding Sites. *Neuroendocrinology* 50, s. 100-108, Basel, Schweiz 1989.
- Møldrup, A., Billestrup, N., Thorn, N.A., Lernmark, Å., Nielsen, J.H.: Multiple growth hormone-binding proteins are expressed on insulin-producing cells. *Molecular Endocrinology* Vol. 3, s. 1173-82, Baltimore, Maryland, USA 1989.
- Olsen, J., Mortensen, P., Muckadell, O.B.S.d., Holst, J.J., Christiansen, J.: Effect of low-dose exogenous secretin and somatostatin on pentagastrin-stimulated gastric acid secretion in man. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 24 (4), s. 493-96, Oslo 1989.
- Sandvik, A.K., Holst, J.J., Waldum, H.: The effect of gastrin-releasing peptide on acid secretion and the release of gastrin, somatostatin and histamine in the totally isolated vascularly perfused rat stomach. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 24, s. 9-15, Oslo 1989.
- Schjoldager, B., Mortensen, P., Christiansen, J., Ørskov, C., Holst, J.J.: GLP-1 (Glucagon-like peptide 1) and truncated GLP-1, fragments of human proglucagon, inhibit gastric acid secretion in man. *Digestive Diseases and Sciences* 35, s. 703-708, New York 1989.
- , Mortensen, P., Myhre, J., Christiansen, J., Holst, J.J.: Oxyntomodulin from the distal gut: role in the regulation of gastric and pancreatic functions. *Digestive Diseases and Sciences* 34, s. 1411-19, New York 1989.
- Sheikh, S., Holst, J.J., Ørskov, C., Ekman, R., Schwartz, T.W.: Release of PYY from the pig intestinal mucosa - nutritive, paracrine and parasympathetic regulation. *Regulatory Peptides* 26, s. 253-66, Amsterdam 1989.
- Shennan, K.I.J., Holst, J.J., Docherty, K.: Proglucagon expression, posttranslational processing and secretion in SV40-transformed islet cells. *Molecular and Cellular Endocrinology* 67, s. 93-99, Limerick, Irland 1989.
- Spreckelsen, S.v., Treiman, M.: Different routes of Ca^{2+} entry in vasopressin release in vitro. *Journal of Neurochemistry Suppl.* 52, s. 161, New York 1989.
- Thorn, N.A., Zhou, A., Jeppesen, C.K., Nielsen, F.S.: Regulation of expression of genes for neurosecretory hormones may occur at several levels. *Proceedings of the International Union of Physiological Sciences XVII, XXXI International Congress of Physiological Sciences*, s. 336-37, Oulu, Finland 1989.
- Treiman, M., Andersen, P.H.: Two classes of (3H) spiperone binding sites in bovine neurohypophysis: D-2 receptors and putative 5-HT₂ receptors. *Journal of Receptor Research* 9 (4-5), s. 297-312, New York 1989.
- , Allesøe, K., Spreckelsen, S.v.: Facilitation by forskolin of electrically evoked vasopressin release in vitro requires bursting pattern of stimulation. *Brain Research* 488, s. 260-64, Amsterdam 1989.
- Warberg, J.: *Human Fysiologi - en grundbog*. Lyngby, København 1989, 405 s.
- Ørskov, C., Buhl, T., Rabenhøj, L., Kofod, H., Holst, J.J.: Carboxypeptidase-B-like processing of the C-terminus of glucagon-like peptide-2 in pig and human small intestine. *FEBS Letters* 247, s. 193-206, Amsterdam 1989.
- , Bersani, M., Johnsen, A.H., Højrup, P., Holst, J.J.: Complete sequences of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) from human and pig small intestine. *Journal of Biological Chemistry* 264, s. 12826-29, Baltimore, Maryland, USA 1989.
- Östenson, C., Efendic, S., Holst, J.J.: Pancreastatin and insulin are released in parallel from the perfused porcine pancreas. *Endocrinology* 124, s. 2986-90, Baltimore, Maryland, USA 1989.

J. Madsen

4. Neurofysiologisk Institut

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskning fokuserer på følgende neurobiologiske områder: (1) det neuromuskulære system, (2) signalbehandling i nerveceller og nerveretværk, (3) motorisk kontrol og (4) kortikale og subkortikale hjerneområders anatomiske og funktionelle interaktion.

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

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

Laboratoriet for histokemi og elektronmikroskopi undersøger i samarbejde med flere pædiatriske og neurologiske hospitalsafdelinger muskel- og nervebiopsier fra patienter med neuromuskulære sygdomme. Disse studier ledsages af eksperimenter på forsøgsdyr for at belyse patomekanismerne bag de humane sygdomme. I en længere periode har man fokuseret på de forandringer, som findes efter denervation. Muskulaturen reagerer forskelligt, afhængigt af om den mister innervationen under udviklingen eller efter afsluttet udvikling. Disse forsøg har relation til spinale muskeltrofier (rygmarvs sygdomme), som dels begynder i fosterlivet (f.eks. amyotrofisk lateralsklerose). Forskellen er begrundet i, at umodne nerveceller med hensyn til regenerations evnen er mere afhængig af muskulaturens indflydelse end modne nerveceller. I denne sammenhæng er en arvelig nervesygdom hos mus, som opstod som spontan mutation i Panum Institutts dyreafdeling, af særlig interesse. Sygdommen er en spinal muskeltrofi; mutationens foreløbige navn er PMN (progressive motor neuropathy).

I samarbejde med Fysiologisk Institut i Bristol (D. Lewis og W. Al-Amood) undersøges effekten af elektrisk stimulation af rottemuskler, som har været denerveret i 6-12 måneder. Formålet er bl.a. at belyse, hvilken effekt elektrisk stimulation hos patienter lang tid efter en nervelæsion kunne have.

Langsomme og hurtige, innerverede og denerverede muskelfibre indeholder forskellige proteiner, som kan påvises ved hjælp af immunohistokemi på lys- og elektronmikroskopisk niveau. Derved kan cellerne karakteriseres bedre end ved de traditionelle metoder. De nye metoder, som er under udvikling, anvendes på muskulaturen af forsøgsdyr, men også på muskelbiopsier fra patienter. Af særlig interesse er proteinet dystrofin; mangel på dystrofin er årsag til Duchenne's muskeldystrofi.

I et næsten afsluttet projekt undersøgte muskelforandringerne hos de patienter, som er tilbøjelige til at udvikle malign hypertermi under narkose (i samarbejde med overlæge Helle Ørding, Anæstesiologisk Afdeling, Helsingør) (H. Schmalbruch, Z. Kamieniecka).

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

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

Metodologisk spænder projektet fra enkeltcelle un-

dersøgelser i isolerede in vitro præparater og bedøvede forsøgsdyr til funktionelle undersøgelser på forsøgsdyr og mennesker (J. Hounsgaard, H. Hultborn, H. Jahnsen, O. Kiehn, J. Midtgaard, A. Mosfeldt Laursen, J. Rekling).

2.1 Signalbehandling i nerveceller og nervenetværk

Vi har tidligere vist, at postsynaptisk integration i cerebellare Purkinjeceller involverer en heterogen gruppe af ionkanaler med kinetik, der spænder fra ms. til min. og spændingsafhængighed i et bredt spændingsinterval omkring hvilemembranpotentialet. Det er nu lykkedes at gennemføre en beskrivelse og analyse af cellespecifikke impulsmønstre for cerebellare stellat og Golgiceller. Skønt disse cellers opførsel er helt forskellig fra Purkinjecellernes, har det vist sig, at det til grundliggende sæt af ionkanaler stort set er identiske. Dette synes at vise, at blandingsforholdet og den rumlige fordeling af ionkanalerne kan have afgørende betydning for nervecellers integrative egenskaber (J. Midtgaard).

Vi har tidligere vist, at en række ionkanaler bidrager til motoneuroners integrative egenskaber og at disse egenskaber kan reguleres gennem transmittermedierede modifikationer af specifikke kanalyper. Med henblik på at belyse disse egenskabers rumlige fordeling i den enkelte celle har vi etableret en differentiell polariseringsteknik med hvilken det foreløbigt er lykkedes at vise, at Na kanaler og Ca kanaler af både N og L typen findes i distrale dendritter (J. Hounsgaard og O. Kiehn).

Det spinalmotoriske nervenetværk er grundlaget for den basale mønsterdannelse for en række bevægelsesformer. Mens motoneuroner er særdeles velbeskrevne, findes der næsten ingen oplysninger om de øvrige nerveceller i netværket. Vi forsøger at anvende karakteristiske membranegenskaber, morfologi og synaptologi som grundlag for karakterisering af celletyper i det motoriske forhorn (J. Hounsgaard, O. Kjærulff)

2.2 Interaktionen mellem neurotransmittere, neuromodulatorer og neuronernes membranegenskaber

Synaptisk transmission har vist sig at være betydeligt mere kompliceret end det klassiske skema hvor en transmitter påvirker en postsynaptisk membran i eksitatorisk eller inhibitorisk retning. Mange transmitteres virkning afhænger af den postsynaptiske membrans conductansforhold, som igen er afhængig af spændingen over membranen samt samtidig påvirkning af andre transmittere og modulatorer. Disse forhold studerer vi in vitro, dels for at undgå forstyrrende synaptisk bombardement fra andre dele af centralnervesystemet, dels fordi in vitro teknikker tillader os at kontrollere den vædske neuronerne befinder sig i. Vi bruger 400µ »slice« præparater fra marsvin. Endvidere er vi for tiden ved at indføre cellekulturer på basis af 5 dage gamle rottehjerner. Efter 4 til 8 ugers vækst

danner cellerne et enkelt lag på præparatglaslet. Til gengæld for tabet af den oprindelige vævsstruktur får man mulighed for at manipulere med elektroder i forhold til cellerne under visuel kontrol i mikroskopet.

Vi arbejder med følgende projekter:

1) Undersøgelse af virkningen af acetylcholinesterase (AChE) på Purkinjeceller i cerebellum. Projektet har vist, at AChE har modulerende virkning på den synaptiske transmission i cerebellums bark. Endvidere kan AChE ændre nervecellernes evne til at fyre calciumafhængige aktionspotentialer (Jahnsen, Appleyard).

2) Undersøgelse af virkningen af stoffer, der blokerer fjernelsen af den inhibitoriske transmitter GABA fra extracellulærrummet i hjernen. Stofferne er potentielt aktive mod epilepsi, idet de øger den inhibitoriske påvirkning af nerveceller i hjernen (Rekling, Jahnsen, Mosfeldt Laursen, i samarbejde med Claus Bræstrup, Novo).

3) Undersøgelser af hvorledes nervecellers aktive elektriske membranegenskaber, sammen med det synaptiske input, generer den nerveaktivitet der videreføres til omgivelserne. Undersøgelserne sker ved stimulation af nervecellerne med et hvid-støj signal og efterfølgende analyse af cellens svar i frekvensdomænet (Jahnsen).

4) I hypoglossus motorneuroner udløser den inhibitoriske transmitter glycin, foruden det ventede hyperpolariserende svar, et depolariserende svar når stoffet appliceres elektroforetisk i noget større afstand fra cellelegemet. Det er sandsynligt at glycin, ligesom det tidligere er vist for GABA i hippocampus, har en hyperpolariserende virkning på cellelegemet og en depolariserende virkning på dendriterne. Vi undersøger endvidere om glycin modulerer NMDA (glutamat) udløste svar i hypoglossus motorneuroner (Mosfeldt Laursen, Rekling).

5) Som led i en undersøgelse af udvalgte peptidets effekter på neuroner i det vertebrate nervesystem studeres effekten af thyrotropin-releasin hormone (TRH) på hypoglossus motorneuroner. TRH medfører depolarisering, øget input resistens samt forlænget faldende fase i EPSP'er udløst ved elektrisk stimulation af afferente. Interaktion med andre transmittere undersøges, heriblandt bombesin (Rekling).

2.3 Rygmarvens organisation i relation til generering og styring af bevægelser

Det ville være et stort fremskridt, hvis man ud fra basale neuronale mekanismer og koblingsmønstre kunne forstå, hvorledes specifikke bevægelsesmønstre kan genereres. De største landvindinger i den retning er hidtil gjort på nogle meget simple bevægelser hos invertebrater. Hvis dette forskningsmål skal følges op i vertebrater (inkl. pattedyr) må man først koncentrere sig om basale genetisk programmerede bevægelsesmønstre som f.eks. gangbevægelser. Det er tidligere

demonstreret, at gangens basale bevægelsesmønstre genereres i rygmarven. Hos decerebrerede spinale katte aktiveres dette netværk efter indgift af noradrenalin-agonister. I kurerede dyr ses da en sekventiel aktivitet i de motoriske nerver som ved gang (kaldes »fiktiv locomotion«). Samtidigt registreres aktiviteten i rygmarvens interneuroner og motorneuroner med mikroelektroder.

Studierne af reguleringen af motorneuronernes membranegenskaber og fyringsmønstre ved noradrenerge og serotonerge transmittere er videreført. Ved hjælp af registrering af fyringsmønstret i individuelle motorenheder hos fritgående rotter og hos mennesker er det gjort sandsynligt, at plateau-potentialer i motorneuroner (som tidligere beskrevet i reducerbare præparater) faktisk aktiveres under normale fysiologiske forhold (M. Ballegaard, J.-P. Gossard, T. Eken, H. Hultborn, O. Kiehn).

3. Undersøgelse af kontrollen af bevægelser hos mennesker

Nogle bevægelser, f.eks. landing fra spring, foregår så hurtigt at reflexer ikke kan nå at få nogen indflydelse på den igangværende bevægelse. Kontrollen sker ved en meget præcis central aktivering af musklerne, der tilpasser musklernes mekaniske egenskaber til at absorbere energi og/eller at virke som fjedre. Det undersøges derfor hvorledes motorneuronerne skal aktiveres og hvordan sensoriske signaler behandles i rygmarven, for at musklerne kan opnå de tilsigtede mekaniske egenskaber. De mekaniske egenskaber beregnes ved at måle kraften mod underlaget og ledvinkler under udførelsen af bevægelsen. Motorneuronernes aktivitet måles med overflade- og enkeltledning-EMG. Behandlingen af sensorisk input i rygmarven registreres ved at udløse en Hoffmann-refleks med et elektrisk stimulus appliceret over n.tibialis i knæhasen og refleksens amplitude registreres i m. soleus (Poul Dyhre-Poulsen, Erik B. Simonsen).

Ved voluntær aktivering af én muskelgruppe ses normalt en relaxation (reciprok inhibition) af antagonist-gruppen. Hos spastiske patienter er den reciproke inhibition oftest mindsket eller manglende – det er én af grundene til de spastiske strækreflekser. Mekanismerne bag den reciproke inhibition hos raske forsøgspersoner – og manglen hos spastikere – undersøges ved hjælp af den såkaldte Hoffmann-refleks teknik (C. Crone, H. Hultborn, J. Nielsen).

4. Vertikale prosencephaliske systemers kemi, struktur og funktion

Dele af vort hidtidige arbejde synes at vise, at prosencephalon kan inddeles i »systemer«. Disse »systemer« består af et corticall område og dets associerede dele af thalamus og neostriatum. Vi har valgt at kalde disse »systemer« for »vertikale prosencephaliske systemer« (VSP'er), idet de er resultatet af en »vertikal« opde-

ling af prosencephalon. Det minimale VPS består muligvis af en thalamisk »barreloid«, en »sløjfe« i cortex samt et neostrialt »Modul«. VPS-erne menes at være anatomisk-funktionelle realiteter i lige så høj grad som de prosencephaliske »lag«: thalamus, neostriatum og cerebral cortex. Relationen mellem »systemerne« og »lagene« i prosencephalon minder om forholdet mellem søjlerne og lagene i cortex.

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

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

Kollegiale opgaver:

H. Hultborn: Institutbestyrer, medlem af bestyrelsen i fakultetets Center for Neurovidenskaberne.

A. Mosfeldt Laursen: Medlem af fakultetsråd og konsistorium, institutbestyrer januar-marts 1989.

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

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

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

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

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

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

Rejser og gæsteforelæsninger efter invitation:

I. Divac: Organisator for ETB BBR Winter School, Zuoz, Schweiz, 1989 (relation between Neuroanatomy and Psychology); Nencki Inst. of Exp. Biol., Warszawa, Polen; Symp. »Neuropsychological Disorders Assoc. with Subcortical Lesions«, Como, Italien; Inst.

of Exp. Biol. Armenian Acad. Sci., Armenien, USSR; Inst. of Higher Nervous Activity Sovjet Acad. of Sci. Moskva, USSR; Neurol. Inst. of Med. School, Wien, Østrig; Albert Ludwigs Universitet, Freiburg, Tyskland.

J. Hounsgaard: NATO Advanced Workshop on Neural Computing, Les Arcs, Frankrig; Neurosci. Res. Inst., Rockefeller Univ. N.Y., USA; Summer Atelier in Theor. Neurobiol.; 2nd Nordic Summer School on Neural Modeling and Computation, Uppsala, Sverige; Symp. »Biophys. and Math. Analysis of Neural Networks«, Monte Verita, Schweiz.

H. Hultborn: Gæsteprofessor ved Fysiol. Inst. Kiels Universitet, Oktober 1988-Marts 1989. Rejser til Albert Ludwigs Universitæt, Freiburg, Tyskland; University of Manitoba og University of Montreal, Canada; IUPS-kongr., Helsinki, Finland; ENA-kongr., Torino, Italien; Asahikawa Med. School, Tokyo University og Osaka University, Japan; Dahlem konference, Berlin.

H. Jahnsen: Brain Res. Inst. Zürich, Schweiz; University of Calgary, Canada; Yale University og New York Univ. Medical Ctr. USA.

O. Kiehn: Int. meeting on motor control, Varna, Bulgarien. Gæstefophold på Neurofys. Inst., Oslo Universitet i marts og juni. »Postdoc« ved Cornell Univ. Sct. Neurobiol. and Behavior, siden august 1989.

J. Midtgaard: Forskningsophold ved New York Medical Coll. i juni.

J. Mogensen: ETP BBR Winter School »Relations between Psychology and Neuroanatomy«, Zuoz, Schweiz; Organisator af Symp. on Animal Models in Neuroscience, Helsingør.

A. Mosfeldt Laursen: Society for Neuroscience, Phoenix, Arizona.

H. Schmalbruch: University of Bristol, England; Technische Hochschule, Aachen, Tyskland; AFM-møde, Ile des Embiez, Frankrig; Clemmensen-forelæsning ved Fysiurgisk Selskabs årsmøde i Århus; Planlægningsmøde arr. af det svenske Med. Forskningsråd vedr. Progressiv motor neuropati i en ny mutant mus, Lund, Sverige; Forel. ved St. Thomas' Hosp. Med. Sch., London.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 12.

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

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

Adjunkt: Henrik Jahnsen.

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

Medicinstuderende: Lia Bang, Martin Ballegaard, Kaare Fugleholm, Søren Holm, Ole Kjærulff, Jens Nielsen.

Udenlandske gæsteforskere: M. Appleyard, A. Bornemann, B. Conway, J.-P. Gossard, S. Milosevic, J. Reidor, G. Wörtwein.

TAP: Antal årsværk: 10,76.

Vagn Ousager Andersen, Marianne Bjærg, Allan Djørup, Else Marie Fischer, Kirsten Gerstoft, Egil Gudbrandsen, Lis Hansen, Kurt Helmer, Steen Lærke Nielsen (flyttet til Retsmedicinsk Centralinstitut), Margit Løvgreen, Jan Nielsen, Elisabeth Nyholm, Flemming Riis.

Fondslønnede: Laila Bjerg, Hanne Larsen.

Publikationer:

- Chan, C.Y., Hounsgaard, J., Midtgaard, J.: Excitatory synaptic responses in turtle cerebellar Purkinje cells. *Journal of Physiology* 409, s. 143-53, Cambridge, England 1989.
- Crone, C., Nielsen, J.: Methodological implications of the post activation depression of the soleus H-reflex in man. *Experimental Brain Research* 78, s. 28-32, Berlin, Heidelberg 1989.
- Forget, R., Hultborn, H., Meunier, S., Pantieri, R., Pierrot-Deseilligny, E.: Facilitation of quadriceps motoneurons by group I afferents from pretibial flexors in man. 2. Changes occurring during voluntary contraction. *Experimental Brain Research* 78, s. 21-27, Berlin, Heidelberg 1989.
- Fugleholm, K., Schmalbruch, H., Wagner, G.: The Vascular Anatomy of the Cavernous Body of Green Monkeys. *The Journal of Urology* 142, s. 181-88, Baltimore, Maryland, USA 1989.
- Geoffroy, M., Mogensen, J.: Differential recovery in measures of exploration/locomotion after a single dosage of reserpine in the rat. *Acta Neurobiologiae Experimentalis* Vol. 48, s. 263-74, Warszawa 1988.
- Hemmingsen, R., Mogensen, J., Laursen, H., Barry, D., Ulrichsen, J.: Behavioral effects of thiamine deficiency and ethanol intoxication in rats without structural brain lesion. *Scand. J. Lab. Anim. Sci., Suppl.* 1 16, s. 63-65, København 1989.
- Hounsgaard, J., Midtgaard, J.: Synaptic control of excitability in turtle cerebellar Purkinje cells. *Journal of Physiology* 409, s. 157-70, Cambridge, England 1989.
- : Complex Information Processing in Nerve Cells (Thesis). København 1989, 21 s.
- , Kiehn, O.: Serotonin-induced bistability of turtle motoneurons caused by a nifedipine-sensitive calcium plateau potential. *Journal of Physiology* 414, s. 265-82, Cambridge, England 1989.
- , Midtgaard, J.: Dendrites processing in more ways than one. *Trends in Neuroscience* 12, s. 313-15, England 1989.
- Laursen, A.M., Reklings, J.C.: Electrophysiological properties of hypoglossal motoneurons of guinea-pigs studied in vitro. *Neuroscience* 30 (3), s. 619-37, Oxford, England 1989.
- Midtgaard, J., Hounsgaard, J.: Nerve cells as source of time scale and processing density in brain function. *International Journal of Neural Systems* 1, s. 89-94, Singapore 1989.
- Reklings, J.C., Laursen, A.M.: Evidence for a persistent sodium conductance in neurons from the nucleus prepositus hypoglossi. *Brain Research* 500, s. 276-86, Amsterdam 1989.
- Schmalbruch, H.: Denervation and reinnervation of hindlimb muscles of newborn rats. *Journal of Physiology* 414, s. 20P, Cambridge, England 1989.
- : Muskeldystrofi og træning – gavn eller skade? *Ugeskrift for Læger* 151, s. 179-80, København 1989.
- , Wagner, G.: Vasoactive intestinal polypeptide (VIP)- and neuropeptide Y (NPY)-containing nerve fibres in the penile cavernous tissue of green monkeys (*Cercopithecus aethiops*). *Cell and Tissue Research* 256, s. 529-41, Berlin, Heidelberg 1989.

Hans Hultborn

Kemi og biokemi

1. Biokemisk Institut A

Historie:

Undervisningsminister Bertel Haarder indviede d. 8. november 1989 Panum Institutets NMR Instrumentcenter, der er beliggende i Panum Annexet. Bag oprettelsen af centret står en bred kreds af forskere, primært fra Panum Institutet og Rigshospitalet, men i aktivt samarbejde med grupper ved Det naturvidenskabelige Fakultet, Carlsberg Laboratoriet og Landbohøjskolen.

Der er for øjeblikket knyttet 1 licentiatstuderende, 2 kandidatstipendiater, en laborant og en scholarstipendiat til centret, hvis daglige ledelse varetages af Bjørn Quistorff, Biokemisk Institut A, der er værtsinstituttet for centret. Som beskrevet nedenfor drejer centrets forskning sig primært om studier af stofskifteregulation i det levende dyr/menneske. Centrets drift finansieres af brugerne samt af et driftstilskud fra Statens sundhedsvidenskabelige Forskningsråd (til cryogener).

Forskningsvirksomhed:

Institutets forskningsvirksomhed falder indenfor områderne: Neurobiologi (1), insulinsekretion i isolerede Langerhansske øers beta-celler (2), leverstofskifte (3), metabolisk regulation (4), blodtryksregulation (5), alkohols farmakokinetik (6).

1. Neuroaktive aminosyrer

Glutamat, gammaaminobutyrat (GABA) og taurin har væsentlige funktioner i centralnervesystemet med hensyn til neurotransmission, neurodegeneration, neuronal udvikling og cellulær volumenkontrol. Ved brug af dyrkede nerveceller og gliaceller undersøges disse funktioner på cellulært niveau. De opnåede resultater søges anvendt til en bedre forståelse af de molekulære mekanismer, som styrer ovennævnte processer (A. Schousboe et al.).

2. Insulinsekretion i isolerede Langerhansske øers beta-celler

2.1 Insulinsekretionens relation til phosphatidylinositolomsætningen i Langerhansske øer

Undersøgelser over phosphatidylinositol responset (PI-responset) er fortsat. Vore undersøgelser over effekten af glucose og en række glucose metaboliter (incl. glyceraldehyd-3-P) på nøgle-enzymet phosphoinositid-specific phospholipase C (PI-PLC) har ført til den konklusion, at øget glucose metabolisme i øerne formentlig fremkalder en øget produktion af inositol-

phosphater enten via glucose-medieret Ca^{++} influx eller ved at glyceraldehyd-3-P aktiverer PI-PLC indirekte via membranbundne G proteiner eller receptorer. For tiden undersøges – i intakte øer – mulige tilbagkoblingsmekanismer via diglycerid og/eller Ca^{++} , dels på det totale PI-responset, dels på selve PI-PLC enzymet og endelig på interaktionen mellem G_p proteiner og PI-PLC (C.J. Hedeskov, K. Capito, P. Thams, A. Kardasz).

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

Type-2 diabetes er karakteriseret dels ved en abnorm insulinsekretion dels ved en øget insulinresistens. Ved langtidsgodførelse af mus udvikler disse en type 2 diabetes lignende tilstand og kan derfor anvendes til at undersøge det metaboliske grundlag for udviklingen af denne sygdom. Dette gøres dels ved at undersøge stofskiftet i de insulin-producerende Langerhansske øer og dels undersøge insulins virkning i lever, muskler og fedtvæv i kontrol- og fedtfordrede mus. Desuden undersøges tidsforløbet for udviklingen af de forskellige metaboliske defekter med henblik på at etablere en årsagssammenhæng. Endelig undersøges det i hvilken grad arten af det tilførte fedt – animalsk, vegetabilsk eller fiskeolie – har betydning for defekternes udvikling (H. Islin, K. Capito, S. E. Hansen, C.J. Hedeskov, P. Thams).

2.3 Regulation af glucoseomsætningen i isolerede Langerhansske øer

Omsætningshastigheden af glucose i de Langerhansske øer er korreleret med hastigheden af insulin udskillelsen og menes at være regulerende for en række af de cellulære processer der udløser exocytoseprocessen. Ved en stigning i blodglucose, som det f.eks. ses efter et måltid, sker der således en stigning i omsætningen af glucose i de Langerhansske øer og en heraf følgende stigning i plasmainsulin. Fornylig er det påvist, at omsætningen af glucose på ukendt vis nedsættes under forskellige omstændigheder, f.eks. ved aktivering af cellernes alpha-receptorer med clonidin eller efter påvirkning med prostaglandin E_2 . Da kendskab til regulationen af glucoseomsætningen er afgørende for forståelsen af stimulus-sekretionskoblingen forsøges det fastlagt, på hvilket trin i glucoseomsætningen disse stoffer indvirker (K. Capito, S. E. Hansen, C. J. Hedeskov, P. Thams).

2.4 Protein kinase C's betydning for glucoseinduceret insulinsekretion

Undersøgelserne over protein kinase C's rolle i sekretionen er fortsat. Det er påvist, at nedregulering af protein kinase C i Langerhansske øer med phorbolesteren TPA fører til potensering af 1. fase og hæmning af 2. fase af glucose-induceret insulinsekretion. En til-

svarende effekt kan observeres med direkte hæmning af protein kinase C med stoffet staurosporin, tydende på, at protein kinase C hæmmer 1. fase og stimulerer 2. fase af glucoseinduceret sekretion. Mekanismen bag disse virkninger af protein kinase C er ikke klarlagt, men synes at involvere en hæmmende virkning på Ca^{2+} -influx/mobilisering og en stimulerende virkning på cAMP akkumulation.

Sideløbende er det påvist, at Ca^{2+} -influx/mobilisering i protein kinase C depleterede øer kan føre til nedregulering af 1. fase sekretionen. Det er konkluderet, at det bifasiske forløb af glucoseinduceret sekretion kan skyldes protein kinase C, idet protein kinase C udøver en beskyttende virkning mod Ca^{2+} ved sænkning af Ca^{2+} -induceret sekretion (1. fase), og kompenserer for denne hæmning ved induktion af 2. fase af sekretionen (P. Thams, K. Capito, C. J. Hedeskov).

3. Udvikling og anvendelse af langtidskulturer af rotteleverceller

Karakteriseringen af langtid-primærkulturer af rotteleverceller er videreført med påvisningen af betydningen af koncentrationerne af glucose og aminosyrer samt tilstedeværelsen af væksthormon for opretholdelsen af aktiviteten af alkohol dehydrogenase. Kultursystemet har endvidere været anvendt til at videreføre de tidligere undersøgelser af aktivitet og inducerbarhed af cytochrome P-450 isoformer (samarbejde med C. Vind). Der er herved påvist kønsforskelle, som i aktuelle forsøg søges uddybet ved påvisning af hvilke faktorer (hormoner, vækstfaktorer, substrater), der betinger den kønsspecifikke expression af bestemte cytochrome P-450 isoformer og den mikrosomale 5 α -reductase aktivitet. Kultursystemet har endvidere været anvendt til at undersøge forskellige insulinanalogers effekt på enzyminduktion, albumin sekretion og glyco-geendeposering (samarbejde med K. Drejer og V. Kruse, Novo Nordisk), og der er i samarbejde med P. N. Westergaard og A. Schousboe udviklet et cokultursystem af hepatocytter og neuroner.

I det forløbne år er der påbegyndt undersøgelser af essentielle fedtsyrers betydning for induktionen af lipogene enzymaktiviteter (samarbejde med L. Mikkelsen og H. S. Hansen, Danmarks farmaceutiske Højskole). Der arbejdes endvidere fortsat med karakteriseringen af glucoseoptagelse og omsætning i levercellekulturer, samt non-parenchymale levercellers betydning for expression af hepatocytternes specifikke egenskaber, og der er påbegyndt undersøgelser af betydningen af kulturmediets indhold af aminosyrer og hormoner for levercellernes nitrogen balance (samarbejde med J. Kondrup, Rigshospitalet). Ligeledes er udviklingen af et perfusionssystem af leverceller i kultur påbegyndt. I et sådant system udskiftes dyrkningsmediet kontinuert; det bliver derved muligt at undersøge cellernes metabolisme ved konstante og fysiologiske koncentrationer af substrater, hormoner m.v. Sy-

stemet er planlagt anvendt til studier af effekter af hormoner og vækstfaktorer (J. Dich, N. Grunnet).

4. Metabolisk regulation

Hovedprincippet for metabolisk regulation i pattedyr er en hierarkisk opbygget serie af mekanismer, der spænder fra regulation af den enkelte enzymatiske reaktion til overordnet neurogen- og hormonel regulation, som integrerer samtlige organfunktioner. Fælles for alle disse reguleringsmekanismer er tilbagekoblingsprincippet, samt udstrakt interaktion mellem alle »niveauer« af kontrol.

I leveren, som har afgørende betydning for organismens metaboliske homeostase, er et af de regulatoriske principper en rumlig opdeling af leverparenkymet i zoner, som i større eller mindre grad varetager forskellige metaboliske funktioner. En væsentlig del af årets forskningsaktivitet har været centreret om at belyse denne »metaboliske zonerings«, specielt med hensyn til lipidstofskiftet.

Mens mange af de enkelte reguleringsmekanismer bedst kan studeres på isolerede systemer, kræver undersøgelse af den integrerede regulatoriske funktion specielle metoder. Spektroskopiske teknikker har vist sig som nogle af de mest velegnede til dette formål. Det drejer sig specielt om In Vivo-NMR-, fluorescens- og NIR-spektroskopi, hvor den NMR-spektroskopiske metode som den mest betydningsfulde giver helt nye muligheder for at udforske stofskiftet i den levende tilstand uden kirurgiske eller andre indgreb (non-invasiv teknik). Gruppen har i år etableret og igangsat et NMR-spektroskopisk instrumentcenter ved Panum-Institutet, hvor forskningsopgaverne alle har været relateret til undersøgelser af metabolisk regulation In Vivo. Arbejdet har hovedsageligt været koncentreret om lever og muskel spektroskopi, hvor sammenhængen mellem metabolisk (lever) og mekanisk (muskler) belastning og oxidativ phosphorylering er blevet undersøgt. Herudover er der arbejdet med undersøgelser af implanterede humane tumorceller (småcellet lungecancer), med det formål at etablere en 31-P NMR baseret metode til at bedømme effekten af kemoterapi på tumorernes stofskifte. Endelig arbejdes der med et specielt aspekt af metabolisk regulation, nemlig malign hyperthermi. Formålet med dette projekt, hvortil der anvendes svin, er, ved hjælp af 31-P- og 13-C-NMR spektroskopi, at belyse de metaboliske forandringer, som udløser den ukontrollerede, maligne varmeproduktion (B. Quistorff, L. O. Justesen, M. Mizuno, L. Immerdal, I. Therkelsen, M. Bech Sørensen (NMR Centret, Panum); P. Rømert (Med.anat. Inst. C, Panum); E. Møller (KTH, Panum); P. Kristjansen, M. Spang Thomsen (RH, Finsen, Pat.anat. Inst., Teilum); O. Pryds, C. Skov (Afd. GN, RH); N. Høst (Med.afd. B, RH); N. Secher (Anæst.afd., RH); K. Schaumburg, Z. Zenly (Kem.Lab. V, H. C. Ørsted Inst.); K. Bock (Kemisk afd., Carlsberg Lab.); J. Ha-

selgrove (MR Center, Skejby Sygehus, Århus); P. Fogd-Jørgensen, B. Mosegaard (Biokem. afd., KVL); B. Saltin, L. Johansen, J. Bangsboe (Gymn. teor. Lab., August Krogh Inst.); J. Ewans, L. Witters (Dartmouth Medical School, USA); B. Chance, S. Dodgeson, A. Tanaka (Univ. of Pennsylvania, USA); G. Sergiadis (School of Engineering, Univ. of Thessaloniki, Grece); A. Heerschap (Dept. of Radiology, Univ. of Nijmegen, Holland).

5. Blodtryksregulation

5.1 Fremstilling af monoklone og polyklone monospecifikke antistoffer mod humant angiotensinogen, renin substrat, til brug for den analysemetode, vi har udarbejdet, enzyme linked immunosorbent assay, ELISA, til kvantitativ bestemmelse af antigenet i plasma, gravide kvinders plasma, hos kvinder, der anvender østrogener som antikonception, cerebrospinalvæske og amnionvæske.

5.2 Præparation af antigen, humant angiotensinogen, til immunisering, samt undersøgelse over dette ved præeklampi, encefalitis og andre betændelsestilstande, hvor ændringer i sekretionsmønstret er iagttaget.

5.3 Identifikation af højmolekylære angiotensiner »Big Angiotensin«, ved hjælp af proteinkemiske analysemetoder.

5.4 Fremstilling af specifikke peptidkonjugater til at oparbejde polyklone monospecifikke og monoklone antistoffer med angiotensin I.

5.5 Fremstilling af humant renin, til antistofproduktion og radioimmunossay, i lighed med pkt. 5.1, 5.2 og 5.4.

6. Alkohols farmakokinetik

Det er lykkedes at udvikle en model på grundlag af vor tidligere metode, der bygger på anvendelse af ^{14}C mærket alkohol.

Denne metode har gjort det muligt at bestemme alkohols fordeling, fordelingsrum, en række relevante hastighedskonstanter og dermed også alkohols omsætningshastighed, alt inden for et begrænset tidsrum.

Denne metode er nu anvendt i en undersøgelse over alkohols transport over blod-hjerne barrieren og alkohols fordeling i cerebrospinalvæsken (H. I. D. Thieden i samarbejde med K. Münster, Gynækologisk-obstetrisk afdeling, Københavns Amts Sygehus i Herlev, og A. Hunding, Kemisk Laboratorium III, H. C. Ørsted Institutet).

Redaktionsvirksomhed m.v.

Niels Grunnet er referere ved Alcoholism, Clin. Exptl. Res., J. Hepatology og Pharmacol. & Toxicology. Carl Jørgen Hedeskov er referere ved Acta Physiol.

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

Gæster:

Instituttet har i det forløbne år haft følgende gæsteforskere: Professor Hermenia Pasantes-Morales, University of Mexico, Mexico; Dr. Roger Griffiths, University of St. Andrews, Scotland; Dr. Joseph Evans, Dartmouth medical School, Hannover, NH, USA; Andrew Kardasz, Ph.D., Strathclyde University, Scotland.

Gæsteforelæsninger:

Carl Jørgen Hedeskov har holdt gæsteforelæsning ved Det medicinske Fakultet, University of Gdansk, Polen; Arne Schousboe har holdt gæsteforelæsning ved University of Mexico, Mexico, samt ved Max Planck Institutet, Göttingen, Vest Tyskland.

Kollegiale organer m.v.:

Kirsten Capito har indtil 30/11 1989 været medlem af fakultetsrådet samt dettes forskningsudvalg; fra 1/12 1989 er John Dich indvalgt i fakultetsrådet.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 17,5.

Afdelingsledere: Cand.med. J. Dich, dr.med. C. J. Hedeskov.

Lektorer: Dr.phil. K. Capito, dr.phil. N. Grunnet, mag.scient. S. E. Hansen, cand.med. B. Quistorff, mag.scient. I. Rubin, dr.scient. A. Schousboe, dr.med. H. Thieden.

Adjunkt: Lic.scient. P. Thams.

Seniorstipendiat: Cand.med. Kitt Falk Petersen.

Kandidatstipendiat: Cand.med. B. Belhage, cand.scient. Aa. Frandsen.

Forskningsstipendiat: Cand.scient. H. Islin, cand.scient. L. O. Justesen, cand.pharm. Lone Mikkelsen, M. Sc. M. Mizuno, cand.scient. P. Wahl, cand.pharm. P. N. Westergaard, mag.scient. C. Vind.

Specialestuderende: Stud.scient. C. Topsøe Knudsen, stud.scient. P. Wahl.

TAP: Antal årsværk: 19,1.

Laboratorieteknikere: H. Fonsmark, P. Vingaard Larsen, L. Lund Hansen, L. Immerdal, I. Tønnesen.

Laboranter: C. F. Andersen, L. Høyer Christiansen, I. Damgaard, S. Johannessen, M. Nord, I. Therkelsen.

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

Finmekaniker: S. Nielsen.

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

Assisterende: H. Danø, G. M. Rossing.

Efg-elev: E. Jakobsen.

Speciale:

Wahl, Philip (cand.scient.): Udvikling i dyrkede cerebral cortex neuroner af excitatoriske aminosyre (EAA) receptorer og effekter af EAA på membranpotentiale og intracellulær calcium.

Publikationer:

- Abraham, J.H., Schousboe, A.: Effects of Taurine on Cell Morphology and Expression of Low-Affinity GABA Receptors in Cultured Cerebellar Granule Cells. *Neurochemical Research* Vol. 14, s. 1031-38, New York 1989.
- Bouchelouche, P., Belhage, B., Frandsen, A., Drejer, J., Schousboe, A.: Glutamate receptor activation in cultured cerebellar granule cells increases cytosolic free Ca^{2+} by mobilization of cellular Ca^{2+} and activation of Ca^{2+} influx. *Experimental Brain Research* 76, s. 281-91, Berlin, Heidelberg 1989.
- Capito, K., Hansen, S.E., Hedekov, C.J., Thams, P.: Effect of diacylglycerol lipase inhibitor RHC 80267 on pancreatic mouse islet metabolism and insulin secretion. *Diabetologia* 32, s. 111-17, Berlin, Heidelberg 1989.
- Dich, J.A., Hansen, S.E.: *Uorganisk Kemi (Appendix). Människokroppens Kemi*, Magnus Ingelmann-Sundberg, Bengt Persson, s. 423-42, Stockholm 1989.
- Drejer, J., Schousboe, A.: Selection of a Pure Cerebellar Cell Culture by Kainate Treatment. *Neurochemical Research* Vol. 14, s. 751-54, New York 1989.
- Dunlop, J., Grieve, A., Schousboe, A., Griffiths, R.: Neuroactive sulphur amino acids evoke a calcium-dependent transmitter release from cultured neurones that is sensitive to excitatory amino acid receptor antagonists. *Journal of Neurochemistry* 52, s. 1648-51, New York 1989.
- Evans, J., Quistorff, B., Witters, L.: Zonation of hepatic lipogenic enzymes identified by dual-digitonin-pulse perfusion. *Biochemical Journal* 259, s. 821-29, London 1989.
- Faurschou, P., Grunnet, N., Winding, O., Faarup, P.: Rheumatoid arthritis cells and biochemical changes in turpentine-induced pleuritis in rabbits. *Acta Path. Microbiol. Immunol. Scand.* 97, s. 413-18, København 1989.
- , Grunnet, N., Winding, O., Faarup, P.: Rheumatoid arthritis cells and biochemical changes in turpentine pleuritis in rabbits. *Pathology, Research and Practice* 185 (1), s. 56-57, Stuttgart, BRD 1989.
- Frandsen, A., Drejer, J., Schousboe, A.: Direct Evidence that excitotoxicity in cultured neurons is mediated via N-methyl-D-aspartate (NMDA) as well as non-NMDA receptors. *Journal of Neurochemistry* 53, s. 297-99, New York 1989.
- , Drejer, J., Schousboe, A.: Development of Excitatory Amino Acid Dependent $^{45}Ca^{2+}$ Uptake in Cultured Cerebral Cortex Neurons. *Annals of the New York Academy of Sciences* 560, s. 454-55, New York 1989.
- Gonsalves, S.F., Twitchell, B., Harbaugh, R.E., Krogsgaard-Larsen, P., Schousboe, A.: Anticonvulsant Activity of the Glial GABA Uptake Inhibitor THAO in Chemical Seizures. *European Journal of Pharmacology* 168, s. 265-68, Amsterdam 1989.
- , Twitchell, B., Harbaugh, R.E., Krogsgaard-Larsen, P., Schousboe, A.: Anticonvulsant activity of intracerebroventricularly administered glial GABA uptake inhibitors and other GABA mimetics in chemical seizure models. *Epilepsy Research* 4, s. 34-41, Amsterdam 1989.
- Gram, L., Larsson, O.M., Johnsen, A., Schousboe, A.: Experimental studies of the influence of vigabatrin on the GABA system. *British Journal of Clinical Pharmacology* 27, s. 13S-17S, London 1989.
- Griffiths, R., Grieve, A., Dunlop, J., Damgaard, I., Fosmark, H., Schousboe, A.: Inhibition by Excitatory Sulphur Amino Acids of the High-Affinity L-Glutamate Transporter in Synaptosomes and in Primary Cultures of Cortical Astrocytes and Cerebellar Neurons. *Neurochemical Research* Vol. 14, s. 333-43, New York 1989.
- Islin, H., Capito, K., Hedekov, C.J., Thams, P., Hansen, S.E.: The influence of high fat intake on the development of insulin resistance in an animal model for Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 32, s. 498A, Berlin, Heidelberg 1989.
- Johansen, F.F., Lin, C., Schousboe, A., Wu, J.: Immunocytochemical Investigation of L-Glutamic Acid Decarboxylase in the Rat Hippocampal Formation: The Influence of Transient Cerebral Ischemia. *The Journal of Comparative Neurology* 281, s. 40-53, New York 1989.
- Kondrup, J., Grunnet, N., Dich, J.: Interactions of Ethanol and Lipid Metabolism. *Human Metabolism of Alcohol* Vol. III, K. E. Crow, R. D. Batt (eds), s. 97-113, Boca Raton, Florida, USA 1989.
- Lundquist, F., Quistorff, B., Huang, M.: Deuterium isotope effects on ethanol oxidation in perfused rat liver and in rats and rabbits in vivo: Application to determination the contribution of various pathways. *Pharmacology and Toxicology* 65, s. 55-62, København 1989.
- Nie Isen, E.Ø., Aarslew-Jensen, M., Diemer, N.H., Krogsgaard-Larsen, P., Schousboe, A.: Baclofen-induced, calcium-dependent stimulation of in vivo release of D^3H aspartate from rat hippocampus monitored by intracerebral microdialysis. *Neurochemical Research* Vol. 14, s. 321-26, New York 1989.
- Palaiologos, G., Hertz, L., Schousboe, A.: Role of Aspartate Aminotransferase and Mitochondrial Di-

- carboxylate Transport for Release of Endogenously and Exogenously Supplied Neurotransmitter in Glutamatergic Neurons. *Neurochemical Research* Vol. 14, s. 359-66, New York 1989.
- Pasantes-Morales, H., Schousboe, A.: Release of taurine from astrocytes during potassium-evoked swelling. *Glia* 2, s. 45-50, USA 1989.
- Petersen, A., Pedersen, E.J., Quistorff, B.: The Na^+/K^+ -ATPase reaction of human erythrocytes is not near equilibrium. A ^{31}P -NMR study. *Biochimica et Biophysica Acta* 1012, s. 267-71, Amsterdam 1989.
- , Quistorff, B.: Induction of millimolar quantities of 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate in human erythrocytes by incubation in inosine-pyruvate-phosphate medium. A ^{31}P -PMRS study. Society Magnetic Resonance Annual Meeting Proceedings. Vol. 2, s. 587, New York 1989.
- Quistorff, B., Rømer, P.: High zone-selectivity of cell permeabilization following digitonin-pulse perfusion of rat liver. A re-interpretation of microcirculatory zones. *Histochemistry* Vol. 92, s. 487-98, Berlin, Heidelberg 1989.
- Schousboe, A., Pasantes-Morales, H.: Potassium-Stimulated Release of (^3H)Taurine from Cultured GABAergic and Glutamatergic Neurons. *Journal of Neurochemistry* 53, s. 1309-15, New York 1989.
- , Frandsen, A., Drejer, J.: Evidence for Evoked Release of Adenosine and Glutamate from Cultured Cerebellar Granule Cells. *Neurochemical Research* Vol. 14, s. 871-75, New York 1989.
- Schousboe, I., Larsson, O.M., Schousboe, A.: Development of homospecific activity of GABA-transaminase in the mouse cerebral cortex and cerebellum and in neurons cultured from these brain areas. *International Journal of Developmental Neuroscience* 7, s. 115-21, Oxford, England 1989.
- Tanaka, A., Chance, B., Quistorff, B.: A possible role of inorganic phosphate as a regulator of oxydative phosphorylation in combined urea synthesis and gluconeogenesis in perfused rat liver. A ^{31}P PMRS study. *Journal of Biological Chemistry* 264, s. 10034-40, Baltimore, Maryland, USA 1989.
- Thams, P., Capito, K., Hedekov, C.J.: Down-regulation of protein kinase C in mouse pancreatic islets. Potentiation of the 1st phase and inhibition of the 2nd phase of glucose-induced insulin secretion. *Diabetologia* 32, s. 547A, Berlin, Heidelberg 1989.
- Vind, C., Dich, J., Grunnet, N.: Effects of Cytochrome P450-Inducing Agents on the Monooxygenation of Testosterone in Long-Term Cultures of Hepatocytes from Male and Female Rats. *Archives of Biochemistry and Biophysics* Vol. 275, s. 140-150, New York 1989.
- Wahl, P., Schousboe, A., Honoré, T., Drejer, J.: Glutamate-Induced Increase in Intracellular Ca^{2+} in Cerebral Cortex Neurons Is Transient in Immature Cells but Permanent in Mature Cells. *Journal of Neurochemistry* 53, s. 1316-19, New York 1989.
- Westergaard, N., Schousboe, A., Grunnet, N., Dich, J.: Characterization of a Co-Culture System of Neurons and Hepatocytes. *Neurochemical Research* Vol. 14, s. 1203-1207, New York 1989.

Carl Jørgen Hedekov

2. Biokemisk Institut B

Forskningsvirksomhed:

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

Transkriptionsregulering

Vi har studeret transkriptionsregulering i *Tetrahymena* og i *Escherichia coli*, og fundet at der i begge celler sker en strukturel ændring af RNA polymerasen i forbindelse med en reduktion af RNA syntesehastigheden. Et peptid isoleret fra *Tetrahymena* kan inducere tilsvarende ændringer i RNA polymerasen og inaktiverer dette enzym. De molekylære mekanismer bag de observerede ændringer i RNA polymerasen søges belyst (Helge Andersen, Michael Grave).

Regulation af genekspression i ciliaten *Tetrahymena*

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

Effekt af 3'-deoxyadenosin N^1 -oxid på vækst af tumorceller

3'-deoxyadenosin N^1 -oxid's toksicitet på mus er målt og dets virkning på forskellige organer er undersøgt med henblik på kemoterapeutisk behandling af muse-tumorer med 3'-deoxyadenosin N^1 -oxid og på behandling af humane tumorer transplanteret til nøgne mus (Sune Frederiksen i samarbejde med Kay Overgaard-Hansen, Biokemisk Institut C, Karsten Ram-

løv Svendsen, Onkologisk afdeling, Odense Amts Sygehus, Lars Vindeløv og Svend-Aage Engelholm, Rigshospitalet).

Karakterisering af 5S RNA gener

5S RNA genernes struktur i højrestående eukaryote celler har ikke før været karakteriseret detaljeret. DNA fra humane celler er skåret med forskellige restriktionszymer og 5S RNA generne er isoleret i fragmenter af forskellig størrelse. Der er fundet to DNA fragmenter, som indeholder det korrekte 5S RNA gen og et, som indeholder 5S RNA genet med en enkelt basemutation. Strukturen af 5S RNA generne i normale celler og i humane cancerceller undersøges ved restriktionszymanalyse. 5S RNA generne og pseudogenernes ekspresion er ved at blive undersøgt i ekstrakter fra HeLa celler. 5S RNA genernes placering på metafasekromosomer undersøges ved in situ hybridisering (Sune Frederiksen, Pernille D. Sørensen og Jens Nederby i samarbejde med Niels Tommerup, Kennedy Institutet samt Bodil Lomholt, Arvebiologisk Institut).

Vækstregulation og chemotaxi hos Tetrahymena

Der arbejdes med cellens regulation af delingshastigheden, celledensitet og fødeoptagelsehastigheden i afhængighed af mediet og dyrkningstemperaturen. Tetrahymena skal have minimum cellevolumen på 2100 μm^3 for at kunne dele sig. Den maksimale optagelsehastighed er 20 ng tørstof pr. cm^2 celleoverflade pr. sec. (Per Hellung-Larsen og Anders Poul Andersen, p.t. Alb. Einstein College, New York.).

Ved anvendelse af billedanalyseudstyr har vi påvist, at den enkelte Tetrahymena celle orienteres mod en attraktant og kan registrere koncentrationsforskelle over en afstand på ca. 40 μm (Per Hellung-Larsen, Vagn Leick, Niels Tommerup, p.t. Oslo Universitet, Dorte Kronborg, Statistisk Forskningsenhed).

Purinostofskiftet i pattedyrceller

Omsætningen af purinribonucleotiderne i fibroblaster er blevet målt i forsøg med adenosinanalogen cordycepin. Kinetiske målinger af accumuleringen af cordycepinphosphater og udtømmingen af cellernes adenosinphosphater støtter formodningen om at tæt kinetisk kobling kan induceres mellem aktiviteterne af adenosinkinase, AMP deaminase og 5'-nucleotidase. Cordycepin forårsager desuden dannelse af xanthosin og xanthin, hvilket kan have betydning for forståelse af opståen af visse former for arthritis urica. Vi har endvidere vist, at der ingen nedbrydning foregår af 2'-deoxyATP i T-cellelinien Molt, men at det derimod sker med en betydelig hastighed i fibroblastcellelinien 3T3 (Hans Klenow, Mads Marcussen).

Karakterisering af et kemosensorisk system

Undersøgelser af de to regulatoriske peptider, PDGF

(blodplade-afledt vækstfaktor) samt Schiffmanns kemotaktiske peptid med den ciliate protozo Tetrahymena som modelorganisme viser, at de begge har en kemotaktisk effekt. Der er udviklet et nyt papirmembran-assay til at måle og screene for en kemotaktisk virkning af de forskellige peptider. Studier af fluorescerende derivater af Schiffmanns peptid, tyder på, at disse peptidderivater har bevaret deres kemotaktisk-biologiske aktivitet. Derivatene internaliseres i cellerne i vesikler. Det er derfor muligt at følge disse vesiklers omsætning ved fluorescensmikroskopi (Vagn Leick, Per Hellung-Larsen).

Karakterisering af små RNA molekyler i Tetrahymena

Eukaryote celler indeholder et stort antal forskellige små RNA molekyler (op til 400 nukleotider lange), hvoraf de flestes funktion er ukendt. Vi arbejder med at karakterisere to grupper af disse molekyler i ciliaten Tetrahymena, dels nogle RNA'er (U RNA'er), der er involveret i splejsning af mRNA, dels nogle nukleolære RNA'er, hvis funktion er ukendt. Vi har identificeret tre af de fem RNA'er, der formodes at være involveret i splejsning. Strukturen af U2 og U5 er blevet bestemt og U5-generne klonede og karakteriserede. Vi har identificeret syv nukleolære RNA'er, hvoraf fem er blevet strukturbestemt. Nogle af disse er ikke kendte fra andre organismer. Vores arbejdshypotese er, at nogle af disse molekyler i lighed med den selvspjensede intron i Tetrahymenas ribosom-RNA har enzymatisk aktivitet og er involverede i den nukleolære forarbejdning af det ribosomale RNA transskript til færdige ribosom-RNA'er (Henrik Nielsen, Henrik Ørum).

DNA genkendelse

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

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

Ved brug af reagenser, som reagerer med DNA og derved måler dettes tilgængelighed undersøger vi sekvensspecifikt binding af proteiner til DNA og betydningen af DNA-konformationen for denne. Specielt studerer vi bindingen af proteinerne RNA polymerase, λ -repressor, CRP og TFIIIA til DNA promoter sekvensen ved hjælp af uranyl induceret fotokemisk kløvning af DNA (Peter E. Nielsen, Claus Jeppesen, Niels Erik Møllegaard, Søren Holst Lauritsen).

Andre aktiviteter:

Hans Klenow har været medlem af redaktionskomiteen for Carlsberg Research Communication og Novo's Fonds videnskabelige udvalg.

Peter Nielsen er associate founding editor på Bioconjugate Chemistry.

Gæster og rejser:

Helge Andersen deltog i august i »Gordon Research Conference – molecular biology of ciliated protozoa« i New Hampshire, U.S.A.

Jan Engberg er på sabbatical-ophold på Department of Biochemistry, La Trobe University, Melbourne, Australien, i perioden 1. august 1989 til 31. juli 1990.

Hans Klenow og Mads Marcussen har deltaget i »2nd European Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man« i Gut Ising N. München, Vesttyskland, med en poster og et foredrag.

Henrik Nielsen deltog i august i »Gordon Research Conference – molecular biology of ciliated protozoa« i New Hampshire, U.S.A.

Peter Nielsen har deltaget i »NACON Meeting on Recognition Studies in nuclei acids«, Sheffield, England, »19th FEBS Meeting«, Rom, Italien og »International Conference on drug-DNA interactions«, Cambridge, England.

Dr. Xia Fengqin fra Kina har arbejdet ved instituttet i 6 måneder.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 13,5.

Professor: Hans Klenow.

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

Gæsteforsker: Helge A. Andersen.

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

Seniorstipendiat: Peter E. Nielsen.

Scholarstipendiater og specialstuderende: Michael Grave, Søren Holst Lauritsen, Mads Marcussen, Jens Nederby.

TAP: Antal årsværk: 7,5.

Torben Duun, Karin Frederiksen, Franz Frenzel, Birthe Juul Hansen, Ellen Høyer, Rita Skovgaard Jensen, Janne Nielsen, Peter S. Pedersen, Inger Lyhne Sørensen.

Aflønnet af bioteknologimidler: Else Uhrenfeldt, Janne Vesterholt.

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

VIP: Antal årsværk: 1.

Ingeniør Henning Andersen.

TAP: Antal årsværk: 1,5.

Ivan Abramowitz, Aase Nørgaard.

Publikationer:

Andersen, A.P., Hellung-Larsen, P.: Division competence in Tetrahymena: Determination of minimum cell volume and rate of nutrient uptake. *Journal of Cellular Biochemistry* 41, s. 1-9, New York 1989.

Buchardt, O., Karup, G., Egholm, M., Koch, T., Henriksen, U., Meldal, M., Jeppesen, C., Nielsen, P.E.: Photonuclases. *Photochemical Probes in Biochemistry. Proceedings of NATO Advanced Research Workshop. NATO ASI Series C, Vol. 272, Reidel 1989, Peter Eigil Nielsen (ed.)*, s. 209-18, Dordrecht, Holland 1989.

-, Henriksen, U., Koch, T., Nielsen, P.E.: Photolabeling reagent design. *Photochemical Probes in Biochemistry. Proceedings of NATO Advanced Research Workshop. NATO ASI Series C, Vol. 272, Reidel 1989, Peter Eigil Nielsen (ed.)*, s. 1-9, Dordrecht, Holland 1989.

Engberg, J., Zaug, A.J., Nielsen, H.: Circularization site choice in the self-splicing reaction of the ribosomal RNA intervening sequence of Tetrahymena silvana. *Molecular Genetics (Life Science Advances)* 7, s. 95-100, Indien 1988.

-, Bojsen, K., Nielsen, H.: Structural characterization of the intron containing S25 ribosomal protein genes from two Tetrahymena species. *Molecular Biology of RNA, Thomas R. Cech*, s. 145-54, New York 1988.

Frederiksen, S., Nielsen, P.E., Høyer, P.E.: Lysosomes: A possible target for psoralen photodamage. *Journal of Photochemistry and Photobiology, B: Biology* 3, s. 437-47, Amsterdam 1989.

Härd, T., Nielsen, P.E., Norden, B.: Molecular Flexibility of Extended and Compacted Polynucleosomes. A steady-state fluorescent polarization study. *European Biophysics Journal* 16, s. 231-41, Berlin West 1988.

Hellung-Larsen, P., Andersen, A.P.: Cell Volume and Dry Weight of Cultured Tetrahymena. *Journal of Cell Science* 92, s. 319-24, Oxford, England 1989.

Jeppesen, C., Nielsen, P.E.: Photofingerprinting of drug-binding sites on DNA using diazo- and axido-9-aminoacridine derivatives. *European Journal of Biochemistry* 182, s. 437-44, Zürich, Schweiz 1989.

Karup, G., Meldal, M., Nielsen, P.E., Buchardt, O.: 9-Acridinylpeptides and 9-acridinyl-4-nitrophenylsulfonyleptides. Synthesis, Binding to DNA and Photoinduced DNA Cleavage. *International Journal of Peptide and Protein Research* 32, s. 331-43, København 1988.

Lenaers, G., Nielsen, H., Engberg, J., Herzog, M.:

- The secondary structure of large-subunit rRNA divergent domains, a marker for protist evolution. *Biosystems* 21, s. 215-22, Limerick, Irland 1988.
- Lomholt, B.E., Sørensen, P.D., Simonsen, H., Frederiksen, S.: Optimization of in situ hybridization to human metaphase chromosomes. *Analytical Biochemistry* 182, s. 25-31, New York 1989.
- , Sørensen, P.D., Simonsen, H., Frederiksen, S.: Optimization of in situ hybridization to human metaphase chromosomes. *Clinical Genetics* Vol. 36, s. 338, København 1989.
- Nielsen, P.E., Jeppesen, C.: Photofootprinting Analysis of Protein-DNA Interactions. Photochemical Probes in Biochemistry. Proceedings of NATO Advanced Research Workshop. NATO ASI Series C, Vol. 272, Reidel 1989, Peter Eigil Nielsen (ed.), s. 231-240, Dordrecht, Holland 1989.
- , Redaktion af: Photochemical Probes in Biochemistry. Proceedings of NATO Advanced Research Workshop. NATO ASI Series C, Vol. 272, Reidel 1989, Dordrecht, Holland 1989, 305 s.
- Olsen, J., Engberg, J., et al.: Complete amino acid sequence of human intestinal aminopeptidase N as deduced from cloned cDNA. *FEBS Letters* 238 (2), s. 307-14, Amsterdam 1988.
- Shields, C.J., Falvy, D.E., Schuster, G.B., Buchardt, O., Nielsen, P.E.: Competitive Singlet-Singlet Energy Transfer and Electron Transfer Activation of Aryl Azides: Application to Photo-Cross-Linking Experiments. *Journal of Organic Chemistry* Vol. 53, s. 3501-07, USA 1988.

Sune Frederiksen

3. Biokemisk Institut C

Historie:

Der henvises til Københavns Universitets Årbog for 1988.

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsaktiviteter omfatter oprensning 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 blodkoagulationssystemets kontaktsystem og fibrinolyse-system. En sådan forøget viden er af betydning for forståelsen af opnåelsen af normale og pa-

atologiske cellers fenotype og vil kunne bidrage til forståelsen af proteiners og hormoners funktion. Institutets forskningsaktivitet kræver udvikling af målemetoder der kan bruges som grundlag for diagnostiske metoder og udforskning af patogenetiske mekanismer. Instituttets grundforskning inden for områderne proteinkemi, lipidkemi og enzymologi er således relateret til forskningsfelter, som ernæringsforskning, hæmostaseforskning og cancerforskning.

Post-translatorisk indsætning af membran proteiner

Proteinet cytochrom b_5 findes forankret i endoplasmatiske reticulum membranen med den katalytiske del af orienteret cytosolært. Det syntetiseres, i sin endelige størrelse og uden signalsekvens, på frie ribosomer, men findes alligevel overvejende i denne membran, hvor det medvirker til desatureringen af fedtsyrer. Med specifikke antistoffer undersøger vi i isolerede rotte hepatocytter placeringen af nysyntetiseret cytochrom b_5 i cellens kompartments under forhold hvor lipidsyntesen er hæmmet. En samtidig protein og lyso-phospholipid syntese kan forklare både hvorledes proteinet finder den rette membran, hvorledes det transporteres uden at aggregere og hvorledes det indsættes i lipid-dobbeltlaget (J. Carlsen, K. Christiansen).

Insulinreceptoren, struktur og rekonstruktion

Med henblik på en analyse af insulinreceptorens struktur og hermed en øget forståelse af samspillet mellem struktur og funktion er insulinreceptoren oprenset fra human placenta. Insulinreceptoren forekommer som en heterotetramer ($\alpha_2\beta_2$), og vi har undersøgt dens kvartære struktur ved elektronmikroskopi efter negativ farvning. Undersøgelserne er udbygget med studier over strukturen af α , β -heterodimeren og insulinreceptoren rekonstrueret i lipsoomer. Arbejdet udføres i samarbejde med lektor J. Tranum-Jensen, Med. Anat. C og lektor J. Vinten, Med. fys. B (K. Christiansen, J. Carlsen).

Neurosecernerede peptidhormoner

I de fortsatte undersøgelser over den evolutionære udvikling af den neuropeptidhormon familie, som vi oprindeligt opdagede hos invertebrater, er det i de sidste år lykkedes os at identificere nye medlemmer af hormon familien også i det centrale nervesystem hos vertebrater. Da det er af stor interesse at få opklaret disse hormoners biologiske funktion i de forskellige vertebrater, og sådanne undersøgelser forudsætter oprensning og karakterisering af de enkelte hormoner, foretages der for nærværende oprensninger fra rottehjerne, der allerede har resulteret i højt oprensede preparationer. Arbejdet sker i internationalt samarbejde (L. Josefsson).

Cytochromoxidase: Mekanisme og regulering

Cytochrom c oxidasens aktivitet er stærkt afhængig af

den totale koncentration af ioner (ionstyrken) i reaktionsmiljøet. For yderligere at belyse sammenhængen mellem aktivitet og hastighed for indtræden af cyanidhæmning (se tidligere årbøger) er hastighedskonstanten for cyanidhæmningen blevet bestemt ved lave og højere ionstyrker end i de hidtidige forsøg. Resultaterne bekræfter den tidligere iagttagelse af en markant forskel på relationen mellem hastighedskonstant og aktivitet ved lave og høje substratkoncentrationer. Denne forskel synes relateret til ionstyrken på en måde som ved nærmere undersøgelser antagelig vil kunne belyse de elektrostatiske forhold ved binding af cytochrom c til cytochrom c oxidasen (P. K. Jensen)

Studier over mikrovillusmembranproteinernes ekspres- sion og struktur

Forskningen omkring mikrovillusmembranproteinerne sigter til at afdække molekulære mekanismer, som regulerer deres ekspresion i normale og patologisk forandrede celler. Dette omfatter bestemmelse af disse proteins og tilsvarende geners struktur, studier over disse proteins intracellulære transport og sortering, og den hermed forbundne kemiske modificering samt identificering af effekter, som påvirker epitelcellerne.

Vævsspecifik regulering: Med klonet aminopeptidase N/CD 13 cDNA som probe er tilsvarende gen klonet fra gris. Dets promoter er blevet sekvensbestemt og exon/intron fordelingen i relation til membranen er blevet analyseret. Således har promoteren en veldefineret TATA-box, potentielle bindingssteder for 2 forskellige regulatoriske faktorer samt regioner med stor lighed med promoterregionerne for $\alpha 1$ -antitrypsin og alkalisk fosfatase. Ved at indsætte den intakte eller muterede promoter foran et CAT-gen forsøger vi nu at opklare hvilke DNA-elementer, som er af betydning for ekspresionen af aminopeptidase N i forskellig væv.

For at undersøge, hvorvidt aminopeptidase N kan bruges i koblingsanalyser for sygdom hos svin vil kromosomlokaliseringen blive bestemt hos gris. (Samarbejde med P. Thomsen, KVL).

Studier over hnRNA syntesen i et celle-frit transcriptionssystem og den efterfølgende processing til mRNA af aminopeptidase N er påbegyndt.

Tarmepitelcellerne dannes fra stamceller i bunden af krypterne og differentierer under deres vandring mod villus-toppen. Ved *in situ* hybridisering med ³⁵S mærkede RNA-prober er det fundet, at transskriptionen af aminopeptidase N genet hos kanin starter i overgangs-zonen mellem krypter og villi. Dette fund stemmer vel overens med, at man med histokemisk farvningsteknik finder, at aminopeptidase N aktiviteten starter her. Dette peger på, at der er en transskriptionel regulering af ekspresionen af aminopeptidase N langs kryptvillus akse (Samarbejde med P. E. Høyer, Med. anat. A. og E. Dabelsteen, KTH). Til-

svarende studier er under udførelse på andre species for at afgøre om fundet kan generaliseres.

Et samarbejde med Njurkliniken, Linköpings Sjukhus, omkring reguleringen af tarm mikrovillusmembranzymer ved uremi er afsluttet. Akut uremi hos rotter stimulerer ekspresionen af aminopeptidase N, men reducerer ekspresionen af sukraseisomaltase.

For at studere den normale udvikling af mikrovillusmembran proteiner under den postnatale udvikling hos gris og for at studere hvorvidt denne udvikling kan påvirkes, er et samarbejde blevet etableret med P. Sangild, KVL.

Kloning af promoteren for laktase genet og dipeptidylpeptidase IV/CD 26 genet fra gris er påbegyndt for ved sammenligning med aminopeptidase N/CD 13 promoteren at finde DNA-elementer, som er af betydning for tarmekspresionen. Der er fundet to kloner, som hybridiserer med et cDNA-fragment fra human laktase. Viser karakterisering af klonerne, at de indeholder promoter regionen skal denne sekventeres.

Hos nogle individer med blodtype A udtrykkes A-antigenet varieret i tyndtarm epitelceller. Nogle celler udtrykker slet ikke antigenet. En nærmere karakterisering af dette fund er under afslutning (Samarbejde med S. Auricchio, Napoli, og E. Dabelsteen, KTH) (R. M. Bech, E. M. Danielsen, G. H. Hansen, O. Nørén, J. Olsen, H. Sjöström, N. Torp, J. Troelsen).

Intracellulær transport og sortering: Ved anvendelse af immunelektronmikroskopi er forekomsten af mikrovillus membranzymer i forskellige celleorganeller i enterocytten undersøgt. Det er fundet at flere forskellige enzymer forekommer i de samme glatte vesikler, som formentlig transporterer nysyntetiserede enzymer fra Golgi-apparatet til plasmamembranen (Samarbejde med K. Møllgaards gruppe, Med. anat. Inst. A).

Det er tidligere sandsynliggjort, at en række mikrovillusmembranzymer foreligger i plasmamembranen som dimerer. Ved krydsbindingsforsøg er det nu demonstreret at denne dimerisering for aminopeptidase N's vedkommende finder sted i det endoplasmatiske reticulum. Den er tidskrævende og sandsynligvis hastighedsbestemmende for den videre transport til Golgi-apparatet.

Mikrovillusmembranzymerne N-glycosyleres tidligt under biosyntesen. Millimolære koncentrationer af fructose er vist at inducere en abnormal co-translatonel glycosylering i et mukosa eksplant system. Herved reduceres ekspresionen drastisk, idet de defekt glycosylerede enzymer degraderes intracellulært.

Arbejdet med at karakterisere dipeptidyl peptidase IV i A-celler i Langerhanske øer er under afslutning. Enzymet er immunologisk og enzymatisk identisk med tarmenzymet. En eventuel strukturel forskel er således ikke omfattende.

Proteinsekretion fra tyndtarmepitellet til tarmlumen er blevet undersøgt ved perfusionsforsøg på rotte og menneske. Det viser, at der er en selektiv transport af serumproteiner og at denne er ansvarlig for en betydelig del af katabolismen af albumin. Der synes ikke at secernerer signifikante mængder af protein, som syntetiseres af tarmepitelcellerne.

Ved at transfektere MDCK-celler med humant aminopeptidase N cDNA er det vist, at human aminopeptidase N (i en transfekteret cellelinie) foreligger i ca. 5 gange højere koncentration i mikrovillusmembranen end i basolateralmembranen (Samarbejde med M. Spiess, H. P. Wessels, Basel, og T. Look, Memphis). Fordelingen af muterede molekyler skal nu studeres for at forsøge at finde den apikale adresse (V. Andersen, E. M. Danielsen, G. H. Hansen, M. Lauridsen, O. Norén, H. Sjöström, C. K. Vogel).

Cøliaki: Ved at instillere pepsin/trypsin behandlet gliadin i tyndtarmen på raske og på cøliakipatienter er der med immunofluorescence mikroskopi demonstreret tilstedeværelse af gliadin intracellulært hos cøliakipatienter, men ikke hos raske. (Samarbejde med E. Dabelsteen, KTH). Dette peger på at cøliaki-patienter har en patologisk optagelse eller håndtering af gliadin. Renfremstilling af en særlig α -type gliadin har vist, at det nedbrydes under fraktioneringen. Der søges nu efter oprensingsbetingelser, der forhindrer en nedbrydning af proteinet. Således er et HPLC-system etableret, som gør det muligt at separere gliadinpeptider effektivt. Toksiciteten af renfremstillede gliadinpeptider studeres ved en nyetableret celledyrknings-teknik (S. Friis, U. Kärnström, O. Norén, H. Sjöström).

Hypolaktasi: Analyse af de molekylære former af laktase hos syditalienerne viser, at denne befolkningsgruppe har en ekstra form af laktase, som ikke findes hos skandinaver. Da hypolaktasi er en hyppig tilstand blandt italienerne, er det interessant at studere betydningen af dette fund for at forstå opståelsen af hypolaktasi. (Samarbejde med S. Auricchio, Napoli). For at fastlægge reguleringsniveauet for laktase udføres in situ hybridiseringsstudier på tyndtarm fra personer med såvel laktase-persistens som laktasemangel (Samarbejde med L. Maiuri og S. Auricchio, Napoli) (E. M. Danielsen, O. Norén, H. Skovbjerg, H. Sjöström).

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

3'-dANO's væksthæmmende virkning er betinget af dets omdannelse i cellen til 3'-deoxyadenosintriphosphat (3'-dATP), som er den egentlige væksthæmmer. Ved måling af aktiviteten af de enzymer der omdanner 3'-dANO til 3'-dATP i en given celle, kan man forudsige, om 3'-dANO vil udøve en væksthæmmende effekt.

Igangværende forsøg omfatter en enzymatisk analyse af forskellige humane tumores evne til at omdanne 3'-dANO til 3'-dATP samt måling af 3'-dANO's væksthæmmende effekt på disse. Samarbejde med S. Frederiksen, Biokemisk Inst. B. og K. Ramløv Svendsen, Odense Sygehus (K. Overgaard-Hansen).

In vitro aktivering af blodkoagulationens kontaktaktiveringssystem

Mekanismen ved kontaktaktivering af blodkoagulationen på phospholipidoverflader undersøges under tilnærmelsesvis fysiologiske betingelser. Undersøgelserne foretages med såvel oprensede proteiner som plasma. I det forløbne år er divalente metalioners indflydelse på aktiveringen blevet undersøgt. Resultaterne har vist at kontaktaktiveringen kan foregå på en overflade af phospholipid, men ved fysiologisk saltkoncentration kun i tilstedeværelse af zinc ioner. Det undersøges om og hvorledes zinc påvirker bindingen af kinnogenen til overfladen (Samarbejde med T. Halkier, Århus Universitet) (Inger Schousboe).

Substrat specificitet af ren thymidin kinase 1 og 2 overfor vigtige antivirale og cytostatiske deoxynucleosid analoger

To former af thymidin kinaser findes i prolifererende celler. Begge enzymer er oprenset fra humant lymfatiske væv. Aktiv TK1 er en tetramer ved tilstedeværelsen af ATP og uden ATP en dimer med molvægt af subunit på 26 kD. TK2 er en monomer på 29 kD. 3'-azidothymidin (AZT) og 3'-fluorothymidin (FLT) fosforyleres af TK1. TK2 fosforylerer kun i ringe grad AZT (4%) og ikke FLT. Didehydrothymidin fosforyleres ikke af TK1 og TK2 (Samarbejde med B. Munch-Petersen, RUC og S. Eriksson, Karolinska Institut) (G. Tyrsted).

Andre aktiviteter:

Der har været afholdt 5 dages eksperimentel kursus i »Biosyntese af membranproteiner« sponseret af Biotechnologisk Center for Biomembraner, Århus Universitet.

E. Michael Danielsen: har forelæst ved Karl Marx Universität, Leipzig og Martin Luther Universität, Halle samt deltaget i NATO-International Course on Dynamics and Biogenesis of Membranes, Korsika, Frankrig.

Lars Josefsson: Redaktør af Biotechnology and Applied Biochemistry, Academic Press. Medlem af IUB Committee on Education; IFCC Education Committee og af International Advisory Board of Clinical-Lab., Bogota. Gæsteforsker (6 uger) ved Kristinebergs Marinbiologiska Station, Fiskebackskil, Sverige.

Ove Norén: Medlem i Statens sundhedsvidenskabelige Forskningsråd; EMBL council; EMBC og EF-Comac-biology; Styringsgruppen for Biotechnologisk

Center »Biomembraner«, Århus Universitet og Biologisk Selskabs bestyrelse. Har afholdt forelæsninger ved Kemicentrum, Lunds Universitet; St. Jude Children Research Hospital, Memphis; Whitehead Institute of Biotechnology, MIT, Boston Mass.; Dept. Cell Biology, Yale University, New Haven; Pharmacia-symposium, Hillerød; Inserm, Villejuif, Paris. Har deltaget i ASCB-congress San Fransisco; FTU-seminar 89 og Bioscience 89.

Ove Norén og Hans Sjöström: Har modtaget NOVO-prisen 1989.

Inger Schousboe: Har deltaget i XIIth Congress of the International Society on thrombosis and haemostasis.

Hans Sjöström: Er medlem af Landsforeningen for Kræftens Bekæmpelse's videnskabelige udvalg og Biologisk Selskabs bestyrelse. Har afholdt forelæsninger ved Bioscience 89, Malmö; Kemicentrum, Lunds Universitet; Inserm, Villejuif, Paris. Har deltaget i Gordon Conference, New Hampshire.

Udenlandske forelæsere:

Martin Spiess, Dept. Biochem., Biocentrum, Basel.
Hans Peter Wessels, Dept. Biochem., Biocentrum, Basel.
Harvey F. Lodish, Whitehead Institute of Biotechnology, MIT, Boston.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 12,5.

Professor: L. Josefsson.

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

Adjunkt: P. Andreasen.

Gæsteforskere: S. U. Friis, L. Maiuri, H. Skovbjerg.

Seniorstipendiat: G. Hansen.

Forskningsstipendiater: V. Andersen, M. Danielsen, U. Kärnström, R. Mølskov Bech, C. K. Vogel.

Studerende: I. Cezanne, B. Georg, M. Lauridsen, J.

Nissen, J. Olsen, N. Torp, J. Troelsen.

TAP: Antal årsværk: 9,19.

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

Laboranter: B. Harder, J. Møller, B. Nyström, I. Henningsen, L. Laustsen, L. Wetterberg.

Laborantelev: K. Krydsfeldt.

Assistent: T. Porst.

Ingeniørassistent: H. Emmé.

Publikationer:

Afzelius, P., Demant, E.J.F., Hansen, G.H., Jensen, P.B.: Covalent modification of serum transferrin with phospholipid and incorporation into liposomal membranes. *Biochimica et Biophysica Acta* 979, s. 231-38, Amsterdam 1989.

Balslev, Y., Hansen, G.H.: Preparation and use of recombinant protein G-gold complexes as markers in double labelling immunocytochemistry. *The Histochemical Journal* 21, s. 449-54, London 1989.

Cubellis, M.V., Andreasen, P., Ragno, P., Mayer, M., Danø, K., Blasi, F.: Accessibility of receptor-bound urokinase to type-1 plasminogen activator inhibitor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* Vol. 86, s. 4828-32, Washington D.C. 1989.

Danielsen, E.M., Sjöström, H., Norén, O., Cowell, G.M., Jensen, J.T., Skovbjerg, H., Hussain, M.M., Hansen, O.C., Welinder, K.G.: The importance of microvillar membrane enzyme structure for intracellular transport and sorting. *Mammalian Brush Border Membrane Proteins*, M. J. Lentze, E. E. Sterchi, s. 1-11, Stuttgart, BRD 1989.

→, Hansen, G.H., Cowell, G.M.: Biosynthesis of intestinal microvillar proteins. Low temperature arrests both processing and intracellular transport. *European Journal of Cell Biology* 49, s. 123-27, Stuttgart, BRD 1989.

→, Post translational suppression of expression of intestinal brush border enzymes by fructose. *Journal of Biological Chemistry* 264, s. 13726-29, Baltimore, Maryland, USA 1989.

→, Cowell, G.M.: Biosynthesis of Brush Border Enzymes. *Highlights of Modern Biochemistry*, A. Kotyk, J. Skoda, V. Paces, V. Kostka, s. 1093-1101, Zeist, Holland 1989.

Friis, S.U., Jarnum, S.: Gliadin-antistoffer: Et diagnostisk hjælpemiddel ved cøliaki. *Ugeskrift for Læger* 150, s. 845-47, København 1988.

Holst, J.J., Ørskov, C., Olsen, J., Buhl, T., Scholdager, B., Kofod, H.: Secretion and effects of the naturally occurring products of proglucagon. *Biomedical Research* 9, Suppl. 3, s. 181-90, Tokyo 1989.

Jensen, P.B., Vindeløv, L., Roed, H., Demant, E.J.F., Sehested, M., Skovsgaard, T., Hansen, H.H.: In Vitro evaluation of the potential of aclarubicin in the treatment of small cell carcinoma of the lung (SCCL). *British Journal of Cancer* 60, s. 838-44, London 1989.

Josefsson, L., Mehler, A., Vella, F., Wood, E.: Standards for the PhD degree in biochemistry and molecular biology. *Recommendations of the Committee on Education of the International Union of Biochemistry*. *Biochemical Education* 17, s. 58-62, Oxford, England 1989.

→, Britto, A., Castrucci, A.M., Visconti, M.: A quantitative in vitro assay for crustacean chromatophoretropins. *Abstracts XIth Internat. Symp. Comparative Endocrinology*, s. P46, Malaga 1989.

→, De C.N., Fraser, C., Deom, A., Worth, H., Zinder, O.: Guidelines (1988) for training in clinical laboratory management. *Annales de Biologie Clinique* 47, s. 291-96, Paris 1989.

→, Mehler, A., Vella, F., Wood, E.: Standards for the

- PhD degree in biochemistry and molecular biology. TIBS 14, s. 205-209, Cambridge, England 1989.
- Norén, O., Dabelsteen, E., Høyer, P.E., Olsen, J., Sjöström, H., Hansen, G.H.: Onset of transcription of the aminopeptidase N (leukemia antigen CD 13) gene at the crypt/villus transition zone during rabbit enterocyte differentiation. FEBS Letters 259, s. 107-12, Amsterdam 1989.
- Olsen, J., Engberg, J., et al.: Complete amino acid sequence of human intestinal aminopeptidase N as deduced from cloned cDNA. FEBS Letters 238 (2), s. 307-14, Amsterdam 1988.
- Schousboe, I., Larsson, O.M., Schousboe, A.: Development of homospecific activity of GABA-transaminase in the mouse cerebral cortex and cerebellum and in neurons cultured from these brain areas. International Journal of Developmental Neuroscience 7, s. 115-21, Oxford, England 1989.
- Sehested, M., Buhl-Jensen, P., Skovsgaard, T., Bindslev, N., Demant, E.J.F., Friche, E., Vindeløv, L.: Inhibition of vincristine binding to plasma membrane vesicles from daunorubicin-resistant Ehrlich ascites cells by multidrug resistance modulators. British Journal of Cancer 60, s. 809-14, London 1989.
- , Bindslev, N., Demant, E.J.F., Skovsgaard, T., Buhl-Jensen, P.: Daunorubicin and vincristine binding to plasma membrane vesicles from daunorubicin-resistant and wild type Ehrlich ascites tumor cells. Biochemical Pharmacology 38, s. 3017-27, Oxford, England 1989.

Inger Schousboe

4. Medicinsk-kemisk Institut

Forskningsvirksomhed:

Infrarød spektroskopi

Bestemmelse af de frekvenser, ved hvilke en kemisk forbindelse absorberer infrarød stråling, giver atomernes (mekaniske) svingningsfrekvenser i molekylerne, og gør det muligt at drage slutninger vedrørende molekylernes symmetri og struktur, samt at bestemme størrelsen af de kræfter, som virker mellem atomerne i det pågældende molekyle. For at få det tilstrækkelige antal data er det nødvendigt at foretage målinger på molekyler, hvor ét eller flere af atomerne H, ^{12}C eller ^{14}N er ombyttet med D, ^{13}C eller ^{15}N . I 1989 er afsluttet en undersøgelse af polymorfe former af calciumcarbonat (CaCO_3) samt udarbejdet en metode til kvantitativ bestemmelse af calcit i vaterit-calcit-blandinger. For tiden arbejdes med undersøgelser af CaCO_3 -n-

H_2O samt triformaldehydoxim (Flemming A. Andersen, Ljerka Brečević, Damir Kralj).

Calciumfosfat og knogle- og tandmateriale

Undersøgelser af dannelses-, vækst- og opløsningsprocesser af calciumphosphat- og calciumcarbonatkrytaller (calcit). Med henblik på belysning af biomineralisationsprocesser undersøges såvel in vitro dannede calciumhydroxylapatit-krytaller som knoglekrytaller evne til at inducere udfældning af forskellige calciumphosphater. Endvidere undersøges calciumphosphat-baseret keramisk materiale, der har potentiel anvendelse som knogleimplantat, samt forskellige inhibitorers indflydelse på demineralisation og remineralisation af knogle- og tandmateriale, naturligt og kunstigt fremstillet (M. R. Christoffersen, J. Christoffersen).

Krystalvækstkinetik

Undersøgelser af kinetik og mekanisme ved kimdannelse og vækst af krystaller og amorf partikler under udfældning af tungtopløselige elektrolytter fra vandig opløsning, og dermed forbundne fænomener. I 1989 er der arbejdet med krystalvækst og opløsning af forskellige calciumcarbonat-modifikationer (calcit, aragonit, vaterit, monohydrat, hexahydrat og amorf calciumcarbonat) samt kinetikken ved disses indbyrdes omdannelse.

I efteråret er der arbejdet med kimdannelse og krystalvækst af zinkoxalat (Arne E. Nielsen, Ljerka Brečević, Damir Kralj, Maria Djarova).

Organisk kemi

Undersøgelser af organiske forbindelser, der indeholder fosfor bundet til nitrogen og til nitrogen og ilt, specielt sådanne, der indeholder bindingssystemet $\text{O}=\text{P}=\text{N}=\text{S}=\text{O}$. Blandt andet undersøges den relative reaktivitet af P-N- og N=S-bindingerne i disse forbindelser (Jan Wiczorkowski).

Andre aktiviteter:

Bestyrer: Til 30. april: A. E. Nielsen; fra 1. maj: J. Christoffersen.

JC har 1) deltaget i XXI European Symposium on Calcified Tissues, Israel, 2) forelæst ved International Seminar on Controlled Biological Crystal Formation, Israel, 3) deltaget i 36th Annual Conference of the European Organisation for Caries Research (ORCA), 4) forelæst ved ORCA Summer School, 5) forelæst ved Summer School Particle Materials, Surface Properties and Analytical Methods, DTH, 6) forelæst ved Kursus i Knoglesystemets Patofysiologi, KAS-Herlev.

MRC har holdt foredrag ved ORCA konferencen. JC og MRC har arrangeret postgraduatkursus Bone Mineral Chemistry and the Mineralization Process, Panum, og JC har forelæst ved dette kursus.

AEN har forelæst ved Summer School Particle Materials, Surface Properties and Analytical Methods, DTH.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 5.

Professor: Dr. phil. Arne E. Nielsen.

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

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

TAP: Antal årsværk: 2,5.

A. Hallengreen Andersen, I. Bendtsen, J. Kuzimska, M. Lassen, A-M. Olsson, P. Rasmussen.

Publikationer:

Arends, J., Christoffersen, J., Ruben, J., Jongebloed, W.L.: Remineralization of bovine dentine in vitro.

The influence of the F content in solution on mineral distribution. *Caries Research* 23, s. 309-14, Basel 1989.

Christoffersen, J., Christoffersen, M.R., Kibalczyk, W., Andersen, F.A.: A contribution to the understanding of the formation of calcium phosphates. *Journal of Crystal Growth* Vol. 9 4, s. 767-77, Amsterdam 1989.

Nielsen, A.E., Brecević, L.: Solubility of Amorphous Calcium Carbonate. *Journal of Crystal Growth* Vol. 98, s. 504-10, Amsterdam 1989.

Wiczorkowski, J., Modro, T.A.: Electron Impact Mass Spectrometry of N-Phosphorylated Dimethylsulphoximides and Related P-N Systems. *Organic Mass Spectrometry* 24 (9), s. 839-40, New York 1989.

Jørgen Christoffersen

om forskellige antidepressiva binder sig til de samme proteiner. Endvidere har vi undersøgt molekylvægten for et allosterisk bindingssted, der er i stand til at modificere bindingen mellem en ligand og dens receptorer. Vi har også undersøgt den presynaptiske autoreceptor 5HT-1B receptoren og de postsynaptiske receptorer 5HT-2 og 5HT-3. For 5HT-1B og 5HT-2 receptorernes vedkommende er indflydelsen af forskellige psykoaktive stoffer blevet undersøgt i rottehjerner.

Udover de biokemisk/farmakologiske receptorundersøgelser har vi udført kliniske undersøgelser af imipraminreceptorer på trombocytter fra forskellige patientgrupper. I en årrække har man ment, at en nedsættelse af antallet af disse imipraminreceptorer var en markør for affektiv sygdom, især endogene depressioner. Vi har nu vist, at mange af de nedsatte værdier hos depressive patienter er et artefact, der skyldes at visse antidepressiva ikke kan vaskes væk fra trombocytmembranen og derfor påvirker analysen med falske lave værdier til følge. Når denne fejlkilde undgås, er der imidlertid stadig subgrupper af patienter, der ligger lavt i imipraminbinding, men man kan nu også se subgrupper der ligger højt. Vi har forsøgt at karakterisere sådanne subgrupper og har bl.a. i samarbejde med smerteklinikken på Bispebjerg Hospital fundet, at patienter med kroniske smerter, der udviser non-endogene depressive træk, har forhøjet binding. I modsætning hertil har vi fundet, at patienter med psykogene smerter, der udviser endogene depressive symptomer har nedsat binding. I overensstemmelse med disse resultater har vi i en WHO multicenter undersøgelse (se Københavns Universitets Årbog 1988) af imipraminbinding hos depressive patienter fundet, at de endogent depressive patienter havde lavere imipraminbinding end de non-endogent deprimerede patienter.

Trofiske stoffers rolle i Alzheimers senile demens

(Ole Steen Jørgensen, Anette Bjerregaard, Lotte Hansen).

Alzheimers senile demens er en alvorlig hjernesygdom som hos mange ældre fører til svært nedsat livskvalitet. I et internationalt samarbejde har vi påvist, at i vævsprøver af Alzheimer patienternes beskadigede hjerneområder ledsages de for sygdommen karakteristiske degenerative processer af forøget neuronal remodellering. Vi kunne vise en forskudt balance mellem to neuronale membranproteiner: NCAM, en markør for nydannede neuronale membraner, og D3-protein, en markør for modne synaptiske membraner. Vi fandt desuden, at den forøgede remodellering ledsages af en stærkt øget koncentration af GFAP, en markør for reaktive astrogliaer impliceret i oprydning efter degenerative processer.

For at undersøge den muligt ændrede udskillelse af trofiske (specifikt vækststimulerende) stoffer fra ner-

5. Psykokemisk Institut

Forskningsvirksomhed:

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

Næsten alle antidepressive farmaka virker via specifikke receptorer i centralnervesystemet. De receptorer, der er bedst undersøgt i denne forbindelse er receptorer for serotonin; blandt disse er det især receptorer, der er lokaliseret på serotonintransportmolekylet, man har været interesseret i. Vi har undersøgt molekylvægten for de proteiner (serotonintransportmolekyler) som receptorerne er en del af, for derved at se

vecellerne og gliacellerne i Alzheimer patienternes hjerne, har vi udviklet et kvantitativt ELISA analyse-system på basis af dyrkede rottehjerneceller. Dette system vil sætte os i stand til at evaluere et stort antal Alzheimer hjernepreøver, men foreløbigt er det blevet brugt til påvisning af kainsyres trofiske virkning på dyrkede granuleceller fra cerebellum, en virkning i analogi med virkningen af glutamat agonisten NMDA. Vi håber gennem vore undersøgelser at fremskaffe en basalviden som vil muliggøre, at man med trofiske lægemidler kan forsinke udviklingen af Alzheimers demens, eller måske endog forhindre den.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 3.

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

TAP: Antal årsværk: 1,2.

Bente G. Bennike, Gyda Centervall, Eva Lippert.

Studenter: Scholarstipendiat, stud.scient. Anette Bjerregaard, stud.scient. Inge Errego Larsen, scholarstipendiat, stud.med. Anette Hansen, stud. scient. Lotte Hansen, stud.scient. Helle Johanning.

Publikationer:

Balázs, R., Hack, N., Jørgensen, O.S., Cotman, C.W.: N-Methyl-D-aspartate promotes the survival of cerebellar granule cells: pharmacological character-

ization. *Neuroscience Letters* 101, s. 241-46, Limerick, Irland 1989.

Brooksbank, B.W.L., Walker, D., Balázs, R., Jørgensen, O.S.: Neuronal maturation in the foetal brain in Down's syndrome. *Early Human Development* 18, s. 237-46, Limerick, Irland 1989.

Eberhard, G., Knorrning, L.v., Mellerup, E.T., Nielsson, H.L., Plenge, P., Sundequist, U.: ³H-Imipramine binding in idiopathic pain syndromes. Basal values and changes after treatment with antidepressants. *Pain* 38, s. 261-67, Amsterdam 1989.

Jensen, H.V., Olafsson, K., Andersen, J., Plenge, P., Mellerup, E.T.: Lithium every second day. *American Journal of Psychiatry* 146, s. 557, Washington D.C. 1989.

Mellerup, E.T., Plenge, P.: Imipramine binding in depression and in psychogenic pain disorder. *Nordisk Psykiatrisk Tidsskrift* Vol. 43, Suppl. 20, s. 67-71, Oslo 1989.

Mellerup, E.T., Plenge, P.: Influence of dose and mode of administration on the renal effects of lithium. *Lithium and The Kidney*. Vol. 3 in *Lithium Therapy Monographs*, S. Christensen, F. N. Johnson (eds), s. 174-78, Basel, Schweiz 1989.

Werdelin, L., Gjerris, A., Boysen, G., Fahrenkrug, J., Jørgensen, O.S., Rehfeld, J.F.: Neuropeptides and neural cell adhesion molecule (NCAM) in CSF from patients with ALS. *Acta Neurologica Scandinavica* 79, s. 177-81, København 1989.

Per Plenge

Patologi

1. Neuropatologisk Institut

Forskningsvirksomhed:

Instituttet arbejder både med eksperimentel og klinisk neuropatologisk forskning. En del af undervisningen foregår på basis af servicevirksomhed overfor Retspatologisk Institut og Rigshospitalet. Iskæmi-gruppen indgår som delcenter i det bioteknologiske forskningscenter vedrørende udvikling af lægemidler (PharmaBiotec); arbejdsområdet er bl.a. molekylær neuropatologi ved 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. receptor- og 2. messenger autoradiografi, in situ hybridisering, mikrodialyse, immunhistokemi.

1. Excitotoksiske mekanismer (receptormedieret neuronød) ved neurodegenerative sygdomme

Terisering af modellen, dels er vi ved at udrede betydningen af den ubalance mellem excitatoriske og inhibitoriske transmittersystemer, der ses efter cerebral iskæmi, i nedenstående projekter:

1.1 Fink-Heimer detektion af neuron beskadigelsen i rottehjernens hippocampus region efter 8-40 min iskæmi (F. F. Johansen med N. H. Diemer, N. Tønder, J. Zimmer).

1.2 Elektronmikroskopiske undersøgelser af de comisuralt projicerende somatostatin immunoreaktive neuroner i rottehjernens hilus region efter iskæmi (F. F. Johansen med T. Sørensen, N. Tønder, J. Zimmer, N. H. Diemer).

1.3 Denerverings indflydelse på overlevelse af de somatostatin immunoreaktive neuroner i rottehjernens hilus region efter cerebral iskæmi (F. F. Johansen med N. Tønder, J. Zimmer, N. H. Diemer).

1.4 Specifikke neurontypers overlevelse i hippocampus isotransplatater efter global cerebral iskæmi (F. F. Johansen med N. Tønder, J. Zimmer, N. H. Diemer).

1.5 Efter en kort postiskæmisk hypermetabolisk fase ses en flere dage varende hypometabolisme. Det undersøges, hvor længe denne varer samt om den kan forhindres med serotonin og antiadrenerge stoffer (M. B. Jørgensen, N. H. Diemer).

1.6 Fos genen er et regulatorisk gen som udtrykkes i neuroner ved fysiologisk og patologisk aktivitet, hvor

øget intracellulær calciumaktivitet er involveret. I forlængelse af tidligere in situ hybridiseringsstudier undersøges c-fos proteinet nu immunhistokemisk (M. B. Jørgensen, D. Gehlert, N. H. Diemer).

1.7 Glia og betændelsescellers rolle ved såkaldt forsinket neuronød undersøges postiskæmisk på forskellige tidspunkter med immunhistokemiske markører for forskellige celletyper (M. B. Jørgensen, B. Finsen, N. H. Diemer).

2. Inhibitoriske neuroners neuropatologi og patofysiologi ved cerebral iskæmi

2.1 GABA og benzodiazepin autoradiografi, KC1 stimuleret GABA frigørelse og elektrofysiologi i rottehjernens hippocampus region efter iskæmi (F. F. Johansen med T. Christensen, M. S. Jensen, E. Valente, T. Nathan, J. D. C. Lambert, N. H. Diemer).

2.2 Parvalbumin og calbindin immunoreaktiviteten i rottehjernens hippocampus region efter iskæmi (F. F. Johansen med N. Tønder, K. G. Baimbridge, N. H. Diemer, J. Zimmer).

2.3 Zink translokation i rottehjernens hippocampus region ved normo- og hypotermisk cerebral iskæmi (F. F. Johansen med N. Tønder, J. Zimmer, N. H. Diemer).

2.4 GABAerge farmaka's indflydelse på neuronudfaldet i rottehjernens hippocampus region efter cerebral iskæmi (F. F. Johansen med E. B. Nielsen, P. Krogsgaard-Larsen, N. H. Diemer).

2.5 Ændringer i rottehjernens hippocampus region af somatostatin og neuropeptid-Y immunoreaktiviteten i overlevende neuroner efter epilepsi og cerebral iskæmi (F. F. Johansen med T. Bruhn, M. Berg, N. H. Diemer).

3. Mekanismer ved kainsyre-inducerede kramper og neuronød

(M. B. Jensen med T. Bruhn, F. F. Johansen, N. H. Diemer).

4. Undersøgelser over glutamat- og calciumantagonisters indflydelse på neuronabet ved global og fokal iskæmi

(N. H. Diemer, T. Christensen, M. B. Jørgensen, H. Benveniste, M. Sheardown, T. Honoré).

4.1 Ved hjælp af billeddannende NMR-teknik undersøges bl.a. ødemudviklingen i infarkter hos rotten efter okklusion af a. cerebri media. Det er hensigten senere at inkludere undersøgelser af glutamat-antagonisters indvirkning på ødemet (H. Benveniste, p.t. Duke University, Durham, USA, J. Davis).

5. Vaskulære og cellulære forandringer i centralnervesystemet ved eksperimentelle metaboliske, infektiøse og iskæmiske tilstande

5.1 Hos rotter som udsættes for thiaminmangel eller behandles med thiaminantagonister undersøges hjernekarrenes permeabilitet for serum proteiner og for regionale cellulæreforandringer. Dyrenes adfærd studeres inden perfusionsfixering, og adfærdsforstyrrelser korreleres med de neuropatologiske fund (H. Laursen med R. Hemmingsen, R. Sturlason, J. Mogensen m.fl.).

5.2 Hos grise udsat for cardiovascular shunting (CPB) undersøges vaskulær permeabilitet, ødemdannelse og hjernestruktur ved varierende fysiologiske forhold, som f.eks. hypothermi (H. Laursen med H. Rahbek Sørensen, J. Wåben, B. Husum m.fl.).

5.3 Hos kaniner og rotter med meningitis og cerebrale iskæmiske læsioner foretages lignende strukturelle og også metaboliske bestemmelser (H. Laursen med J. Gyrring, N.E.O. Andersen, B. Siesjö og A. J. Hansen).

5.4 De strukturelle vaskulære forhold i transplantater af adenohippofysevæv og de hormonelle aktiviteter belyses hos rotter med hetero- og allotransplantater (H. Laursen, L. Christensen m.fl.).

6. Kliniske neuropatologiske undersøgelser

6.1 Forandringer i centralnervesystemet ved det organiske opløsningsmiddel syndrom (L. Klinken, P. Arlien-Søborg).

6.2 Endelig deltager H. Laursen i en række kliniske neuropatologiske undersøgelser.

Gæsteforelæsninger:

N. H. Diemer var inviteret gæsteforelæser ved University of Calgary og ved Freie Universität Berlin.

L. Klinken var inviteret gæsteforelæser ved EEG workshop: »Hearing in the Aged«, Helsingør.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 6,66.

Direktør: Leif Klinken.

Lektorer: Nils Henrik Diemer, Henning Laursen.

Adjunkt: Flemming Fryd Johansen.

Seniorstipendiat: Helene Benveniste.

Kandidatstipendiater: Martin Balslev Jørgensen (bioteknologi), Torben Bruhn, Michael Berg Jensen, Claus Verner Jensen (bioteknologi).

Specialestuderende: Anne Nørremølle.

Færdiggørelsessstipendiat: Eva Valente.

Scholarstipendiat: Thomas Christensen (bioteknologi).

Gæsteforskere: L. Kristensen, O. Osgaard, N. A. Svendgaard, T. Delgado.

TAP: Antal årsværk: 7,6.

Sekretærer: G. Tannum (til 1.6.89), L. Danjelsen (RH).

Laboranter: Ulla Jensen, Jan Lauritsen, Birgitte Søb (alle RH).

Lisbeth Thatt Jensen, Berit Jensen, Ann Meisler, Marianne Nielsen (SSVF), Eva Rathkøns (bioteknologi).

Publikationer:

Andersen, N.E.O., Gyrring, J., Hansen, A.J., Laursen, H., Siesjö, B.K.: Brain acidosis in experimental pneumococcal meningitis. *J. Cereb. Blood Flow Metabolism* 9, s. 381-387, New York 1989.

Benveniste, H., Diemer, N.H.: Early Postischemic ⁴⁵Ca Accumulation in Rat Dentate Hilus. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 1988, s. 713-19, New York 1988.

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

Hemmingsen, R., Mogensen, J., Laursen, H., Barry, D., Ulrichsen, J.: Behavioral effects of thiamine deficiency and ethanol intoxication in rats without structural brain lesion. *Scand. J. Lab. Anim. Sci., Suppl.* 1 16, s. 63-65, København 1989.

Jensen, O.A., Klinken, L.: Pathology of brain and eye in the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica* 97, s. 325-33, København 1989.

Johansen, F.F., Lin, C., Schousboe, A., Wu, J.: Immunocytochemical Investigation of L-Glutamic Acid Decarboxylase in the Rat Hippocampal Formation: The Influence of Transient Cerebral Ischemia. *The Journal of Comparative Neurology* 281, s. 40-53, New York 1989.

Laursen, H., Waaben, J., Gefke, K., Husum, B., Andersen, L.I., Sørensen, H.R.: Brain histology, blood-brain barrier and brain water after normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass in pigs. *Eur. J. Cardio-thorac Surg.* 3, s. 539-43, BRD 1989.

Nedergaard, M., Diemer, N.H.: Hypoglycemia reduces infarct size in experimental focal ischemia. The influence of plasma glucose on ischemic brain damage. *Cerebrovascular Diseases*, M. D. Ginsberg, W. D. Dietrich, s. 259-64, New York 1989.

Nielsen, E.Ø., Aarslew-Jensen, M., Diemer, N.H., Krogsgaard-Larsen, P., Schousboe, A.: Baclofen-induced, calcium-dependent stimulation of in vivo release of D-³H aspartate from rat hippocampus monitored by intracerebral microdialysis. *Neuro-*

chemical Research Vol. 14, s. 321-26, New York 1989.

Pedersen, H., Gjerris, F., Klinken, L.: Malignancy criteria in computed tomography of primary supratentorial tumors in infancy and childhood. *Neuroradiology* 31, s. 24-28, Berlin 1989.

Salim, Y.S., Faber, V., Skinhøj, P., Lerche, B., Søeberg, B., Mikkelsen, S., Klinken, L., Trojaborg, W., Jakobsen, J., et al.: Plasmaferesebehandling af perifer HIV-neuropati. *Ugeskrift for Læger* 151, s. 1754-56, København 1989.

N. H. Diemer

2. Øjenpatologisk Institut

Historie:

Se tidligere årbøger.

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsvirksomhed omfatter hovedsagelig okulær onkologi, hornhindelidelser, okulær immunologi og histopatologisk specialdetodik. Som eksempler på instituttets forskning skal nedennævnte emnegrupper anføres:

1. Okulær onkologi

1.1 Instituttet er center for histopatologiske undersøgelser af øjne og væv fra øjne og øjenomgivelser fra hele landet. Instituttet koordinerer alle danske tilfælde af maligne melanomer i øjet (pigmenterede kræftsvulster). Patienter, der er suspekter 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 vævskaraktive proteiner, ligesom instituttet har påbegyndt en nærmere undersøgelse af lectinmønstret i benigne og maligne øjensvulster (O. A. Jensen, J. U. Prause, Anne Støvhase).

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

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 medicaminalindflydelse på tåresekretionen måles ved kliniske tests og ved biokemiske undersøgelser af tårefilmens indhold af bakterienedbrydende enzymer (lysozym) og proteiner (P. Oxholm, J. U. Prause).

2.3 Fortsatte studier af histologiske og immunhistopatologiske forandringer hos patienter med Sjögrens syndrom udføres i samarbejde med P. Oxholm, Med. afd. Rigshospitalet Tagensvej (O. A. Jensen, J. U. Prause).

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

3. Karakteristik af glucoproteiner 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 spyt- og tåreglycoproteinindholdet hos patienterne udføres med henblik på forskelle i sekreternes glycoproteiner til belysning af sygdommens patogenese. Undersøgelsesresultaterne sammenholdes med biopsier fra de afficerede områder (P. Halken, J. U. Prause, J. Thorn).

4. Transvitreal retino-chorioideal 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. De indvundne erfaringer er blevet præsenteret på internationale kongresser, og metoden er under fortsat udvikling og raffinering (O. A. Jensen, J. U. Prause i samarbejde med E. Scherfig, Rigshospitalets øjenafd.).

5. Membranundersøgelser

5.1 Membrana limitans interna retinae danner grænsen mellem øjets corpus vitreum og retina. Forstyrrelser i membrana limitans interna retinae 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 spontandibetiske og spontanhypertensive rotter (S. Heegaard).

5.2 Øjets pigmentepithels iontransport har afgørende betydning for syns-sansecellernes extracellulære miljø. Det er i det forløbne år vist, at pigmentepithelets transepitheliale HCO_3^- -transport reguleres, således at ændringer i nethindens surhedsgrad modvirkes

(M. LaCour, Institut f. almen Fysiologi og Biofysik, tutor J. U. Prause).

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

Som model benyttes en særlig marsvinestamme med et henholdsvis højt og lavt niveau af astmatisk respons på indånding af ægalbumin og med en kraftig øjenallergisk reaktion, som det er lykkedes at kontrollere ved allergisering af conjunctivalhulen. Projektet omfatter flere delprojekter. Disse udføres i samarbejde mellem instituttets fastansatte VIP'er, Lise Lundberg og O. Marker, Institut for Med. Mikrobiologi, J. W. Spärck, Statens Seruminstitut samt D. Sompolinsky, Tel-Aviv. På instituttet foretages histopatologisk undersøgelse af alle øjenregionens væv på de dyr, som er indgået i ovennævnte projekt (J. U. Prause).

Undervisning:

Foruden studenterundervisning i øjenpatologi som led i det prægraduate kursus i øjensygdomme varetager instituttet undervisning i de postgraduate A-kurser for læger under uddannelse i henholdsvis øjensygdomme og patologisk anatomi.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 2 (heraf 1,2 service årsværk).

Professor: Dr.med. O. A. Jensen (instituttetsbestyrer).

Lektor: Dr.med. J. U. Prause.

Gæsteforskere: S. Ry Andersen, K. Bjerrum, P. Halken, S. Heegaard, M. LaCour, J. Thorn.

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

Sekretærer: K. Helbech, M. Johannessen.

Laboranter: A. Haahr, A. Støvhase, H. Iversen (fondslønnet).

Publikationer:

Arheden, K., Tommerup, N., Mandahl, N., Heim, S., Winther, J., Jensen, O.A., Prause, J.U., Mitelman, F.: Amplification of the human putative oncogene INT 1 in primary retinoblastoma tumors. *Cytogenetics and Cell Genetics* 48, s. 174-77, Basel, Schweiz 1988.

Axéll, T., Manthorpe, R., Prause, J.U.: Sjögrens Syndrom. Sjögrens Syndrom, T. Axéll, R. Manthorpe, J. U. Prause, s. 1-40, Helsingborg, Sverige 1989.

Jensen, O.A., Klinken, L.: Pathology of brain and eye in the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica* 97, s. 325-33, København 1989.

–: Histopathological changes in eyes with iris-fixated and angle-suspended intraocular implants: Comparison of the two types of suspension. *Eur. J. Implant. Ref. Surg.* Vol. 1, s. 31-35, England 1989.

Kriegbaum, N.J., Linstow, M.V., Oxholm, P., Prause, J.U.: A Follow-Up Study of the Progress of Keratoconjunctivitis Sicca and Response to Treatment in Primary Sjögren's Syndrome. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 18, s. 193-96, Stockholm 1989.

Oxholm, P., Manthorpe, R., Prause, J.U.: Polyclonal B-Cell Activation is Related to Exocrine Manifestations of Primary Sjögren's Syndrome. *Journal of Autoimmunity* 2, s. 515-20, Paris 1989.

Prause, J.U.: Clinical ophthalmological tests for the diagnosis of keratoconjunctivitis sicca. *Clinical and Experimental Rheumatology* 7, s. 141-44, Pisa, Italien 1989.

–, Jensen, O.A., Paschides, K., Støvhase, A., Vangsted, P.: Conjunctival Cell Glycoprotein Pattern of Healthy Persons and of Patients with Primary Sjögren's Syndrome. Light microscopical investigation using lectin probes. *Journal of Autoimmunity* 2, s. 495-500, Paris 1989.

–, Kriegbaum, N.J., Manthorpe, R., Oxholm, P.: Rose Bengal Score. A possible key parameter when evaluating disease level and progression in primary Sjögren's syndrome. *Journal of Autoimmunity* 2, s. 501-507, Paris 1989.

–: Sjögrens Syndrom I. *Oftalmolog* 1, s. 16-18, København 1989.

–, Manthorpe, R., Oxholm, P.: Sjögrens Syndrom II. *Oftalmolog* 2, s. 20-23, København 1989.

–, Axéll, T.: Sjögrens Syndrom III. *Oftalmolog* 3, s. 26-33, København 1989.

–, Bjerrum, K.: Sjögrens Syndrom IV. *Oftalmolog* 4, s. 14-16, København 1989.

–: Det tørre øje. *Værn om synet* 4, s. 11-13, København 1989.

Scherfig, E., Prause, J.U., Jensen, O.A.: Transvitreal retinochoroidal biopsy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 227, s. 369-73, Berlin 1989.

Thorn, J.J., Prause, J.U., Oxholm, P.: Sialochemistry in Sjögren's syndrome: a review. *Journal of Oral Medicine* 18, s. 457-68, St. Louis, USA 1989.

O. A. Jensen

3. Patologisk-anatomisk Institut

Historie:

Se Københavns Universitets Årbog 1988.

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsaktivitet omfatter eksperimentel kræftforskning på humane tumorer herunder strålebehandling, kemoterapi, hormonterapi, molekylær-

biologiske undersøgelser af tumors arveforhold samt deres evne til at udtrykke produktion af komponenter, der er af betydning for deres spredning. Endvidere foregår der metodeudvikling indenfor immuncytokemi på ultrastrukturelt niveau.

Pasteurella multocida toksin

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

Immuncytokemiske metoder har derimod vist sig særdeles anvendelige til demonstration af PMT i bakterier, der producerer PMT. Der har været anvendt monoklonale antistoffer mod PMT på cryoultrasnitte-de *P. multocida* i en flerlagsteknik med 5 nm kolloidale guldparkler som markør (F. Elling i samarbejde med C. i Dali, Guixian Gao, Patologisk-anatomisk Institut og N. T. Foged samt P. Frandsen, Statens veterinære Serumlaboratorium, København).

Transformering af raf og myc onkogener i mus. På Fibiger Institutet induceres lungekræft i mus med ras og myc onkogener ved indgift af butyleret hydroxytoluen og ethyl nitrosurea. Histologisk og elektronmikroskopisk klassifikation foregår på elektronmikroskopisk afdeling (F. Elling, dr.med. J. Forchhammer, Fibiger Institutet).

Laminin og lamininreceptoren

Vore studier angår bl.a. laminin og den receptor ved hjælp af bioteknologiske – herunder molekylær-biologiske metoder.

Ved hjælp af en cDNA clon, der koder for en del af human B1 laminin (vi har isoleret denne fra et human lambda gtl placenta library), har vi studeret laminin mRNA expression bl.a. i humane maligne tumorer sammenholdt med normalt væv. Vi har studeret lamininreceptorens rolle i laminin-medieret celle adhæsion og migration. Vi har i disse studier dels anvendt polyclonale antistoffer rettet mod den oprensede native receptor dels peptid antistoffer rettet mod forskellige domæner af laminin receptoren (aminosyresekvens deduceret fra vor cDNA clon). Igangværende projekter angår bl.a. hvilke posttranslatoriske modifikationer receptoren undergår samt dens relation til cellemembranen. Vi søger desuden at afklare, hvilke transkriptionsfaktorer der er betydende for ekspresionen af disse proteiner, heriblandt om homeobox proteiner er impliceret i regulationen (R. Albrechtsen, U. M. Wewer).

Redaktionsvirksomhed:

U. Wewer er medlem af editorial board i tidsskriftet *Differentiation*. Fortsatte experimentelle undersøgelser over udviklingen af særlige cellulære biokemiske forandringer karakteristiske for rheumatoid arthritis og pleuritis hos patienter.

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

Undersøgelser over baggrunden for den immunologiske mekanisme ved induceret asthmatiske bronchit hos højreaktive marsvinestammer

Der henvises til præliminær beskrivelse af dette projekt i sidste årsberetning.

Immuncytokemi på elektronmikroskopisk niveau

Videreudvikling af metoderne til immun-gold cytochemisk farvning (IMGF) er eet/simultant flere antigener ved LM- og EM-us (M. H. N., L. B.). Indførelsen af epipolarisations mikroskopi ved us. af semitynde cryosnit efter IMGF + sølvforstærkning (M. H. N.; L. B.). In vitro dannelse af Herpes virus glykoproteiner følges i LM og EM ved IMGF (M. H. N.; L. B. samt H. Nielsen, B. Norrild, Med.mikrobiol.Inst.). Endvidere er der foretaget EM-us. af *Pneumocystis carinii* lungeinfektioner ved immundefekt (M. H. N. samt O. Settnes, Med.mikrobiol.Inst.), af cilier og spermatozoer fra patienter med kronisk lungelidelse og/eller infertilitet (M. H. N. samt læger fra RH), samt af humane kromosom defekter på isolerede metafase kromosomer (M. H. N. samt N. Tommerup, Kennedy Institutet).

Vækstkinetik og eksperimentel tumorterapi

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

cific growth delay), som er et mål for behandlingseffekt (Mogens Spang-Thomsen).

Vækstfaktorer og brystkræft

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

Ekspimentel in vivo NMR-spektroskopi

I samarbejde med NMR-centret, Panum Institutet, studeres småcellet lungecancer transplanteret til nude mus in vivo 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 søges bestemt (Paul E. G. Kristjansen).

Onkogener i småcellet lungekræft

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

Tumorcelle interaktion

I et Ehrlich ascites musetumor system er der fundet en »by-stander« effekt af en immunogen subpopulation, visende sig ved hæmning af en ikke-immunogen subpopulation. Denne effekt, som formentlig er T-lymfocyt medieret, ses kun, når cellerne har tæt kontakt under solid tumorvækst in vivo. Ikke-immunologisk betinget interaktion mellem cellepopulationer i blandingstumor er demonstreret i Ehrlich systemet under vækst på nude mus, samt mellem subpopulationer af småcellet lungecancer heterotransplanteret til nude

mus. Naturen af cellulær interaktion mellem cellepopulationer i heterogene tumorer og betydningen for tumorremission og relaps søges belyst (Kristian Aabo).

Vækstfaktor receptorer i småcellet lungekræft

I celle linier og xenotransplantater af småcellet lungecancer undersøges forekomsten af receptorer for transforming 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 modelsystemer. Foruden den deskriptive registrering af kvantitative og kvalitative ændringer i receptor profil, relateres vækstfaktor receptor data til tumorernes vækstkinetiske parametre (Lars Damstrup).

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-cytopetriske analyse af tumormateriale fra paraffinblokke (JL). Endvidere undersøges intra- og interobservatør-variation ved den histologiske vurdering.

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

Mammasarkomer

Det er tanken at foretage immunhistokemiske undersøgelser, med særlig henblik på fibronectin (Lise Christensen, Torben Schiødt).

Vulvacancer

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

Testiscancer

Pato-anatomiske studier af præmaligne og maligne tilstande er fortsat. Der arbejdes med en række nyere tumormarkører i immunhistokemiske farvninger. Man kan herved bedre karakterisere de forskellige cellekomponenter (J. Visfeldt).

AIDS

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

De histologiske forandringer som forårsages af selve HIV-infektionen, de opportunistiske infektioner, samt

neoplasierne undersøges på et stort obduktionsmateriale (J. Visfeldt).

Redaktionsvirksomhed:

M. S.-T. er referee for en række internationale cancer tidsskrifter.

N. B. er referee for en række internationale cancer og hormon tidsskrifter.

Professor, dr.med. J. Visfeldt er redaktør ved AP-MIS.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 16.

Bestyrer: Dr.med.vet. Folmer Elling.

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

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

Adjunkt: Dr.med. Ulla Wewer.

Stipendiater: Lars Damstrup, Guixian Gao, Helle Jensen, Paul E. G. Kristjansen, Thomas J. Ringbæk, Kåre Rygaard.

Scholarstipendiater: Christine i Dali, Susanne Larsen.

TAP: Antal årsværk: 13.

Sekretær: Annette Krogh.

Laboranter: Lone Bastholm, Inge Nøhr Børgesen, Bodil Lindholm.

Fondslønnede laboranter: Nina Broholm, Vibeke Hornhaver, Nguyen Thi Thaoi Huong, Connie Pilgaard, Jette Sørensen, Brit Valentin, Aase G. Valsted. Staldpersonale: Conny Hansen, Janet Pagels, Søren Haages.

Fotografisk afdeling: Bent Børgesen.

Elektronmikroskopisk afdeling: Bendt Mijakowski (betjent).

Publikationer:

Aabo, K., Vindeløv, L.L., Christensen, I.J., Spang-Thomsen, M.: Interactions between three subpopulations of Ehrlich ascites tumor and a P388 murine leukemia in mixed solid tumors in immune competent mice. *APMIS* 97, s. 212-20, København 1989.

Albrechtsen, R., Wewer, U.M., Thorgeirsson, S.S.: De novo deposition of laminin-positive basement membrane in vitro by normal hepatocytes and during hepatocarcinogenesis. *Hepatology* 8, s. 538-46, Baltimore, Maryland, USA 1988.

Bastholm, L., Nielsen, M.H., Chatterjee, S., Norrild, B.: Simultaneous Triple-immunogold staining of Virus and Host Cell Antigens in Ultrathin Cryosections Using Monoclonal Primary Antibodies. *Inst. of Fys. Conf. Ser.* 3 (93), s. 209-10, York, England 1989.

Brünner, N., Bronzert, D., Vindeløv, L.L., Rygaard,

K., Spang-Thomsen, M., Lippman, M.E.: Effect on growth and cell kinetics of estradiol and tamoxifen on MCF-7 human breast cancer cells grown in vitro and in nude mice. *Cancer Research* 49, s. 1515-20, Baltimore, Maryland, USA 1989.

Brünner, N., Poulsen, H.S., Clarke, R., Spang-Thomsen, M.: Effect of oophorectomy on estrogen and progesterone receptor concentrations in an ovarian-dependent and an ovarian-independent human breast cancer grown in nude mice. *Immune-Deficient Animals in Experimental Medicine*, Bing-quan Wu, Jie Zheng (eds), s. 196-201, Basel, Schweiz 1989.

Clarke, R., Lippman, M.E., Dickson, R.B., Spang-Thomsen, M., Brünner, N.: In vivo/in vitro selection of hormone-independent cells from the hormone-dependent MCF-7 human breast cancer cell line. *Immune-Deficient Animals in Experimental Medicine*, Bing-quan Wu, Jie Zheng (eds), s. 190-95, Basel, Schweiz 1989.

Engelholm, S. A., Rasmussen, D., Miao, J., Tommerup, N., Spang-Thomsen, M.: Xenografts as a model for investigation of drug resistance. *Immune-Deficient Animals in Experimental Medicine*, Bing-quan Wu, Jie Zheng (eds), s. 274-76, Basel, Schweiz 1989.

Faarup, P., Faurschou, P., Winding, O., Nielsen, M.: Identical structure of the rheumatoid arthritis cell with or without immune disease. *Pathology, Research and Practice* 185 (1), s. 55-56, Stuttgart, BRD 1989.

Faurschou, P., Grunnet, N., Winding, O., Faarup, P.: Rheumatoid arthritis cells and biochemical changes in turpentine-induced pleuritis in rabbits. *Acta Path. Microbiol. Immunol. Scand.* 97, s. 413-18, København 1989.

-, Grunnet, N., Winding, O., Faarup, P.: Rheumatoid arthritis cells and biochemical changes in turpentine pleuritis in rabbits. *Pathology, Research and Practice* 185 (1), s. 56-57, Stuttgart, BRD 1989.

Holck, S., Wewer, U.M., Albrechtsen, R.: Heterogeneity of secretory granules in silent pituitary adenomas. *Modern Pathology* 1, s. 212-15, USA 1988.

Johansen, K., Elling, F., Paulev, P.: Ductus arteriosus in pilot whales. *Japanese Journal of Physiology* 38, s. 387-92, Japan 1988.

Liotta, L.A., Wewer, U.M., Rao, N.C., Schiffmann, E., Stracke, M., Guirguis, R., Thorgeirsson, U., Muschel, R., Sobel, M.: Biochemical mechanisms of tumor invasion and metastasis. *Progress in Clinical and Biological Research* 256, s. 3-16, New York 1988.

Nielsen, M.H., Bastholm, L., Chatterjee, S., Norrild, B.: Route of Intracellular Maturation and Sorting of Two Herpes Simplex Virus Type I Glycoproteins as Found by Simultaneous Immunogold Staining of Ultrathin Cryosections. *Inst. of Fys. Conf. Ser.* 3 (93), s. 483-84, York, England 1989.

- , Bastholm, L., Chatterjee, S., Kaga, J., Norrild, B.: Simultaneous triple-immunogold staining of virus and host cell antigens in ultrathin cryosections using monoclonal primary antibodies. *Histochemistry* Vol. 92, s. 89-93, Berlin, Heidelberg 1989.
- Roberts, D.D., Wewer, U.M., Liotta, L.A., Ginsburg, V.: Laminin-dependent and laminin-independent adhesion of human melanoma cells to sulfatides. *Cancer Research* 48, s. 3367-73, Baltimore, Maryland, USA 1988.
- Rygaard, K., Spang-Thomsen, M.: 'Growth' - a computer program for determination of mean growth curves and calculation of response to therapy of solid tumor xenografts. *Immune-Deficient Animals in Experimental Medicine*, Bing-quan Wu, Jie Zheng (eds), s. 301-306, Basel, Schwyz 1989.
- Spang-Thomsen, M., Roed, H., Vindeløv, L.L.: Effect of the two epipodophyllotoxins VP-16 and VM-26 on a small cell carcinoma of the lung xenograft grown in nude mice. *Immune-Deficient Animals in Experimental Medicine*, Bing-quan Wu, Jie Zheng (eds), s. 268-73, Basel, Schweiz 1989.
- Wewer, U.M., Albrechtsen, R., Fisher, L.W., Young, M.F., Termine, J.D.: Osteonectin/SPARC/BM-40 in human decidua and carcinoma, tissues characterized by de novo formation of basement membrane. *American Journal of Pathology* 132, s. 345-55, Philadelphia, USA 1988.
- Yannariell o-Brown, J., Wewer, U.M., Liotta, L., Madri, J.A.: Distribution of a 69-kD laminin-binding protein in aortic and microvascular endothelial cells: Modulation during cell attachment, spreading and migration. *Journal of Cell Biology* Vol. 106, s. 1773-86, New York 1988.

Folmer Elling

Farmakologi

Farmakologisk Institut

Forskningsprojekter:

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

1.1 Mediatorer fra mastceller menes helt eller delvis at forårsage symptomerne ved allergiske lidelser af type I (høfeber, nældefeber etc.). Udviklingen af nye lægemidler og behandlingsprincipper ved disse sygdomme er betinget af et nøje kendskab til de mekanismer, der medvirker i mastcellereaktionen. Rotte mastceller kan isoleres til en næsten ren cellepopulation og er derfor velegnede til studier af cellulær funktionsregulation. Sådanne undersøgelser er ikke blot af relevans for patofysiologi og behandling af allergiske sygdomme, men tillige af almen interesse, idet en række af undersøgelserne har specielt fokuseret på calciums og protein kinase C's rolle i stimulus-respons koblingen (NG, JKN).

1.2 Mikroorganismer mistænkes for at spille en vigtig rolle for udløsning og forværring af astma. Bakterier og forskellige bakterieprodukter (LPS, peptidoglykan) frigør histamin. Der er to mekanismer: en allergisk (IgE-medieret) og en ikke-allergisk. En anden vigtig virkning er at bakterieprodukter ligesom virus kan forstærke (potensere) histaminfrigørelse. Potenseringen finder sted hvad enten histaminfrigørelsen er allergisk eller ikke-allergisk betinget. Mekanismen ved potenseringen undersøges. Den skyldes muligvis karbohydrater som indgår i bakterievæggen (peptidoglykaner), i LPS samt i influenza A virus (neuraminidase). Potenseringen ophæves af forskellige monosaccharider (galactose, N-acetylglucosamin, alpha-metvl-D-glucosid m.m.) men ikke af glucose. Mekanismen bag den hæmmende effekt persisterer efter udvaskning af ikke-bundet sukker. Foruden undersøgelse af histaminfrigørelse, fra basofile leukocytter, vil også lungemastceller og epitheliale celler opnået ved bronkoalveolær lavage blive undersøgt (PC, KK, SN).

1.3 Blandt de mange substanser som fremkalder histaminfrigørelse fra rottemastceller er fluor-ionen den kemisk simpleste. I lighed med mange andre histaminliberatorer midler er histaminfrigørelse udløst af afhængig af fluor calcium og metabolisk energi. Fluorioner fremkalder en sekretion af enzymer fra humane granulocytter gennem en tilsyneladende lignende proces. Dette er i litteraturen sat i sammenhæng med dan-

nelsen af frie radikaler, hvilket antages at stimulere intermediære biokemiske reaktioner som leder frem til histaminfrigørelse. For nærmere at studere denne mulighed undersøges hvordan forskellige farmakologiske hæmmere og inaktiverer af frie radikaler påvirker histaminfrisætning fremkaldt af fluor (BD, HXJ).

2. Renal og Kardiovaskulær farmakologi

2.1 Diuretika farmakodynamik

Projektets formål er at belyse diuretika tubulære og hæmodynamiske virkninger samt kompensatoriske modregulationsmekanismer under diuretikabehandling. I 1989 er effekten af »farmakologisk denervering« (guanetidin) og systematisk alfa-blokade (doxazosin, fentolamin) på furosemid-induceret antinatriurese undersøgt. Det er vist, at den diuretika-inducerede hæmning modreguleres af en alfa1-medieret stimulation af den proksimale Na-reabsorption samt – overraskende – at systemisk alfa1-blokade svækker furosemids respons i det distale nefron. I en påbegyndt forsøgsserie analyseres effekten af kronisk furosemidinfusion på Li clearance og distal nefronstruktur med henblik på at lokalisere angrebepunktet for de antinatriuretiske kompensationer (SC, JSP, MS, HL).

2.2 Patofysiologiske mekanismer ved kronisk nyreinsufficiens

Lithiumbehandling medfører hos nyfødte rotter kronisk interstitiel nefropati førende til kronisk nyresvigt. Modellen karakteriseres bl.a. ved glomerulære forandringer, idet nogle glomeruli hypertrofierer medens andre, tilsyneladende atubulære glomeruli, atrofiere. I 1989 påbegyndtes forsøg til belysning af funktionelle og morfologiske konsekvenser af uninefrektomi og høj proteinindtagelse på Li-nefropati. Projektet tager bl.a. sigte på at belyse betydningen af glomerulære vs. tubulære forandringer ved udviklingen af kronisk nyresvigt (SC, JSP, MS i samarbejde med Niels Marcusen, Århus Kommunehospital).

2.3 Lithium clearance som markør for proksimal Na-reabsorption

Under normale fysiologiske forhold reabsorberes Li parallelt med NaCl og vand i nyrenes proksimale tubuli, men kun i ringe udstrækning længere distalt i nefronet. Li clearance kan derfor benyttes som kvantitativt mål for udstrømningen af Na-ioner fra de proksimale tubuli og – i forbindelse med en GFR bestemmelse – til beregning af proksimal og distal BNa-reabsorption. Projektet har til formål at afprøve hypotesen om Li-ionens selektive proksimale reabsorption, samt at vurdere under hvilke forhold hypotesen ikke er holdbar. Eksempelvis vil lav Na-diæt hos rotter inducere distal Li-reabsorption, og vi har vist, at denne ikke kan forklares ved simpel transportkonkurrence mellem Li og Na (SC, JSP, MS).

2.4 Stress og nyrefunktion

Bedøvelsesmidler påvirker nyrefunktionen markant, hvorfor vi har udviklet en ubedøvet, akut kateteriseret rottemodel med henblik på nyrefysiologiske studier. Projektet skal belyse i hvilket omfang stress udløst af akut operation og »restraining« påvirker nyrefunktionen, og om subanæstetiske doser af forskellige farmaka kan fjerne stress-symptomerne uden at påvirke nyrefunktionen (SC, NL, JSP, MS).

2.5 Radioaktivt inulin som markør for GFR

Den glomerulære filtrationshastighed bestemmes traditionelt som inulin-clearance baseret på en kemisk bestemmelse af inulin i plasma og urin. Ofte anvendes dog radioaktive inulinisotoper (¹⁴C, ³H) og clearance beregnes da ud fra radioaktivitetsmålinger. Vi har demonstreret, at ³H-inulin leveret fra ledende internationale leverandører ofte er dekomponeret i en grad, som invaliderer dets anvendelse som GFR-markør. Der er en tydelig sammenhæng mellem dekomponeringsgraden og depressionen af inulin clearance målt *in vivo* (SC, JSP, MS, HL).

2.6 Hjertets farmakologi

β -adrenerge receptorer er af betydning for hjertets normale funktion. De reduceres i antal i forbindelse med hjerteinsufficiens, hvilket medfører en yderligere funktionsnedsættelse af hjertet. Dette afspejler sig gennem parallelle forandringer af β -receptorerne på patientens lymfocytter. Gennem en analyse af disse celler, dels i forbindelse med sygdomsforløbet, dels i forbindelse med behandling med lægemidler, med effekter på disse receptorer, forudses der muligheder for i fremtiden at skræddersy en terapi, som modvirker den negative effekt som sygdommen i sig selv udøver på hjertets β -adrenerge receptorer (PI, BD i samarbejde med M. Tangø, Bispebjerg Hospital og O. Amtorp, Gentofte Amtssygehus).

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

3.1 Lithium, polycykliske antidepressiva, elstimulation samt MAO-hæmmere kan alle ved kronisk behandling reducere antallet af β -adrenerge receptorer og deres funktion via adenylat cyklase. Der er derfor fremsat den hypotese, at disse behandlingsformer udøver deres terapeutiske effekt ved at påvirke de nævnte funktioner. Vore igangværende undersøgelser er koncentreret om den (de) mekanisme(r), hvorved lithium påvirker adenylat cyklase. Undersøgelserne omfatter cerebral neurohormon-stimuleret adenylat cyklase aktivitet samt antal/affinitet af de tilknyttede receptorer (AG, AM). Desuden undersøges kronisk effekt af lithium og imipramin på histaminstimuleret adenylat cyklase (AG i samarbejde med cand.med. R. Klysnér).

3.2 Stimulation med neurohormon og hæmning med morfika undersøges *in vitro* i kalve- og rottehjerner (AG, AM, CBC).

3.3 Endvidere undersøges de nævnte lithieffekter på dyrkede humane T-lymfocytter (AG sammen med cand.med. E. Hansen og stud.med. S. Lisbye, Bispebjerg Hospital), dvs. et humant monocellulært modelsystem.

3.4 Rubidium, som virker antidepressivt, kan *in vitro* modvirke lithiums hæmmende effekt på enzymet. Denne interaktion mellem lithium og rubidium undersøges nu efter kronisk behandling med de to stoffer (AG, JS, AM i samarbejde med dr.pharm. A. V. Christensen, Skt. Hans Hospital).

4. Smertestillende lægemidlers farmakologi

Morfin metaboliseres ved konjugering til morfin-3-glukuronid, der er inaktiv og morfin-6-glukuronid (M-6-G), der har analgetisk effekt i dyreforsøg. Det er derfor muligt, at den aktive metabolit bidrager væsentligt til morfins kliniske effekt. Det afhænger bl.a. af M-6-G's evne til at penetrere blod-hjernebarrieren. M-6-G's passage fra blodet til CVS undersøges hos patienter i kronisk morfinbehandling (CBS, i samarbejde med D. Bigler, BBH). Desuden studeres M-6-G's binding til subpopulationer af opioidreceptorer samt dets evne til at stimulere adenylatcyklase i forskellige hjerneregioner (CBC, AG, AM).

5. Tokikologi og miljømedicin

5.1 Organiske opløsningsmidlers toksiske effekter

Målet med forskning er: 1) at finde biokemiske og morfologiske ændringer, der forklarer de symptomer, der ses efter eksposition med org. opløsningsmidler. 2) At undersøge om langtidseksponering med org. opløsningsmidler nedsætter den mandlige frugtbarhed.

1) Rotter eksponeres op til 1 år med høje kortvarige toluendoser for at undersøge om denne eksponeringsform påvirker hjernen mere end konstante, lave doser, hvor effekten er ringe.

Interaktionen opløsningsmiddel/alkohol undersøges ved samtidig eksposition af rotter med toluen og alkohol i op til 8 uger. Påvirkningen af nervecellen bestemmes ud fra dens ATPase-aktivitet, calciumoptagelse og dens membrans fysiske tilstand (fluidity). Resultaterne viser en tydelig effekt ved samtidig eksposition i forhold til stofferne hver for sig.

I samarbejde med cand.scient. U. Hass (Arbejds miljø Institut) undersøges opløsningsmidlers effekt på rottehjernen efter eksposition med N-methylpyrrolidon (NMP) i fostertilstanden. En mulig effekt bestemmes med samme parametre som ovenfor. Udpræparerede nervecellemembraner incuberes *in vitro* med

hyppigt anvendte opløsningsmidler for at finde en sammenhæng mellem fysisk-kemiske egenskaber og biologisk aktivitet målt ved mulige ændringer i ATP-aseaktivitet og fluidity (SE, AR-J).

2) I samarbejde med dr.scient. J. Jølnes (Arbejds- miljø Institut), undersøges toluens og toluen/alkohols effekt på hormonproduktion (ACTH) og sæd- kvaliteten hos hanrotter (SE, AR-J).

5.2 Reaktive metabolitters skadelige virkninger på organismen

Kun de færreste xenobiotika (kemiske substanser fra omgivelserne, som ikke anvendes i energiomsætningen), er toksiske i sig selv, men kan omdannes enzymatisk i organismen til reaktive metabolitter. Hovedvægten i det toksikologiske og miljømedicinske forskningsprogram er lagt på udforskning af reaktive metabolitters skadelige virkninger og på studier over regulationen af de vigtigste enzym-systemer for omdannelsen af xenobiotika til reaktive metabolitter: Cytochrom P450 superfamilien, xanthinoksidase og acetyltransferase. Der er undersøgt genetiske faktorer, kostfaktorer, livsstilsfaktorer som rygning og alkohol, graviditet og P-pille anvendelse hos mennesker. I eksperimentel design er undersøgt betydningen af leucocyttaktivering med forbolester for vævsskade udløst af xenobiotika deriverede reaktive metabolitter. Til måling af de ovennævnte enzymaktiviteter har gruppen tidligere udviklet enkle non-invasive metoder. En metode, som bygger på diætættisk koffeins metabolisme som kun kræver en enkelt spot urinprøve er nu fuld operationel, afprøvet og planlagt anvendt i større epidemiologisk sammenhæng. En metode til bestemmelse af urindskillelse af en hydroxyleret DNA-base (8-OH-deoxyguanine) som mål for oxidativ DNA-beskadigelse er under udvikling og forventes operationel i begyndelsen af 1990. Med disse metoder er det muligt at udføre studier, eksperimentelle og epidemiologiske, over sammenhængen mellem dannelsen af reaktive metabolitter og DNA beskadigelse, og hvilken sammenhæng der er til miljømæssige og arbejdsmiljømæssige ekspositioner (HP, SL, BB, KV, AJN).

5.3 Studier over en neurokemiske og adfærdsmæssige interaktion mellem psykofarmaka og bekæmpelsesmidler, samt bekæmpelsesmidler indbyrdes (JS, AG, AM, KT i samarbejde med dr.pharm. A. V. Christensen, og M. Geoffrey, i samarbejde med Skt. Hans Hospital).

6. Klinisk farmakologi

6.1 Receptpligt etc. Receptpligt, håndkøb og lægemiddelforbrug, en undersøgelse over Sundhedsstyrelsens bivirkningsnævns indberetninger (JS i samarbejde med læge M. Andersen og Sundhedsstyrelsens Lægemiddelfdeling). Ved Rigshospitalet (EH).

6.2 Klinisk kinetik af proguanil og chlorproguanil.

6.3 Virkningsmekanismer/kinetik/klinisk virkning vedrørende mesalazin (5-ASA).

6.4 Psykofarmakas antimikrobielle virkning.

6.5 Generelle problemer indenfor klinisk lægemiddelafprøvning.

7. Mediko-teknik

Under anæstesi og respiratorbehandling af patienter ser man ofte komplikationer, som skyldes beskadigelse af lufrøret. En væsentlig årsag til disse komplikationer er, at trachealkateterets cuff giver tryksskader på slimhinden fordi trykket er for højt. Et cufftryk, som er for lavt, kan også give alvorlige komplikationer. I et mediko-teknisk udviklingsarbejde er det lykkedes at konstruere et trachealkateter med automatisk regulation af cufftrykket, som giver det optimale tryk både under kunstig ventilation og under spontan respiration. Det nye trachealkateter bliver afprøvet i laboratorieforsøg og i patientbehandling (NL).

Øvrige aktiviteter:

Formand for Sundhedsstyrelsens Bivirkningsnævn (JS). Formand for Bekæmpelsesrådet under Miljøstyrelsen (JS). Medlem af Sundhedsstyrelsens Registreringsnævn (JS, EH). Medlem af EF's videnskabelige udvalg for kosmetologi (JS). Formand for Sundhedsstyrelsens Medicintilskudsnævn (EH). Redaktør af Pharmacology & Toxicology (JS). Formand for Det lægevidenskabelige Fakultets Forskningsudvalg og medlem af fakultetsrådet (SC). Medlem af Fagstudienævn 2 (NL).

Medlem af Humanbiologisk udvalg (AG, SE). Medlem af Lægemiddelkomiteen på RH (EH). Redaktør af Lægeforeningens Medicinfortegnelse (EH). Medlem af Lægeforeningens Lægemiddeludvalg (EH). Medlem af Organizing Committee for »International Symposium on Mechanisms of Sodium Homeostasis« 5-8. juli 1989 København (SC, JSP, MS). Formand for Dansk Standardiseringsråds udvalg S104 (NL).

Stab:

VIP: Antal årsværk: 14 (incl. et professorat i klinisk farmakologi vd Rigshospitalet).

Professorer: B. Diamant, E. Hvidberg, J. Schou.

Lektorer: C. Broen Christensen, S. Christensen, S. Edelfors, A. Geisler, N. Grosman, H. H. Lausen, N. Lomholt, S. Norn, H. Enghusen Poulsen, A. Ravn-Jonsen, Per Stahl Skov (orlov).

Adjunkt: S. Loft.

Kandidatstipendiater: P. Clemmensen, A. Mørk, J. Søberg Petersen.

Fondslønnet stipendiat: K. Kristensen.

- Gæsteforskere og surnummenære: H. Xi Jun, R. Kly-
ner, J. K. Nielsen, K. Tvede.
- Videnskabelige studentermedarbejdere: B. Borg, P.
Ingeholm, A. Juhl-Nielsen, H. Lunau, M. Shalmi, K.
Vistisen.
- TAP: Antal årsværk: 12,11.
- Sekretærer: K. Friis (afgået ved døden den 7. juli
1989), M. Jacobsen.
- Laboranter: P. Elsman, H. Fenger-Eriksen, A. Fran-
cker, D. Glendrup, A. Haumann, Lizzie Ildor (orlov),
A. Jensen, L. Kolster, M. Nielsen, E. Philipson, L.
Reiff.
- Fondslønnede laboranter: K. Ebbesen, M. Stor-
gaard*.
- Laborantelever: H. Foldal*, O. Madsen, P. Madsen*,
S. Pedersen.
- Finmekanikerelever: H. Jensen, K. Lotz*, M. Ras-
mussen*, J. Skov.
- * Ikke længere ansat.
- Publikationer:**
- Andreasen, F., Lauridsen, I.N., Hansen, F.A., Chri-
stensen, S., Steiness, E.: Dose dependency of furose-
mide-induced sodium excretion. *J. Pharmacol.*
Exp. Ther. 248, s. 1182-88, Baltimore, USA 1989.
- Bock, E., Bræstrup, C., Geisler, A., Henriksen, O.,
Lorenzen, I., Sten-Knudsen, O.: Studieplan for ud-
dannelse i humanbiologi. Københavns Universitet
1989, 58 s.
- Christensen, C.B.: Placebo og smertelindring. *Archiv*
for Farmaci og Chemi Vol. 96, s. 339, København
1989.
- Christensen, C.B.: Analgetika. Smertter og smertebe-
handling, Hans B. Andersen, Jørgen Eriksen, So-
phus Hauberg Johansen (red.), s. 67-83, Køben-
havn 1989.
- Clements, P., Hannoun, C., Norn, S.: Influenza A
virus enhances allergic histamine release. Effect of
neuraminidase. *Allergy* 44, s. 33-38, København
1989.
- , Jensen, C.B., Jarlov, J.O., Hannoun, C., Søborg,
M., Norn, S.: Influenza A virus enhances Staphylo-
coccus aureus induced basophil histamine release
in normal individuals and patients with intrinsic
asthma. *Allergy* 44, s. 39-44, København 1989.
- , Douglas, A.R., Skehel, J.J., Hannoun, C., Bach-
Mortensen, Norn, S.: Influenza A virus enhances
IgE-mediated histamine release from human ba-
sophil leukocytes. Examination of the effect of viral
neuraminidase and haemagglutinin. *Agents and*
Actions 27, s. 58-61, Basel 1989.
- , Bisgård, H., Pedersen, M., Permin, H., Struve-
Christensen, E., Milman, N., Nüchel-Petersen, B.,
Norn, S.: Staphylococcus aureus and influenza A
virus stimulate human-bronchoalveolar cells to re-
lease histamine and leukotrienes. *Agents and Ac-
tions* 27, s. 107-109, Basel 1989.
- Daugaard, J.J., Dahl, J.B., Christensen, C.B.: Con-
centrations of morphine in the cerebrospinal fluid
after femoral perineural morphine administration.
Anaesthesia and Analgesia Vol. 68, s. 413, New
York 1989.
- Diamant, B., Steiness, E., Fischer-Hansen, B., Jen-
sen, M.B.: Isolation of cardiac ventricular myocy-
tes from newborn rats by use of fractional elutri-
ation centrifugation. *Journal of Pharmacological*
Methods Vol. 22, s. 49-57, New York 1989.
- Dørup, J., Ottosen, P.D., Christensen, S.: Lithium-
induced structural changes in the cortical distal
nephron localized by computer assisted three di-
mensional reconstruction. *J. Ultrastruct. Mol.*
Struct. Res. 100, s. 212-23, San Diego, Calif., USA
1989.
- Edelfors, S., Ravn-Jensen, A.: Effect of toluene expo-
sure for up to 18 months (78 weeks) on the Ca²⁺/
Mg²⁺ ATPase and fluidity of synaptosomal mem-
branes isolated from rat brain. *Pharmacology and*
Toxicology 65, s. 140-42, København 1989.
- Feilberg, V.L., Rosenborg, D., Christensen, C.B.:
Excretion of morphine in human breast milk. *Acta*
Anaesthesiologica Scandinavica Vol. 33, s. 426-28,
København 1989.
- Loft, S., Poulsen, H.E.: Metabolism of Metronidazole
and Antipyrine in Isolated Rat Hepatocytes. *Bio-
chemical Pharmacology* 38, s. 1125-36, Oxford,
England 1989.
- Lomholt, V.N.F., Erhardt, W., Ring, C., Schmid, A.,
Ebert, R.: Die CO₂-Betaübung von Schlach-
tschweinen aus anaesthesiologischer Sicht. *Deut-
sche Tierärztliche Wochenschrift* Band 96, Hanno-
ver, BRD 1989.
- Marcussen, N., Ottosen, P.D., Christensen, S., Olsen,
T.S.: Atubular glomeruli in lithium-induced chro-
nic nephropathy in rats. *Laboratory Investigation*
61 (3), s. 295-302, Baltimore, USA 1989.
- Mørk, A., Geisler, A.: Calmodulin-dependent adeny-
late cyclase activity in rat cerebral cortex: effects of
divalent cations, forskolin and isoprenaline. *Archiv-
es Internationales de Physiologie et de Biochimie*
97 (3), s. 259-71, Liège, Belgien 1989.
- , Geisler, A.: Effects of lithium ex vivo on the GTP-
mediated inhibition of calcium-stimulated adeny-
late cyclase activity in rat brain. *European Journal of*
Pharmacology 168 (3), s. 347-54, Amsterdam 1989.
- , Geisler, A.: Effects of GTP on hormone-stimulated
adenylate cyclase activity in cerebral cortex, stri-
atum, and hippocampus from rats treated chronical-
ly with lithium. *Biological Psychiatry* 26 (3), s. 279-
88, New York 1989.
- , Geisler, A.: The effects of lithium in vitro and ex
vivo on adenylyl cyclase in brain are exerted by
distinct mechanisms. *Neuropharmacology* 28 (3),
s. 307-11, Oxford, England 1989.
- Pedersen, M., Permin, H., Norn, S., Skov, P.S.: Deter-

Mikrobiologi

Institut for medicinsk Mikrobiologi

Historie:

1989 var begyndelsen på en ny æra for Institut for medicinsk Mikrobiologi, idet det blev afgjort, at instituttet efter 79 år på adressen Juliane Maries Vej 22 nu skulle flytte over på Panum Institut og således langt om længe opnå de tidsvarende og forsvarlige lokaleforhold, vi har ønsket så længe. Overflytningen forventes påbegyndt i foråret 1990 og vil efter planen strække sig over tre år, om end vi håber, det vil være muligt at afkorte denne ubekvemme periode, hvor instituttet vil være delt.

Ny indstilling til professoratet i medicinsk virologi har fundet sted, således at fakultetet omsider får sit første professorat i medicinsk virologi. Desuden er der opslået et lektorat i infektionsimmunologi ved instituttet, som formentlig vil blive besat i løbet af foråret 1990.

Forskningsvirksomhed:

Medicinsk mikrobiologi omfatter hoveddisciplinerne bakteriologi, parasitologi, virologi og immunologi herunder immunpatologi, blodtypeserologi og transplantationsimmunologi, og instituttets forskning har koncentreret sig om enner inden for disse områder.

Bakteriologi

Karakterisering af Legionella-antigener med henblik på diagnostik og patogenese:

Projekt vedrørende DNA-sekventering af legionellas 60 K protein (et såkaldt chaparonin) er afsluttet; sekvensdata anvendes nu til fremstilling af syntetiske peptider til serologisk diagnostik og primere til brug ved polymerase chain reaction (PCR). Isolerede dele af genet anvendes som prober i Southern blots til klassifikations-/typningsformål.

Genet for et L. micdadei 30 K antigen, en analog til et beskrevet L. pneumophila mip (macrophage infectivity potentiator) af betydning for bakteriernes evne til at invadere makrofager under infektion, er isoleret. Rekombinanter undersøges for infektivitet i et makrofag uptake assay, DNA sekventering er påbegyndt.

Evalueret af 4 indirekte ELISA assays baseret på hhv sonikat, ydermembran proteiner, lipopolysaccharid og flagelantigen fra L. pneumophila til serologisk diagnostik er under udførelse (Jette Bangsborg i samarbejde med Peter Hindersson, Niels Høiby, Hanne Colding, Geoffrey Shand, Barry Wright (University of Calgary) og Nick Cianciotto (University of Michigan)).

Karakterisering af bakterielle antigener med henblik på diagnostik og patogenese

Til diagnostik af lungebetændelse forårsaget af Legionella bakterien anvendes primere baseret på gruppens sekvensdata i en Polymerase Chain Reaction (PCR). Optimering af PCR teknikken vil ligeledes danne grundlag for påvisning og klassifikation af mundtreponemer.

Vaccinationsforsøg med common antigen vil blive udført i rotter for at undersøge eventuel beskyttelse mod leddegigt forårsaget af bakterien Borrelia burgdorferi.

Undersøgelserne vedrørende behandling af nyfødte børn med kontinuerlig infusion af antibiotika fortsættes (Hanne Colding i samarbejde med Jette Bangsborg, Peter Hindersson, Niels Erik Fiehn, Kirsten Brygge, Lisbeth Brendstrup og Niels Høiby).

Common antigen's association med LPS fra P. aeruginosa undersøges af N. Høiby, Geoffrey Shand og Anders Fomsgaard. Polyagglutinable P. aeruginosa stammer søges typebestemt ved hjælp af genomic fingerprinting (N. Høiby i samarbejde med Bente Ojenej). Antistofsvær og beskyttelse mod kronisk P. aeruginosa infektion i lungerne hos rotter undersøges ved forskellige parenterale og orale immuniseringsforsøg (N. Høiby i samarbejde med Svend Stenvang Pedersen og Helle Krogh Johansen). Forekomst af immunkomplekser og identificering af antigen- og antistofkomponenterne i disse undersøges i sputum og serum fra cystisk fibrose patienter (N. Høiby i samarbejde med Gitte Kronborg og Geoffrey Shand). P. aeruginosa undersøges i fritsvømmende planktonisk og biofilm form. De to forskellige vækstformers interaktion med beta-laktamantibiotika og neutrofile granulocytter undersøges nærmere for at finde de resistensmekanismer, som bakterier i biofilm kan benytte sig af (N. Høiby i samarbejde med Birgit Giwercman, Elisabeth T. Jensen og Arsalan Kharazmi, Statens Seruminstitut).

Virologi

Klinisk virologisk afdeling

Typespecifikke antistoffer over for Respiratory Syncytial Virus (RSV): IgG-1 og IgG-3 antistoffer undersøges med Western Blot teknik ved primære og rekurrense RSV-infektioner.

Udvikling af ny hurtigmetode til påvisning af influenzavirus direkte i sekretprøver fra patienter: ELISA-metoder med anvendelse af såvel polyklonale som monoklonale anti-nukleoprotein antistoffer er under udvikling til påvisning af influenza type A og type B virus.

Ny følsom ELISA-metode, der registreres ved hjælp af chemiluminiscens, er under udvikling til påvisning af respiratoriske virus (Allan Hornsleth, Marek Janowski, Zhu-Bing Yun, Pia Gellert Olsen).

*Biokemisk virologisk afdeling**Analyse af human papillomavirus (HPV) og disses relation til udvikling af cervix cancer*

Målsætningen er dels at belyse HPV's betydning for progression af ikke maligne celleforandringer til cancer, dels at kende forekomsten af HPV i normalbefolkningen (Bodil Norrild, Anne Sebbelov, Ulla Hørding og Astrid Iversen i samarbejde med en række patologer og klinikere fra forskellige hospitalsafdelinger). For at belyse HPV's interaktion med de celler, der er inficerede, karakteriseres virusproteinerne fra HPV-type 16 og 18. Projekterne gennemføres af to speciale-studerende, stud.scient. Bolette H. Lauridsen og stud.scient. Karsten Petersen.

Analyse af Herpes simplex virus (HSV) morfogenese

Karakterisering af glykoproteinsyntesen og den intracellulære sortering af glykoproteinerne.

Interaktionen mellem viruskomponenterne og cytoskeletstrukturer, specielt mikrotubuli, studeres fortsat ved anvendelse af metoder til simultanfarvning af op til tre forskellige antigene strukturer.

Nye aspekter af virusmorfogenesen belyses via kontrollerede undersøgelser af værtscellernes indflydelse på virusdannelsen (Bodil Norrild, Helle Jensen, Morten Nielsen og Lone Bastholm (Patologisk-anatomisk Institut)).

Isolering og karakterisering af receptorer for mæslingevirus

Til projektet fremstilles syntetiske peptider, der repræsenterer mæslingevirus' overfladeprotein (H), som binder til receptoren. Disse peptider og virusoverfladeproteinerne selv indbygges med et glykosid Quil A i et kompleks (iscom), der benyttes til kraftigt at stimulere antistofdannelse ved immunisering af dyr. Antistofferne benyttes til at lokalisere og isolere receptoren, og i studier af virus' binding til receptoren (Ib Rode Pedersen, I. Schiødt i samarbejde med M. Blixencrone-Møller, KVL, Kristian Dalsgård, Lindholm, samt P. Heegård og T. Bøg-Hansen, Proteinlaboratoriet).

*Immunologi**Infektionsimmunologi og immunpatologi*

Samspelet mellem virus og den inficerede vært. Dette projekts formål er at belyse funktionen og regulationen af de immunologiske mekanismer, der initieres ved virusinfektioner – specielt med henblik på T celle funktioner. Samspelet fører i heldigste tilfælde til en infektion uden væsentlige kliniske symptomer, som efterlader organismen med solid og varig immunitet. I den modsatte ende af spektret optræder massiv, virus-betinget vævsskade, og i atter andre tilfælde (AIDS) giver infektionen anledning til immunsuppression,

eller immunsvaret i sig selv forårsager patologiske forandringer hos værten.

I vor dyremodel er det lykkedes os at finde gener (såvel indenfor som udenfor det vigtigste vævstypen-tigenkompleks: MHC), der over indflydelse på udfaldet af infektionen. Disse gener har nemlig en klar betydning for veldefinerede T celle funktioner, hvis styrke er direkte korreleret til organismens evne til at eliminere virus. Antallet af gener, deres arvegang, lokalisering og funktion søges afklaret. Endvidere undersøges (som andre delprojekter) de opløselige mediatorer (interleukiner, interferoner m.v.), der indgår i initiering og regulering af det immunologiske svar. Endelig studeres den patogene effekt af de T celle funktioner, der er effektive ved virus-inducerede, immunbetingede vævsskader i centralnervesystemet (Ole Marker, Allan Randrup Thomsen i samarbejde med Kurt Berg, Niels Henrik Diemer og Irene Hedelund Andersen).

*Interferonlaboratoriet**Studier af interferon-systemet hos mennesket*

Reguleringen af IFN-systemet hos mennesket sker dels via autoantistoffer, dels via andre mekanismer. Flere patient-grupper har vist tegn på abnorm autoantistofaktivitet mod IFN. Andre patient-grupper ændrer IFN-alfa til syrelabil IFN. Biologiske IFN-målinger, som foretages via måling af cellulært dehydrogenase (MTT-metode), sammenholdes med målinger af biotinylerede r-IFN-probes (ELISA-teknikker) (Kurt Berg).

Autoimmunitet

Tre projekter: 1) Undersøgelse af hypofysereaktive sera fra vævstypen-undersøgte patienter med dissemineret sclerose; 2) Screening af sera fra patienter med sygdomme med formodet autoimmunt islæt for autoantistoffer mod hypofyseceller, og 3) Undersøgelse af pancreas- og hypofysehormoners tilstedeværelse/produktion i hjernen (dyremodel). Det er hensigten at nå såvel til en bestemmelse af specificiteten af de reaktive hypofysesubstanser (hormoner?) som til et overblik over de patientgrupper, hvor sådanne antistoffer forekommer (Bente Langvad Hansen).

Allergi

Samtlige projekter beskrevet i Københavns Universitets Årbog 1988 er med de samme medarbejdere, som anført, under sammenskrivning eller indleveret til offentliggørelse.

Dyremodellen omfattende 4 marsvinestammer selektivt indavlet i ca. 30 generationer for højt hhv lavt astmatisk niveau er videreført i 1989. Forsøgsarbejdet, afsluttet 1989, har afsløret markante forskelle mellem stammerne i regulationen af eosinofili og basofili, samt i suppressor-cellefunktionen (Lise Lundberg).

Parasitologi

Dyrkning af *Pneumocystis carinii* in vitro og undersøgelse af *Pneumocystis carinii*'s antigene struktur.

Elektronmikroskopiske undersøgelser af *Pneumocystis carinii* i rottelunger i samarbejde med Morten Nielsen, Patologisk-anatomisk Institut.

Patologiske og biokemiske undersøgelser af *Pneumocystis carinii*-inficerede lunger i samarbejde med Jørgen Genner, Patologisk afd., Frederiksberg Hospital.

Undersøgelse af dyr fra Zoologisk Have for forekomst af *Pneumocystis carinii* i lungerne i samarbejde med Erik Eriksen, Zoologisk Have (Osv. P. Settnes).

Malaria og leishmaniasis forskning

Malaria og leishmaniasis er infektionssygdomme, der hvert år rammer og dræber millioner af mennesker i den 3. verden. Sygdommene forårsages af parasitter af slægterne *Plasmodium* og *Leishmania*. Der forskes i, hvorledes disse parasitter og det menneskelige immunsystem påvirker hinanden. Disse påvirkninger afgør, om patienter, der rammes af sygdommene, dør eller kommer sig. Det langsigtede mål med undersøgelserne er at udvikle vacciner mod disse infektioner. Forskningen foregår i samarbejde med institutter i Kenya og Sudan (Thor Theander i samarbejde med O. P. Settnes, samt Arsalan Kharazmi, Statens Seruminstitut, Klaus Bendtzen, Rigshospitalet, og Ib Bygbjerg, Rigshospitalet).

Arbejde inden for kollegiale organer:

Bodil Norrild var organisator af den 14. Internationale Herpesvirus Workshop, som blev holdt på Nyborg Strand 21.-26. august med 450 deltagere.

Niels Høiby er chairman for Scandinavian Society for Antimicrobial Chemotherapy, og præsident for European Working Group for Cystic Fibrosis.

O. P. Settnes er fortsat institutbestyrer, samt var medlem af Fakultetsstudienævnet og Fagstudienævnet II indtil 1. december.

Ole Marker er indvalgt i Det lægevidenskabelige Fakultetsråd.

Bente Langvad Hansen varetager instituttets uddannelsingsadministration. Nyvalgt til Fagstudienævnet II.

Gæster og rejser:

Thor Theander har i januar-februar opholdt sig på Kenya Medical Research Institute, Nairobi, Kenya, og på University of Khartoum, Sudan. I august opholdt på University of Edinburgh, Skotland, samt i november-december ved University of Khartoum, Sudan.

Bente Langvad Hansen har besøgt Albert Einstein College of Medicine, New York, for færdiggørelse af manuskript i samarbejde med professor Bertha Scharrer.

Ole Marker og Allan Randrup Thomsen deltog i juli/august i 7th International Congress of Immunology, Berlin.

Ole Marker har været på et 3-mdr studieophold ved Institut Pasteur, Paris.

Kurt Berg deltog i oktober i Interferon Workshops i Firenze.

Niels Høiby har holdt gæsteforelæsninger i Neubrandenburg (DDR), Hannover (BRD), Baden (Østtyskland), Prag (Czechoslovakiet), Kananaskis og Vancouver (Canada), Mexico City (Mexico), Paris (Frankrig), Madrid (Spanien) og har desuden været gæsteprofessor i Hannover (BRD) på Medizinische Hochschule.

Hanne Colding har i oktober efter invitation holdt foredrag for jyske pædiater og mikrobiologer om neonatale septikæmier.

Jette Bangsborg var i januar »invited expert«, CEC Medical and Health Research Programme, Brussels, Belgien; i marts chairman, COMAC workshop (Biology of Legionella), Salisbury, England; deltog i maj i 4th European Congress of Clinical Microbiology, Nice, Frankrig, og i juli årsmøde for European Working Group on Legionella Infections, Oxford, England; var i november gæsteforelæser, Marselisborg Hospital, Århus.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 16.

Professor: Niels Høiby.

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

Adjunkter: Jette Bangsborg, Thor Theander, Allan Randrup Thomsen.

Orlov: Per Chr. Grauballe.

Licentiatstuderende: Anne Marina Sebbelov.

Kandidatstipendiat: Anne Lund Sørensen.

Fondsbelønnet: Peter Hindersson.

TAP: Antal årsværk: 20,3.

K. H. Andersen, G. T. Andersen, I. Emborg, C. Hansen, H. Heiligstadt, B. Hershøj, I.-L. Hjorth, B. Hoff-Jensen, I. M. Hüffeldt, B. Jensen, G. Jønson, B. Larsen, P.-E. Larsen, G. Metzsch, J. Møller, G. E. Rasmussen, H. H. Simonsen, B. Sneskov, K. Thommensen, B. Vangedal, B. Winkel.

8 praktikanter, 1 langtidsledig.

Orlov: C. Bertelsen, M. Lüneborg Nielsen, D. Petersen, H. Spanggaard.

Fondslønnede: L. Bæhr, L. M. Christensen, A. Sørensen, G. Thersmann, T. Sandquist.

Publikationer:

Aaby, P., Pedersen, I.R., Knudsen, K., et al.: Child mortality related to seroconversion or lack of seroconversion after measles vaccination. *Pediatric In-*

- fectious Disease Journal 8 (4), s. 197-200, Baltimore, Maryland, USA 1989.
- Albeck, H., Bretlau, P., Hansen, B.L., Hornsleth, A.: Epstein Barr virus infection in cultured non-malignant epithelial cells from human nasopharyngeal mucosa. Archives of Oto-Rhino-Laryngology 246, s. 142-46, Berlin, Heidelberg 1989.
- Bastholm, L., Nielsen, M.H., Chatterjee, S., Norrild, B.: Simultaneous Triple-immunogold staining of Virus and Host Cell Antigens in Ultrathin Cryosections Using Monoclonal Primary Antibodies. Inst. of Fys. Conf. Ser. 3 (93), s. 209-10, York, England 1989.
- Centifanto, Y., Norrild, B., Andersen, S.M., Karcioğlu, Z.A., Porretta, E., Caldwell, D.R.: Herpes Simplex Virus Specific Antibodies Present in Tears During Herpes Keratitis. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 192, s. 87-92, New York 1989.
- Colding, H., Andersen, E.A., Prytz, G., et al.: Auditory Function after Continuous Infusion of Gentamicin to High-risk Newborns. Acta Paediatrica Scandinavica 78, s. 840-43, Stockholm 1989.
- , Schouenborg, P.: Mikrobiologi for klinikere. København, Århus, Odense 1989, 124 s.
- Hansen, G.N., Hansen, B.L., Jørgensen, P.N., Vogel, C.K.: Immunocytochemical localization and immunohistochemical characterization of an insulin-related peptide in the pancreas of the urodele amphibian, *Ambystoma mexicanum*. Cell and Tissue Research 256, s. 507-12, Berlin, Heidelberg 1989.
- Hørding, M., Hørding, U., Daugaard, S., Norrild, B., Faber, V.: Human papilloma virus type II in a fatal case of esophageal and bronchial papillomatosis. Scandinavian Journal of Infectious Diseases 21, s. 229-31, Stockholm 1989.
- Hørding, U., Sebbelov, A., Daugaard, S., Bock, J.E., Norrild, B.: Filter in situ hybridization and evaluation of the FISH technique for HPV detection in cervical swabs. Journal of Virological Methods 24, s. 123-30, Amsterdam 1989.
- Lundberg, L., Poulsen, L.K., Søndergaard, I., Weeke, B.: Allergen-containing immune complexes used for immunotherapy of allergic asthma. Preparation of complexes and evaluation of their clinical performance in guinea pigs. Allergy 44, s. 132-42, København 1988.
- Nielsen, H., Theander, T.G.: Blood monocyte oxidative burst activity in acute *P. falciparum* malaria. APMIS 97, s. 469-71, København 1989.
- Nielsen, M.H., Bastholm, L., Chatterjee, S., Norrild, B.: Route of Intracellular Maturation and Sorting of Two Herpes Simplex Virus Type I Glycoproteins as Found by Simultaneous Immunogold Staining of Ultrathin Cryosections. Inst. of Fys. Conf. Ser. 3 (93), s. 483-84, York, England 1989.
- , Bastholm, L., Chatterjee, S., Kaga, J., Norrild, B.: Simultaneous triple-immunogold staining of virus and host cell antigens in ultrathin cryosections using monoclonal primary antibodies. Histochemistry Vol. 92, s. 89-93, Berlin, Heidelberg 1989.
- Pedersen, I.R., Nordhorst, C.H., Gliemann, G., Magnus, H.v.: Subclinical measles infection in vaccinated seropositive individuals in arctic Greenland. Vaccine Vol. 7, s. 345-48, Guilford, England 1989.
- Settnes, O.P., Genner, J.: Survival periods in male and female Wistar rats with steroid-induced *Pneumocystis carinii* pneumonia. APMIS 97 (6), s. 556-58, København 1989.
- : Behandling af børneorm. Ugeskrift for Læger 151 (21), s. 1330-31, København 1989.
- Thomsen, A.R., Marker, O.: Class I gene regulation of haplotype preference may influence antiviral immunity in vivo. Cellular Immunology 122, s. 365-76, New York 1989.

Osv. P. Settnes

Hygiejne, almen medicin og socialmedicin

1. Hygiejnisk Institut

Historie:

Det sidste kapitel i Hygiejnisk Instituts omtumlede tilværelse er nu skrevet, idet instituttet efter vedtagelse i fakultetet, Konsistorium, samt Univervisningsministeriet er nedlagt med udgangen af 1989.

Det er dog ikke første gang i instituttets historie, at en lukning har fundet sted, og det skulle derfor andre, om ikke der opstår et tilsvarende institut – muligvis under et andet navn, men med samme hovedindhold, primært den klassiske hygiejne. Dette må formodes at blive tilfældet, dels fordi vordende læger ikke kan undvære undervisning i forebyggelse og hygiejne, dels at selv faget hygiejne er bevaret i den nye studieplan med start i 1991.

Forskning:

Forskningsmæssigt har den tidligere beskrevne profil været ledetråden også for 1989, men det er klart, at aktiviteterne har været endog meget begrænset, bl.a. på den baggrund, at hele det tekniske laboratoriepersonale i løbet af året er blevet reallokeret til andre institutter under Det lægevidenskabelige Fakultet.

A: Arteriel hypertension. F.O.

B: Mucos og pH. B.H.

C: Mikrokolorimetri (disp). S.T.

D: Iatrogene komplikationer. O.W.

1. Respirationsslimmets rheologi ved Univ. of Alberta, Edmonton, Kanada (Bo Holma).

2. »Celibeat frequency« som funktion af neurohormonal retning ved Univ. of Illinois at Chicago, USA (Bo Holma).

3. Toksikologiske, *in vitro*, undersøgelser af korttidstester

I et flerårigt projekt er nye korttidstester blevet udviklet (se beskrivelse tidligere årbøger), som benytter tre forskellige grundteknikker: Elektronmikroskopi, image analyzing og mikro-kolorimetri. Metoderne er afprøvet og resultaterne foreligger i en serie af publikationer, hvoraf 5 er publiceret og to er under udgivelse. Endvidere er et manuskript under udarbejdelse (S. Thoren).

4. Teknikudvikling til studier af maglige celler

En reaktionsampull til registrering af initiale energiforandringer ved komplementafhængige cytotoksiske reaktioner mod melanomceller med mikrokolori-

metri er blevet konstrueret. Arbejdet er udført i samarbejde med Tumörimmunologiska afdeling, Wallenberglaboratoriet ved Lunds Universitet. Manuskriptet er blevet accepteret til publicering (S. Thoren).

Andre aktiviteter:

Bo Holma har været visiting professor ved følgende universiteter i den angivne periode: All India Institute of Hygiene and Public Health, Calcutta, Indien. Institute of Hygiene and Public Health, Lausanne, Schweiz. Eau Claire, USA (Robert Nielsen) and Public Health. Institute of Hygiene and Public Health Univ. of Wisconsin, Minneapolis, USA. Wayne State University, Detroit, USA. Institute of Hygiene and Public Health Univ. of Reykjavik, Island. Dept. of Occ. & Environmental Medicine Univ. of Illinois at Chicago, Chicago, USA. Occupational Health and safety Center at Univ. of Illinois at Chicago, Chicago, USA. University of Illinois, Chicago, USA. University of Alberta, Edmonton, Canada. Harvard University, Boston, USA.

Ole Winding har været initiativtager til oprettelsen af et nyt internationalt selskab til forebyggelsen af komplikationer ved medicinsk diagnostik og terapi, de såkaldte iatrogene komplikationer. Det nye selskab afholder sin første verdenskongres her i Danmark i maj 1990 med deltagelse af mere end 40 nationer.

Endvidere udgiver selskabet et nyt internationalt tidsskrift med titlen: »IATROGENICS Safety in Health Care«, med første nummer i 1991.

Derudover oprettes en international database, samt et dokumentationscenter.

Kongresdeltagelse:

Bo Holma, Schweiz, Lusanne, USA, Florida; Canada, Edmonton.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 4.

Professor: Med.dr. Bo O. A. Holma.

Lektorer: Dr.med. Finn Chr. Olsen, lic.fil.med.cand. Sv. A. Thoren, cand.pharm., dr.med. Ole Winding.

TAP: Antal årsværk: 6.

Dyrepasser H. Andersen, bogholder A. M. Olsson, finmekaniker L. E. Prynning, ingeniørassistent C. Seindahl.

Publikationer:

Faarup, P., Faurschou, P., Winding, O., Nielsen, M.: Identical structure of the rheumatoid arthritis cell with or without immune disease. Pathology, Research and Practice 185 (1), s. 55-56, Stuttgart, BRD 1989.

Faurschou, P., Grunnet, N., Winding, O., Faarup, P.: Rheumatoid arthritis cells and biochemical changes in turpentine-induced pleuritis in rabbits. Acta

- Path. Microbiol. Immunol. Scand. 97, s. 413-18, København 1989.
- , Grunnet, N., Winding, O., Faarup, P.: Rheumatoid arthritis cells and biochemical changes in turpentine pleuritis in rabbits. Pathology, Research and Practice 185 (1), s. 56-57, Stuttgart, BRD 1989.
- Thorén, S., Suurkuusk, J., Holma, B.: Operation of a multichannel micro-calorimetry system in the micro-submicrowatt region: some methodological aspects. Journal of Biochemical and Biophysical Methods 18, s. 149-56, Amsterdam 1989.
- , Lanke, J.: A Semiautomatic Image Analyser for Cell Counts in Monolayers I. Construction, Experimental Procedure, and Precision Obtained. Journal of Toxicology and Environmental Health 27, s. 509-22, New York 1989.
- , A Semiautomatic Image Analyser for Cell Counts in Monolayers II. Application to oxicity, Estimation, and Comparisons between two Cell-Viability Makers, Fluorescein Diacetate and Lactate Dehydrogenase. Journal of Toxicology and Environmental Health 27, s. 523-32, New York 1989.
- , Lanke, J.: A Semiautomatic Image Analyser for Cell Counts in Monolayers III. Statistical Considerations. Journal of Toxicology and Environmental Health 27, s. 533-45, New York 1989.

Ole Winding

2. 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. Institutts forskning, der trods sin lille fast stab, har frembragt tre Ph.D.-afhandlinger i indeværende år, 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.). Instituttet deltager bredt i danske, nordiske og internationale aktiviteter, herunder med de øvrige almenmedicinske institutter i Danmark, instituttet i Lund, nordiske kongresser for almen medicin, andet internationalt 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 afsluttende behandling af hovedparten af lidelser og med hensyn til visitation til andre dele af sundhedsvæsenet. Den praktiserende læge har også vigtige funktioner i forhold til sundhedsvæsenet og tildeling af sociale ydelser.

Forskningsområdet kommer derfor naturligt til at omhandle:

1. Sundhedstjenesteforskning.
2. Helbredsændringer.
3. Læge-patientrelationer.
4. Forebyggelse og tidlig intervention.

1. Sundhedstjenesteforskning

Befolkningsundersøgelserne i Glostrup

En longitudinel epidemiologisk helbredsundersøgelse af en total population på 1196 personer, født 1936. Populationen er indtil nu blevet helbredsundersøgt 3 gange i 1976, 1981 og 1987 som 40-45 og 51 år gamle. Deltagelsen var høj, idet ca. 60 % har deltaget i alle tre helbredsundersøgelser. Ved den sidste helbredsundersøgelse er der specielt fokuseret på psykosociale risikofaktors betydning for udvikling af iskæmisk hjertesygdom (Befolkningsundersøgelserne i Glostrup, Institut for almen Medicin, Institut for social Medicin (Hanne Hollnagel)).

Forløbsdata i almen praksis, statistiske analysemuligheder

I samarbejde med Statistisk Forskningsenhed afprøves forskellige statistiske modeller med henblik på at belyse fordele og ulemper ved forskellige typer forløbsundersøgelser sammenlignet med tværsnitsundersøgelser (Hanne Hollnagel, Institut for almen Medicin og Central Forskningsenhed for almen Praksis).

Diagnostik og behandling i almen praksis

Symptomer, diagnoser og behandling blandt praktiserende læger i Københavns Amt (Birthe Frimodt-Møller, Dorte Gannik, Jørn Heldrup, Hanne Hollnagel, Poul A. Pedersen).

Kvalitetsvurdering og effektevaluering af den tværfaglige og tværsektorielle indsats over for ortopædkirurgiske rehabiliteringspatienter

Formål: At kortlægge rehabiliteringsforløbet for patienter efter udført karkirurgi eller amputation i underkremitteterne. Afprøve Nottingham Health Profile (NHP) og/eller Edinburgh Rehabilitation Status Scale (ERSS) (Hanne Thorsen).

Distriktspsykiatri i et geografisk afgrænset område

Undersøgelsen er tæt på sin afslutning med udgangen af året (Torben Mahneke).

Medicinsk teknologivurdering

Lungefunktionsmålinger i almen praksis (Jens Albæk, DSI, Torben Jørgensen, DSI, Poul A. Pedersen).

Honoreringsystemets betydning for lægers adfærd

Ydelser i københavnske praksis før og efter overenskomstændring (Poul A. Pedersen, Peter von Scholten, Allan Krasnik, Gavin Mooney, Peter Groenewegen, Adam Gottschau, Henk Fliermann).

Sygdomsregistrering i almen praksis

Konkret model og budget forsøges udarbejdet i samarbejde med DSAM (Poul A. Pedersen).

Psykologbistand i almen praksis – evaluering af en forsøgsordning i Københavns Kommune

To-årig forsøgsordning i Indre By, København, tilrettelagt i et samarbejde mellem Sundhedsdirektoratet og Lægehuset Villa 2 (Mag.scient.soc. Dorte Gannik, Poul A. Pedersen).

Tværgående analyse af forebyggende helbredsundersøgelser i graviditeten – evaluering og hypoteseudvikling med henblik på forbedret indhold, samordning og forsøgsvirksomhed

(Finn Børlum Kristensen, Anne-Marie Nybo Andersen, Karen Vitting Andersen, Niels Hermann, jordemoder Vibeke Weirum Knudsen, jordemoder Hanne Kjærgård Nielsen).

Lægers territorier i den primære sundhedstjeneste

En internordisk undersøgelse (Niels de Fine Olivarius).

En epidemiologisk undersøgelse af de gruppe 2 sikrede i Danmark. En register- og spørgeskemaundersøgelse

(Niels de Fine Olivarius m.fl.).

Udgør ældre førstegangsfødende fortsat en risikogrube?

(Finn Børlum Kristensen m.fl.).

Erhverv, socialgruppe og fødselsudfald

(Finn Børlum Kristensen m.fl.).

Dødfødsler og spædbarnsdødsfald i Danmark

Analysen af vægt- og årsagsspecifik dødelighed i Danmark 1983-87 (Finn Børlum Kristensen m.fl.).

Brug af det profylaktiske tilbud samt komplikationer og indgreb ved fødsler blandt indvandrerkvinder og danske kvinder i perioden 1983-87

(Finn Børlum Kristensen m.fl.).

Ballerupprojektet

Lokale samordningsproblemer inden for og mellem

sundheds- og socialektoren (Mag.scient.soc. Jutta Ølgod).

Projekt Forskningsetik. En undersøgelse af arbejdet i de videnskabetiske komiteer

(Niels Hermann).

*2. Sygdomsfænomener i almen praksis**Kontrolleret klinisk undersøgelse af Cimetidin ved halsbrand*

(Poul A. Pedersen, Niels Nørrelund).

Efterundersøgelse af astma og allergisk rhinitis

(Peder Jelding-Dannemand, Susanne Rygner, Poul A. Pedersen, Eva Weeke).

Undersøgelse af diagnose og prognose hos patienter med blod i urinen

(Valdemar Hvidt, Christian Pedersen, Poul A. Pedersen, Lars Bo Svendsen).

Voltaren gel ved forstuvet ankel, lændemyoser og seneskedehindebetændelse

(Poul A. Pedersen, Jørgen Scheel).

Kronisk bronchitis i almen praksis

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

Dødelighed ved astma

Registerbaseret rapport om den stigende dødelighed (Knud Juel, Poul A. Pedersen, Eva Weeke, Søren Rask Breddkjær).

Hæmorrhagia per rectum

Forløbet efter forekomst af synligt blod i afføringen (Niels Nørrelund, Poul A. Pedersen).

Forekomst og fordeling af HIV/AIDS infektioner i Danmark

Almen praksis kender ca. 1500 af de anslåede 2000 HIV-positive (Jan-Helge Larsen, Lars Chr. Lassen, Kirstine Münster).

Diabetesomsorg i almen praksis

Formål: At forbedre kontrol og behandling af ikke-insulinkrævende diabetes mellitus i primærsektoren. Interventionsstudie med follow-up foreløbig frem til 1995 (Niels de Fine Olivarius).

*3. Forskning vedrørende læge-patientforholdet**Diagnostisk og behandling i almen praksis*

Herunder de praktiserende lægers holdning og ar-

bedsprincipper. Færdiggjort i årets begyndelse (Mag.scient.soc. Dorte Gannik m.fl.).

Kvalitetsvurdering i almen praksis

Kvaliteten af konsultationer i almen praksis belyses, herunder efterlevelse af lægemiddellordinationer og råd om ændring af den personlige livsstil. En licentiatstudium omfatter metodeudvikling samt en empirisk udvikling og afprøvning af en teori om en sammenhæng mellem konsultationskvalitet og efterlevelse (Lars Chr. Lassen). Arbejdet med udvikling af kvalitetsmål for konsultationer videreføres nu i samarbejde med University of Oxford, England (Lars Chr. Lassen og dr. T. P. C. Schofield).

Konsultationen som gensidig erkendelsesproces

Der udvikles en analysemodel til belysning af kontaktbrud henholdsvis kontaktbedring og til vurdering af lægens og patientens referencerammer (Jan-Helge Larsen, Lars Chr. Lassen, Niels Hoffmeyer).

4. Forskning vedrørende forebyggelse og tidlig intervention

Psykisk syge gravide kvinder og deres børn

Projektet belyser moderens psykiske tilstand, barnets udvikling, mor-barnsamspillet karakter samt hjælpeforanstaltninger omkring mor og barn (Lene Lier, cand.psych. Marie Gammeltoft, jordemoder Inger Junge, Rigshospitalet, 1. reservelæge Peter Bagger, Rigshospitalet, overlæge Marianne Hertz, Rigshospitalet).

Psykiatrisk sygdom i forbindelse med graviditet, fødsel og barnets første leveår

Undersøgelsen belyser bl.a. hyppighed, indlæggelsestidspunkter og varighed, diagnoser og prognoser ved senere fødsler, obstetriske og perinatale komplikationer samt demografiske karakteristika (Lene Lier, Marianne Kastrup).

At være gammel

En epidemiologisk socialmedicinsk interventionsundersøgelse af 75, 80 og 85 årige københavnere. Afhandling forsvaret ved Københavns Universitet 01.12.89 (Kirsten Hjort Sørensen).

Redaktionshverv:

Dorte Gannik: Medredaktør af *Acta Sociologica*.

Hanne Hollnagel: Redaktør af Lærebog i almen medicin.

Arbejde inden for kollegiale organer m.v.:

Paul Backer: Chef de file (programleder) i EF-forskning vedrørende primær sundhedstjeneste.

Marie Gammeltoft: Lægeforeningens Hygiejnekomité's børneudvalg.

Dorte Gannik: Medlem af bestyrelsen af Dansk Selskab for Sundhedsuddannelserne. Kontaktperson for det tværfaglige sundhedsfaglige netværk Kvalitativ forskningsgruppe.

Hanne Hollnagel: Særlig sagkyndig ved Forskningsudvalget, Det lægevidenskabelige Fakultet. Medlem af Repræsentantskabet ved Befolkningundersøgelserne i Glostrup. Medlem af Lægeforeningens Hygiejnekomité's arbejdsgruppe om miljø og sundhed.

Lene Lier: Lægeforeningens hygiejnekomite samt hygiejnekomiteens børneudvalg og udvalg vedrørende forebyggende psykiatri. Nordisk samarbejdsgruppe for børnepsykiatrisk forskning.

Jan-Helge Larsen: DSAM's uddannelsesudvalg. Kreditforening Danmarks fond for sociale formål. Medlem af fakultetsrådet.

Lars Chr. Lassen: Medlem af Dansk selskab for almen Medicins forskningsudvalg, herunder sammen med Finn Børlum Kristensen initiativtager og kursusleder for et nordisk forskerkursus i »Avanceret forskningsmetodologi i almen praksis«.

Poul A. Pedersen: Medlem af DSAM's forskningsudvalg, Det lægelige råd under Sundhedsstyrelsen, Fonden til Lægevidenskabens Fremme.

Gæster:

Chris Drinkwater, professor i almen medicin, Newcastle upon Tyne, England. Christine Löwing, forskningsassistent, Uppsala, Sverige. Kerstin Graffmann, pædagogisk konsulent, Uppsala, Sverige. Renata Tesch, professor, Santa Barbara, USA.

Rejser:

Paul Backer: Rejser i forbindelse med ledelsen af EF-forskningen i primær sundhedstjeneste. Nordiska Hälsövärdhögskolan, Göteborg.

Marie Gammeltoft: Fourth World Congress on Infant Psychiatry and Allied Disciplines, Lugano, Schweiz: Difficulties in the decisionmaking process concerning schizophrenic mothers and their children. Conference: Tidliga insatser för barn i utsatta miljöer. Almänn Barnhuse, Sätre Bruk, Sverige.

Dorte Gannik: Forelæser om de kvalitative forskningsmetoders epistemologi ved Institute of Occupational Health, Helsinki.

Niels Hermann: Nobel Conference, 3rd International Congress on Ethics in Medicine, Stockholm. The Danish Scientific-Ethical Committee System, the members methods of identifying Scientific-Ethical Problems in Research Projects. Sundhedsministeriets udvalg om forsøg på levende forsøgspersoner.

Troels Kardel: Januar kvartal visiting Scientist Orthopedic Biomechanics Laboratory, Mayo Clinic/Mayo Found, Rochester, Minnesota.

Finn Børlum Kristensen: Inviteret foredrag ved American Public Health Association's Annual Meeting, Chicago 1989: Social and occupational differen-

ces in birth outcome in Denmark 1983-87. Inviteret foredrag ved Departments of Clinical Epidemiology, Family Medicine and Pediatrics, McMaster University, Canada: Causes of perinatal deaths in Denmark in 1983-87, oktober 1987.

Lene Lier: 5th European Symposia on Social Psychiatry 12.-14.4.: Psychiatric admissions in relation to childbirth. 4th World Congress of Infant psychiatry: The predicitive significance of very early mother-child interaction. Konfernce: Tidliga insatser för barn i utsatta familjer. Allmänna Barnhusen, Sätre Bruk, Sverige.

Jan-Helge Larsen: Inviteret foredrag ved Uppsala Universitetet, Institut för almän Medicin. Seminar: Målsättning och metod för förebyggende arbete inom barnhälsovård i Sverige och Danmark. Integrerede eksaminer i lægeuddannelsen. Tromsø, Norge. Kinas sundhedsvæsen, bl.a. Canton, Shanghai, Peking.

Poul A. Pedersen. WONCA-kongres, Jerusalem. Møde i EPPRW, Birmingham.

Kongresser, gæsteforelæsninger, seminarer m.v.:

Paul Backer: 6. nordiske kongres i almen medicin, Århus: Indlæg om EF-forskning.

Dorte Gannik: 6. nordiske kongres i almen medicin, Århus, og 13. nordiske sociologkongres, Ålborg, med arbejdsrapport: At handle i forhold til sygdom.

Niels Hermann: X. nordiske kongres i socialmedicin. Svendborg. Det danske videnskabetiske komite-system, medlemmernes behandling af videnskabetiske problemer i forskningsprojekter.

Finn Børllum Kristensen: 6. nordiske kongres for almen medicin, Århus 1989: Almindelige helbredsproblemer forud for svangrekontrolleterne.

Jan-Helge Larsen: 6. nordiske kongres i almen medicin, Århus. Foredrag: Konsultationen som gensidig erkendelsesproces. Poster: Den praktiserende læges rolle i AIDS-bekæmpelsen. Scanticon, Kolding: Hvordan styrker vi patienternes egenomsorg? Nordisk federation for medicinsk undervisning. København. Tidlig klinisk undervisning og tidlig patientkontakt i lægestudiet. Bella Centret i København. Foredrag: Sundhedsfremme-sygdomsförebyggelse.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 7,25.

Professor: Paul Backer.

Lektorer: Halvtid: Hanne Hollnagel, Jan-Helge Larsen.

Ekstern lektor: Klaus Witt.

Adjunker: Finn Børllum Kristensen, Lene Lier, mag. art., med. videnskabsteori Peter Rossel.

Kandidatstipendiat: Lars Chr. Lassen.

Seniorstipendiat: Niels Hermann.

Videnskabelige medarbejdere i øvrigt: Cand.psych. Marie Gammeltoft, cand.psych. Lone Nielsen, Kirsten Hjort Sørensen, Hanne Thorsen.

TAP: Antal årsværk: 2,4

Bente Jacobsen, Christina Toulstrup, Monica Vesselbo.

TAP (*fondslønnede*): Antal årsværk: 1,4.

Signe E. Andersson, Anne-Grete Teisner.

Central Forskningsenhed for almen Praksis:

VIP: Antal årsværk: 4.

Forskningsleder Poul A. Pedersen.

Forskningslektor, mag.scient. soc. Dorte Gannik.

Forskningsmedarbejdere i øvrigt: Jørn Heldrup, Niels de Fine Olivarius, Peter von Scholten, mag.scient. soc. Jutta Ølgod.

TAP: Antal årsværk: 3,9 (incl. fondslønnede).

Lise Bergsøe, Birthe Vester-Andersen, Ann-Charlotte Brydholm, Willy Karlslund.

Videreuddannelsen i Almen Medicin:

VIP: Antal årsværk: 1.

Kursusleder: Per Blicher-Hansen.

TAP: Antal årsværk: 0,6.

Monica Vesselbo.

Publikationer:

Andersen, K.V., Kristensen, F.B., Andersen, A.N., Knudsen, V.W., Nielsen, H.K., Hermann, N.: Fo-

rebyggende helbredsundersøgelser af gravide kvinder i Danmark. Ugeskrift for Læger 151 (49), s. 3304-08, København 1989.

Backer, P.: Epikriser. Ugeskrift for Læger 151 (33), s. 2113-15, København 1989.

—: Den kronisk syge patient. Gengangerpatienten. Almene helbredsproblemer – en lærebog i almen medicin, H. Hollnagel, N. Nørrelund, H. Schroll (red.), s. 165-206, København 1989.

Frimodt-Møller, B., Gannik, D., Heldrup, J., Hollnagel, H., Pedersen, P.A.: Diagnostik og behandling i almen praksis. 3. Kontaktårsager og diagnoser ved kontaktføreløb i almen praksis. Ugeskrift for Læger 151 (3), s. 152-57, København 1989.

—, Launsøe, L., Scocozza, L.: Biomedicinske forsøg på levende forsøgspersoner. Farmaceuten 12, s. 396-98, København 1989.

—: Editorial. Acta Sociologica 32 (3), s. 219-20, Oslo 1989.

Gannik, D., Pedersen, P.A.: Rygbesvær. Almene helbredsproblemer – en lærebog i almen medicin, H. Hollnagel, N. Nørrelund, H. Schroll (red.), s. 85-99, København 1989.

—, Frimodt-Møller, B., Heldrup, J., Hollnagel, H., Pedersen, P.A.: Diagnostik og behandling i almen praksis. 5. Praktiserende lægers holdninger – en

- oversigt. Ugeskrift for Læger 151 (3), s. 161-65, København 1989.
- , Frimodt-Møller, B., Heldrup, J., Hollnagel, H., Pedersen, P.A.: Diagnostik og behandling i almen praksis. 6. Praktiserende lægers holdninger – en undersøgelse fra Københavns Amt. Ugeskrift for Læger 151 (3), s. 165-72, København 1989.
- , Launsø, L., Scocozza, L.: Forsøg på levende forsøgspersoner bør sættes til debat. Sygeplejersken 16, s. 28-30, København 1989.
- , Schmidt, D.: Sjukdom från medicinvetenskaplig till samhällelig angelägenhet. Sociologisk Forskning 3, s. 5-30, Umeå, Sverige 1989.
- , Frimodt-Møller, B., Heldrup, J., Hollnagel, H., Pedersen, P.A.: Hvad ved lægerne om deres patienter. Danmarks Amtsråd 10, s. 22-23, København 1989.
- , Launsø, L., Scocozza, L.: Forsøg på levende forsøgspersoner. Ugeskrift for Læger 151 (16), s. 1024-26, København 1989.
- Grandjean, P., Hollnagel, H., Hedegaard, L., Christensen, J.M., Larsen, S.: Blood lead – blood pressure relations: Alcohol intake and hemoglobin as confounders. American Journal of Epidemiology 129 (4), s. 732-39, Baltimore, Maryland, USA 1989.
- Hagenbøl, L., Kollemorten, I., Kristensen, F.B., Madsen, H., Rasmussen, C., Skovlund, E.: Brug video – og bliv en bedre læge. Videoanvendelse ved rollespil med konsultationer. Inter Columnas 4, s. 14-16, Sorø 1989.
- , Kollemorten, I., Kristensen, F.B., Madsen, H., Rasmussen, C., Skovlund, E.: Brug video – og bliv en bedre læge. Videoanvendelse ved rollespil med konsultationer. Lægen 6, s. 10-12, København 1989.
- , Kollemorten, I., Kristensen, F.B., Madsen, H., Rasmussen, C., Skovlund, E.: Brug video – og bliv en bedre læge. Videoanvendelse ved rollespil med konsultationer. Practicus 5, s. 140-41, København 1989.
- , Kollemorten, I., Kristensen, F.B., Madsen, H., Rasmussen, C., Skovlund, E.: Videoanvendelse ved rollespil med konsultationer. Kalk 5, s. 10-11, Skodsborg 1989.
- Heebøll-Nielsen, N.C.: Helbredssamtaler – et alternativ til forebyggende helbredsundersøgelse. Månedsskrift for praktisk lægegerning, s. 727-31, København 1989.
- : A randomised Comparison of Acebutolol and Metoprolol in 215 Patients with Hypertension. Drug Investigation 1, s. 29-33, ADIS Press Limited 1989.
- Heldrup, J., Frimodt-Møller, B., Gannik, D., Hollnagel, H., Pedersen, P.A.: Diagnostik og behandling i almen praksis. 1. Forløbsundersøgelser i den primære sundhedstjeneste. Ugeskrift for Læger 151 (3), s. 142-47, København 1989.
- Hendriksen, C.: Rødovre projektet – forebyggende interventionsbesøg hos gamle mennesker. København 1989, 80 s.
- Hollnagel, H., Heldrup, J., Frimodt-Møller, B., Gannik, D., Pedersen, P.A.: Diagnostik og behandling i almen praksis. 2. Kontaktforløb af helbredsproblemer over 3 måneder. Ugeskrift for Læger 151 (3), s. 148-52, København 1989.
- , Nørrelund, N., Schroll, H.: Almene helbredsproblemer – en lærebog i almen medicin. København 1989, 401 s.
- Isager, T., Hollnagel, H., Krasnik, A.: Oplysning til børn og unge om kernevåbenkrig. Ugeskrift for Læger 151 (13), s. 853-54, København 1989.
- Jørgensen, A.F., Pedersen, P.A.: Allergiske luftvejs sygdomme. Almene helbredsproblemer – en lærebog i almen medicin, H. Hollnagel, N. Nørrelund, H. Schroll (red.), s. 148-55, København 1989.
- Kardel, T.: A Specimen of Observations upon the Muscles: Taken from that noble Anatomist Nicholas Steno. Proceedings XXX International Congress of the History of Medicine, Düsseldorf 1986, H. Schadewaldt, K.-H. Leven (eds), s. 1032-37, Düsseldorf, BRD 1988.
- Koch, L.: Ønskebørn. Kvinder og reagensglasbefrugtning. København 1989, 155 s.
- Kristensen, F.B., Bille, H.: Obduktioner bliver sjældnere i Danmark. Ugeskrift for Læger 151 (44), s. 2899-2900, København 1989.
- , Andersen, K.V., Andersen, A.N., Nielsen, H.K., Knudsen, V.W., Hermann, N.: Forebyggende helbredsundersøgelser af gravide kvinder i Danmark. Ugeskrift for Læger 151 (49), s. 3308-11, København 1989.
- Kristensen, F.B., Knudsen, L.B.: Perinatal dødelighed og spædbarnsdødelighed 1979-85. Dødsårsager ved perinatale dødsfald 1985-86. Ugeskrift for Læger 151 (5), s. 313, København 1989.
- , Knudsen, L.B., Mac, F.: Medicinalstatistik og kvalitetsvurdering i sundhedsvæsenet. Ugeskrift for Læger 151 (30), s. 1944-45, København 1989.
- : Skal vi selv udforske forskelligheder i vores kliniske praksis? Ugeskrift for Læger 151 (29), s. 1902, København 1989.
- : Statens Seruminstitut. Analyse af de økonomiske konsekvenser af S-AFP-screening og ultralydscreening af gravide kvinder. Ugeskrift for Læger 151 (29), s. 1132, København 1989.
- , Andersen, A.M.N., Andersen, K.V., Hermann, N., Nielsen, H.K., Knudsen, V.W.: Is routine antenatal booking vaginal examination necessary for reasons other than cervical cytology if ultrasound examination is planned. British Journal of Obstetrics and Gynaecology 96, s. 625-26, London 1989.
- Larsen, J., Lassen, L.C.: Tidlig patientkontakt – at lære at se patientens situation ud fra patientens perspektiv. Practicus 58, s. 124-25, København 1989.

- , Kjær, C.: Lægens overlevelse i almen praksis. Månedsskrift for praktisk lægegerning 6, s. 433-38, København 1989.
- : Medansvar for fremtidige lægers faglige profil. Practicus 57, s. 80, København 1989.
- : Samvær om graviditet og børn – familie grupper før og efter fødsel giver rigtige erfaringer. Pulsen 2, s. 17, København 1989.
- , Lassen, L.C., Hoffmeyer, N.: Konsultationen. Almene helbredsproblemer – en lærebog i almen medicin, H. Hollnagel, N. Nørrelund, H. Schroll (red.), s. 52-68, København 1989.
- , Lassen, L.C., Hoffmeyer, N.: Kontakt og kommunikation. Almene helbredsproblemer – en lærebog i almen medicin, H. Hollnagel, N. Nørrelund, H. Schroll (red.), s. 69-78, København 1989.
- , Lassen, L.C.: Integrated health work with "the new family". The Practitioner Vol. 223, 8.7.89, s. 994-97, London 1989.
- : Det socialmedicinske arbejde i almen praksis. Klinisk socialmedicin – en introduktion, Jens Modvig, Henrik Sælan (red.), s. 49-57, København, Århus, Odense 1989.
- : Nogle forudsætninger for et udbytterigt samarbejde mellem læge og patient. Ugeskrift for Læger 151, s. 3179-81, København 1989.
- : Sundhedscentre. Practicus 61, s. 233-34, København 1989.
- Lassen, L.C., Larsen, J., Almind, G., Backer, P.: Medical students experience early patient contact in general practice. Scandinavian Journal of Primary Health Care 7, s. 53-56, Stockholm 1989.
- Lassen, L.C.: Compliance i almen praksis. Licentiat-afhandling. København 1989, 220 s.
- Meidahl, B., Mahneke, T., Rosenbaum, B.: Distriktspsykiatri. Ugeskrift for Læger 151 (17), s. 1038-43, København 1989.
- Mosbech, J., Kristensen, F.B., Otzen, J.: Dødsårsagsmønstret i ti-året 1977-1986 i Danmark for lungelidelser, iskæmisk hjertesygdom og cerebrovaskulære sygdomme. Ugeskrift for Læger 151 (22), s. 1395-97, København 1989.
- Pedersen, P.A., Frimodt-Møller, B., Gannik, D., Helstrup, J., Hollnagel, H.: Diagnostik og behandling i almen praksis. 4. Praktiserende lægers kendskab til deres patienter. Ugeskrift for Læger 151 (3), s. 157-61, København 1989.
- Stauning, J.A.: Koordineret undersøgelses- og behandlingsprogram for hypertension (forhøjet blodtryk). København 1989, 24 s.
- : New Chief Editor. Scandinavian Journal of Primary Health Care Vol. 7, s. 1, Stockholm 1989.

3. Institut for social Medicin

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsindsats er fortrinsvis centreret omkring følgende områder: 1) Sundhedsvæsenets organisation og funktion, 2) Levevilkår og helbredsforhold, 3) Sundhedsfremme, Sundheds- og sygdomsadfærd og 4) Medicinsk kvindeforskning.

Institut for social Medicin vurderer disse områder som centrale socialmedicinske forskningsområder og ønsker at videreudvikle dem i de nærmeste år. Dette sker gennem tværfagligt samarbejde med andre teoretiske og kliniske forskningscentre på nationalt og internationalt plan. For 1989 har dette manifesteret sig gennem et samarbejde med bl.a. Socialmedicinsk Institut ved Aarhus Universitet, Dansk Institut for klinisk Epidemiologi, Dansk Sygehus Institut, Københavns Amts Sygehusvæsen og Handelshøjskolen i København. Internationalt fortsættes instituttets samarbejde med forskningscentre i USA og Storbritannien og Japan: University of Michigan, UCLA, Harvard University, University of Minnesota, Oxford University, University of Bath, University of Aberdeen, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan, samt med WHO/EURO, tillige med EF forskningsprojekter.

Hvert forskningsprojekt er af pladshensyn kun præsenteret ved titel og forsker(e). For yderligere oplysning henvises til de pågældende forskere.

1. Sundhedsvæsenets organisation og funktion, evaluering af gængse kirurgiske operationer

En serie projekter inden for sundhedstjenesteforskning beskæftiger sig med evaluering af gængse behandlinger, herunder hysterektomi, kolecystektomi og prostatektomi. Disse projekter gennemføres i et nært samarbejde mellem Institut for social Medicin, Dansk Institut for klinisk Epidemiologi (DIKE) og en række kliniske hospitalsafdelinger.

Forløbsundersøgelse af hospitalsindlæggelser og dødelighed blandt hysterektomerede kvinder (Tavs Folmer Andersen, Anne Loft).

Forløbsundersøgelse af hospitalsindlæggelse og dødelighed blandt cholecystektomipatienter (Tavs Folmer Andersen).

Regionale variationer i anvendelsen af prostatektomi (Tavs Folmer Andersen).

Forløbsundersøgelse af hospitalsindlæggelse blandt prostatektomipatienter (Tavs Folmer Andersen).

Prospektiv undersøgelse af prostatektomipatienter før og efter operation (Tavs Folmer Andersen).

Regionale variationer i nordisk helsetjenesteforskning (Mette Madsen, Dansk Institut for klinisk Epidemiologi, Tavs Folmer Andersen).

En sammenlignende undersøgelse af svangreprofylak-

sens og fødselshjælpens udvikling i Danmark og Sverige (cand.mag. Signild Vallgård).

Græsted-Gilleleje's sundhedsprojekt (Sundhedsplejerske Lis Wagner).

Sundhedsplejerskesøg hos småbørnsfamilier (Sundhedsplejerske, stud.lic.med. Else Guldager Christensen).

Age Care Research Europe, 1: Ældres helbred og levekår (Bjørn E. Holstein, Erik Holst, Pernille Due, Gert Almind).

Age Care Research Europe, 2: Beslutningsprocessen for ydelser til ældre (Pernille Due, Erik Holst, Bjørn E. Holstein, Gert Almind).

Age Care Research Europe, 3: Sundhedspolitisk analyse af ældres vilkår i Danmark (Erik Holst, Hirobumi Ito, stud.med. Michala Zinck).

Fysisk, psykisk og social funktionsevne i en ældrepopulation (Ergoterapeut Kirsten Avlund Frandsen).

Funktionsevne blandt ældre i et langsigtet perspektiv. En follow-up undersøgelse af 1914-populationen i Glostrup (Ergoterapeut Kirsten Avlund Frandsen).

70-års undersøgelsen i 1984, en gerontologisk undersøgelse af 1914-populationen i Glostrup (Kirsten Schultz-Larsen).

Livsformer, aldring og velbefindende (Lars Tornstam).

Ensamhedens dimensioner (Lars Tornstam).

Overgreb mod ældre i hjemmet (Lars Tornstam).

Evaluering af distriktspsykiatri i Københavns Kommune (Allan Krasnik, Helle-Charlotte Knudsen).

Economic Analysis in Priority Setting (Gavin Mooney).

Development of Training and research in Health Economics (Gavin Mooney).

Economic Analyses in Medical Decision Making (Gavin Mooney).

Cost Benefit Analysis of Ante-Natal Diagnosis of Polycystic Kidney Disease (Gavin Mooney, cand.polit. Mette Lange).

Development of Ante-Natal Screening and Diagnosis in Denmark (Gavin Mooney, cand.polyt. Mette Lange).

Honoreringssystemets betydning for lægeadfærd i almen praksis (Allan Krasnik, Gavin Mooney, M. Trab Damsgaard).

2. Levevilkår og helbredsforhold

Arbejds miljø og helbred i slagteribranchen (Tage Søndergård Kristensen).

Arbejds miljø og hjerte/karsygdomme (Tage Søndergård Kristensen, cand.stat. Ole Olsen).

Betydningen af arbejdsbetinget stress for kredsløbs sygdomme og risikofaktorer (Tage Søndergård Kristensen).

Psykosociale risikofaktorer til udvikling af iskæmisk hjertesygdom (Lars Møller).

Forebyggelse af hjerte/karsygdomme. Kortlægning af

risikofaktorer samt samfundsmedicinsk kvantificering af ætiologi og mulige interventioner (cand.stat. Ole Olsen).

Reproduktionsskader i Danmark 1978-84 (Jens Modvig, Mogens Trab Damsgaard, Lone Schmidt).

Helbredsforhold blandt afskedigede værftsarbejdere (Lars Iversen).

Senvirkninger af erhvervsbetinget organisk hjerneskade hos malere (Lars Iversen, Mogens Trab Damsgaard).

3. Sundhedsfremme, sundheds- og sygdomsadfærd

Institut for social Medicin er siden 1988 udpeget som WHO Collaborating Center for Health Promotion Research.

En analytisk oversigt over forskningsinitiativer til måling af sociale netværk og målingernes anvendelse som led i sundhedsfremmende aktiviteter er under udarbejdelse (Kathryn Dean, Ph.D., centerleder, Allan Krasnik, Hirobumi Ito).

Socialt netværk og sundhed (Kathryn Dean, Ph.D., Erik Host).

Unge indbyrdes påvirkning af sundhedsadfærd (Kathryn Dean).

Sundhedsadfærd blandt skoleelever (Bjørn E. Holstein, Hirobumi Ito, Pernille Due).

Sundhedsadfærd i den danske befolkning (Pernille Due, Bjørn E. Holstein).

Udbredelsen af AIDS-virus i Danmark og forhold som influerer på sygdommens udvikling (Allan Krasnik).

Viden, holdning og adfærd blandt ansatte i sundhedssektoren i forbindelse med pleje og behandling af homoseksuelle mænd, HIV-smittede og AIDS-patienter (Allan Krasnik).

Viden, holdning og adfærd med relation til HIV-smittede blandt skoleelever (Marianne Wangel, Allan Krasnik).

Tobaksproblem, trafikikkerhed, international sundhed (Tage Egsmoste).

4. Medicinsk kvindeforskning

Bulimia (Birgit Petersson).

Abort efter 12. uge (Birgit Petersson).

Ansøgning om sterilisation før det fyldte 25. år (Birgit Petersson).

Lægers dødsårsager (Birgit Petersson).

Undervisningsvirksomhed:

Prægruaduat drejer sig om fem undervisningsfag: 1) 30 timers kursus i epidemiologi for studerende på 3. semester; 2) 50 timers kursus i medicinsk sociologi for studerende på 3. semester; 3) 30 timers kursus i socialmedicin på 2. del B, 4. semester, et kursus som fra 1991 erstattes af et 60 timers kursus i klinisk socialmedicin; 4) 20 timers kursus i administrativ medicin, som fra 1992 skal gives på studiets 12. semester; 5) dele af det 80 timers kursus i arbejdsmedicin, som for

tiden udvikles med henblik på indførelse i 1992; 6) deltagelse i koordineret klinisk undervisning. Der til kommer vejledning af studerende, som skriver afsløsningsopgaver i socialmedicin (5-10 per år) og studerende, der skriver OSVAL-opgaver (ca. 30 per år). Endvidere varetager lektoren i medicinsk kvindeforskning, der er ansat ved Institut for social Medicin, en række undervisningstilbud i dette fagområde.

Postgraduat varetager Institut for social Medicin flere kurser: 1) to-måneders postgraduat forskerkursus i kvantitative metoder i empirisk samfundsmedicinsk forskning i samarbejde med Biostatistisk Institut, 2) 60 timers postgraduat forskerkursus i gerontologi, 3) fireugers kursus i international sundhed og 4) kursus i sundhedsøkonomi.

Rejser og gæsteforelæsninger efter invitation:

Tavs Folmer Andersen: »Kvalitetsvurdering i helsetjenesten – et internationalt perspektiv«, Det kongelige Socialdepartement, Oslo, april; »Pluriform Health Care and the Evaluative Sciences«. Universitetet Limburg, Maastricht og NIVEL, Holland, juli; Arrangør, leder og underviser: »Regionale variationer i nordisk helsetjeneste, et udgangspunkt for medicinsk teknologivurdering«, Nordisk forskerkursus, Nordseter, Norge, september; Evaluating Medical Care, Transnational Challenges and Obligations, American Medical Review Research Center og National Center of Health Services Research, Atlanta, Georgia, USA, oktober; »Non-experimental Evaluation of Health Care Outcomes: The Case of Cholecystectomy«, Dartmouth Medical School, USA, 6. november; »Incentive Structures and the changing Pattern of Medical Practice«, Maine Medical Association and Maine Medical Assessment Program, Maine, USA.

Kathryn Dean: »Social Network Influences on Wellbeing and Functioning in an Aging Population, XIV International Congress of Gerontology, Acapulco, juni; Health Promotion and Lay Initiatives today and Self-Care and Self-Help: Current Status and Expected Trends-Implicators for Research, workshop on New Trends in Health Promotion, and Lay Initiatives today and Self-Care and Self-Help: Current Status and expected Trends-Implicators for Research, workshop on New Trends in Health Promotion, Institute Municipal de la Salut, Barcelona, oktober.

Tage Egsmose: »Essential Matters in a National Tobacco Policy«, 8th Congress of European Society of Pneumology, Freiburg Universitet, Tyskland, september.

Lars Iversen: »Social Network and Health«, »Unemployment Research in Denmark«, Instytut Kardiologii, Warszawa, Polen, januar; Hospitalsindlæggelser i forbindelse med en virksomhedslukning«, Nordisk Arbejdsløshedsforsker møde, Luleå, Sverige, marts.

Helle Charlotte Knudsen: »Can Comprehensive

Psychiatry Change the Mental Health Status of a Society?«, 8th World Congress of Psychiatry, Athen, oktober.

Tage Søndergård Kristensen: Kursusleder og forelæser ved »International course on cardiovascular diseases and work environment«, Nordic Institute for Advanced Training in Occupational Health, Danmark, august.

Gavin Mooney: »International experience in hospital administration from an economic standpoint«, Health Service Administrators' Conference, London, april; »Setting priorities in health care; the doctor's nightmare and the economist's dream?«, Department of Community Medicine, University of Sidney, juni; Medical ethics: The source of health service inefficiency?«, Department of Public Health, University of Sydney, juli; »Economic evaluation: The Australian road to health service efficiency«, Public Health Association Conference on health care evaluation, Canberra, Australien, juli; »Incentives in health care«, University of Iceland, Reykjavik, november; »Specialist services in Iceland. A plea for evaluation«, Icelandic Ministry of Health, Reykjavik, november; »Economics in health care: A way of thinking«, Konference om helsetjenesteforskning, Oslo, »Health economics in practice«, Akershus, »Ethics and economics in health care«, Falun, Sverige, oktober; »Equity in health care: some pointers«, INSERM, University of Paris, Paris, december.

Erik Holst: »Educational challenges in an aging world: international aspects«, Association for Gerontology in Higher Education, Tampa Florida, USA, marts; Symposium: Comparative Studies of Social Security Systems, XIV International Congress of Gerontology, Acapulco, Mexico, 22. juni; »Health Services for Elderly: the European Experience«, Comparative Health Policy Seminar, UCLA, Californien, USA, 6. september; Président de séance, Rôle des collectivités locales face au vieillissement, Comité scientifique international pour la lutte contre le vieillissement, Royan, Frankrig, oktober; gæsteforsker (Comparative Health Policy), UCLA, School of Public Health, januar-marts.

Birgit Petersson: Medarrangør: Kvindeforskningskursus om videnskabs teori, Fåborg, januar: »Kan man dome sig med mad?«, 1. nordiske kongres om spiseforstyrrelser, Bergen, marts; Kursusleder: Metodeproblemer i medicinsk kvindeforskning, Kildegård, maj: »A cross-cultural qualitative study of suicide attempts with women: conflicts in their relationships with men«, »A cross-qualitative study of suicide attempts with women: conflicts in their relationships with parents«, »A cross-cultural qualitative study of suicide attempts with women«, VIII psykiatriske verdenskongres, Athen, oktober.

Lars Tornstam: »Myths of Aging«, Läkemedelsso-cieteten, Stockholm, januar; »Ensamhetens ansik-

ten«, »Livsformer, ældrande och välbefinnande«. Nordic College of Caring Sciences, symposium om äldreomsorg og de ældres situation, Oslo, april; »Dimensions of Loneliness«, »Abuse of Elderly in Denmark and Sweden«, »Formal and Informal Support for the Elderly«, XIV International Congress of Gerontology, Acapulco, Mexico, juni.

Signild Vallgård: »Sygehusvæsenets udvikling i Danmark 1930-87«, 6. nordiske socialpolitiske seminar, Oslo, april.

Lis Wagner: »Skævinge-projektet«, 1. internationale konference om »Community Nursing«, NIVEL, Utrecht, Holland, marts; »Skævinge-projektet, en model for fremtidens kongres i gerontologi, Acapulco, Mexico, juni.

Arbejde inden for kollegiale organer:

Tavs Folmer Andersen: Konsulent, OECD, WHO og Sundhedsstyrelsen; medlem af Det kriminalpræventive Råds miljøudvalg; af bedømmelsesudvalg ved Odense Universitet, af National Center for Health Services Research: Assessment team on Prostatectomy, USA.

Kirsten Avlund: Medlem af fagrådet i Dansk gerontologisk Selskab, af forskningsudvalget i Ergoterapeutforeningen.

Kathryn Dean: Adjungeret Associate Professor ved College of Nursing, University of Minnesota; temporary advisor, WHO, Regional Office for Europe.

Tage Egsmose: Formand for Landsforeningen Røgfrit Miljø; faglig konsulent for landsforeningens lokale foreninger.

Erik Holst: Formand for udvalget vedr. MPH-udvalget ved Det lægevidenskabelige Fakultet.

Lars Iversen: Medlem af tilsynsrådet for Institut for Arbejds miljø, Danmarks Tekniske Højskole; fagkonsulent for Statens sundhedsvidenskabelige Forskningsråd.

Allan Krasnik: Medlem af Det faglige råd, Dansk Institut for Sundheds- og Sygeplejeforskning; kursuseder for speciallægekursus i samfundsmedicin og Sammenslutningen af samfundsmedicinske Selskaber (SASS).

Tage Søndergård Kristensen: Medlem af Hjerterforeningens bestyrelse; af Tobaksskaderådet; af repræsentantskabet for Befolkningsundersøgelserne i Glostrup.

Birgit Petersson: Medlem af bestyrelsen, Studenterrådgivningen; af Dansk psykiatrisk Selskabs efteruddannelsesudvalg; af Forum for Kvindeforskere i Danmark; af Ankenævnet for Abort og Sterilisation; af repræsentantskabet for Medicinsk Selskab; af WISE - Womens' International Studies Europe; koordinator, Gruppen for medicinsk Kvindeforskning.

Redaktionshverv af videnskabelige tidsskrifter m.v.:

Tavs Folmer Andersen: Medlem af redaktionspanelet

for Sundhedsstyrelsens organ »Journal for Sundheds-væsenet«; gæsterektor, The International Journal of Social Science and Medicine.

Erik Holst: Medlem af redaktionskomitéerne for Danish Medical Bulletin, International Journal of Social Science and Medicine, Scandinavian Journal of Social Medicine, International Journal on Health Promotion.

Allan Krasnik: Redaktør, Ugeskrift for Læger og Nordisk Medicin.

Lis Wagner: Redaktionsmedlem, »Gerontologi og samfund«; Vård i Norden, Sygeplejerskernes Samarbejde i Norden (SSN).

Stab:

VIP: Antal årsværk: 13.

Professor: E. Holst.

Lektorer: T. Egsmoe, B. E. Holstein, L. Iversen, A. Krasnik, B. Petersson.

Adjunkter: T. Folmer Andersen, T. Søndergård Kristensen, M. Trab Damsgaard.

Seniorstipendiater: K. Dean, S. Vallgård.

Kandidatstipendiater: J. Modvig, O. Olsen.

Videnskabelige medarbejdere i øvrigt (eksterne midler):

Adjungerede professorer: G. Mooney (sundhedsøkonomi), L. Thornstam (socialgerontologi).

Forskningsstipendiater:

Heltidsbeskæftigede: P. Due, H. C. Knudsen, R. Kovacs, M. Lange, L. Møller.

Deltidsbeskæftigede: E. Guldager Christensen, H. Ito, K. Avlund Frandsen, K. Schultz Larsen, L. Wagner.

Undervisningsassistenter: J. Bue Bjørner, T. Brendstrup, H. Brønnum-Hansen, E. Guldager Christensen, M. Christensen, P. Diderich, M. Velsing Groth, A. Grunfeld, C. Hendriksen, E. Thune Jacobsen, H. Kirk, L. Knudsen, F. Hassing Larsen, I-L. Mouridsen Reiler, H. Nielsen, A. Prener, N. Kr. Rasmussen, L. Schmidt, P. Skov, H. Wulff.

Studenterforskere: U. Enemark, O. Gulløv, M. Nielsen, M. Wangel, M. Zinck.

TAP: Antal årsværk: 8,3.

Heltidsbeskæftigede (inkl. fondslønnede): A. Hastrup Larsen, B. Krejsgaard, I. Magner, M. Kapitzke, A. Nielsen, I. Fisker Hansted Olsen, B. Pallesen, S. Streyffert, R. M. Vergo.

Deltidsbeskæftigede (eksterne midler): M. Holck Christensen, A. Sawitz.

EFG-elever: Eva Tangø/Pia Nielsen.

Specialer:

Afhandlingens opbevaringssted angives i parantes efter titlen.

Prescott, Eva: Organisk demens blandt tandteknikere (Institut for social Medicin).

- Hansen, Lis V., Torp, Katja: Københavns lægevagt – fungerer den efter hensigten? (Institut for social Medicin).
- Obel, Charlotte K.: Hjemme i jordhulen (Institut for social Medicin).
- Nielsen, Ebba: Sundhedscentre i Norden (Institut for social Medicin).
- Enevoldsen, Ann S., Erritsøe, Hanne: Omsorgssvigt (Institut for social Medicin).
- Deckert, Henriette: Børn i Beat og blå lys (Institut for social Medicin).
- Publikationer:*
- Andersen, F.T.: Variationer er symptom på mangler i sundhedsvæsenet – Mon sundhedens væsen overhovedet ved, hvad det gør? Journal for sundhedsvæsenet Introduktionsnummer, s. 12-13, Sundhedsstyrelsen, København 1989.
- Andersen, T.F., Bredesen, J., Madsen, M., et al.: Regionale variationer i anvendelsen af kolecystektomi i Danmark 1977-85. Ugeskrift for Læger 151, s. 426-30, København 1989.
- , McPherson, K.: Redaktion af: Geographic Variation of Health Care Use. Social Science and Medicine 28 (2) Special issue, s. 182, Oxford, England 1989.
- Avlund, K., Schultz-Larsen, K.: Funktionsevne hos ældre – Kan den måles? Gerontologi og Samfund 5 (1), s. 8-10, København 1989.
- : Bedre Levevilkår er vej en til sundhed. Ergoterapeuten 16, s. 8-12, København 1989.
- Dean, K.: Levekår og Helbred. Kvinden i psykiatrien, B. Petersson, K. Garde, M. Kastrup, R. Luggin, B. Mogensen, B. Vange (red.), s. 84-98, København 1989.
- : Conceptual, Theoretical and Methodological Issues in Self-Care Research. Social Science and Medicine 29 (2), s. 117-23, Oxford, England 1989.
- : Self-Care Components of Lifestyles: The Importance of Gender. Attitudes and the Social Situation. Social Science and Medicine 29 (2), s. 137-52, Oxford, England 1989.
- Egsmose, T.: Epidemiologi – en introduktion i principper og metoder. Københavns Universitet 1989, 178 s.
- Fouchard, J.R., Krasnik, A.: Dansk sundhedspersonales forhold til HIV. Ugeskrift for Læger 151(24), s. 1540-44, København 1989.
- Fouchard, J.R., Schmidt, K.W., Krasnik, A.: HIV-infektion blandt bøsser og biseksuelle mænd i Danmark. Ugeskrift for Læger 151(10), s. 613-16, København 1989.
- Gehl, J., Nielsen, M., Raaschou-Nielsen, O.: Helbredsmæssige effekter af trafikrelateret luftforurening. En epidemiologisk undersøgelse af arbejdere i Københavns Kommune. Københavns Kommune & Københavns Universitet 1989, 93 s.
- Hjelmar, B., Krasnik, A.: Ugeskriftets fremtid – kritik og visioner. Et fremtidsværksted. Ugeskrift for Læger 151, s. 70-74, København 1989.
- Isager, T., Hollnagel, H., Krasnik, A.: Oplysning til børn og unge om kernevåbenkrig. Ugeskrift for Læger 151 (13), s. 853-54, København 1989.
- Iversen, L.: Unemployment and Mortality. Stress Medicine Vol. 5, s. 85-92, Chichester, England 1989.
- , Sabroe, S., Damsgaard, M.T.: Hospital Admissions Before and After Shipyard Closure. British Medical Journal (Clinical Research Ed.) Vol. 299, s. 1073-76, London 1989.
- , Sabroe, S.: Fyreseddel til usikkerhed. Forskning og Samfund 7, s. 3-5, København 1989.
- , Damsgaard, M.T., Sabroe, S.: Hospital Admissions Before and After Shipyard Closure. British Medical Journal (Clinical Research Ed.) Vol. 299, s. 1467-68, London 1989.
- : Beskæftigelsesforanstaltninger, understøttelse og efterløn. Klinisk socialmedicin – en introduktion, Jens Modvig, Henrik Sælan (red.), s. 61-66, København, Århus, Odense 1989.
- Knudsen, H.C., Krasnik, A.: Evaluering af distriktspsykiatri i Københavns Kommune. Lægen 8, s. 15, København 1989.
- Krasnik, A., Bjoerner, J., Christensen, B.W.: Community and Individual Considerations in Legislation and Test Policy Regarding HIV-Infection in the Nordic Countries – A Cross National Comparative Study. Social Science and Medicine 29 (4), s. 577-84, Oxford, England 1989.
- : Nye samarbejdsformer mellem primær og sekundær sundhedstjeneste. Ugeskrift for Læger 151 (24), s. 1525-26, København 1989.
- : Pengene eller livet. Ugeskrift for Læger 151 (51), s. 3463, København 1989.
- , Zoffmann, H.: Forebyggelse af HIV-infektion og AIDS – Informationsgrundlaget for planlægning og evaluering. Ugeskrift for Læger 151, s. 3327-30, København 1989.
- : Fremtidens lægevidenskabelige tidsskrift. Læknabladid 75 (10), s. 415-19, Reykjavik 1989.
- Kristensen, T.S.: Work environment and cardiovascular diseases. A short review of the literature. Journal of UOEH Vol. 11 (Suppl.), s. 120-33, Kitakyushu, Japan 1989.
- : Cardiovascular diseases and the work environment: a critical review of the epidemiologic literature on nonchemical factors. Scandinavian Journal of Work, Environment and Health 15 (3), s. 165-79, Helsinki 1989.
- : Cardiovascular diseases and the work environment: a critical review of the epidemiologic literature on chemical factors. Scandinavian Journal of Work, Environment and Health 15 (4), s. 245-64, Helsinki 1989.

- : Manglende forebyggelse og konventionel visdom. *Nordisk Ergonomi* 7 (1), s. 13-15, Danmark 1989.
- Loft, A., Andersen, T.F., Madsen, M.: A quasi-experimental design based on regional variations: discussion of a method for evaluating outcomes of medical practice. *Social Science and Medicine* 28 (2) Special issue, s. 147-54, Oxford, England 1989.
- Modvig, J., Sælan, H.: *Klinisk Socialmedicin – en introduktion*. København, Århus, Odense 1989, 196 s.
- , Christensen, M.: Socialpolitik og det sociale system. *Klinisk socialmedicin – en introduktion*, Jens Modvig, Henrik Sælan (red.), s. 17-29, København, Århus, Odense 1989.
- : Det socialmedicinske arbejde på sygehuset. *Klinisk socialmedicin – en introduktion*, Jens Modvig, Henrik Sælan (red.), s. 38-48, København, Århus, Odense 1989.
- : Lovbestemmelser af relevans for klinisk socialmedicinsk arbejde. *Klinisk socialmedicin – en introduktion*, Jens Modvig, Henrik Sælan (red.), s. 163-86, København, Århus, Odense 1989.
- Mooney, G., Nørby, S.: Cost-benefit analyse og etik i forbindelse med fosterdiagnostik. *Ugeskrift for Læger* 151 (44), s. 2868-70, København 1989.
- : QALYs: are they enough? *Journal of Medical Ethics* 15, s. 148-52, London 1989.
- : The Demand For Effectiveness, Efficiency, and Equity of Health Care. *Theoretical Medicine* 10, s. 195-205, Dordrecht, Holland 1989.
- : Sygeplejersker burde være mere nysgerrige om økonomien. *Sygeplejersken* 1, s. 8-11, København 1989.
- : Økonomi som holdning. *Sundhedsøkonomi og sygepleje i Europa*. *Sygeplejersken* 3 A, s. 44-50, København 1989.
- : Economics: the key to better patient care? *Nurse* 5, s. 6-8, Moskva 1989.
- : Economic Evaluation: The Australian Road to Health Service Efficiency. *Health Care Evaluation*, M. Conley, s. 42-51, Canberra, Australien 1989.
- , Loft, A.: Clinical Decision Making and Health Care Policy: What is the Link? *Health Policy* 11, s. 19-25, Rotterdam 1989.
- Netterstrøm, B., Kristensen, T.S., Olsen, O., Damsgaard, M.T., Sjøel, A.: Betydningen af arbejdsbetingsstress for kardiovaskulære risikofaktorer. København 1989, 76 s.
- Prescott, E., Steendahl, U., Damsgaard, M.T.: Organisk demens blandt tandteknikere. En tværsnitsundersøgelse af tandteknikere med optikere som kontrolgruppe. *Ugeskrift for Læger* 151 (29), s. 1868-71, København 1989.
- Raikes, A.: Women's health in East Africa. *Social Science and Medicine* 28 (5), s. 447-59, Oxford, England 1989.
- Roos, N.P., Andersen, F.T., et al.: Mortality and reoperation after open and transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *New England Journal of Medicine* 320, s. 1120-24, Boston, Massachusetts, USA 1989.
- Sabroe, S., Iversen, L.: Unemployment, Social Support, Psychological Wellbeing, and Psychosomatic Symptoms. Unemployment, Poverty, and Quality of Working Life, B. Starrin, P.-G. Svensson, H. Wintersberger, s. 63-78, Berlin 1989.
- Schmidt, K., Krasnik, A., Zoffmann, H.: Sociodemografiske karakteristika og risikoadfærd hos personer, som undersøges for ANTI-HIV. København 1989, 46 s.
- , Krasnik, A., Zoffmann, H.: HIV Testing in Denmark: A Nominator-Denominator Study. *AIDS* 3, s. 597-601, Philadelphia, USA 1989.
- , Krasnik, A., Brendstrup, E.: Attitudes Towards HIV Infection and Sexual Risk Behaviour – A Survey Among Danish Men 16-55 Years of Age. *Scandinavian Journal of Social Medicine* 17, s. 281-86, Stockholm 1989.
- Schmidt, K.W., Krasnik, A., Brendstrup, E.: Occurrence of Sexual Behaviour Related to the Risk of HIV-infection – A Survey Among Danish Men, 16-55 Years of Age. *Danish Medical Bulletin* 36 (1), s. 84-88, København 1989.
- Schmidt, L.: Uønsket graviditet. *Klinisk socialmedicin – en introduktion*, Jens Modvig, Henrik Sælan (red.), s. 79-82, København, Århus, Odense 1989.
- , Damsgaard, M.T., Nielsen, J.M.: Evaluering af Landspatientregisteret. En undersøgelse af validiteten vedrørende udvalgte abortdiagnoser. *Ugeskrift for Læger* 51, s. 3478-82, København 1989.
- Schultz-Larsen, K.: Ældres helbred og funktionsevne. *Klinisk socialmedicin – en introduktion*, Jens Modvig, Henrik Sælan (red.), s. 144-54, København, Århus, Odense 1989.
- : Aldring kan fremskyndes eller udsættes. Nye tider – nye ældre. *Helbred, Marianne Schroll. EGV-Fondens Fremtidsstudie*, s. 32-37, København 1989.
- : Bliver ældre yngre? Nye tider – nye ældre. *Helbred, Marianne Schroll. EGV-Fondens Fremtidsstudie*, s. 23-31, København 1989.
- Tornstam, L.: Formal and informal support for the elderly. An analysis of present patterns and future options in Sweden. *Impact of Science on Society* 153, s. 57-63, London 1989.
- : Övergripping mot äldre i hemmet. *Socialmedicinsk Tidskrift* 5-6, s. 216-22, Stockholm 1989.
- Tornstam, L.: Abuse of the elderly in Denmark and Sweden: Results from a population study. *Journal of Elder Abuse and Neglect* 1 (1), s. 10, Binghamton 1989.
- : Gerontologi og geriatri – en introduktion. *Klinisk socialmedicin – en introduktion*, Jens Modvig, Henrik Sælan (red.), s. 133-37, København, Århus, Odense 1989.

Retsmedicin

Retsmedicinsk Centralinstitut

Historie:

Københavns Universitets retsmedicinske institut blev oprettet i 1910 i egen bygning, Frederik den Femtesvej 9. I 1953 oprettedes på instituttet tre afdelinger, nemlig en retspatologisk afdeling, en retsserologisk afdeling og en retskemisk afdeling og i 1958 yderligere en retsantropologisk afdeling.

Siden 1976 har det retsmedicinske institut været placeret i Teilum-Bygningen, Frederik den Femtesvej 11.

Ifølge Undervisningsministeriets bekendtgørelse nr. 64 af 24. februar 1982 etableredes ved Københavns Universitet følgende retsmedicinske institutter:

Institut for Retspatologi, Institut for Retsgenetik og Institut for Retskemi.

Institutterne har til opgave inden for deres fagområde at give undervisning, drive forskning og udføre de særlige opgaver for retsvæsenet m.v., som er pålagt dem.

De tre institutter danner tilsammen Retsmedicinsk Centralinstitut ved Københavns Universitet.

Stab:

TAP: Antal årsværk: 4.

Karin Vendelbo, Margot Birthe Grandjean, Lene Frøstrup Jensen, Steen Lærke Nielsen.

En stilling til varetagelse af opgaver ved Centralinstitutets centrale edb-anlæg (Supermax fra Dansk Data Elektronik) er blevet besat af teknikumingeniør Steen Lærke Nielsen. Opbygning af de administrative opgaver, herunder tekstbehandling (Word Perfect) er påbegyndt og vil fortsætte i 1990.

1. Retspatologisk Institut

Retslige-sociale funktioner:

Også i kalenderåret 1989 har instituttet haft rimeligt gode erfaringer med den pr. 1. januar 1986 nyindførte økonomiske struktur. Budgettet har vist sig særdeles realistisk.

Priserne for instituttets forskellige ydelser er justeret og udgør nu følgende:

Obduktion kr. 6.081
Mikroskopi kr. 3.843

Personundersøgelse kr. 3.920
Findestedsundersøgelse kr. 3.920
Ligsyn kr. 1.494
Ligsyn v/embedsl. kr. 790

Instituttets aktiviteter har i 1989 omfattet følgende:

Obduktioner 899
Mikroskopier 441
Personundersøgelser 189
Findestedsundersøgelser 9
Ligsyn 1.253
Ligsyn v/embedsl. 761

Forskningsvirksomhed:

De i årsberetningen for 1988 nævnte videnskabelige aktiviteter fortsætter. Yderligere fremgår af de enkelte medarbejders redegørelser.

1. Preben Geertinger har etableret 1 TABLET-Atlas beregnet for hurtig identifikation af de tabletter, som erfaringsmæssigt fører til farlige og dødelige forgiftninger.

2.1 Fortsatte undersøgelser over påvisning af asbestfibre i lunger (Stig Asnæs, Jens Karkov).

2.2 Rohypnol's rolle i dødelige medicinforgiftninger (Stig Asnæs, Peter Theilade, Anne Stentoft).

2.3 Ændringer i suicidal mønstret Københavns Kommune fra 1966-1984 (Stig Asnæs).

2.4 Et afsnit af Politiets Lærebog i Politimedicin (Jens Karkov, Stig Asnæs).

3.1 Pludselig, uventet spædbarnsdød i Danmark i 1987 og 1988. En fuldstændig epidemiologisk analyse af omstændighederne før og ved barnets død på basis af fødselsregisteroplysninger og en spørgeskemaundersøgelse (Karin Helweg-Larsen).

3.2 Fortsatte undersøgelser af senfølger til voldtægt og effekten af en tidlig kriseintervention i form af psykologisk behandling; i et samarbejde med psykologer på Rigshospitalets psykiatriske afdeling (Karin Helweg-Larsen).

3.3 I samarbejde med Det danske Center for Menneskerettigheder er iværksat retræningsprojekter i U-lande i Afrika, hvori indgår undersøgelse af det retslægelige system og postgraduat undervisning i retsmedicin, menneskerettighedsprincipper og lægeetiske regler for læger, jurister, politipersonale og fængselspersonale (Karin Helweg-Larsen).

4.1 Det thymusafhængige immunforsvars betydning for patogenesen ved infektiøse tilstande. Eksperimen-

telle studier på athymiske nøgne rotter. I samarbejde med Statens Seruminstiutts Afdeling for klinisk Mikrobiologi, Rigshospitalet (Hans Petter Hougen).

4.2 Bilateralt studium over værdien af komplemen-tær undersøgelse med henblik på postmortel diagno-tisering af myocardiinfarkt. I samarbejde med Rets-medicinsk Institut, universitetet i Granada (Hans Petter Hougen).

4.3 Eksperimentel immuntoxikologi: Anvendelse af immundefekte rotter i immuntoxikologiske studier. Samarbejde med Farmakologisk Laboratorium, Danmarks farmaceutiske Højskole og Bartholin In-stituttet, Kommunehospitalet (Hans Petter Hougen).

5.1 Forekomsten af HIV-antistoffer (AIDS) hos ob-ducerede narkomaner (Birgitte Kringsholm).

5.2 Oversigtsarbejde vedrørende epidemiologi og or-ganforandringer hos døde narkomaner (Birgitte Kringsholm).

6.1 Incidens- og trendanalyse af cancerforekomsten blandt inuit i Canada, Alaska og Grønland igennem en 20-års periode 1969-1988 (Nils Højgaard Bryde Nielsen, Hans Storm, Leslie Gaudette, Anne Lanier).

6.2 Incidens- og trendanalyse af cancerforekomsten i Grønland i perioden 1950-1987 (Nils Højgaard Bry-de Nielsen, Anne Prener, Hans Storm).

6.3 Cervical cytology in Greenland 1986-1989 and occurrence of precancerous lesions and invasive car-cinoma (Nils Højgaard Bryde Nielsen, Henning Jen-sen, Peder Kern).

7.1 En oversigt over 8 års benzodiazepinforgiftninger er under udarbejdelse og suppleres med en prospek-tiv benzodiazepin-screeningsundersøgelse i samar-bejde med Stig Asnæs og Retskemisk Institut (Peter Theilade).

7.2 Sammen med Jørgen Thomsen og Retskemisk Institut undersøges muligheden for ketoacidosens indflydelse på dødsfald hos alkoholister (Peter Theilade).

7.3 Desuden undersøges betydningen af neurolepti-kabehandling hos schizofrene (Peter Theilade).

7.4 I samarbejde med Stig Asnæs foretages en vurde-ring af ændringerne i dødsårsager til selvmord i 2 ad-skilte tidsperioder (Peter Theilade).

7.5 Sammen med andre deltagere i Kursus i Sam-

fundsmedicin udføres en række undersøgelser af sundhedsadfærden i Københavnsområdet som følge af viden om luftforurening (Peter Theilade).

Undervisning:

Instituttet varetager den overvejende del af de læge-videnskabelige studerendes undervisning i retsmedicin samt alle eksaminationerne (mundtlige).

Andre aktiviteter:

Af anden virksomhed kan nævnes en række opgaver inden for det undervisningsmæssige område, f.eks. undervisningen af politi, Falck-folk, sygeplejersker, brandfolk, militærlæger m.v. Som noget nyt er tilkom-met kursus på højt plan for seniøre politifolk, politi-fuldmægtige m.v. Instituttet deltager i undervisnin-gen ved Speciallægekursus i Samfundsmedicin. I hele 1989 har instituttet deltaget i forberedelserne til 1st World Congress »Safety in Medical Practice« (28.-31. maj 1990), ligesom instituttet har deltaget i dannelsen af International Society for the Prevention of Iatrogenic Complications (ISPIC) med hjemsted i Køben-havn og i samarbejde med WHO.

Instituttet har – som vanligt – ydet bistand såvel med ekspertise som med lokaler, når TV, Radio, film-producenter m.v. har haft behov derfor. Stig Asnæs er medlem af Det lægevidenskabelige Fakultetsråd, samt medlem af Fakultetsrådets Legatudvalg. Konstitueret som vicesatsobducent med deraf følgende admini-strative opgaver. Medlem af Centralinstituttets Bud-getudvalg.

Stig Asnæs har deltaget i Årsmøde i A.A.F.P. i Los Angeles, okt. 1989.

Karin Helweg-Larsen er medlem af Københavns Universitets lægevidenskabelige Fakultetsråd. Medlem af Fakultetsrådets Legatudvalg. Formand for Un-dervisningsudvalget ved Det retsmedicinske Central-institut. Bestyrelsesformand for Beatrice Haskells Fond til Fremme af børnepsykiatrisk Forskning. Mem-lem af Københavns Universitets Konsistoriums Lige-stillingsudvalg. KH-L er endvidere medlem af Den alm. danske Lægeforenings Ethiske Udvalg. Medlem af Den centrale Lægegruppe i Amnesty International. Redaktør af NYS (Nyhedsblad for Samfundsmedicin. Medlem af bestyrelsen i Dansk Selskab for Social- og Administrativ Medicin. Arrangør af den 3. Danske Samfundsmedicinske Konference. Faglig rådgiver for DANIDA vedr. et retsprojekt i Uganda. KH-L er til-knyttet Det danske Center for Menneskerettigheder som rådgiver vedr. retsmedicin i et integreret retræ-ningsprojekt i U-lande.

Jørgen L. Thomsen er medlem af Fagstudienævn II. JTL er leder af CCFs, som er en international rets-medicinsk organisation, hvis medlemmer rejser ud for at foretage retsmedicinske undersøgelser i sager vedr. påståede menneskerettighedskrænkelser. JTL var fo-redragsholder ved 3rd Cross Channel Conference on

Forensic Medicine, April 1989, Antwerpen. JLT inviteret underviser ved et 4-dages seminar i Costa Rica, nov. 1989 omhandlende retsmedicinsk videnskab og menneskerettigheder, arrangeret af The American Association for the Advancement of Science. JLT foretog i august 1989 exhumering og obduktion i Phillippinerne. Dec. 89 supervision på begæring af Physicians for Human Rights, Boston, af en obduktion af en palæstinenser, død i israelsk fængsel.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 8.

Instituttleder, konst. statsobducent: Dr.med. Preben Geertinger.

Lektorer: Dr.med. Stig Asnæs (konst. vicestatsobducent), Karin Helweg-Larsen, M.D., Birgitte Kringsholm, M.D., Dr.med. Nils Højgaard Bryde Nielsen, Jørgen Lange Thomsen, M.D., Peter Theilade, M.D. (1 vacant).

Adjunkt under forskningsrekrutteringsplanen: Lic. scient. Hans Petter Hougen.

TAP: Antal årsværk: 9.

Sekretærer: Liselotte Bahn, Beate Christensen, Birthe Christiansen, Else Giannini, Lise Madsen, Rut Svaneberg, Vivi Scherning, Kirsten Svelle, Lone Harriet Thomsen.

Laboranter: Bodil Bojsen, Tove Grønback, Sys Jørgensen, Aase Lindballe (ledende laborant).

Publikationer:

Albrektsen, S.B., Thomsen, J.L.: Dødelige skudlæsioner i Østdanmark. Ugeskrift for Læger 151, s. 1803-05, København 1989.

-, Thomsen, J.L.: Detection of injuries in traumatic deaths. The significance of medico-legal autopsy. Forensic Science International 42, s. 135-43, Irland 1989.

-, Thomsen, J.L., Aalund, O., Breiting, V.B., Danielsen, L., Helweg-Larsen, K., Jacobsen, J., Kjaerulff, H., Staugaard, H.: Injuries due to deliberate violence in areas of Denmark. IV. Alcohol intoxication in victims of violence. Forensic Science International 41, s. 181-191, Irland 1989.

Breiting, V.B., Helweg-Larsen, K., Staugaard, H., Aalund, O., Albrektsen, S.B., Danielsen, L., Jacobsen, J., Kjaerulff, H., Thomsen, J.L.: Injuries due to deliberate violence in areas of Denmark. V. Violence against women and children. Forensic Science International 41, s. 285-94, Irland 1989.

-, Aalund, O., Albrektsen, S.B., Danielsen, L., Helweg-Larsen, K., Jacobsen, J., Kjaerulff, H., Staugaard, H., Thomsen, J.L.: Injuries due to deliberate violence in areas of Denmark. I. The extent of violence. Forensic Science International 40, s. 183-99, Irland 1989.

Hansen, H.P.H., Nielsen, N.H.: Circumpolar Cancer

- Etiology and Prevention. Arctic Medical Research Vol. 47, Suppl. 1, s. 615-18, Umeå, Sverige 1988.

Hougen, H.P., Klausen, B., Jensen, E.T.: Are CD4⁺ cells responsible for protection against salmonellosis? Thymus 13, s. 213-15, Haag, Holland 1989.

-, The untreated and immunologically reconstituted nude rat: Immunobiology and application (licentiaafhandling). Københavns Universitet 1988, 34 s.

Kjaerulff, H., Jacobsen, J., Aalund, O., Albrektsen, S.B., Breiting, V.B., Danielsen, L., Helweg-Larsen, K., Staugaard, H., Thomsen, J.L.: Injuries due to deliberate violence in areas of Denmark. III. Lesions. Forensic Science International 41, s. 169-80, Irland 1989.

Klausen, B., Hougen, H.P., Fiehn, N.: Periodontal Reactions in Athymic and Euthymic Rats after Inoculation with Streptococcus mutans and Oral Spirochetes. Immune-Deficient Animals in Experimental Medicine, Bing-quan Wu, Jie Zheng (eds), s. 78-84, Basel, Schweiz 1989.

-, Hougen, H.P., Fiehn, N.: Increased periodontal bone loss in temporarily B lymphocyte-deficient rats. J. Periodont. Res. 24, s. 384-90, København 1989.

Kringsholm, B., Christoffersen, P.: Morphological findings in fatal drug addiction. An investigation of injection marks, endocrine organs and kidneys. Forensic Science International 40, s. 15-24, Irland 1989.

-, Theilade, P., Geertinger, P.: The occurrence of HIV antibodies in drug addicts autopsied at the University Institute of Forensic Medicine in Copenhagen in 1987. Forensic Science International 41, s. 281-84, Irland 1989.

Lang, C., Winther-Nielsen, H., Hougen, H.P.: Intra-peritoneal granulomatous foreign body reaction after accidental perforation of the abdominal wall. Acta Chir. Scand. 154, s. 683-84, København 1988.

Nielsen, M., Brandt, B., Breiting, V.B., Christensen, L.H., Thomsen, J.L.: Silikonebrystproteser. Ugeskrift for Læger 151, s. 3470-73, København 1989.

Nielsen, N.H., Prener, A., Hansen, H.P.H.: Current Trends in Cancer Incidence in Greenland. Arctic Medical Research Vol. 47, Suppl. 1, s. 640-41, Umeå, Sverige 1988.

Pedersen, A., Klausen, B., Hougen, H.P.: T-lymphocyte subsets in recurrent aphthous ulceration. J. Oral Pathol. 18, s. 59-60, København 1989.

Prener, A., Nielsen, N.H., Hansen, H.P.H.: Cancer Pattern among Greenlandic Inuit Migrants in Denmark, 1968-82. Arctic Medical Research Vol. 47, Suppl. 1, s. 642-44, Umeå, Sverige 1988.

Schuurman, H., Hougen, H.P.: 6th International Workshop on Immune-Deficient Animals in Biomedical Research, People's Republic of China, July 1988. Thymus Update, Marion D. Kendall, Mary

- A. Ritter, s. 185-90, Chur, London, Paris, New York, Melbourne 1989.
- Theilade, P.: Death due to dextropropoxyphene: Copenhagen experiences. *Forensic Science International* 40, s. 143-51, Irland 1989.
- Thomsen, J.L., Gruschow, J., Stover, E.: Medicolegal investigation of political killings in El Salvador. *The Lancet* 8651, s. 1377-79, London 1989.
- , Albrektsen, S.B., Aalund, O., Breiting, V.B., Danielsen, L., Helweg-Larsen, K., Jacobsen, J., Kjaerulf, H., Staugaard, H.: Injuries due to deliberate violence in areas of Denmark. II. Victims of homicide in the Copenhagen area. *Forensic Science International* 40, s. 291-97, Irland 1989.

Preben Geertinger

2. Retsgenetisk Institut

Retslig-social funktioner:

Instituttet er centrallaboratorium for Danmark, Færøerne og Grønland for retslige blodtypebestemmelser og andre arvebiologiske undersøgelser i faderskabssager og familiesammenføringssager samt for undersøgelse og typebestemmelse af biologiske spor i kriminalsager. Undersøgelserne kan kun rekvireres af retsvæsenet.

Aktiviteterne i 1989 har omfattet:

Faderskabssager:

Antal sager	1.073
Personer	3.645
Standard undersøgelser	6.263
Udvidede undersøgelser	254
Antropologiske undersøgelser	167
Sporundersøgelser:	
Antal effekter	1.498
Antal undersøgelser	8.658
Standardtypebestemmelser	544

Udviklingsarbejde:

Instituttet har fortsat arbejdet i forbindelse med udviklingen af DNA-metoder til anvendelse ved retsgenetiske undersøgelser. Den anvendte DNA-metode kaldes primært DNA-Profilering.

Metoden bygger på Restriktions Fragment Længde Polymorfi (RFLP) teknik med individuelle hybridiseringer med 4-5 forskellige prober, som hver påviser eet genetisk system, idet hver probe hybridiserer til een bestemt Variable Number Tandem Repeat (VNTR) region. Metoden benævnes også VNTR Single Locus teknik. VNTR Single Locus teknik er en videreudvikling af VNTR Multi Locus teknik, som også populært

er kaldt »fingerprinting«. VNTR Single Locus metoden er mere følsom samt genetisk og teknisk bedre kontrolleret end Multi Locus metoden. Institutets metode til DNA-Profilering indebærer for tiden undersøgelse af 4-5 genetiske systemer, som hver har en høj diskriminationsevne.

Instituttet har deltaget i europæiske samarbejder arrangerede af The European DNA Profiling Group og The International Society for Forensic Haemogenetics vedrørende standardisering af metoderne til DNA-Profilering.

Instituttet har i 1989 indsamlet et mindre referencemateriale fra raske, ubeslægtede personer. DNA-Profilering er som led i udviklingsarbejdet blevet anvendt i en række kriminal-, faderskabs- og familiesammenføringssager. I enkelt af disse sager er DNA-undersøgelsesresultaterne indgået i erklæringer i forbindelse med instituttets retslige-socialt arbejde.

Forskningsvirksomhed:

1.1 Der er udført et metodekritisk studium af de epidemiologiske undersøgelser af unges alkohol- og narkotikavaner i perioden 1980-88 i Danmark (Poul Brix).

2.1 Tre almindeligt forekommende varianter (ACPI**A*, ACPI**B*, ACPI**C*) af genet for enzymet sur phosphatase i røde blodlegemer hos mennesket (allele gener) styrer dannelsen af hvert sit par af isoenzymer Af og As, Bf og Bs, Cf og Cs. Disse 6 isoenzymer er karakteriseret m.h.t. katalytiske og molekylære egenskaber, og det er vist, at de tre f isoenzymer har ens egenskaber, og at de tre s isozymer ligeledes har ens egenskaber, medens f isoenzymerne er forskellige fra s isoenzymerne m.h.t. alle undersøgte karakteristika. Resultaterne giver anledning til nye overvejelser vedr. betydningen af de arvelige varianter af sur phosphatase (J. Dissing og O. Svensmark). Aminosyresekvenserne er bestemt for de 2 isoenzymer, der produceres af ACPI**B* genet (Bf og Bs), og resultaterne viser, at Bf og Bs er identiske m.h.t. ¾ af deres struktur, men at begge har en indre sektion bestående af 34 aminosyrer, som er speciel for det pågældende isoenzym. Dette bekræfter en hypotese om, at phosphatasegenerne undergår en redigering på RNA niveau – såkaldt alternativt splejsning – hvorved en del af genet udelades når der produceres f isozym og en anden del når der produceres s isozym (J. Dissing, A. Johnsen (Rigshospitalet) og G. F. Sensabaugh (Berkeley)). Sekvensanalyser af Af, As, Cf og Cs isoenzymerne er påbegyndt (J. Dissing, A. Johnsen).

3.1 Udviklingsarbejdet vedrørende anvendelse af DNA profilanalyse i forbindelse med undersøgelse af biologiske spor i kriminalsager er fortsat. Der har hovedsageligt været arbejdet med de såkaldte single locus prober, særligt YNH24, MS1 og MS43. Der er ud-

arbejdet metoder og laboratorieprotokoller til analyse af forskellige slags blodprøver samt til analyse af spor af blod, sæd, spyt og væv. Disse har været anvendt til analyser på blodprøver og spor fra aktuelle kriminalsager (Birthe Eriksen).

4.1 En sammenfattende beskrivelse af instituttets praksis i faderskabssager og en heraf afledt ajourføring af den gældende Nordiske Vejledning vedrørende den retslige vurdering af blodtyperesultater i faderskabssager har måttet tilbageholdes og modificeres under hensyn til de øgede vejledningmuligheder ved fremtidig anvendelse af DNA-profilering (Hans Gürtler).

4.2 I samarbejde med Odense Universitets Institut for klinisk Genetik samt Patologisk Institut og gynækologisk/obstetrisk afdeling B ved Odense amtssygehus er fuldført en undersøgelse af fosterhindeforhold i relation til resultatet af serologisk zygotidiagnostik af enskønnede tvillingpar (Hans Gürtler).

4.3 I samarbejde med børneafdeling H, Odense amtssygehus, samt børneafdelingen, Sønderborg sygehus og firma Pharmacia, Danmark, undersøges niveauet af serum IgE i navlesnorsblod hos monozygote og dizygote tvillinger (Hans Gürtler).

5.1 Lektor, dr.scient. Hanna E. Hansen har d. 11.04.89 forsvaret afhandlingen »Forensic Aspects of HLA-Serology« for den naturvidenskabelige doktorgrad. Afhandlingen er en monografi omhandlende anvendelsen af vævstypesystemet i faderskabssager, ved prænatal paternitetsdiagnostik og ved identifikation af stærkt beskadigede lig.

5.2 Arbejdet med indføring af DNA-profilering er fortsat, og fra januar 1989 er påbegyndt indsamling af familiemateriale med henblik på at belyse problemerne i forbindelse med DNA-systemernes anvendelse i faderskabsdiagnostik. Der anvendes restriktionsenzym HinFI og single locus proberne YNH24, MS31, MS43, g3 og MS8. Det hidtil indsamlede materiale omfatter 649 enkeltpersoner fordelt på 58 filtre. Analyse af de opnåede data sker i samarbejde med N. Morling (Hanna E. Hansen).

5.3 I samarbejde med overlæge F. Gundolf, Blodbanken, Centralsygehuset, Esbjerg, er foretaget undersøgelse for vævstypantistoffer i 2012 gravidsæra (Hanna E. Hansen).

6.1 Niels Morling har været videnskabelig vejleder for læge, dr.med. Niels Ødum under udarbejdelse af disputats-projektet »Ødum N. Cellular Typing for HLA-DP; Bulk-expansion of Primed Lymphocyte Typing (PLT) Cells – Technical and Immunogenetic Aspects« og for licentiatstuderende, cand.med. Lars

Fugger i forbindelse med licentiatprojektet: »Analyse af HLA-regionens gener med oligonukleotidprøver«.

6.2 I samarbejde med primært dr.med. Niels Ødum, Vævstypelaboratoriet er foretaget undersøgelser af celleinteraktion mellem alloaktiverede T-lymfocytceller og andre celler i blandet lymfocytkultur in vitro, og betydningen af HLA-DP antigen forlidelighed ved knoglemarvstransplantation er blevet undersøgt (Niels Morling).

6.3 I samarbejde med primært cand.med. Lars Fugger, Vævstypelaboratoriet, er med Restriktions Fragment Længde Polymorfi (RFLP) teknik blevet undersøgt polymorfien af interleukin 6 genen – IL6 og TNF α -genet. Sammenhængen mellem TNF α -genets polymorfi og produktionen af TNF blev undersøgt. Associationerne mellem genetiske varianter af IL6 og TNF α og forskellige autoimmune sygdomme blev undersøgt (Niels Morling).

6.4 I samarbejde primært med cand.scient. Jens-Jørgen Hylding Nielsen, Vævstypelaboratoriet, er blevet undersøgt Restriktions Fragment Længde Polymorfien af HLA-DPA og -DPB generne (Niels Morling).

7.1 Med udgangspunkt i den arveligtbetingede øjenssygdom Lebers hereditære opticusatrofi (LHO) er der indledt undersøgelser over variation i mitokondrie-DNA (mtDNA). LHO skyldes mutation i mtDNA, som oftest en GC AT substitution af basepar nr. 11778, den såkaldte Wallace-mutation. Foruden at ændre aminosyresekvensen af den mitokondrielle NADH dehydrogenases underenhed nr. 4, berører mutationen den genkendelses-sekvens for restriktionsenzymet SfaNI, der normalt forekommer i dette område. I samarbejde med overlæge Thomas Rosenberg, Statens Øjenklinik, er indledt en undersøgelse af danske slægter med LHO m.h.p. kortlægning af Wallace-mutationens forekomst v.h.a. restriktionsanalyse af isoleret mtDNA. Undersøgelsen skal tillige belyse spørgsmålet om heteroplasm, dvs. samtidig forekomst af normalt og muteret mtDNA. Restriktionsanalysen foretages på et 340 basepar stort mtDNA-fragment, som er opformeret in vitro ved PCR-teknik (Polymerase Chain Reaction). Disse undersøgelser skal samtidig danne udgangspunkt for analyser af normalgenetisk variation af mtDNA m.h.p. anvendelse i det rets genetiske arbejde (Søren Nørby).

8.1 Der er foretaget DNA profilanalyse på ca. 200 blodprøver fra ubeslægtede personer med henblik på at opnå et danske populationsmateriale med proberne YNH24, MS1, MS31, MS8 og G3 (BE, HH). Der er foretaget statistisk og beregningsmæssige undersøgelser med henblik på bestemmelse af længden af DNA-fragmenter i forbindelse med DNA profilanalysen

(Birthe Eriksen, Ole Svensmark). Der er udarbejdet statistisk/administrative programsystemer til anvendelse i forbindelse med DNA profilanalyse (Ole Svensmark).

9.1 Med henblik på anvendelse af DNA-profilanalyse på grønlandske faderskabssager er der påbegyndt indsamling af et populationsmateriale. Formålet med undersøgelsen er, dels af fastlægge hvorvidt rutinemæssigt fremsendte blodprøver er anvendelige til formålet, dels at fremskaffe et grønlandsk frekvensmateriale så vidt angår de DNA-systemer der tænkes anvendt. Indledningsvis undersøges frekvensfordelinger og mutationsfrekvenser af de fem DNA-systemer (restriktionsenzymet *HinfI* og singlelocusproberne MS31, MS43, MS8, YNH24 og g3), der anvendes i danske faderskabssager (Mariann Thymann).

Orlov m.v.:

Lektor Poul Brix har haft orlov til klinisk arbejde i månederne juni, juli og august samt til deltagelse i Sundhedsstyrelsens speciallægekursus i samfundsmedicin i 10 uger.

Anden virksomhed:

Der er ved instituttet i dagene 31/10-3/11-89 afholdt kursus for Rigspolitiets tekniske afdeling med henblik på undersøgelse af biologiske spor.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 9.

Institutleder: Niels Morling.

Lektorer: Poul Brix, Jørgen Dissing, Birthe Eriksen, Hans Gürtler, Hanna E. Hansen, Søren Nørby, Ole Svensmark, Mariann Thymann.

TAP: Antal årsværk: 26.

Sekretærer: Birgit Baagdan, Gylna Christensen, Bente Fischer, Annette Jacobsen, Lilli Schmidt.

Laboranter: Susanne Billesbølle, Heidi Broksø, Tove Danaa, Anne Haahr, Karen Haagendal, Lene Saks-vold Jensen, Daisy Jørgensen, Doris Jørgensen, Kristian Kaa, Erna Larsen, Jane Hellung Lauridsen, Helle Marcher, Grethe Masumba, Annie Søndervang Olsen, Aase Palvig, Pia Porsborg, Lis Ravat, Winnie Ruben, Lis Bundgaard Skibsbye, Susanne Solstad, Ruth Støttrup, Ulla Kirsten Sørensen, Karen Tarbensen, Birgit Tønnesen, Birthe Slot Vilmann, Margrethe Melchior Vinther.

Publikationer:

Brix, P.: Alkohol- og narkotikabrug blandt unge (12-21 år) i Danmark 1980-1988, belyst ud fra den epidemiologiske litteratur. København 1989, 55 s.

– Vi savner mere præcis viden om ungdommens brug af rusmidler. A. & N. Debat 38, s. 22-23, København 1989.

Fugger, L., Bendtzen, K., Morling, N., Ryder, L., Svejgaard, A.: Possible correlation of TNF α -production with TNF α -RFLP. Eur. J. Haematol. 43, s. 255-56, København 1989.

–, Morling, N., Ryder, L.P., Georgsen, J., Jakobsen, B.K., Svejgaard, A., Andersen, V., Oxholm, P., Pedersen, F.K.: NcoI restriction fragment length polymorphism (RFLP) of the tumour necrosis factor (TNF α) region in four autoimmune diseases. Tissue Antigens 34, s. 17-22, København 1989.

–, Morling, N., Bendtzen, K., Ryder, L.P., Ødum, N., Georgsen, J., Svejgaard, A.: MspI polymorphism in the human interleukin 6 (IL-6) gene. Nucleic Acids Research 17, s. 4419, London 1989.

–, Morling, N., Ryder, L.P., Platz, P., Georgsen, J., Jakobsen, B.K., Svejgaard, A., Dalhoff, K.: NcoI Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) of the Tumour Necrosis Factor (TNF α) Region in Primary Biliary cirrhosis and in Healthy Danes. Scand. J. Immunol. 30, s. 185-89, Oxford, England 1989.

–, Morling, N., Bendtzen, K., Ryder, L.P., Svejgaard, A.: BglIII polymorphism in the human interleukin 6 (IL-6) gene. Nucleic Acids Research 17/18, s. 7548, London 1989.

–, Morling, N., Ryder, L.P., Ødum, N., Georgsen, J., Svejgaard, A.: Typing for HLA-DPB1+03 and HLA-DPB1+06 using allele-specific DNA in vitro amplification and allele-specific oligonucleotide probes. Detection of 'new' DPB1+06 variants. Immunogenetics 30, s. 208-13, New York 1989.

Hansen, H.E.: Forensic Aspects of HLA-Serology. København 1989, 230 s.

Hyldig-Nielsen, J.J., Morling, N., Ødum, N., Ryder, L.P., Platz, P., Jakobsen, B., Svejgaard, A.: DNA polymorphism of HLA-DP: Further studies of the restriction fragment length polymorphism of DPA and DPB. Immunobiology of HLA, B. Dupont (ed.), s. 308-11, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo 1989.

Morling, N., Svejgaard, A.: HLA-vævstyper ved reumatologiske sygdomme. Klinisk Reumatologi (part 1), 2. udg, P. Helby Petersen, J. Friis, P. Halberg, J. Sylvest (red.), s. 55-61, København 1989.

Nørby, S.: Kend dine gener – kend dig selv. Kortlægning af menneskets gener, Teknologinævnet, s. 41-46, København 1989.

Sunde, L., Hansen, H.E., et al.: Genetically different cell subpopulations in hydatidiform moles. Cancer Genet. Cytogenet. 37, s. 179-92, New York 1989.

Thymann, M., Weidinger, S.: Subtyping of orosomucoid 1 (ORM1) by isoelectric focusing in agarose and polyacrylamide gels. Electrophoresis 9, s. 380-83, Weinheim, BRD 1988.

Ødum, N., Hofmann, B., Morling, N., Jakobsen, B.K., Svejgaard, A.: HLA-class II positive activated T-cell lines lack stimulatory capability in mixed

leukocyte reaction (MLR). Immunobiology of HLA, B. Dupont (ed.), s. 382, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo 1989.

-, Petersen, K.M., Jakobsen, B.K., Jacobsen, N., Morling, N., Lamm, L., Svejgaard, A.: HLA-DP and acute graft versus host disease. Immunobiology of HLA, B. Dupont (ed.), s. 517-19, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo 1989.

-, Dickmeiss, E., Hofmann, B., Jakobsen, B.K., Morling, N., Platz, P., Ryder, L.P., Svejgaard, A.: Alloactivated HLA Class II positive T-cell lines induce IL-2 reactivity but lack accessory cell function in the mixed leukocyte culture (MLC). Human Immunology 25, s. 135-48, New York 1989.

Niels Morling

3. 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 1989 er opgjort til:

Alkoholbestemmelser	26.363
Retskemiske undersøgelser	6.358
Narkotika-effektundersøgelser	749

Instituttet skal fortolke sine analyseresultater samt afgive sagkyndig vurdering til retsvæsenet i retstoksikologiske spørgsmål.

Forskningsvirksomhed:

Instituttet har den dobbeltopgave 1) at varetage sædvanlige universitære funktioner (undervisning og forskning) 2) inden for sit fagområde at foretage de retslig-sociale undersøgelser.

Retskemisektionen

Retskemisektionen fortsætter med udvikling af isolerings- og analysemetoder til bestemmelse af lægemidler og disses metabolitter i organer ved dødelige forgiftninger. Endvidere søges udviklet metoder af retslig værdi til kvantitativ undersøgelse for lægemidler og narkotika-samt disses metabolitter i små blodmængder udtaget fra trafikanter (Anni Steentoft, Karen Worm, Jens Toft).

Indenfor narkotika-gruppen har der især været lagt vægt på morfinbestemmelser i terapeutiske koncentrationer (Anni Steentoft), samt forekomsten af metadon hos narkomaner (Karen Worm).

Overføre HPLC-metoder (High Pressure Liquid Chromatography) til Mercks automatiserede HPLC-

system for sure og neutrale stoffer samt herunder forbedre genfindingen for disse stoffer (Jens Toft).

Erstatte kvalitativ salicylsyre/barbiturat TLC-metode (tyndtlagskromatografi) med en kvantitativ GC-metode (gaskromatografi) (Jens Toft).

Forbedre cannabis GC/MS-metode på urin og overføre den til blod (Jens Toft).

I almindelighed udvide anvendelsen af immunbaserede analysemetoder, herunder cannabis på blod, og afprøvning af Syvas Emit ETS system for en række misbrugsstoffer, afprøvningen tænkes anvendt til en screening af blodprøver fra trafikanter (Jens Toft).

Betydningen af lægemiddelforbruget for trafikikkerheden i Danmark søges belyst ud fra undersøgelser udført på blod- og organmateriale (Anni Steentoft, Karen Worm).

Opgørelse over dødsfald, der ud fra instituttets toksikologiske vurderinger, foretaget på grundlag af politirapport og de opnåede analyseresultater, må betragtes som værende forgiftningsdødsfald (Anni Steentoft, Karen Worm).

Undersøgelse af administrationsvejens betydning for organkoncentrationer hos døde efter indtagelse af lægemidler i overdosis (Anni Steentoft, Karen Worm).

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).

Alkoholsekionen

Undersøgelser over sammenhængen mellem ændringer i blodets tørstofindhold og ændringen i blodalkoholkoncentrationen efter dødens indtræden (S. Felby, E. Nielsen).

Der er udviklet en metode til undersøgelse af blod for indhold af ledsagestoffer fra forskellige alkoholholdige drikkevarer. Der arbejdes med metoden for at opnå erfaring med den, dels ved at analysere blod og urin indeholdende alkohol fra levende og døde, dels ved at foretage kontrollerede forsøg.

En metode til undersøgelse af ketonstoffer i blod er udviklet (S. Felby). Metoden anvendes nu til undersøgelse af ketonstøfkoncentrationen i blod fra lig, med henblik på at undersøge om dødsårsagen blandt alkoholister skyldes svigt af stofskiftet. Projektet udføres i samarbejde med Retspatologisk Institut.

Narkotikasektionen

I narkotikasektionen er udviklet en automatisk kapillar gaskromatografisk metode til rutinemæssig sammenligning af heroinprøver. Der foretages en kortlægning af samtlige heroinprøver indsendt til instituttet i 1989 og fremover (S. Felby, E. Nielsen).

Der foretages stadig undersøgelse af dansk dyrket

hamp. Erfaringer fra stikprøver fra forskellige marker sammenlignes med en undersøgelse af samtlige planter fra enkelte marker (S. Felby, E. Nielsen).

Metalsektionen

Sektionen for uorganiske stoffer arbejder med udvikling og gennemprøvning af atomabsorptionsspektrometriske metoder til bestemmelse af tungmetaller i hår, fuldblod og andet biologisk materiale efter varieret forbehandling (subtilisin m.v.) samt for litium i blod udtaget fra trafikanter (B. Kæmpe).

Instituttet deltager i kvalitetskontrolanalyser såvel i nordisk som i EF-regi.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 8.

Institutleder: Bent Kæmpe.

Lektorer: Søren Felby, Erik Nielsen, Anni Steentoft, Jens M. Toft, Karen Worm.

TAP: Antal årsværk: 22,75.

Overassistent: I. Frederiksen.

Assistenten: A. Borgstrøm, E. Ekholm.

Laboratorieteknikere: B. Drehn, B. Iversen.

Laboranter: M. D. Bordoy, N. Christiansen, I. Dige, L. S. Eriksen, M. Haxthausen, H. Hvenegaard, B. B. Jensen, J. L. Jensen, O. M. L. Jensen, L. Junggren (Orlov), A. Jørgensen, V. F. Møller, H. W. Nielsen, I. Nielsen, S. Nielsen, M. Nordland, M. S. Petersen (orlov), A. Raschkewitz, J. S. Rasmussen (vikar), V. Roggenkamp, Z. J. Rusin (orlov), A. Sandberg (vikar), I. Schou, B. G. Simonsen, G. Taarnberg (vikar), A. Thiesen, K. Wellejus.

Laborantelever: H. Christiansen, P. G. Meinke, P. Micheelsen.

Laboratiebetjent: B. K. Thirsgaard.

Publikationer:

Helweg-Larsen, K.: Retslægelige undersøgelser ved

politianmeldt voldtægt og voldtægtsforsøg. Ugeskrift for Læger 151 (4), s. 242-46, København 1989.

Kæmpe, B.: Thallium in Urine and Tissues by GFAAS after Subtilisin. TIAFT, Proceedings of the 25th International Meeting June 27.-30., 1988 Groningen, Netherland, Donald R. A. Uges, Rokus A. de Zeeuw (eds), s. 163-70, Groningen, Holland 1989.

Kæmpe, B.: Trafikkemi efter færdselslovens paragraf 54 (Pris på retssikkerheden?). Ugeskrift for Retsvæsen 22.4.89, s. 160-66, København 1989.

–: Vuggedød – ozonforgiftning. Farmaci 6, s. 164-65, Danmark 1989.

Steentoft, A., et al.: Fatal intoxications in the Nordic countries. A forensic toxicological study with special reference to young drug addicts. Zeitschrift für Rechtsmedizin 102, s. 355-65, Berlin, Heidelberg 1989.

–, et al.: Narkomanproblemet vurderet ud fra et rets toksikologisk materiale. CAN PM-serie nr. 5: Dødligheten bland narkotikamissbrukare i de nordiska länderna, Kerstin Tunving et al. (red.), s. 57-61, Sverige 1989.

–, et al.: Dödliga förgiftningar i Norden – narkomaner en utsatt grupp. Nordisk Medicin 104 (8-9), s. 224-27, Stockholm 1989.

–, Kaa, E., Worm, K.: Forgiftningsdødsfald blandt narkomaner i Danmark 1984-1985. Ugeskrift for Læger 151 (41), s. 2650-52, København 1989.

Worm, K., Christensen, H.: One Material only for the Forensic Chemical Investigation? TIAFT, Proceedings of the 25th International Meeting June 27.-30., 1988 Groningen, Netherland, Donald R. A. Uges, Rokus A. de Zeeuw (eds), s. 71-84, Groningen, Holland 1989.

Bent Kæmpe

Eksperimentelle områder

1. Institut for eksperimentel kirurgisk forskning

Historie:

I 1913 blev det foreslået at oprette et laboratorium for eksperimentel kirurgi i forbindelse med professoratet i operativ kirurgi. Tanken blev dog ikke støttet af fakultetet, og den eksperimentelle kirurgiske forskning var således henvist til at foregå på universitetets eksisterende institutter og på de enkelte hospitaler.

I 1957 blev der dog med hjælp fra Danske Forsikringselskabers Fond af 1952 oprettet et Institut for eksperimentel kirurgisk forskning ved Københavns Universitet.

Instituttets formål var foruden at drive selvstændig forskning at bistå og samarbejde med kirurgiske afdelinger i det størkøbenhavnske område med eksperimentelle undersøgelser på dyr. Samarbejdet med de kirurgiske og andre kliniske afdelinger har især gennem de sidste år været stærkt stigende.

På trods heraf har fakultetet besluttet at nedlægge instituttet med udgangen af 1989. Beslutningen er begrundet med de besparelser fakultetet er blevet pålagt.

Forskningsvirksomhed:

Instituttet har videreført og udbygget arbejdet med undersøgelser af polymerer forbindelsers vævskompatibilitet. Det drejer sig dels om bløde polymere materialer til proteser, katetre m.m. og dels om hårde polymerer forbindelser, porcelæner og metallegeringer. Materialerne implanteres på forsøgsdyr (kanin og hund) og evalueres på baggrund af røntgenundersøgelser, lys-, polarisations- og fluorescensmikroskopi, knoglehistomorfofometri, scanningselektronmikroskopi, toksikologiske undersøgelser, lokale blodperfusionsmålinger og autoradiografi.

På grise, der ved kirurgiske indgreb har fået anlagt eksternt shunt mellem ductus thoracicus og vena cava superior, er foretaget studier over bindevævsmetaboliters transport og nedbrydning over lymfe- og organsystemer. De i undersøgelsen medtagne metabolitter er aminoterminal peptid type III procollagen (PII-INP), carboxyterminal peptid I procollagen (PICP) og hyaluronan (HA).

Undersøgelser over den insulinafhængige glucoseomsætning over lever og muskulatur gennemføres med vågne grise som forsøgsdyr. Der afprøves en række insulin analoger under anvendelse af dobbelt glucose tracer teknik.

Regenerationsstudier ved autolog knogletransplantation og bruskklæsioner foretages på gris og kanin og resultaterne vurderes ved isotopsintigrafiske, mikroangiografiske og histologiske undersøgelser.

Fortsatte undersøgelser vedrørende prodrugprincipets anvendelse med dextran som makromolekyle konjungeret til non steroide antireumatiske lægemidler er gennemført. Princippet vurderes ved fastlæggelse af nedbrydningen af konjugatet i mave-tarmkanalen og måling af plasmatidskoncentrationen.

Anvendelse af autologt fremstillet vævslim til parodontosebehandling er afprøvet på grise og resultaterne er bedømt ved histologisk vurdering. Vævslimen, der fremstilles ud fra grisens eget blod, er tilsat vækstoffaktorer fra thrombocytter og hvide blodlegemer udtrukket under samme proces om anvendes til fremstilling af vævslimen. Afprøvning i klinikken er under forberedelse. Autologt fremstillet fibrinlæber har været afprøvet i klinikken på Rigshospitalets plastikkirurgiske afdeling. Limen er blevet anvendt til fastklæbning af transplantater på ulcus cruris, og man fandt en signifikant bedre fastholdelse af transplantaterne sammenholdt med ulimede transplantater.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 3.

Lektorer: H. H. Olesen, E. Sjøntoft, U. S. Weis-Fogh.

TAP: Antal årsværk: 5,5.

P. Friis, T. Grønbæk, T. Lindvald, I. Mundberg, K. Wagner, T. Wandall, 1 laborantelev.

Publikationer:

Harboe, E., Larsen, C., Olesen, H.P.: Macromolecular prodrugs. XIV. Absorption characteristics of naproxen after oral administration of a dextran T-70-naproxen ester prodrug in pigs. *International Journal of Pharmaceutics* 53, s. 157-65, Holland 1989.

Olesen, H.P., Sjøntoft, E., Tronier, B.: Simultaneous Sampling of Portal, Hepatic and Systemic Blood During Intra-gastric Loading and Tracer Infusion in Conscious Pigs. *Laboratory Animal Science* 39 (5), s. 429-32, Cleveland, Ohio, USA 1989.

Ulla S. Weis-Fogh

2. Institut for eksperimentel Immunologi

Forskningsvirksomhed:

Som beskrevet i Københavns Universitets Årbog 1988 er instituttet medlem af 2 af de bioteknologiske centre, som er oprettet under regeringens bioteknologiske program, nemlig Fiskebiologisk Forskningscenter og Bioteknologisk Center for Immunologi.

Instituttets hovedinteresse er fremdeles grundforskning i udviklingen, strukturen og funktionen af de

stærke vævstypemolekyler, også kaldet MHC («Major Histocompatibility Complex») molekylerne. I overensstemmelse hermed studerer vi MHC molekylerne hos fisk, fugle og pattedyr. MHC molekylerne blev oprindeligt opdaget p.g.a. deres evne til at forårsage afstødning af transplantater, men de sidste 20 års forskning har vist, at de tillige regulerer en række basale funktioner i og udenfor immunsystemet.

1. Identifikation af regnbueørredens MHC-gener og proteiner samt dens insulinreceptor

Basesequenser, der er konstaterede i en lang række af pattedyr samt i høns, anses at have rimelig sandsynlighed for også at findes i fiskenes MHC gener. En bestemt MHC klasse II β kæde sekvens har vist sig at være særdeles godt konserveret. Dens tilsvarende oligonukleotid probe er anvendt i Northern blots og reagerer med et 1 Kb bånd i milt og pronephros fra regnbueørred. Proben skal anvendes til screening af et lambda gt 11 cDNA bibliotek fra regnbueørred milt.

Forsøg på biokemisk karakterisering af MHC protein bygger på, at MHC klasse I, II og IV molekylerne hos pattedyr og fugle er stærkt immunogene, har typiske molekylvægte, og en karakteristisk domænestruktur. Efter intrasplenal injektion af perifer blodlegerer fra regnbueørred er produceret et panel af monoclonale antistoffer, der i indirekte immunfluorescens reagerer med delpopulationer af de perifere blodlegerer. Liganderne for de monoclonale antistoffer søges identificeret ved immunpræcipitation/SDS-PAGE/autoradiografi, ved immunblotting og ved affinitetsoprensning/SDS-PAGE af eluatsfraktionerne.

Fiskens insulinreceptor (IR) påvises primært ved kemisk krydsbinding af porcint insulin samt ved fosforylerings assay, der afslører insulin stimuleret kinase aktivitet. I videregående studier søges IR affinitetsoprenset ud fra levercellemembraner (Joakim Glamann, Helle Juul-Madsen, Lars Østergaard Pedersen, Morten Simonsen).

2. Den biologiske signifikans af interaktionen mellem klasse II MHC molekyler og antigener

En ny fysiologisk funktion af MHC (Major Histocompatibility Complex) klasse II molekylerne (MHC-II) under antigen-præsentationen anses at være deres binding af immunogene peptider, som herved beskyttes mod proteolytisk nedbrydning. Vi har vist, at et peptid fra hønseæg lysozym (46-61) ved sin binding til renfremstillet MHC-II fra mus af typen A^b totalt beskyttes mod nedbrydning af det lysosomale enzym, cathepsin B.

Ud fra samme grundtanke har vi udviklet et computerprogram til identifikation af de segmenter i et protein antigen afkendt sekvens, som er relativt resistente mod nedbrydning af proteolytiske enzymer under antigenernes processering. De af programmet identificerede

rede resistente segmenter er i så høj grad sammenfaldende med de empirisk fundne T celle epitoper i en række proteinantigener, at dette kan bruges prospektivt med en præcision, som måler sig godt med andre kendte algoritmer til dette formål (Morten Meldahl, Jan Ruud, Søren Mouritsen, Søren Buus, Ole Werdelin).

3. Immunregulation

Aminopeptidase N er et proteolytisk enzym, der findes på overfladen af tarmepithelceller og på makrofager. Dette enzyms mulige rolle ved den enzymatiske processering af antigener i antigen præsenterende makrofager vil blive undersøgt ved at sætte monoclonale antistoffer, vi selv har produceret, til cellekulturer, hvor der foregår en aktiv antigen præsentering for at se, om antistoffet blokerer antigen præsenteringen (A. S. Hansen, O. Werdelin).

De proteolytiske enzymer, cystinproteaserne cathepsin B og L, spiller en rolle ved den enzymatiske processering af antigener i antigen præsenterende celler. Vi undersøger, hvilke konsekvenser en blokering af cathepsin B og L har for antigen præsenterende cellers evne til at stimulere syngene T lymfocytter. Forventningen er, at blokering af de to enzymer vil gøre de antigen præsenterende celler autostimulatoriske (O. Werdelin, S. Mouritsen).

4. MHC-peptid binding

Det første mål for Søren Buus' laboratorium, at etablere et peptid/MHC bindingsassay, er nået. Bindingsassayet, som det oprindeligt var udviklet af S. Buus i USA, blev tidligt genskabt, men kunne ikke anvendes rutinemæssigt på grund af begrænsede ressourcer på stedet. En ny og væsentligt forbedret udgave af bindingsassayet er udviklet og indkøbt som rutineassay, og har givet os en hidtil uset kapacitet for bestemmelser af peptid-MHC binding. Dette anvendes dels til at karakterisere de optimale omstændigheder for peptid-MHC interaktion, dels til at karakterisere peptid-MHC komplekser. Det er et af laboratoriets mål at bestemme peptidbindingsmotiver for humane MHC molekyler, og et bindingsassay til det humane MHC molekyle, DR1, er allerede etableret. En række andre humane MHC molekyler (herunder især den vigtige DQ familie af MHC molekyler) vil blive produceret ad genteknologisk vej. Et stort antal cDNA kloner kodende for forskellige muse- og menneske-MHC molekyler er ved velvilje fra udenlandske forskere opnået i årets løb (Søren Buus).

5. Etablering af cellelinier med høj ekspresion af human MHC klasse II molekyler

Visse humane MHC klasse II DQ molekyler synes stærkt associeret med udvikling af insulinkrævende diabetes mellitus. Vi vil undersøge, om peptid bindingsmotivet(erne) for disse molekyler er forskellige

fra de motiver der kan findes for de DQ molekyler, som er negativt associeret med udbrud af sukkersyge.

Til bindingsstudierne kræves højt oprenset DQ molekyler i store mængder, og dette søges opnået ad molekylær vej ved hjælp af specifikke antistoffer og højekspressionsvektorer indsat generne for henholdsvis α og β kæderne af de humane MHC klasse II molekyler. To transfektioner er forsøgt; den ene i human cellelinie, den anden i en murin. Resultaterne heraf kendes endnu ikke (Anne Worsaae, Søren Buus).

6. Karakterisering af aberrante MHC klasse II antige- ner hos rotte

(Se også Københavns Universitets Årbog 1988). De primære mål er at karakterisere det tidligere isolerede rotte MHC klasse II β -kæde gen RT1B2, at undersøge årsagerne til dets alternative regulation samt at identificere genspecifikke nukleotidsekvenser til brug som prober i Northern- og Southern blot analyser.

I det forløbne år er DNA sekvensanalysen af RT1B2 genet med dets flankerende regioner blevet fortsat og er nu tilnærmelsesvis afsluttet. Der søges nu etableret højteksprimerende transfektant cellelinier med henblik på immunisering, idet antistoffer specifikke for B β -kæden er nødvendige til brug for undersøgelser af in vivo ekspresion og funktion (N. Kirkby, A. M. Dam Pedersen, J. Schøller).

7. Det humane T celle antigen receptor/CD3 kompleks

Med henblik på at undersøge den intracellulære samling og processering af det humane T celle antigen receptor/CD3 kompleks (TCR/CD3) produceredes varianter af den humane T celle linie Jurkat, som ikke længere udtrykker TCR/CD3 på celleoverfladen. En variant, der tilsyneladende manglede CD3- ζ kæden, blev udvalgt til nærmere undersøgelse. Ved hjælp af metabolisk »pulse chase« mærkning og anvendelse af en række exoglycosidase hæmmere og endoglycosidaser blev det vist, at (I) CD3- ζ kæden er nødvendig for overflade ekspresion af TCR/CD3 komplekset, (II) den pentamere form (TCR $\alpha\beta$ -CD3 $\gamma\zeta\epsilon$) og enkelte TCR kæder forbundet med CD3 (TCR α -CD3 $\gamma\zeta\epsilon$ og TCR β - CD3 $\gamma\zeta\epsilon$) dannes i det endoplasmatiske reticulum i fravær af CD3- ζ , (III) CD3- ζ binder sig ikke til TCR α -CD3 $\gamma\zeta\epsilon$ eller TCR β -CD3 $\gamma\zeta\epsilon$, (III) CD3- ζ binder sig til den pentamere form af TCR/CD3 og er nødvendig for eksporten af TCR/CD3 komplekset fra det endoplasmatiske reticulum til Golgi apparatet (Carsten Geisler).

Diverse aktiviteter:

Morten Simonsen har været formand for styringsgruppen for Fiskebiologisk Forskningscenter. Ole Werdelin, og siden Søren Buus, har siddet i styringsgruppen for Bioteknologisk center for Immunologi. Ole Werdelin fungerede som »Meeting Secretary« for »20th Annual Meeting of the Scandinavian Society for

Immunology and 5th Summer School«, som afholdtes på Panum Institutet 19-22 juni 1989. Morten Simonsen er blevet indvalgt i Academia Europaea.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 14.

Professor: M. Simonsen (institutbestyrer).

Lektorer: B. Rubin, O. Werdelin.

Rekrutteringsadjunker: S. Mouritsen, J. Schøller.

Seniorstipendiat: S. Buus.

Stipendiater: C. Geisler, H. Juul-Madsen.

Licentiatstuderende: Lars Østergaard Pedersen, Bodil Laub Petersen, Anne Worsaae, Joakim Glamann. Gæsteforsker: Wang Jin.

Specialstuderende: Philip K. Ahring, Cecilie Boysen, Anne Mette Dam, Annette Stryhn Hansen, Peter Ifversen, Jan Kuhlmann Andersen, Jeanette Haugel Nielsen, Michael Pedersen, Marlene Ploug, Anne Marie Wegener.

TAP: Antal årsværk: 3,53.

H. Andersen, B. Holm, K. Holm (orlov), B. Nielsen, S. Schreiber.

Afhandlinger:

Schøller, Jørgen: Function of major histocompatibility complex class I antigens examined by transfection of mammalian cells.

Skjødt, Karsten: Evolutionen af MHC. Undersøgelser af hønens B-Kompleks.

Specialer:

Andersen, Jan Kuhlmann: Investigation of the T cell receptor on the human leukemia T cell line Jurkat.

Petersen, Jacob Sten: Generation of site specific antibodies to HLA-DQ β chain alleles associated with insulin dependent diabetes mellitus.

Ploug, Marlene: Eosinofili i forbindelse med asthma i en dyreexperimentel model.

Wegener, Anne-Marie: Molecular biology of the murine T cell receptor.

Publikationer:

Buus, S., Sette, A., Grey, H.: How T cells recognize antigen. Scientific American 263, s. 56-64, New York 1989.

Geisler, C., Kuhlmann, J., Plesner, T., Rubin, B.: Failure to synthesize the human T-cell CD3-zeta chain and its consequence for the T-cell receptor-CD3 complex expression. Scandinavian Journal of Immunology 30, s. 191-97, Oxford, England 1989.

Grey, H., Demotz, S., Buus, S., Sette, A.: Studies on the nature of physiologically processed antigen and on the conformation of peptides required for interaction with MHC. Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. Vol. 54, Cold Spring Harbor, N.Y., USA 1989.

- , Buus, S., Sette, A.: Functional and molecular studies of interactions between peptides and Ia antigens. EOS – Rivista di Immunologia ed Immunofarmacologia IX, s. 12, Madrid 1989.
- , Buus, S., Miles, S.M., Sette, A.: Structural requirements and biologic significance of peptide-MHC interactions. Philos. Trans. R. Soc. Lond. (Biol.) 323, s. 323, London 1989.
- Rubin, B., Malissen, B., Jørgensen, P.N., Zeuthen, J.: Recognition of Insulin on MHC-class II-expression L929 cells by antibody and T cells. Res. Immunol. 140, s. 67-74, Paris 1989.
- , Geisler, C., Kuhlmann, J., Plesner, T.: Fractionation of T cell Subsets on Ig anti Ig columns. Cellular Immunology 119, s. 327-40, New York 1988.
- Schaeffer, E.B., Johnson, D.L., Bekoff, M.C., Smith, J.A., Grey, H., Buus, S.: The relative contribution of "determinant selection" and "hole in the T cell repertoire" to T cell responses. Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 86, s. 4649-4653, Washington D.C. 1989.
- Serup, P., Schøller, J.: Transfected rat islet tumour cells express mouse major histocompatibility complex class I antigens functionally. Applicable as "pseudo-syngeneic" targets in multiple low-dose streptozotocin diabetes. Diabetologia 32, s. 409-15, Berlin, Heidelberg 1989.
- Sette, A., Buus, S., Appella, E., Smith, J.A., Chesnut, R.W., Miles, C., Colon, S.M., Grey, H.: Prediction of MHC-binding regions of protein antigens by sequence pattern analysis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 86, s. 3296-3300, Washington D.C. 1989.
- , Lamont, A., Buus, S., Colon, S.M., Miles, C., Grey, H.: Effect of conformational propensity of peptide antigens in their interaction with MHC class II molecules. Journal of Immunology 143, s. 1268, Baltimore, Maryland, USA 1989.
- , Adorini, L., Colon, S.M., Buus, S., Grey, H.: Capacity of intact proteins to bind to MHC class II molecules. Journal of Immunology 143, s. 1265, Baltimore, Maryland, USA 1989.

Morten Simonsen

3. Institut for eksperimentel Medicin

Forskningsvirksomhed:

Instituttets forskningsprojekter har til formål at bidrage til forståelsen af de mekanismer, som ligger til grund for nyrens andel i sygdommen forhøjet blodtryk (hypertension).

P. Christensen har foretaget udviklingsarbejde i form af produktion og afprøvning af nye antistoffer til radioimmunoassays af prostaglandiner, leukotroener og

angiotensiner. Deltager i projekter, som omfatter prostaglandinernes betydning for: nyrens patofysiologi og for blodtrykket ved hypertension; for regulationen af isosmotiske væsketransport over epithelceller (i samarbejde med P. P. Leyssac og O. Frederiksen); for igangsætning af fødsels-veer hos grise; for duodenal slimhindens bicarbonatproduktion hos mennesker; for det cellulære immunologiske respons hos diabetikere og normale, herunder effekten af polyumættede fedtsyrer (n-3-PUFA) på cytokin, PGE₂ og LTB₄ produktionen.

O. Frederiksen har fortsat undersøgelser af transportmekanismer involveret i den isosmotiske saltvands-absorption i kanin-galdeblære. Der er især fokuseret på bicarbonat ionens rolle som regulator af absorptionen, der synes at foregå uafhængig af klorid/bicarbonat udveksling, men helt afhængig af en luminal membranbunden kulsyreanhydrase samt en cellulær brint ion-pumpe. Desuden undersøges epithelcellernes ultrastruktur efter perfusionsfiksering for at belyse mulige subcellulære transportveje (samarbejde med J. Rostgaard, Anatomisk Institut B).

P. P. Leyssac har sammen med stud.med. F. M. Karlsen gennemført et mikropunktur studie, som har klarlagt de mekanismer, der ligger til grund for det fald i nyrens funktion (GFR), der ses s.flg.a. en primær hæmning af saltvands-transporten i nyrens øvre gangsystem (proximale tubulus). Desuden er en række undersøgelser i samarbejde med hospitalsafdelinger i København og Odense afsluttet, fortsatte og påbegyndte. Det drejer sig om studier med lithium clearance metoden af en række patientgrupper med forstyrrelser i nyrens salt- og vand udskillelse, svigtende nyrefunktion og/eller kredsløbsforstyrrelser (såsom forhøjet blodtryk, nyretransplantation, kronisk nyresvigt, diabetes og hjerteinfarkt).

O. Skøtt har fortsat studier over reninsekretions anionfølsomhed. Sammen med stud.med. B. L. Jensen permeabiliserer isolerede glomeruli for studium af cellulære signalmolekyler betydning for sekretionen. Sammen med prof. A. E. G. Persson og dr. M. Salomonsen, Lund, er udviklet en teknik til mikrodisektion og trykperfusion af enkelte afferente arterioler m.h.p. studium af »baroreceptor«-medieret renin sekretion. Sammen med dr. A. Kurtz, Zürich, er afsluttet forsøg om calciumkanalers betydning for renin sekretion, og sammen med drs. Briggs, Schnermann, Weihprecht og Lorenz, Michigan, er afsluttet en serie forsøg om macula densa medieret renin sekretion fra mikropre-funderede juxtaglomerulære apparater.

Redaktionel virksomhed og lignende:

P. P. Leyssac er medredaktør af tidsskriftet Renal Physiology og medlem af The National Health and Medical Research Council Panel of Independent Assessors, Commonwealth of Australia. P. P. Leyssac og O. Skøtt har deltaget i organisationskomiteen til

»Int. Symposium on Mechanisms of Sodium Homeostasis«, et satelitsymposium til XXXI Int. Congr. Physiol. Sciences.

Kongresdeltagelse:

– »Bicarbonate, Chloride and Proton Transport Systems«, N.Y. Academy of Sciences, New York, USA, jan. 1989 (O. Frederiksen).

– FASEB meeting, Saxtons River, Vermont, USA, juni 1989 (O. Skøtt).

– International Symposium on »Mechanisms of Sodium Homeostasis«, København, juli 1989 (P. P. Leyssac, O. Skøtt, O. Frederiksen).

– XXXI International Congress of Physiological Sciences, Helsinki, Finland, juli 1989 (O. Skøtt, O. Frederiksen, J. K. Kanters, C. P. Hansen).

– International symposium on »Renal Effects of Angiotensin II«, Budapest, Ungarn, juli 1989 (O. Skøtt).

Stab:

VIP: Antal årsværk: 5.

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 1989 under orlov fra KU associate professor ved Dept. Physiology & Biophysics, University of Southern California, Los Angeles, USA.

Scholarstipendiater: F. M. Karlsen, B. L. Jensen.

TAP: Antal årsværk: 2,6 universitetsansatte, 1,3 fondslønnede laboranter og 1 laborant-praktikant.

Laboranter: H. Bendixen, I. Godfrey, A. Salomonsen, B. Sørensen, C. Temdrup.

Assistent: C. Ravn.

Laboratoriebetjent: Skjold H. Pedersen.

Publikationer:

Bohr, H., Jensen, K.S., Petersen, T., Rathjen, B., Moskilde, E., Holstein-Rathlou, N.: Parallel computer simulation of nearest-neighbour interaction in a system of nephrons. *Parallel Computing* Vol. 12, s. 113-20, Holland 1989.

Bouchelouche, P.N., Hainau, B., Frederiksen, O.: Effect of BAY K 8644 on cytosolic free calcium in isolated rabbit gall-bladder epithelial cells. *Cell Calcium* 10 (1), s. 37-46, London 1989.

Christensen, P., Clementsen, P., Høegholm, A., Hansen, L.C., Damkjær, M., Giese, J.: Bartter's Syndrome – Treatment With Potassium, Spironolactone and ACE-Inhibitor. *Journal of Internal Medicine* 225, s. 107-10, Oxford, England 1989.

Dieperink, H.: Cyclosporin A nephrotoxicity (disputats). *Danish Medical Bulletin* Vol. 36, s. 235-48, København 1989.

Frederiksen, O.: Stimulation of rabbit gall-bladder transcellular NaCl absorption by mucosal bicarbonate. *Proc. Int. Union Physiol. Sci.* 17, s. 375, Helsinki 1989.

Hansen, C.P., Holstein-Rathlou, N., Skøtt, O., Leysac, P.P., Frederiksen, O.: Lithium absorption in the rabbit gall-bladder. *Proc. Int. Union Physiol. Sci.* 17, s. 54-55, Helsinki 1989.

Hyldegaard, O., Leyssac, P.P., Møller, M., Madsen, J.: Effect of air, heliox and oxygen breathing on N₂ bubbles in spinal white matter in the rat. *Proc. XV annual meeting of the European Undersea Biomedical Society*, N. Bitterman, R. Lincoln (eds), s. 49-60, Eilat, Israel 1989.

Kamper, A., Holstein-Rathlou, N., Leyssac, P.P., Strandgaard, S.: Lithium clearance in chronic nephropathy. *Clinical Science* Vol. 77, s. 311-18, London 1989.

Kanters, J.K., Holstein-Rathlou, N., Christensen, P., Leyssac, P.P.: A biphasic response of urinary prostaglandin E₂ excretion to water deprivation in conscious diabetes insipidus Brattleboro rats. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids* Vol. 35, s. 85-89, Glasgow, England 1989.

Leyssac, P.P., Holstein-Rathlou, N.: Tubulo-glomerular feedback response: Enhancement in adult spontaneously hypertensive rats and effects of anaesthetics. *Pflügers Archiv* Vol. 413, s. 267-72, Berlin, Heidelberg 1989.

Mølvg, J., Baek, L., Christensen, P., Manogue, K.R., Vlassara, H., Platz, P., Nielsen, L.S., Svejgaard, A., Nerup, J.: Endotoxin-Stimulated Human Monocyte Secretion of Interleukin 1, Tumour Necrosis Factor Alpha, and Prostaglandin E₂ Shows Stable Interindividual Differences. *Scandinavian Journal of Immunology* Vol. 27, s. 705-16, Oxford, England 1988.

Skøtt, O., Jensen, B.L.: Influence of bicarbonate on the sensitivity of renin release to sodium chloride. *Pflügers Archiv* Vol. 414, s. 651-55, Berlin, Heidelberg 1989.

Skøtt, O.: Studies on renin release in vitro (disputats). *Danish Medical Bulletin* Vol. 36, s. 369-77, København 1989.

Paul P. Leyssac

4. Institut for eksperimentel Hormonforskning

Historie:

Institut for eksperimentel Hormonforskning blev oprettet i 1972 (se tidligere årsberetning). Med udgangen af året 1989 ophører instituttet som et selvstændigt institut. Efter anmodning fra instituttet og Bioke-

misk Institut B har Københavns Universitet indstillet en sammenlægning af de to institutter. Sammenlægningen er november 1989 godkendt i Undervisningsministeriet, hvorefter de to institutter vil fortsætte som eet institut under navnet Biokemisk Institut B.

Forskningsvirksomhed:

I det forløbne år har vi hovedsageligt fortsat de projekter, der er beskrevet i forrige årsberetning, nemlig 1) Fedtsyre transport, 2) Cholesterol i serums vandfase, 3) Cellekernens struktur belyst ved hjælp af chromatin opløselighed.

1. Fedtsyre transport

Langkædede fedtsyrer passerer let gennem membraner af mange celletyper, men man har ingen sikker viden om, hvordan det sker. Det er muligt, at processen er kontrolleret i nogle celler sådan, som det kendes for glucose.

Vi har til vore studier brugt hæmoglobin-tømte røde blodlegemer, såkaldte ghosts, som blev fulgt med albumin, der binder fedtsyrer. Vi har fulgt afgiften af den studerede syre fra sådanne fedtsyreholdige ghosts til en ekstracellulær albuminopløsning. Processen kan beskrives med en ret simpel matematisk model, der har kunnet verificeres og forfines ved computersimulering. Vi opnår derved at kunne måle hastighedskonstanterne for såvel syrens frigørelse fra den intracellulære albumin som for transporten gennem cellemembranen. Vi har fundet at syren bindes til en komponent i cellemembranen og været i stand til at karakterisere denne binding såvel som albuminbindingen ved at bruge de albuminfyldte ghosts som små semipermeable sække. Vi har undersøgt betydningen af temperaturen og surhedsgraden (pH) på de omtalte hastighedskonstanter. Virkningen af forskellige transporthæmmere har ligeledes været undersøgt uden dog at finde specifikke hæmmere af fedtsyretransporten. Nyligt har vi undersøgt muligheden for deltagelse af et membranprotein i transporten ved hjælp af fedtsyrer, der er lysfølsomme. Ved lyspåvirkning bindes de til de nærmeste nabomolekyler. De første resultater lover godt (Inge N. Bojesen, Eigil Bojesen, laborant Irene Jørgensen).

2. Cholesterol i serums vandfase

For cholesterol foreligger der en betydningsfuld fasefordeling mellem vand og lipidblandingerne i lipoproteiner eller cellemembraner. Ligevægte indtræder hurtigere for lipoproteiner end for membraner, hvis kolesterol dog indenfor få timer vil afspejle lipoproteinernes. For lecithiner, lipidfasernes andet vigtige overfladelipid indgår kun en del i en lignende fasefordeling indenfor fysiologisk relevante tider. Denne del varierer fra element til element og med temperaturen. Forskningen på dette område samt implementeringer for fysiologiske processer og for patologiske, som åre-

forkalkning, har lidt ved en mangelfuld fysisk kemisk forståelse af lipidfasers stabilitet overfor vand. Man har således ikke vidst at skelne ligevægtsstabilitet fra kinetisk bestemt metastabilitet, jvf. den nævnte opdeling af lipidfasernes lecithiner.

Disse betragtninger og de grundlæggende eksperimenter fremlagdes ved to forelæsninger af Eigil Bojesen ved hans fratræden p.g.a. alder (30/8-89: Cholesterols binding i erythrocytmembran og serums lipoproteiner, belyst af aktiveringsenergiene for opløsning i vandfasen. 31/8-89: Cholesterolesterdannelse i rotteserum. Kinetik, reversible penicillin og thermotrop blokader) (Eigil Bojesen, laborant Aase Frederiksen).

3. Cellekernens struktur belyst ved hjælp af chromatin opløselighed

Den histon-bundne form af DNA (chromatin) har en struktur, der er stærkt afhængig af koncentrationen og arten af cationer tilstede i mediet, og dette gælder også for strukturen af cellekernen, hvori det intakte chromatin ligger organiseret på en måde, der kun er delvis kendt. Det har været udgangspunktet for nærværende projekt at forsøge at opnå ny viden om chromatinet organisation i cellekernen gennem analyse og cationafhængige ændringer i chromatinet opløselighed.

Vi har tidligere påvist en sammenhæng mellem ionafhængige variationer i opløseligheden af chromatin og ion-inducerede strukturændringer i isolerede cellekerner, og anvendt dette til at adskille chromatinfragmenter, hvis egenskaber er tilsvarende forskellige i den intakte cellekerne. Da dette imidlertid kun har ført til afsløringen af kvantitativt meget beskedne forskelle i nuclease følsomhed samt i acetylering og phosphorylering af histoner, som næppe kan forklare forskellene i chromatins opløselighed, arbejder vi nu ud fra den hypotese at opløselighed og lokalisering af visse dele af chromatinet kunne være bestemt gennem en association med proteiner fra cytoskelettet. Vi analyserer dette ved undersøgelse af chromatins opløselighed samt lokaliseringen af non histon proteiner under anvendelse af stoffer, der påvirker cytoskelettet (Mogens Engelhardt, laborant Hanne Hegelund).

Andre aktiviteter:

Inge N. Bojesen har deltaget i »First International Workshop on Fatty Acid-Binding Proteins«, Maastricht, Holland, september 1989.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 2,66.

Lektorer: E. Bojesen, I. N. Bojesen, M. Engelhardt.

TAP: Antal årsværk: 3.

Aa. Frederiksen, H. Hegelund, I. Jørgensen, K. Olsen.

Publikationer:

Bojesen, E., Bojesen, I.N.: Effects of urea on the in vitro production of prostaglandins and on urinary excretion in Brattleboro rats. *Acta Endocrinologica* 120, s. 459-65, København 1989.

Inge N. Bojesen

5. Proteinlaboratoriet**Historie:**

Grundlæggeren af Proteinlaboratoriet, læge Niels Harboe, stifter af Dakopatts, formand for Lundbeck-fonden og Chr. Hansens Laboratorium A/S, blev ved Årsfesten i november udnævnt til Æresdoktor ved Københavns Universitet. Motiveringen for tildelingen af æresdoktorgraden var »Niels Harboes evne til at bygge bro mellem basal forskning og industrirelevant forskning«.

Proteinlaboratoriet er medlem af Forskningscenter for medicinsk Bioteknologi.

Aminosyresekventering

Proteinlaboratoriet råder over en gas-fase sekvenator med on-line HPLC. I samarbejde med en række eksperter personer har vi analyseret flere proteiner. Heriblandt har vi i samarbejde med B. Øbrink m.fl., Karolinska Institutet, Stockholm, analyseret celleadhæsionsmolekylet cell CAM 105; i samarbejde med L. Ljungqvist m.fl., Mykobakterieafdelingen, Statens Seruminstitut, har vi analyseret antigener fra *M. tuberculosis* (Elisabeth Bock, Marianne Olsen, Lisbeth Krog).

Tumorcellers evne til indbyrdes aggregation og metastasering under manipulation med celleadhæsionsmolekylerne NCAM og L1

Tumorceller dyrket i kultur dissocieres fra hinanden og evnen til reaggregation undersøges med partikel-tælleudstyr. Det antages, at L1 og NCAM spiller en rolle for tumorcellers evne til at reaggregere. Ved at inkubere de dissocierede celler med Fab-fragmenter af antistoffer mod NCAM og L1, undersøges indflydelsen af disse molekyler på reaggregation. Endvidere udføres in vivo forsøg med injektion af tumorceller præinkuberet med antistoffer med relevante adhæsionsmolekyler i halevene på mus med anti-NCAM (Claus J. Møller, May-Lill Garly, Elisabeth Bock).

Funktionel karakterisering af celleadhæsionsmolekylet NCAM

NCAM findes i flere isoformer – heriblandt en opløselig form. Polypeptidmønstret, samt graden af glycosylering og tilstedeværelse af specielle epitoper undersøges ved immunblot. Den aldersbestemte og vævsbestemte variation i polypeptidmønstret samt i polypeptidernes karakteristika undersøges. Endvidere karakteriseres polypeptiderne ved gelfiltrering, ultracentrifugering og proteinsekventering. På det funktionelle plan undersøges forskellige celletypers binding til NCAM-formene. Endelig søges bindingskontanten fastlagt, både for NCAM's homofile binding til sig selv og for den heterofile binding til heparin (Lisbeth Krog, Marianne Olsen, Anne-Marie Dalseg, Elisabeth Bock).

cDNA kloning af det humane celleadhæsionsmolekyle L1

Et humant hjerne cDNA bibliotek konstrueret i ekspressionsvektoren lambda ZAP er blevet screenet immunologisk med et polyspecifikt polyklonalt antistof rettet mod det humane celleadhæsionsmolekyle L1. Foreløbig er fem cDNA kloner blevet isoleret og subklonet til plasmidet Bluescript. Vi undersøger nu, om de isolerede kloner reagerer med oligonukleotidprober designet ud fra muse cDNA sekvensen for L1. Et dette tilfældet, kortlægges klonerne ved hjælp af oligonukleotidproberne. Eventuelle cDNA sekvenser som ikke er blevet klonet, tænkes herefter klonet ved at rescreene cDNA biblioteket med passende prober (Henrik Gårdsvoll, Elisabeth Bock).

cDNA kloning af celleadhæsionsmolekylet Cell-CAM 105

Et rottelever cDNA bibliotek i ekspressionsvektoren lambda gt11 er blevet screenet med et polyspecifikt polyklonalt antistof mod Cell-CAM 105. 33 cDNA kloner er blevet isoleret, men ingen af disse producerer fusionsprotein, som genkendes af monospecifikt Cell-CAM 105 antistof. Vi tester for tiden fire cDNA kloner ved Northern blot analyse, som er isoleret fra et rottelever cDNA bibliotek. Ved verifikation af disse cDNA kloner som værende Cell-CAM 105 kloner opnås mulighed for at klonere Cell-CAM 105 i andre organer end lever og i andre dyrearter, primært menneske (Henrik Gårdsvoll, Elisabeth Bock, Björn Öbrink og Magnus Hansson, Karolinska Institutet).

Bioteknologisk fremstilling af anti-synaptin/synaptophysin/p38 antistoffer til brug ved tumordiagnostik

Et rottehjerne cDNA bibliotek konstrueret i ekspressionsvektoren lambda gt11 er blevet screenet immunologisk med et polyspecifikt antistof rettet mod synaptiske vesikler fra rottehjerne. Isoleret cDNA for det synaptiske vesikelprotein synaptin er blevet sekventeret og vist at være identisk med synaptophysin/p38-sekvenser. Antistoffer mod synaptophysin/p38 er vist

mark, Lucilla Steinaa, Annemette Wulff, Nete Munk Andersen)

Acylering af HIV proteiner og betydning af denne proces for frigørelse af HIV

Sigtet med dette arbejde er at udnytte hæmmere af fedtsyre-indbygning i HIV-proteiner (acylering) til at hæmme frigørelse af HIV fra inficerede celler. Vi har etableret et assay til at måle det enzym der er involveret i processen (N-myristoyl transferase) baseret på syntetiske peptider. Ved hjælp af dette assay har vi karakteriseret en række substanser der hæmmer dette enzym. Vi har kunnet vise at disse substanser også hæmmer HIV frigørelse, idet to HIV-proteiner (p17gag og p27nef) ikke acyleres og dermed ikke indsættes i cellemembranen (Carsten Jacobsen, Torben Særmark).

Fusion induceret af gp41

Infektion af celler med HIV indebærer to trin. Virus bindes til celleoverfladen via CD4 receptoren og dernæst interagerer gp41 med »HELP«-proteinet hvilket leder til fusion mellem virus og cellemembran. Vi har grund til at tro at den N-terminale del af HIV fusionsproteinet gp41 er vigtigt for fusionsprocessen. Det er indsat i membranen og leder til en destabilisering af denne.

Vi har etableret et fusionsassay baseret på indsættelse af syntetiske peptider med sekvens som den N-terminale del af gp41 i liposomer. Ved hjælp af fluorescerende stoffer kan fusion mellem uposomerne monitoreres. Vi har kunnet vise, at ændres vinklen mellem peptid og lipidoverflade, så hæmmes fusionen af liposomerne (Henrik Bohr, Torben Særmark).

Disputats:

Læge Dorte Linnemann: Disputats september. The Neural Cell Adhesion Molecule (NCAM) and the L1 Cell Adhesion Molecule in Brain Development.

Udgivelse/Redaktion:

Elisabeth Bock er deputy chief editor af Journal of Neurochemistry og medredaktør af Ugeskrift for Læger, FEBS Letters, International Journal of Developmental Neuroscience og Molecular and Chemical Neuropathology.

T. C. Bøg-Hansen er redaktør af Lectins, Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry Vol 7-8 og Paper Symposium on Affinity Electrophoresis.

T. C. Bøg-Hansen er medredaktør af Electrophoresis og Bio-Sciences.

N. H. H. Heegaard er medredaktør af Applied and Theoretical Electrophoresis.

Fagligt udviklingsarbejde:

Elisabeth Bock har udarbejdet Betænkning til Studieplan for Humanbiologistudiet.

Elisabeth Bock har fungeret som formand for Humanbiologisk Arbejdsgruppe, der i 1989 har fungeret som ad hoc studienævn for uddannelsen, som blev påbegyndt 1/8 1989 med 24 studerende.

Formidlende virksomhed:

Elisabeth Bock har for Humanbiologiuuddannelsen udarbejdet en brochure sammen med Københavns Universitets Projektkontor, som blev anvendt ved Københavns Universitets stand ved Kemtek-Messen, november 1989.

Postgraduate kurser:

Elisabeth Bock har sammen med Claus Møller og Anna-Maria Andersson stået for arrangementet af kursus i Cellebiologiske Teknikker, 21.-25. august.

Allan Lihme, N. H. H. Heegaard, Frank R. Hinnerfeldt og Peter Heegaard har været lærer og/eller foredragsholder ved følgende kurser:

Kursus i Immunkemiske Teknikker, arr. T. C. Bøg-Hansen, 13.-16. juni og 2.-6. oktober.

Peter Heegaard har været lærer/foredragsholder ved Kursus i Cellebiologiske Teknikker, arr. Anna-Maria Andersson og Claus Møller, 21.-25. august, og ved kursus i HPLC/FPLC-teknikker, arr. Torben Særmark og T. C. Bøg-Hansen, 18.-22. september.

Modtagelse af hæderspriser:

T. C. Bøg-Hansen har modtaget Hirai Memorial Medal 1989.

Kollegialt arbejde:

Elisabeth Bock: Medlem af Statens sundhedsvidenskabelige Forskningsråd, Det lægevidenskabelige Fakultetsråd (til december 1989), Nordisk Samarbejdsnævn for medicinsk forskning og European Medical Research Council (til august 1989). Formand for bestyrelsen for det ved fakultetet nyoprettede Center for Neurovidenskab (til 1/12 1989).

Torben Særmark: Medlem af bestyrelsen for »EEC Concerted Action: HIV Membrane Biology« som dansk repræsentant. Opponent ved J. Rye Andersens disputats Duodenal prolactin.

Jesper Zeuthen er formand for Fibiger Institutet, sekretær i Biologisk Selskab, bestyrelsesmedlem i Dansk Selskab for Cancerforskning, medlem af bedømmelseskomité vedr. professorat i Immunteknologi, Lunds Universitet.

Kongresdeltagelse:

Elisabeth Bock: Medlem af programkomiteen for det 12. internationale møde for International Society for Neurochemistry, Algarve, Portugal, april. Sammen med professor dr.med. Tom G. Bolwig, overlæge dr.med. Per Buch Andreasen, overlæge dr.med. Per Kragh-Sørensen og professor dr.odont Andreas Tylstrup arrangør af Konsensuskonference vedr. Senil

Demens 23/1-25/1. Konferencens mødeleder og formand for søgepanelet. Sammen med F. Walsh arrangerer af symposium: Molecular aspects of recognition during neural development ved 12th Biennial Meeting i International Society for Neurochemistry, Algarve, april.

Jesper Zeuthen: Deltaget i 6th International Workshop on Natural Killer Cells, Goslar, FRG, 26/7-29/7, og i Xth International Symposium on Glycoconjugates, Jerusalem, Israel, 10/9-15/9.

Peter Heegaard: Deltaget i »Computers and Databases in Biology, Århus Universitet, og i »The Clinical Impact of Interleukins«, Royal College of Physicians, London, samt i »Innovation and Perspectives in Solid Phase Synthesis«, University of Oxford.

Henrik Gårdsvoll og Lisbeth Krog: Deltaget i International Society of Neurochemistry's 12th Biennial Meeting 1989, Algarve, Portugal.

Gæsteforelæsnings af instituttets medarbejdere eller gæster:

Hvordan påvirker meriteringspraksis den lægevidenskabelige forskning? Møde i Dansk Selskab for medicinsk Filosofi, Etik og Metode, 15. februar. Celleadhæsiionsmolekyler i normale celler og i tumorceller. Møde i Dansk Selskab for Cyto- og Histokemi 11. maj 1989. Structure and function of NCAM. Symposium: Molecular aspects of recognition during neural development. 12th ISN Biennial Meeting, Algarve, 24. april. Structure and functional characterization of NCAM. Symposium: Neural maturation and development. 19th FEBS Meeting, Rome, juli. Structure and function of the mural cell adhesion molecule (NCAM). Danish Research Academy and Bioregulation Research Centre, Course on Basic And Specialized Techniques In Cell Biology, Århus, 7.-16. august. Characterization of soluble forms of NCAM. Neurochemical Group Colloquium: Cell Adhesion Molecules i anledning af The Biochemical Society's Meeting No. 632, Cork, Irland, 19.-22. september.

T. C. Bøg-Hansen har forelæst efter invitation på Det Japanske Elektrofreeselskabs Årsmøde og på Yamaguchi Universitetet, Ube, Japan, november. Har forelæst i Harbin, Kina, og ved Heilongjiang Provincial Anti-Epidemic Station, Kina, maj.

Allan Lihme har forelæst efter invitation på DAKO Corporation, Californien, juni.

Jesper Zeuthen har holdt gæsteforelæsnings ved Göttingens Universitet, juli.

Peter Lind har været på 3 ugers gæsteophold på Animal Parasitology Institute, Beltsville Agricultural Research Center, Maryland, juli-august, og været gæsteforelæser på Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland; University of Virginia, Charlottesville, Virginia og Beltsville Agricultural Research Center, Maryland.

Peter Heegaard har holdt følgende forelæsnings:

»Lektiner og Immunsystemet«, ved Immunologisk Kollokvium, Rigshospitalet, februar 1989, »Kemisk syntese af peptider på faste faser til undersøgelse af proteiners funktionelle egenskaber« på Institut for Biokemi og Ernæring, DTH, februar 1989, samt »Undersøgelse af cytokiners funktion ved brug af syntetisk fremstillede peptider. Problemer og perspektiver«, ved seminar ved Forskningscenter for medicinsk Bioteknologi, november 1989.

N. H. H. Heegaard har gæsteforelæst efter invitation ved Skandinavisk Elektrofreeselskabs 2. møde, Sandefjord, Norge, og ved American Electrophoresis Society, 1st Meeting, Washington D.C. og ved Symposium om monoklonale antistoffer, Institut for Bioteknologi, Danmarks Tekniske Højskole.

Gæster på laboratoriet:

Dr. Herman Waltzl, DDR, Berling, 2 mdr.

Rektor Ants Kallikorm, Tartu Universitetet, Estland, 2 uger.

Professor Vladimir Berezin, Dniepropetrovsk Universitet, USSR, 1 måned.

Åbent Hus:

Proteinlaboratoriet deltog i arrangement af og med bidrag til Forskningscenter for medicinsk Bioteknologi's Offentlige Centermøde, 18. januar og 8. november.

Møderækker:

Proteinlaboratoriet afholder forår og efterår foredragsrække for instituttets laborantelever.

Undervisning i samarbejde med radio eller TV:

Elisabeth Bock gav i forbindelse med etablering af Humanbiologuddannelsen en række interviews i presse og radio.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 4 (universitetsansatte), 10 (fondsansatte o.a.).

Professor: Cand.med. Elisabeth Bock.

Adjungeret professor: Dr.scient. J. Zeuthen (Kræftens Bekæmpelse).

Lektorer: Lic.techn. T. C. Bøg-Hansen, dr.med. O. J. Bjerrum (orlov).

Adjunkt: Dr.med. T. Særmark.

Kandidatstipendiater: Cand.scient. C. Jacobsen.

Fondslønnede: Stud.lic.scient. Anna-Maria Andersson, stud.lic.med. Anne-Marie Dalseg, stud.lic.scient.

Henrik Gårdsvoll, stud.lic.scient. Peter Heegaard, stud.lic.med. Frank Hinnerfeldt, stud.lic.scient. Lisbeth Krog, stud.lic.scient. Allan Lihme, dr. scient. Peter Lind, stud.lic.med. Calus Møller, stud.lic.scient.

Marianne Olsen.

Scholarstipendiater: Stud.med. May-Lill Garly, stud.med. Philip Just Larsen, stud.scient. Torben Lundgren, stud.med. Søren Mau.

- Specialestudierende: Stud.ing. Bente Konggård Andersen, stud.scient. Søren Jensen, stud.ing. Lotte Rugholm, stud.polyt. Christian Schou, stud.scient. Lucilla Steinaa, stud.polyt. Thomas Wikborg og stud.scient. Anne Mette Wulff.
- Surnumerære: Stud.med. Klaus Edvardsen, cand.med., klinisk assistent Niels Heegaard.
- TAP:* Antal årsværk: 3,5 (universitetsansatte), 6 (fondsansatte), 12 (EFG-elever ansat af Undervisningsministeriet).
- Universitetsansatte: I. Vaarst Andersen (orlov), B. Bardenfleth, U. Holm, B. Iversen, P. Jensen (orlov), K. Pii Larsen (orlov), A. Lemwich-Müller, I. Svenstrup, J. Tullberg.
- Fondsansatte: C. Berthelsen, G. Børglum, A. Giselsø (orlov), H. Hald, H. Kure, M. Ladefoged Nielsen, G. Petersen.
- EFG-elever: K. Bergholdt Andersen, P. Boesgaard, F. Christensen, M. Christensen, L. Gertman, B. Bundgaard Hansen, N. Hansen, T. Hansen, S. Holm, I. Iakimov, S. Jessen, H. Lauritsen, C. Nielsen, C.-G. Petersen, T. Rathman, J. Restorff.
- Langtidsledig uaglært betjent: J. Mikkelsen.
- Specialer:*
- Gårdsvoll, Henrik: Molekylærbiologiske studier af celleadhæsionsmolekylet NCAM og det synaptiske vesikelprotein. April 1989.
- Krog, Lisbeth: Oprensning og karakterisering af opløseligt Neuralt Celle Adhæsions Molekyle (NCAM). August 1989.
- Olsen, Marianne: Celle-Celleadhæsionsmolekyler. Oprensning og karakterisering, herunder peptidsyntese, produktion af peptidantistoffer, bindingsforsøg og sekventering på proteinniveau. August 1989.
- Publikationer:*
- Bjerrum, O.J., Heegaard, N.H.H.: Has immunoblotting replaced electroimmunoprecipitation? Examples from the analysis of autoantigens and transglutaminase-induced polymers of the human erythrocyte membrane. *Journal of Chromatography* 470, s. 351-67, Amsterdam 1989.
- Bock, E., Linnemann, D.: Cell adhesion molecules in brain. Highlights of Modern Biochemistry, A. Kotyk, J. Skoda, V. Paces, V. Kostka, s. 1727-37, Zeist, Holland 1989.
- : Senil Demens. Konsensusrapport fra konference arr. af Statens lægevidensk. Forskningsråd og Dansk Sygehus Inst. 23-25 Jan. 1989. København 1989, 22 s.
- , Bræstrup, C., Geisler, A., Henriksen, O., Lorenzen, I., Sten-Knudsen, O.: Studieplan for uddannelse i humanbiologi. Københavns Universitet 1989, 58 s.
- : Æresdoktor. *Ugeskrift for Læger* 151, s. XII+X-VI, København 1989.
- Bock, E.: Sundhedsvidenskabelig forskeruddannelse. *Forskerakademiets Årbog* 1989, *Forskerakademiet* (red.), s. 36, Århus 1989.
- Dalseg, A., Linnemann, D., Bock, E.: Soluble neural cell adhesion molecule in brain, cerebrospinal fluid and plasma in the developing rat. *International Journal of Developmental Neuroscience* 7 (2), s. 209-17, Oxford, England 1989.
- Dalseg, A., Bock, E.: Nerve Growth Factor (NGF) – kort oversigt over vor nuværende viden. *Nordisk Medicin* 104, s. 45-47, Stockholm 1989.
- Danø, K., Lund, L.K., Zeuthen, J.: Kræftens grundlæggende biologi. *Ugeskrift for Læger* 151, s. 45-50, København 1989.
- Hansen, J.S., Nielsen, C.M., Nielsen, C., Heegaard, P.M.H., Mathiesen, L.R., Nielsen, J.O.: Correlation between carbohydrate structures on the envelope glycoprotein gp120 of HIV-1 and HIV-2 and syncytium inhibition with lectins. *AIDS* 3, s. 635-41, Philadelphia, USA 1989.
- Heegaard, N.H.H., Hagerup, M., Thomsen, Å.C., Heegaard, P.M.H.: Concanavalin A crossed affinity immunoelectrophoresis and image analysis for semiquantitative evaluation of microheterogeneity profiles of human serum transferrin fr. alcoholics and normal individuals. *Electrophoresis* 12, s. 836-40, Weinheim, BRD 1989.
- Jacobsen, C., Andreassen, H., Særmark, T.: Inhibition by glucosamine of myristoylation in human H9 lymphocytes and rat liver cells. *FEBS Letters* 259 (1), s. 91-94, Amsterdam 1989.
- Kjeldsen, T.B., Rasmussen, B.B., Rose, C., Zeuthen, J.: Human/human hybridomas and human monoclonal antibodies obtained by fusion of lymph node lymphocytes from breast cancer patients. *Cancer Research* 48, s. 3208-14, Baltimore, Maryland, USA 1988.
- Kjeldsen, T.B., Laursen, I., Lykkesfeldt, A., Briand, P., Zeuthen, J.: Monoclonal antibodies reactive with components in serum-free conditioned medium from a human breast cancer cell line (MCF-7). *Tumor Biol.* 10, s. 190-201, Basel, Schweiz 1989.
- Kusk, P., Ulrich, K., Zeuthen, J., Pallesen, G.: Immunological characterization and detection of the major core protein p24 of the human immunodeficiency virus (HIV) using monoclonal antibodies. *J. Acquired Immunodeficiency Syndromes* 1, s. 326-32, New York 1988.
- Larsen, P.J., Mikkelsen, J.D., Mau, S., Særmark, T.: Binding and internalization of a iodinated substance P analog by cultured anterior pituitary cells. *Molecular and Cellular Endocrinology* 65, s. 91-101, Limerick, Irland 1989.
- , Mikkelsen, J.D., Særmark, T.: Binding of a Iodinated Substance P Analog to a NK-1 Receptor on Iso-

lated Cell Membranes from Rat Anterior Pituitary. *Endocrinology* 124 (5), s. 2548-57, Baltimore, Maryland, USA 1989.

Larsen, P.J., Særmark, T., Mikkelsen, J.D.: An immunohistochemical characterization of gastrin releasing peptide (GRP) in the rat substantia nigra. *Journal of Chemical Neuroanatomy* 2, s. 83-93, Amsterdam 1989.

Linnemann, D., Bock, E.: Cell adhesion molecules in neural development. *Developmental Neuroscience* 11, s. 149-73, Basel, Schweiz 1989.

-, Raz, A., Bock, E.: Differential expression of cell adhesion molecules in variants of K1735 melanoma cells differing in metastatic capacity. *International Journal of Cancer* 43 (4), s. 709-12, New York 1989.

Mikkelsen, J.D., Larsen, P.J., Møller, M., Vilhardt, H., Særmark, T.: Substance P in the Median Eminence and Pituitary of the Rat: Demonstration of Immunoreactive Fibers and Specific Binding Sites. *Neuroendocrinology* 50, s. 100-108, Basel, Schweiz 1989.

Nielsen, C.S., Hansen, P.H., Lihme, A., Heegaard, P.M.H.: Real time monitoring of acylations during solid phase peptide synthesis: a method based on electrochemical detection. *Journal of Biochemical and Biophysical Methods* 20, s. 69-80, Amsterdam 1989.

Nybroe, O., Linnemann, D., Bock, E.: Heterogeneity of soluble neural cell adhesion molecule. *Journal of Neurochemistry* 53 (5), s. 1372-78, New York 1989.

Pallesen, G., Zeuthen, J.: Distribution of the Burkitt's lymphoma-associated antigen (BLA) in normal human tissue and in malignant lymphoma as defined by immunohistological staining with monoclonal antibody 38.13. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 113, s. 78-86, Berlin 1987.

Rosén, A., Noma, T., Wendel-Hansen, V., Zeuthen, J., Lin, C., Honjo, T.: A new progression factor for stimulation of human B Cells In Vitro. *Progress in Biotechnology* 5, C. A. K. Borrebaeck (ed.), s. 311-17, Amsterdam 1988.

Særmark, T.: Sodium-calcium exchange in secretory vesicles. *Sodium-Calcium Exchange*, T. Jeff, A. Allen, D. Noble, H. Reuter, s. 54-65, Oxford, England 1989.

-, Bex, F.: Acylation of HIV proteins. *Biochemical Society Transactions* Vol. 17, s. 869-71, London 1989.

Terkelsen, O.B.F., Bock, E., Møllgård, K.: N-CAM and Thy-1 in special sense organs of the developing mouse. *Anatomy and Embryology* 179, s. 311-18, Berlin, Heidelberg 1989.

T. C. Bøg-Hansen

... og ...

... og ...

... og ...

J. C. ...

... og ...

J. J. ...

... og ...

... og ...

J. ...

... og ...

J. J. ...

... og ...

Genetik

Arvebiologisk Institut

Forskningsvirksomhed:

Humangenetikken omfatter læren om de biologiske variationer hos mennesket og det arvelige grundlag herfor. Den medicinske genetik beskæftiger sig dels med årsagen til og virkningen af ændringen i arveanlæg og kromosomer, som kan medføre sygdom, dels med forebyggelse af genetisk betingede sygdomme. En af forudsætningerne for forståelse og forebyggelse af arvelige sygdomme er kendskab til den normalgenetiske variation. Institutets forskning drejer sig derfor om såvel normale egenskaber som om sygdomme hos mennesket. Fælles for flere af projekterne er bestræbelser på at karakterisere den sygelige proces på celleniveau og muliggøre diagnose på celler der f.eks. stammer fra fosteret (prænatal diagnostik). Institutets forskning har derfor såvel et teoretisk som et praktisk sigte.

Humangenetikken repræsenterer en nøgle til mange andre medicinske fag, og er i stigende grad et alment orienteringsfag med relevans for bl.a. de forskellige socialt prægede adfærdsfag. Da genetikken er et fag i voldsom ekspansion, kan en nødvendig stadig ajourføring af undervisningens indhold kun sikres ved den intime forbindelse med instituttets opgaver i teoretisk og anvendt forskning.

Forskningen er endvidere grundlag for instituttets genetiske rådgivning og diagnostiske kromosomundersøgelser. Herigennem 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 undersøgelser af menneskets kromosomer er en fast bestanddel af instituttets serviceprægede undersøgelser for landets hospitaler, praktiserende læger m.m. Forskningsmæssigt spiller de cytogenetiske undersøgelser også en fremtrædende rolle og omfatter grundforskning såvel som mere klinisk orienterede problemstillinger.

1.1 Analyse af centromeraktiviteten i dicentriske kromosomer

Kromosomer har normalt et centromer. Her dannes under mitose og meiose en speciel struktur, kinetochoret, som er ansvarlig for kromosomets tilhæftning til spindelapparatet og dermed for den normale adskillelse af kromatiderne til de 2 datterceller. Kromosomer

med mere end 1 aktivt centromer kommer ofte i vanskeligheder under celledelingen, men undertiden findes celler, som er levedygtige på trods af, at et kromosom har flere centromerer. To sådanne humane translokationskromosomer, hver med 2 centromerer, undersøges lysmikroskopisk ved brug af antistoffer rettet mod centromererne. Det ene kromosom udvikler 2 eller kun 1 sæt kinetochorer og i sidste tilfælde er det ene eller det andet centromer aktivt. Cellerne klones for at få klarlagt, om den oprindelige cellelinie indeholder forskellige kloner eller om valget af aktivt centromer sker ved hver deling (A. Wandall, L. Hasholt).

1.2 Cri du chat syndromet

Syndromet (»kattegrådslidelsen«) skyldes tab af materiale fra den korte arm af menneskets kromosom nr. 5. Der kendes her i landet 50 personer med denne sjældne kromosomfejl. Godt halvdelen af disse er blevet efterundersøgt for at klarlægge lidelsens årsag og dermed bidrage til den detaljerede kortlægning af kromosom 5's korte arm. De foreløbige resultater viser, at lidelsen hyppigst skyldes en fejl i en af faderens sædceller. Desuden kan der nu – ved en kombination af DNA-teknologi og avancerede kromosomundersøgelser – ydes forældrene en væsentlig mere realistisk rådgivning med hensyn til deres barns potentielle udviklingsmuligheder. Endelig kan det vises, at alle personer med lidelsen mangler et meget lille, men velafgrænset område af kromosom 5's korte arm, hvilket åbner mulighed for at isolere og karakterisere det sygdomsfremkaldende element (Li Shen, Huanming Yang, E. Niebuhr).

2. Kortlægning af markører og komplekse normalegenskaber

Kortlægningen af menneskets arvestof er en central humangenetisk forskningsopgave. Herved lokaliseres genetiske systemer til bestemte kromosomer og systemernes afstande inden for kromosomerne bestemmes. Opdagelsen af talrige nye genetiske systemer har givet nye muligheder for kortlægningen ved de klassiske metoder, dvs. ved familie- og slægtsundersøgelser.

2.1 Familieprojektet

Der er indsamlet og opbevaret blodprøver etc. fra ca. 1000 familier. Både ved sin størrelse og ved sin art (kerneholdige celler) repræsenterer vort materiale i dag et unikt grundlag for det genetiske kortlægningsarbejde. Ved på denne måde at have en »familiebank« i huset kan vi komme tilbage til materialet, når der er opdaget et nyt genetisk system, som da hurtigt kan undersøges i hele materialet og sættes i relation til alle de systemer, som tidligere er undersøgt i de samme familier. I det forløbne år er typet for serumproteinerne A1BG. Derved er det bevist, at A1BG og blodtyperne LU og SE er tæt kobled og at A1GB har sæde på kromosom 19. Ved sammenligning mellem menne-

skets og grisens arveanlæg er det sandsynligt, at malign hypertermi defekten hos mennesket ligger på kromosom 19. Koblingsundersøgelser sandsynliggør, at genet for Groenouw's corneale granulære dystrofi sidder på den korte arm af kromosom 12. Undersøgelsen udføres i samarbejde med læge H. U. Møller, Århus Universitet. Kortlægning af sygdommen juvenil cataract viser, at cataract genet ligger meget tæt på RFLP proben D16S4. Typning og kortlægningsundersøgelser af den dominante form af retinitis pigmentosa viser, at sygdomsgenet ligger på kromosom 3 i nærheden af transferrin genet, og prænatal diagnose kan nu udføres. Arbejdet er udført sammen med P. Humphries, Dublin. Typning og kortlægningsundersøgelser af 25 familier med Spielmeyer-Vogt's sygdom viser, at denne sygdom ligger på kromosom 16 i nærheden af haptoglobin genet. Prænatal diagnose for sygdommen foretages. Den recessive sygdom cholestasis familiaris Groenlandica forsøges kortlagt. Hyppigheden af genet er 10% i befolkningen på Øst-Grønland. Der er indsamlet 120 prøver til dette arbejde. Undersøgelsen udføres i samarbejde med læge Inge Merete Nielsen. Marfan's syndrom er forsøgt klarlagt i samarbejde med flere udenlandske grupper. Over 70% af genomet kan udelukkes for placeringen af sygdomsgenet. Genet er med størst sandsynlighed beliggende på kromosom 22. Genet, der er ansvarligt for familiær cancerpolypose, forsøges finere kortlagt på danske familier ved hjælp af 5 DNA prober tæt på sygdomsgenet. Prænatal diagnose for dystrofia myotonica udføres (J. Mohr, H. Eiberg, L. Staub Nielsen, M. L. Bisgård).

2.2 *In situ* hybridisering til menneskets kromosomer

Ribosomerne, hvis tilstedeværelse er nødvendig for cellens proteinsyntese, er opbygget af RNA og protein. De prober, vi anvender til *in situ* hybridisering fremstilles ud fra gener, der koder for henholdsvis 5s RNA og U3 RNA. 5s RNA indgår i ribosomernes opbygning, og U3RNA har andel i de store ribosomale enheders korrekte placering i forhold til hinanden. For nylig har vi isoleret, sekventeret og opformeret henholdsvis et ægte, humant 5s RNA gen og et U3 gen. Derefter er det enzymatisk skåret ud i forskellige størrelser. Ved hjælp af disse prober er vi nu dels ved at præcisere lokalisationen af 5s RNA generne på kromosom no 1, og dels søger vi at sandsynliggøre lokalisationen af U3 generne. Undersøgelserne foretages i samarbejde med S. Frederiksen og P. Dissing Sørensen, Biokemisk Institut B, Panum (B. Lomholt).

3. Molekylærbiologiske, biokemiske og epidemiologiske studier af arvelige sygdomme

Fra helt overvejende at have omfattet kliniske-epidemiologiske studier, dvs. undersøgelser over de enkelte sygdommes udbredelse og natur, er dette område, i takt med udviklingen af analysemetoder, blevet udvi-

det til også at omfatte biokemiske og molekylærbiologiske undersøgelser af udvalgte sygdomme.

3.1 *Chorea Huntington*

Opdatering og registrering af slægter med chorea Huntington er fortsat. Vi har nu kendskab til over 6000 personer med en mendelsk risiko over 12,5% for at have anlægget for chorea Huntington. Der er foretaget bestemmelser af DNA-markører på særligt informative familier. Flere projekter er i gang: 1) Vurdering af effekten af præsymptomatisk diagnose. 2) Analyse af dødsårsager og levetid for patienterne mhp. en sammenligning med risikopersoner og den »normale« befolkning. 3) Neuropsykologiske tests og bestemmelser af blodgennemstrømningen i hjernen hos risikoindivider med henblik på at bestemme, at der indtræder påviselige ændringer før der er kliniske symptome (S. A. Sørensen, K. Fenger).

3.2 *Fabry's sygdom*

Sygdommen er en arvelig stofskifteanomi, der skyldes mangel på det lysomale enzym α -galaktosidase A (α -galA). Genet for α -galA er beliggende på X-kromosomet. Kvinder som er bærere af genet har derfor 2 forskellige cellopopulationer, én normal og én med enzymdefekten. Kloning af disse populationer ud fra fibroblastkulturer er i gang og vil blive anvendt i forsøg på at afklare, hvorfor de normale cellers α -galA tilsyneladende ikke kan korrigere manglen i de enzymdefekte celler *in vivo*. *In vitro* undersøgelser af enzymsubstitution i karendotelceller er fortsat. Forskellige gendefekter kan være årsag til sygdommen (heterogenitet); i samarbejde med dr. N. Dahl, Uppsala, søger vi at klarlægge gendefekterne i danske familier med Fabry's sygdom (L. Hasholt, A. Wandall, S. A. Sørensen).

3.3 *Kortlægning af polycystisk nyresygdom*

Der er påvist genetisk heterogenitet af autosomal dominant polycystisk nyresygdom (cystenyrer). Dette har medført deltagelse i et internationalt samarbejde om lokalisation af cystenyrer-genet i de familier, hvor det ikke er beliggende på den korte arm af kromosom nr. 16, som er hjemsted for arveanlægget for den hyppigste form af sygdommen (S. Nørby).

3.4 *Kortlægning af von Hippel-Lindaus sygdom*

Denne autosomalt dominant nedarvede sygdom er kendetegnet ved svulstdannelser i forskellige organer, hyppigt i form af nyrekræft. I et samarbejde med overlæge dr.med. Bent Pedersen og lektor Peter Hjorth (Århus) sammenholdes DNA-markøranalyser og kromosomundersøgelser af patienternes normale celler og svulstceller. Formålet er at opnå en nærmere beskrivelse af sygdomsanlæggets beliggenhed samt af de ændringer, som fører til udvikling af kræft (A. Møller Jensen, S. Nørby).

3.5 Neurofibromatose

Denne sygdom er en af de hyppigste enkeltgen sygdomme med en hyppighed på ca. 1 per 3000 nyfødte. Om trent halvdelen af tilfældene anses for at være nymutationer. Sygdommen varierer overordentligt i manifestationsgraden selv inden for samme familie, hvor der kan være såvel subkliniske tilfælde som svære invaliderende tilfælde. Der kendes mindst to former: en perifer, der er langt den hyppigste, og en central, der blandt andet ytrer sig ved svulster på hørenerven. Den perifere type er nylig blevet lokaliseret til kromosom 17; den centrale til kromosom 22. DNA fra personer tilhørende familier med neurofibromatose er blevet indsamlet og analyseret. Endvidere er der, i samarbejde med N. Tommerup, J. F. Kennedy Institutet, foretaget cytogenetiske undersøgelser og fundet en deletion på kromosom 17 (L. Bachmann Andersen, S. A. Sørensen).

4. Statistik og databehandling

I de fleste lægevidenskabelige fag indgår statistiske overvejelser. Disse kan dels bestå i anvendelse af kendte, mere eller mindre avancerede teknikker og dels kræve udvikling af nye teorier og metoder. Inden for den moderne medicinske statistik kan det specielt nævnes, at beslutningsteori er et vigtigt grundlag for en læges diagnostiske og terapeutiske beslutninger samt for planlægning og tolkning af forsøg med nye lægemidler eller diagnostiske indgreb.

4.1 Teoretiske og anvendte studier inden for statistisk diagnose og medicinske beslutningsanalyser

Disse videreføres, stadig især i samarbejde med J. D. F. Habbema, Rotterdam, og P. Glasziou, Sydney. Arbejdet i SYDPOL5-arbejdsgruppen (under Nordisk Ministerråd) er under afslutning: en rapport om metoder til kvalitetsbedømmelse af kliniske ekspertsystemer er næsten færdig. Indsamling af 10000 tilfælde af akut gulsot over 3 år i 12 EF-lande (Eurictusprojekt) er kommet i gang (J. Hilden).

Kongresdeltagelse:

Hans Eiberg: Studierejse til Angmagssalik vedrørende grønlandske børns specielle leversygdom. Sven Asger Sørensen: World Federation of Neurology, Research Group on Huntington's Chorea, 13th Workshop, Vancouver, Canada, 29. juni-2. juli 1989.

Medarrangør af videnskabelige møder:

Hans Eiberg: Human gene mapping 10, New Heaven, USA, 11.-17. juni 1989.

Gæster:

Paul Glasziou, Australien, september 1989.

Dr. Tatjana A. Korolenko, Institute of Physiology, Siberian Branch of the Academy of Medical Sciences of USSR, 1.-15. december 1989.

Victor A. McKusick, Johns Hopkins Universitet,

Baltimore, USA, forelæsning: The Human Genome Initiative, den 25. september 1989.

Redaktionsvirksomhed:

Sven Asger Sørensen: Medredaktør ved tidsskriftet Neurofibromatosis.

Jan Mohr: Redigerer tidsskriftet Clinical Genetics.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 10,3.

Professor: Jan Mohr.

Lektorer: Hans Eiberg, Kirsten Fenger, Lis Hasholt, Jørgen Hilden, Bodil Lomholt, Erik Niebuhr, Søren Nørby, Sven Asger Sørensen, Annelise Wandall.

Lægelig assistent: Lilian Staub Nielsen.

Kandidatstipendiat: Lone Bachmann Andersen, Annette Møller Jensen.

Licentiatstipendiat: Li Shen.

Stud.med.: Marie Louise Bisgaard.

TAP: Antal årsværk: 14,8.

Minna Becher, Anja Boesen, Elsebeth Lund Christensen, E. Maria Christensen, Jorun Christophersen, Minni Dahlén, Lis Frandsen, Lizzie Hansen, Hanne Holm, Susan Holm, Bjarne Høy, Jens Klausen, Mona Kristensen, Ingrid Kryhlmann, Anita Niebuhr, Doris K. Nielsen, May-Britt Nielsen, Anne Olsen, Lisbeth Olsen, Kirsten Winther.

Ph.D.-afhandling:

Afhandlingens opbevaringssted angives i parantes efter titlen.

Yang, Huanming: Deletion Mapping of the Proximal Long Arm of the Human X Chromosome (Arvebiologisk Institut, Biblioteket).

Publikationer:

Biering-Sørensen, F., Thomsen, C.E., Hilden, J.: Risk indicators for low back trouble. Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine Vol. 21, s. 151-57, Stockholm 1989.

Dalgaard, O.Z., Nørby, S.: Autosomal dominant polycystic kidney disease in the 1980's. Clinical Genetics Vol. 36, s. 320-25, København 1989.

Eiberg, H., Gardiner, R.M., Mohr, J.: Batten disease (Spielmeyer-Sjögren disease) and haptoglobins (HP): indication of linkage and assignment to chromosome 16. Clinical Genetics Vol. 36, s. 217-18, København 1989.

-, Gardiner, R.M., Mohr, J.: Batten disease (Spielmeyer-Sjögren disease) and Haptoglobins (HP): indication of linkage and assignment to chr. 16. Cytogenet. Cell Genet. 51, s. 994, Basel 1989.

-, Nielsen, L.S., Mohr, J.: Exclusion mapping of apolipoprotein H (APOH) and relationship between electrophoretic and quantitative polymorphism. Cytogenet. Cell Genet. 51, s. 994, Basel 1989.

- , Nielsen, L.S., Gahne, B., Juneja, R.K., Mohr, J.: Exclusion data for the α -1B glycoprotein (A1BG) polymorphism. *Cytogenet. Cell Genet.* 51, s. 994, Basel 1989.
- Eiberg, H., Nielsen, L.S., Bisgaard, M.L., Mohr, J.: Serum cholinesterase 2 (CHE2): Linkage to γ -crystallin gene cluster (CRYG): and assignment to chromosome 2. *Cytogenet. Cell Genet.* 51, s. 994, Basel 1989.
- , Marner, E., Rosenberg, T., Mohr, J.: Linkage studies using protein, enzyme and blood group markers: Marner's cataract (zonular) linked to haptoglobin on chromosome 16. *Clinical Genetics Vol. 35*, s. 214, København 1989.
- , Nielsen, L.S., Klausen, J., Dahlèn, M., Kristensen, M., Bisgaard, M.L., Møller, N., Mohr, J.: Linkage between serum cholinesterase 2 (CHE2) and γ -crystallin gene cluster (RYG): assignment to chromosome 2. *Clinical Genetics Vol. 35*, s. 313-21, København 1989.
- , Bisgaard, M.L., Mohr, J.: Linkage between α 1B-glycoprotein (A1BG) and lutheran (LU) red blood groups system: assignment to chromosome 19: new genetics variants of A1BG. *Clinical Genetics Vol. 36*, s. 415-18, København 1989.
- Glasziou, P., Hilden, J.: Test selection measures. *Medical Decision Making Vol. 9*, s. 133-41, Philadelphia, USA 1989.
- Hasholt, L.: In vitro studier af Fabry's sygdom med henblik på enzym korrektion. Københavns Universitet 1989, 74 s.
- , Wandall, A., Sørensen, S.A.: Possible genetic heterogeneity among Danish Fabry patients. *Clinical Genetics Vol. 35*, s. 222, København 1989.
- Hilden, J.: Fire klinisk-statistiske pointer. *Ugeskrift for Læger Vol. 151*, s. 2152-53, København 1989.
- :- Causal networks, not clinical trials, as a model for experimental shock research. *Theoretical Surgery Vol. 4*, s. 100-102, Heidelberg, BRD 1989.
- :- Etisk kontrol af medicinske forsøg. *Ugeskrift for Læger Vol. 151*, s. 3274-75+2S, København 1989.
- :- Environmental health hazard handling. Statistical and strategic concerns. *Clinical Genetics Vol. 36*, s. 357-63, København 1989.
- Lomholt, B.E., Sørensen, P.D., Simonsen, H., Frederiksen, S.: Optimization of in situ hybridization to human metaphase chromosomes. *Analytical Biochemistry* 182, s. 25-31, New York 1989.
- , Sørensen, P.D., Simonsen, H., Frederiksen, S.: Optimization of in situ hybridization to human metaphase chromosomes. *Clinical Genetics Vol. 36*, s. 338, København 1989.
- Malchow-Møller, A., Thomsen, C., Hilden, J., Copenhagen C.I.G.: Algorithmic diagnosis of Jaundice. *Scandinavian Journal of Gastroenterology Vol. 22*, Suppl. 128, s. 162-68, Oslo 1987.
- Marner, E., Rosenberg, T., Eiberg, H.: Autosomal dominant congenital cataract: Morphology and genetic mapping. *Arch. Ophthalmol.* 67, s. 151-58, Chicago, USA 1989.
- Mooney, G., Nørby, S.: Cost-benefit analyse og etik i forbindelse med fosterdiagnostik. *Ugeskrift for Læger* 151 (44), s. 2868-70, København 1989.
- Møller, H.U., Eiberg, H., Kruse, T.A.: Linkage relations of the locus for granular corneal dystrophy Groenouw type I with 35 polymorphic systems. *Acta Ophthalmologica* 67, s. 103-105, København 1989.
- Mølvig, J., Bæk, L., Christensen, P., Manogue, K.R., Vlassara, H., Platz, P., Nielsen, L.S., Svejgaard, A., Nerup, J.: Endotoxin-Stimulated Human Monocyte Secretion of Interleukin 1, Tumour Necrosis Factor Alpha, and Prostaglandin E₂ Shows Stable Interindividual Differences. *Scandinavian Journal of Immunology Vol. 27*, s. 705-16, Oxford, England 1988.
- Nørby, S., Sørensen, A.W.S., Boesen, P.: Non-allelic genetic heterogeneity of autosomal dominant polycystic kidney disease? *Genetics of Kidney Disorders, Progress in Clinical and Biological Research, Vol. 305*, Christos S. Bartsocas (ed.), s. 83-88, New York 1989.
- :- Kromosomfejl ved retinoblastom. *Ugeskrift for Læger* 151 (13), s. 862, København 1989.
- :- Cystenyrrer. *Ugeskrift for Læger* 151 (4), s. 258-59, København 1989.
- :- Après 50 ans de génétique médicale: L'expérience danoise. Prévention périnatale des anomalies du génome 1989: Une révolution? Deuxième Colloque de Bionatalite, Caroline Dupuy, Louis Valette, s. 274-79, Lyon, Frankrig 1989.
- Segaar, R.W., Wilson, J.H.P., Habbema, J.D.F., Hilden, J.: A computer aid for early diagnostic classification of jaundice (the COMIP program). *Computer Methods and Programs in Biomedicine Vol. 28*, s. 131-36, Amsterdam 1989.
- Sørensen, S.A., Fenger, K.: Huntington's Chorea: General Practitioners' Knowledge about Individuals' At-risk Status. *Scandinavian Journal of Primary Health Care* 7, s. 49-52, Stockholm 1989.
- :- Huntingtons chorea. *Ugeskrift for Læger* 151 (1), s. 43-44, København 1989.
- Wandall, A.: Kinetochore development in 2 dicentric chromosomes in man. *Hum. Genet.* 82, s. 137-41, Berlin, Heidelberg 1989.
- Yang, H., Lund, T., Niebuhr, E., Nørby, S., Schwartz, M., Shen, L.: Exclusion of 12 X-linked loci from Xq21.1-Xq21.33: further evidence from a male with an X-chromosomal deletion. *Human Gene Mapping* 10, K. K. Kidd, H. P. Klinger, F. H. Ruddle, s. 1113, Basel, Schweiz 1989.

Øvrige lægevidenskabelige områder

1. Statistisk Forskningsenhed

Forskningsvirksomhed:

Statistisk Forskningsenheds forskningsaktiviteter kan groft opdeles i tre grupper: Teoretisk-statistisk forskning, metodeudvikling i tilknytning til konkrete anvendt-statistiske projekter og en lang række samarbejdsprojekter om mange forskellige lægevidenskabelige opgaver, idet forskningsenhedens medarbejdere foruden den teknisk-statistiske indsats normalt indgår integreret i drøftelserne også af de substantielle resultater af undersøgelserne.

1. Statistisk teori for (censurerede) overlevelsese- og forløbsdata

Ved censurerede overlevelsedata 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 venstretrunkerede overlevelsedata, herunder modeller, der tillader heterogenitet i den betragtede population (frailty-modeller), er fortsat. Med modellerne studeres dødsalderens afhængighed af genetiske og miljømæssige faktorer (Gert Nielsen). Frailty-modeller i demografi og human genetik er studeret (J. W. Vaupel).

1.3 Mindre projekter vedrører ikke-parametrisk estimation i Lexis-diagrammet, illustreret med en alders/kalendertidsundersøgelse af danske mænds diabetesincidens (Niels Keiding), ikke-parametrisk estimation i invaliditetsmodellen (Halina Frydman) og vurdering af prædiktiv variation (Birthe L. R. Thomsen).

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. Med rekursive grafiske modeller som inspiration antages det, at observationer med en vis afstand i tid er uafhængige givet de mellemliggende observationer. En væsentlig del af arbejdet er at udvikle metoder til analyse af modellen, og at afprøve dem på eksempler fra litteraturen og på data fra medicinsk forskning (Lene Theil Skovgaard, Claus Holst).

3. Epidemiologisk metodik

3.1 Arbejdet med at opstille mere detaljerede sammenhænge mellem aldersspecifikke incidenser i forskellige ofte ganske komplicerede stikprøvesituationer fortsætter. Metoderne anvendes i neuroepidemiologi og for infektionssygdomme med livsvarig immunitet. En oversigtsfremstilling af mulighederne for at estimere sygdomsincidens på basis af oplysninger i en stikprøve er udarbejdet (Niels Keiding).

3.2 Med anvendelse på detaljeret materiale vedrørende mæslingeepidemien i Grønland i 1951 er arbejdet med tælleprocesmetoder til estimation af infektionsraten videreført, og en analyse af latenstidens varighed ved brug af ubalancerede varianskomponentmodeller er gennemført (Dorte Kronborg).

3.3 Epidemier kan analyseres på basis af en stikprøve af husholdninger, observeret to gange. Metoderne er illustreret på influenza-data. Nogle statiske metode-spørgsmål i forbindelse med estimation af inkubationsstidsfordelingen for AIDS er afklaret (Niels Becker).

4. Statistiske metoder i eksperimentel medicin

En metode til estimation af blod-nethindens regionale permeabilitet er udviklet, herunder er foretaget en matematisk analyse af hidtidige metoders følsomhed overfor regional variation i permeabiliteten (Peter Dalgaard).

5. Ordnete kategoriserede data med henblik på studiet af inter- og intraobservatørvariation

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 normalt fordelte data, men adskiller sig fra disse, idet der kun observeres binært eller semikvantitativt (ofte ja/nej) (Lene Theil Skovgaard).

6. Grafiske modeller til analyse af komplekse survey-data

Survey-data – f.eks. indsamlet i forbindelse med større socialmedicinske undersøgelser – omfatter ofte mange variable organiseret tidsmæssigt eller ud fra antagelser om kausal retning. I analysen er problemet at udvælge hvilke variable, der skal kontrolleres for, samt at fastholde logikken i de konklusioner, der drages. Me-

toder til at løse disse og en række statistisk-tekniske problemer baseres på de såkaldte rekursive grafiske modeller for diskrete data (Svend Kreiner).

7. Statistisk databehandling

7.1 Programmer er implementeret til analyse af rekursive grafiske modeller for mange variable samt til validering og brug af skalaer baseret på Rasch's item-analyser. Desuden udvikles et PC-baseret statistiksystem med henblik på at etablere et grundlag, der vil lette udviklingen af nye analysemetoder. Programmerne er skrevet i Turbo Pascal til brug på IBM kompatible PC'ere under DOS (Svend Kreiner, Claus Holst).

7.2 Arbejdet med et program til analyse af store kon-tingenstabeller er videreført (Jens Henrik Badsberg).

8. 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 samarbejds-kontakter. En mere udførlig oversigt kan rekvireres ved henvendelse til Statistisk Forskningsenhed. Samarbejde og service foregår navnlig med medarbejdere ved fakultetets institutter og hospitals- og sygehusafdelinger, ved KTH, KVL (herunder Forskningsinstituttet for human Ernæring), John F. Kennedy Institutet, Niels Steensens Hospital og enkelte andre universitetsinstitutter og hospitaler.

8.1 Cellebiologi og neuroanomi

Orienteret bevægelse (hastighed og retning) af Tetrahymena thermophila. Lungemetastaser hos mus efter injektion af NCAM-Fab hhv. 0-Fab. Estimation af størrelsesfordelingen af neurosekretoriske granula fra elektronmikroskopiske optagelser (Dorte Kronborg, Lene Theil Skovgaard, Niels Keiding).

8.2 Klinisk fysiologi og laryngologi

Metoder til vurdering af akut myokardieinfarkt. Sammenhængen mellem akustisk analyse af talesignal og talepædagogisk vurdering af stemmens kompression (Jens Henrik Badsberg, Birthe L. R. Thomsen).

8.3 Farmakologi

Effekten af modgiftsbehandling med paracetamol for personer, som har forsøgt selvmord (Lene Theil Skovgaard).

8.4 Eksperimentel odontologi

Baseret på målinger af muskellængder for digastricus og masseter hos dystrofe mus er indflydelsen af muskernes arbejdsbelastning på sygdommens alvorlighed belyst (Dorte Kronborg).

8.5 Ernæring og vækst

Udviklingen af relativ vægt hos børn i skolealderen fra fødselsårgangene 1931-1956 analyseres og relateres til den observerede stigning af prævalensen af ekstremt overvægtige målt ved session i 1960'erne samt til mulige perinatale determinanter for udvikling af fedme. Fedmes arvelighed studeres desuden på basis af et adoptionsmateriale. Spermachens indtræden places i relation til udviklingen i en række andre fysiologiske vækstparametre. For børn med kræft belyses effekten af den medicinske behandling på børnenes daglige energiindtag. 90 børn monitoreres detaljeret i det første leveår med henblik på analyse af sammenhængen mellem vækst og ernæring (Thomas Bayer, Claus Holst, Lene Theil Skovgaard, Merete Jørgensen, Marc Andersen, Dorte Kronborg, Birthe L. R. Thomsen).

Forskningsenheden har indledt et samarbejde med Forskningsinstitut for human Ernæring ved Landbohøjskolen (Niels Bindsløv). Foreløbig er følgende to projekter påbegyndt: Alternative metoder til bestemmelse af kroppens vand- og fedtmængde. Metodik ved kortlægning af kostvaner hos børn.

8.6 Human genetik

Segregationsanalyse af Menkes sygdom (Henrik Loft Jacobsen).

8.7 Anæstesiologi

En lang række anæstesiologiske projekter er blevet bearbejdet, navnlig omhandlende neuromuskulær transmission, evaluering af restkurarisering, anvendelse af post tetanic count (PTC) og train-of-four (TOF), evaluering af kolinesteraseaktiviteten samt anæstisiforløb for patienter, der har været under mistanke for malign hypertermi (Lene Theil Skovgaard).

8.8 Neuromedicin og psykiatri

Metodestudier af måling af hjernegennemblødning samt anvendelse af disse og af CT-scanninger m.v. til patienter med hjerneblødninger og til debuterende skizofrene. Synsbanefunktionen hos patienter med dissemineret sklerose vurderes. Cross-over forsøg med migrænemidler. Neuroepidemiologisk analyse af hereditære ataksier og Myasthenia gravis ud fra incidensstudier. Evaluering af distriktspsykiatrisk forsøgsordning i Københavns Kommune (Dorte Kronborg, Henrik Loft Jacobsen, Niels Keiding, Jens Henrik Badsberg).

8.9 Cancerepidemiologi og -prognose

Prognosestudier for knoglemarvstransplanterede, for patienter med bronkogen adenokarcinom, for brystkræftpatienter, for patienter med malignt melanom, med Hodgkin's sygdom, med kronisk lymfatisk leukæ-

mi. Cervixcancerscreening (Jens Henrik Badsberg, Per Kragh Andersen, Niels Keiding).

8.10 Leversygdomme

Interobservatørstudier vedrørende ascites og oesophagusvaricer. Prognosestudier af behandling af oesophagusvaricer med sklerosering og/eller betablokkere samt medicinsk behandling dels af patienter med alkoholiske leverlidelser, dels af patienter med primær bilier cirrhose. Risikofaktorer for udvikling af alkoholisk levercirrhose (Lene Theil Skovgaard, Per Kragh Andersen, Jens Henrik Badsberg, Niels Keiding).

8.11 Andre medicinske sygdomme

Diabetesincidens blandt 0-20 årige mænd på basis af data fra sessionsarkiverne. Model for udvikling af persisterende proteinuri blandt diabetikere baseret på udviklingen af urin-albumin udskillelse. Rygdutætning: Metodevalidering (Per Kragh Andersen, Lene Theil Skovgaard).

8.12 AIDS

Sundhedspersonalets viden, holdning og reaktioner angående HIV-smittede personer. Seksualadfærd blandt homoseksuelle danske mænd. Danske skoleelevers viden om AIDS (Thomas Bayer, Marc Andersen, Henrik Loft Jacobsen, Niels Keiding, Svend Kreiner).

8.13 U-landsepidemiologi

Vurdering af virkning af forskellige vaccinationsstrategier mod mæslinger i Guinea-Bissau. Sammenhængen mellem dosismængde og alvorlighed af mæslinger i epidemien i Grønland i 1951 (Kim Knudsen, Dorte Kronborg).

8.14 Almen medicin

Beskrivelse af individuelle behandlingsforløb hos praktiserende læger. Københavnske praktiserende lægers adfærsændringer i forbindelse med ændringen af overenskomsten i 1987 (Henrik Loft Jacobsen, Adam Gottschau).

8.15 Arbejdsmedicin

Efterundersøgelse af cementarbejdere i Aalborg (Kim Knudsen).

8.16 Veterinærvidenskabelige projekter

Diagnostiske metoder ved eksperimentelle studier af subklinisk mastitis. Case-control analyse af forekomsten af mastitis hos malkekøveg. Mykoplasmainfektion i SPF-svineavlbesætninger (Kim Knudsen, Birthe L. R. Thomsen).

Redaktions- og bedømmelsesvirksomhed:

Forskningsenhedens medarbejdere er i betydeligt omfang engageret i redaktions- og bedømmelsesvirksom-

hed. Således er Niels Keiding redaktør af Shorter Communications i Biometrics og medlem af redaktionen for Statistics in Medicine, Lene Theil Skovgaard er associate editor for Biometrics og mange af medarbejderne fungerer som bedømmere af artikler i statistiske og lægevidenskabelige tidsskrifter (navnlig Per Kragh Andersen, Niels Keiding, Lene Theil Skovgaard og Dorte Kronborg). Niels Keiding har medvirket ved bedømmelsen af ansøgere til et professorat ved Lunds Universitet og en seniorforskerstilling ved Statens Seruminstitut samt opponeret ved disputater ved Danmarks farmaceutiske Højskole og universitetet i Oslo.

Kollegial rådgivning:

Det indgår i stigende omfang i forskningsenhedens seniorbemandings arbejdsopgaver at rådgive biostatistiske kolleger.

Undervisning:

Forskningsenhedens bemanding er alene baseret på statistisk forsknings- og servicevirksomhed, herunder postgraduat undervisning. I beretningsåret har vi afholdt tre større kurser i fakultetets regi: Postgraduat kursus for Det lægevidenskabelige Fakultet omhandlende regressionsanalyse med særligt henblik på studiet af fysiologiske og biokemiske modeller. I denne forbindelse har Dorte Kronborg og Lene Theil Skovgaard udarbejdet en lærebog, som planlægges udgivet på Fadl's Forlag. Statistikdelen af postgraduat kursus i kvantitative metoder i empirisk samfundsmedicinsk forskning (kursets anden halvdel, om epidemiologi og medicinsk sociologi, afholdtes af Institut for social Medicin). Statistikkursus på humanbiologistudiet (det nye kandidatstudium ved fakultetet).

Herudover har Niels Becker, Dorte Kronborg, Kim Knudsen og Niels Keiding (med sidstnævnte som arrangør) afholdt Nordisk forskerkursus om Statistisk Analyse af Data om Infektionssygdomme, Särö, Sverige og Svend Kreiner har været hovedlærer ved kursus om Graphical Models in Survey Analysis, IMPA, Rio de Janeiro.

Gæster:

Niels G. Becker (Australien) opholdt sig i forskningsenheden i 6 måneder som gæsteforsker, støttet af Forskerakademiet. Svend Kreiner var i hele beretningsåret ansat som lektor, finansieret af rektors grundforskningsbevilling. Ørnulf Borgan (Oslo), Richard Gill (Utrecht), Halina Frydman (New York), James Vaupel (Minneapolis) og Martin Lombard (London) har opholdt sig ved forskningsenheden i længere perioder. Herudover har vi haft en række endags besøg. Mange gæster har holdt foredrag om deres videnskabelige arbejde, ofte i forskningsenhedens seminar i Anvendt Statistik.

Rejser og foredrag:

Forskningsenhedens medarbejdere har deltaget i mange konferencer i ind- og udland og har holdt en lang række foredrag om deres videnskabelige resultater. Aflængerevarende studieophold kan nævnes Niels Keiding (MRC Biostatistics Unit, Cambridge, England; University of Western Australia), Claus Holst (University of Pennsylvania, U.S.A.), Gert Nielsen (University of Leicester, England).

Stab:

VIP: Antal årsværk: 12 (ekskl. gæsteforskere).

Forskningsprofessor: Niels Keiding.

Lektorer: Per Kragh Andersen, Lene Theil Skovgaard.

Lektor (rektors grundforskningsbevilling): Svend Kreiner.

Adjunkt: Dorte Kronborg.

Forskningsstipendiat under PRF: Merete Jørgensen.

Seniorstipendiat: Peter Dalgaard.

Kandidatstipendiat: Kim Knudsen, Gert Nielsen.

Projektfinansierede statistikere: Jens Henrik Badsberg, Niels Bindlev, Thomas Bayer, Adam Gottschau, Claus Holst, Henrik Loft Jacobsen, Birthe Lykke Riegels Thomsen.

Gæsteforsker: Niels G. Becker.

Gæsteforskere i øvrigt: Halina Frydman, James W. Vaupel.

TAP: Antal årsværk: 4.

Marc Andersen, Bettina E. Hansen, Lars Sommer Hansen, Helene Holm, Nanny Holst, Kathe Jensen, Susanne Kragsskov, Klaus Krøier, René Tabanera.

Publikationer:

Aaby, P., Pedersen, I.R., Knudsen, K., et al.: Child mortality related to seroconversion or lack of seroconversion after measles vaccination. *Pediatric Infectious Disease Journal* 8 (4), s. 197-200, Baltimore, Maryland, USA 1989.

Altman, D.G., Andersen, P.K.: Bootstrap Investigation of the Stability of a Cox Regression Model. *Statistics in Medicine* 8, s. 771-83, Chichester, England 1989.

Andersen, P.K., Keiding, N.: Contributions to the discussion of Elja Arjas: Survival Models and Martingale Dynamics. *Univ. Cop. Stat. Res. Unit Research Report* 1, s. 15, Københavns Universitet 1989.

-, Hansen, L.S., Keiding, N.: Non- and Semi-Parametric Estimation of Transition Probabilities from Censored Observations of a Non-Homogeneous Markov Process. *Univ. Cop. Stat. Res. Unit. Research Report* 3, s. 31, Københavns Universitet 1989.

-, Væth, M.: Simple Parametric and Nonparametric Models for Excess and Relative Mortality. *Biometrics* 45, s. 523-35, USA 1989.

-, Væth, M.: Simple parametric and non-parametric models for excess and relative mortality. *Bull. Internat. Statist. Inst.* 53: Contributed Papers I, s. 62-63, Paris 1989.

-, Bidrag til diskussionen af: Arjas, E. "Survival models and martingale dynamics". *Scand. J. Statist.* 16, s. 215-16, Stockholm 1989.

Badsberg, J.H.: CoCo - A program for estimation, test and model search among hierarchical models on large 'Co'mplete 'Co'ntingency-tables. Symposium i anvendt statistik 1989, Leif Spang Mortensen (red.), s. 1-16, Århus 1989.

Becker, N.G.: Analysis of infectious disease data from a sample of households. *Univ. Cop. Stat. Res. Unit. Research Report* 5, s. 21, Københavns Universitet 1989.

-, On an analysis of transfusion related AIDS data. *Univ. Cop. Stat. Res. Unit. Research Report* 7, s. 16, Københavns Universitet 1989.

-, Melbye, M.: Use of a log-linear model to compute the empirical survival curve from interval-censored data, with application to data on tests for HIV positivity. *Univ. Cop. Stat. Res. Unit. Research Report* 9, s. 15, Københavns Universitet 1989.

-, Keiding, N.: Review of "Short-term prediction of HIV infection and AIDS in England and Wales: Report of a Working group", London 1988. *Statistics in Medicine* 8, s. 1553-56, Chichester, England 1989.

Bondeson, U.V., Andersen, P.K.: Prisonization and Recidivism. *Prisoners in Prison Societies*, Ulla V. Bondeson, s. 277-93, New Brunswick, N.J., USA 1989.

Dalgaard, P., Barker, V.A., Lund-Andersen, H.: Vitreous fluorophotometry: Mathematical analysis of the effect of peripheral leakage on axial scans. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 30, s. 1522-26, Philadelphia, USA 1989.

Drenck, N.E., Ueda, N., Olsen, N.V., Engbæk, J., Jensen, E., Skovgaard, L.T., Viby-Mørgensen, J.: Manual evaluation of residual curarisation using double burst stimulation: A comparison with train-of-four. *Anesthesiology* 70, s. 578-81, Philadelphia, USA 1989.

Edwards, D.G.: A guide to MIM 1.7. *Univ. Cop. Stat. Res. Unit. Research Report* 12, s. 43, Københavns Universitet 1989.

Engbæk, J., Østergaard, D., Viby-Mørgensen, J., Skovgaard, L.T.: Clinical recovery and train-of-four ratio measured mechanically and electromyographically following atracurium. *Anesthesiology* 71, s. 391-95, Philadelphia, USA 1989.

Frydman, H.: A nonparametric estimation procedure for a partially observed three state Markov process.

- Univ. Cop. Stat. Res. Unit. Research Report 4, s. 28, Københavns Universitet 1989.
- Gadsbøll, N., Høilund-Carlsen, P.F., Nielsen, G.G., Bering, J., Bruun, N.E., Stage, P., Hein, E.: Inter-observer agreement and accuracy of bedside estimation of right and left ventricular ejection fraction in acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology* 63, s. 1301-07, New York 1989.
- , Høilund-Carlsen, P.F., Badsberg, J.H., Stage, P., Marving, J., Lønborg-Jensen, H.: Late Ventricular Dilatation in Survivors of Acute Myocardial Infarction. *The American Journal of Cardiology* 64 (16), s. 961-66, New York 1989.
- Keiding, N., Gill, R.D.: Random truncation models and Markov processes, 2. ed. Centre for Mathematics and Computer Science Reports MS-R8817, Amsterdam 1988.
- , Andersen, P.K.: Nonparametric estimation of transition intensities and transition probabilities: a case study of a two-state Markov process. *Applied Statistics* 38, s. 319-29, London 1989.
- , Somnier, F.E., Werdelin, L.: Estimating age – specific prevalence from incidence studies: Two case studies in neuroepidemiology. Univ. Cop. Stat. Res. Unit. Research Report 6, s. 15 m.v., Københavns Universitet 1989.
- : Woodrooffe's inversion formula. *Encyclopedia of Statistical Sciences, Supplement Volume*, S. Kotz, N. L. Johnson, s. 197-98, New York 1989.
- : Nonparametric estimation of Dietz & Schenzle's transference potential from current-status data. *Bull. Internat. Statist. Inst.* 53: Contributed Papers I, s. 507-508, Paris 1989.
- , Holst, C., Green, A.: Retrospective estimation of diabetes incidence from information in a prevalent population and historical mortality. *American Journal of Epidemiology* 130, s. 588-600, Baltimore, Maryland, USA 1989.
- , Andersen, L.: Estimation of the size distribution of fibrillar centres in nucleoli – an example of the 'Swiss cheese' problem in stereology. Univ. Cop. Stat. Res. Unit. Research Report 8, s. 1-23, Københavns Universitet 1989.
- : Discussion of Elja Arjas: Survival models and martingale dynamics. *Scandinavian Journal of Statistics* 16, s. 209-13, Stockholm 1989.
- Kreiner, S.: User guide to DIGRAM, a program for discrete graphical modeling. Univ. Cop. Stat. Res. Unit. Research Report 10, s. 143, Københavns Universitet 1989.
- : Graphical modeling using DIGRAM. Univ. Cop. Stat. Res. Unit. Research Report 11, s. 24, Københavns Universitet 1989.
- , Karpachof, B.: Conditional relationships. Univ. Cop. Stat. Res. Unit. Research Report 13, s. 43, Københavns Universitet 1989.
- : On tests of conditional independence. Univ. Cop. Stat. Res. Unit. Research Report 14, s. 52, Københavns Universitet 1989.
- : Problem space and strategies in high-dimensional graphical modeling. Univ. Cop. Stat. Res. Unit. Research Report 15, s. 50, Københavns Universitet 1989.
- , Edwards, D.: Analysis of longitudinal ordinal data. Univ. Cop. Stat. Res. Unit. Research Report 16, s. 20, Københavns Universitet 1989.
- Larsen, M., Kjer, B., Bendtson, I., Dalgaard, P., Lund-Andersen, H.: Lens Fluorescence in Relation to Metabolic Control of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Archives of Ophthalmology* 107, s. 59-62, Chicago, USA 1989.
- Nielsen, O.H., Thomsen, B.L., Green, A., Andersen, P.K., Hauge, M., Schiøtz, P.O.: Cystic fibrosis in Denmark 1945 to 1985. *Acta Paediatr. Scand.* 77, s. 836-41, Stockholm 1988.
- Schwarz, E., Kronborg, D.: Shifts between use and non-use of dental services among young Danish adults over a 3-year period. *Community Dent. Oral Epidemiol.* 16 (6), s. 336-40, København 1988.
- , Kronborg, D.: Utilization of alternative delivery programs in youth dental care in Denmark. *Community Dent. Oral Epidemiol.* 16 (6), s. 330-35, København 1988.
- Secher, N.J., Thomsen, B.L.: Fødselsvægtkurver – rette linjer. *Ugeskrift for Læger* 151, s. 2382-83, København 1989.
- Skovgaard, L.T.: Differential geometry and statistical inference. *Proceedings of the 1st World Congress of the Bernoulli Society*, Yu. A. Prohorov, V. V. Sazonov (eds), s. 279-82, Utrecht, Holland 1987.
- Sørensen, J.B., Badsberg, J.H., Hansen, H.H.: Response to cytostatic treatment in inoperable adenocarcinoma of the lung: critical implications. *British Journal of Cancer* 60, s. 389-93, London 1989.
- Sørensen, J.B., Badsberg, J.H., Olsen, J.: Prognostic Factors in Inoperable Adenocarcinoma of the Lung: A Multivariate Regression Analysis of 259 Patients. *Cancer Research* 49, s. 5748-54, Baltimore, Maryland, USA 1989.
- Thomsen, B.L., Keiding, N., Altman, D.G.: A note on the comparison of observed and expected survival, illustrated by the survival of liver transplant patients. Univ. Cop. Stat. Res. Unit. Research Report 2, s. 1-9, Københavns Universitet 1989.
- Watt-Boolsen, S., Ottesen, G., Andersen, J.A., Mouridsen, H.T., Dombernowsky, P., Blichert-Toft, M., Bayer, T., Jespersen, N.C.B., Keiding, N.: Significance of incisional biopsy in breast carcinoma: results from a clinical trial with intended excisional biopsy. *European Journal of Surgical Oncology* 15, s. 33-37, London 1989.

2. Medicinsk-historisk Museum

Historie:

Medicinsk-historisk Museums historie går tilbage til 1907. Se videre: Det kgl. kirurgiske Akademi 200 år, som kan erhverves gennem museet.

Museets vigtigste opgave er at gennem forskning og samlinger at belyse medicinens udvikling især ved Københavns Universitet, men også i hele Danmark. Derfor er det også Danmarks centralmuseum inden for området. Museet har samlinger som berører anatomi, farmaci, kirurgi, laboratorieudstyr, medicin, medicoelektrisk apparatur, mikroskop, odontologi, osteo-arkæologi, radiologi samt arkiv, bibliotek, billedsamling og mønt- og medaljesamling. De fleste genstande findes i studiesamlinger tilgængelige iflg. forudgående aftale. Et udvalg af genstande vises i den offentlige udstilling med faste åbningsdage: Tirsd., torsd. og sønd. kl. 11 og 12,30 (dansk) og kl. 14 (engelsk). I løbet af året 1989 har 12.211 personer besøgt den offentlige udstilling.

Museets hovedbygning ramtes i 1987 af en træsvampeskade som krævede omfattende reparationer som er færdiggjort i oktober 1989. Trods dette har halvdelen af den offentlige udstilling hele reparationsperioden kunnet vises frem for publikum.

I maj måned åbnedes en særudstilling om Lægekunsten i København 1839 i anledning af Ugeskrift for Lægers 150 års jubilæum. Se: Bibliotek for Læger, nr. 2, 1989.

Planer for nyopstilling af den offentlige udstilling ventet på at blive realiseret.

Museet er tilbudt at overtage den Saxtorphske samling fra Fødselsstiftelsen og Gynækologisk afdeling på Rigshospitalet, men er endnu ikke fra museets side accepteret på grund af pladmangel, forhandlingerne fortsættes.

Museet har i det forløbne år modtaget en del gaver og i enkelte tilfælde haft lejlighed til at erhverve genstande ved køb. I år har museet erhvervet ved køb et fornemt dansk mikroskop fra 1700-tallet. Museet har modtaget store værdifulde testamentariske gaver fra Dr.med. Ejvind Bastholm og Dr.med. Knud Bøjlen. Derudover er et stort antal gaver kommet museet til del samt et stort antal arkivskabe m.v. For alt dette samt anden generøs støtte bringer Medicinsk-historisk Museum sin hjerteligste tak.

I løbet af året er to stk. edb-apparatur anskaffet for dels forskning og administration, dels registrering og dokumentation af samlingerne. I alt er 1675 registreringer udført.

Forskningsvirksomhed:

1. »C. J. Tode: Sundhedstjeneste 1778«

Tode's plads i dansk samfund og hans videnskabelige

indsats. Indledning til genudgivelse af hans tidsskrift (Prof. Øivind Larsen, Oslo, Bengt I. Lindskog).

2. Revision af Medicinsk Ordbog A-Z

Revision af Medicinsk Terminologi/Lexikon. Omarbejdning og udgivelse af egne tidligere (1979 resp. 1981) udgivne arbejder (Bengt I. Lindskog).

3. Dansk medicinhistorie på 1900-tallet: Kirurgi

Vejlleder til scholarstipendium (Bengt I. Lindskog).

4. Grundlaget for behandling af ældres sygdomme

En medicinsk- og samfundshistorisk analyse af forudsætningerne for sundhedsvæsenets indsats over for ældre (Projektleder: Læge Henning Kirk, Dansk gerontologisk Institut) (Bengt I. Lindskog).

Redaktionsvirksomhed:

Bengt I. Lindskog: Dansk medicinsk-historisk Årbog.

Kollegiale organer:

Bengt I. Lindskog: Organisation af 2 dages møde i maj 1990 for Nordiske medicinhistoriske Museer. Organisering af internationalt møde for videnskabelig medicinhistorie i juni 1991. Medlem af Svenska Läkaresällskapetets språkvårdskomité. Medlem af »Nätverket Tema H for den forebyggende medicinens historie«. Linköpings Universitet. 2 stk. bedømmelsesopgaver til Riksbankens Jubilæumsfond.

Rejser:

Bengt I. Lindskog: Linköping 16.-17.5., Tema H. Bergen 1.-4.6. Nordisk med.hist. Forening. Foredrag + formand London 10.-16.7. Studierejse + møde Wellcome Inst. Stockholm 29.11.-1.12. Medicinska riksstämman.

Gæsteforelæsninger:

Bengt I. Lindskog: Odense 8/3. Reykjavik 20/6. Lund 2/10 og 13/11. Stockholm 29/11.

Stab:

VIP: Antal årsværk: 3.
Professor: Bengt I. Lindskog.
Lektor: Anna-Elisabeth Brade.
Fondslønnet: Bodil Haarmark.

TAP: Antal årsværk: 6.

Kurt Albrechtsen, Nina Brechling, Inger Holm Christensen, Ole S. Christensen, Annie Iversen, Knud Iversen, Folke Jørgensen, Kirsten Madsen, Gudrun B. Olsson, Britt Winkel.

Konsulenter: 10.

Pia Bennike, Kurt Bærentsen, Jørgen Koch, Poul Reinhardt Kruse, Per Lous, Mogens Palle, Leif Marvitz, Harald Moe, S. Simonsen, Johan Thomsen.

Museets personale er ved gennemført bespareelsesplan mindsket med 2. Rengøringsassistent Kirsten Madsen og betjent Folke Jørgensen.

Lithograf Ole S. Christensen er afgået fra sin stilling og overgået til efterløn. Denne heltidsstilling er erstattet med p.t. tegner og fotograf Britt Winkel 1 dag pr. uge.

Konsulenterne udgøres af fagkyndige personer som arbejder helt frivilligt uden aflønning, sædvanligvis 1 dag pr. uge.

Bengt I. Lindskog

3. Panum Institutets Fællesafdeling

Til Panum Institutet og Rockefellerkomplekset er knyttet en række virksomheder, der er fælles for følgende institutter ved Københavns Universitet:

Arvebiologisk Institut, Biokemisk Institut A, Biokemisk Institut B, Biokemisk Institut C, Institut for almen Fysiologi og Biofysik, Institut for eksperimentel Hormonforskning, Institut for eksperimentel Kirurgi, Institut for eksperimentel Medicin, Institut for social Medicin, Medicinsk-anatomisk Institut A, Medicinsk-anatomisk Institut B, Medicinsk-anatomisk Institut C, Medicinsk-fysiologisk Institut B, Medicinsk-fysiologisk Institut C, Medicinsk-kemisk Institut, Neurofysiologisk Institut, Proteinlaboratoriet, Statistisk Forskningsenhed.

Stab:

1 inspektør, 1 ½ dyrlæge, 3 rengøringsledere, 2 heltids HK-stillinger, 5 deltid HK-stillinger, 9 betjente, 1 ½ fotograf, 1 tegner, 1 bibliotekar, 1 varmemester, 19 dyreteknikere, 1 arbejdsmand, 110 rengøringsassistenter og 4 EFG-elever.

Til drift og vedligeholdelse af Panum Institutets bygninger findes en driftsafdeling under ledelse af en driftsingeniør, hørende under universitetets tekniske forvaltning.

Fællesafdelingens arbejdsområder:

Administrationskontor, herunder lokalereservation

og regnskabsafdeling. Fællesbibliotek. Dyreafdeling. Fotografisk atelier. Omstillingsbord. Rengøring. Tjenestekørsel. Teknisk tegning. Trykkeri. Varemodtagelse og intern transport.

Bestyrelse:

Lektor, cand.med. N. Bindlev (formand), lektor, mag.scient. B. Lomholt, lektor, cand.med. B. Quistorff, tekn.ing. Henning Andersen, lektor, mag.scient. K. Overgaard Hansen, lektor, dr.med. C. Garbarsch, afdelingsleder Jørn Egeberg, lektor, cand.med. Paul Rømert, ingeniør F. Neumann, professor, dr.med. N. A. Thorn, lektor, cand. scient. I. N. Bojesen, lektor, cand.med.vet. H. P. Olesen, lektor, cand.scient. P. Christensen, professor, cand.med. Erik Holst, professor, dr.phil. Arne E. Nielsen, lektor cand.med. P. Dyhre-Poulsen, lektor, lic.techn. T. C. Bøg-Hansen, professor, cand.stat. N. Keiding, dyrepasser Eva Raahauge Rasmussen, dyrepasser Klaus Bang, dyrepasser Ulla Dansberg, dyrepasser Anne-Marie Ørngreen, dyrepasser Tina Skov, dyrepasser Lennart Kurland, betjent Oscar Gudman Petersen, betjent Jan Ivan Jensen, assistent Benny Kolind, assistent Inge Kaas, assistent Vibeke Bagger-Rasmussen, AV-tekniker Bjarne Eriksen, betjent Mogens Hansen, bibliotekar Gunvor K. N. E. Petersen, fotograf Michael Charewicz, rengøringsassistent Lene Løgstrup, rengøringsassistent Ina Egesholm, rengøringsassistent Connie Sørensen.

Gæster:

Panum Instituttet modtager mange gæster fra ind- og udland, og der har i 1989 været 15 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.

Publikationer:

Panumavisen, Ugeoversigt for arrangementer, foredrag, disputatser m.v. på Panum Institutet.

Niels Bindlev

De kliniske sektioner

Med hensyn til de videnskabelige publikationer fra de kliniske sektioner henvises til de enkelte sektioners officielle publikationslister.

Klinisk sektion III

Rigshospitalet

1. Børnepsykiatrisk afdeling

Rigshospitalets børnepsykiatriske forskning i 1989 har overvejende drejet sig om sygdommen anorexia nervosa, dens epidemiologi, biologiske vækstforhold og behandling. En klinisk assistentstilling ved afdelingen er knyttet til et projekt om familiestrukturen ved samme lidelse.

Endvidere har afdelingen et samarbejde med psykiatrisk børnehospital i Århus om psykoser i barnealderen.

Kaj Tolstrup

2. Neonatalafdelingen GN 5023

2.1 Nær infrarød spektrofotometri (NIRS): På afdeling GN har vi inden for de sidste år arbejdet med at undersøge hjernens absorptionspektre, når den gennemlyses med nærinfrarødt laserlys. Metoden, der er noninvasiv kan vise sig at give vigtige oplysninger om hjernens blodtilførsel og oxygenering og være med til at afklare de patofysiologiske cerebrale forhold hos for tidligt fødte og syge nyfødte.

2.1.1 Med NIRS undersøger vi om hjernens autoregulation og CO₂-reaktivitet er bevaret hos respiratorbehandlede for tidligt fødte børn og hos børn født med svær asfyksi.

2.1.2 Ligeledes søger vi med NIRS at afklare forskellige medikamenters indflydelse på kardonus i hjernen. Derudover undersøges betydningen af hypoglæcæmi og behandlingen deraf for hjernens blodvolumen. Betydningen af forskellige plejeprocedurer hos respiratorbehandlede børn er undersøgt med NIRS og sammenlignet med variationer i BT, pulsoximetri og transcutant målt pO₂ og pCO₂.

2.1.3 Vi arbejder på en metode til ved hjælp af NIRS at kunne bestemme den venøse saturation i hjernen.

2.1.4 I samarbejde med thoraxkirurgisk afd. og anæstesiaafdelingen har vi med NIRS søgt at vurdere de cerebrale ændringer der indtræder under hjerteopera-

tioner, hvor børnene dels er afkølede dels er i extracorporal cirkulation.

2.1.5 For at afklare nogle metodologiske problemer har vi i samarbejde med Panum-instituttet og Radiometer A/S udført dels dyreeksperimentelle forsøg dels in-vitroforsøg på blod.

2.1.6 På afdelingen har vi fortsat undersøgelser af det cerebrale blood flow (CBF) og samtidige undersøgelser med Nirokopet har vist god overensstemmelse mellem de 2 metoder.

2.2 133-Xe udvaskningsmetoden til bestemmelse af CBF.

2.2.1 Hjernegennemblødningen og hjernekarrenes reaktivitet på ændringer af pa CO₂ og blodtryk er blevet undersøgt hos nyfødte børn med svær asfyksi.

2.2.2 Teofyllamins effekt på hjernegennemblødningen er blevet estimeret hos stabile, for tidligt fødte børn.

2.3 Effekten af gentagne stimuli på VEP er blevet vurderet hos respiratorbehandlede, præmature børn.

2.4 3 grupper af mature børn er blevet undersøgt for at vurdere betydningen af henholdsvis intrauterin malnutrition og diabetisk stofskifte på hjernens myelinisering.

2.5 M.h.p. bestemmelse af total hæmoglobin-masse (og blodvolumen) hos nyfødte børn har vi undersøgt hæmoglobin F fraktion før og efter blodtransfusion.

2.6 Afdeling GN deltager i et projekt med surfactantbehandling af for tidligt fødte børn i respirator. Vi ønsker at vurdere hjernens iltforsyning ved nær infrarød spektroskopi før, under og efter behandlingen. I løbet af kort tid påbegyndes projekt med surfactantbehandling af for tidligt fødte børn under nasal-CPAP behandling.

2.7 Methæmoglobinæmi: Undersøgelser af ætiologi og hyppighed af methæmoglobinæmi hos nyfødte. Projektet skyldes observation af methæmoglobinæmi hos flere svært præmature børn – et hidtidigt ukendt fænomen i denne patientgruppe.

2.8 En undersøgelse af lysudløste EEG potentialer hos børn med intrauterin væksthæmning samt børn og mødre med sukkersyge.

2.9 Evaluering af ultralydmåling af hudens fedtlag, samt anvendelse af denne metode på for tidligt fødte børn og børn med intrauterin væksthæmning.

2.10 Etablering af normalvækstkurver for vægt, længde og hovedomfang i 1. leveår.

2.11 Prospektiv undersøgelse af forskellige ernæringsregimer til meget for tidligt fødte børn.

2.12 Analyse af behovet for etablering af transporthold til at forstå transporten til neonatalafdelingen af nyfødte fra andre sygehuse.

2.13 Indenfor den kontinuerlige overvågning har vi sammenlignet transcutan overvågning med pulsoxiometri. Undersøgelsen skal især koncentrere sig om specielle situationer såsom intern transport til og fra undersøgelser, umiddelbart efter fødslen og transport til og fra fremmede hospitaler.

2.14 Undersøgelse af betydningen af K-vitamin tilskud til mødre med truende for tidlig fødsel for incidensen af intrakranielle/intraventrikulære blødninger hos præmature.

2.15 En ny type respiratorbehandling, hvor patienten selv bestemmer vejrtrækningsfrekvensen, er blevet undersøgt til brug hos meget for tidligt fødte børn.

2.16 Værdien af højfrekvent respiratorbehandling i forhold til konventionel respiratorbehandling hos for tidligt fødte børn med meget syge lunger (RDS) er undersøgt.

2.17 Luftvejstrykket og variationer i trykket hos børn i behandling med kontinuerligt luftvejstryk appliceret med Benveniste-ventil er undersøgt ved givne indstillinger af flow tilledt ventilen.

Sten Petersen

3. Thoraxkirurgisk afdeling RT 2102

Lars Ib Andersen, Poul Stentoft, Claus B. Andersen, Per Skovsted. Inability to elicit vagal responses from the acidinflused esophagus of pigs. *Annals of Allergy*, vol. 62, number 1, 1989.

L. I. Andersen, G. Jensen. Prevalence of benign esophageal disease in the Danish population with special reference to pulmonary disease. *Journal of Internal Medicine* 1989, 225: 393-401.

H. J. Gyrtrup, K. H. Andreasen, J. H. Pedersen, L. B. Mortensen. Central Embolization of Needle Fragment following Intravenous Drug Abuse. *British Journal of Addiction* 1989, 84, 103-105.

L. Hendel, P. Stentoft, S. Aggestrup. The progress of esophageal involvement in progressive systemic sclerosis during D-Penicillamine treatment. *Scand J Rheumatology* 18: 149-155, 1989.

Erik Hjelms, Børge G. Nordestgaard, Steen Stender, Knud Kjeldsen. A surgical model to study in vivo

efflux of cholesterol from porcine aorta. *Atherosclerosis*, 77 (1989) 239-249.

Marianne Jendresen, Erik Hjelms. Resultater med Ionescu-Shiley bioprotetser. *Ugeskrift for Læger*, 1989, 151:1472-4.

H. Laursen, J. Waaben, K. Gefke, B. Husum, L. I. Andersen, H. Rahbek Sørensen. Brain histology, blood-brain barrier and brain water after normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass in pigs. *Eur J Cardio-thorac Surg* (1989) 3:.

Torben Myrhøj, Lars Ib Andersen, Steen Boesby. Angelchik-protesen i behandlingen af gastroøsofageal reflux. *Ugeskr. Læger* 1989, 151, 627-9.

P. S. Olsen and E. Hjelms. Intravascular air after Fibrin sealing by spray gun in cardiovascular surgery. *Eur J Cardio-thorac Surg* (1989) 3: 376-377.

4. Radiologisk afdeling X 2023

Forskningen på Rigshospitalets radiologiske afdeling X centrerer sig om to områder: Neuro CT-scanning, cerebral angiografi og medicinsk/kirurgisk ultralyddiagnostik.

Hos demente patienter er der udført cerebral CT for at sammenligne de strukturelle forandringer med det cerebrale flow bestemt ved SPECT-scanning. Et projekt om CT og myelografifund hos patienter med medullært tværnitssyndrom nærmer sig sin afslutning. Det samme er tilfældet med et projekt om sammenligning mellem arteriografiske og Dopplerfund hos patienter med arteriosclerose i carotis. Et projekt om undersøgelse af patienter med tumorer i conus medullaris er påbegyndt.

To forskningsprojekter påbegyndt tidligere om CT-fund hos børn med medulloblastomer og CNS-leukæmi er fortsat.

Den ultralydmæssige forskning omhandler:

Præoperativ klassifikation af C.recti med endoluminal rectal ultralydundersøgelse.

Præoperativ og intraoperativ vurdering af levermetastaser hos patienter der opereres for colorectal cancer.

MR-scanning sammenholdt med abdominal og transvaginal ultralydscanning ved stadietdeling præoperativt af patienter med formodede lave stadier af C.colli uteri.

Transoesophageal ultralydscanning af inoperabel oesophagus cancer før og efter Laser.

Doppler undersøgelse af formodede levertransplantationskandidater med henblik på at afgøre flowforholdene i vena portae og vena hepaticae.

Jørgen Jensen

5. Afdelingen for dermatologi og venerologi

Fotobiologi: Fotocarcinogenese studeres med genetiske, immunologiske og enzymatiske undersøgelser på

mus og mennesker. Fototoxicitet undersøges med UV-repair studier på cellekulturer.

Fibrose: Undersøgelser af de enkelte kollagenfraktioners betydning for udvikling af fibrose vurderes med elektronmikroskopi og mucopolysaccharid-analyse.

Sklerodermi og andre fibroserende hudsygdommes klinik, epidemiologi og vurdering af sygdomsaktivitet ved hjælp af biokemiske og cytokemiske metoder, elektronmikroskopi og non-invasive kvantiteringsteknikker.

Kutane lymfomer: Histologiske, immunologiske og virologiske undersøgelser.

Dermatomykoser: Immunologiske og epidemiologiske undersøgelser. Forebyggelse og kontrol af kroniske svampelidelser.

Non-invasive undersøgelsesmetodikker: Højfrekvente ultralydscannere (20 MHz) anvendes til bl.a. tumor-evaluering, hudtykkelsesmåling og belysning af irritative hudreaktioners patofysiologi.

Ulcus cruris. Sårheling: Med kliniske, biokemiske, histologiske og fysiske metoder udvikles parametre til vurdering af sår. Formålet er bedre behandling og udvikling af nye behandlingsprincipper med henblik på at afkorte sygdomsvarighed, specielt indlæggelserne, at udvirke smertefrihed og at forhindre recidiver.

Prænatal diagnostik af genodermatoser med henblik på genetisk rådgivning.

Udvikling og videreførelse af biokemiske analyser knyttet til studier af kollagen: Det drejer sig om 1) D-penicillaminbestemmelse i humant plasma ved hjælp af HPLC udstyr, 2) glucosaminoglycanbestemmelser i vævsprøver ved hjælp af spektrometri/pronase og elektroforese/lysscanning samt 3) oprensning og karakterisering af kollagener.

Gunhild L. Vejlsgaard

6. Kirurgisk afdeling D

6.1 Klinisk cancerforskning: Behandling af patienter med urologisk cancer foregår i samarbejde med Radiumstationen. Desuden samarbejdes med en række internationale og skandinaviske onkologiske centre om løbende behandlingsprojekter.

6.2 Blærecancer: Behandlingseffekten på overfladiske svulster af kemoterapi og LASER-stråler søges belyst, og en sammenlignende undersøgelse af højvoltagestråling versus radikal operation ved dybdevoksende svulster er afsluttet. Opfølgende patientkontrol fortsættes.

6.3 Prostatacancer: Behandlingen af tidlige (lokaliserede) svulster foretages i samarbejde med skandinaviske centre, medens de mere fremskredne former behandles med prospektiv forsøgsprotokol med hormoner, antiandrogener eller orkiektomi.

6.4 Nyresten: Et i samarbejde med Urologisk afd., Amtssygehuset i Herlev, udviklet apparatur til knusning af nyresten med ekstrakorporale, fokuserede shockbølger er under afprøvning i klinisk rutinebehandling.

6.5 LASER-behandling: Behandling af condylomer, cancer penis og cancer vesicae urinariae med LASER-stråler er under afprøvning.

6.6 Mandlig impotens: Afprøvning af et klinisk screeningsprogram til vurdering af ætiologi og specifik behandling af mandlig impotens udføres i samarbejde med Sexologisk klinik, RH.

6.7 Sexuelfunktion hos rygmærvsskadede: Vurdering af behandlingsmuligheder ved erektil dysfunktion og infertilitet hos rygmærvsskadede sker i samarbejde med paraplegiklinikken, RH.

6.8 Urodynamiske undersøgelser: Fortsatte undersøgelser pågår med den i afdelingen udviklede feltgradientsonde til vurdering af urethras funktion. Farmakodynamiske studier af urethras funktion sker i samarbejde med Lunds Universitet.

6.9 Proteinkemiske urinundersøgelser: Kvalitative og kvantitative undersøgelser af forskellige proteiner i urinen sker med henblik på bedre klassificering af smertende blæreidelser og prognostisering af blærecancer.

Flemming Lund

7. Neuromedicinsk afdeling 2082

De væsentligste forskningsområder har været hjernens regionale gennemblødning, cerebrovaskulære sygdomme, neuroonkologi, blodhjerne barrieren, dissemineret sklerose, hovedpinesygdomme, myasthenia gravis og amyotrofisk lateral sklerose.

7.1 Forskningen om hjernens regionale gennemblødning har omfattet: Demenstilstande og degenerative hjernesygdomme, herunder Alzheimer's sygdom, multiinfarkt syndrom, normaltrykshydrocephalus og Huntington's chorea. Andre forskningsaktiviteter vedr. hjernens gennemblødning har bl.a. været fortsat udforskning af »converting enzymhæmmere« indvirkning på hjernens regionale gennemblødning og dennes autoregulation. Desuden metodologiske studier ved anvendelsen af en ny tracer technetium-ECD.

Undersøgelse af ptt. med svær behandliglig epilepsi mhp. neurokirurgisk indgreb.

7.2 De epidemiologiske undersøgelser vedr. incidens og risikofaktorer for apoplexia cerebri er fortsat i samarbejde med Østerbroundersøgelsen. Afdelingen deltager desuden i flere multicenterundersøgelser om behandling af akut apopleksi, dels med trombolyse med rt-PA, og dels med calciumblokkere. En profylaktisk undersøgelse af patienter med apopleksi og atrieflimren behandlet med antikoagulation el. acetylsalicylsyre er netop afsluttet. Afdelingen deltager fortsat i en multicenterundersøgelse om værdien af carotis kirurgi hos ptt. med cerebrovaskulære sygdomme og carotis stenose.

7.3 Den neuroonkologiske forskning har omfattet en retrospektiv undersøgelse af resultaterne af strålebehandling og neurokirurgisk indgreb ved metastatisk rygmarvskompression. Desuden en stor prospektiv undersøgelse af ptt. med spinale metastaser fra solide tumorer omhandlende symptomatologi, diagnostik med myelografi og MR-skanning, resultaterne af strålebehandling, prognose og patoanatomiske forandringer af medulla. Desuden projekter vedr. kemoterapeutisk behandling af hjernemetastaser fra småcellede lungetumorer, steroidbehandling af glioblastomer og undersøgelse af neurologiske bivirkninger ved kemoterapi.

7.4 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.

7.5 Undersøgelser af autonome forstyrrelser hos ptt. med dissemineret sklerose er blevet gennemført, og samtidig er en nyudviklet diagnostisk metode i form af magnetisk evokerede motoriske potentialer taget i anvendelse til diagnostik og prognostisk vurdering af demyeliniserende sygdomme. Undersøgelser ved brug af magnetisk resonans skanning er fortsat.

7.6 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.

7.7 Undersøgelser vedr. de immunologiske forhold ved myasthenia gravis er videreført, ligesom der er gennemført en stor undersøgelse af epidemiologien og langtidsprognozen for denne sygdom.

7.8 Hos ptt. med amyotrofisk lateral sklerose er der påbegyndt behandlingsforsøg med forgrenede ami-

nosyrer. Derudover er der foretaget undersøgelser af neurotransmittere i cerebrospinalvæske.

7.9 En væsentlig ny forskningsaktivitet omkring anvendelsen af positron emissions tomografi i neurologien har været under etablering i sidste halvdel af 1989.

7.10 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 funktions relation til ændringer i hjernens regionale gennemblødning og strukturelle forhold (CT) er under udarbejdelse. Der er gennemført et behandlingsforsøg med aniracetam ved organisk psykosyndrom udløst af opløsningsmidler.

Guðrún Boysen

8. 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 Århus Universitet, flere afdelinger på Rigshospitalet samt universitetshospitaler i udlandet.

8.1 Eksperimentel kardiologi: Effekten af iskæmi og reperfusion på hjertets mikrocirkulation – og gennemblødning, kapillærpermeabilitet og stoftransport – undersøges på det in vivo-arbejdende hundehjerte. I 2 afsluttede studier blev det påvist, at 20 minutters regional iskæmi fremkaldte en temporær og signifikant øgning af kapillærpermeabiliteten for små hydrofile molekyler tidligt i reperfysonsfasen. Efter forbehandling af myokardiet med superoxididmutase (SOD) eller 5-aminosalicylsyre (5-ASA) før induceret iskæmi observeres ingen ændringer i kapillærpermeabiliteten. Det antages, at de observerede ændringer i kapillærpermeabiliteten skyldes frie, oxygen radikaler. En afsluttet undersøgelse af effekten af intrakoronar infusion af enzymatisk produceret frie, oxygen radikaler på kapillærpermeabiliteten og hjertearytmi støtter denne antagelse. En undersøgelse af leukocyters påvirkning af myokardiets mikrocirkulation under iskæmi og reperfusion er påbegyndt. Albumins kapillærpermeabilitet er bestemt i en kaninørepræparation.

Afdelingens studier af receptorer for iontransport over cellemembraner i myokardiet under patofysiologiske forhold hos forsøgsdyr og mennesket videreføres. En undersøgelse af den regionale koncentration af Na,K-ATPase under normale forhold og under myokardieiskæmi på hunde- og grisehjetter er afsluttet. Der blev påvist regionale koncentrationsforskelle, som korrelerer til det pågældende områdes mekaniske aktivitet. Kortvarig iskæmi efterfulgt af reperfusion medførte ingen koncentrationsændringer i pumperne. En undersøgelse af Na,K-ATPase-koncentrationen i rottehjernen, under normale forhold og under kaliumdepletering er afsluttet. Der påvises ingen regionale koncentrationsforskelle under normale forhold. Kaliumdepletering synes ikke at påvirke koncentrationen af pumperne. Studiet af Ca-ATPase-koncentrationen i myokardiet hos rotter under normale forhold og under induceret hjertehypertrofi pågår.

Afdelingens studier af myokardiets energimetabolisme ved hjælp af HPLC-metoden fortsættes. På det perfunderede rottehjerte studeres effekten af kortvarige, repetitive iskæmi- og reperfusionsmetoder på de energirige fosfater og deres nedbrydningsprodukter. De eksperimentelle, metaboliske studier skal danne grundlag for kliniske undersøgelser af energimetabolismen under den såkaldte ballonudvidelsesbehandling hos patienter med angina pectoris og forkalkede kransårer.

Undersøgelser af basale forhold ved iskæmi i dyrkede myokardieceller udføres for at kortlægge patofysiologiske mekanismer på cellulært niveau. I en in vivo rottemodel studeres mekanismer for udviklingen af nitroglycerintolerance samt forskellige farmaca's evne til at ophæve eller forhindre udviklingen heraf.

Med baggrund i lipoproteinernes centrale betydning for fremkomst, progression og regression af arteriosklerotisk hjertekarsygdom, undersøges sider af regulation og stofskifte af lav-densitet (LDL) og højdensitet (HDL) lipoproteiner i blodet. Specielt drejer det sig om indvirkning af kostfaktorer samt farmakologisk og kirurgisk intervention overfor hyperkolesterolemie på plasmakoncentrationerne, på LDL- og HDL-receptor aktivitet hos dyrkede og hos frisk-isolerede humane celler samt lipoprotein omsætningsstudier hos intakte individer.

8.2 Klinisk kardiologi: Forskningen har været en videreførelse af de tidligere års aktivitet med afslutning af projekter og igangsættelse af nye. Afdelingen har deltaget som landscenter i en international, multicenterundersøgelse af effekten af intravenøs streptokinase overfor rekombinant vævsplasminogenaktivator (rTPA), givet til patienter med akut myokardieinfarkt. Randomiseringen er afsluttet.

Undersøgelser af arakidonsyremetabolismen og trombocytfunktionen hos patienter med akutte iskæmiske syndromer er afsluttet.

Afdelingen har udført en række undersøgelser af non-invasive markører for bestemmelse af reperfusionen og infarktstørrelsen hos patienter, som trombolysesehandles for akut myokardieinfarkt. En betydelig del af undersøgelserne er udført i samarbejde med Dept. of Medicine, Duke University, Medical Center, N.C., USA. Hos patienter med angina pectoris undersøges om Nitroglycerintoleranceudvikling kan forhindres ved samtidig tilførelse af farmaca, der fungerer som SH-donorer. Klinisk-kontrolleret undersøgelse af effekten af diltiazem-atenolol eller kombinationsbehandling til patienter med svær stabil angina pectoris er afsluttet. Afdelingen deltager i en multicenterundersøgelse, som vurderer effekten af farmakologisk lipidreduktion med stoffet Simvastatin på overlevelsen hos patienter med iskæmisk hjertesygdom samt en undersøgelse af effekten af Pravastatin på incidensen af akutte iskæmiske episoder hos patienter med hyperkolesterolemie.

I et igangværende projekt undersøges karmodstanden i underkølede lemmer (morfologisk og funktionelt) samt regulationen af gennemblødningen, bestemt ved hjælp af den lokale Xenon-udvaskningsmetode hos patienter med hypertension og hos patienter med hjerteinsufficiens. (NYHA 3 og 4).

I forbindelse med hjertekateterisation af patienter, mistænkt for iskæmisk hjertesygdom, men med angiografisk normale koronararterier, undersøges myokardiets kapillærpermeabilitet for små, hydrofile molekyler ved hjælp af metoden: Single injection residue detection. Undersøgelse af hjertets mikrocirkulation hos patientgrupper, mistænkt for small vessel disease pågår på kardiologisk laboratorium. Der bestemmes regional gennemblødning, kapillærpermeabilitet og myokardimetabolisme. En undersøgelse af renin-angiotensinsystemet i det humane hjerte er afsluttet.

Afdelingen har deltaget i en skandinavisk, multicenterundersøgelse af effekten af kronisk betablokadebehandling på de morfologiske forandringer i myokardiebiopsier, udtaget fra patienter med idiopatisk dilateret kardiomyopati.

Afdelingen har aktivt deltaget i etableringen af det første, danske Positron-Emissions-Tomografi Center på Rigshospitalet. Afdelingens forskergrupper vedrørende myokardiets mikrocirkulation, metabolisme, cellulære receptorer og eksperimentel og klinisk farmakologi forbereder sig på at anvende den nye teknik hos patienter med iskæmisk hjertesygdom af forskellig ætiologi.

Stig Haunsø

9. Medicinsk afd. A, gastroenterologisk afsnit

9.1 Beskrivelse af lokaliseringen af tyndtarmsenzymet, sucrase-isomaltase, i enterocytter fra coliakipatier og normale (Steffen Friis).

- 9.2 Undersøgelse af fødemidlers egnethed for diætbehandlingen af cøliaki ved kvantitering af potentielt toksiske polypeptider (Steffen Friis).
- 9.3 Undersøgelser omkring de initiale faser af cøliaki's patogenese (Steffen Friis).
- 9.4 Studier omkring gliadins aktivering af T-celler (Steffen Friis).
- 9.5 Kortlægning af vævstypemønstret ved cøliaki, specialt med hensyn til HLA-DR/DP (Steffen Friis).
- 9.6 Pancreasfunktion ved mb. Crohn og ulcerøs colit (Jens Hegnhøj).
- 9.7 Undersøgelser omkring senfølgerne ved ileorectalanastomoser hos patienter med mb. Crohn (Jens Hegnhøj).
- 9.8 Oral antikonceptions indflydelse på forløbet af Crohn's sygdom (Jens Hegnhøj, Ellinor Hylander).
- 9.9 Multicenterundersøgelse af den recidivprofylaktiske effekt af Pentasa (5-ASA) ved mb. Crohn (Jens Hegnhøj, Ellinor Hylander).
- 9.10 Multicenterundersøgelse af behandlingseffekten af Fluticasone ved aktiv mb. Crohn (Jens Hegnhøj, Ellinor Hylander).
- 9.11 Absorptionsundersøgelse hos HIV-positive/AIDS-ptt. (Ellinor Hylander, Karin Ladefoged).
- 9.12 Medikamentabsorption hos korttarmspatienter (Ellinor Hylander, Jens Hegnhøj).
- 9.13 Colons betydning for calciumabsorptionen (Ellinor Hylander).
- 9.14 Medicinske aspekter ved stråleenteropati (Ellinor Hylander).
- 9.15 Måling af intestinal CaBP på rotter med operativt induceret korttarmssyndrom (Michael Staun).
- 9.16 Måling af intestinal CaBP hos børn (Michael Staun).
- 9.17 Multicenterundersøgelse af den recidiv-profylaktiske effekt af Dipentum sammenlignet med Salazopyrin ved ulcerøs colit (Karin Ladefoged).
- 9.18 Selenmetabolismen hos patienter med malabsorption, herunder specielt patienter i hjemmeparenteral ernæring grundet korttarmssyndrom (Terje Rannem).
- 9.19 C-14-triolat/3H oliesyre og 58-Co B₁₂-IF assimilationen vurderet ved måling af stikprøver af fæces (Terje Rannem).
- 9.20 Galdesyremalabsorption hos patienter efter colectomi med ileostomi med Kock's reservoir eller med kontinuitetsbevarende indgreb i form af enten ileorectal anastomose eller J-Pouch (Stig Jarnum).
- 9.21 Betydningen af et ileoanalt reservoir (J-Pouch) for absorption af galdesyre, Na, K, Ca, Mg og oxalat (Stig Jarnum).
- 9.22 Sammenhængen mellem kostens fedt/kalkindhold og fæcesmasse/fæcesfedtudskillelse/Ca-absorption ved kroniske malabsorptionssyndromer (Stig Jarnum).
- 9.23 Kortkædede fedtsyrer ved antibiotikainduceret diarré (Mette Rye Clausen, Per Brøbech Mortensen).
- 9.24 Fermentationen af sukkerider og proteiner i colon til kortkædede fedtsyrer (Mette Rye Clausen, Klavs Holtug, Per Brøbech Mortensen).
- 9.25 Omsætning af diætfibre hos patienter med polypper og cancer i colon (Mette Rye Clausen, Helen Bonnén, Per Brøbech Mortensen).
- 9.26 Præ- og posthepatiske koncentrationer af kortkædede fedtsyrer hos lever-vene-kateteriserede patienter med cirrhose (Flemming Bendtsen, Per Brøbech Mortensen).
- 9.27 Koncentration og produktion af kortkædede fedtsyrer i pouch og tyndtarmsindhold hos patienter med ileoanalt reservoir (J-pouch) (Mette Rye Clausen, Jens Hegnhøj, Per Brøbech Mortensen).

Stig Jarnum

10. Medicinsk afdeling P, Nefrologisk afsnit

Som led i nefrologisk afdeling P's målrettede forskning vedrørende den uræmiske tilstands patofysiologi og transplantationsimmunologi har følgende projekter været studeret i 1989:

10.1 Metabolismen af parathyreoideahormon belyst eksperimentelt i den isolerede, perfunderede nyre, lever og koblete, isolerede, perfunderede lever og nyre ved kandidatstipendiat, dr. Henrik Daugaard.

10.2 Metabolismen af glukose- og mineralokortikoider ved uræmi belyst eksperimentelt i tilsvarende modeller ved klin. ass., dr. Martin Egfjord.

10.3 Betydningen af steroidfølsomhed og MLC-forlig for resultatet hos nyretransplanterede patienter ved 1. reservelæge, dr. Erling Tvedegaard.

10.4 Forekomst og specificitet af lymfocyststimulerede antigener (klasse II antigener) i isolerede, dyrkede nefronsegmenter fra mennesker og dyr i relation til konventionel MLC-undersøgelse ved klin.ass., dr. Hanne Blæhr.

10.5 PTH som et muligt uræmisk toksin i ikke normalt PTH relaterede endokrine systemer, belyst eksperimentelt ved overlæge Klaus Ølgaard.

10.6 Medicinsk behandling af hyperparathyreoidisme med D-vitamin i.v. ved klin.ass., dr. Lisbet Brandt.

10.7 Evaluering af den »knoglebesparende« effekt af et nyt steroidpræparat (Deflazacort) ved overlæge Klaus Ølgaard.

10.8 Erythropoietinbehandling ved uræmi ved reservelæge Ove Juul Nielsen.

10.9 Effekten af calciumkanalblokkere ved CyA-nefroticitet ved reservelæge Dorte Toftdahl.

10.10 Intracellulær calciumkoncentration i relation til PTH under normale og uræmiske forhold. Et eksperimentelt studium ved klin.ass., dr. Lisbet Brandt.

10.11 Effekt af parathyreoideahormon på det renale calciumbindende protein (molvægt 28.000) hos rotter ved dr. Martin Egfjord og dr. Michael Staun.

10.12 Postprandiale variationer i plasma-calcium, -fosfat og -parathyreoideahormon hos patienter med svære nyresygdomme ved overlæge Jørgen Ladefoged.

10.13 Erythropoietinmetabolismen i den isolerede, perfunderede rottenyre, isolerede, perfunderede rottelever og koblete, isolerede, perfunderede rottenyre- og -levermodel ved dr. Ove Juul Nielsen, dr. Martin Egfjord og dr. Henrik Daugaard.

10.14 Metabolismen samt effekten af erythropoietin ved akut uræmi ved professor Jørn Hess Thaysen.

10.15 Farmakokinetik af Deflazacort ved uræmi ved reservelæge Ewa Lewin og overlæge Klaus Ølgaard.

10.16 Effekt af ernæring på recovery efter akut anuri ved reservelæge Ewa Lewin.

10.17 Wegeneres granulomatose, effekt af plasmaseparation ved 1. reservelæge, dr. Wladimir Szpirt.

10.18 Eksperimentel suppression af gll. parathyreoideae med nye D-vitamin-metabolitter ved reservelæge Mette Nyrop Skøtt.

Klaus Ølgaard

11. Psykiatrisk afdeling O

I afdelingen har man såvel klinisk som eksperimentel forskning.

11.1 Kliniske undersøgelser relaterer sig til vurdering af depressive tilstande med særlig henblik på disses reaktion på henholdsvis stoffer af monoaminoxidasetypen samt elektrostimulation, og der foregår en udforskning af panikangst, hvor der især er lagt vægt på de prædiktive faktorer ved medikamentel behandling af panikangst, herunder depression.

De depressive tilstandes udforskning sker som led i multicenterstudier, hvor afdelingen fungerer som en del af Danish University Antidepressant Group (DU-AG) med T. Bolwig som medlem af styregruppen.

Studierne af angsttilstande, især panik, er ligeledes del af det større internationalt projekt med R. Rosenberg som dansk leder.

11.2 De eksperimentelle undersøgelser foregår i et snævert samarbejde med Panum Institutet (Neurofysiologisk Institut) og med Psykokemisk Institut. Man studerer kindling-fænomenet med særlig henblik på at belyse dets elektrofysiologiske udbredning, dets variation i forskellige hjerneregioner og dets relation til adfærdsforstyrrelser, der kan tjene som model for psykiatriske sygdomme samt for relationen til den langvarige virkning af neuroleptika.

Undersøgelserne foregår i en rottemodel. Der er således både neurofysiologiske, adfærdspsykologiske og neurokemiske angrebsvinkler til projektet.

Deltagere fra afdeling O i dette projekt er B. Glent-høj og T. Bolwig i samarbejde med en række andre forskere fra de nævnte institutter.

11.3 Det videnskabsteoretiske arbejde, der igennem flere år er foregået i afdelingen, og som har resulteret i en engelsksproget monografi, fortsætter. Arbejdet udføres af R. Rosenberg.

Tom G. Bolwig

12. Kirurgisk afdeling C

Fra afdeling C er i 1989 udgået omkring 30 videnskabelige arbejder. Hovedlinjerne i den universitetsrelaterede forskning omfatter fire disputatsarbejder og ét licentiatstudium. Disputatsarbejderne vedrører virkningen af fedt på den eksokrine pancreassekretion (nær afslutning), måling af gastrin prohormoner (nær afslutning), biologisk betydning af neurotensin (nær afslutning), sårinfektion efter abdominalkirurgi (un-

der bedømmelse). Licentiatstudiet vedrører eksperimentel pancreastransplantationer.

Herudover har afdelingen fulgt forskningslinjer indenfor kroniske inflammatoriske tarmsygdomme, gastrointestinal endokrinologi og organtransplantation.

Flemming Stadil

13. Børneafdeling GGK

13.1 Afdelingens hæmatologisk/onkologiske afsnit er engageret i intensivt nordisk samarbejde om registrering, behandling og forskning af nordiske sygdomme. Herudover deltager afdelingen i kontrollerede behandlingsforsøg i internationalt regi og i et samarbejde med det danske cancerregister om en række epidemiologiske projekter vedr. børn med kræft. Flere undersøgelser er igang med henblik på at vurdere senfølger af behandlingen, herunder for ptt. som har gået foretaget knoglemarvstransplantation.

Blandt afsnittets større forskningsområder skal iøvrigt nævnes ernæringsens betydning for malignt syge børn, vedligeholdelsesbehandlings betydning for recidivrisiko ved akut lymfoblastær leukæmi, den predictive værdi med MR-scanning af knoglemarv hos patienter med ALL. Endvidere et projekt om mundhygiejnens betydning for immunosupprimerede børn samt projekter om non-maligne sygdomme, bl.a. vedr. trombocytopeni og histiocytose.

Til de hæmatologiske afsnit er knyttet det østdanske hæmofilicenter, hvor forskningen for tiden centrerer om AIDS og hæmofili samt om prænatal diagnostik og om den særlige behandling af patienter med inhibitor imod faktor VII.

13.2 På afsnit for klinisk genetik er arbejdet med peroxisomale defekter fortsat. Der er opsat et screenings-system, baseret på bestemmelse af fytansyre og langkædede fede syrer i plasma med henblik på diagnostik af samtlige hidtil kendte peroxisomale sygdomme. Til specifik diagnostik præ- og postnalt er udviklet analyser til bestemmelse af fytansyreoxidase og dihydroxyacetonefosfat acyltransferase.

I terapeutiske forsøg er det lykkedes ved kombination af fytansyrefattigt diæt, trioleat og batylalkohol at bedre den psykomotoriske funktion hos to oprindeligt svært invaliderede patienter med peroxisomal defekt.

Vedrørende DNA-analyserne er udarbejdet en teknik (kombination af PCR og dot-spot), baseret på den nu kendte sekvens af genet for cystisk fibrose, der gør det muligt hurtigt og præcist at diagnosticere den i Danmark hyppigste mutation, der fører til cystisk fibrose.

13.3 På neuropædiatrisk område er terapeutiske forsøg over for Lennox-Gastaut syndromet fortsat. Afsnittets langvarige engagement i terapeutiske forsøg over for feberkramper resulterer i afgrænsningen af en

gruppe patienter, som kunne nøjes med intermitterende profylakse samt en gruppe, som blev kontinuerligt behandlet over et længere åremål. En efterundersøgelse er nu igang for at afgøre, om kriterierne for allokering til de to behandlingsgrupper har været korrekt. Undersøgelsen over patienter med cerebral parese, men med normal CT-scanning er ved at være afsluttet. I samarbejde med neuromedicinsk afdeling foretages måling af hjernens blodgennemstrømning ved indlæringsdefekter. I samarbejde med neuropatologisk institut undersøges sammenhængen mellem hjernens gennemblødning og neuronalaktivitet. En undersøgelse over neurotransmitterer ved Rett's syndrom foretages i samarbejde med Kennedy Institutet.

13.4 Socialpædiatrisk afsnit fortsætter den pædagogisk-psykologiske test af børn med lav fødselsvægt, født på Rigshospitalet i 1959-61. En analyse af børnesygeligheden i Rigshospitalets optageområde sammenlignet med de sociale forhold er afsluttet. En sygeplejerskeforsknings-projekt om forældres oplevelse af børns akutte indlæggelser er påbegyndt. Som et led i Østerbro-undersøgelsen arbejdes med standardisering af lungefunktionsparametre hos børn. Afsnittet deltager i en international undersøgelse omfattende såvel surveillance som assessment og behandling af børn i krise.

Ved hjælp af monoklonale antistoffer mod de enkelte faktorer i komplementssystemet undersøges disses betydning for meningokok sygdom, glomerulonefritis og kroniske luftvejsinfektioner (i samarbejde med Statens Seruminstitut).

N. J. Brandt

14. Neurokirurgisk afdeling NK

Den basale og kliniske neurokirurgiske forskning er en videreførelse af tidligere års aktiviteter og en igangsættelse af nye forskningsprojekter.

14.1 Cerebrospinalvæskens dynamik, måling af resorptionen: Forskningen fortsætter målingen af liquor modstand mod resorption ved en lang række tilstande med forhøjet intrakranielt tryk og hydrocephalus. De samme målinger er desuden gennemført på en række normalpersoner ved lumbalpunktur for at forsøge at bekræfte den tidligere påviste reproducerbarhed i patologiske tilfælde. Neurokirurgisk afdeling undersøger sammen med en gruppe fra Warszawa's teknologiske institut og en gruppe i Leeds i England muligheden for at erstatte CSF-modstandsmålinger med en mere enkel infusionsmåling.

14.2 Måling af intrakranielt tryk, speciel vurdering af pulstryksbølgers udseende: Intrakranielle pulstryksbølger analyseres via computerteknik, der automatisk registrerer og bearbejder data. Der udføres Fou-

riertransformation af pulstryksbølgen under kontrollede forhold. Det er specielt formålet at studere ændringer, der opstår under stigende ICP for at opnå bedre information hos patienter med svære cerebrale læsioner, specielt efter traumer og subaraknoidalblødning.

14.3 Måling af hjernens blodgennemstrømning med transkranial Doppler: Transkranial Doppler 3-D er et nyudviklet udstyr, hvor vi ønsker at undersøge blodets gennemstrømningshastighed i hjernen hos en række patienter med svære hjernelæsioner efter traumer og blødning. Udstyret har sin største værdi i udredningen af sygdomme ved gennemblødningsforstyrrelser hos disse patienter, og den væsentligste nyudvikling er muligheden for faste koordinater på det målte område, hvilket giver en stor reproducerbarhed og dermed mulighed for gentagne og nøjagtige målinger samt for sammenligning af værdier før, under og efter en behandling.

14.4 Neurotransmittere og -hormoner i cerebrospinalvæsken: I samarbejde med en række klinisk kemiske laboratorier både på RH, i København og Lund, er en række forskellige neurotransmittere og neurohormoner undersøgt i hjernevæsken. Undersøgelserne har især drejet sig om måling af forskelle i koncentrationer mellem ventrikel væske og lumbal liquor.

14.5 Svulster i centralnervesystemet: Et større epidemiologisk forskningsprojekt vedrørende svulster hos børn i samarbejde med landets neurokirurgiske, radioterapeutiske og neuropatologiske afdelinger i årene 1960-1984 nærmer sig sin afslutning. Der forskes i nye behandlingsmæssige tiltag over for maligne hjerne-svulster, især med henblik på at bedre korttidsprognosen. Forskningen inden for hypofysenære sygdomme har givet anledning til en lang række publikationer af patofysiologisk, endokrinologisk og operativ art. Det samarbejde, der foregår mellem neurokirurgisk afdeling og øreafdelingen, KAS Gentofte om acusticus-neurinomer fortsætter. Herudover løber der en række mindre projekter med speciel vurdering af gliomers udseende ved magnetisk resonansundersøgelse, både billeddiagnostik og spektroskopi.

14.6 Degenerative sygdomme i columna, speciel diskusprolaps i lænden: En prospektiv undersøgelse af billeddiagnostik, operativ behandling og prognose ved diskusprolaps i lændedelen nærmer sig sin afslutning, specielt de sammenlignende undersøgelser af kliniske fund, myelografi, CT- og MR-scanning. Undersøgelsen indeholder ligeledes en økonomisk og teknologisk vurdering i samarbejde med Dansk Sygehus Institut.

Columnafrakturer: I 1989 er der igangsat en stor epidemiologisk undersøgelse af frekvensen og langtids-

pronosen ved fraktur i columna thoracalis eller lumbalis, vurderet både retrospektivt og prospektivt, blandt andet ved en opgørelse over Arbejdsskadestyrelsen's materiale i en 10 års periode. Nye tiltag med frakturbehandling af columna evalueres i samarbejde med ortopædkirurgisk afdeling U.

14.7 Dyreeksperimentel forskning: I samarbejde med neuropatologisk institut og neurobiologisk institut ved psykiatrisk afdeling O foregår der en betydelig dyreeksperimentel forskning, specielt inden for transplantation af hypofysevæv hos rotter og eksperimentel subaraknoidalblødning hos rotter.

14.8 Andet: Ud over ovennævnte større projekter foregår der en række mindre kliniske forskningsprojekter, specielt med henblik på brud i rygsøjlen og en række projekter i samarbejde med paraplegiklinikken.

Fl. Gjerris

15. Øre-, næse-, halsafdeling F

15.1 Otopatologisk Laboratorium: Fortsatte lys- og elektronmikroskopiske- samt immunhistokemiske undersøgelser af otosclerose og osteogenesis imperfecta. Endv. undersøgelser over knogleresorptionen ved cholesteatom samt i samarbejde med universitetet i Lund serologiske undersøgelser af grønlandske patienter med kronisk otitis media m.h.p. genetisk mørkør. Endv. dyreeksperimentelle undersøgelser over labyrintknoglekapslens remodellering.

Fortsatte undersøgelser over Wegeners granulomatose samt undersøgelser over allergisk og vasomotorisk rhinitis i samarbejde med Rhinovirus Center i Charlottesville University of Virginia, U.S.A. Fortsatte undersøgelser af forkølelessygdomme, dels ved enuclearingsforsøg og dels ved immunhistokemiske metoder og vævskulturdyrkning.

Undersøgelse af ciliefunktionen samt biokemisk og biofysisk karakteristik af nasalsekret, specielt de viskoelastiske egenskaber.

Fortsatte undersøgelser over forekomsten af Epstein-Barr virus hos grønlandske patienter med nasopharynxcancer og spytkirtelcancer. Endv. påvisning af onkoføtale antigener fra maligne tumorer i cavum oris og larynx samt undersøgelser af epithelial growth factor ved disse tumorer. Herudover undersøgelse af om human papillomavirus DNA kan påvises samt forsøg med etablering af primære cellekulturer for kromosomstudier.

På forsøgsdyr foretages lys- og elektronmikroskopiske undersøgelser samt speciel nervefarvning af mundhuleslimhinde efter LASER-kirurgi, hot-knife og almindelig skalpel.

15.2 Audiologisk Laboratorium: Akustiske emissionsundersøgelser til evaluering af hørelsen hos børn

og nyfødte uden patienternes medvirken. Endv. fortsatte akustiske undersøgelser af specielt cerebellopon-tine tumorer samt affektioner i hjernestammen. Herudover udvikling af akustisk rhinomanometrisk måle-metode m.h.p. forholdene i næsehulen før og efter medikamentel applikation eller kirurgi. Undersøgelser over Titanium fikserede høreapparater og ydre øre/øjenproteser.

15.3 Otoneurologisk afdeling: Fortsatte computer nystagmografiske undersøgelser af perifer og centra nystagmotype samt basal fysiologiske vestibulære undersøgelser i samarbejde med European Space Agency og Flyvemedicinsk Institut. Herudover et samarbejde med Arbejdsmedicinsk Klinik over toksisk encephalopati efter især organiske opløsningsmidler. Endv. forsøg på objektivisering af lugtesansen.

15.4 Foniatrisk Laboratorium: Undersøgelser over energifordeling i talespektret hos normale og hos patienter med forskelligartede stemmelidelser.

P. Bretlau

16. Epidemiafdeling M

Epidemiafdeling M's forskningsaktiviteter, for så vidt angår professor, lektorer og videnskabelige stipendia-ter, har i 1989 omfattet følgende hovedområder:

16.1 Kliniske forskningsprojekter: HIV-infektion: a. Behandling af HIV-infektion (Retrovir, Isoprinosin), b. Behandling og profylakse af pulmonale infektioner (Bactrim og Pentamidin), c. Behandling af tarminfektioner, d. Undersøgelse over pulmonal- og gastrointestinal funktion samt knoglemarvsfunktion.

Neuromuskulær Respirationsinsufficiens: Undersøgelse af natlig hypoventilation.

Øvrige infektionssygdomme: Patofysiologiske elementer ved meningitis og pneumoni.

16.2 Projekter i afdelingens laboratorium: a. Auto-immune manifestationer ved HIV-infektion, b. Undersøgelse af leukotriener ved inflammatoriske tilstande, c. Undersøgelse af purinzymer ved inflammatoriske tilstande, d. Cellulær immunologiske manifestationer ved malaria og leishmaniasis, 2. Serologisk og molekylærbiologisk HIV-diagnostik, specielt i relation til Afrika, f. Immunfunktion ved hyperthermi og fysiske belastningstilstande, 9. Cytokiner og cytokinantistoffer ved infektionssygdomme.

16.3 Forskningsprojekter i samarbejde med andre universitetsinstitutter og hospitalsafdelinger: Pågående projekter omhandler specielt immunologiske og patogenetiske studier ved HIV-infektion og forskellige bakterielle infektioner.

Peter Skinhøj

17. Øjenafdeling E

17.1 Et arbejde initieret på øjenafdeling E om hornhindens form og elasticitet i normale øjne og hos patienter med såkaldt pyramidehornhinde (keratoconus) har erhvervet den medicinske doktorgrad. Hornhindens tykkelse og krumningsradius er undersøgt både centralt og perifert. Dette sammenholdes med hornhindens diameter og øjets tryk. Ved hjælp af specielle beregningsmetoder opnås kvantitative mål for hornhindens elasticitet og vævsmængde. Det konkluderes, at pyramidehornhinde, der ofte nødvendiggør hornhindetransplantation, skyldes nedsat vævsstyrke d.v.s. øget elasticitet. De gennemførte metodestudier og deres kliniske anvendelse kan fremover få betydning for kontaktlinsetilpasning og for de nye operationer for brydningsfejl.

17.2 Et epidemiologisk arbejde om den hyppigste blindhedsårsag i den industrialiserede verden, aldersbetaget maculadegeneration eller såkaldte forkalkningspletter i nethinden skrider fortsat fremad.

Delarbejder om prævalens, om morfologi, om relation til øjets pigmenteringsgrad og om synsedsættel-sens profil er afsluttet. Undersøgelse af et langtidsmateriale samt undersøgelse af sygdommens eventuelle sammenhæng med den almene helbreds-situation er i gang.

17.3 Et andet større og prospektivt projekt omhandler graviditet hos sukkersygepatienter og graviditetens indflydelse på sukkersygeforandringer i nethinden.

På stipendiatbasis er udført et dyreeksperimentelt arbejde om lysbehandling af øjenbaggrunden, hvilket anvendes i klinikken bl.a. til patienter med sukkersyge. Det er formålet med undersøgelsen at klargøre eventuelle metaboliske ændringer efter laserkirurgi ved måling af pH-værdier i øjets bageste pol. Et andet arbejde fra bageste øjenafsnits kirurgi omhandler udvikling af ny metodik til prøvetagning af væv fra indvendige øjensvulster via glaslegemet. I afdelingen er foretaget en opgørelse af langtidresultater efter operationer for uklart glaslegeme.

17.4 Fra afdelingens specialektorer kan nævnes igangværende arbejder over grøn stær, nervetrådsdefekter, lavtryksformer og langtidsopgørelser af operationsresultater for juvenile former samt forberedende undersøgelser til glaukom populationsstudie.

Eilif Gregersen

18. Anæstesiafdelingen

I 1989 blev publiceret 25 arbejder fra afdelingen.

Undersøgelser af kredsløbets regulation blev fortsat i samarbejde med Fysiologisk Inst. C og kredsløbsfysiologisk afd. ved universitetet i Dallas med arbejder om aktivitet i det autonome nervesystem og hormona-

le og metaboliske ændringer som reaktion på muskelarbejde under henholdsvis partiel kurarisering og epidural- eller lokal nerveblokade. Endvidere blev hjernens gennemblødning undersøgt under muskelarbejde.

Smertebehandling af patienter med cancer blev behandlet i arbejder om opioider epiduralt, og sederende og neurotoksiske virkninger heraf.

Undersøgelser af hjernens mikrovaskulære funktion under ekstrakorporal cirkulation blev fortsat i samarbejde med Fysiologisk Inst. A, thoraxkirurgisk afd. og Patologisk Inst. Hjernens regionale gennemblødning og glukoseforbrug under hypocapni og hypotension induceret med adenosin eller isofluran blev undersøgt i dyreeksperimenter i samarbejde med Fysiologisk Inst. A.

Som afslutning på en række undersøgelser af ventrikeltømmningshastigheden publiceredes artikler om virkningen af henholdsvis oxytocin og fentolamin.

2 arbejder drejede sig om historiske emner. Hertil kommer et oversigtsarbejde om histokemiske karakteristika og interkostalmuskler hos mennesker samt enkeltarbejder om personalepolitik, restkurarisering, kredsløbsfunktion efter indtagelse af dextropropoxyfen, dyb hypotermi, intesiv terapi og non-invasiv blodtryksmåling.

19. Dermatologisk afdeling

19.1 Fotobiologi. Fotocarcinogenese studeres med genetiske, immunologiske og enzymatiske undersøgelser på mus og mennesker. Fototoxicitet undersøges med UV-repair studier på cellekulturer.

19.2 Fibrose. Undersøgelser af de enkelt kollagenfraktionernes betydning for udvikling af fibrose vurderet med elektronmikroskopi og mucopolysaccharid-analyse.

19.3 Sklerodermi og andre fibroserende hudsygdommes klinik, epidemiologi og vurdering af sygdomsaktivitet ved hjælp af biokemiske og cytologiske metoder, elektronmikroskopi og non-invasive kvantiteringsteknikker.

19.4 Kutane lymfomer. Histologiske, immunologiske og virologiske undersøgelser.

19.5 Dermatomykoser. Immunologiske og epidemiologiske undersøgelser. Forebyggelse og kontrol af kroniske svampelidelser.

19.6 Non-invasive undersøgelsesmetodikker. Højfrekvente ultralydscannere (20 MHz) anvendes til bl.a. tumorevaluering, hudtykkelsesmåling og belysning af irritative hudreaktioners patofysiologi.

19.7 Ulcus, cruris. Sårheling. Med kliniske, biokemiske, histologiske og fysiske metoder udvikles parametre til vurdering af sår. Formålet er bedre behandling og udvikling af nye behandlingsprincipper med henblik på at afkorte sygdomsvarighed, specielt indlæggelserne, at udvirke smertefrihed og at forhindre recidiver.

19.8 Prænatal diagnostik af genodermatoser med henblik på genetisk rådgivning.

19.9 Udvikling og videreførelse af biokemiske analyser knyttet til studier af kollagen. Det drejer sig om 1) D-penicillaminbestemmelse i humant plasma ved hjælp af HPLC udstyr, 2) glucosaminoglycanbestemmelser i vævsprøver ved hjælp af spektrometri/pronase og elektroforese/lysscanning samt 3) oprensning og karakterisering af kollagener.

Else Svejgaard

20. Føde- og gynækologisk afdeling Y

Rigshospitalets Føde- og gynækologiske afdeling arbejder såvel med obstetriske som gynækologiske forskningsprojekter. Et væsentligt område er reproduktionsbiologi. Denne forskning varetager to reproduktionsbiologiske laboratorier. Det ene arbejder med andrologiske problemstillinger, herunder præcancerer i testis. Det andet udfører basalvidenskabelige undersøgelser over ovarieudvikling, follikelvækst, æggets modning og befrugtning samt implantationsprocessen. Det varetager endvidere den forskning, som er knyttet til afdelingens in vitro fertilisationsprogram.

Et andet område er forebyggelse af medfødte misdannelser. Til dette driver afdelingen et cytogenetisk laboratorium. Der foretages undersøgelser over komplikationshyppighed ved chorionbiopsier, der udvikles nye metoder til screening for misdannelser. Der foretages screeningsevaluering. Videreudvikling af det af afdelingen udviklede semi-automatiske kromosomanalyseudstyr pågår. Der foretages cancercytogenetiske undersøgelser i forbindelse med den onkologiske forskning, der foregår ved afdelingen. Desuden arbejdes der med ovariecancers ætologi, specielt GnRH-receptorrens betydning. Afdelingen er involveret i undersøgelser over præcancerer i cervix uteri. En evaluering af en ændret behandling af præcancerer i vulva er igang.

Afdelingen forsker endvidere inden for subspecialt diabetes og graviditet. Der er forskningsprojekter vedrørende afvigende fostervækst, misdannelseshyppighed hos nyfødte børn af diabetiske mødre og en opfølgning af børn af diabetiske mødre. De metaboliske virkninger af hormonal kontraception hos diabetiske kvinder undersøges ligesom insulinreceptorundersøgelser ved gestational diabetes er genstand for studier. Børn af mødre med gestational diabetes følges efter fødslen.

Til brug for denne forskning findes et diabeteslaboratorium.

Afdelingens ultralydlaboratorium er involveret i såvel screening som diagnostik af medfødte misdannelser som med forskellige nye former for prøvetagning og behandling af fostre in utero.

Der foregår også forskningsarbejde indenfor anti-konceptionsområdet og incontinensoområdet samt vedrørende kontrol af graviditet og af syre-base parametre under fødslen.

Johannes E. Bock

21. Kirurgisk afdeling S

21.1 Cancerforskning

Vurdering af resultaterne efter kirurgisk behandling af melanomer lokaliseret til hoved og hals.

Udviklingsmønsteret for prognostiske faktorer hos patienter behandlet for malignt melanom 1945-88 (landsundersøgelse).

Anvendelsen af vævslim (fibrinklæber) ved lymfeknudeudrømning (prospektiv randomiseret undersøgelse).

Fremstilling og karakterisering af humant Map med specificitet over for membranmarkører associeret med malignt melanom (Samarbejde med Fibigerlaboratoriet).

Brystrekonstruktion efter mastektomi ved hjælp af protesimplantation. To protesetyper sammenlignes, især m.h.p. kapseldannelsen omkring implantatet.

21.2 Misdannelser

Læbe-ganespaltepatienternes knoglevækst i maksilområdet registreres røntgenografisk præoperativt og kontrolleres i vækstperioden.

Behandlingen af dobbeltsidige komplette læbe-gumme-ganespalter er ændret radikalt og bedømmes i longitudinelle studier.

Svære craniofaciale misdannelser bedømmes af et multidisciplinært hold (pædiater, genetiker, kirurg, ortodontist osv.).

Specielt registreres craniomorfoloien i 3-dimensionale CT-scanningoptagelser i samarbejde med Københavns Tandlægehøjskole (Institut for Pærdontologi).

21.3 Mikrokirurgi

Retrospektiv undersøgelse af resultaterne efter anlæggelse af lymfo-venøse shunts ved lymfødeme.

Dyreeksperimentelle transplantationer af skeletmuskulatur med pacemaker til hjertet, som alternativ til hjertetransplantation.

21.4 Patofysiologi

Kontrolmekanismer for den kutane og subkutane gennemblødning hos paraplegikere. Undersøgelsen skal

karakterisere gennemblødningen, især i trykudsatte områder hos paraplegikere. Der anvendes ¹³³Xenon-clearance under varierende forsøgsbetingelser.

Tryksårsprofylakse hos paraplegikere ved reinnervation af glutealregionen. Med frit nervetransplantat (n. suralis) forbindes interkostalnerv med nerver i glutealregionen.

Undersøgelse af augologt vævslims effekt på særhealing ved hudtransplantationer.

22. Klinisk immunologisk afdeling

Forskningsaktiviteten har i 1989 især centreret sig om udforskning af HLA vævstypesystemet og enkelte andre genetiske systemer, menneskets immunsystem og immundefekten ved HIV-infektion.

HLA systemets genetiske opbygning er undersøgt med DNA-teknik idet der både er anvendt Southern Blotting (RFLP undersøgelser) og PCR (polymerase chain reaction) og oligonukleotid prober. Det er lykkedes at påvise nye HLA-DP determinanter og genetisk polymorfi for cytokinet, IL-6.

Menneskets immunsystem er udforsket med markørundersøgelser ved immundefekter og med biokemiske og cellebiologiske metoder. Det er lykkedes at beskrive en ikke tidligere erkendt immundefekt, og at skaffe øget viden om, hvordan det såkaldte T celle receptor/CD3 kompleks syntetiseres og transporteres til cellens overflade.

Hos HIV-inficerede personer har vi skaffet ny viden om immundefektens natur, og det er påvist, at man ved hjælp af immunologiske undersøgelser sammen med virologiske undersøgelser kan forudsige prognosen for den enkelte patient.

Der er udgået 25 videnskabelige publikationer, inklusive en disputats, fra afdelingen i 1989.

23. Medicinsk afdeling TTA

Medicinsk Afdeling TTA havde i 1989 108 skriftlige videnskabelige publikationer inden for områderne basal immunologi, inflammationsforskning, cytokiner, eksperimentel allergologi, reumatologi, klinisk allergologi, træningsfysiologi og idrætsmedicin. Tre af afdelingens overlæger er faste universitetslærere (1 professor, 2 eksterne lektorer), og hovedparten af publikationerne er universtetsrelaterede. Der henvises til Rigshospitalets publikationsnøgle.

A. Svejgaard

Klinisk sektion IV

Københavns Kommunes Hospital i Hvidovre

1. Kardiologisk afsnit

Foruden flere mindre kliniske undersøgelser koncentrerer afdelingens forskning sig om følgende hovedemner:

1.1 Undersøgelser over trombolyses betydning for prognosen hos patienter med og mistænkt for akut myokardieinfarkt.

1.2 Undersøgelser over kliniske og ikke invasive undersøgelses betydning for vurdering af prognosen hos patienter med hjerteinsufficiens. De væsentligste parametre er arbejds-prøve, ekkokardiografi, isotopangiografi, holtermonitorering af sene potentialer.

1.3 I holterlaboratoriet udføres undersøgelser over den prognostiske betydning af arytmier og ST-forskydninger i elektrokardiogrammet optaget med holterteknik hos patienter med hypertension eller henvist til arbejds-prøve på mistanke om iskæmisk hjertesygdom samt efter akut myokardieinfarkt, undersøgelser over sene-potentialers betydning for den umiddelbare og sene prognose efter et akut myokardieinfarkt.

1.4 Der er indført flere kontrollerede undersøgelser med vasodilatorer og angiotensinkonvertering enzym inhibitorers betydning for arbejdskapacitet og livskvalitet hos patienter med hjerteinsufficiens.

1.5 Undersøgelser over faktorer af betydning for produktion og omsætning af atrialt natriuretisk peptid er afsluttet.

1.6 Afdelingen deltager i flere multicenterundersøgelser over nye antiarytmica og lipidsænkende medikamenter.

2. Medicinsk hepatologisk afdeling 259

Afdelingen har i 1989 forskningsmæssigt været engageret i forskellige behandlingsmetoder (endoskopisk sklerosering og propanolol behandling) til forebyggelse af blødning fra oesophagusvaricer hos patienter med cirrose, behandling af patienter med alkoholisk cirrose med biosyntetisk humant væksthormon, behandling af kronisk aktiv hepatitis B og C med interferon og behandling af primær biliær cirrose med cyklossporin A.

Afdelingen deltager aktivt i pronosestudier for forskellige cirroseformer.

Afdelingen er sammen med klinisk fysiologisk afdeling aktivt engageret i udforskning af ascitespatogenese samt homeostatiske mekanismer ved inkompetence-

ret cirrrose. Sammen med afdelingen for magnetisk resonans engageret i undersøgelser af mulighederne for at non-invasiv evaluering af leverens indhold af jern eller fedt ved henholdsvis hæmochromatose og steatose.

Desuden har afdelingen beskæftiget sig med udredningen af østrogen receptorer i leveren, samt HBV-DNA og anti-HVC analyser ved akut og kronisk hepatitis.

3. Medicinsk gastroenterologisk afdeling

Forskningsaktiviteterne i medicinsk gastroenterologisk afdeling har i det forløbne år især været koncentreret om problemstillinger vedr. kortkædede fedtsyrer i colon i relation til forskellige sygdomstilstande. Endvidere har en række forhold omkring ventrikulens mucosaresistens og betydningen af den transmural elektriske potentialdifferens været undersøgt. Herudover har der været udført en række studier over den ikteriske patient, herunder navnlig problemstillingerne vedr. den mest hensigtsmæssige aflastning af malign obstruktion i galdevejene. Afdelingens publikationer er anført i publikationsoversigten for 1989 fra Københavns Hospitalsvæsen.

4. Medicinsk hæmatologisk afdeling

Afdelingens forskning er centreret om henholdsvis patientrelateret basalforskning og regulær klinisk forskning.

4.1. Den patientrelaterede basalforskning omfatter følgende områder:

4.1.1 Molekylærbiologiske undersøgelser af blod og knoglemarv fra patienter med maligne hæmatologiske sygdomme med henblik på forekomsten af pro-onkogenet.

4.1.2 Magnetiske resonansundersøgelser af knoglemarv hos uræmiske patienter i erythropoietinbehandling.

4.1.3 Bestemmelse af streptokinase-antistoffer.

4.1.4 Magnetiske resonansundersøgelser af knoglemarv ved leukæmi og andre benigne/maligne hæmatologiske sygdomme.

4.1.5 Undersøgelser af fibrinolyse-induceret ændringer af glukoproteiner i trombocytternes cellemembran.

4.1.6 Magnetiske resonansundersøgelser med spektroskopi af lymfomer i relation til behandling med cytostatika.

4.1.7 Undersøgelser over ulcuspatogenesisen ved polycythaemia vera.

4.2. Den kliniske forskning omfatter:

4.2.1 Mikrobiologisk monitorering ved granulocytopeni hos patienter med maligne blodsygdomme i behandling med cytostatika.

4.2.2 Undersøgelser over effekten af i.v. infusion af gammaglobulin på pneumococantistofiteterne hos patienter med B-lymfocytosygdomme.

4.2.3 Undersøgelser af kromosomforandringer og prognostiske faktorer ved dysmyeloplastiske tilstande.

4.2.4 Deltagelse i en række prospektive randomiserede fase-II og fase-III-undersøgelser vedrørende akut og kronisk leukæmi, myelomatose og malignt lymfon.

5. Reumatologisk afdeling

5.1 Klinisk reumatologisk forskning

5.1.1 Forløbsanalyser hos patienter med systemiske bindevævssygdomme og reumatoid artrit

Systemisk lupus erythematosus. Prognose, manifestationer og infektiøse komplikationer. En analyse af 178 patienter.

Klinisk serologisk database, omfattende patienter med kerneantistoffer i serum. Materialet omfatter 550 patienter, hvor korrelationen mellem kerneserologi og klinisk data analyseres.

Prospektiv analyse af patienter med reumatoid arthritis behandlet med remissionsinducerende farmaka. Der foretages en analyse af behandlingseffekt og bivirkningsprofil. 180 patienter med 336 behandlingsforløb indgår.

Patienter med mixed connective tissue disease. En longitudinal registrering af patienter med RNP-antistofi serum. Er mixed connective tissue disease en sygdoms enhed? 150 patienter indgår, og sammenlignes med 178 patienter med systemisk lupus. Der foretages samtidig en vurdering af faktorer med mulig prædiktiv prognostisk betydning.

Virkningen af pulsterapi med methylprednisolon hos patienter med reumatoid arthritis. En dobbeltblind, kontrolleret undersøgelse.

5.1.2 Klinisk orienterede bindevævstudier hos patienter med reumatiske sygdomme

Patienter med reumatoid arthritis. En analyse af den prædiktive værdi af kollagenmetabolitter og hyaluronan i serum hos patienter med reumatoid artrit, specielt med henblik på risikoen for udvikling af bruske- og knogledstruktion. 66 patienter indgår.

En tværsnitsanalyse af bindevævsmetabolitter i serum hos patienter med progressiv systematisk sklerose (100 patienter), systemisk lupus erythematosus (80 patienter) samt patienter med Sjögrens syndrom (50 patienter). En vurdering af bindevævsmetabolitternes betydning som aktivitetsmarkører og som pronostisk indikator.

Monocytelastaseaktiviteten i serum hos patienter med inflammatoriske reumatiske sygdomme. En vurdering af monocytelastasens patogenetiske betydning og værdi som sygdomsaktivitetsmarkør.

Patienter med oseoporose. En analyse af værdien af kollagenmetabolitter i serum som mål for knogledannelse og knogledstruktion.

5.2 Andre klinisk orienterede bindevævstudier

Patienter med akut myokardieinfarkt. Værdien af kollagenmetabolitter til monitorering af helingsprocesser i myokardiet.

Behandling med væksthormon. Den prædiktive værdi af kollagenmetabolitter i serum hos væksthæmmede børn behandlet med væksthormon.

Sårheling. Værdien af kollagenmetabolitter og hyaluronan til monitorering af sårheling.

5.3 Eksperimentelle bindevævstudier

Omsætningen af kollagenmetabolitter i lever og nyrer hos svin. Transport af kollagenmetabolitter fra normale led til blod og lymfe.

6. Afdeling for plastikkirurgi og brandsårsbehandling

6.1 Forebyggende arbejde. Der foregår en konstant monitorering af årsagerne til ulykker med brandsår og skoldninger. Analyserne fører til forslag til aktionsprogrammer, der senere evalueres.

I samarbejde med WHO udarbejdes retningslinjer for registrering af brandskader til anvendelse overalt på jorden.

6.2 Vævsbank. Der henvises til »Universitetets Årbog for 1986«: Det multicentriske projekt mellem Aachen, Beverwijk og København fortsætter planmæssigt. De indtil nu opnåede resultater fra København er endog særdeles lovende.

6.3 Som følge af AIDS-problematikken, der begrænser anvendelsen af nekroskin, er startet en række undersøgelser i projektform om kunstig hud. De forskellige præparaters forskellige egenskaber vurderes på forskellige anvendelsesområder. Tre undersøgelser er færdige og er offentliggjort i tidsskriftet »Burns« i 1989. Yderligere undersøgelser pågår.

6.4 En omfattende forskning om Interleukin-1, Tumor necrosis factor og endotoxin og væksthormoner og sammenhæng mellem brandsårs størrelse, ud-

strækning, patientalder og sårhelingsmuligheder er påbegyndt i samarbejde med børneafdelingen her, Niels Steensens Hospital, Rigshospitalet og Panum-Instituttet.

7. Urologisk Afdeling

7.1 Evaluering af ekstrakorporal trykbølgebehandling af nyre/uretersten ved Københavns Kommunes Stencenter. Dette arbejde foregår i samarbejde med urologisk afdeling, Bispebjerg Hospital.

Primært er evalueret behandlingsforløbet hos de første 200 behandlede patienter, hvad angår metodens effektivitet, patientvenlighed og ressourceforbrug.

Et afsluttet delprojekt omhandler mikrobiologiske aspekter, specielt med henblik på bakteriæmi i forbindelse med ekstrakorporal nyrestensknusning. Et igangværende sideprojekt omhandler valg af optimal lokal anæstesiform til trykbølgebehandlingen.

7.2 Randomiseret, prospektiv fase III undersøgelse af værdien af behandlingen af avanceret prostatacancer med et nyt non-steroidt antiandrogen.

7.3 Studier over tidlige stadier af prostatacancer med henblik på optimal klassifikation og randomisering til enten observation eller ekstern strålebehandling.

7.4 Dyrkning af blærecancer-celler – i samarbejde med Fibigerlaboratoriet, til påvisning af malignitets-potentiale hos den enkelte patient.

Dette er en kontinuerlig forskning, der har pågået i flere år.

7.5 Prospektiv undersøgelse af effekten af strålebehandling versus kemoterapi ved avanceret blærecancer. Denne undersøgelse er del af en landsdækkende multicenter-undersøgelse (DAVECA 8902).

7.6 Prospektiv randomiseret undersøgelse af effekten af kirurgisk behandling (cystektomi) versus ekstern strålebehandling versus systematisk kemoterapi med efterfølgende cystektomi ved avanceret, operabel blærecancer.

Denne undersøgelse er ligeledes en multicenterundersøgelse med deltagelse af de fleste urologiske afdelinger i Danmark (DAVECA 8901).

7.7 Urodynamisk undersøgelse af blærefunktionen hos patienter med dystrophia myotonica.

Dette arbejde foregår i samarbejde med neuromedicinsk afdeling, KKH.

7.8 Evaluering af BCG-instillationsbehandling ved carcinoma in situ per se i blæren.

7.9 Langtidsfollow-up af patienter opererede med

urinafledning (Brickerblære) med henblik på bedre kortlægning af de fysiologiske forhold i tarmlæresegmentet (trykmålinger, røntgenundersøgelser).

7.10 Prospektiv evaluering af intrauretral protesebehandling af patienter med recidiverende uretrastrikturer (Wall-stent).

7.11 Prospektiv evaluering af intraprostatisk protesebehandling (Titanium-stent) hos patienter med operationskrævende prostatahypertrofi, hvor den operative risiko er prohibitiv for konventionel prostatakirurgi.

7.12 En række mindre projekter til produktionskontrol af visse urologiske standardbehandlinger.

Hans-Georg Iversen

8. Ortopædkirurgisk afdeling

8.1 Et randomiseret program for behandling af korsbåndslæsioner, dels med konservativ behandling, dels med sutur og plastik med indsættelse af kunstfiberledbånd.

8.2 En randomiseret undersøgelse af behandling af stærkt forskudte lårhalsbrud (fractura colli femoris erden type 3-4) med enten 3 skruer eller primær hemialloplastik.

8.3 Et tidligere begyndt arbejde om den hæmmende virkning af Naproxen på periartikulære forkalkninger efter hofteleds alloplastikker, er fortsat og afsluttet. Der er fundet signifikant profylaktisk virkning af Naproxen mod forkalkningerne.

8.4 En undersøgelse af funktionel skinnebehandling af ulnafrakturer i forhold til behandling med rigid fik-sation.

8.5 En randomiseret dobbelt-blind undersøgelse over effekten af antibiotica ved panaritier på fingre.

8.6 En prospektiv undersøgelse over værdien af MR-scanning ved collum femoris frakturer med henblik på tidlig diagnose af caput nekrose.

8.7 En langtidsfølgeundersøgelse af patienter med ledegigt behandlet med proteser i hånd- og fingerled.

8.8 En langtidsfølgeundersøgelse af patienter behandlet med osteosyntese med Herbert skrue for fraktur i os scaphoideum.

8.9 Epidemiologisk undersøgelse over lidelser i bevægeapparatet (arthrose spondylose, ledegigt).

Svend Rosendahl

9. Børneafdelingen

9.1 Ernæring og vækst i første leveår: En prospektiv longitudinel undersøgelse af ernæring og vækst hos 90 normale børn i første leveår er afsluttet i 1989. Data for kostindtaget, væksten, kropssammensætningen og resultaterne fra blodprøveanalyserne er under udarbejdning. I samarbejde med Statistisk Forskningsenhed skal der i 1990 foretages analyser af hvilken betydning forskellige kostformer har for væksten og koncentrationen i blodet af bl.a. somatomedin, BGP, kolesterol, hæmoglobin og jernstatus samt procollagen I og III, zink og kobber.

9.2 Normal pubertetsudvikling: I en longitudinel undersøgelse af en gruppe normale drenge, som er fulgt fra pubertets begyndelse til voksenalderen, udforskes spermarchen (tidspunkt for frigørelse af de første sædceller) og sammenhængen mellem spermarchen og andre udviklingstegn. I en tværsnitsundersøgelse af danske skolebørn undersøges spermarchealderen. Undersøgelsen foretages i samarbejde med Statistisk Forskningsenhed, Panum Institutet.

9.3 Abnorm, tidlig pubertetsudvikling: Effekten af behandlingen af pubertas præcox med cyproteronacetat og LHRH-analog undersøges i en gruppe på ca. 20 børn i alderen 1-8 år. I undersøgelsen lægges bl.a. vægt på behandlingens effekt på pubertetsudvikling og på sluthøjden.

9.4 Cancerforstadier i testis: Sammenhængen mellem carcinoma in situ (cancerforstadier i testiklen) og senere udvikling af testiskræft undersøges hos patienter med kryptorkisme (mangelfuld nedstigning af testiklen) og ufugtbarhed.

9.5 Væksthormon: Effekten af biosyntetisk væksthormon undersøges hos voksne med væksthormonmangel. Denne undersøgelse indgår i en efterundersøgelse af samtlige danske patienter, som er behandlet med humant væksthormon i perioden 1963-1988.

9.6 Væksthormon: Effekten af biosyntetisk væksthormon til børn med konstitutionelt betinget lav højde undersøges i en dobbeltblind kontrolleret klinisk undersøgelse. 18 børn er indtil nu indgået i undersøgelsen. Efter et halvt år øgedes væksthastigheden signifikant sammenlignet med væksthastigheden før behandling, og der blev ikke observeret bivirkninger i behandlingsforløbet. I 1990 påbegyndtes lignende undersøgelse til belysning af væksthormons virkning hos børn med dværgvækst og skeletdysplasi.

9.7 Udskillelsen af væksthormon i døgnurin: Døgnurinudskillelsen måles i første omgang hos normale børn fra 0-18 år m.h.p. at fastlægge normalgrænser på forskellige udviklingsstrin. Det undersøges endvidere

om måling af væksthormonudskillelsen kan bruges til diagnostisering af henholdsvis væksthormonmangel og væksthormonoverproduktion hos børn og voksne.

9.8 Vækstfaktorer hos brandsårspatienter: I en longitudinel undersøgelse af patienter med forskellige grader af brandsår er der fundet lave koncentrationer af vækstfaktoren IGF1, mest udtalt hos patienter med svære brandsår. Det vil blive vurderet om der er en sammenhæng mellem lave koncentrationer af IGF1 og sårheling hos brandsårspatienter.

10.1 Neuromedicinsk afdeling

En neurologisk/neuropsykologisk undersøgelse af antiepileptikas bivirkninger på epilepsipatienter er afsluttet. Undersøgelsen omfatter phenobarbital, phenytoin, carbamazepin, oxcarbazepin og valproat. Medikamentinteraktion er undersøgt mellem et nyt antidepressivum, paroxetin, og de gængse antiepileptika, samt mellem dextropropoxifen og oxcarbazepin. En undersøgelse af 667 epilepsipatienter, der følges i epilepsiklinikken, har vist nytten af anvendelse af den internationale klassifikation, resulterende i en effektiv kontrol af epilepsien hos majoriteten af patienterne med monoterapi hos ca. halvdelen af patienterne.

En enkelt-blind undersøgelse af en benzodiazepin-antagonists antiepileptiske effekt er startet på patienter med svær epilepsi.

En dobbelt-blind undersøgelse er startet af et nye antiepileptikum, Lamotrigine, på en gruppe patienter med svær epilepsi.

Ligeledes undersøges et nyt antiepileptikum, Topiramate, i en dobbelt-blind, parallel undersøgelse på patienter med svær epilepsi for dets antiepileptiske effekt.

En undersøgelse af oxcarbazepins terapeutiske niveau er startet, omfattende patienter med ny-diagnosticeret epilepsi, samt patienter, der ikke er velkontrollerede på carbamazepin i monoterapi.

En fænomenologisk undersøgelse af epileptiske anfaldsfænomener hos patienter med partiel epilepsi er startet.

En gallup-undersøgelse af den almindelige viden om epilepsi og holdningerne over for epilepsipatienter er undersøgt i en repræsentativ population af 1500 personer.

Med henblik på amygdalo-hippocampectomi på patienter med medikamentelt refraktær epilepsi foretages EEG og SPECT-scanning mellem og under anfald. CT-, MR-scanning, WADA-test, neuropsykologisk og psykiatrisk undersøgelse samt magnetencephalografi. En lignende undersøgelse foretages på kandidater til callosotomi. En neuropatologisk undersøgelse er iværksat på hjernevæv fra epilepsipatienter, behandlet med Vigabatrin, der er blevet opereret for deres epilepsi, for at undersøge om Vigabatrin fremkalder mikrovakuoler i myelinet.

Et forsøg på behandling af Parkinson patienter med tetrahydrobiopterin er afsluttet. Patienterne fik doser på 1 g dgl. i 5 dage. I cerebros spinalvæsken øgedes koncentrationen af homovanilinsyre 4-8 gange, og 5-hydroxyindol edikesyre 3-dobledes. Medens der ikke var nogen forøget udskillelse af homovanilinsyre i urinen. Klinisk var der ingen effekt af behandlingen, men behandling med større doser kan meget vel vise sig at være effektiv.

Behandling af dystoni patienter med intravenøs indgift af antikolinerge stoffer, dobbeltblindt, er ligeledes afsluttet. Effekten var beskeden og ikke bedre end indgift pr. os.

Dobbeltblindforsøg med Laponex-behandling af tremor er afsluttet, men resultatet er endnu ikke gjort op. Behandling med botulinum toxin i samarbejde med dr. Sjö er fortsat, og resultaterne har været opmuntrende. Resultaterne er imidlertid endnu ikke opgjort. Et dobbeltblind forsøg er planlagt. Afprøvning af Parlodol SRO (slow release oral) er under afvikling.

CQA 206-291 gennemprøves i enkelt dosis på patienter med middelsvær Parkinsons sygdom.

Langtidforsøgene med Madopar HBS og Parlodol fortsætter.

Den kroniske neurotoksiske effekt af organiske opløsningsmidler undersøges hos rotter langvarigt udsat i ekspositions-kammer. Post mortem tælling af neuroner i forskellige hjerneafsnit udføres med henblik på påvisning af neurontab og/eller kvalitative ændringer i neuron/nukleus' størrelse.

Klinisk undersøgelse af opløsningsmiddel-udsatte arbejdere udføres inklusiv autonom screening, samt MR-spektroskopi af cerebrum. Resultaterne vil blive sammenlignet med tilsvarende demente (Alzheimers sygdom) og kontroller.

En kohorte-undersøgelse af litografer inklusive kontrolpersoner skal afdække hyppigheden af hjerneskade indenfor denne faggruppe.

Patienter med apoplexia cerebri behandles i akut regi m.h.p. afdækning af calcium-blokeres beskyttende effekt mod følger af iskæmi.

Udvalgte patienter med carotis interna-plaques/stenoser henvises som led i en multicenter-undersøgelse til karkirurgisk/medicinsk behandling m.h.p. afklaring af om karkirurgi er medicinsk behandling overlegen m.h.p. beskyttelse mod ricidiver.

HIV-positive personer, samt AIDS-patienter undersøges fortløbende m.h.p. afdækning af hyppighed og sværhedsgrad af beskadigelser af nervesystemet forårsaget af HIV-infektionen eller opportunistiske infektioner.

Patienter med kliniske fokale neurologiske udfald der helt eller overvejende er af hysteriform karakter underkastes grundig klinisk og paraklinisk undersøgelse m.h.p. optimal opsporing af evt. organisk kerne som grundlag for symptomatologien.

10.2 Neurologisk Forskningslaboratorium

Publicerede arbejder: tre metode- og to resultatsarbejder.

Metodearbejderne omhandler volumenbestemmelse af humane hjerner, dels på post-mortem materiale, dels ud fra CT-scannings billeder.

Accepterede arbejder: fire metode- og tre resultatsarbejder.

Metodearbejderne omhandler dels stereologiske teknikker til bestemmelse af nervecellers middelcellevolumen, dels bestemmelse af total antal nerveceller i hjernebarken hos rotter.

Derudover indsendt syv arbejder.

11. Øre-, næse-, halsafdelingen

11.1 Prospektive undersøgelser af patienter med snorken og apnoetilfælde.

11.2 Kliniske og mikrobiologiske undersøgelser af øvre luftveje.

11.3 Histologiske undersøgelser af slimhinder i de øvre luftveje.

11.4 Hjernestammeaudiometri på nyfødte risikobørn.

11.5 Otogene facialispareser. En efterundersøgelse.

11.6 Forekomsten af onkogenet i tumorer på hoved og hals.

11.7 Spektografiske undersøgelser af talemiddelen.

12. Neurokirurgisk afdeling

12.1 Undersøgelse af tilfælde af anosmi hos aneurysmeopererede patienter.

12.2 Undersøgelse af kontraststofferne Iotrolan og Iohexol ved myelografi.

12.3 Deltagelse i multicenterundersøgelser af cerebrale metastaser.

12.4 Prospektiv sammenlignende undersøgelse af lumbal myelografi og lumbal CT-scanning.

12.5 Undersøgelse af serotonin-koncentrationen i spinalvæske.

Gunnar Thornval

13. Røntgenafdelingen 334

Den røntgendiagnostiske afdeling på Hvidovre Hospital har fortsat sin forskningsmæssige aktivitet i nært

samarbejde med hospitalets kliniske afdelinger, men arbejdet har til en vis grad været præget af de strukturelle ændringer som indflydelse af et edb-styret rekvisitionssystem i hospitalet har indebåret.

I Ugeskrift for Læger har afdelingen nu kunnet offentliggøre langtidsvurderingen af nyrearteriedilatation på patienter med arteriestenose. Undersøgelsen af myelopathier i medulla spinalis bedømt ved CT- og MR-scanning samt myelografi er præsenteret ved Skandinavisk neuroradiologisk Kongres i det forgangne år samt indsendt til offentliggørelse i internationalt tidsskrift. Ligeledes er projektet vedrørende den diagnostiske sikkerhed af CT-scanning af længderyggen sammenlignet med konventionelle undersøgelsesmetoder præsenteret ved nordisk kongres, men endnu ikke offentliggjort.

Samarbejdet med gastro-kirurgisk afdeling omkring obstruktiv icterus vurderet ved kliniske parametre, kliniske fysiologiske undersøgelsesmetoder og ultralydscanning pågår stadig, mens to delarbejder omkring trykmålinger i pancreas under kroniske betændelsesforhold og disse indflydelse på lever-galdeveje er accepteret til udgivelse i Skandinavisk gastroenterologisk Tidsskrift.

CT-scanning af sella turcica og hypothalamus hos unge med forstyrret væksthormonproduktion kan afsluttes i dette års første måneder, og materialet er herefter klar til bearbejdning. Langtidsprojektet med CT-scanning af hjernen og den forlængede marv med henblik på demonstration af medfødte defekter hos børn af schizofrene mødre har god tilgang af patienter og undersøgelsen fortsætter. Den radiologiske undersøgelse af korsbåndsskader i knæleddet sammenlignet med MR-scanning viser sig ikke at kunne gennemføres p.g.a. manglende patient-materiale, og dette projekt er derfor afsluttet.

Et tidligere påbegyndt studie af percutan, ultralydvejledt cystogastrostomi hos patienter med pseudocyster i pancreas påbegyndt forrige år fortsætter omend med noget langsom patienttilgang. Det samme gælder sammenligning af klinik og radiologi ved renalosteodystrofi hos dialyserede patienter og det samme gælder bestemmelse af aminosyrernes forhold i cerebrospinalvæske udhentet ved punktur hos patienter henvist til myelografi og sammenlignet med kliniske data. I årets løb har afdelingen påbegyndt den radiologiske vurdering af hjertets forhold efter hjerteinsufficiens og patienternes prognose under den cardiologiske afdelings efterbehandlingsregime.

Der er ligeledes påbegyndt en undersøgelse omkringing ny udrensningmetode vedrørende colon-indhældninger. Desuden har man påbegyndt en undersøgelse af tarmindehældninger hos patienter med betændelsestilstande m.h.p. interobservationsvariation.

14. Patologisk afdeling

Forskningsaktiviteten er centreret om følgende hovedområder:

14.1 Lever: I samarbejde med en række kliniske afdelinger i hovedstadsområdet udnyttes bioptisk materiale forskningsmæssigt specielt vedrørende viral- og toksisk hepatitis med henblik på korrelation mellem ultra- og lysmikroskopiske fund og serologiske, biokemiske og kliniske variable samt forløb. I forbindelse med denne aktivitet skal nævnes undersøgelse vedrørende T- og B-lymfocytternes betydning for udvikling af kronisk hepatitis og/eller cirrose og undersøgelser vedrørende immunologiske reaktioner ved progression af leverlidelser.

14.1.1 I samarbejde med nationale og internationale kliniske afdelinger forskes inden for fibrogenesen ved alkoholiske og non-alkoholiske leverlidelser. Det biopiske materiale, der omfatter alle trin i bindevævsudviklingen undersøges ultrastrukturelt ved transmissions- og scanningselektronmikroskopi, samt lysmikroskopisk. Endvidere arbejdes med histokemiske undersøgelser, samt immunperoxidaseundersøgelse med mono- og polyklonale antistoffer for kollagentyper samt fibronektin og laminin.

14.1.2 I samarbejde med hepatologisk afdeling, Hvidovre Hospital, forskes ved ultrastrukturelle undersøgelser vedrørende de tidlige sinusoideforandringer i levervæv hos alkoholikere. I vævskulturer af leverceller og Ito-celler undersøges de(n) triggermekanisme(r), der stimulerer til fibrogenese.

14.1.3 Den såkaldte »kapillarization« af sinusoidevæggen kan korreleres til de ændrede hæmodynamiske forhold og de ændrede permeabilitetsfund, samt den nedsatte leverfunktion, der karakteriserer denne patientgruppe. I samarbejde med klinisk-fysiologisk afdeling, Hvidovre Hospital, vurderes korrelation mellem levervenetryk og den biopiske cirroseform og grad.

14.1.4 I samarbejde med MR-afdelingen, Hvidovre Hospital forskes inden for MR-scannerens diagnostiske muligheder vedrørende strukturelle og funktionelle forandringer i levervævet ved forskellige leversygdomme.

14.2 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.

14.3 Hæmatologi: I samarbejde med hæmatologisk afdeling, forskes inden for kromosomanomalier ved myelomatose og de forskellige leukæmiformer med henblik på at korrelere til stadie, behandling, remission og relaps. Der er endvidere et samarbejde inden for vævsdyrkning bl.a. med henblik på autotransplantation af knoglemarv hos patienter med leukæmi. Afdelingen varetager morfologiske opgaver for en protokol til behandling af hårcelleleukæmi med gen fremstillet interferon. I samarbejde med MR-afdelingen, Hvidovre Hospital, forskes inden for MR-scannerens diagnostiske mulighed vedrørende strukturelle og funktionelle knoglemarvsforandringer.

14.4 Histokemi: I samarbejde med internationale centre og WHO arbejdes med problemerne vedrørende farvereaktioner og de forskellige farvemidlers kemiske struktur med henblik på udarbejdelse af internationale rekommandationer vedrørende valg af farvestof og dets anvendelse, når der ønskes reproducerbare farvereaktioner.

14.5.1. Ventrikel: I samarbejde med gastro medicinsk afdeling, Hvidovre Hospital, undersøges forekomst og ætiologisk betydning af *campylobacter* i et meget stor materiale af ventrikelbiopsier fra patienter, der er fulgt klinisk, endoskopisk og med rebiopsier gennem 4-6 år.

14.5.2. Afdelingen indgår som referencecenter i en multicenterundersøgelse vedrørende alternative behandlingsprincipper ved colitis ulcerosa.

14.6 Koronarark: I samarbejde med kardiologisk afdeling, Hvidovre Hospital, forskes indenfor sammenhæng mellem morfologiske forandringer, symptomer og forløb med henblik på fastlæggelse af behandlingsindikationer og nye behandlingsprincipper.

14.7 Retsmedicin: I samarbejde med Retsmedicinsk Institut arbejdes med kortlægning af organforandringer hos narkomaner og korrelation mellem morfologiske fund og stofmisbrugets type og varighed.

15. Gynækologisk-obstetrisk afdeling 537

15.1 Vulvasygdomme: Behandling af cancer vulvae med henblik på at vurdere hos hvilke patienter, man kan undgå den radikale operation med hermed de bivirkninger, der følger med.

Behandling af lichen vulvae lokalt med progesteronholdig salve.

Kontrol og behandling af dysplasia vulvae.

15.2 Cancer ovarii: Postoperativ behandling med VP 16 hos patienter over 70 år. Efter afslutningen af et randomiseret projekt med kombinationskemoterapi (offentliggjort 1987) er ovenstående projekter sat i gang med disse relativt nye stoffer.

Formålet er at klarlægge effekten af de nævnte behandlinger samt bivirkningerne.

15.3 Borderlinetumor i ovariet: En undersøgelse af afdelingens patientmateriale er under fortsat udvikling. To oversigtsartikler over emnet er offentliggjort, og formålet med undersøgelsen er at vurdere sygdomsbilledet samt hvilke behandlingsmetoder, man med fordel kan anvende i sygdommens forskellige stadier. Der foretages for tiden en reevaluering af de histologiske præparater. Resultatet skal sammenstilles med de kliniske iagttagelser.

Undersøgelse af dysplasia cervicis uteri med henblik på katalogisering af papillomavirustyper samt undersøgelse af behandling og prognose i relation hertil.

15.5 Postoperativ smertebehandling efter hysterektomi:

a) En undersøgelse af de hurtigt-ledende neurale stimuli indflydelse på medieringen af det kirurgiske stress-response efter abdominale indgreb (hysterektomi).

b) En undersøgelse af effekten af balanceret postoperativ analgesi på smerter, plejebæhov og rekonvalescens efter hysterektomi.

Undersøgelserne foregår i samarbejde med Anæstesi-afdelingen og Gastrokirurgisk afdeling, Hvidovre Hospital.

15.6 Regulatoriske peptider og reproduktion: Coexistensen af peptiderne PHM og VIP i nerver i hunlige genitalia og deres indbyrdes fysiologiske betydning.

Polypeptidet VIP har betydning ved overførsel af nerveimpulser, der i de kvindelige indre kønsorganer kontrollerer aktiviteten i karmuskelaktivitet. Hos manden har VIP betydning for erektionsmekanismen. PHM er blevet isoleret for få år siden og synes at være funktionsmæssigt beslægtet med blandt andet VIP.

Formålet med projektet er at påvise tilstedeværelsen af både VIP og PHM i de kvindelige kønsorganer samt at klarlægge funktioner og indbyrdes virkninger af de to stoffer.

Undersøgelserne foretages immunkemisk og immunhistokemisk, og den biologiske aktivitetsundersøgelse foretages på muskelstrip in vitro. Endvidere måles peptidhormonkoncentrationerne under elektrisk muskelstimulation.

15.7 Metode til måling af spermier: I spermalaboratoriet undersøges sperma hos mænd fra infertile par.

Der arbejdes på at udarbejde en elektronisk metode

til at måle velociteten hos spermierne. Ligeledes arbejdes der på at udarbejde en simpel, pålidelig metode til at undersøge sperma for antistoffer og binding af disse til spermierne.

15.8 I samarbejde med Rigshospitalets Gynækologiske afdeling og Urodynamisk Laboratorium undersøges effekten af en i Danmark nyintroduceret operationsmetode for urinstressinkontinens hos kvinder (anatomiske vaginopexi, obturator shelves). Patienternes symptomer kvantiteres og forskellige variable måles præ- og postoperativ.

Den kliniske erkendte effekt af bækkenbundstræning hos kvinder med urininkontinens søges objektiviseret i en undersøgelse over levatormuskulaturens fylde, bedømt ved ultralydundersøgelse før og efter bækkenbundstræning, samtidig med undersøgelse af urodynamiske variable i samarbejde med Urologisk afdeling, Hvidovre Hospital.

15.9 Undersøgelser af nogle sygelige tilstande i graviditeten: Gravide med epilepsi er fundet at have et øget behov for anti-epileptisk medicin under graviditeten. Den kliniske effekt af en hyppig klinisk kontrol og måling af serumkoncentrationer af medikamina søges vurderet retrospektivt i afdelingens materiale af gravide epileptikere, hvorom der har været samarbejdet med Neuromedicinsk afdeling i en årrække.

15.10 Vurdering af fødselsovervågning med kardiokografi. Et kardiokogram registrerer fosterets puls og moderens veer, og anvendes til at bedømme fosterets tilstand. På et udvalgt antal gynækologiske/obstetriske specialafdelinger i Danmark analyseres disses lægers beskrivelse af kardiokogrammer kombineret med en klinisk beskrivelse.

Desuden analyseres disse lægers konklusion af kardiokogrammet og heraf følgende kliniske beslutning.

Herved registreres variationen i beskrivelse og beslutningstagning på baggrund af kardiokogrammer og kliniske oplysninger, idet man analyserer forskelle fra afdeling til afdeling og mellem de enkelte personer på afdelingerne samt forskelle mellem yngre reserve-læger og 1. reserve-læger.

15.11 Anvendelse af prostagladin til igangsættelse af fødsler: Såfremt en graviditet er så kompliceret, at igangsættelse af fødslen er nødvendig, kan man anvende prostagladin til denne igangsættelse. Dette middel er specielt anvendeligt, når livmoderhalsen er umoden, og anden igangsættelsesmetode derfor er vanskelig.

Undersøgelsen forsøger at vurdere, om det er bedst at give prostaglandin intracervikalt (i livmoderhalskanalen) eller vaginalt (i toppen af skeden), idet man forsøger at finde den mest effektive og billigste metode

og samtidig forsøger at finde en metode, som giver størst chance for at selve fødslen bliver normal.

15.12 Gravide stofmisbrugere og deres børn: Retrospektiv undersøgelse af børnenes udvikling. Projektet påbegyndtes 1/10-85 og varetages af et tværfagligt team, som forestår al behandling af gravide stofmisbrugere og deres børn.

Patienterne følges under graviditeten i et tæt integreret samarbejde, der også omfatter forholdene udenfor hospitalet. Selve fødslen og kontakten mellem mor og barn samt behandling af barnet og familiære relationer indgår ligeledes i arbejdet, og børnene følges til de er 3 år gamle. Til dato er 78 gravide kvinder indgået i projektet, som er afsluttet 1/10-88.

15.13 Fiskeolie og obstetriske komplikationer: I samarbejde med Århus Kommunehospital foretages multicenter undersøgelse vedrørende fiskeoliers evne til at hindre dårlig vækst af fosteret, for tidlig fødsel og svangerskabsforgiftning. Der er tale om randomiseret, prospektiv, blind undersøgelse, hvor patienter med øget risiko behandles profylaktisk, og patienter med manglende fostervækst behandles terapeutisk med en lidt større dosis.

15.14 Brugeraccept af et AFP program: Bestemmelse af serum-alfaføtoprotein (AFP) kan anvendes til at forudsige en øget risiko for neuralrørsdefekter (misdannelser af rygmarv og hjerne) og kromosomfejl.

Undersøgelsens formål er at belyse brugeraccepten af screening med AFP tidligt i svangerskabet. Baggrunden for undersøgelsen er, at man i øjeblikket diskuterer indførelse af AFP-screening over hele Danmark. Man vil derfor specielt interessere sig for hvilke årsager, der kan være til, at de enkelte kvinder ikke ønsker AFP-prøven samt omfanget af evt. problemer, der opleves af kvinder, der har fået falsk positivt svar (fået at vide, at der muligvis var noget galt, selvom alt senere viste sig at være normalt).

Undersøgelsen søger desuden at belyse omkostningerne ved AFP-screening.

15.15 Registrering af forbruget af obstetriske ultralyd på Hvidovre Hospital og Sønderjyllands Amts Sygehus. Obstetriske ultralyd anvendes til at diagnosticere sygelige graviditeter, tvillingegraviditeter, misdannede fostre og til at måle vækst hos fosteret. Desuden får man sikkerhed for terminstidspunktet ved en tidlig ultralydsscanning.

Undersøgelsen har til formål at undersøge henvisningsindikations- og undersøgelsesmønstre i forbindelse med samtlige ultralydundersøgelser i 1 år. Desuden registreres værdien af ultralydundersøgelserne med hensyn til forudsigelse af patologisk udfald (specielt misdannelser).

Man vil desuden fokusere på forskelle mellem Søn-

derjyllands Amt, hvor der kun foretages scanning på indikation og Hvidovre Hospital, hvor alle gravide tilbydes en screeningsundersøgelse i graviditeten.

15.16 For tidlig fødte børn i Københavns Kommune 1980-81. Risikoen for gentagne tilfælde af for tidlig fødte børn eller undervægtige børn i Københavns Kommune 1980-81 undersøges ud fra forekomsten i disse to årgange, hvor terminen for forventet fødsel er grundigt sikret gennem tidlig ultralydundersøgelse.

16. Klinisk fysiologisk/nuklearmedicinsk afdeling

En væsentlig del af afdelingens forskning foregår i tæt samarbejde med en række af de kliniske universitetsafdelinger og andre af universitetets institutter. Udover afdelingens mere specifikke forskning ydes teknisk, apparatmæssig og personalemæssig bistand til hospitalets øvrige afdelingers forskning, samt vejledning til studenter der udfører forskning indenfor afdelingens fagområde.

Hovedlinier og aktuelle projekter er anført nedenfor.

Forskningsområder

1. Hepatologi
2. Gastroenterologi
3. Fysiologisk kinetik
4. Cardiologi
5. Kredsløbsregulation, biogene aminer, neuroendokrinologi
6. Energistofskiftet.

Projektliste

Den totale og regionale gasaktoseomsætning hos grise. Splanchnicus' PS-produkt for galaktose hos grise. Proteinkinetiske undersøgelser hos patienter før og efter anlæggelse af peritoneo-venøs shunt. Bestemmelse af organismens samlede S-produkt. Virkning af fibroschæmmer på portatrykket hos patienter med levercirrhose.

Måling af ventrikelslimhindens potentialdifferens hos dyr og mennesker efter påvirkning af forskellige medikamenter.

pH og potentialdifferens i ventriklen under pentagastrinstimulation.

Endotoxiner, det reticuloendotheliale systems funktion ved hepatitis.

Vægttabs indflydelse på thyreoideafunktionen og det sympatiske nervesystem.

Thermogenese hos patienter med cirrhose.

Virkning af betablokale på energistofskiftet ved cirrhose.

Lithiumclearance ved cirrhose, natriumabsorptionens lokalisering i nefronet.

Lokalanæstetikas eliminationskinetik i epiduralrummet.

Kredsløbsfunktion og behandlingsprincipper ved postural hypotension.

Effekt af magnesiumbehandling på venstre ventrikels kontraktionsevne hos patienter med iskæmisk hjertesygdom.

Adrenerge forandringer i venstre ventrikels kontraktionsevne ved reduktion i afterload.

Den elektriske potentialdifferens i ventriklen under iskæmi og hypoxi.

Forebyggelse af ventrikelmucosaskade med »fri radikal« hæmning.

Ændring af plasmavolumen under insulininduceret hypoglycæmi hos normale.

Kinetik af catecholaminer hos mennesker.

Bestemmelse af noradrenalin-clearance i enkelte organer, væv og den samlede organisme.

Energistofskiftet før og efter beta-blokade.

Den kvantitative leverfunktion hos patienter med cirrhose under behandling med væksthormon.

Dynamisk knoglescintimetri hos patienter med metaboliske knoglesygdomme.

Knogleomsætningshastighed ved dialysebehandling.

Profylaktisk behandling af oesophagusvaricer og dennes virkning på leverens hæmodynamik.

Ascitespatogenese ved cirrhose.

Bestemmelse af det centrale blodvolumen hos patienter med cirrhose.

Transportkinetik over peritonealmembranen hos patienter i kronisk ambulat peritonealdialyse.

Vævsekstraktion og elimination af bioaktive substanser.

Kinetik af bindevævssubstanser på dyr og mennesker.

Metaboliske neuro-endokrine og hæmodynamiske forstyrrelser ved portal hypertension.

Væksthormoneffekter hos unge med tidligere hypofyseinsufficiens.

Galdeblæremotilitet.

Erythropoetins virkning hos idrætsmænd.

Na-transportskinetik i erythrocytter.

Bispebjerg Hospital

Dermato-venerologisk afdeling A/Københavns Veneraklinik

Fra afdelingen er i 1988 udgået i alt 59 videnskabelige publikationer, omhandlende kliniske og basale patientrelaterede emner. Hovedparten af de videnskabelige arbejder er universitetsrelaterede. Publikationsliste er udsendt af Københavns Hospitalsdirektorat.

Inflammationsprocessen i huden er fortsat hovedemnet for afdelingens forskningsindsats på det dermatologiske og farmakologiske område, og en række biokemiske, patologiske, immunologiske og farmakologiske aspekter er søgt belyst. Afdelingens aktiviteter inden for udforskningen af en række inflammationsmediatorer er videreført med hovedvægten lagt på prostaglandin- og leukotrienforskning. En serie arbejder, der omhandler sulfidoleukotrienernes betydning ved humane allergiske sygdomme er publiceret i 1988 som disputatsarbejde (kandidatstipendiat Hans Bisgaard).

En række klinisk-fysiologiske målemetoder, bl.a. termografinmåling, laser-dobbel flowmetri og en xenon udvaskningsteknik har været anvendt til belysning af hudgenneblødningen ved nogle inflammatoriske hudsygdomme, bl.a. skinnnebessår og eksperimentelle eksemer. På det immunologiske område er betydningen af de såkaldte intracellulære adhæsionsmolekyleres betydning for inflammatoriske hudreaktioner søgt belyst. En række basal morfologiske arbejder belyser de hudforandringer, der opstår som følge af el- og varmepåvirkning.

En række arbejder på det klinisk-dermatologiske område omhandler beskrivelse af hudsygdomme hos AIDS og HIV inficerede patienter. Afdelingens samlede erfaring på dette område er publiceret i bogform i 1988: *Skin Signs in AIDS. Textbook og AIDS/HIV infection related dermatology* (ved ekstern lektor K. Weisman et al., forlaget Mundsgaard/Year Book).

Andre arbejder på det klinisk dermatologiske område omhandler psoriasis, atopisk dermatitis og zinkmangeltilstande samt fototoksicitet-undersøgelser hos patienter, der kommer i kontakt med furokumarinholdige planter.

På det venerologiske område er publiceret en række artikler omhandlende de seksuelt overførte sygdomme, herunder specielt syfilis, gonoré og chlamydiainfektion samt HIV infektion/AIDS, epidemiologi, diagnose og ny behandling. Foruden AIDS har især relationen mellem livmoderhalskræft og infektion med papillomvirus (HVP) fortsat været i fokus.

En ny studenterlærebog i dermatologi er under udarbejdelse til udgivelse i 1989.

Klinisk sektion V

Københavns Amts Sygehus i Gentofte

1. Dermato-venerologisk afdeling K

1.1 Klinisk allergologisk Laboratorium: Standardisering af epicutantest, specielt vedrørende konserve-

ringsmidler, kurveblomst allergener og parfumestoffer.

Standardiseringsarbejdet foregår i samarbejde med den Internationale Kontaktdermatitis Gruppe og European Environmental Contact Dermatitis Research Group.

1.2 Undersøgelser over hudens patofysiologi vurderet ved non-invasive målemetoder.

1.3 Immunhistologiske undersøgelser: Morfologiske undersøgelser af hudens inflammatoriske hudsygdomme samt hudens cutane T-lymphomer.

1.4 Klinisk kontrollerede undersøgelser: Lokalbehandling af psoriasis med MC 903 (D-vitamin derivat) og med 5-aminosalicylsyre.

Behandling af kronisk skinnnebessår med væksthormon.

Torkil Menné

2. Børneafdeling L

2.1 Pædiatrisk gastroenterologi: Som landets eneste børneafdeling med lands-/landsdelsfunktion i mave-tarmsygdomme hos børn er en væsentlig del af afdelingens forskning koncentreret indenfor dette område.

2.1.1 Kroniske diarrétilstande med malabsorption, f.eks. forårsaget af svære følgetilstande efter akut betændelse i mave-tarmkanalen eller som følge af intolerance overfor forskellige fødemidler (f.eks. gluten (morbus coeliacus)). Disse undersøgelser foregår i nært samarbejde med afdelingens allergifunktion omkring fødemiddelallergi.

Afdelingens patientmateriale tilbage fra 1972, hvor tyndtarmsbiopsien indføres som rutine i afdelingen, er ved at blive gjort op. En vurdering af hyppigheden af coeliakisygdommen, dennes fremtoningspræg, forskellige laboratorieundersøgelser ændringer i relation til det kliniske forløb, bliver undersøgt – ikke mindst gliadin antistoffer samt somatomedin C.

Det meget store materiale på omkring 1.000 tyndtarmsbiopsier danner på denne måde udgangspunkt for afdelingens kliniske assistent's disputationsarbejde.

2.1.2 Absorption af vitamin B₁₂ og folinsyre vurderes ved isotopteknik, dels hos patienter med coeliaki, dels hos patienter med inflammatoriske tarmsygdomme, ved postgastroenteritissyndromet samt hos tyndtarmsresecerede patienter.

2.1.3 Tarmfloraen hos børn i første leveår undersøges prospektivt i samarbejde med Statens Seruminstitut mikrobiologiske afdeling på Rigshospitalet m.h.p. en belysning af tarmfloraens ændring i forhold til kostskift, infektioner etc.

2.1.4 Siden 1971 har afdelingen haft et samarbejde med medicinsk gastroenterologisk afd. C, KAS Herlev vedr. inflammatoriske tarmsygdomme. Dette samarbejde har fortsat stor betydning for at kunne tilvejebringe et repræsentativt udtryk for denne sygdoms udbredelse, symptomer m.v. i både voksen- og barnealderen.

2.2 Astma, allergologi, immunologi: Som led i børneafdelingens amtsfunktion m.h.p. allergi foregår også en væsentlig del af forskningen indenfor dette område. Det drejer sig dels om forskellige dobbeltblind kontrollerede undersøgelser af bl.a. ventoline, spirocort, lumoforte og flutacasonpropionat i behandlingen af astma bronchiale.

Effekten af inhalationssteroid i behandling af svær astma i spædbarnalderen er også undersøgt. Hertil kommer bestemmelse af IgG-subklasser på navlesnorblod i relation til alvorlige infektioner i barnealderen. Der foretages kortlægning af et normalområde af lungefunktionen hos børn i alderen 4-15 år. Endelig pågår en undersøgelse af hyppigheden af penicillinallergi i barnealderen bedømt ved kutantestning og provokation, ligesom man har undersøgt behandlingseffekten af recidiverende furunculose i børnefamilier.

2.3 I samarbejde med gynækologisk afd. G, KAS Gentofte er børneafdelingen i gang med en prospektiv undersøgelse af den profylaktiske betydning af amning for udvikling af infektioner i første leveår. I alt 500 mødre og børn følges 1 år efter fødslen.

2.4 Neurologi: I ca. 20 år har afdelingen specielt interesseret sig for småbarnsalderens hyppigste krampeform – feberkrampene. Undersøgelser over disse krampers prognostiske betydning pågår fortsat på et meget stort materiale på mellem 1000 og 1500 patienter.

P. A. Kravilnikoff

Københavns Amts Sygehus i Glostrup

Børneafdeling L

1. Pædiatrisk endokrinologi.

Landsdækkende undersøgelse af mikroalbuminuri hos børn med diabetes mellitus for at identificere tidlig diabetisk nefropati. En interventionsstudie med henblik på at bedre den glycemiske kontrol, vurderet ud fra HbA_{1c} er planlagt. Deltagelse i multicenterundersøgelse af hormonal behandling af retentio testis. Fortsat deltagelse i væksthormons- og kvindelige kønshormoners indflydelse på vækst- og kønsmodning hos Turner-piger.

2. Krampetilstande i barnealderen

Afdelingen forsker fortsat i feberkrampesyndromet og et nyt behandlingsprincip, intermitterende Valproat er under publikation.

3. Pludselig uventet spædbarnsdød

Over 200 børn er undersøgt, enten såkaldt near miss tilfælde eller børn hvis søskende har lidt vuggedøden. Afdelingen har bidraget til 2 bøger om emnet.

4. Andre

En dobbeltblindet multicenter placebo undersøgelse af effekten af inhalations behandling ved astmatisk bronkit samt en retrospektiv opgørelse af knogleledinfektioner. Referenceværdier for blodtryk i barndommen, i samarbejde med udenlandske institutter. Synsnervesvind hos børn, i samarbejde med Statens øjenklinik.

Afdelingen deltager i den såkaldte perinatal audit undersøgelse.

Finn Ursin Knudsen