

Dyrlægen på Nobelinstituttet

AF OTTO HANSEN

Artiklen er fra Veterinærhistorisk Årbog nr. 46

Dyrlægen på Nobelinstituttet

Dyrlægen på Nobelinstituttet

OTTO HANSEN

Tiden omkring afslutningen af dyrlægestudiet, værnepligten og tiden i landpraksis på Als

Veterinærstudiet på KVL blev afsluttet sommeren 1963, og eksamensbeviset blev så vidt jeg husker overrakt af professor Bendixen den 12. juli 1963. Det blev højtideligt kaldt et eksamens-testimonium, som tilkendegav, at veterinæreksamen var bestået, og at denne eksamen var krævet for at kunne praktisere som dyrlæge. Her to uger ind i juli havde jeg og 14-15 andre fra eksamensholdet imidlertid påbegyndt aftjening af værnepligt på sygepasserskolen på Vordingborg Kaserne fra den 1. juli. Vi havde så fået fri i dagens anledning til demissionsbegivenheden i København. Ved den lejlighed fik jeg i al beskedenhed tildelt professor Harald Krabbes mindelegat, vist nok fordi jeg havde afgangsholdets bedste eksamen bestået med 1. karakter med udmærkelse (kvotient 7,57).

Den tvungne værnepligt var for de første 4 måneders vedkommende i Vordingborg, hvor Forsvarets Lægekorps havde midlertidig sygepasserskole. Selv om vi på uniformen bar lægekorpsets emblem med æsculapslangen, havde værnepligtige dyrlæger på dette tidspunkt underordnede opgaver i korpset. Efter grunduddannelsen skulle vi derefter placeres på centrale blodbanker i København eller Aarhus eller ud på infirmerier på kaserner i yderligere knapt ét år. Den kolde krig mellem Vesten og Sovjetunionen betød på dette tidspunkt lang værnepligtsperiode. Da jeg var ugift, kunne jeg ikke selv vælge, men blev placeret på infirmeriet på Avedøre Kaserne. Det føltes som en degradering at skulle være »oversygepasser« her, og jeg var ret utilfreds med min placering, men det endte med, at jeg fik en hel del kendskab til den humane klinik under overlæge Bredahl og flinke, unge reservelægers ledelse i løbet af det år. Ladt alene om natten med 600-700 potentielle patienter, var det ikke helt få gange, at jeg indlagde patienter med »slipsmerter« i blindtarmsregionen på Hvidovre Hospital, men herom en anden gang.

De sidste år på studiet havde jeg planlagt at få en videregående uddannelse eller ansættelse på KVL, men jeg ville først gerne prøve at være i en landpraksis. Iført militær uniform, som man den gang skulle bære også i fritiden, rejste

jeg under en orlov til Als, da jeg havde søgt stillingen som assistent hos dyrlægerne Aksel Perregaard i Skovby og Poul D. Knudstorp i Tandslet, som sammen drev en praksis, der strakte sig over den sydlige tredjedel af Als. Jeg fik stillingen og blev i jobbet i små 2 år med kost og logi hos dyrlægen i Tandslet. Faktisk befandt mig så godt i denne landpraksis, og jeg var på nippet til at overveje en fremtid som praktiserende dyrlæge, men også herom en anden gang.

Licentiatstuderende på KVL

Jeg holdt dog fast i ønsket om en videnskabelig videreuddannelse og søgte og fik et kandidatstipendium på KVL (det senere KU LIFE, som senere er blevet til en del af Science på KU). Under veterinærstudiet havde jeg været noget imponeret af professor Moustgaard, og han havde i en korrespondance indvilget i at have mig på Afdeling for Fysiologi, Endokrinologi og Blodtypeforskning, som var hans afdelings officielle navn på dette tidspunkt. Moustgaards udogmatiske og liberale omgang med regler og cirkulærer betød for mit vedkommende, at han strikkede et licentiatstudium sammen til mig, selv om ordningen slet ikke gjaldt for veterinærer, men kun for agronomer. På denne måde gik det til, at jeg efter 2½ år som den første dyrlæge i Danmark kunne besmykke mig med titlen lic. med. vet. I den engelske oversættelse af beviset blev det påstået, at graden var »equivalent to ph.d.« Da det veterinære licentiatstudium på dette tidspunkt afspejlede agronomers studieopbygning til licentiatgraden, skulle jeg udover hovedfaget i fysiologi/biokemi have to mindre bifag. Det blev kemi og immunologi. Især indføringen i immunologi hos Ebba Lund, som var nytilkommende udefra på KVL, var rigtigt spændende, da vi sandt for dyden ikke havde haft megen teoretisk og basal immunologi på veterinærstudiet. Ej heller den nærtbeslægtede virologi, som hun også doce-rede.

Licentiatstudiets hovedopgave drejede sig om den specielle optagelsesmekanisme for makromolekyler som f.eks. immunglobuliner, og studierne blev udført på nyfødte pattegrise. Afhandlingen hed *Studier over den intestinale absorption af makromolekyler hos nyfødte grise*. I dag er jeg bestemt ikke stolt over denne afhandling, som ikke gik i dybden, eftersom ingen på afdelingen havde dette emne som speciale, og fordi jeg i realiteten ingen ordentlig vejledning fik. På ét punkt havde jeg dog en vis succes, som hang sammen med min erfaring fra tiden i praksis. På den tid kørte dyrlæger endnu rundt og sprøjtede nyfødte grise med jerndextran for at undgå anæmi.

Jeg havde læst, at nyfødte kalve kunne optage andet end gammaglobuliner fra tarmen, bl.a. jerndextran. Det skulle prøves på grisene, der fik lidt Ironex

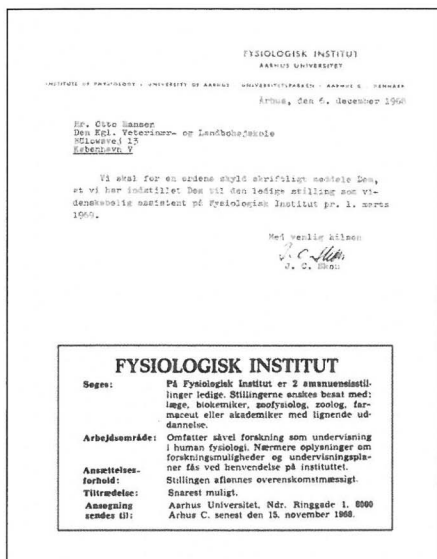
Leo vet. ned i ventriklen med en sonde. Et kort stykke tid efter ændrede farven på plasma sig fra ravgult til mørkebrunt. Metoden kunne bruges til at afgøre, hvornår tarmen ikke længere var i stand til at optage makromolekyler. Men princippet havde andre aspekter. Jernmangel kunne måske forebygges ved at give nyfødte pattegrise jerndextrans oralt. Det blev publiceret i en artikel i Årsberetning 1968 fra Institut for Sterilitetsforskning, og faktisk er der en række internationale referencer til denne »opdagelse«, men derved blev det. Moustgaard forudså succes med metoden, og forbød mig at lave større forsøg med metoden i praksis. I stedet fortsatte han og et par andre medarbejdere afprøvning af metoden. Flere mindre medicinalfirmaer og foderproducenter fik dog markedsført præparater til oral optagelse af jerndextrans, i flere tilfælde også med min konsulentbistand.

Min bitterhed var stor, men det var kun det første af flere sammenstød med Moustgaard, hvor hans koleriske temperament fik fuld udfoldelse. Miljøet på den fysiologiske afdeling var så betændt, at adskillige var på nippet til at få nervesammenbrud. Selv om det vist nok var Moustgaards plan, at jeg skulle fortsætte og lave disputats på afdelingen, søgte jeg mod slutningen af licentiatstudiet mod andre græsgange.

Amanuensis på Aarhus Universitet

Jeg søgte en stilling som amanuensis ved Fysiologisk Institut under det Lægevidenskabelige Fakultet på Aarhus Universitet. Opslaget havde jeg set i dagbladet Information, som jeg på det tidspunkt holdt. Dyrslæger var ikke nævnt i opslaget, men derimod et par andre faggrupper, så jeg tog chancen og søgte. Jeg kendte ikke meget til instituttets forskningsområde, men jeg husker, at jeg forhørte mig hos min medstuderende på licentiatstudiet Rikke Hoff-Jørgensen. Hendes far var professor i biokemi, så hun kendte spidserne indenfor dansk medicinsk forskning fra samtaler ved middagsbordet i hjemmet. Hun kunne fortælle, at professor Skou var kendt for en opdagelse vedrørende cellessaltregulation. Det var den opdagelse, som en hel del år senere indbragte Jens Christian Skou nobelprisen.

Skou gjorde sin opdagelse af natrium-pumpen eller rettere af den ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$)-aktiverede ATPase allerede i 1957, som jeg senere skal vende tilbage til, men konsekvenserne af denne elementære observation trængte kun langsomt igennem. I Johannes Moustgaards lærebog fra 1957 *Husdyrenes Fysiologi og Ernæringsfysiologi*, som i mange år var de veterinærstuderendes »bibel« på området, nævnes det, at Na^+ er den dominerende cation ekstracellulært, medens det er K^+ intracellulært, men nogen forklaring på den skæve fordeling har han ikke, selv om han dog nævner cellemembranens »selektive evne«. I bind II af



Figur 1. Brev fra den senere nobelpristager J.C. Skou om indstillingen af mig til ansættelse og den udløsende annonce i dagbladet Information.

lærebogen fra 1963 har Moustgaard dog ordet *Na-pumpe* (uden + for cationen), og han nævner, at celler har en evne til ved en energikrævende proces at transportere Na^+ gennem cellemembranen. Skou og hans iagttagelse nævnes naturligvis ikke, og sandsynligvis har Moustgaard ikke på dette tidspunkt kendt Skou. Bedre så det dog ikke ud ved de medicinske uddannelser. Så sent som i 1966 har Einar Lundsgaard i sin *Lærebog i Fysiologi* kun vage formuleringer om »aktive kræfter« til forklaring af den skæve fordeling af de to dominerende cationer over cellemembranen. Min uvidenhed på ansøgningstidspunktet var derfor nok forståelig.

Ansøgningen blev besvaret med en invitation til en ansættelsessamtale, og sådan gik det til, at jeg en novemberdag i 1968 rejste til Aarhus, som jeg ellers kun kendte fra besøg som cykelturist i min pure ungdom. Jeg husker, at professor Jens Christian Skou spurgte mig, om jeg nu også troede, at jeg ville få min licentiatgrad. Samtalen med Skou og en afdelingsleder Jens Anker Larsen må være gået godt, for jeg fik et brev fra Skou (figur 1), hvor han meddelte, at jeg var indstillet til den ledige stilling som amanuensis i medicinsk fysiologi. Fakultetet og Universitetet accepterede også dyrlægen ved det medicinske fakultet, vel at mærke ikke som dyrlæge med ansvar for f.eks. forsøgsstalden – en dyrestald var der faktisk på instituttet – men som underviser og forsker indenfor det medicinsk-fysiologiske fagområde.

Jeg var på ingen måde den første eller eneste dyrlæge ved Aarhus Universitet, uden at det vist på nogen måde påvirkede min ansættelse. Faktisk kendte

jeg ikke de fem andre allerede ansatte på dette tidspunkt. To af dem, nemlig Hans Kerzel Andersen og Henning Ernø, var muligvis pionererne. De var ansat på Institut for medicinsk mikrobiologi, idet de var flyttet med mycoplasmaspecialisten og lægen E. A. Freundt fra KVL, da han blev udnævnt til professor i Aarhus. Andre dyrlæger var Jens Steensgaard ansat på Biokemisk Institut, Gorm Danscher ansat på Anatomisk Institut og Jens Carl Hansen, der var forskningsstipendiat ved Hygiejnisk Institut. I dag, hvor det tidligere KVL er blevet til først KU Life og senere til en del af Science på KU, lyder det ligetil, men når jeg fremhæver ansættelsen af dyrlæger på et lægevidenskabeligt fakultet, er det fordi der indtil dette tidspunkt var skarpe skel mellem de medicinske fakulteter i Aarhus og København og så Landbohøjskolen. Måske var demokratiseringsbølgen fra 68-oprøret ved at slå igennem, eller også manglede man bare læger, der havde lyst til en karriere ved et teoretisk institut.

Min ansættelse som amanuensis i fysiologi ved AU begyndte den 1. marts 1969. Lægestuderende så jeg ikke meget til i den første tid, så ansættelsen kan ikke have været begrundet i et overvældende behov for undervisere i fysiologi. Min indføring i det medicinske fysiologipensum og tilpasning til de medicinske studenter behov skete heldigvis langsomt over en længere årrække efter indføring i de relevante aspekter for lægestuderende af gode undervisningskolleger. Anderledes vægt blev der lagt på forskningsforpligtelsen, som fik lov til at fylde hverdagen. I den første tid fik jeg lejlighed til at snuse til 2 forskningsområder og til selv at træffe et valg mellem dem. Den ene mulighed var hos dr. med. Jens Anker Larsen, der havde rang af afdelingsleder, og som studerede leverfunktion. Den anden mulighed var at slutte mig til Jens Christian Skous gruppe og studere aspekter af Na^+ , K^+ -ATPasen. Lykkeligvis valgte jeg det sidste.

Elev i Skous laboratorium

Skou arbejdede helt anderledes end jeg var vant til hos Moustgaard. Han arbejdede selv med i laboratoriet, selv om han havde 3-4 laboranter til sin rådighed. Han stod selv og lavede reagensblandinger, foretog målinger på spektrofotometre og kørte ultracentrifuger, til trods for at han faktisk på et tidspunkt var dekan ved fakultetet. Hans dør til kontoret stod i reglen åben, selv om han godt kunne finde på at sætte et skilt *Vil ikke forstyrres* på døren efter frokost, hvis han tog sig et lille middagshvil, eller hvis han gerne ville koncentrere sig om en opgave. Og så kunne man tale til ham som til et hvilket som helst menneske. Man kunne vise ham nogle observationer og bede om hans kommentarer, og man fik dem på stedet. Kontrasten til Moustgaard var som dag til nat. Hvis Skou kontaktede en i laboratoriet eller på ens kontor, skete det på en

høflig og venlig måde. Moustgaard derimod ulejligede man ikke sådan uden videre. Han befandt sig på sit kontor på »Johannesborg« bag et forkontor, hvor hans sekretær frk. Ebbesen sad. Hende skulle man spørge, om man måtte ulejligede professoren. På den anden side betragtede Moustgaard hele afdelingen som sit private domæne. Ind imellem gik han hen ad gangen og flåede en tilfældig dør op uden at banke på først. Så skulle man jo helst ikke sidde og pille næse. Jeg har været ude for, at en jugoslavisk gæsteforsker stolt pegede på bakken med brugte reagensglas og kolber og sagde »Når professoren ser det, bliver han glad«. Han var ikke den eneste øjentjener på afdelingen.

På det tidspunkt i 1969 arbejdede Skou ikke længere med homogenater af krabbenerver, men lavede præparater af barken fra oksehjerner, som vi hentede på slagtehuset i Aarhus. Efter differential-centrifugering havde han et forholdsvis aktivt enzympræparat, som i tilstedeværelse af Na^+ , K^+ og ATP spaltede dette til ADP og uorganisk fosfat, Pi . Det var dette, han som den første havde observeret på homogenat af krabbenerver, og derfor havde foreslået, at dette enzym kunne være det »aktive princip«, som i cellemembranen pumpede Na^+ ud og – skulle det vise sig – til gengæld tog K^+ ind i cellen. Der skulle gå adskillige år, før den videnskabelige verden tog denne hypotese til sig som en kendsgerning. På det tidspunkt, hvor jeg gjorde min entre, var det dog blevet accepteret. Skous undersøgelser i min første tid bestod mest i undersøgelser over enzymets kinetik, dvs. betydningen af den relative koncentration af ATP, ADP, K^+ og Na^+ for enzymets reaktionsmønster.

Det kunne der spindes mange filosofiske betragtninger over på et tidspunkt, hvor man ikke kendte pumpens nærmere struktur, ja dårligt nok om det var et membranbundet protein, eller om den snarere havde lipoidkarakter.

Hvilke aspekter ved Na-pumpen skulle jeg nu beskæftige mig med? Det blev digitalisglycosidet g-strofanthin, som efter amerikansk forbillede nu kaldtes ouabain. De fleste kender den smukke digitalisplante fra bjergegne i Norge eller som haveplante. Det mere vandopløselige g-strofanthin stammer dog fra en tropisk plante, derfor det fransk/amerikanske navn ouabain. Netop på dette tidspunkt havde et firma markedsført tritium-mærket, altså isotop-mærket ouabain, og det blev min skæbne eller min gode fe. Da Skou publicerede sin første artikel om den $(\text{Na}^+ + \text{K}^+)$ -aktiverede ATPase i homogenater af krabbenerver og foreslog, at det kunne være den søgte Na^+ -pumpe, kendte han faktisk ikke virkningen af digitalisglycosider på pumpen. En schweizer ved navn H.-J. Schatzmann havde i 1953 publiceret en tysksproget artikel om hjerateglycosiders virkning på fluxen af Na^+ og K^+ fra røde blodlegemer. Uden at påvirke cellens stofskifte blokerede det den aktive udpumpning af Na^+ og indpumpningen af K^+ , og han postulerede så, at digitalis nok bandtes til den formodede Pumpe og satte den i stå. Efter at være gjort opmærksom på digitalisglycosiders specielle evner kunne Skou så i 1960 publicere en ny artikel, hvor

han viste, at den specielle ATPase blev hæmmet af g-strofanthin, hvilket var en indikation på, at Na,K-ATPasen nok var identisk med pumpen. Skou vedblev at kalde stoffet for g-strofanthin som i den nordiske farmakopé, og derfor brugte jeg også denne betegnelse i mine første artikler og først senere konsekvent betegnelsen ouabain.

I min tid som veterinærstuderende var der i vores spritduplikerede referat over professor Dalgaard-Mikkelsens forelæsninger et fyldigt afsnit om digitalisgruppen og deres effekt på hjerteinsufficiens, men uden nogen forklaring på, hvorfor disse stoffer i visse tilfælde kan styrke et svækket hjerte, at det med andre ord har en inotrop effekt. Langt senere fandt man ud af, at digitalisglycosiderne ved at hæmme eller snarere blokere Na⁺-pumpen kunne øge den intracellulære Na⁺-koncentration. Herved blev Na⁺-Ca²⁺-udvekslingen, som drives af Na⁺-gradienten svækket, og den intracellulære Ca²⁺-koncentration derfor øget. Ca²⁺ er netop igangsætter af muskelkontraktionen.

Mit speciale de første mange år på Aarhus Universitet blev derfor, under hvilke omstændigheder g-strofanthin eller (³H)ouabain blev bundet til isoleret Na,K-ATPase. Bindingen sker nemlig ikke passivt, men kun ved tilstedeværelse af Na⁺ og ATP, men fravær af K⁺, dvs. i forbindelse med pumpens første trin i sit reaktionsmønster. Når det først var bundet, blev det til gengæld siddende i en næsten irreversibel binding. Princippet kunne bruges til at tælle antallet af pumper i et givet væv, f.eks. isolerede soleus-muskler fra rotteunger, som en kollega Torben Clausen havde som speciale. Det fik vi sammen en hel del artikler ud af. Et par andre i Skous gruppe studerede binding af ATP eller ADP til Na,K-ATPasen. Det var lektorerne Jens G. Nørby og Jørgen Jensen. De to har betydet meget for mine første år på Fysiologisk Institut, fordi de lærte mig stringens i tanke og skrift. Sammen med dem begik jeg mit livs kup, da vi i 1971 fik optaget en artikel i tidsskriftet *Nature*. Vi kunne nemlig vise, at enzymet kun bandt enten ATP eller ouabain, medens der i øvrigt var samme antal molekyler bundet per enzymenhed, formodentligt i forholdet 1:1. De to stoffer udelukkede altså den andens binding. Nogen rigtig god forklaring på fænomenet havde vi ikke, selv om vi nok havde på fornemmelsen, at det kunne hænge sammen med enzymets reaktionsmønster. Andre har siden hen kaldt det enzymets »reactive state«, henholdsvis E1 og E2 ved binding af ATP og ouabain, hvad der siden hen blev spundet mange betragtninger over. Pudsigt nok var Skou ikke enig med os, men det kunne ikke falde ham ind at lægge os hindringer i vejen for publikation af vores observationer. Skou havde en anden forklaring, som han også publicerede. Han endte med at få Nobelprisen, men han havde faktisk ikke ret på netop dette punkt.

I den senere tid af min ansættelse på AU kom min forskning, hvad angår bindingen mellem Na,K-ATPase og ouabain, til at dreje sig om enzymets homogenitet. Interaktionen mellem glycosidet og Na,K-ATPase fra hjernevæv

var nemlig sådan, at enten måtte to enzymmolekyler påvirke hinanden og modarbejde hinandens binding (såkaldt negativ kooperativitet), eller også var der flere slags Na,K-ATPaser, altså forskellige isoformer af pumpen, i hjernevæv. En kollega på instituttet, Peter Leth Jørgensen, fremstillede et meget aktivt Na,K-ATPase præparat fra ydre medulla af svinenyrer, som ikke opførte sig sådant overfor ouabain. Andre kunne så omsider slå fast, at der var tale om op til 4 isoformer af enzymet, som havde forskellig affinitet til ouabain og forskellig fordeling i forskellige væv. Det spor forsøgte jeg at forfølge ved at lave isoform-specifikke antistoffer. Med dem kunne jeg kvantificere fordelingen af isoformerne i forskellige væv. I nyrevæv forekommer næsten kun α_1 isoformen, i hjertevæv fortrinsvis α_1 og i hjerne- og muskelvæv en blanding af α_1 og α_2 . Underligt nok er nogle gnaveres α_1 praktisk taget ufølsomt for digitalis. Man kan ikke slå rotter ihjel med digitalis.

Digitalisglycosider som ouabain bindes til og blokerer Na-pumpen og intet som helst andet. De virker specifikt på pumpen og Na,K-ATPasen. Det har fået en del forskere til at søge efter en endogen faktor med samme virkning. Den er efter min mening aldrig fundet eller bare sandsynliggjort, og jeg har brugt en del kræfter på at gendrive postulatet om fund af endogen ouabain i internationale tidsskrifter. Man må affinde sig med den specifikke binding af digitalisglycosider til netop Na-pumpen som en af naturens tilfældigheder eller lunefuldheder.

Rejser og internationale møder

Fysiologisk Institut og især membranforskningsgruppen havde masser af kontakt til og møder med forskere på August Krogh Instituttet og på det senere Panum Institut, hvor der også foregik en hel del forskning i transport over cellemembraner. Vi havde et årligt 3-dages møde på Aarhus Universitets kursus-ejendom på Sandbjerg Gods ved Als Sund. Ejendommen var i øvrigt en foræring til universitetet fra Karen Blixens søster Ellen Dahl, født Dinesen. Mest interessant blandt forskerne var nok Hans H. Ussing med de berømte forsøg med maveskind fra frøer. Han var grundlægger af de elektrofysiologiske forsøgsoptillinger og havde gjort banebrydende observationer over fluxen af Na^+ over epithelvæv. Hans opdagelser var tæt på Skous, men med helt andre teknikker, og mange mente, at han også burde have haft Nobelprisen. De spændende personer mødte jeg først på AU, men aldrig i min tid på KVL tæt på de to fornemme institutter på KU, selv om jeg var medlem af Biologisk Selskab og hørte en del interessante foredrag på August Krogh Instituttet. Det er en skæbnens ironi, at de alle i dag favnes i ét stort fakultet, Science på KU.

Dagligdagen var spændende, men det var ikke mindst spændende at deltage

i internationale møder om Na,K-ATPasen og Na-pumpen, som fandt sted med 3 års mellemrum. Ved det første møde i New York Academy of Sciences i 1973 var vi så få ude fra den store verden, at europæere og japanere en aften kunne inviteres af selskabets præsident i dennes private lejlighed. Her blev vi så bedt om at tage vores sko af, da han havde ægte tæpper på gulvet. Rene sokker var altså en fordel sådan en aften, hvor vi i øvrigt blot blev trakteret med en kage, som deltagerne lovpriste i høje toner. Som sagt var vi de første år en forholdsvis lille gruppe, der beskæftigede sig med dette enzym, men efterhånden blev »menigheden« større, bl.a. fordi man opdagede en hel gruppe af beslægtede såkaldt P-type ATPaser, som alle har et fosforyleret intermediært trin. Et af dem er Ca^{2+} -ATPasen i skelet- og hjertemuskulaturens sarcoplasmatiske reticulum, som dog ikke binder ouabain. Den pumper Ca^{2+} tilbage til SR, når muskelkontraktionen er udløst. Et andet eksempel på en beslægtet ATPase er protonpumpen i ventriklen.

I tidens løb har jeg deltaget i 11 internationale møder rundt om i verden om P-type ATPaser og i alle tilfælde med et inviteret indlæg eller som minimum med en poster. Derudover har jeg deltaget i flere internationale møder, hvor emnet mere snævert var digitalisglycosider og deres inotrope effekt. Et af dem i 1980, hvor jeg vist nok var substitut for Skou, var en lidt speciel oplevelse. Det foregik i Belgien på invitation fra prinsesse Lilianes *Fondation Cardiologique Princesse Liliane*. Hun var gift med den detroniserede kong Leopold 3, som i 1951 måtte abdicere til fordel for sønnen Baudouin. Det er den eneste gang, jeg har prøvet at spise på et kongeligt slot, *Domaine Royal d'Argenteuil*, med en tjener bag ved stolen. »Black tie« stod der på invitationen. Efter middagen gik man rundt og sludrede med bl.a. kong Leopold himself. Han forlangte til sin død at blive kaldt konge. Middagen dagen efter på restaurant *Le Cygne* i Bruxelles inviteret af fondens præsident *Baron Snoy et d'Oppuers* var heller ikke en almindelig turistbegivenhed.

De fleste internationale møder foregik dog på ydmyge, men ofte spændende steder. Som mødet i Cambridge 1984 sponsoreret af the Royal Society og the Physiological Society, hvor vi boede på Trinity College's primitive studenterhybler, og hvor middagen blev indtaget ved lange borde sammen med hele staben af lærere og studenter, og hvor der kun var vand på bordene. Et møde uden direkte tilknytning til ATPase-forskningen bør også fremhæves. Det var fejringen af 200-året for publikationen af William Witherings berømte artikel fra 1785 »An Account of the Foxglove and Some of its Medical Uses«. Det foregik i München med Skou som æresarrangør sammen med professor, dr. Erland Erdmann, der i øvrigt havde været opponent ved min disputats. Skou holdt indledningsforedraget »William Withering – The man and his work«, hvor han lidt utraditionelt var dykket ned i historiske dokumenter. Artiklen kan læses i en bog, der blev udgivet af Boehringer Mannheim i forbindelse



Figur 2. Gengivelse af sølvmedaljen for- og bagside fra fejringen af 200 året for Withering's beskrivelse af digitalis' medicinske virkning.

med symposiet. På det tidspunkt blev det hævdet, at 3 millioner vesttyskere med hjerteinsufficiens og atrieflimmer var i behandling med digitalispræparater. Deltagerne fik i øvrigt udleveret en flot sølvmedalje præget med et billede af Withering og en digitalisblomst, se figur 2. Ikke-tyske gæster rynkede lidt på næsen, når de på universitetscampus kunne læse f.eks. Institut für Balneologie. Tyskerne forklarede undskyldende, at man havde opretholdt den gode gamle romerske tradition med kurbade, og at man endda havde universitetsinstitutter til at forske på området.

Disputats og afstikkeren til KVL

Oprindeligt havde jeg slået mig til tåls med at have den lille doktorgrad, altså det at jeg kunne kalde mig lic. med. vet., som i engelsk oversættelse hed at have en ph.d.-grad. Professor Knud Nielsen ved KVL var skyld i, at jeg alligevel indsendte en disputats til mit fakultet. Da Moustgaard omsider faldt for aldersgrænsen og hans professorat i veterinær fysiologi blev opslået, søgte jeg nemlig stillingen. Jeg blev også erklæret kvalificeret, men bedømmelsesudvalget foretrak lægen Erik Skadhauge fra Panum Instituttet. Formanden Knud Nielsen skrev nemlig blandt andet, at en licentiatgrad jo var resultat af et vejledt forskningsprojekt i modsætning til en doktorgrad. Det er naturligvis principielt rigtigt, selv om man også kan diskutere, om distinktionen altid holder.

Endnu dengang i 1980'erne mente man altså, at en professor burde have den klassiske doktorgrad. Provokationen betød, at jeg lavede en disputats baseret på 11 af mine publicerede videnskabelige artikler. Den blev antaget af det daværende Lægevidenskabelige Fakultet ved AU, og resultatet blev, at jeg fra 1984 kunne kalde mig dr. med., figur 3. Ved disputatsfesten husker jeg, at J. C. Skou i sin tale bad mig om at undlade at bruge min medicinske dokortitel til at udøve lægegerning, og det løfte har jeg holdt. Besværet med at udarbejde en oversigtsartikel som disputats var dog ikke helt meningsløst. Jeg indsendte den i

Figur 3. Aarhus Universitets doktorbrev efter forsvar af min disputats. Dekan Palle Juul Jensens underskrift er falmet en del.



meget lidt omarbejdet form til det anerkendte tidsskrift *Pharmacological Reviews* og fik den optaget her. Artiklen blev de følgende år meget citeret og er vist nok min mest citerede artikel. I det farmakologiske tidsskrift kom oversigtsartiklen til at hedde *Interaction of Cardiac Glycosides with (Na⁺+K⁺)-Activated ATPase. A Biochemical Link to Digitalis-Induced Inotropy*.

Med doktorgraden som ballast søgte jeg en ny stilling ved KVL, denne gang som professor i husdyrenes fysiologi. Det var det professorat, som dr. agro. Poul Erik Jakobsen havde haft og udøvet fra det gamle Landøkonomisk Forsøgslaboratorium, det senere Statens Husdyrbrugsforsøg på Rolighedsvej. Jeg fik stillingen med et flot kaldsbrev underskrevet af H.M. Dronning Margrethe den Anden. Men det var også det mest pompøse ved den stilling, som jeg tiltrådte 1. august 1985. Forholdene havde ændret sig. Statens Husdyrbrugsforsøg var netop flyttet til Foulum ved Viborg, og den lille lærerstab, som fortsat skulle undervise agronomer og bromatologer i fysiologi på KVL, var flyttet ind i det nye rædselsfulde højhusbyggeri. Ved skilsmissen havde man ikke sørget for, at der var ordentlige forskningsfaciliteter til de tilbageværende. Henvist til at opholde mig i et nedlagt isotoplaboratorium uden sekretariatsbi-

stand og laboranthjælp, som jeg kendte fra Aarhus, men med masser af undervisning fik jeg hurtigt nok. Efter knap ét år var jeg tilbage i Aarhus, hvor jeg heldigvis havde orlov fra min stilling. Oplevelsen ved mit visit på KVL var dog ikke helt uden positive sider. Undervisningen i ernæringsfysiologi for bromatologer gav mig en indsigt i ernæringslære, som jeg hverken havde fra veterinærstudiet eller fra min tid som lærer i fysiologi ved AU. En tilknyttet forskningsstipendiat til mit professorat, biolog Henrik Brogren, lærte mig at lave monoklonale antistoffer, som vi applicerede på Na,K-ATPase.

Undervisning i medicinsk fysiologi og veterinære aspekter

På det tidspunkt, hvor jeg blev ansat på Fysiologisk Institut i Aarhus, var undervisningen af medicinske studenter meget moderne og præget af ånden efter 1968. Vi brugte engelsksprogede lærebøger som Ganong's *Medical Physiology*, og lærerne ved instituttet udarbejdede en *Målbeskrivelse* for faget, som opnåede international anerkendelse i en engelsk oversættelse. Vel blev der afholdt traditionelle forelæsninger, hvor stort set hele staben af lærere deltog med deres speciale eller interesse, men hovedparten af indlæringen af fysiologipensum foregik ved holdundervisning, gruppearbejder, seminarer og ganske avancerede øvelser. Man fik sin sag for, når man som lærer skulle gennemføre en demonstration af kredsløbs-, lunge- og tarmfunktion på en bedøvet kanin over en lang formiddag. Der blev lagt kateter ind i den ene a. carotis, og kaninen blev intuberet, så en lang række reflekser kunne registreres. Den slags øvelser forsvandt de seneste år, når nye unge lærere ikke magtede sådanne opgaver, og efterhånden som studenterne fik modvilje mod forsøg med dyr og vivisektion. Undervisningsprogrammet, som strakte sig over 3-4 semestre, krævede en ganske stor lærerstab. Ideologen bag det hele var afdelingsleder dr. med. Noe Næraa, som også var drivkraften bag udarbejdelsen af målbeskrivelsen. Man kunne som underviser ikke undgå at blive begejstret for undervisningsprogrammet.

På et tidspunkt en gang i begyndelsen af 1970'erne var baggrunden for et af emnerne på seminarerne for vores studenter en artikel i *Scientific American* fra 1971. Udover oplægget til gruppearbejdet fik studenterne udleveret et særtryk af artiklen, der handlede om det nye princip for rehydrering ved cholera under U-landsforhold. I stedet for kostbar intravenøs infusion af saltvand kunne man i mange tilfælde klare sig med en salt-glukoseblanding givet oralt. Glukose optages nemlig fra tyndtarmen i en koblet transport med Na^+ drevet af Na^+ -gradienten. Denne er jo så igen skabt af Na^+ -pumpen. Cholerabakteri-

ens toksin sikrer et rigeligt flow af væske ud i tarmlumen, men afficerer ikke Na^+ -glukosetransportøren. Når man tilfører salt og glukose oralt, optages de uhindret og trækker dermed væske tilbage til blodbanen.

Fra min tid i landpraksis vidste jeg, hvor stort et problem diarré var hos spæde dyr, og hvor lidt antibiotika hjalp på f.eks. kalvedødeligheden. Dyrlæger var i almindelighed ikke særligt fokuseret på dehydreringen ved akut diarré og kunne endda finde på at tage mælken fra kalvene. Princippet med oral rehydrering skulle derfor afprøves med en hjemmelavet salt-glukoseblanding på dehydrerede og mere eller mindre moribunde småkalve, og det virkede nærmest mirakuløst – i hvert fald i nogle tilfælde. Det blev publiceret i en lille artikel i *Dansk VeterinærTidsskrift* 60, 1977, 751-753, efterfulgt af en opskrift på et diarrépulver i samme volumen af bladet side 905. Hurtigt efter begyndte en række mindre medicinalfirmaer og foderstofforretninger at markedsføre glukose-elektrolytblandinger, i nogle tilfælde efter at have rådført sig med mig. Uden min indsats var oral rehydrering nok trængt igennem på et tidspunkt som et værdifuldt princip i veterinærmedicinen, men jeg forestiller mig alligevel, at jeg har hjulpet metoden på vej og har reddet en hel del kalve fra døden som følge af dehydrering.

Et mere omfattende veterinært projekt, som jeg har deltaget i, drejer sig om minkens diegivningssyge eller *nursing sickness*, som er den angelsaksiske betegnelse. Syndromet optræder hos diegivende minktæver omkring fravæningstidspunktet fem til syv uger efter fødslen og er den sygdom, der er skyld i den højeste morbiditet og letalitet hos voksne mink. Så mange som op til 10-15 % af avlstæverne angribes, og 5-7 % af en bestand kan gå til. Da tæverne dør en slags sultedød i stærkt emacereret tilstand, er der også tale om et væsentligt dyreetisk problem. Ikke desto mindre var sygdommen aldrig rigtigt undersøgt, da jeg fik en henvendelse fra dyrlæge Tove Nørgaard Clausen på pelsdyrbranchens forsøgsfarm i Tvis om at deltage i en større undersøgelse af sygdommens baggrund. Det skete ud fra en antagelse om, at en forstyrrelse i elektrolytstofskiftet kunne ligge til grund for sygdommen. Senere blev også dyrlæge og lektor ved Odense Universitet (i dag Syddansk Universitet) Søren Wamberg inddraget på baggrund af hans kompetence vedrørende syre/basestofskiftet.

Det blev op igennem 1990'erne til et særdeles vellykket og frugtbart samarbejde mellem de 3 dyrlæger, hvoraf de 2 altså var placeret på lægeskoler, uden at jeg hørte ét ondt ord herom fra dekan og bevilgende myndigheder. Det skal dog siges, at jeg parallelt med dette spor fortsatte studierne af Na, K -ATPasen. Centralt i udredningen af *nursing sickness* er hele 4 store arbejder i det velrenommerede veterinære tidsskrift *Canadian Journal of Veterinary Research*, men dog også med publikationer i nordiske tidsskrifter. Til vores rådighed for de epidemiologiske og pathofysiologiske undersøgelser stod en væsentlig del

af forsøgsfarmens store bestand af avlstæver. Analyser på blod og urin fra syge dyr tydede ganske vist på forstyrrelser i elektrolytstofskiftet med tab af Na^+ , dehydrering og hyperaldosteronisme med ekstremt lav koncentration af Na^+ i urin og til trods herfor polyuri. Vi konkluderede dog, at ætiologien næppe skulle søges her, men snarere i inanitionen, der hurtigt medførte elektrolytmangel, selv om der var en vis forebyggende effekt ved at øge salttilsætningen til foderet i diegivningsperioden. Vi fandt også en interessant hyperglycæmi ved diegivningssyge, hvad der peger mod metaboliske forstyrrelser, vel at mærke uden ketose.

Normale mink udskiller som kødæder en urin med en meget høj osmolaritet bl.a. som følge af en høj udskillelse af urinstof fra proteinstofskiftet. Af samme grund er den ydre medulla fra minknyren en særdeles god kilde til fremstilling af Na,K-ATPase præparater. Dette højaktive enzympræparat havde en høj affinitet for ouabain, selv om det praktisk taget kun indeholdt α_1 -isoformen.

Skou får nobelprisen

I 1997 blev Jens Christian Skou tildelt nobelprisen – 40 år efter den første publikation af Na,K-ATPase . Allerede i 1988 var han blevet pensioneret som professor, se figur 4. Før den tid havde han dog modtaget adskillige store æresbevisninger som f.eks. Novo-prisen og den store nordiske Fernström-pris. Skou var ved tildelingen af nobelprisen flyttet til det meget mindre naboinstituti Biofysisk Institut. Det gjorde dog ikke den helt store forskel, for det banebrydende arbejde var trods alt foregået på Fysiologisk Institut. Biofysisk Institut var en afspaltning fra Fysiologisk Institut, og der var fortsat en livlig kontakt mellem de to institutter, fordi det væsentligste forskningsområde begge steder var Na,K-ATPase . Skou var den blot 13. dansker, der fik nobelprisen, der har eksisteret siden 1901, og han var den første fra Aarhus Universitet. Nogle undrede sig over, at han ikke fik prisen i medicin/fysiologi, men i kemi, når nu opdagelsen ikke mindst havde medicinske aspekter. Hertil er nok kun at sige, at nobelpriskomiteen velsagtens på den måde fik tilgodeset forskellige forskningsområder netop dette år. Skou delte nemlig nobelprisen, som det oftest er tilfældet i naturvidenskab, med en amerikaner og en englænder, sådan at Skou fik halvdelen og de to andre tilsammen den anden halvdel. De to andre havde beskrevet synteseapparatet til opbygning af ATP i mitochondrier, og på den måde kunne man også tilgodese den person, der mange år tidligere havde beskrevet et enzymesystem, der forbruger en stor del af den opbyggede ATP-pulje.

Der var naturligvis masser af festivitas på Aarhus Universitet i relation til pristildelingen. Universitetet udgav en flot glittet publikation *Jens Christian Skou Nobel Laureate* med masser af billeder af den cyklende eller forelæsende



Figur 4. »Familiefesten« på Sandbjerg for Skou i forbindelse med hans 70 års fødselsdag og pensionering i 1988. Udover hr. og fru Skou med 12 danske samarbejdspartnere og 17 udenlandske ATPase-forskere ses bl.a. 3 nære venner fra ATPase-forskningens allerførste år. I 2. række nr. 2 fra venstre Daniel (Dan) C. Tosteson, Harvard Med. School, i 3. række nr. 4 fra venstre Robert (Bob) Post, Vanderbilt Univ., og i bagerste række ved venstre kant af billedet Joseph (Joe) F. Hoffman, Yale Univ. Forfatteren ses yderst til venstre i forreste række.

nobelpristager, journalistisk omtale af den historiske opdagelse af det første ion-transporterende enzym Na,K-ATPasen og gengivelse af det kongelige svenske videnskabsakademis begrundelse for tildeling af nobelprisen i kemi til de tre. I den 40 sider store publikation var der også plads til omtale af det forskningscenter med Skou som centrum *Biomembrane Research Centre*, der var blevet dannet ca. 10 år tidligere. Som medlem af gruppen fik jeg stillet én side til rådighed til beskrivelse af min forskning. Det rakte til en kort illustration af 3 isoformer af Na,K-ATPase fra oksehjerne, svinenyre og minknyre med forskellig affinitet til ouabain.

Jeg tog min afsked fra universitetet pr. 1. januar 2005, efter at jeg var fyldt 67 år og efter at have arbejdet på Fysiologisk Institut i næsten 36 år fraset det ene år ved KVL. Det første år efter min pensionering fortsatte jeg dog min dagligdag på instituttet for at færdiggøre forskellige arbejder. Efter den tid kommer jeg kun lejlighedsvis på min gamle arbejdsplads f.eks. ved seminarer og gæsteforelæsninger. Derudover er jeg medlem af *Nestor*, en forening af pensionerede tidligere medarbejdere ved Aarhus Universitet, der arrangerer foredrag og ture for medlemmer.

Efterskrift

Manuskriptet til artiklen er skrevet og indsendt til Samfundet i efteråret 2012. På det tidspunkt havde jeg ingen anelse om, at J. C. Skou i en alder af 93 år havde skrevet og var i færd med at udgive en selvbiografi i bogform. Bogen *Om heldige valg* udkom i foråret 2013. Der er tale om en meget personlig beskrivelse af hans opvækst, uddannelse og videnskabelige karriere, herunder ikke mindst hans trængsler før anerkendelsen af hans videnskabelige opdagelse. Bogen tager også emnet forskning og finansiering af denne til kritisk behandling. Derimod er der ikke så megen omtale af medarbejdere på Fysiologisk og senere Biofysisk Institut. Jeg er derfor stolt over at konstatere, at Skou nævner mig 4 steder i bogen, selv om han med sit reserverede vestjyske temperament nok ikke uden videre ville karakterisere ansættelsen af mig som et af hans heldige valg.

Om forfatteren



Otto Hansen er født 7. december 1937 i Vindinge, Nyborg. Student fra Nyborg Gymnasium 1957. Veterinæreksamen 1963. Lic. med. vet. fra KVL 1969. Dr. med. fra Aarhus Universitet 1984.

Beskæftigelse og ansættelser. Aftjent værnepligt som sygepasser i Forsvarets Lægekorps 1963-1964. Assistent i landpraksis hos dyrlægerne A. Perregaard, Skovby, og P. D. Knudstorp, Tandslet, Als, 1964-1966. Kandidatsti-

pendiat på Afd. for Fysiologi, Endokrinologi og Blodtypeforskning, KVL, 1966-1969. Amanuensis, senere lektor, på Fysiologisk Institut ved Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet på Aarhus Universitet 1969-1985 og igen 1986-2005. Professor i fysiologi ved Dyrefysiologisk Afd., KVL, 1985-1986.

Andre forhold i relation til ansættelsen. Stedfortræder for institutbestyrer på Fysiologisk Institut AU 1978-1980 og institutbestyrer 1986-1987. Medlem af Bioteknologisk Forskningscenter, Center for Biomembraner 1987-1990 og 1991-1995. Fra 1996 modtager af basismidler til bioteknologi, Cellular Communication. Medlem af Society of General Physiologists (1990) og The American Physiological Society (1994).

I min ansættelse ved Aarhus Universitet har jeg dels haft en forskningsmæssig rolle at udfylde, dels været underviser og eksaminator i human fysiologi for mere end én generation af lægestuderende. Forskningen har fortrinsvis omfattet studier af cellens natriumpumpe eller den ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$)-aktiverede ATPase, især dens interaktion med digitalisglycosidet ouabain, men også isoformer af enzymet i forskellige væv. Ca. 100 videnskabelige publikationer, fortrinsvis i internationale videnskabelige tidsskrifter, og deltagelse i mange videnskabelige møder og symposier rundt om i verden. På det veterinære område studier over væske-, elektrolyt- og syre/baseforstyrrelser ved minkens *nursing sickness*. På det praktiske plan har jeg bidraget til introduktionen af oral rehydrering hos husdyr og holdt en række foredrag i lokale dyrlægeforeninger om emnet. På det undervisningsmæssige område har jeg ud over kompendier og avisartikler om oral rehydrering været medforfatter på *Målbeskrivelse for kursus i fysiologi*, senest i en revideret udgave fra 2000. Modtager af belønning for flere artikler fra Fond af 13. juli 1873 til Veterinærvidenskabens Fremme.