



Knut Auld

MINDEORD

I.

KNUD SAND

9. februar 1887–30. januar 1968.

Tale i Videnskabernes Selskabs møde den 18. oktober 1968.

Af **C. C. Barker Jørgensen.**

Knud Sand blev født i Randers hvor hans far var overlærer ved den lærde skole. Herfra blev han student kun 17 år gammel. Han tog medicinsk embedsexamen i 1911, 24 år gammel. De følgende år uddannede han sig særlig indenfor kirurgien og retsmedicinen, dels i forbindelse med forskellige ansættelser herhjemme, dels på omfattende studierejser i Europa. Særlig gentagne ophold i Paris ved Institut medico-légal og Collège de France indenfor årene 1922–25 har været betydningsfulde for de to hovedområder i Sands virke, retsmedicinen og den experimentelle biologi.

Sand var assistent ved Københavns universitets retsmedicinske institut 1914–16, han vendte tilbage til Institutet i 1925 som professor i retsmedicin. Under hans 32 årige funktionsperiode udbyggedes faget retsmedicin kraftigt og han fik oprettet afdelingslederstillinger ved Institutet i retspatologi, blodtypeserologi, biokemi og antropologi.

Sand var medlem af en række kommissioner og udvalg og kom herigennem til at præge adskillige love, fx. lov om sterilisation og kastration, lægeloven, svangerskabsloven og lov om retslægerådet. Han var medlem af retslægerådet fra 1925 til 1959, fra 1929 som formand. Han var desuden medstifter af Académie Internationale de Médecine Légale et Sociale, i 1938. Han blev selskabets første præsident fra 1938 til 1947. Han udnævntes derefter til ærespræsident.

Knud Sand modtog mange æresbevisninger og valgtes til medlem af en række udenlandske videnskabelige selskaber, bl.a. Kungl. Fysiografiska Sällskapet i Lund, 1937, og Kungl. Vetenskapsakademien, 1940.

Knud Sands videnskabelige produktion har sit tyngdepunkt indenfor den del af endokrinologien der behandler kønskirtlernes hormonsekretion og disse hormoners betydning for organismens kønspræg, dvs. for udviklingen af såvel de legemlige som de psykiske sekundære køns karakterer.

Studiet af kønskirtlernes endokrine funktion har haft et interessant forløb med en yderst langsom optakt efterfulgt af en bemærkelsesværdig hurtig indsættende blomstring og kulmination, hvor Sand var blandt pionererne i denne opblomstringsperiode.

At fjernelse af kønskirtlerne medfører betydelige både legemlige og psykiske ændringer er selvfølgelig kendt langt tilbage i menneskehedens historie, så længe kastration har været bragt i anvendelse på mennesker eller dyr. Men det ser ikke ud til at iagttagelserne førte til antagelsen at kastrationsvirkningerne kunne skyldes ophør af en sekretion fra kønskirtlerne til blodet.

De første transplantationer af kønskirtler synes foretaget på hønse omkring 1770. De udførtes af den engelske kirurg, anatom og fysiolog John Hunter som med held transplanterede testes både til haner og høner. Vort kendskab til disse forsøg er ufuldstændigt, men der foreligger intet oplyst om at Hunter skulle have forestillet sig at køns karaktererne opretholdes af blodbårne stoffer, dvs. det vi idag kalder hormoner, afgivet fra testis. Hans umiddelbare formål var at vise at udtagne organer kunne hele ind igen selv når de anbragtes på andre end deres normale steder i organismen.

Transplantationsforsøg med kønskirtler synes først at være blevet gentaget omkring 80 år senere af A. A. Berthold (1849). Han ønskede at supplere Hunters forsøg og at undersøge hvilke ændringer de transplanterede testes undergik. Berthold viste at en testis transplanteret til en kastreret hane vedligeholder det normale kønspræg, selv når testis voxer fast et unormalt sted. Han anses almindeligt som den første der har påvist testis endokrine funktion, og dermed overhovedet den første endokrine funktion af noget organ.

Det kan dog indvendes at man med denne antagelse vurderer Bertholds indsats ud fra vor egen tids opfattelse af endokrinologiens indhold. Berthold har vist ikke selv betragtet sine resultater som banebrydende. Hans forsøg og deres tolkning skal snarere ses i lyset af de gældende forestillinger på hans tid om en »con-

sensus partium«, dvs. et samspil mellem legemets forskellige dele. Dette samspil antoges at blive formidlet af de to systemer som man havde fundet forbinder legemets dele, nervesystemet og blodkredsløbet. Berthold synes at have betragtet den fungerende transplanterede hanetestis som en experimentel påvisning af et enkelt eksempel på en consensus formidlet via blodet – og ikke nervesystemet, hvis betydning for spillet mellem legemets dele var langt bedre udforsket på Bertholds tid.

Til alt uheld forsøgte Bertholds højtansete kollega i Göttingen, Rudolph Wagner, to år senere at eftergøre transplantationsforsøgene, men med negativt resultat. Det er senere blevet hævdet at Wagners autoritet var grunden til at studiet af den transplanterede testis blev lagt på hylden igen, denne gang dog kun for ca. 50 år. Først omkring århundredskiftet kom studiet af kønskirtlernes endokrine funktion rigtig igang.

På dette tidspunkt var endokrinologien ved at blive etableret som en gren af fysiologien. Dens vigtigste experimentelle hjælpemidler var 1) fjernelse, eller anden form for eliminering, af det formodede endokrine organ og iagttagelse af eventuelle bortfaldssymptomer, 2) transplantation af organet for at se om den normale tilstand blev genoprettet, og 3) normalisering ved behandling med ekstrakter af organet. Først på et langt senere tidspunkt kom hertil isolering og kemisk identificering af det virksomme stof, dvs. hormonet.

Da Sand i 1914 begyndte sine undersøgelser var organextirpationen i forbindelse med transplantation af organet stadig endokrinologiens vigtigste experimentelle redskab. Transplantationsforsøg med ovarier og testes var dog endnu kun få i tal og resultaterne ofte ufuldstændige eller modstridende.

Sand lagde bevidst sine undersøgelser bredt an. Han studerede mulighederne for transplantation og påvisning af hormonsekretion både fra transplanterede testes og ovarier, og forsøgene blev foretaget på flere forskellige pattedyr, dog særlig rotter og marsvin. Transplantationerne foretoges dels på samme individ som kirtlen stammede fra, dels mellem forskellige individer, som så igen kunne være af samme eller af forskelligt køn.

Resultaterne fra det store forsøgsmateriale fremlagdes detaljeret på dansk i disputatsen fra 1918: »Experimentelle Studier over Køns karakterer hos Pattedyr«. Resultaterne publiceredes desuden

i kort form i forskellige europæiske og amerikanske tidsskrifter, men den indflydelse Sands hovedværk fik på endokrinologiens udvikling ville utvivlsomt være blevet væsentlig større hvis selve disputatsen var fremkommet på et hovedsprog.

Sand kunne i sine forsøg bekræfte at testes og ovarier lader sig transplantere, men at overlevelse og funktion af transplantatet lykkedes bedst ved autotransplantation, dvs. ved transplantation tilbage til det samme individ hvorfra organet var fjernet. Men også ved homotransplantationer af kønskirtler, dvs. overførsel til andre individer af samme art, kunne organerne hele ind og overleve.

Sand viste på overbevisende måde at den transplanterede testis opretholdt det normale kønspræg hvis modtageren var en kastreret han, medens en maskulinisering af organismen blev resultatet hvis modtageren var en kastreret hun. Det var således vist at den transplanterede testis udskiller kønshormoner og at sekundære hanlige køns karakterer lader sig fremkalde i den hunlige organisme under påvirkning af de hanlige kønshormoner. Tilsvarende resultater opnåedes i forsøgsserier med transplantation af ovarier. Sand fremhæver dog det vigtige forhold at ovariefunktionen i reglen kun bliver ufuldstændig i den hanlige organisme, idet der næsten kun forekommer follikelvæxt i ovariet, men sjældent ægløsning og dannelse af det gule legeme (corpus luteum) som i en normal ovariecyklus. Sand var ikke i stand til at forklare denne forskel i funktion af det transplanterede ovarie i den hanlige og den hunlige organisme. Først i de seneste år er det blevet vist at forklaringen må søges i de forskellige sekretionsmønstre af overordnede kønshormoner fra hypofysen hos de to køn.

Som bekendt forekommer hanlige og hunlige køns karakterer undertiden forenet i samme individ. Hermafroditismen var naturligvis kendt og beskrevet fra gammel tid. På Sands tid var man nået til at forestille sig at hermafroditiske tilstande kunne bero på samtidig tilstedeværelse af hanlige og hunlige kønshormoner i organismen, men uden endeligt bevis. Sand undersøgte spørgsmålet experimentelt ved at søge at fremstille kunstige hermafroditter. Særlig gode resultater opnåede han ved at implantere ovarier i selve testis, og han kunne vise at begge køns køns karakterer kunne udvikles hos de kunstige hermafroditter. Særlig over-

bevisende resultater opnåedes i forsøgene på marsvin som kunne fortsætte med at fungere som normale hanner, samtidig med at mælkekirtelvævet bragtes til udvikling og producerede mælk. Også i adfærd var dyrene bisexuelle.

Steinachs navn må nævnes sammen med Sands når talen er om udforskningen af kønskirtlernes endokrine funktion og de sekundære køns karakterer. Steinachs første transplantationsforsøg blev publiceret 1910 og Steinachs første publikationer har vel været den væsentligste inspirationskilde for Sand til at tage sådanne undersøgelser op. Steinachs og Sands studier kom i de følgende år på mange punkter til at forløbe parallelt, selv om Steinach ret konstant kom først med hensyn til publikationstidspunktet. Deres resultater er stort set overensstemmende, men der er væsentlige forskelle mellem deres forskerpersonligheder. Steinachs publikationer bærer ofte et subjektivt præg der efterhånden er blevet sjældnere i videnskabelige afhandlinger. Sin argumentation støtter han med forkærlighed på udvalgte eksempler og han angiver gerne tal i procent i stedet for i absolutte tal, så det kan være vanskeligt at vurdere hans forsøgsmateriales bærekraft. Sand giver fuld dokumentation for sine forsøgsresultater og tolker dem nøgternt og kritisk.

Steinach og Sand afveg på et væsentlig punkt i tolkningen af deres forsøgsresultater. De fandt begge at transplantation af en kønskirtel til et andet individ lykkedes bedst hvis dette individ var kastreret. Særlig vanskeligt havde det været at overføre en kønskirtel til et ikke-kastreret individ af modsat køn.

Steinach forklarede dette ved at antage en antagonisme mellem de to slags kirtler. Han beskriver dramatisk antagonismen hvor testis og ovarievæv var transplanteret i kontakt med hinanden og senere undersøgt histologisk. »Der Eindruck dass hier ein Kampf zwischen den Geweben tobt, is geradezu packend. Solche Transplante verzehren sich auch früher als die von einander getrennt vorgenommenen Einpflanzungen«.

Sand kunne ikke iagttage en sådan antagonisme i sine forsøg, hvor han jo netop fandt at transplantation af ovarie til handyr med fordel kunne ske til selve testisvævet. For at forklare at en transplanteret kønskirtel klarede sig dårligere i en organisme der allerede indeholdt normale kønskirtler opstillede han den teori at organismen indeholder begrænsede mængder af specielle stof-

fer som er nødvendige for kønskirtlernes væxt og funktion. En implanteret overtallig kønskirtel vil derfor klare sig dårligt på grund af konkurrencen om det specifikke stof fra de allerede tilstedeværende kønskirtler. Sand formulerede sin teori i disputatsen i følgende ord: »I enhver organisme findes visse for kønskirtlerne nødvendige stoffer, som disse i videst muligt omfang drager til sig. De normalt lejrede, ikke transplanterede gonader har bedst chance for at optage disse stoffer, hvorfor heterologe – måske også homologe – gonader, der transplanteres på normale organismer ikke kan få tilstrækkeligt af disse uundværlige stoffer og derfor går til grunde. Homologe og heterologe gonader, der samtidig transplanteres på samme (kastrede) organisme, kan begge voxe ind, da de har nogenlunde samme mulighed for at tilvende sig stofferne«.

Sand betegnede fænomenet som »atreptisk immunitet«, dvs. at overlevelse af transplantatet forhindredes på grund af mangel på et trofisk stof. Teorien opererer altså med det vi i dag betegner som gonadotropin, dvs. det overordnede kønshormon.

Sand vendte også i sine følgende arbejder tilbage til teorien om den atreptiske immunitet som han kunne vise stemte bedre med senere fund end Steinachs antagonismeteori. Det er derfor misvisende, og beklageligt, at Sand i standardværket: Marshall's Physiology of Reproduction, i udgaven fra 1966 (Bind 3, p. 8), placeres side om side med Steinach blandt ophavsmændene »to the idea of sex antagonism, which haunted the literature for many years and provoked much controversy«.

Sand kunne ikke udtale sig om hvor i organismen hans »gonadotrope stoffer« dannedes. Først i midten af tyverne påvistes den gonadestimulerende faktor, gonadotropinet, i hypofysen. Man kan sige at den kritiske efterprøvning af Sands teori om den atreptiske immunitet udførtes i 1929 af E. T. Engle som fandt at daglige implanteringer af hypofyse kunne forbedre betingelserne for et ovarie der transplanteredes til en ikke-kastreret hanrotte. Engle konkluderer at »the factor which has prevented any high degree of success in ovarian grafting in the normal male has been due, not to an antagonism of the sex hormones, but to an inadequate supply of the gonadal-stimulating factor«. Engle formulerer således Sands teori, men uden at omtale den.

I begyndelsen af tyverne indledte Sand et flerårig videnskabe-

ligt samarbejde med A. Pézard og F. Caridroit ved Station physiologique du Collège de France, i Paris. Pézard var kendt for sine transplantationsforsøg på fugle. Han var blandt de første der i begyndelsen af århundredet (1911) igen udførte vellykkede testis-transplantationer på haner. Pézard, Sand og Caridroit publicerede en anelig række kortere artikler om deres undersøgelser i årene 1923 til 1926.

I deres afhandlinger viste de at også hos høns kan et ovarie der implanteres i testis hos en normal hane indhele og secernere hunlige kønshormoner. Disses virkning lader sig særlig dramatisk påvise hos høns og andre fugle hvor hannens fjerdragt er ret uafhængig af de hanlige kønshormoner. Hanen bibeholder altså sin fjerdragt omtrent uændret efter kastrationen, medens den ovariectomerede høne vil anlægge hanefjerdragt ved det næstfølgende fjerskifte. Sekretionen af hunligt kønshormon fra et ovarie der blev implanteret i testis kunne derfor påvises ved at den ovariebærende hanes fjerdragt skiftede til hønetypen ved den følgende fældning. Forsøgene viste således at der heller ikke hos høns eksisterer nogen gonade- eller kønshormonantagonisme, samt at visse af organismens væv har evnen til alt efter de tilstedeværende hormonpåvirkninger at udformes i hanlig eller hunlig retning.

Samarbejdet mellem Sand, Pézard og Caridroit udmærker sig iøvrigt ved fantasifulde eksperimenter i en mangfoldighed af korte forsøgsrækker og ved mange interessante enkeltiagttagelser.

Som læge havde Sand en nærliggende interesse i de medicinske og sociale aspekter af den seksualbiologiske forskning som han drev. Det gælder den experimentelle hermafroditismes betydning for forståelsen af en række seksuelle afvigelser hos mennesket. Det gælder også hans interesse for vasoligaturen (underbindingen af sædgangene) og dens formodede foryngende virkning hos gamle dyr og mennesker.

Behandlingen indførtes af Steinach i 1920, men havde et experimentelt fundament som Sand selv på væsentlig måde havde bidraget til. Sand havde i sine testistransplantationer på rotter og marsvin fundet at de sædproducerende dele af testis regelmæssigt degenererede i transplantaterne og at det var det interstitielle væv mellem sædrørene som overlevede. Da transplantatet oprettholder de sekundære køns karakterer kunne han således med stor sikkerhed henlægge dannelsen af hanligt kønshormon til det

interstitielle væv og derved experimentelt bekræfte den hypotese herom som særligt var udviklet af Bouin & Ancel ved århundredets begyndelse.

I andre dyreforsøg fandt Sand at sædrørene også degenererede, blot testes, uden at beskadiges, skubbedes ind i krophulen og ved en simpel operation forhindredes i atter at glide ned i skrotum (den såkaldte experimentelle kryptorchisme). Endelig fandt Sand i lighed med andre, at lukning af udførselsgangene fra testis kunne resultere i ødelæggelse af sæddannelsen. I alle disse typer operationer overlevede det interstitielle væv dog, ja mentes endog at vise en tendens til øget væxt (hypertrofi). Det er denne formodede hypertrofi og hyperaktivitet af det hormonproducerende væv i testis som danner den teoretiske baggrund for den formodede foryngende virkning af operationen når den udføres på gamle dyr.

Afbrydelsen af udførselsvejene fra testis, den såkaldte vasoligatur, blev den foretrukne af operationerne, da disse af Steinach indførtes som en restitutionsterapi på dyr og mennesker.

Steinach-behandlingen kom hurtig i miskredit hos mange, ikke mindst på grund af den klang af sensation som omgav den og på grund af dens dogmatiske og ukritiske tilhængere og udøvere. Mange antog at ingen af beretningerne om en foryngende virkning af vasoligaturen kunne stå for kritik, eller at virkningen, for menneskers vedkommende, kunne være af psykoterapeutisk karakter. Sand selv indtog til at begynde med en skeptisk holdning overfor Steinachs første meddelelse. Som sædvanlig kneb det med de nødvendige oplysninger til en vurdering af forsøgsresultaterne. Sand forsøgte sig dog selv med operation på en senil hund (1921) med positivt resultat. Billeder af hunden før og efter optrådte i tidens hånd- og lærebogslitteratur. Sand foretog også en serie operationer på patientmateriale (1922), hvor resultaterne dog var mindre entydige.

I dag er de fleste tilbøjelige til at betragte vasoligaturen som et kuriøst eksempel på en blindvej eller vildskud indenfor den experimentelle seksualbiologi, på linie med Brown-Séquards indsprøjtninger af testisextrakt på sig selv i 1880'erne, eller Voronoff's transplantationer af abetestis til senile mænd i tyverne. Måske er dette synspunkt rigtigt. Uden tvivl var de påståede foryngende virkninger af vasoligaturen på senile rotter og mænd ofte uden grundlag, eller i hvert fald ikke bevist. Men der foreligger dog en

del dokumenterede eksempler på en restitution efter operationen hvor man vist ikke kan udelukke at vasoligaturen kan have udløst en øget aktivitet af det interstitielle væv som kan være skyld i de opbyggende virkninger i organismen. Hanligt kønshormon er idag anerkendt som et anabolt, dvs. vævsopbyggende eller -restituerende hormon. Sand's kritiske, men ikke udelukkende afvisende holdning overfor en eventuel restituerende virkning af vasoligaturen, og de tilsvarende behandlinger, er derfor måske stadig den bedst motiverede holdning.

Sand's videnskabelige hovedindsats faldt i tiden fra arbejdet med disputatsen til midten af tyverne. Senere kom han kun mere lejlighedsvis tilbage til det videnskabelige arbejde.

Foruden rækken af videnskabelige afhandlinger affattede Sand adskillige oversigtsartikler og sammenfattende fremstillinger indenfor sit forskningsfelt. Som en af sin tids førende autoriteter var han en selvskreven medarbejder ved internationale samleværker, fx. *Handbuch der Sexualwissenschaft* (1923), *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie* (1926) og *Handbuch der inneren Sekretion* (1933). Sand's monografiske arbejder bærer præg af omfattende viden og udmærker sig ved klar behandling og kritisk vurdering af litteraturen.

Knud Sand blev medlem af vort Selskab i 1927 og han var ved sin død, efter anciennitet, et af dets ældste medlemmer. I årene fra 1929 til 1942 forelagde han ved flere lejligheder resultater af sine undersøgelser. Blandt de anerkendelser Sand modtog for sin videnskabelige indsats satte han, ifølge eget udsagn, optagelsen i vort Selskab højest. Hans interesse for Selskabet gav sig det smukke udtryk at han indsatte Selskabet som sin universalving.

Knud Sand vil mindes i dansk videnskab som en pioner indenfor seksualbiologien og den experimentelle endokrinologi.