

⋮ Videnskabelig årsrapport 2004



Hospitalsdirektør Jørgen Jørgensen



Sygeplejedirektør Helen Bernt Andersen



• Uderligere oplysninger  
• om Rigshospitalet kan  
• ses på vores hjemmeside  
[www.rigshospitalet.dk](http://www.rigshospitalet.dk)



Lægelig direktør Jannik Hilsted



## Forord



Der er behov for store og stærke forskningsmiljøer. Hvorfor? Af hensyn til patienterne, der har berettiget krav på en behandling, hvor ny viden tages i anvendelse, så snart den er opnået – og fordi, det er nødvendigt at skabe fundament for fortsat fornyelse og forbedring af behandlingen af en lang række sygdomme – særligt de alvorlige og sjældne. En optimal håndtering af forskningsresultater er derfor vital for det danske sundhedssystem – herunder fx anvendelse af de nyeste resultater inden for bioinformatik og molekylærbiologi i såvel diagnostik som behandling.

### Største forskningsproduktion

Rigshospitalet er den sundhedsinstitution i Danmark, hvor mest forskning udnyttes kommercielt og resulterer i spin-off virksomhed. Hospitalets forskning har i perioden efter "Lov om opfindelser ved offentlige forskningsinstitutioner" trådte i kraft i 2001 resulteret i anmeldelse af ikke færre end 73 opfindelser med henblik på udtagning af patent. Rigshospitalet er dermed – sammen med Danmarks Tekniske Universitet – den institution, som anmelder flest opfindelser. Det tætte samspil mellem den kliniske forskning og erhvervslivet giver en værdifuld sammenhæng mellem forskning og innovation til stor gavn for patienterne og samfundsøkonomien.

Rigshospitalet er landets absolut største forskningsproducerende hospital. Forskergrupperne har vist, at de vedvarende er i stand til at udføre forskning på højt nationalt og internationalt niveau. I 2004 leverede læger, molekylærbiologer, biokemikere og andre forskere igen en stor videnskabelig produktion – med et stigende antal ph.d.- og dr.-grader og publikationer i anerkendte internationale tidsskrifter og lærebøger.

### Nødvendig spydspidsforskning

For fortsat at opretholde en top-placering i både national og international sammenhæng er det nødvendigt, at Rigshospitalet bibeholder offentlige midler til sin forskning. Det være sig fra staten eller Region Hovedstaden. Ellers risikerer Danmark at sakke bagud indenfor sundhedsvidenskabelig forskning. Spydspidsforskning er en nødvendighed. Forskning – og formidling af samme – er omdrejningspunktet i et videnssamfund.

Man kan ikke bare lade andre lande forske på højt niveau og anvende deres resultater. Evnen til at fortolke og anvende ny viden kræver, at Danmark selv har og også hele tiden uddanner unge, kreative og kritiske forskere.

Den internationale udvikling i EU og USA går i retning af at samle forskningen – ikke at sprede den. Dette for at sikre synergi via "Centres of Excellence". Danmarks Forskningspolitiske Råd anbefaler da også sikring af den aktuelle koncentration af egentlig forskningsproduktion i de bedste og mest velfungerende forskningsmiljøer. I øvrigt helt i tråd med hidtidig praksis, hvor der er investeret mange ressourcer i at udvikle Rigshospitalets forskning til det højt specialiserede niveau og det omfang, vi ser i dag.

### Forudsætninger for forskningen

Tilførsel af økonomiske midler er nødvendig for at sikre forskningens eksistens, men penge er ikke i sig selv tilstrækkeligt, når det handler om at opnå nye og væsentlige forskningsresultater. Den forskningsmæssige infrastruktur skal også være til stede – sammen med det rette patientgrundlag. Samtidig handler det om adgang til laboratorier med både dyrt og avanceret teknologisk udstyr og ikke mindst adgang til tværfaglige og inspirerende forskningsmiljøer, hvor bl.a. læger, molekylærbiologer, biokemikere og andre faggrupper samarbejder – også i nationale og internationale netværksamarbejder. Disse betingelser er til stede på Rigshospitalet.

Strukturreformen vil i kraft af sin nye kommunale og regionale struktur kunne få betydning for den offentlige forskning – også på Rigshospitalet. Statsmidlerne er imidlertid ikke den eneste økonomiske kilde til hospitalets forskning. Eksterne midler i form af fx fondsbevillinger, industrikontrakter m.m. indbringer ca. det dobbelte beløb. Det vil imidlertid være en stor fejl at antage, at de eksterne midler kan opjusteres svarende til et evt. bortfald af statsmidler til Rigshospitalet. Eksterne midler søger i reglen hen, hvor der er en vis offentlig basisfinansiering. En ligelig fordeling af statsmidlerne kan derfor føre til den groteske situation, at private fonde ikke fremover støtter dansk forskning i samme omfang, fordi forskningen ikke længere er på internationalt niveau. Det kunne i stedet tænkes, at støtte fremover vil gå til danske forskere, der rejser udenlands for at forske – en udvikling, vi er begyndt at se konturerne af.

Såvel hjerne- som pengeflugt kan blive endnu et aspekt, hvis man vælger at forringe vilkårene for de eksisterende internationalt anerkendte forskningsmiljøer på Rigshospitalet. Direktionen forventer, at de ansvarlige politikere ikke tillader en sådan udvikling.

Direktionen







## Større teams skaber god forskning

En blanding af erfarne og unge medarbejdere med mangfoldighed i deres baggrund samt stor evne til at samarbejde og til at etablere gode netværk er forudsætninger for at skabe gode forskningsresultater. Og den slags fostres bedst i større teams.

Professor Arne Svejgaard snakker om Broadway musicals, performance og kunst. Det er ikke lige det, man forventer at høre fra en laboratoriechef for Klinisk Immunologisk Afdeling på Rigshospitalet, i daglig tale Vævstypelaboratoriet.

– Forskning er i virkeligheden beslægtet med kunstnerisk skaben – en forsker skaber noget nyt ligesom en maler, en forfatter eller skuespiller. Forskere skaber ny viden, der kan anvendes til at behandle patienter, siger *Arne Svejgaard*.

Arne Svejgaard har gennem 40 år selv været kunstnerisk aktiv. Under sin forskeruddannelse i Århus bidrog han sammen med Flemming Kissmeyer til definition af menneskets såkaldte HLA vævstyper. Efter ansættelse ved Rigshospitalet var han sammen med blot to andre læger i starten af 70'erne fortsat i front på verdensplan med at klarlægge to forskellige former for vævstyper – klasse I og klasse II – samt deres afgørende betydning for immunsystemet, hvis funktion er at forsvare kroppen mod infektioner med forskellige mikroorganismer som fx bakterier, virus og svampe. Det er livsvigtigt, for personer uden et velfungerende immunsystem dør på grund af infektioner.

– Klasse I vævstypen er involveret, når kroppen skal slå virus-inficerede celler ihjel, og klasse II har at gøre med det generelle immunforsvar, når der skal dannes nogle hjælpelymfocytter, som skal sætte immunresponset i gang.

Arne Svejgaard går til computerskærmen og hiver den ene powerpoint frem efter den anden. Han viser og forklarer om dræberceller, hjælperceller, dannelsen af antistoffer, antigenpeptider og meget andet. Men vævstyper har også afgørende betydning ved transplantationer, især af nyrer og knoglemarv.

Samt ved multipel sklerose, insulinkrævende sukkersyge og kronisk leddegigt samt andre såkaldte autoimmune sygdomme, hvor kroppens immunforsvar går til angreb på sig selv.

– Vævstypelaboratoriet har en omfattende forskningsaktivitet bl.a. med henblik på at finde genetiske faktorer, der disponerer til de autoimmune sygdomme, hvor immunsystemet reagerer mod organismens egne væv, som ødelægges. Vi har vist, at disse sygdomme fortrinsvis opstår hos personer, der har arvet bestemte vævstyper. Vi forsøger at klarlægge, hvordan vævstyperne kan disponere til disse sygdomme. Det drejer sig sandsynligvis om en "bivirkning" af vævstypernes normale funktion, som er at sikre et normalt immunrespons overfor mikroorganismer, forklarer Arne Svejgaard.

### Forskning og behandling

Og det kan virke kompliceret. Arne Svejgaard forklarer, at eksempelvis HLA-DR2-molekyler kan fremkalde sklerose. Men de selv samme molekyler kan også beskytte mod insulinkrævende sukkersyge, mens to andre vævstypemolekyler derimod disponerer til sukkersyge. Så der er fortsat nok at forske i, når det gælder vævstypernes disposition til forskellige sygdomme.

– Vores forskning er et skridt på vejen til at stille mere præcise diagnoser. På længere sigt er det forhåbentligt også et skridt på vejen til at helbrede patienter med autoimmune sygdomme, men vi skal kende meget mere til immunsystemet, end vi gør i dag, for at kunne behandle og forebygge sygdommene, forklarer Arne Svejgaard.





Især i forbindelse med knoglemarvstransplantationer, som anvendes som sidste behandlingsmulighed af leukæmi, er Vævstypelaboratoriet travlt beskæftiget. Rigshospitalet er det eneste hospital i Danmark, der transplanterer marvceller fra en fremmed donor.

– For det første søger vi efter donorer i hele verden, hvis ikke patienten har en søskende, hvor vævstypen matcher helt præcist. Kun i 25 procent af tilfældene er der marv fra en søskende, som matcher. For det andet – og det er her, vi er ved at drukne i vores egen succes – så er det afsindigt vigtigt ved en knoglemarvstransplantation løbende at undersøge om patientens immunsystem svinger over fra at bestå af patientens egne syge celler til at bestå af de raske donorceller. Klinikerne styrer deres behandling efter vores resultater, og det er meget tilfredsstillende, at forskning og behandling på den måde hører sammen, siger Arne Svejgaard.

### Større teams bedst

Hører sammen gør Broadway musicals og forskning ikke ligefrem, men der er fælles flader, når det gælder måden at opnå succes på. Det påviser en nyligt gennemført videnskabelig undersøgelse, som udkom i tidsskriftet Science i april 2005. Den har Arne Svejgaard nærlæst.

– Undersøgelsen konkluderer, at der både i gode musicals og god forskning er en klar relation mellem holdets mangfoldighed, evnen til at samarbejde, det at have gode netværk og en god infrastruktur – det vil i forskningen sige gode laboratorier og godt udstyr – og så holdets præstationer. Undersøgelsen viser, at de bedste præstationer skabes i teams af en vis størrelse med både erfarne og mere uerfarne medlemmer. Den rette kombination af ekspertise, samarbejde, erfaring og nye originale ideer ser ud til at være nøglen til succes, fortæller Arne Svejgaard. Han har under læsningen af artiklen nikket genkendende til det meste – det svarer til hans egne erfaringer gennem 35 år som leder af et forskningsteam.

– Afdelingen er over årene vokset til 60-70 ansatte, hvoraf mange udfører forskning og har vidt forskellig baggrund. Mangfoldigheden hos os består i et miks mellem læger, biokemikere,

molekylærbiologer, biologer og laboranter. At alle kan samarbejde er afsindigt vigtigt. Jeg ansatte engang en meget ambitiøs forsker, men vedkommende var dårlig til samarbejde. Det var ødelæggende. Jeg tog fejl, og det græmmes jeg over, for det er mit ansvar at vælge personer, der passer til teamet, siger Arne Svejgaard.

### Åbenhed og samarbejde

To af seniormedarbejderne fra Vævstypelaboratoriet er enige i, at samarbejdet er meget vigtigt for at skabe gode resultater.

– Vi skal kunne samarbejde på tværs af hver vores fagområder og specifikke interessefelt. Vi skal kunne drage nytte af hinanden og være åbne over for hinanden uden at være nervøse for, om nogen hugger noget fra én. Man er nødt til at have nogle at diskutere sine ideer og sin forskning med i det daglige, så den menneskelige faktor og kemien mellem os på holdet betyder noget for et frugtbart forskningsmiljø, siger overlæge, dr. med. Peter Garred og biokemiker og seniorimmunolog Lars P. Ryder.

Foruden samarbejdet fremhæver de to seniorforskere, at det er vigtigt med en leder, der står for nogle faste principper, en tilpas kritisk sans og strenge metoder til at behandle forskningsdata på.

– Vi er alle blevet skolet over tid ved at have nogle seniorforskere som rollemønstre. Det gode forskningsmiljø går således i arv. Det er grundlaget for, at vi gør det godt, slutter Peter Garred.

Arne Svejgaard slutter til gengæld ikke sådan lige. For han vil også gerne fortælle om de regulatoriske T-celler, som "er kommet på mode", som han udtrykker det. Patienter, som ikke har regulatoriske T-celler dør tidligt af autoimmune sygdomme.

– Hvis vi kan finde ud af at stimulere folks regulatoriske T-celler, så kan vi stoppe sygdommene. Og ved transplantation kan stimulation af disse celler forhindre afstødning. Det er gjort i mus, men det er altid sværere hos mennesker. Men jeg tror afgjort, at vi kan vente os meget af udforskningen af de regulatoriske celler i fremtiden ...når Arne Svejgaard lige at få sagt.



## Hjerneforskning før og nu

Vilkårene for at bedrive hjerneforskning i den internationale front er blevet meget mere komplekse i de seneste årtier. Moderne, højt avanceret apparatur og nye metoder kræver større forskningsteams og forskere med forskellig kunnen, der kan samarbejde.

Der var engang, hvor professor Olaf B. Paulson fra Neurobiologisk Forskningsenhed på Rigshospitalet kunne næsten det hele selv med blot en laborant og en ph.d. studerende læge til hjælp. Han kunne få ideen til ny forskning, han kunne udføre forsøgene, han kunne bearbejde data og skrive artiklerne, der udkom i førende internationale tidsskrifter.

– For 20-30 år siden kunne jeg selv biologien, metoderne og matematikken. Men i dag er det en umulighed ene mand at beherske alle disciplinerne. Komplexiteten i form af apparatur og forskningsmetoder er blevet så stor, at det kræver større teams og større tværfaglighed at kunne gøre sig gældende på den internationale forskningsscene, siger *Olaf B. Paulson*.

Konstant gøres der nye opdagelser, som vender op og ned på den hidtidige opfattelse af hjernen. Og jævnligt kan iagttagelser og deraf afledte teorier gjort for årtier siden i dag bekræftes ved hjælp af moderne undersøgelsesmetoder. Fx mente Olaf Paulson for over 20 år siden, at der enten ingen huller var i blod-hjernebarrieren, eller også var de så små, at kun ét vandmolekyle kunne komme igennem ad gangen.

– I dag har man ved hjælp af nye undersøgelsesmetoder påvist, at blod-hjernebarrieren har en vandporestruktur. Det vil sige, at den faktisk har så små huller, at ét enkelt vandmolekyle ad gangen kan gå gennem blod-hjernebarrieren. Denne vandtransport viser sig i dag at have stor betydning for den skadelige hævelse i hjernen, som opstår i forbindelse med læsioner. Hvis man på baggrund af vores nye viden kan finde en metode til at forsinke vandets indtrængen i hjernen i forbindelse med et slagtilfælde, så opstår der mindre hævelse og dermed mindre skade i hjernen, forklarer Olaf B. Paulson og fortsætter:

– I hjerneforskningen anvender vi i dag også højteknologiske former for skanning som MR og PET. Derfor er vi nødt til at have fysikere og ingeniører, som både kender apparaturet og kan lave

komplekse dataanalyser. Ligeledes indgår psykologer i vores forskerteams, når det gælder analysen af hjernens kognitive funktioner. Og det er kun godt, for jo flere ansatte med forskellig baggrund, jo flere ideer bliver der også genereret.

### En blev til flere....

Neurobiologisk Forskningsenhed har i modsætning til de fleste andre forskningsenheder på Rigshospitalet ikke blot vokset sig større over årene – den har også fostret helt nye og selvstændige forskningsmiljøer.

– Det hænger sammen med, at én forskningsenhed ikke kan dække hele neurologien – derfor er den oprindelige forskergruppe blevet til flere. Jeg kan fx nævne H:S Hukommelsesklinikken, som professor Gunhild Waldemar i dag leder. Sideløbende er der i Neurologisk Klinik, som jeg ledede i seks år, opstået andre stærke forskningsmiljøer, fx Scleroseklinikken med professor Per Soelberg Sørensen i spidsen. Både Gunhild Waldemar og professor Gitte Moos Knudsen, som nu er leder af Neurobiologisk Forskningsenhed, var engang sommervikarer hos mig, hvor jeg så dem an og fik dem rekrutteret til forskningsenheden. Jeg kiggede efter de yngst mulige folk, som potentielt kunne blive gode inden for faget, fortæller Olaf B. Paulson.

Det gør Olaf B. Paulson stadig, men i dag foregår det på en anden måde. Sommervikarierne findes ikke mere, så i stedet forsøger Olaf B. Paulson at rekruttere de unge i deres studietid blandt andet ved at sprede forskningsenhedens årsrapporter på uddannelsesstederne i håb om, at nogle får lyst til et scholar stipendiat i enheden.

Det var også med årsrapporterne som inspiration, at læge og klinisk assistent Vibe Gedsø Frøkjær søgte til Neurobiologisk Forskningsenhed, hvor hun i dag forsker i det såkaldte serotonerge transmittersystem i hjernen og dets betydning for depression og demens.



– Jeg læste de seneste årsrapporter herfra for at se, om jeg fandt forskningen spændende. Samtidig spurgte jeg rundt i mit netværk, hvad de kendte til stedet. Det betød meget for mig at komme ind et sted med en etableret tradition og viden og nogle spændende projekter, man kunne få lov at lave en krølle på. Derefter kan man gå videre med egne ideer til forskningsprojekter, siger *Vibe Gedsø Frøkjær*.

Også bioanalytikerne i Neurobiologisk Forskningsenhed udfører forskningsarbejde på baggrund af selvstændige ideer. Ledende bioanalytiker Gerda Thomsen, der har været ansat i Neurologisk Forskningsenhed i snart 18 år, har netop modtaget 450.000 kr. til et forskningsprojekt.

– Jeg vil undersøge, hvor lang tid, der nødvendigvis skal gå fra sporstoffer indgives, til skanning kan foretages. Jeg ser hen til at udføre forskningsprojektet, som også er udtryk for, at der i det hele taget er sket en rivende udvikling indenfor bioanalytikerfaget de seneste år. Vi har fået mange muligheder for stor faglig og personlig udvikling, og vi deltager i kongresser med poster og foredrag, fortæller *Gerda Thomsen*.

### Større grad af brobygning

Gerda Thomsens forskningsprojekt udspringer af klinikken, hvor den anbefalede halvanden time fra sporstoffet indgives til skanning foretages, kan være et problem for fx demente patienter.

Olaf B. Paulson ser gerne mange flere samarbejdsmuligheder mellem den kliniske forskning og den basale forskning.

– Den kliniske forskning har et godt ben inde i den basale forskning. Men jeg kunne godt tænke mig en endnu større grad af brobygning mellem basal og klinisk forskning. For eksempel kan mange af de humane forsøg, hvor man med farmaka undersøger og påvirker receptorsystemerne hos mennesker, udføres som dyreforsøg i de tidlige stadier. Man kan i de såkaldte knock-out mus fuldstændigt fjerne den receptor, som man ønsker at undersøge, og på den måde se, hvad der sker, når den slet ikke eksisterer. Det kan give en meget præcis viden om receptorens funktion, forklarer Olaf B. Paulson.

Olaf B. Paulson bygger også broer til andre forskningsinstitutioner i København og Lund.

– Vi samarbejder med Danmarks Tekniske Universitet, med Farmaceutisk Højskole, Københavns Universitets institut for psykologi, med Hvidovre Hospital og Lund Hospital. Her er det vigtigt, at den geografiske afstand er så kort, som den er, og at Neurobiologisk Forskningsenhed ikke ligger spredt ti steder i København. Vi holder møder to gange om måneden med vores samarbejdspartnere oftest her hos os. Den fysiske nærhed og kontakt er meget vigtig. Telefonen er kun god, når der skal laves aftaler og til fx at spørge om en konkret reference. Men den er ikke egnet til at udvikle ideer, slutter Olaf B. Paulson.





## Fra generation til generation

Det begyndte i 70'erne med en uplanlagt opdagelse. Siden har et stort engagement og originale ideer – mange udsprunget fra den oprindelige iagttagelse – skabt et internationalt anerkendt forskningsteam med ideens fader i spidsen.

– Som tredje generation her i afdelingen nyder vi godt af en akademisk tradition, en meget velfunderet og internationalt anerkendt viden, et fænomenalt engagement hos seniorforskerne og en faglig stolthed. Ordene kommer fra *læge og ph.d. studerende Rikke Beck Jensen og humanbiolog og ph.d. studerende Katrine Bay*, der sidder bænket om køkkenbordet i Afdeling for Vækst og Reproduktion på Rigshospitalet. Kaffen brygger og folk i hvide kitler kommer for at smøre sig et stykke morgenbrød, imens der veksles ord om hormoner, gener, celler, testikelkræft og dertil relaterede emner, inden de igen forsvinder ud i afdelingens små kontorer, forskningslaboratorier og sengestuer, hvor patienter bliver behandlet.

– Det betyder meget, at folk mødes i køkkenet. Vi holder også to møder hver uge – ét hver mandag, hvor vi præsenterer og diskuterer forskernes igangværende projekter, og et andet om fredagen – et rigtigt akademikermøde med kage på bordet, hvor vi tager faglige emner op efter folks interesser. Vi diskuterer fx andres videnskabelige arbejder for hele tiden at holde os ajour og for at vurdere gode og dårlige metoder og resultater. Det at mødes til en kammeratlig og faglig snak er med til at skabe et godt forskningsmiljø, siger *professor Niels E. Skakkebæk*, der er leder af Afdeling for Vækst og Reproduktion.

### Erkendelse og anerkendelse

For snart 40 år siden gjorde Niels E. Skakkebæk som ung læge en uplanlagt opdagelse, da han var i gang med sin disputats. Disputatsen handlede egentlig om kromosomforandringer hos ufrugtbare mænd.

– Jeg analyserede en række vævsprøver fra mænds testikler, og i én af prøverne kunne jeg pludselig se, at der var noget ravnende galt med cellerne. Jeg kunne alene se det, fordi jeg havde været i lære hos den berømte canadiske forsker Yves Clermont på McGill Universitetet. Han var verdens førende i beskrivelsen af dannelsen af sædceller – også kaldet spermatogenesis. Hos Clermont lærte jeg, hvordan cellerne normalt ser ud, forklarer Niels E. Skakkebæk og fortsætter:

– Først blev jeg skuffet over den opsigtsvækkende vævsprøve, fordi det passede ikke med noget. Men nogle år senere fik jeg endnu en vævsprøve som lignede, og jeg indkaldte så den første patient igen, hvor jeg havde set de samme celleforandringer. Da han lå der på briksen, viste det sig, at han havde udviklet en kræftknode – og så faldt 10-øren.

Andre forskere mente, at celleforandringerne skyldtes, at cellerne var blevet trykket af den voksende testikelsvulst, derfor så de anderledes ud. Men Niels E. Skakkebæk mente, at det forholdte sig omvendt – cellerne var forstadier til testikelkræft.

– I mine efterfølgende studier gennem 70'erne og begyndelsen af 80'erne fandt jeg yderligere videnskabelig grund at bygge min antagelse på. De første iagttagelser blev publiceret allerede i 1972 i *Lancet*. Men det tog altså yderligere 15 år, før erkendelsen blev anerkendt som gængs viden blandt verdens forskere indenfor området. Det siger noget om, hvor langsomt det kan gå med at få anerkendt ny viden, og hvor vedholdende man må være, når man har en idé, siger Niels E. Skakkebæk.



### Spørgsmål og kritik

Originale ideer er grundlaget for, at et forskningsmiljø udvikler sig og fører til resultater. Siden Niels E. Skakkebæk alene mand i slutningen af 60'erne kæmpede for at dokumentere sin iagttagelse og få den anerkendt, har den ene idé taget den anden i hans nu 55 mand store afdeling, deriblandt ca. 30 senior- og juniorforskere. Mere end 450 artikler publiceret i videnskabelige tidsskrifter verden over er det blevet til gennem de 40 år. Og forskningsområdet er blevet udvidet i takt med ideerne. Det dækker i dag både dårlig sædkvalitet, testikelkræft og forstadier til sygdommen, hormonforstyrrende stoffer, børns vækst og pubertet, og følger af hormonpåvirkning af fostre.

– Det er ideerne og hypoteserne, der styrer udviklingen af metoder og ikke omvendt. Vi startede med at se på kromosomer, så blev det til undersøgelser af sæd og ufrugtbarhed. Siden er vi gået i gang med at undersøge hormoner, fordi problemerne viste sig at hænge sammen med hormonforstyrrelser, og på det seneste undersøger vi genernes udtryk ved hjælp af molekylærbiologiske metoder. Som følge deraf er det fx lykkedes os at finde frem til nogle genetiske markører, som i fremtiden muligvis kan bruges til at screene mænd for testikelkræft. Det bærende i udviklingen er, at folk hele tiden stiller spørgsmål og er kritiske, så de originale tanker kan opstå, forklarer Niels E. Skakkebæk.

Han understreger, at han som mangeårig primus motor i forskergruppen i dag lærer meget af både sine seniorforskere og yngre forskere.

– Jeg tager mere med mig hjem hver dag, end jeg kommer med. Vi lærer alle af hinanden, men for mig – som jo basalt set er kliniker – er det en stor oplevelse at være så tæt på folk, som kan en hel masse ting på det biokemiske, molekylærbiologiske og epidemiologiske plan.

### Forskningsmekka

Tværfagligheden er således også en afgørende faktor for udviklingen af ideer – det at folk med meget forskellig baggrund arbejder sammen.

– Det er vigtigt at få meget forskellige mennesker til at arbejde sammen, så der kommer noget smukt ud af det. Det lærte jeg under et ophold på Medical Research Council i Edinburgh midt i 70'erne. Før da havde jeg gået lidt ensomt med mine ideer, men der fik jeg snablen ned i en hel gruppe af forskere med helt anden baggrund end jeg selv. Jeg fik nogle at kommunikere med, som kunne vende og dreje tingene anderledes, end jeg selv kunne. Der lærte jeg, hvad godt samarbejde og tværfaglighed betyder for et godt forskningsmiljø. Og vi har siden i udstrakt grad haft internationale samarbejdsprojekter og udenlandske forskere på afdelingen.

Over årene har Skakkebæks forskergruppe vokset sig stor, og den har ændret navn efterhånden som flere forskningsområder har knyttet sig til den oprindelige kromosomforskning. Men den har altid holdt til på Rigshospitalet.

– Rigshospitalet er et forskningsmekka, hvor forskning bliver prioriteret – forskningen går hånd i hånd med patientbehandlingen på et højt specialiseret niveau. Samtidig giver det mulighed for samarbejde med andre specialer, og det genererer nye ideer og ny forskning. Jeg har arbejdet meget sammen med onkologerne, patologerne og fertilitetslægerne her på stedet.

De to ph.d. studerende Rikke Beck Jensen og Katrine Bay arbejder mest sammen med overlæge, dr.med. Anders Juul og biolog, ph.d. Anna-Maria Andersson, som begge for længst er internationalt anerkendte seniorforskere. Men Niels E. Skakkebæks ånd og ledelsesstil forplanter sig helt ud i den yderste krog af Afdeling for Vækst og Reproduktion.

– Vi har en nærmest paternalistisk lederform med Niels E. Skakkebæk i spidsen. Han har fostret ånden, tonen og grundlaget for et godt forskningsmiljø og skabt en god standard, både når det gælder forskningens kvalitet og behandlingen af patienterne. En standard, som vi andre læner os op ad, og som vi konstant må oppe os for at leve op til, siger de to ph.d. studerende. Katrine Bay supplerer: – Jeg skrev speciale i en forholdsvis nyetableret forskningsafdeling, så jeg kan virkelig mærke forskellen. Der er bare mere faglig tyngde her – den slags tager tid at bygge op.



Jurist **Mette Dunker** H:S Patent- og Kontraktenhed



Forskningschef **Lars K. Poulsen** Allergiklinikken



Jurist **Randi Husby Larsen** H:S Patent- og Kontraktenhed



## Fra patent til patient

Gode opfindelser, der kan komme patienterne til gavn, bør commercialiseres, så eksempelvis ny medicin kan blive udviklet. H:S Patent- og Kontraktenhed på Rigshospitalet er fødsels-hjælper i den lange proces, det er at finde en finansiel partner og hive patenter hjem på opfindelserne.

Atjuh...atjuh... – Du har nok allergi, lyder det fra Lars K. Poulsen, der er forskningschef og adjungeret professor på Rigshospitalets Allergiklinik.

Klinikerer titter frem i forskningschefen, som tillige er administrerende direktør i firmaet T-shift A/S, som blev stiftet i foråret 2005. T-shift A/S arbejder på at udvikle en opfindelse gjort i Lars K. Poulsens forskningsteam på Allergiklinikken. En opfindelse, som om mange år forhåbentligt kan betyde, at allergikere og patienter med såkaldte autoimmune sygdomme såsom sclerose, type 1 diabetes og leddegigt kan blive kureret ved hjælp af en pille. I dag er det kun muligt at lindre symptomerne hos patienter med disse sygdomme.

Historien begyndte egentlig for fem år siden. En ung forsker i Lars K. Poulsens team gjorde en opdagelse.

– Hvis immunsystemet udvikler en speciel slags lymfocytter, der hedder TH-1, så har man en autoimmun sygdom. Hvis immunsystemet udvikler nogle lymfocytter ved navn TH-2, så har man astma og/eller allergi. I begge situationer tager immunsystemet fejl og går vildt til angreb på noget totalt ufarligt. Ved allergi eksempelvis birkepollen og katte, som jo ikke repræsenterer nogen trussel, og ved de autoimmune sygdomme begynder immunsystemet at gå til angreb på kroppens egne proteiner, forklarer *Lars K. Poulsen* og fortsætter:

– En af mine ansatte fandt frem til nogle principper for, hvordan man kunne få lymfocytter – altså immunsystemets celler til ikke at udvikle sig mod TH-1 og TH-2 – ved at omdanne TH-1 til TH-2 og omvendt, for dermed stopper immunsystemet sit fejlagtige angreb. Det er derfor vi kalder firmaet for T-shift.

### Jurist og dørsælger

Ideen til det nye princip var tæt på at havne i et videnskabeligt tidsskrift, for det er den slagte vej, som fører til hæder og ære for en forsker, der har gjort en opdagelse. Men det fik Lars K.

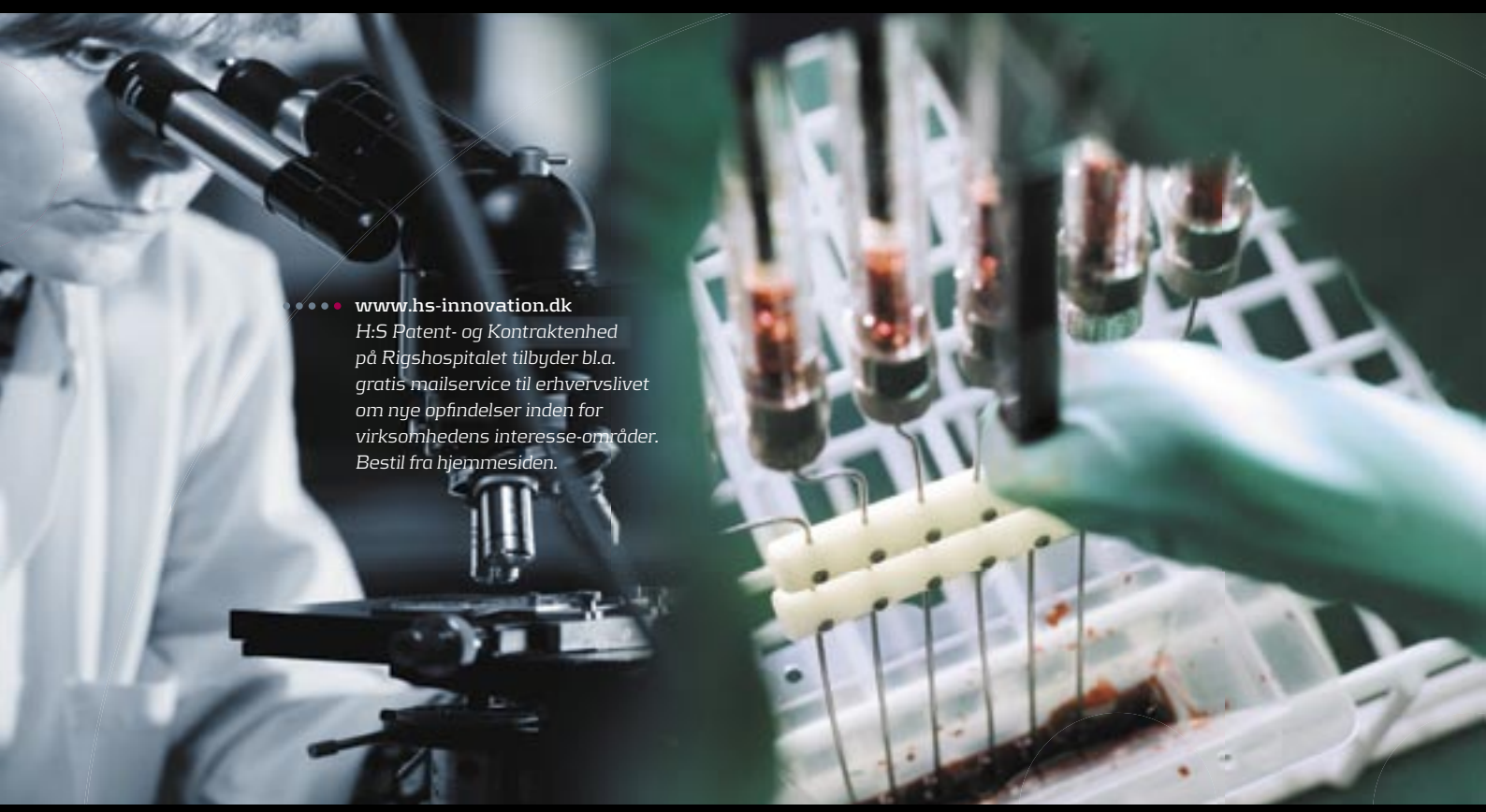
Poulsen stoppet, da han kunne se konturerne til et nyt præparat, der ville kunne helbrede patienter med astma, allergi og autoimmune sygdomme. Og i den situation skal en opfindelse anmeldes til H:S Patent- og Kontraktenhed. Hvis artiklen var udkommet i et tidsskrift, havde det ikke været muligt at søge patent på opfindelsen – der må intet slippe ud til offentligheden, før en patentansøgning.

– Når vi får en anmeldelse, tager vi kontakt til et dansk patentbureau. Agenten holder et møde med os og forskeren, og det bliver vurderet, om opdagelsen er ny og har opfindeshøjde. Det vil sige, at opdagelsen skal adskille sig fra det, der i forvejen er kendt – hvis det ligner noget andet, som der er taget patent på, så duer det ikke. Derudover skal opfindelsen være industrielt anvendelig, forklarer *juristerne Randi Husby Larsen og Mette Dunker*, der begge har været med til at starte H:S Patent- og Kontraktenhed.

Det er kun hver tredje gang, at patentbureauet giver grønt lys for at søge patent. Hvis opfindelsen bliver godkendt, bliver den derefter vurderet af en kommerciel ekspert samt af Rigshospitalets eget patentudvalg, som består af forskere med erfaring i erhvervmæssig udnyttelse af opfindelser gjort på hospitalet. Derefter tager Rigshospitalets direktion stilling til, om hospitalet skal gå videre med patentansøgning og forsøg på at finde en finansiel partner.

– Så begynder det hårde arbejde for os. Det er dørsælgerarbejde. Vi ringer til en virksomhed og siger, at vi har noget interessant og tilbyder dem at høre om det. Hvis de vil det, kommer de herind og får opfindelsen forelagt. I denne del af processen har vi stor nytte af det netværk, som opfinderer i forvejen har i industrien. Derefter går vi i gang med at forhandle en aftale. Nogle gange står de af midt i processen, og så kan vi begynde forfra. Jeg har oplevet en situation, hvor jeg forhandlede med otte forskellige parter, før vi fik en aftale, fortæller *Randi Husby Larsen*.





•••• [www.hs-innovation.dk](http://www.hs-innovation.dk)  
 H:S Patent- og Kontraktenhed  
 på Rigshospitalet tilbyder bl.a.  
 gratis mailservice til erhvervslivet  
 om nye opfindelser inden for  
 virksomhedens interesse-områder.  
 Bestil fra hjemmesiden.

### Licensaftale eller selskab

Patent- og Kontraktenheden indgår flest licensaftaler, hvor Rigshospitalet får en procentdel af deres senere salg af et produkt baseret på opfindelsen. Dermed forbliver ejerskabet til opfindelsen på Rigshospitalet, mens et firma får brugsretten. Ved en overdragelsesaftale sælges hele opfindelsen.

En tredje variant er at etablere et opstartsselskab som T-shift A/S. – Det er en meget nøje vurdering at vælge mellem en licensaftale og et opstartsselskab. Hvis man kan skyde en opfindelse af med det samme ved at indgå en licensaftale, så er der meget mindre arbejde end ved at starte et selskab. På den anden side kan en god idé måske modnes for bare én million kroner, hvorefter den måske bliver 20-doblet i værdi – så tjener både hospitalet og forskeren meget mere, forklarer Randi Husby Larsen og tilføjer, at forskeren får en tredjedel af fortjenesten, mens Rigshospitalet får to tredjedele.

I tilfældet T-shift A/S var der forud for opfindelsen et forskningssamarbejde med en virksomhed, som Rigshospitalet derfor deler patentansøgningen med. Patentet er endnu ikke i hus – den slags tager 5-7 år og koster i øvrigt omkring én million kroner.

Sammen med et innovationsmiljø og den private virksomhed, der ejer opfindelsen sammen med Rigshospitalet, blev T-shift A/S etableret. Innovationsmiljøet har skudt "rigtige" penge i opstartsselskabet svarende til 30 procent af aktieværdien, mens Rigshospitalet og den private virksomhed tilsammen ejer 70 procent af aktieværdien svarende til opfindelsens vurderede værdi.

– For mig er det en måde at få penge til Allergiklinikens forskning på. Nu har vi penge nok til i løbet af det næste års tid forhåbentligt at bringe opfindelsen hen på et niveau, som er lidt tættere på et konkret færdigt medicinalprodukt. Det gør vi ved

at afprøve metoden på celler fra navlesnore. Dernæst skal vi have skaffet flere penge til at afprøve metoden på dyr og siden på mennesker. Det vil kræve nye samarbejdspartnere og flere kapitaliseringsrunder, siger Lars K. Poulsen.

### Fødselshjælper

Rigshospitalet optræder udelukkende som fødselshjælper i nogle år i opstartsselskaberne.

– Vi skal blot sparke det i gang, indtil det bliver en attraktiv forretning. Dernæst skal det afhændes. Rigshospitalet skal ikke drive virksomheder i 20 år. Vi skal hele tiden fostre nye ideer, iværksætte kommercialiseringen og så afhænde til en god pris, der dækker vores udgifter og giver flere penge til forskning, siger Mette Dunker. Lars K. Poulsen supplerer:

– Jeg er ikke administrerende direktør i et firma, der hedder T-shift A/S i ti år frem. Så længe det handler om forskning og klinisk afprøvning, passer det til min kompetence. Når vi er ovre i produktion, salg og marketing, så siver min interesse ud.

Forskningslederen sætter stor pris på den professionelle assistance og rådgivning han har fået fra H:S Patent- og Kontraktenhed og fra Rigshospitalet.

– Kommercialiseringen af vores idé kunne vi ikke have klaret alene. Uden det juridiske benarbejde, som H:S Patent- og Kontraktenhed har lavet, var det ikke muligt. Samtidig havde jeg ikke personligt 600.000 kr. til at patentere ideen for og endnu mindre en million til at etablere et firma for. Desuden betyder det meget, at jeg er leder af et større forskningsteam og derfor vant til at søge om penge til forskning og lave kontrakter. Min erfaring derfra har gjort det muligt for mig også at lave udviklingsplaner for et opstartsselskab, slutter Lars K. Poulsen.

## Eksterne forskningsmidler 1997 – 2004

Mio. kr.	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Saldo primo	96	131	128	138	175	194*	194	216
Udgifter	212	221	211	245	253	276	223	234
Indtægter	247	218	221	282	274	275	245	260
Saldo ultimo	131	128	138	175	196	194	216	242

\*Ændret princip fra 2002 bevirker, at saldo primo 2002 er forskellig fra saldo ultimo 2001.

Rigshospitalet modtager løbende midler til forskningen fra eksterne fonde, forskningsråd, industrien, forskningsprogrammer m.m. Velfungerende forskningsmiljøer og markante forskningsresultater gør bevilling og donation attraktivt, idet eksterne midler typisk bevilges på baggrund af den forskning, Rigshospitalet præsterer for egne interne forskningsmidler.

I 2004 modtog Rigshospitalet 260 mio. kr. til forskning. Heraf blev der i årets løb anvendt 234 mio. kr., så der pr. 31. december 2004 er 242 mio. kr. øremærket til konkrete forskningsprojekter i de kommende år.

## Forskningsmiljøer af høj kvalitet

Rigshospitalets mål er at fremme forskningsmiljøer af høj kvalitet, samt at gå forrest i udviklingen og anvendelsen af den dokumenterede behandling, der fører frem til det bedste sundhedsfaglige resultat.

Forskning tæt på klinisk praksis er forudsætningen for at kunne udvikle nye behandlingsmetoder. Rigshospitalet er og skal derfor fortsat være i international topklasse i den sundhedsvidenskabelige forskning, som er fundamentet for fornyelse og forbedring af sygdomsbehandlingen. I nogle tilfælde er forskningsresultaterne primært til gavn for afgrænsede sygdomsgrupper, mens forskningen i andre situationer kan anvendes bredt og give et løft i hele hospitalets og sundhedsvæsnets funktion.

Det medicinske paradigmeskifte – overgangen fra medicinsk symptombehandling til molekylærbiologisk årsagsbehandling – er i fuld gang. Rigshospitalet er med sin omfattende forskning godt rustet til at udvikle, overvåge og implementere de nye behandlingsmetoder.

### Nye forskningscentre

I 2004 blev grundstenen lagt til det kommende BioCenter, der opføres på Rigshospitalets tidligere grund på Tagensvej-området. BioCentret skal samle og udvikle beslægtede forskningsområder fra den basale molekylærbiologi over grundlæggende bioteknologiske forskningsområder af relevans for bl.a. sygdomsbehandling til den kliniske forskning på hospitalerne.

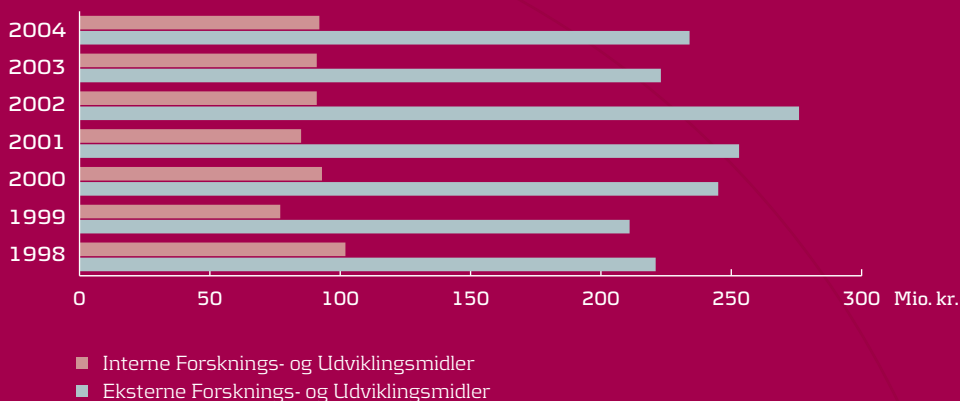
BioCentret består af fire selvstændige, men tæt samarbejdende enheder:

- Biotech Research & Innovation Centre (BRIC)
- Københavns Universitets Molekylærbiologiske Institut
- Rigshospitalets forskningsenheder, Bartholin Institut og Finsenlaboratoriet.
- En privatfinansieret Bioteknologisk Forskerpark, som endnu ikke er under opførelse.

BRIC – [www.bric.dk](http://www.bric.dk) – er et nyoprettet, tværgående bioteknologisk forskningscenter, som skal fungere som samlingspunkt for forskere fra både offentlige og private forskningsinstitutioner og virksomheder. Forskningsresultaterne herfra skal være til gavn for såvel sundhedssektoren som den danske bioteknologiske industri. Bag BRIC står et fagligt konsortium bestående af Danmarks Tekniske Universitet, Forskningscenter Risø, Hovedstadens Sygehusfællesskab (H:S), Københavns Universitet, Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole og Ministeriet for Fødevarer, Landbrug og Fiskeri.

En bevilling i 2004 på 25 mio.kr. fra Danmarks Grundforskningsfond gør det nu muligt at oprette et nyt grundforskningscenter på Rigshospitalet – Centre of Inflammation and Metabolism (CIM). Centret skal forske i, hvordan musklerne som hormonproducerende kirtler påvirker fedtvævet og hjernen.

## Interne og eksterne forskningsmidler 1998 - 2004



Søjlerne viser alene de direkte omkostninger anvendt til forskning. Således ikke indirekte omkostninger som administration, lys, varme m.v.



### Netværk og uddannelse af forskere

Københavns Universitet etablerede i 2004 seks forskernetværk – såkaldte clusters, der på højt internationalt niveau og på tværs af forskningsinstitutioner og fag udforsker forskellige aspekter af et overordnet, afgrænset problemkompleks med det mål at opnå forskningsmæssige nybrud. To af disse clusters ledes af Rigshospitalets forskere inden for områderne molekylær billeddannelse (Cluster for Molecular Imaging) og muskelforskning (Muscle Research Cluster). Forskergrupperne, der er oprettet for perioden 2005 - 2009, skal styrke tværdisciplinær forskning af høj kvalitet og originalitet, og dermed forskningens internationale gennemslagskraft og konkurrencedygtighed.

Rigshospitalets forskningsmiljøer tiltrækker et stort antal unge forskere – både danske og udenlandske. Over 200 Ph.d.-studerende er årligt tilknyttet Rigshospitalet. Hospitalets forskere og overlæger vejleder de forskerstuderende, og er ofte samtidig tilknyttet Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet på Københavns Universitet som professorer, kliniske lektorer eller forskningslektorer.

### Nye professorater

I 2004 blev samarbejdet med Københavns Universitet udviklet yderligere med følgende professorater, hvoraf flere er nyoprettede og to er adjungerede:

- Obstetrik og gynækologi inkl. føtal medicin (ny)
- Klinisk molekylærbiologi (ny)
- Medikoteknisk forskning og uddannelse (ny og adj.)
- Klinisk neurobiologi
- Klinisk patologisk anatomi
- Immunologi (ny og adj.)



## Rigshospitalets forskningsproduktion 1997 – 2004

Forskning i tal	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Dr.med.-grader	15	18	5	9	10	11	17	18
Ph.d.-grader	32	42	34	39	33	35	27	42
<b>Højere akademiske grader i alt</b>	<b>47</b>	<b>60</b>	<b>39</b>	<b>48</b>	<b>43</b>	<b>46</b>	<b>44</b>	<b>60</b>
Ph.d.-studerende	179	181	187	203	194	213	224	251
Fremmedsprogede tidsskriftsartikler	669	649	689	708	750	788	819	811
Dansksprogede tidsskriftsartikler	114	113	130	136	169	147	116	122
<b>Tidsskriftsartikler i alt</b>	<b>783</b>	<b>762</b>	<b>819</b>	<b>844</b>	<b>919</b>	<b>935</b>	<b>935</b>	<b>933</b>
Fremmedsprogede publikationer	770	691	768	781	817	839	868	855
Dansksprogede publikationer	168	151	238	184	202	166	183	212
<b>Publikationer i alt</b>	<b>938</b>	<b>842</b>	<b>1.006</b>	<b>965</b>	<b>1.019</b>	<b>1.005</b>	<b>1.051</b>	<b>1.067</b>
<b>Patenter</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>2</b>

Antal Ph.d.-studerende på Rigshospitalet afviger fra Det Sundhedsvidenskabelige Fakultets registreringer. Skyldes tidsforskydning mellem indskrivnings- og ansættelseperioden, samt at Ph.d.-indskrivning også sker på andre universiteter eller fakulteter.

Dansksprogede publikationer er særlig højt i 2004, fordi flere lærebøger er udkommet i ny udgave.

Rigshospitalets forskningsproduktion er i 2004 samlet set på sit hidtil højeste. De midler, der i varierende mængder tilflyder Rigshospitalets forskning, giver således afkast i form af såvel forskningsgrader, som omfanget af især internationale artikler og publikationer.



### Kvalitetssikring af forskningen

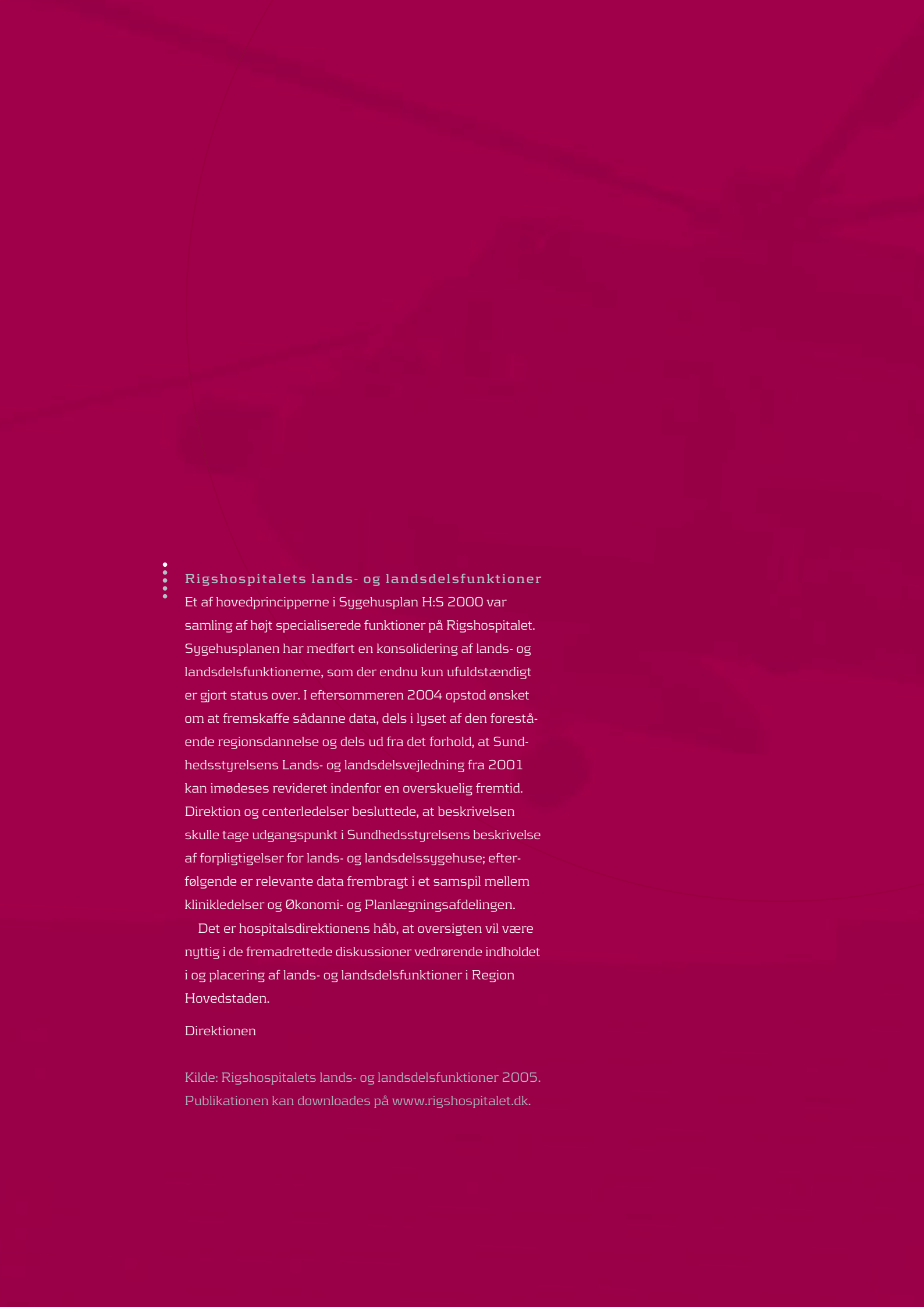
Rigshospitalets forskningsproduktion nåede i 2004 samlet set sit hidtil højeste i de seneste syv år. De midler, der tilflyder Rigshospitalets forskning, giver afkast i form af et stort antal forskningsgrader, Dr.med.- og Ph.d.-grader, samt gennem omfanget af overvejende internationale artikler og publikationer – se figuren ovenfor af Rigshospitalets forskningsproduktion 1997 – 2004.

Registreringen af hospitalets forskningsaktiviteter danner også udgangspunkt for fordelingen af interne forskningsmidler. En stadigt stigende andel – i 2004 ca. 1/5 eller 28 mio. kr. – uddeles af Rigshospitalets Forskningsudvalg efter kvalitetskriterier og faglige hensyn. Rigshospitalets direktion og forskningsudvalg søger derved at sikre den bedst mulige anvendelse af de forskningsmidler, hospitalet hvert år modtager.

Forskningsudvalget uddelte i 2004 midler til:

- 7 rammebevillinger alle 3-årige. Tre på 300.000 per år og de øvrige på 200.000 per år.
- 4 kliniske forskningslektorater som 5-årige stillinger til forskning og patientbehandling.
- 2 delestillinger – i 2004 til en bioanalytiker og en sygeplejerske i 2 ½ år.
- 6 tre-måneders senior VIP-stipendiater på 100.000 kr.
- 13 kliniske assistenter.

Hvert år evalueres udvalgte forskergrupper. I 2004 blev forskningen i diagnostisk radiologi evalueret af et eksternt evalueringspanel. Rigshospitalets evalueringsprocedure danner desuden udgangspunkt for en forskningsevaluering af den medicinske kræftbehandling, som ventes gennemført på H:S-hospitalet i 2005. I 2004 nedsatte Rigshospitalet en arbejdsgruppe med det formål at analysere, hvordan forskningen IT-mæssigt bedst kan understøttes inden for de givne rammer.



•  
•  
•  
•

### Rigshospitalets lands- og landsdelsfunktioner

Et af hovedprincipperne i Sygehusplan H:S 2000 var samling af højt specialiserede funktioner på Rigshospitalet. Sygehusplanen har medført en konsolidering af lands- og landsdelsfunktionerne, som der endnu kun ufuldstændigt er gjort status over. I eftersommeren 2004 opstod ønsket om at fremskaffe sådanne data, dels i lyset af den forestående regionsdannelse og dels ud fra det forhold, at Sundhedsstyrelsens Lands- og landsdelsvejledning fra 2001 kan imødeses revideret indenfor en overskuelig fremtid. Direktion og centerledelser besluttede, at beskrivelsen skulle tage udgangspunkt i Sundhedsstyrelsens beskrivelse af forpligtigelser for lands- og landsdelssygehuse; efterfølgende er relevante data frembragt i et samspil mellem klinikledelser og Økonomi- og Planlægningsafdelingen.

Det er hospitalsdirektionens håb, at oversigten vil være nyttig i de fremadrettede diskussioner vedrørende indholdet i og placering af lands- og landsdelsfunktioner i Region Hovedstaden.

Direktionen

Kilde: Rigshospitalets lands- og landsdelsfunktioner 2005.  
Publikationen kan downloades på [www.rigshospitalet.dk](http://www.rigshospitalet.dk).





••••• Blegdamsvej 9  
• 2100 København Ø  
Telefon 3545 3545  
www.rigshospitalet.dk

