

Bjerrum forelæsning november 2010

# Hornhindetransplantation



Af Niels Ehlers,  
professor,  
Århus Universitetshospital

## Historisk baggrund

Udskiftning af den uklare hornhinde med et klart materiale blev omtalt allerede i slutningen af 1700-tallet, men der skulle gå det meste af det følgende århundrede, inden det efter dyreforsøg blev erkendt, at anvendelse af homologt materiale var en forudsætning for at undgå, at transplantatet gik til grunde. Humane transplantationer blev utvivlsomt forsøgt flere gange, men først i begyndelsen af det 20-ende århundrede var den kirurgiske teknik så udviklet, at transplantation kunne foretages med acceptabelt resultat.

Antallet af transplantationer forblev imidlertid beskedent, da det var tidens opfattelse, at den transplanterede hornhinde skulle være helt frisk, altså anvendes umiddelbart efter udtagning. Et afgørende gennembrud blev det derfor, da Filatov dokumenterede, at det var muligt at benytte post-mortelt udtaget hornhindevæv og alligevel opnå et klart transplantat. Denne erkendelse øgede naturligt nok tilgangen til donormateriale, men afdækkede på samme tid en række etiske, legale og praktiske problemer i forbindelse med donation, som den dag i dag ikke er endelig afklarede.

For at kunne planlægge hornhindetransplantationer som en del af et kirurgisk dagsprogram var det ønskeligt at råde over et lager af hornhinder. Men hvorledes skulle hornhinderne opbevares, og hvor længe kunne de holde sig?

Hornhindebanker opstod i storbyer, hvor der var behov for mange transplantationer og samtidig et stort tilbud af donormateriale. De første banker fungerede i virkeligheden nærmest som "fordelingscentraler", hvorfra hornhinderne hurtigst muligt blev distribueret. Indtil brug blev donorøjet opbevaret i køleskab

## Hornhindebank

Opbevaring af donorøjet i køleskab i et fugtigt kammer (et glas eller en petriskål med fugtig gaze i bunden) er den klassiske metode, hvor vævet kunne holde sig i en dags tid. Metoden indebærer således, at vævet indsamles og anvendes helst samme dag. Denne simple teknik kræver praktisk taget intet udstyr og er stadig i brug visse steder. Hvis donorhornhinden er frisk, kan resultatet være glimrende, men spørgsmålet om mikrobiologisk kontamination, transmission af donor sygdomme og vævsforlidelighed negligeres imidlertid.

I dag skelnes mellem kold og varm opbevaring. Ved 0-4 °C (McCarey-Kaufman cold storage) kan den udskårne hornhinde opbevares i dyrkningsmedium tilsat antibiotica og colloid-osmotisk virkende dextran for at hindre stromal vandsugning. På grund af den lave temperatur er stofskiftet reduceret til et minimum, hvilket betyder, at vitalitet og sterilitet ikke kontrolleres. Teknikken tillader opbevaring af hornhinden i 7-10 dage.



Figur 1. Organ-kultur flaske.

Et gennembrud for hornhindebank-tanken kom med opbevaring ved normal hornhindetemperatur (30-35 grader). Her skal hornhinden bevise sin vitalitet og frihed for mikrobiel kontamination.

## Organ-kultur

Organkulturteknikken blev udviklet trin for trin i Århus i årene 1975-90. Den, som først fulltime gik ind for den praktiske udvikling af teknikken, var øjenlæge Steffen Sperling (Fig. 1 & 2).

Inspiration til denne udvikling kom bl.a. fra USA hvor dyreeksperimentelle studier var udført af Donald Doughman. Gennem en trinvis udvikling, hvor de kliniske resultater blev sammenlignet gruppevis, kunne den humane organ-kultur teknik udstrækkes fra 1 dags opbevaring i kulturmedium, til 1 uge, 2 uger og 4 ugers opbevaring. I en mindre un-



Figur 2. Steffen Sperling udviklede organkultur teknikken.

dersøgelse vist det, at også 7 ugers opbevaring gav tilfredsstillende resultater. Tiden indtil udtagning af donorvævet (pm-tiden) kunne udstrækkes til 5 dage.

Rutineteknikken endte i Århus med at blive 4 ugers kultivering, inden vævet blev "frigivet". Tiden skulle anvendes til at sikre, at vævet ikke var kontamineret, og at donoren ikke havde haft smitsomme sygdomme.

#### Vævsforlig

I 1960-erne introduceredes nyretransplantationer og samtidig hermed begrebet "vævsforlig". Der blev organiseret en indsamling af friske nyredonorer, hvorfor det blev muligt at få vævstypbestemte donor hornhinder. I perioden 1970 til 75 samlede i Århus en ensartet opereret serie på 140 transplantationer, 29 forligelige og 111 uforligelige. Recipienternes vævstype blev bestemt efterfølgende,

hvorfor "randomisering" kan anses for at være overholdt. Beregning af overlevelseskurver viste, at der var en positiv effekt af forlig (HL-A A og B) (Fig. 3).

#### Udvikling af kirurgisk teknik

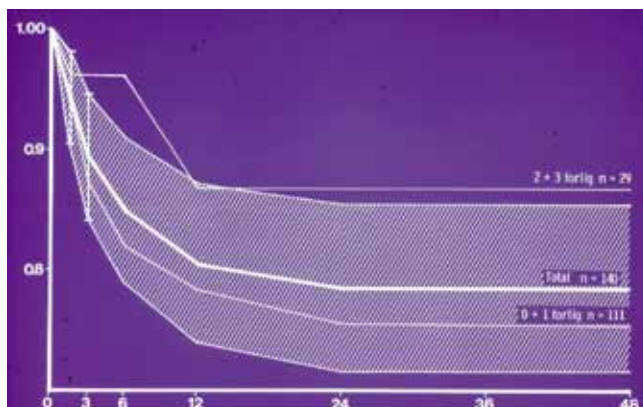
En forudsætning for bedre kliniske resultater var også udvikling af mikrokirurgien. Det væsentligste fremskridt var den rutinemæssige anvendelse af operationsmikroskop, men også mindre instrumenter og en nylonsutur, der var så tynd, at knuden kunne trækkes ned i vævet og smertefuld irritation derved undgås (Fig. 4).



Figur 4. Atraumatisk kirurgi.

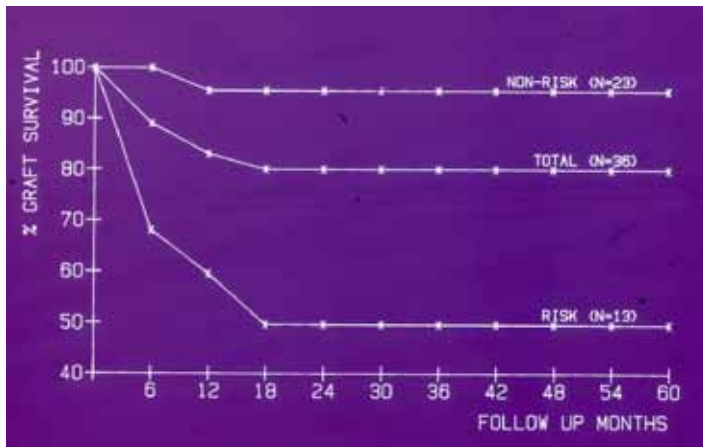
#### Etablering af et internationalt hornhindebank samarbejde

Målet blev at opbygge en "bank" med typebestemte hornhinder, som så at sige "ventede på patienten". Her opstod straks to problemer; for det første kunne den klassiske serologiske vævstypbestemmelse ikke udføres på lymfocytter isoleret fra en postmortelt udtaget blodprøve, for det andet var de sikkerhedskrav, der måtte stilles til donorvævet, ikke



Figur 3. Overlevelseskurver for 140 forligelige og uforligelige transplantater.

Figur 5. Overlevelseskurver for organ-kultiverede transplanter.



afklarede. Begge spørgsmål viste sig at kræve års studier. M.h.t. kvaliteten kunne kliniske serier vise, at donorvæv fra ældre var lige så godt som fra yngre, forudsat at donorendothelet opfyldte de opstillede kriterier. På samme måde kunne det vises, at hornhinder udtaget >24 timer post mortelt gav lige så gode resultater som med væv udtaget kortere end 24 timer post mortelt (Fig. 6), igen forudsat at laboratoriekontrollen viste et intakt endothel. 5-års-overlevelsen (Fig. 5) var generelt på højde med de resultater, der kunne opnås med frisk væv.

For at råde over et tilstrækkeligt antal hornhinder måtte der nu etableres et internationalt samarbejde. Dette blev påbegyndt i Århus i 1989 og udviklede sig med årlige møder, der snart medførte det officielle navn EEBA, European Eye Bank Association. De tilsluttede øjenbanker (Fig. 7) står nu for 30-40.000 transplantationer årligt.



Figur 7. Europæiske hornhindebanker.

#### Perspektiver

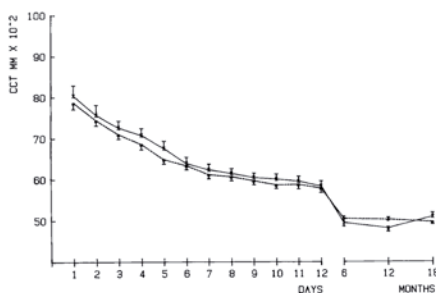
Gennem EEBA er der etableret et samarbejde, som burde tillade at tilbyde alle recipienter en forlignelig hornhinde (Fig. 8 & 9). Opfyldelsen af dette ønskemål har ladet vente på sig, til dels som følge af manglende afklaring af gældende (og varierende) regler for donation herunder overholdelse af sikkerhedsbestemmelser. I Danmark har reglerne i snart adskillige år været så restriktive, at opbygning af et lager ikke har været muligt. Det kan håbes, at der efter indførelse af EU-regler vil gælde så stabile regler, at en praktisk pasning bliver mulig.

Erfaringer fra udlandet, især Tyskland og Holland har problematiseret begrebet "forlignelig". Der opereres i dag med en kvantitativ graduering af forlig, men også med en kvalitativ

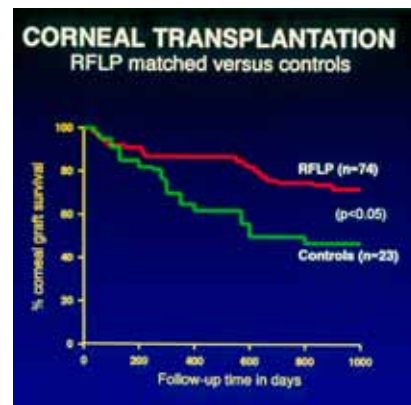
graduering, idet visse HLA-uforlig er "acceptable", andre er ultimativt unacceptable såkaldte "taboo matches". Dette indebærer, at der må etableres ventelister, hvor ventetiden vil variere med hvor stor grad af forlig, der kræves.

Vi kan således i dag se, at problemerne inden for hornhindetransplantation langtfra er afklarede; der er foreløbig gået et halvt århundrede, uden at vi er kommet i mål.

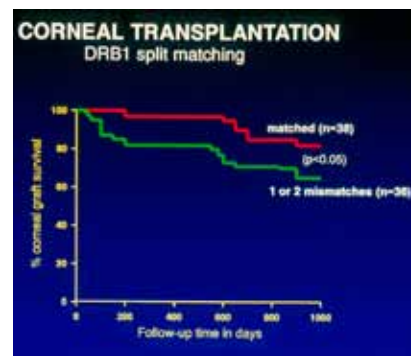
En omtale af hornhindeopbevaring kan ikke undgå at nævne cryopræservering. Opbevaringstiden ved nedfrysning af vævet er i princippet meget lang. Flere metoder til cryopræservering af hornhinder er da også blevet præsenteret, alle imidlertid så komplicerede, at dybfrysning i dag ikke benyttes. Årsagen hertil er bl.a., at der er tale om et væv og ikke blot enkelte, frit bevægelige celler. Såvel under indfrysningen som ved optøning kan der opstå isfronter, som ødelægger vævsstrukturen. ■



Figur 6. Postoperativ transplantedyngning. Ingen forskel mellem frisk og bankhornhinde.



Figur 8. Signifikant bedre overlevelse ved forlig.



Figur 9. Opdeling af materialet i figur 8. Ved sub-typing igen positiv indflydelse af forlig.