**REDAKTION:****Danmark:**

Per Nellemann Bang (ansvh.)
Furesølund 20, DK-2830 Virum

Karen Skjødt
Bakkehusene 94, DK-2970 Hørsholm

Klaus Trier
Tingskiftevej 6, DK-2900 Hellerup

Norge:

Helene K. Laukeland
Hjalmar Johansens vei 6, N-7020 Trondheim

Tor Paaske Utheim
Boston/Oslo

Sverige:

Jack Bergen
Jämsunda, S-370 33 Tving

Island:**Finland:**

Anna Korsbäck

Redaktionens adresse:

Oftalmolog
c/o Grafia ApS, Vandtårnsvej 100, DK-2860 Søborg
Tel. +45 20 72 32 30
oftalmolog@grafia.dk

Manuskripter leveres elektronisk til oftalmolog@grafia.dk

Distribution:

Kvartalsvis frit til medlemmer (samtlige øjenlæger i Norden)
Andre: Årsabonnement DKK 300,-
Adresseændring bedes meddelt redaktionen.

Grafisk Produktion:

Grafia ApS, Vandtårnsvej 100, DK-2860 Søborg
Tlf. +45 20 72 32 30
grafia@grafia.dk

ISSN 0108-5344
© 1999 by oftalmolog
www.oftalmolog.com

Næste nummer af oftalmolog udkommer december 2015.
Deadline er 10. november 2015.

Annoncer:

Henvendelse til oftalmolog@grafia.dk
Tel. +45 20 72 32 30

Materiale leveres elektronisk i trykklar form
til oftalmolog@grafia.dk

Adresseændring

bedes meddelt på oftalmolog@grafia.dk

Indhold

Synspunkt	2
Transplantasjon av hud til øyets overflate	3
Skytten och Ögat	7
Oftalmologi i historisk perspektiv	11
I øjenkontakt med fuglene	15
Druser og AMD	19

Forside: Jack Bergen. Læs artiklen side 7

Trækfugle og cryptochromer

'S ig nærmer tiden da jeg må væk. Jeg hører vinterens stemme. For også jeg er her kun på træk og haver andetsteds hjemme.' Det er indledningen til digterpræsten Steen Steensen Blichers kendte og mundrette digt.

Der er nu sikre tegn på, at det er melanopsinet i retinas gaglieceller, der påvirker hypothalamus til døgnrytme og årstidsvariation og dermed give lyden til vinterens stemme.

Men det er straks mere uklart, hvordan trækfuglene finder frem til deres vinterbolig. Og det har sat gang i tankerne, om fugle har en magnetisk sans, som var at finde i øjet, fordi blandt andet frugtfluers og rødhalsens magnetiske sans er afhængig af blå lys.

Det evolutionært meget gamle protein Cryptochrom skulle således i en kobling med FAD danne en resonanslignende elektronstruktur, et såkaldt 'radikalt par'. Man kan meget groft sammenligne med synspigmentets omlejring ved lyspåvirkning. Dannelsen af det 'radikale par' er afhængig af blå lys, og da Cryptochroms flip mellem de to strukturer er påvirkelig af vinklen på jordens magnetfelt, er vejen banet for nye mærkværdige eksperimenter. En dybere forståelse kræver en vis kvantemekanisk forståelse – og den er spøgelsesagtig, weird, for nu at bruge Niels Bohrs eget udtryk.

Det korte af det lange er, at muligheden for at finde en magnetisk sans i kroppen eller mere sandsynligt i øjet, ligger lige for næsen af os. Vi kan bare ikke se den. Ganske som den samme blindhed i årtier forhindrede os i at finde de lysfølsomme ganglieceller i retina, selvom indiciene lå lige for.

Der skal i sandhed nytænkning til, for nu at bruge et misbrugt og forslidt ord fra det politisk-administrative kompleks. Men det skulle vel heller ikke være noget problem for en øjenlæge, der som på norsk er rask og flink.

Per Nellemann

Oftalmolog udkommer fire gange årligt og redigeres af nordiske øjenlæger for at informere om emner af fælles interesse for øjenlægerne i Norden, praktiserende såvel som forskere. Tidsskriftet er reklamefinansieret. Distribueres gratis til samtlige øjenlæger i Norden, og til abonnerende optikere og institutioner.

Artiklernes synspunkter er forfatterens egne og deles ikke nødvendigvis af redaktionen.

Kollegiale annoncer på maks. fire-fem linier kan indrykkes mod betaling af 500 dkr ekskl. moms.



Tor Paaske
Utheim^{1,4}



Øygunn Aass
Utheim²



Jon Roger Eidet¹



Sten Ræder³



Catherine
Jackson¹



Amer Sehic⁴

¹Avdeling for medisinsk biokjemi, Oslo universitetssykehus, Oslo

²Øyeavdelingen, Oslo universitetssykehus, Oslo

³Tørreøyneklubben, Oslo/Fredrikstad

⁴Institutt for oral biologi, Universitetet i Oslo, Oslo

Transplantasjon av hud til øyets overflate

Hva er status 122 år etter første transplantasjon?

Første hudtransplantasjon

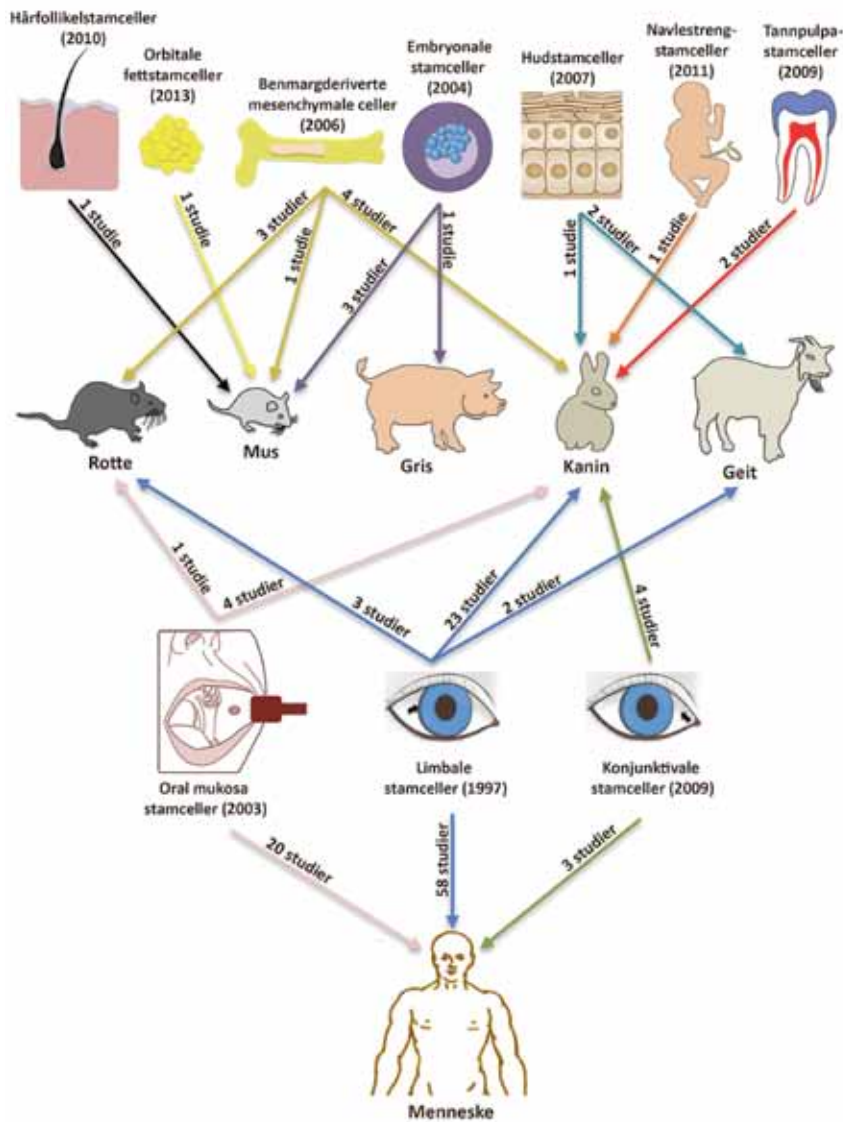
Hudtransplantasjon for behandling av brannskader i huden ble første gang beskrevet i 1881. Bare tolv år senere, i 1893, ble første transplantasjon av hud til øyet utført. Hensikten med transplantasjonen var å erstatte bindehinne etter etseskader og pterygiumoperasjon. Resultatene ble beskrevet som gode.

Stamcellesvikt

Limbal stamcellesvikt oppstår når funksjonen til hornhinnens perifere (limbale) stamceller opphører, f.eks. ved etseskader, infeksjoner eller autoimmune sykdommer. Tilstanden

kan i alvorlige tilfeller føre til blindhet og betydelige smerter. Siden 1997 har det vært mulig å behandle tilstanden ved å dyrke en liten limbal vevsbit ex vivo i to til tre uker før transplantasjon til hornhinnen. Dersom limbal stamcellesvikt rammer begge øynene, er det ikke anledning til å høste limbal vev fra pasienten selv. I slike tilfeller har man tradisjonelt benyttet limbal vev fra en nær slektning eller en avdød. De siste 13 år har det imidlertid vært mulig å behandle bilateral stamcellesvikt med stamceller fra andre kilder. Autologe kilder til dyrkede transplantater er å fore-

trekke fremfor allogene kilder fordi immunsuppresjon kan unngås. Av ikke-limbale stamceller er til nå bare munnslimhinne (siden 2003) og bindehinne (siden 2009) blitt dyrket ex vivo for behandling av limbal stamcellesvikt i kliniske studier. De siste 11 årene er imidlertid ytterligere syv celletyper blitt utprøvd i dyrestudier, her angitt i kronologisk rekkefølge: embryonale stamceller (2004), benmargderiverte mesenchymale celler (2006), hudstamceller (2007), tannpulpastamceller (2009), hårfollikelstamceller (2010) og navlestrengstamceller (2011) (Figur 1).



Figur 1: Oversikt over ex vivo dyrkning av celler for behandling av limbal stamcellesvikt. Siden 199 er ti celletyper blitt forsøkt dyrket ex vivo for behandling av limbal stamcellesvikt. Tre av disse celletypene er blitt anvendt i kliniske studier, hvorav de øvrige syv foreløpig bare er blitt studert i dyremodeller. Årstall for første transplantasjon for hver celletype og antall studier er angitt i figuren. Illustrasjon ved Amer Schic.

Ny metode for transplantasjon av hud til hornhinnen

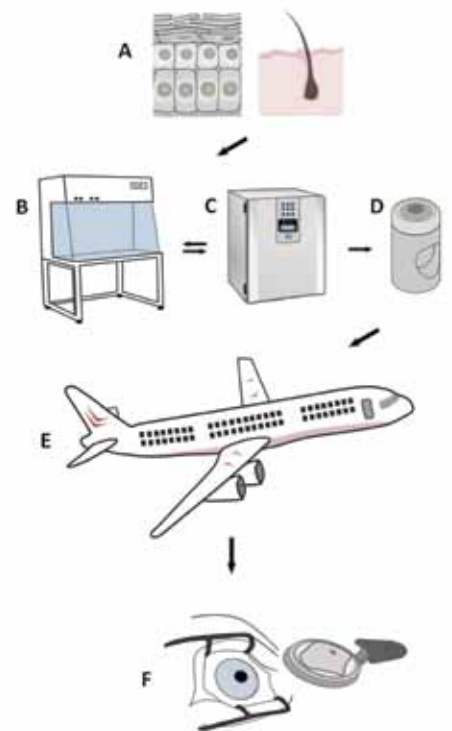
Transplantasjon av hud til øyets overflate har vært en opsjon i øyefaget i 122 år og er nylig blitt aktualisert som en behandlingsmetode for bilateral limbal stamcellesvikt. Dyreforsøk med autologe stamceller fra hud, hårfollikler, tannpulpa, benmarg og allogene fettceller fra orbita har alle vist gode resultater. Blant disse celletypene har hudceller lengst oppfølgingstid (inntil 2,5

år), mens embryonale stamceller og stamceller fra navlestreng har den korteste oppfølgingstiden. Benmargderiverte stamceller er så langt mest studert med åtte studier som inkluderer totalt 63 forsøksdyr. Effekten av stamceller fra hud og hårfollikler er blitt studert i henholdvis 22 og 31 dyr, fordelt på fire studier. Minst dokumentasjon finnes for bruk av stamceller fra navlestreng med bare en studie som inkluderte seks forsøksdyr. Stamceller fra navlestreng

og embryo er allogene, hvilket gjør dem lite aktuelle for fremtidig behandling av limbal stamcellesvikt.

Konklusjon

Stamceller fra hud og hårfollikler representerer den definitivt lettest tilgjengelige kilde til stamceller blant dagens alternativer. Dette kombinert med meget lovende resultater i dyremodeller for limbal stamcellesvikt, autolog kilde og ingen etiske betenkeligheter gjør disse to celletypene til spesielt sterke kandidater for fremtidige kliniske studier (Figur 2).



Figur 2: Mulig fremtidsscenario: (A) Biopsi fra huden som inneholder epitel og/eller hårfollikler. Biopsien klargjøres i sterilbenk (B), hvor dyrkningsmediet skiftes med jevne mellomrom og dyrkes i en inkubator (C) før det overføres til en lagingsbeholder (D), som muliggjør transport (E) av det dyrkede vevet fra sentraliserte dyrkningsenheter til øyeklinikker over hele verden (F). Illustrasjon ved Amer Schic.

Hovedkilde

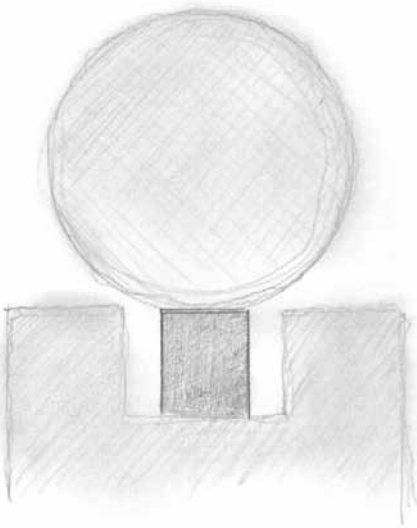
Utheim TP. Limbal epithelial cell therapy: past, present, and future, *Methods in Molecular Biology*;1014: 3-43



Af Jack Bergen

Skytten och Ögat

Jakten kommer allt närmare – och vi är säkert många som mött jägare som önskar bättre resultat i skog och mark och därför frågar oss om råd. Jag skall här försöka kasta lite ljus över ämnet.



Blunda med ett – eller se med båda ögonen ?

Se med båda!

I de allra flesta situationer är två öppna ögon att föredra. Vid rörliga

mål behöver man det större synfältet för att "fånga" och följa målet – och stereooptiken ger även uppfattning om avståndet till målet.

Att knipa ihop ett öga leder ofta till att också andra ögat kniper lite – och en "mekanisk" astigmatism kan bli resultatet och siktet, träffen, försämras.

En mellanting som kan användas vid stillastående mål och skytt är Dioptersiktet. En skiva med ett hål

Siktet är ofta ett problem

Ingen kan se både riktmedlen och målet klart samtidigt! Och det blir allt svårare när presbyopin tillkommer.

Hur sikta ? Regeln är:

Skåran: lätt suddig (utydelig),

Kornet: klart – och målet lätt oklart.

I de unga år kan ackommodationen snabbt växla och ge intryck av att allt är skarpt – men så är det inte.





1,2-1,7 mm i diameter nära skyttens öga används av tävlingsskyttar evt i kombination med någon förtäckningsanordning framför andra ögat. Absolut inget för en jägare.

Kikarsiktet

Att se målet "närmare" – dvs förstorat är en fördel. Riktmedlet, – ofta ett "hårkors" ses i samma plan som målet – dvs inga problem ens för den presbyopa.

Glasögon eller ej? Spelar ingen roll: Okularet ställs in så skarpa uppnås. (Men, glasögon är alltid att föredra då de ger skydd mot olja och damm som kan passera slutstycket (bundstycket) och hamna rakt i skyttens öga.)

Vad betyder siffrorna på kikaren?

T.ex: 4 x 32.

"4" betyder att kikaren förstorar fyra gånger:

Älgen på 100 meters avstånd får en storlek som stod den på 25 meters håll.

"32" är objektivets diameter i millimeter – också kallad "Inträdespupillen". Denna avgör hur mycket ljus som kommer in i kikaren; ljus som samlas av linserna och förtätas innan det lämnar Okularet och när skytten.

Ju större förstoring desto större ljusstäthet – en fördel i svag belysning.

"Ljusstyrkan" – ett begrepp som till viss del talar om kikarens egenskap i svag belysning.

Beräknas:

Ljusstyrkan = Kvadraten på Utträdes-

pupillen (ex 8x8= 64)

Utträdespupillen = $\frac{\text{Objektdiametern}}{\text{Förstoringen}}$
(ex: $\frac{32}{4} = 8$)

Ett bättre begrepp är dock "Skymningsvärdet" – som ger bättre information om kikarens förmåga att samla inkommande ljuset till en ljusstät bild. Om både objektivet och förstoringen är stora fås ett högt skymningsvärde – som är en fördel i svagt ljus.

Beräknas:

Skymningsvärdet = $\sqrt{\text{Objektivdiameter} \times \text{Förstoring}}$

Ex: $\sqrt{(32 \times 4)} = \sqrt{128} = 11,3$

Obs: Ju större förstoring desto mindre synfält – men den olägenheten avhjälpas av två öppna ögon! Linsernas kvalitet spelar stor roll – och där finns ett klart samband med priset.

Rödpointssiktet

En genialisk svensk uppfinning gjord av ingenjören John A.I. Ekstrand, 1974, (Aimpoint). En röd prick (LED) kastas via ett kollimerande system mot ett genomskinligt membran med spegelfunktion där den får sällskap av skyttens syn riktad mot målet. Systemet är nästan parallaxfritt och följer alltid vapnet oberoende av skyttens "insynsvinkel". Riktpricken och målet syns i samma plan, synfältet är stort då ingen förstoring behövs – och båda ögonen ser målet obehindrat.

EOTech – eller Electro-Optics

Det nyaste inom riktmedlen – en holografisk bild av målet inklusiva en minimal men ljusstark rikt-prick projiceras på en liten skärm monterad på vapnet nära skytten. Skytten ser bilden skarpt – med båda ögonen öppna – och kan snabbt avlossa skott.

Systemet är laserbaserat – och sväljer batterier.

I mörker

Kikare, Aimpoint och EOTech kan alla förses med infraröda dioder för jakt i mörker, det ger en svart-vit bild – som självklart kräver både god mörkeradaptation och -syn hos skytten. Problem?

Kanske extra A-vitamin eller pupillvidgande droppar?

Knappast! Rökstopp, fler morötter och tålamod löser nog de flesta av problemen.

OBS: Man skjuter bäst med dominant ögat – ej hand!

Hur ta reda på dominansen? Be din patient se genom ett stenopeiskt hål (eller en papperslapp med ett litet hål) – och han sätter det med automatik framför sitt dominant öga! Då vet ni båda.

.....och nu går jag och sätter mig i skogen.

Bästa hälsningar,
Jack Bergen.



Af Niels Ehlers

Oftalmologi i historisk perspektiv

Oftalmologisk historie er omtalt mange steder i litteraturen. Implicit skelnes ofte mellem historiens oftalmologi, oftalmologiens historie og oftalmologernes historie. I den efterfølgende korte præsentation er vægten lagt på de to første aspekter. En uddybende omtale af oftalmologernes historie findes i de tre citerede nordiske værker. Oftalmologien får en speciel tyngde ved at beskæftige sig med synet, en af de væsentligste sanser, og har derfor talrige referencer til menneskets tænkning, litteratur og samfundsmæssige udvikling.

Øjet ser – hjernen forstår

At se betyder at modtage og opfatte lys, som stammer fra selvlysende eller belyste reflekterende objekter. Dette forekommer idag at være en selvfølge, men det er kun få århundreder siden man troede, at synet benyttede sig af stråler, som udgik fra øjet, et princip vi kender fra radar og ekkolod. Opfattelsen gik tilbage til antikkens Grækenland, hvor den blev fremsat af filosofen Platon. Synsnerven overførte "ånd" (pneuma) til linsen ved hjælp af nethinden. Denne pneuma satte øjets linse i stand til at udsende og modtage stråler. Leonardo da Vinci og René Descartes tilsluttede sig denne opfattelse af synet, som dog blev opgivet, da man begyndte at udføre fysiologisk-optiske eksperimenter.

I begyndelsen af 1600-tallet havde astronomen Johannes Kepler forklaret, hvorledes lysstråler brydes og danner et billede i øjet. Ved at dissekere et dyreøje så bagvæggen blot bestod af den tynde, delvis gennemsigelige nethinde, havde man set at der blev dannet et omvendt

billede på nethinden af det, øjet "så på". Herefter blev det snart alment anerkendt, at synet var baseret på opfattelsen af dette billede på nethinden. Uden øje og nethinde er der intet syn.

Vi siger, at det er øjet der ser, men at det er hjernen, som opfatter det set. Denne erkendelse går tilbage til de ældste førhistoriske tider. Kyklopi er en sjælden medfødt malformation, forbundet med andre misdannelser, som er uforenelige med livets opretholdelse. Der er tale om en sammenvoksning af de to øjenanlæg til et enkelt øje midt i panden. Denne fænotype omtales i det græske heltekvad Odysseén. Her berettes det, hvorledes kyclophen Polyphemos, der kun havde et øje, blev blind, da Odysseus ødelagde hans øje med gløder fra bålet. Det er uvist, hvor meget et "kyklopøje" ser. Men der er ingen tvivl om, at vore forgængere har været bevidste om øjets centrale placering i synsfunktionen og om eksistensen af en række tilstande, hvor synet er nedsat.

Synet af en kyklop er skræmmen-

de og har derfor været et virksomt billede til at beskrive ubehagelige eller overnaturlige væsener. Også den nordiske mytologi beskriver enøjede trolde.

Hvad øjnene ser – hvad man ser i øjnene

Ægypterne anvendte skibe til transport af større godsmængder på Nilen, bl.a. stenblokke til pyramiderne. Hertil har et godt syn været af betydning især ved sejlads om natten. Der fandtes ikke mange fyrårne, som kunne vejlede, men kendt er dog fyrårnet i Alexandria, der opnåede status som et af oldtidens syv vidundere. Måling af visus i forbindelse med udøvelse af erhverv har således været et behov, længe før dette blev et krav indskrevet i det moderne samfunds lovgivning. Fønikerne havde klaret problemet med vurdering af synsstyrken ved, at en skibsfører skulle tælle, hvor mange stjerner han kunne se i et bestemt stjernebillede på Middelhavets sorte nattehimmel. Princippet svarer til vore dages bestemmelse af synsstyr-

ke (synsskarphe, synskärpa), som beror på erkendelse af detaljer i små bogstaver og tal. Jo mindre bogstaver der læses, desto bedre er synstyrken.

Vurdering af synsfunktioner og sygelige øjenforandringer er afgørende sider af den moderne oftalmologi. Øjnene bidrager med langt hovedparten af de indtryk, vi modtager fra omverdenen. Det hænger sammen med, at hvert øje indeholder 100 millioner sanseceller, som sender deres impulser til hjernen gennem synsnervens en million nervetråde. Det anføres, at synsorganet bidrager med mere end 90 % af den information, vi modtager. Men der er ingen tvivl om, at øjnene også bidrager til kommunikationen mellem mennesker ved at afsløre menneskets sjælelige tilstand. Øjet er sjælens spejl. Hermed berører vi de mest forfinede detaljer i vores liv og samliv. Øjnene kan udtrykke empati og opmærksomhed.

Et eller to øjne

En lang række synsfunktioner kan udføres af et øje (synsstyrke, farvesyn), mens nogle forudsætter to øjne, der samarbejder. Et problem ved at have to øjne er naturligvis muligheden for, at øjnene ikke ser det samme, hvorved der kan opleves dobbeltsyn. Et klassisk eksempel på fysiologisk diplopi er beskrevet af den norsk-danske forfatter Carsten Hauch i digtet "De tvende økser", hvor den unge håndværker Conrad oplever fysiologisk dobbeltsyn ved at se ned i dybet fra en bjælke højt oppe i kirketårnet. Mester Winfred var gået ud på bjælken og havde hugget øksen fast, mens han så på øksen. Conrad skulle nu gå ud på bjælken og hente øksen for at bevise, at han var lige så dygtig som Mester Winfred.

Conrad går sikkert ud på bjælken, men da han ser ned i dybet, afbildes øksen på ikke-korresponderende punkter i de to øjne, og han oplever fysiologisk dobbeltsyn og spørger: "siig mester hvilken økse?" Han

oplever "tårnsvimmelhed" og Mester Winfred svarer: "Nu hjælpe Gud din arme Sjæl i Døden".

Det er interessant, at Hauch (1790-1872) var professor ved universitetet i Kiel i samme periode som P.L.Panum (1820-1885). Her skrev Panum sine arbejder om "Hvad man kan see med to øine". Man kan forestille sig, at de to har udvekslet synspunkter.

Binokulært syn leder endvidere naturligt til at studere betydningen af øjenbevægelserne. Igen er der her tale om en betydning for den direkte synsperception og for de signaler, som øjenbevægelserne udsender.

Historiens oftalmologi

Fra gammel tid kendes beskrivelser af øjenbetændelse. Betegnelsen "ægyptisk øjenbetændelse" er gået over i historien. Der hersker ingen tvivl om, at øjenbetændelse var kendt i oldtiden. Således fortælles hvorledes den karthagesiske hærfører Hannibal "siddende på sin sidste levende elefant med sit eneste seende øje, som flød med pus, iagttag den romerske hærs opstilling". Hannibal vandt slaget, som fandt sted ved Trasimener søen i midt-Italien år 218 før vor tidsregning.

Man mener, Hannibals øjensygdom var et eksempel på den "ægyptiske øjensygdom" trachom. Denne infektion med chlamydia trachomatis er stadig udbredt i tørre og varme ørkenområder. Behandlingen af trachom har været udforsket i årtusinder. Der eksisterer fra oldtiden recepter på anvendte øjensalver. Moderne antibiotisk behandling er effektiv, problemet er idag økonomisk/organisatorisk.

Et meget senere eksempel på historiens oftalmologi stammer fra den Fransk-Tyske krig i 1870, hvor man så mange øjenlæsioner med synsnedsættelse på det læderede øje. Den ny observation var, at der efter nogen tid kunne udvikle sig en synstruende betændelse i det modsidige raske øje, betegnet "sympatisk

oftalmi". Navnet hentyder ikke til det positivt ladede ord sympati, men til det forhold at det sidste øje udviklede samme (sym) sygdom (pati), som det første øje. Resultatet kunne blive dobbeltsidig blindhed. I tiden før kendskabet til autoimmune reaktioner, antibiotika og steroider var det et dogme, at et læderet øje, som ikke var i ro, efter otte dage skulle fjernes. Overbevisningen om denne sammenhæng var så fast, at enukleatio bulbi var et øjenindgreb, der måtte udføres på krigslazaretterne i første frontlinie.

Ophthalmologiens historie

Grå stær – katarakt

Det store gennembrud inden for oftalmologien har været udviklingen af operation for grå stær. Sygdommen og dens kirurgiske behandling har været omgærdet af meget mystik helt fra førhistorisk tid. Hammurabis lov fra omkring 2000 år før vor tidsregning omtaler grå stær og behandling med "stærstik". Denne viden, som måske stammer fra endnu ældre indisk erfaring, blev muligvis overført til Europa med den arabiske medicin. I Europa blev behandling af stær foretaget af omkringrejsende "stærstikkere", der udførte deres indgreb på markedspladser. Tekniken bestod i at stikke en nål ind gennem sclera og spidde linsen. Herefter kunne linsen presses nedad-bagud, hvorved pupillen blev fri, og patienten kunne se. Indgrebet kaldes "deklination" eller "reklination". Problemet ved indgrebet var, at linsen i de følgende dage kunne stige op i pupillen, så synet igen forsvandt, eller der opstod en betændelse i øjet. Men på det tidspunkt havde kirurgen oftest forladt byen.

De utilfredsstillende resultater fik franskmænden Daviel til at studere teknikken. Han var læge i den franske middelhavsflåde, hvor han havde adgang til at arbejde med dødes øjne

og derfor kunne afprøve forskellige kirurgiske teknikker.

Ekstraktionsteknikken

Ved smerte i øjet er det naturligt at knibe øjenlågene sammen. Herved udløses en opadretning af øjet (Bells fænomen). Da operationen for grå stær foregik uden bedøvelse, forstår man, at åbningen af øjet naturligt måtte lægges nedad. Den begyndte med en trekantet spids kniv, en såkaldt lanse. Incisionen forlængedes i begge sider med en buttoneret kniv, som ikke fangede iris. Sidste udvidelse af incisionen blev foretaget med en saks. Herefter kunne linsen klemmes ud, og øjet blev forbundet. Suturering var der ikke tale om.

Når den uklare linse var fjernet, kunne der komme lys ind i øjet. Billedet på nethinden var imidlertid ikke skarpt, da linsens brydningskraft manglede, men at dette uskarpe billede alligevel var værdt at stræbe efter, inden brillen blev opfundet.

Daviel forbedrede gradvis sin teknik, og han kunne i 1752 fremlægge sine resultater i Paris.

Han omtalte 206 operationer heraf 182 (88%) med et opnået godt resultat. Daviel havde på det tidspunkt anvendt mere end fem år på at overbevise sig selv og det franske akademi om, at ekstraktionsteknikken var reklinationen overlegen. Hans fremlæggelse af talmæssige resultater viste hans forskel fra tidligere tiders omrejsende "kirurger".

Nordiske bidrag til den internationale oftalmologi

Oftalmologien var et af de specialer, som tidligst blev udskilt fra den generelle medicin. Særlige øjenhospitaler fandtes bl.a. i Wien og London omkring år 1800. De nordiske lande kom med i denne udvikling i løbet af det 19. århundrede.

Schiøtz' tonometer

Banebrydende var nordmanden Hjalmar Schiøtz' udvikling af vægt-tonometeret. Når væsketrykket i øjet øges, kompromitteres blodcirkulationen. Der findes en række sygdomme, hvor trykket er forhøjet. Idag sammenfattes de under betegnelsen "glaukom".

Det afgørende skridt frem var konstruktionen af et instrument til pålidelig kvantitering af trykket.

Gullstrands optik -- styrken af et brilleglas

Brydning i sfæriske glas var kendt siden Keplers arbejder fra 1600-tallet. Styrken af en linse måles ved den reciproke værdi af brændvidden. Ved at opfatte den reciproke værdi af brændvidden som måleenheden, opnåede Gullstrand at forenkle arbejdet med brilleglas.

Den klassiske linseformel skrives:

$$1/a + 1/b = 1/f$$

hvilket i dioptrier skrives:

$$A + B = C$$

Denne begrebsmæssige ændring simplificerer arbejdet med brilleglas. Styrken af et sammensat glas er simpelthen den algebraiske sum af styrken af de enkelte glas.

Svenskeren Allvar Gullstrand var pioner inden for den fysiologiske optik og beskrev bl.a. optiske forhold i det normale humane øje. Hans arbejder resulterede i tildelingen af Nobelprisen i 1913. Når man ser gennem et brilleglas, er den sfæriske refraction kun korrekt ved blik ligefrem. Hvis øjet bevæges bag glasset, opstår der brydningsfejl,

aberrationer. Disse kan korrigeres med hjælp af gennembøjede glas. Grundlaget for denne udvikling blev udarbejdet af bl.a. danskeren Marius Tscherning.

Andre nordiske bidrag

Danskeren Gustav Østerberg fremstillede den velkendte synstavle til børn. Han var samtidig den første, som talte fotoreceptorerne i nethinden og beskrev fordelingen af stave og tappe.

Finnen Ragnar Granit var pioner ved udviklingen af elektroretinografi. Han modtog i 1967 Nobelprisen herfor.

Adskillige nordiske øjenlæger har endvidere bidraget til udforskningen af arvelige øjensygdomme. Medvirkende hertil har utvivlsomt været den stationære befolkningsfordeling med geografisk ophobning af familiære sygdomme.

Det oftalmologiske speciale omfatter, som berørt, et betydeligt antal spændende temaer.

En højere uddannelse medfører oftest en vis vidensmængde, der ikke kan betegnes som absolut nødvendig. Til denne form for viden hører et kendskab til tidligere tiders opfattelse af legemsfunktioner og sygdomme, det vil i den aktuelle sammenhæng sige en forståelse af synet og de dermed forbundne sygdomme. De omtalte eksempler er valgt for at give læseren en "baggrundsviden", som forhåbentlig virker inspirerende og opfordrer til videre læsning.

Litteraturhenvisninger:

www.oftalmolog.com ■

Litteraturhenvisninger

Fredrik Berg: Bidrag till oftalmologiens äldre historia i Sverige. Almqvist & Wiksell, Uppsala 1958.

Otto Johansen: Øyelegekunstens historie i Norge. Universitetsforlaget, Oslo 1978.

Gordon Norrie: Den danske oftalmologis historie indtil aar 1900. Levin & Munksgaard, København 1925.

Roy Porter: Medicinens historie fra oldtid til nutid. Rosinante, København 2000.



Af Kim Frost
frost@frostklinik.dk

I øjenkontakt med fuglene

Første del.

Hvis en kongeørn gik til øjnlæge, ville kollegaen formentlig gnide sine øjne en ekstra gang: Visus 10.0 uden glas! Og ude på jagtmarkerne vil ørnen i 300 meters højde kunne få øje på en hare på fem kilometers afstand. Men ikke blot rovfugle er synsmæssigt mennesket langt overlegne. Synssansen er yderligt raffineret i fuglenes verden, hvor uglerne bogstaveligt talt kan se i totalt mørke, og hvor evnen til at se ultraviolet lys er veludviklet hos både blåmejsen og tårnfalken. Sågar Jordens magnetfelter synes fuglene at kunne "se" og navigere efter på deres træk. I denne artikel fokuserer øjnlægen Kim Frost, der også er ivrig amatørornitolog, på fugleøjet. Læs den og få et nyt og mere nuanceret syn på fuglene.



Kim Frost, der er årgang 1947, har kigget på fugle i mere end halvt århundrede i alle verdensdele.

At "se som en ørn", have "falkeblæk", være "blind som en høne" er alle gamle mundheld, der minder om, at fuglenes syn allerede århundreder tilbage havde en særstatus i folkebevidstheden frem for andre skabningers.

Og synet er da også den sans, vi sætter højest. Den tillader os at sans omverdenen i billeder, og giver frem for andre sanser fuglekiggere som mig mulighed for at opdage og nyde fuglene.

Men hvad med fuglene selv – hvordan ser de os og omverdenen? Ser ørne meget skarpere end os, og er hønen så elendigt seende, som mundheldet antyder?

Synssansen er særligt veludviklet hos fuglene. Og en meget stor del af nervetrådene til og i fuglehjernen tjener synssansen alene.

Vi regner os selv for Skabelsens ypperste. Men af alle hvirveldyr er fuglene klassen med den bedst udviklede synsevne, og hos fuglene betyder synet da også særlig meget for overlevelsen. De bevæger sig hurtigere end andre skabninger. En stor del af fuglene ernærer sig af en eller anden form for levende bytte i

bevægelse; og de, som ikke gør det, må kunne finde lige det lille korn eller netop den blomsternektar, der er hovedføden.

Der stilles således ekstreme krav til ikke blot det skarpeste mulige afstandssyn, men tillige opfattelse og bearbejdelse af den enorme mængde data, udvælgelsen af hurtigt skiftende billeder i nærmeste nærhed, som for eksempel spurvehøgens lynhurtige overrumplingsteknik kræver.

Hvortil kommer et i særklasse farvesyn, der tillader at genkende artsfæller, skelne mellem hun og han samt finde frem til yndlingsvegetationen. Synet hos de fleste fugle omfatter således et bredere farvespektrum end vort strækkende sig fra kortbølget ultraviolet lys til langbølget rødt lys. Fuglenes øjne lader også til at kunne opfatte såvel polariseret lys som jordens magnetfelt!

Og synet må tillige kunne formidle komplekse "fotografiske aftryk" af et landskab til lagring i hukommelsen, så fuglen kan finde tilbage til sit ynglested – som den lille, ringmærkede løvsanger, der seks år i træk blev genfanget ved det samme lille kær nær Århus.



Kampørnen (*Polemaetus bellicosus*) er den afrikanske savannes uovertrufne jæger blandt rovfuglene.

Fra høje træer eller i stor højde skanner den lynhurtigt et flere kvadratkilometer stort område og zoomer meget præcist ind på reptiler og pattedyr som harer og små antiloper, der udses som næste måltid. Eget foto.

Endelig skal fugleøjet ud over disse mangeartede synsmæssige præstationer kunne beskyttes mod kraftige ydre påvirkninger såsom vindpresset under hurtig flugt og i styrtdyk, støv og sand og saltvand samt sikre optisk klarhed under dykning, hvor vi jo må bruge dykkerbriller for at genskabe den normale brydning i øjets forreste medier.

Pingviner har klarsyn, og snepper kan se bagud

Fuglenes lugtesans er generelt elendig; kun nogle gribbearter i USA og Sydamerika og visse såkaldte stormfugle synes at kunne lugte sig til føde. Mens en isbjørn siges at kunne lugte en leverpostejmad på flere kilometers afstand, så finder gribbe i vor del af Verden - modsat hvad man skulle tro, når man betænker hvor rædsomt et kadaver stinker – ikke deres føde på lugten. Det ville også være besværligt i blæsevejr. Her er det igen synet, der leder til festmåltidet.

Synets altdominerende betydning afspejler sig umiddelbart i fugleøjnenes størrelse i forhold til hovedet. Ørne- og gribbeøjne er større end vore for ikke at tale om strudsens enorme øje, der vejer mere end dens hjerne.

Der er dog store forskelle på fugleøjne. Mens vort øje nærmest er kugleformet med en diameter på 24 millimeter, varierer formen af fugleøjne betragteligt, afhængigt af kravet til synsstyrke, akkomodationskrav og aktivitet på døgnet.

Som en påmindelse om fuglenes fortid som krybdyr er fugleøjet sammenvævet med en knoglering, øjenkransen, som ikke ses hos pattedyrøjne.

De fleste dagaktive fugles, for eksempel duers, øjne er næsten runde eller let højdeovale. Ørne og falke har et nærmest rørformet, tubulært, øjeåbne, væsentligt længere end menneskeøjet. Derved får nethinden et større areal med plads til et langt større antal synsceller. Samtidig er

hornhinden hos rovfugle usædvanlig krum, hvilket sikrer et større lysindfald i øjet (billedets lysmængde bliver spredt ud over et større nethindeareal; en øget øjenstørrelse vil nemlig ikke i sig selv give øget nethindebelysning, idet øget pupildiameter og brændvidde udligner hinanden). Det gælder også nataktive fugle, hos hvilke det sparsomme lys skal nå en nethinde med flest muligt lysopfattende celler.

Størstedelen af lysbrydningen sker i grænsefladen mellem luften og hornhinden. Brydningen er anderledes for vand end luft; derfor må vi bære dykkerbriller for at se skarpt under vandet.

Uden dykkerbriller vil vi under vandet have behov for at øge linsebrydningen med ca. +42 sf. for at korrigere for den manglende korreale lysbrydning.

Pingviner, skarver, ænder, isfugle og vandstære, som forfølger byttet under vand, har en særlig flad hornhinde, der indebærer en fladere brydningsvinkel, når lysstrålen passerer grænsefladen mellem vand og hornhinde. Det giver klarere syn og dermed sikrere afstandsbedømmelse, når større bytte som blæksprutter og fisk hastigt skal fanges. Samtidig skal de også kunne se skarpt på små krebsdyr og insekter, der blot er et par centimeter væk! Hertil hjælper dels en blødere lens med en ringformet vulst omkring ækvator, der er fæstnet til corpus ciliaremuskulaturen, som igen er fæstnet til en ringformet brusklade i sclera, hvorved lens kan presses noget fremad og gøres krummere, hvilket giver yderligere et nøk til brydningen. En nærafstand på fem centimeter kan de fleste fugle stille skarpt på – mod vore cirka ti centimeter i ungdommens år. Og dykkende fugle klarer helt ned til et par centimeter, støttet af de ændrede brydningsforhold i vandet, som gør øjet mere nærsynet.

Ydermere er ciliærmuskulaturen tværstribet og ikke som vor og andre pattedyrs glat. Fuglene kan altså

bevidst kortvarigt præstere en både hurtigere og langt større akkomodationsbredde end vi. Det er en klar fordel for fugle i hurtig bevægelse, for eksempel en vadefugl der søger føde i mudderet på vekslende afstande. Modsætningsvis har fuglene jo heller ikke vort behov for en vedligeholdt akkomodation på bestemt afstand, som en glat muskulatur understøtter, men hurtigt vil udtrætte en tværstribet.



Isfugle, her den smukke Smyrnaisfugl (*Halcyon smyrnensis*), dykker efter småfisk og kan både overkomme brydningsfladen mellem luft og vand, når fisken udvælges, lynhurtig akkomodation ned til få centimeter og den dårligere synsskarphe under vandet, hvor fisk tæt på ses lidt forstørrede og virker tættere på, end de er. Eget foto.

Der er også stor forskel på øjnens placering i kraniet, bestemt af levevilkårene. Uglerens øjne er parallelt fremadrettede og sidder så tæt, at de synes skeløjede. Ugler og rovfugle skal kunne spotte og fokusere fjernt bytte, men behøver ikke konstant at bekymre sig om mulige fjender. Og ved et ekstraordinært binokulært syn får de præcis afstandsbedømmelse. Til gengæld overlapper de to øjnes synsfelter så meget, at uglerens binokulære synsfelt begrænses til kun 70 grader mod vort eget på det dobbelte. Hos duer og vadefugle som bekkasiner og skovsneppen, der søger føde på mudderflader og skovbund, sidder øjnene derimod på siden af hovedet. De er konstant efterstræbte og har brug for både at se fremad efter føde og samtidig kunne overskue omgivelserne for farer. Her er øjnene placeret på siden af hovedet og samtidig ret udstående; hos skovsneppen så langt bagtil, at den

nærmest har øjne i nakken. Det giver hvert øje et vældigt synsfelt, cirka 330 grader, i stort set alle retninger på samme tid, og øjnene kan se uafhængigt af hinanden. Til gengæld bliver det binokulære synsfelt her meget snævert, kun cirka 25 grader; og bekkasiner og skovsnepper føler da også mere med deres lange næb efter føden, end de bruger synet. Vi ser tit en solsort lægge hovedet på skrå netop for at få et bedre synsfelt mod en formodet fare; synsindtrykkene fra det andet øje må da samtidigt formodes at blive nedtonede.

Hejrens kranium smalner ind under øjnene. Det giver et større binokulært synsfelt nedad i den retning, hvor føden skal findes, og afstandsbedømmelsen er perfekt. Skal hejren se lige fremad, retter den næbbet opad, som vi kender det, når vi er ved at komme for nær på.



De største øjne hos uglerne finder vi hos den kæmpestore afrikanske Savannehornugle (*Bubo lacteus*), der næsten udelukkende jager i mørke. Øjnene sidder tæt og giver et fremragende binokulært syn til præcis afstandsbedømmelse. Eget foto.

Fugle med dykkerbriller og øjensmøring

Der stilles store krav til at beskytte fugleøjet imod de voldsomme og skiftende påvirkninger i omgivelserne. Under sit styrtdyk med over 300 km/t ville vandrefalkens syn sløres kritisk, hvis ikke særlige mekanismer modstod fartvindens udtørring af øjets hornhinde. Og en sule, der spotter fisken og dykker fra 60 meters højde (!) skal derudover fortsætte med at se skarpt, straks den er under vandet.

Fuglene har ligesom os to øjenlåg,

et øvre og et nedre. Men her holder ligheden også op. Ved blinken er det fuglenes nederste øjenlåg, der bevæges mest, hvor vi jo mest blinker med det øvre. Og mens vore to øjenlåg er tæt besat med talg- og svedkirtler til smøring af øjet, er der ingen kirtler i fuglenes.

Til gengæld har de så imellem hornhinden og de ydre øjenlåg et tredje, helt gennemsigtigt øjenlåg, blinkhinden. Den udgår fra den mediale øjenlågsvinkel og rulles vandret frem og tilbage sideværts. Blinkhinden kan dække øjet helt og på dens bagside sidder en stor tårekirtel, der fugter og smører fugleøjet og således beskytter mod såvel fremmedlegemer som udtørring i flugten.

For en dykkende fugl virker blinkhinden både som beskyttelse mod vandet og som dykkerbriller, så fisken fortsat ses klart under vandet.

Endelig har blinkhindens tåreudskillelse en afkølede funktion. Under fuglenes flugt øges nemlig stofskiftet voldsomt, og det får kropstemperaturen til at stige betydeligt. Specielt fuglehjernen er følsom for temperaturstigning – ligesom vi bliver dødsige under feber.

Fugleøjet ligger tæt på hjernen. Ved konstant at væde hornhinden med tårevæske, afkøler fordampningen blodet, der passerer gennem øjet og videre som en slags intercooling til hjernens kredsløb.



Mens vi ved vore seks forskelligt orienterede ydre øjenmuskler kan bevæge øjet frit i orbita op-ned, fra side til side samt på kryds som stregerne i "Union Jack", sidder fuglenes øjne nærmest fastkilede i en bruskrans i deres øjenhuler. Skal uglen se omkring sig, må den dreje hovedet fra side til side, men det kan den så til gengæld også – cirka 200 grader, og vende halsen (*Jynx torquilla*; en spættefugl) kan vride sit hoved, så næbbet peger nedad ryggen! Blik opad eller nedad ordnes ved at vippe hovedet og/eller kroppen op og ned. Og duen nikker hovedet frem og tilbage for at få et videre binokulært synsfelt.

Fra hurtige impulser til lynhurtige handlinger

Synsprocessen hos både fuglene og os følger groft taget følgende trin: Skarphedsindstilling, billeddannelse på retina, overførelse af det primære billede til første bearbejdning i det primære synscenter og endelig tolkning af det sete i storhjernens synsbark. Hos fuglene er storhjernens synscenter beskedent; størsteparten af synsimpulserne ender i det primære synscenter, *corpus geniculatum laterale* i den mere primitive mellemhjerne, der – ligesom det tætliggende hørecenter – er tæt koblet til refleksbaner i hjernestammen og rygmærven. En pludselig bevægelse kan sende fuglen på vingerne, uden at nærmere tolkning er nødvendig. Til gengæld er der da her næppe heller dybsindige efterlods funderinger over det sete.

Garvede læsere af Anders And vil måske fra år tilbage erindre sig Georg Gearløs' opfindelse af en "tænkehat", hvormed han skulle

Sulen (her den sydafrikanske Kapsule (*Morus capensis*) mestrer fra et dyk fra 60 meters højde med stor præcision at snuppe sig en makrel eller sild på 2-5 meters vanddybde, hvilket indebærer såvel svær belastning for øjet som krav til lynhurtig omstilling til de optiske undervandsforhold. Foto: Patrick Cardwell.

kunne afæske umælende skabningers inderste tanker. Skuffelsen var stor, da den blev sat på en solsort og blot fremkom med: "Måske er jeg sur, måske er jeg glad – måske vil jeg blot sige: "Tak for mad.""

Siden er man mig bekendt ikke kommet videre med tolkningen af fuglenes synsindtryk. Så det vil nok ikke være helt skævt at antage, at kragen i trætoppen over dig, næppe som du nyder alle solnedgangens farver over et skønt landskab og lader associationerne flyde, men i stedet gør sig få vitale overvejelser: "Er der noget, jeg kan æde?", "Er der noget, jeg skal flygte fra/skræmme bort" eller "Er der nogen, jeg kan parre mig med?"

For fugleøjets evne til at danne et billede af omverdenen er tre strukturer i øjet særligt vigtige: Det optiske system, pupillen og retina. Det optiske system omfatter den ydre, klare

hornhinde, linsen og væskerne i øjet (kammervæsken og glaslegemet). Til sammen udgør de en sammensat linse, som bryder og samler lysstrålerne, der passerer ind gennem pupillen. Størstedelen af lysbrydningen sker som nævnt i grænsefladen mellem luften og hornhinden. Brydningen er anderledes for vand end luft; derfor må vi bære dykkerbriller for at se skarpt under vandet.

Linsesystemet i fugleøjet er omtalt ovenfor.

Pupillen regulerer som fotografiapparatets blænde den lysmængde, der kommer ind, ved at ændre diameteren (aperturen), så at mindst muligt lys slipper ind i stærkt dagslys og mest muligt i mørke.

Øges pupildiameteren til det dobbelte, bliver lysmængden gennem pupillen firedoblet og vice versa.

Det betyder dog ikke nødvendigvis, at belysningen på retina øges til-

svarende, idet denne også afhænger af linsesystemets brændvidde.

En lille pupil giver også øget dybdeskarphehed som den mindste blænde i et kamera. Fuglenes pupil kan udvides forholdsvis langt mere end menneskets. Vidden af pupillen reguleres ved sammentrækning af regnbuehindens henholdsvis ringformede og radiært forløbende muskelfibre, der ligesom ciliærmusklen er tværstribe og således aktiveres bevidst, når fuglen ønsker det. En løvhyttefugl på New Guinea benytter dette forhold indledningsvist under parringsspillet ved gentaget ekstrem ændring af pupilstørrelsen, hvilket synes at "hypnotisere" hunnen til at blive og overvære det egentlige skuespil.

Fuglene kan således lynhurtigt få et skarpere billede ved at trække pupillen sammen og gøre den stor eller lille, som lysforholdene måtte kræve det. *Fortsættes i december 2015.* ■



Mogens Holst Nissen
Læge, professor, dr.med.
Institut for Immunologi og Mikrobiologi
Københavns Universitet

Druser og AMD

Immunolog Mogens Holst Nissen har fået et legat af MEDIVIT og fortæller her om baggrunden for sine undersøgelser.



Et forsøg på at forstå sygdomsmekanismen ved Aldersrelateret Makula Degeneration

En række sygdomme ses overvejende hos ældre personer. Dette er atherosclerose, Alzheimer sygdom og AMD. Typisk for alle disse sygdomme er, at der forekommer udfældninger enten i karvæggen, hjernen eller under nethinden i den bagerste del af øjet. For en række af disse sygdomme kan der hos nogle påvises en helt tydelig familiær disposition til sygdommen, men for alle tre sygdomme gælder, at de først optræder sent i livet, så derfor må der være en række forhold, der medvirker til udviklingen af den enkelte sygdom, der er alders- eller miljøbetinget. Dette kan for eksempel være aldringsprocesser i celler og væv, øget oxidativt stress eller kronisk inflammatoriske tilstande i kroppen.

Vi er overbevist om, at det ved AMD skyldes et sammenfald af flere processer og faktorer og ikke kun et enkelt forhold. Derfor vil en endelig forebyggende behandling med sikkerhed være en kombination af flere enkelte elementer.

Udvikling af druser – udfældninger under nethinden – er et helt centralt kendetegn ved AMD. Den sker flere år før udvikling af selve sygdommen AMD. Det er sådan, at man godt kan udvikle druser uden at få AMD, men man kan ikke få AMD uden at have druser. Derfor er det et oplagt angrebepunkt ved forebyggelse af AMD at hindre udviklingen af druser, da druser er en forudsætning for udvikling af AMD.

Det vides, at udvikling af AMD har en tæt relation til stigende alder, samt at en genetisk forskel i et enkelt protein, der indgår som en del af vores biologiske forsvarssystem – immunsystemet – helt afgørende disponerer til sygdommen. Dette protein benævnes komplement faktor H, og udskiftningen af en enkelt aminosyre, bidrager til en seks gange øget risiko for at udvikle sygdommen, hvis man kun udtrykker den dårlige variant. Selvom dette genetiske forhold har været kendt i ti år, har man endnu ikke klarlagt den præcise årsag til, at AMD er forbundet med denne genetiske variant.

Ved aldring sker der forandringer i vores krop og organsystemer. Et

Forskningsprojektet har til formål at klarlægge de immunologiske forhold, der kan være involveret ved udvikling af AMD. En af de helt centrale mekanismer ved udvikling af AMD er dannelse af druser, som er udfældninger under det yderste lag af nethindens celler – det retinale pigment epithel. Dannelsen af druser sker flere år før udviklingen af AMD, og derfor er en forståelse af denne proces af helt central betydning for valg af behandlingsstrategi.

Vores forskning sigter på at identificere de celler og de faktorer, der er af betydning for dannelse af druser med henblik på valg af en målrettet behandlingsstrategi.

af de organsystemer, der undergår de mest betydelige forandringer, er vores immunsystem. Specielt den del af immunsystemet, der rummer hukommelsescellerne, som er den del, der danner antistoffer og dræber celler. Dette bevirker i praksis, at ældre kan have sværere ved at komme sig over infektioner med virus og bakterier sammenlignet med yngre personer. Ved undersøgelse af immuncellerne i blodet ses der således hos mange ældre flere 'gamle' T-celler og meget få 'nye' T-celler. Man kan også påvise, at mængden af immunologiske signalstoffer (IL-6, TNF- α) og inflammatoriske markører (CRP, C3a) er forøget i denne aldersgruppe som tegn på en øget kronisk inflammation.

Vores hypotese er, at de aldersbetingede ændringer i immunsystemet kan bidrage til udviklingen af druser og dermed AMD, ved at der findes et øget niveau af proinflammatoriske cytokiner i blodet, som påvirker cellerne i øjets bagerste segment. Øjet

vil her være tydeligt eksponeret for disse immunologiske signalstoffer.

Øjets årehinde er således det mest velforsynede væv, hvad angår blodforsyning pr. gram væv pr. minut i kroppen svarende til ca. 20 gange dets egen vægt pr. minut. Det overstiger således langt den blodforsyning, der findes i nyrer og hjerne, da synsprocessen er meget energi-krævende. Som følge af dette vil de celler, der indgår i dannelsen af årehinden og ligger tæt på denne, være eksponeret for de komponenter, der er i blodet. Derfor vil selv lave niveauer af immunologiske signalstoffer kunne have en effekt på cellerne i øjets bagerste segment grundet den høje blodgennemstrømning.

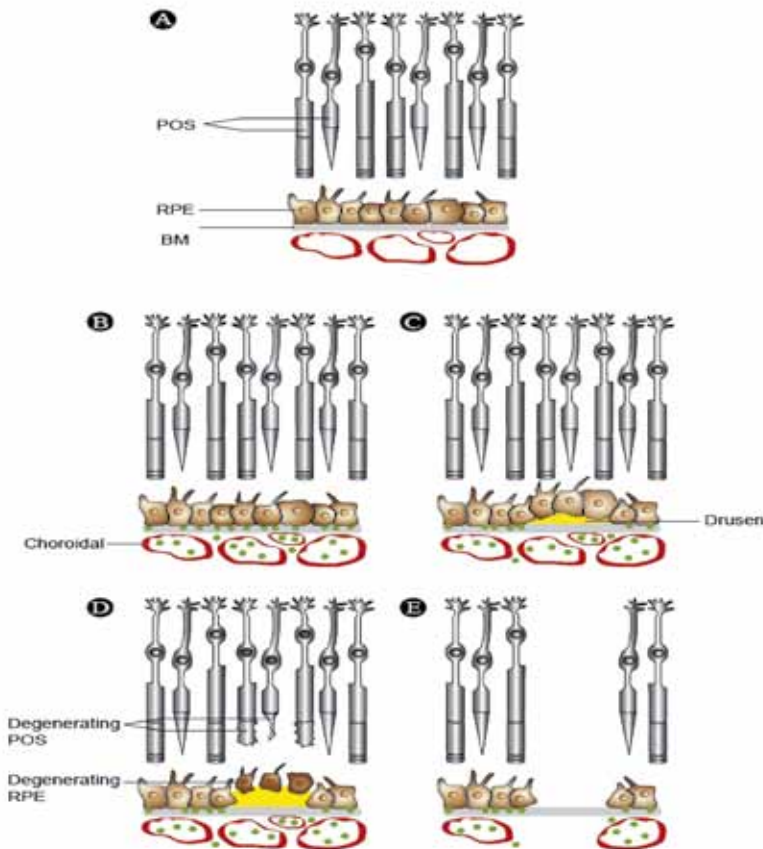
Den retinale pigmentepithel celle

Helt centralt for forståelsen af AMD er den retinale pigmentepithel. Dette er opbygget af celler, der primært har to funktioner, den ene er at fjerne de yderste 'brugte' dele af vores sanseceller, og den anden er at levere

næringsstoffer til opbygning af 'nye' dele af disse sanseceller. Hvis de retinale pigmentceller dør, medfører dette, at vores sanseceller, fotoreceptorerne vil uddø med efterfølgende tab af synsfunktion.

I relation til årehinden ligger det retinale pigmentepithel helt tæt på denne med relation til årehindens kapillærer netværk. Denne del af kapillærene er 'fenestrerede' eller åbne, så at molekyler med en vægt på under 40 kDa kan passere frit igennem. Dette vil tillade immunologiske signalstoffer at passere igennem og nå de retinale pigmentepithel-celler.

Vi har derfor undersøgt, på hvilken måde oxidativt stress og centrale immunologiske signalstoffer som IFN- γ og TNF- α påvirker RPE cellerne til produktion af proteiner, som kan påvises i druser. Disse undersøgelser viser, at de immunologiske signalstoffer specielt kan opregulere generne for en række af de proteiner, der kan påvises i druser.

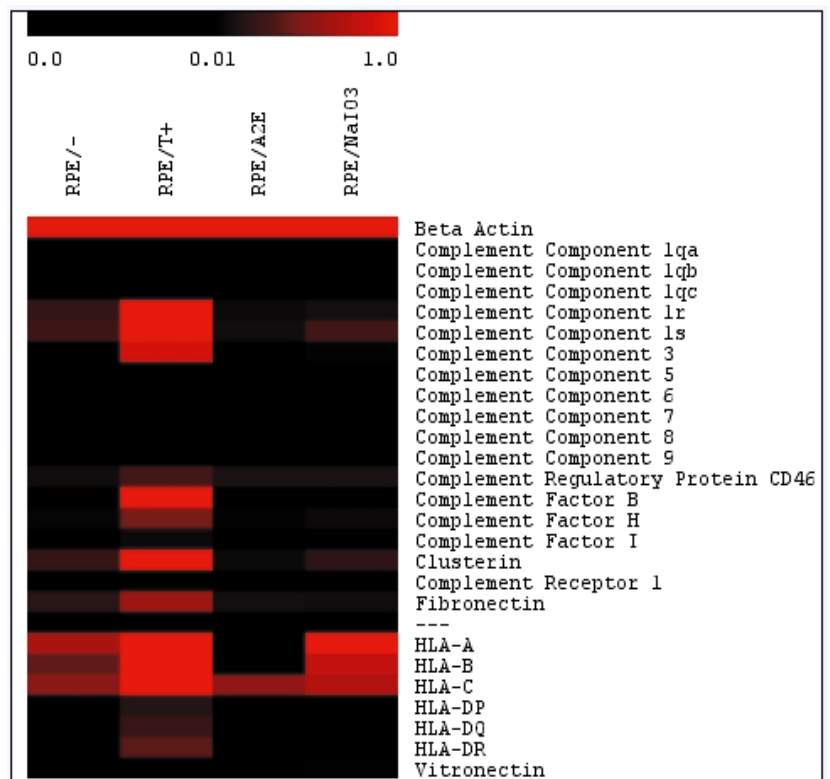


Skematisk fremstilling af hypotesen om, at signalstoffer deltager i processen, der fører til udvikling af druser og dermed AMD. A. En normal tilstand uden immunologiske signalstoffer i blodet. B. Immunologiske signalstoffer angivet som grønne pletter i choriocapillaris, som påvirker det retinale pigmentepitel. C. Udvikling af druser mellem RPE-cellerne og Bruchs membran. D. Kompromitteret nærings- og iltforsyning til RPE-cellerne grundet druser med efterfølgende død af RPE-cellerne. E. Slutstadiet med tab af både RPE-celler og fotoreceptorer.

Dette kunne tyde på, at RPE cellerne er under indflydelse fra signalstoffer i blodet, som stimulerer til dannelse af disse stoffer.

Derfor undersøgte vi, om der hos personer med AMD kunne spores ændringer i sammensætningen af cellerne i den del af immunsystemet, som rummer T- og B-cellerne, der kan bidrage til produktionen af disse cytokiner. Vi kunne her påvise, at hos gruppen af AMD-patienter sammenlignet med en alderssvarende kontrolgruppe uden AMD fandtes en ganske betydelig øget forekomst af 'gamle' T-celler hos AMD-patienterne. I andre undersøgelser har vi endvidere påvist, at der er tegn på øget inflammation hos AMD-patienter, da der kan påvises et øget niveau af en receptor, der er relateret til TNF- α benævnt TNFR1 i blodet hos AMD patienter. Dette tyder på, at der hos ældre med tegn på øget kronisk inflammation er en større risiko for at udvikle AMD uafhængigt af andre faktorer (alder, køn, genetik, vægt, rygning etc).

Tilsvarende undersøgelser er



Induktion af drusen relaterede gener i RPE-celler efter stimulation med supernatant fra aktiverede T-celler, A2E og blåt lys, oxidativt stress med Nalodate. Intensiteten af den røde farve angiver graden af genekspressionen. Sort angiver, at genet ikke er udtrykt. Gener analyseret er angivet til højre. Der ses det kraftigste udtryk af gener svarende til drusen relaterede proteiner ved stimulation med supernatant fra aktiverede T-celler.

udført på choroidale melanocytter, men her har vi ikke kunnet påvise et tydeligt sammenfald mellem genspressionsniveauet og de komponenter, der udgør druser. Men i egne undersøgelser har vi kunnet påvise, at både retinale pigmentepithelceller og choroidale melanocytter udskiller kemokiner, der er signalstoffer, der kan få immunceller til at vandre ind i lokalområdet og her udøve en effekt på både de retinale pigmentepithelceller og de celler, der findes i choroidea og være af betydning for udviklingen af AMD.

Resultaterne indikerer, at de komponenter, der udgør druser, primært kommer fra de retinale pigmentepithelceller og blodet, og at immunologiske signalstoffer enten produceret lokalt eller systemisk tilstede i blodet kan være af betydning for udviklingen af sygdommen. Fremkomsten af druser ses således umiddelbart at være relateret til et lavt niveau af kronisk inflammation, som afspejles

i en ændret cellulær sammensætning af vores immunsystem kombineret med en anden væsentlig faktor, der er tab og død af de retinale pigmentepithelceller grundet oxidativt stress med kompromitteret regenerativ kapacitet.

Kan den viden, som vi har opnået, bruges til at vælge behandlingsstrategi?

Øjet er på mange måder unikt i terapeutisk sammenhæng. Organet er anatomisk og fysisk velafgrænset og let tilgængeligt. Af samme årsag kan man anvende en lang række farmaka lokalt, hvorved der kan opnås en høj terapeutisk koncentration uden systemiske bivirkninger. I den sammenhæng har den intraokulære behandling med anti-VEGF antistoffer af våd AMD til blokering af kar-nydannelsen været et betydeligt fremskridt. Men der mangler stadig

effektive behandlingstilbud til tør AMD.

Da druser ikke altid er stationære, men kan ænders over tid, og hos enkelte kan forsvinde midlertidigt, er det et udtryk for en dynamisk proces, hvor dannelse og fjernelse af drusemateriale udgør en ligevægtssituation, så en behandlingsstrategi kan sigte på enten at stimulere til fjernelse af drusematerialet eller hæmme dannelsen af dette. De foreløbige undersøgelser giver indsigt i nogle af disse processer, hvor potentielle terapeutiske tiltag vil kunne involvere antistoffer rettet mod blokering af immunologiske signalstoffer med effekt på de retinale pigmentepithelceller eller signalstoffer, der leder til migration af immunceller ind i øjet. En eventuel behandling vil givetvis skulle kombineres med andre tiltag mod sygdomsprocessen herunder det øgede oxidative stress, hvor der bruges antioxidanter i form af vitamintilskud. ■