

AKADEMISKE AFHANDLINGER

Torben Møller-Pedersen:

On the structural origin of refractive instability and corneal haze after excimer laser keratectomy for myopia

Doktordisputatsen består af syv publicerede artikler og en sammenfattende oversigt. Artiklerne omhandler hornhindens biologiske respons på en excimer-laser-operation for nærsynethed og er baseret på kliniske og dyre-eksperimentelle studier udført ved Department of Ophthalmology, University of Texas, Southwestern Medical Center, Dallas, USA, og Øjenafdelingen, Aarhus Kommunehospital. Formålet var at identificere de biologiske mekanismer og strukturelle årsager til: 1) det gradvise tab af initial induceret refraktiv effekt (regression) og 2) det delvise tab af hornhindens optiske klarhed (*haze*-udvikling) efter photorefraktiv keratektomi (PRK). Sammenfattende viser disputatsarbejdet, at der er en direkte sammenhæng mellem strukturelle ændringer i hornhindens stroma og ændringer i hornhindens optiske klarhed og refraktive stabilitet efter excimer-laser-behandling.

Den væsentligste årsag til refraktions-ændringer efter PRK er dynamiske ændringer i stromaets tykkelse indenfor det laser behandlede område. Regression mod nærsynethed er relateret til revækst af det behandlede stroma, mens et refraktivt skift mod langsynethed er relateret til en central udtynding. Der er en lineær sammenhæng på 10 til 15 mikrometer central stromal revækst per dioptri regression (ved en 6-mm-behandlingszone). Deponering af ny ekstracellulær matrix i det behandlede stroma er dermed den primære sårhelingsmekanisme, hvormed hornhinden delvist genopretter sin tykkelse og krumning efter PRK. Der fremsættes en ny hypotese om, at hornhindens revækst dels kan foregå ved arvævsdannelse (fibrose) og dels ved accelereret fysiologisk vækst (arvævsfri-heling eller regeneration). Betydningen af behandlings-dybden og vækstfaktoren TGF-beta afdækkes.

Den mest betydningsfulde strukturelle komponent for *haze*-udvikling efter PRK er de stromale bindevævsceller (keratocytter), som optræder i det behandlede område med forøgede cellulære refleksioner fra deres normalt lavreflekterende (usynlige) cytoplasma. Disse celler er i stand til dynamisk at ændre de optiske egenskaber af deres stjerneformede cytoplasmatiske udløbere, relativt til den omgivende ekstracellulære matrix. Hver enkelt af hornhindens ca. 200 lag af keratocytter kan dermed opfattes som et semireflekterende spejl, som kan forøge hornhindens samlede lysrefleksion. Mange faktorer er potentielt associerede med opretholdelse af keratocytternes transparens. Der fremføres en ny hypotese om, at niveauet af opløselige krystallinproteiner i keratocytternes cytoplasma er involveret i regulationen af den cellulære transparens og dermed i *haze*-udvikling.

Forf.s adresse: Nordre Strandvej 62, 8240 Risskov.

E-mail: tmp@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 4. april 2003, kl. 14.00, Auditorium 424, Anatomisk Institut, Aarhus Universitet.

Opponenten: Per Fagerholm, Sverige, Hans Oxlund og Jesper Ø. Hjortdal.

Henrik Kåre Kjærgård:

Patient-derived fibrin sealant: clinical, preclinical, and biophysical aspects

Doktordisputatsen er baseret på ti publicerede arbejder og en sammenfattende oversigtsartikel. Det eksperimentelle arbejde er udført på Panum Institut, Afdelingen for eksperimentel medicin, og i Biomekanisk Laboratorium på Amtssygehuset i Gentofte. Det kliniske arbejde er udført ved de thoraxkirurgiske afdelinger på Rigshospitalet og Amtssygehuset i Gentofte.

Der er i dag stor interesse for kirurgisk vævslim ikke kun til hæmostase, men også til at binde vævet sammen og bedre sårhelingen. Mennesket har imiteret den naturlige hæmostase med udviklingen af fibrinklæber, der er nedbrydelig i organismen. De hidtil kendte kommercielt fremstillede fibrinklæbere er baseret på plasmaprodukter fra donorer og dyr, og dermed er der en lille risiko for smitteoverførsel af både kendte og i øjeblikket ukendte agens, og der kan være en risiko for immunisering af patienten ved brug af biologiske produkter fra dyr.

Formålet med studierne var at medvirke ved udviklingen og testning af vævslim fremstillet af patientens eget blod (autolog fibrinklæber) og at sammenligne den patientderiverede fibrinklæber med konventionel fibrinklæber fremstillet af thrombin og fibrinogenkoncentrat fra poollet donorplasma.

For første gang var det muligt ved en fuldautomatisk, mikroprocessorkontrolleret enzymatisk proces (baseret på enzymet batroxobin) at fremstille en fibrinklæber af patientens blod, som blev anvendt ved operationen: Fra 120 ml af patientens blod kan der fremstilles 4-5 ml fibrinklæber på ca. 30 minutter. Fordelen ved at anvende den patientderiverede fibrinklæber er, at der ikke er risiko for smitteoverførsel eller for allergiske reaktioner, fordi indholdsstofferne i vævslimen er patientens egne, eller risiko for toksiske reaktioner fra indholdsstofferne i syntetiske vævslime.

Der blev udviklet en ny testmetode med anvendelse af vitalt humant væv, som var reproducerbar og kunne karakterisere en fibrinklæbers styrke og elasticitet uden brug af forsøgsdyr. Metoden blev også anvendt til at sammenligne den patientderiverede fibrinklæber med konventionelle fibrinklæbere, og undersøgelserne viste, at den patientderiverede fibrinklæber polymeriserer instantant og derfor adhærer hurtigere til vævet og er mere elastisk end andre typer af fibrinklæber. Men den patientderiverede fibrinklæber indeholder lidt mindre fibrin (ca. 20 mg/ml) og har derfor ikke helt samme styrke som konventionel fibrinklæber fremstillet af fibrinogenkoncentrat fra donorplasma. Den patientderiverede vævslim fungerede både eksperimentelt og ved operationer på mennesker. Der blev ikke påvist nogle bivirkninger hos patienterne, der blev fulgt i op til et år efter operationerne. Den patientderiverede fibrinklæber anses for at have et stort potentiale ved alle typer af operationer.

Forf.s adresse: Langs Hegnet 52 C, 2800 Lyngby.

E-mail: henrik@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 16. april 2003, kl. 13.00, Det Store Auditorium, Amtssygehuset i Gentofte.

Opponenten: Kåre Sander-Jensen og Jørgen Brodersen Gram.