

Transplantationerna blev 1900-talets största kirurgiska bedrift

Sedan urminnes tider har människan fantiserat om att kunna flytta över kroppsdelar från en individ till en annan. På 1900-talet blev detta verklighet, och transplantationskirurgins framsteg förtjänar helt säkert att kallas århundradets kirurgiska bedrift. Kirurgen delar dock äran med immunologin.

Författare

BENGT I LINDSKOG

professor emeritus i medicin-historia, Köpenhamns universitet.

Efter det att anestesin 1846 öppnat dörren för den moderna kirurgin och Lister på 1860-talet kom med antiseptiken, tätt följd av bakteriologins landvinningar (som förklarade bl a sårinfektioner), kunde kirurgerna börja operera det ena inre organet efter det andra. Ja, en kirurgisk tankegång löd: »Av pariga organ tages omedelbart bort det ena, av opariga så mycket som möjligt.»

Detta elaka talesätt blev snart omodernt; 1900-talet visade tidigt upp forskare som tänkte i motsatta banor, nämligen att tillföra organ.

Från idé till verklighet

I januari 1902 under ett möte i Wiens medicinska sällskap rapporterade Emerich Ullman (född 1861) att han gjort en autotransplantation på hund, varvid han flyttat dess ena njure till nacken. Han fortsatte sina experiment, och överförde därefter en njure från get till hund. Han till och med transplanterade en grisknjure till en ung uremisk kvinna. Samtliga försök misslyckades, men de påverkade den vetenskapliga världen starkt. Ullman fick dock inte

stöd för sitt arbete och övergick därför till annan typ av kirurgi.

Det arbete som alltså inledde seklet är nu, vid årtusendets sista dagar, föremål för ett intensivt intresse. Försök pågår att få grisknjurar anpassade för xenotransplantation till människa. Njuren har blivit ett »föregångsorgan» inom transplantationsverksamheten, men många trådar har behövts för att väven skall få det rätta mönstret.

Carrel en föregångsman

Den som anses vara organtransplantationens och kärlsuturs fader är fransmannen Alexis Carrel (1873–1944). Han började arbeta inom anatomi och ville förena celläran med vävnadsläran. Redan 1902 gjorde han sina första trevande kärlsuturer. Därifrån fick han sina idéer till blodtransfusion. Han tänkte sig 1908 en direkt blodöverföring från givarens vener till mottagarens. Direktöverföringen misslyckades, men kärlsuturerna utvecklades till en grundläggande teknik inom kirurgin.

Det var Carrel som utarbetade så gott som samtliga tekniska modeller för de kärlsuturer som fortfarande används

idag. Det rör sig inte enbart om att förena två likadana kärls ändar med varandra utan även att flytta kärl och foga samman dessa med olika lumen, att sy in graft, m m.

Carrel startade sin karriär i Paris. Efter en kort tid i Chicago lockade Rockefeller Institute i New York 1909 med en professur, där han skulle få helt fria händer. År 1909 implanterade Carrel delar av kaninnjure i ett barn med svår njurinsufficiens. Operationen lyckades, men barnet dog efter två veckor. Det uppmuntrande i tragiken var för vetenskapsmännen att njuren faktiskt under en hel timme producerade urin. Man konstaterade att det måste finnas en okänd biokemisk barriär som hindrade njurens överlevnad.

Carrel fick 1912 Nobelpriset för sitt arbete med kärlsuturer och organtransplantation.

Nya forskningsvägar

År 1933 gjordes ett nytt heroiskt försök att transplantera en njure från en människa till en annan. Man hade emellertid inte tagit hänsyn till att givare och mottagare hade olika blodgrupper, och givarnjuren fungerade aldrig. Detta skyldes på tekniska misstag.

En annan linje hade samtidigt kommit fram inom forskningen. Fria hudtransplantat, dvs hud från andra individer (allograft), uppvisade ett annat reaktionsmönster. Här lade man på hudbitarna utan att direkt ansluta blodkärl. Allograften höll tillräckligt länge för att tillåta patientens egen hud att växa fram, men stöttes alltid bort förr eller senare. Hud från nära släktingar låg dock kvar längre.

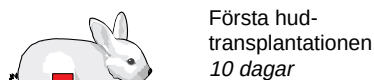
De bestämmande faktorerna hittade man inte, men tanken gav en viss uppmuntran för fortsatt forskning. Ljuset glimtade till extra när man 1937 visade att hud från en äggstvilling inte stöttes bort.

Njuren under armen

När London 1940–1941 av tyskarna utsattes för intensiva bombningar, den s k »blitzen», låg många civila fastklämda i husspillrorna lång tid innan de räddades. De fick »crush syndrome», dvs chock med sönderfall av röda blodkroppar, fritt hemoglobin ut i blodet och njurinsufficiens. Om man kunde hålla dessa patienter vid liv i två till tre veckor började dock njurarna åter att fungera. Detta var en av orsakerna till att njursjukdomarna under 1940-talet kom alltmer i centrum för intresset.

Med denna kunskap i bagaget sökte man 1945 rädda ett enskilt fall. En 29-årig kvinna hade låtit göra en illegal abort med kinin- och vattensköljningar i uterus. Det orsakade akut tubulär ne-

Medawars klassiska experiment
1946 visade att hud och leukocyter har samma transplantationsantigener, vilket påverkar överlevnaden hos transplantatet.



Första hudtransplantationen
10 dagar



Andra hudtransplantationen
5 dagar



När hud från en kanin överfördes till en annan stötte mottagaren bort hudbiten efter tio dagar. Tiden till avstötning halverades när en ny hudbit från samma givare transplanterades



Intradermal
injektion
med leukocyter



Första hudtransplantationen
5 dagar



I nästa försök överfördes först ingen hud utan enbart leukocyter genom intradermal injektion. Senare transplanterades hud, och då stöttet transplantatet bort redan efter fem dagar, dvs leukocyterna påverkade immunsystemet på samma sätt som den första hudöverföringen.

ILLUSTRATION: PIROSKA VON GEGERFELT

kros och svår njurinsufficiens. När patienten var döende med hög hemolys diskuterade man ultimatum refugium (den sista möjligheten). Dialysmaskin hade man läst om, men ingen sådan fanns, så varför inte ge patienten en tilläggsnjure?

Man letade upp de få kirurger som kunde Carrels kärlsuturteknik och beslöt parallellkoppla en just uttagen kadvernjüre till överarmens artär och ven. Operationen utfördes i lokalanestesi utanför operationssalen. Den lyckades fint utan att skada patientens hand eller fingrar. Njuren hölls väl skyddad och värmd utanför kroppen med sin uretär mynnande i ett laboratorieglass. Efter ett stormigt postoperativt förlopp, då den tillförda njuren fungerade dåligt och till sist stöttes bort, kunde patienten slutligen lämna sjukhuset helt frisk. Hon hade fått en tillfällig naturlig dialys.

Tyvärr blev lyckan kortvarig. Några månader senare dog kvinnan av fulminant hepatit som resultat av sjukhusets plasmainfusioner.

Immunologins födelse

Den för transplantationer andra viktiga händelsen var när den engelske forskaren Peter Medawar observerade att upprepade hudtransplantationer ledde till snabbare avstötning. Han kom fram till att det var underliggande medfödda strukturer i proteinet som var orsaken.

Därmed hade grunden lagts till det nya fältet genetisk immunologi.

Nästa stora steg var när han sökte hitta en tidpunkt i en individs liv då immuntoleransen går att påverka. År 1953 upptäckte han att det under den perinatale perioden, alltså alldeles före och efter födelsen, var möjligt att skapa en aktiv immuntolerans.

Behandling mot hypertoni

Fallet med »njuren under armen» var trots allt lärerikt. Tillsammans med den kommande dialysmekniken ledde det vidare framåt. Holländaren Willem Kolff hade 1943 skapat en prototyp för en dialysapparat. Han inbjöds till Boston, och där – samtidigt som Nils Alwall i Lund arbetade med ett motsvarande projekt – utvecklades från 1948 ett fungerande dialysprogram.

Man hade på känn att orsaken till hypertoni fanns i njurarna. Det fick ett drastiskt uttryck i orden: Det bästa sättet att behandla högt blodtryck vore att avlägsna båda njurarna. Man visste ju att de tekniska förutsättningarna för njurtransplantation fanns, men de biokemiska hjälpmedlen saknades.

I denna miljö föddes forskningsprogrammet att som behandling överföra

friska organ. Njuren låg bäst till som pilotprojekt. Det var i längden billigare med transplantation än med dialys.

Försök på boskap

Ledande i världen blev Harvard University i USA. Joseph E Murray, som fick Nobelpriset 1990, berättade i sin Nobelföreläsning att han inspirerats bl a av den store engelske kirurgen John Hunters försök 1779 med »freemartin»-boskap. Detta engelska uttryck innebär att djuren är tvillingar. Den ene är en normalt manlig tjur, den andra är en steril ko. Sådana djur är kända sedan antiken.

Försök med freemartin togs inte upp igen förrän 1917. År 1949 rapporterades att hudöverföring mellan dessa djur gick perfekt.

Invecklade fortsatta försök ledde till att man kunde skapa en viss immunologisk tolerans hos mottagardjur. Samtidigt hade en annan forskare i Edinburgh funnit ett freemartinpar hos människa. Där lyckades hudtransplantation perfekt.

Hur få transplanteratet att överleva?

Carrel hade visat vägen med sina kärlsuturer, men andra problem fanns. Förutom de immunologiska komplikationerna fanns det många obesvarade frågor. Skulle en njure klara sig i en ny kropp utan nervförsörjning och utan lymfavflöde? Och hur skulle det gå med tänkbara endokrina funktioner? Var skulle en ny njure placeras?

De första frågorna hade studerats redan 1916, men de då aktuella njurarna hade överlevt alltför kort tid för att man skulle kunna dra några exakta slutsatser. Nya djurförsök fick göras. Samtidigt fann man att en ny njure låg bäst i nedre delen av buken. Det var tekniskt mycket enklare än att använda njurlongen.

Vändpunkten

Hösten 1954 fick dr Donald Merrill, som var nära medarbetare till Joseph Murray, ett telefonsamtal från en kollega som ville att han skulle transplantera en njure på en patient. Merrill hade just på tungan att tacka nej när kollegan rådde nämna att det fanns en tvillingbror som kunde bli givare. Försättningsvis blev då plötsligt goda. Hos enäggstvillingar fanns ju inte avstötningsproblemet.

Efter många utredningar återstod bara ett problem. Vid slutet av den sista genomgången med alla inblandade frågade givaren huruvida sjukhuset tog något ansvar för honom om han fick bestående men av operationen. Det första svaret blev nekande, men i samma sekund kom det från andra håll en motfrå-

”Den moderna forskningen är inriktad på att bl a söka motverka avstötning och leta efter lämplig metod för xenotransplantat, dvs från djur (t ex gris) till människa. Stor aktivitet pågår här i landet, liksom i världen i övrigt.”

ga: »Tror du att någon här i rummet skulle neka dig hjälp om du behövde det?» Tvillingbrodern-givaren förstod då att läkarna skulle ställa upp, men juridiskt fanns det ingen försäkring. Frågan var väsentlig även ur en annan aspekt.

Hittills hade njurar tagits från döende eller döda människor. Nu förväntades att givaren skulle få leva normalt resten av livet.

Operationen lyckades och fick ett enormt symbolvärde genom att den inför den församlade världspresen visade att transplantation är en framkomlig väg att bota en stor grupp patienter med dödlig njursjukdom. Flera liknande, framgångsrika, operationer gav ökad erfarenhet. Forskningen stimulerades att angripa de immunologiska processerna.

Metoder mot avstötning

I försöken att hindra avstötning använde man sig av olika metoder. Primärt utnyttjade man den nya substansen kortison. Mycket stora doser gav i några fall lyckade resultat, men metoden var inte tillräckligt bra. I ett annat försök att slå ut det immunologiska systemet lät man i djurförsök röntgenbestråla hela givarens kropp. Man testade sig fram till dödlig dos och minskade den sedan marginellt för att djuret skulle överleva. Sedan sprutades – transplanterades – benmärg från givaren till mottagaren. Vid hudtransplantationer gav detta lång överlevnad.

Hos människa fick ett fall av njurtransplantation mellan tvåäggiga tvillingar ett lyckligt slut. Mottagaren levde i 25 år med sin brors njure. Hela tiden sökte man emellertid efter metoder att typbestämma vävnader och blod mer

noggrant, samtidigt som man hoppades på något farmaceutiskt hjälpmedel.

Genombrottet

Nästa immunologiska genombrott, som alla väntat på, kom med en artikel av Robert Schwartz och William Dameshek, publicerad i Nature 1959. De hade funnit att antimetaboliten 6-merkaptopurin hade en specifik och god effekt mot avstötning. Den lämnade övriga delar av immunsystemet intakt, så att infektioner kunde bekämpas på normalt sätt av kroppen.

Efter många övertygande djurförsök gjordes i USA den första njurtransplantation med hjälp av det nya medlet, understött av prednison. Tekniskt lyckades operationen fint. Den nya njuren fungerade bra under en dryg månad, men sedan dog patienten av en toxisk reaktion. Hon hade fått en dos 6-merkaptopurin motsvarande den man givit hundarna, men den var alltför stor för människa.

Samma öde drabbade patient nummer två, trots att dosen nu hade minskats till hälften. De nya njurarna klarade sig dock bra, så man var på rätt spår. Den tredje operationen i april 1962 blev framgångsrik; patienten levde drygt ett år. Fallet betraktas som den första lyckade njuroperationen med ett allgofat.

Nu startades njurtransplantationsprogram över hela världen. S k nekronjuror, dvs från döda kroppar, kunde också användas. Efter ett års allmänt opererande närmade man sig 80 procent lyckade resultat; nekronjuror gav 65 procent.

Nya immunsuppressiva preparat introducerades, t ex antilymfocytserum och globulin. Nya matchningar gjordes med HLA-antigener. Slutresultaten blev allt bättre; inom kort blev njurtransplantation rutin. Nya problem tillstöt dock, bl a sena komplikationer och brist på lämpliga organ.

Utvecklingen i Sverige

Svensk kirurgi har under hela 1900-talet legat långt framme. Från omkring 1950 fick flera unga svenska kirurger möjlighet att tillbringa ett till två år vid något stort kirurgiskt centrum i USA. Den modernaste tekniken och forskningsfynden kunde snabbt appliceras här hemma. Curt Franksson på Serafi-merlasarettet i Stockholm var först på plan med en svensk njurtransplantation den 4 april 1964. Han flyttade senare till Huddinge sjukhus, som nu driver den verksamheten i Sverige tillsammans med Lund-Malmöregionen. Hittills har drygt 7 000 njurtransplantationer utförts.

Pankreastransplantationerna följde 1974; hittills har ca 300 operationer gjorts i Sverige. Transplantation av le-

ver blev möjlig 1984; nu är ca 600 sådana operationer gjorda. Hjärtats tur kom 1988, lungornas 1990. Hittills har ca 300 hjärttransplantationer och 100 lungtransplantationer utförts. Ett trettiotal transplantationer med både hjärta och lungor i ett paket har gjorts.

Överoptimism fick utvecklingen att gå flera steg tillbaka

Tekniken vid hjärttransplantation var väl utarbetad i USA. De största återstående problemen var av etisk natur. Givaren måste vara dödförklarad och mottagaren döende och i livsuppehållande teknisk behandling i direkt anslutning till överflyttandet. Begreppet hjärndöd var ännu inte etablerat. Sydafrikanen Christian Barnard hade varit i USA och noga lärt sig tekniken på Stanford University, där man redan 1964 var klar att transplantera ett hjärta, men man tvekade av flera skäl. Genom tillfälligheter blev Barnard dock den förste som – den 3 december 1967 – gjorde en hjärttransplantation på människa. Patienten, som hette Louis Washkansky, överlevde 18 dagar.

Det var en oerhört stor händelse som intensivt påverkade den medicinska professionen. Många hjärtcentra världen över bestämde sig, trots bristande träning, för att också göra hjärttransplantationer. Tyvärr dog nästan alla dessa patienter inom tre månader på grund av avstöttningsreaktioner.

Detta får betecknas som en mycket svart period i transplantationens historia. Utvecklingen gick flera steg bakåt. Det blev universitetet i Stanford, USA, som lagt grunderna, som fick visa vägen framåt igen under 1970-talet.

Efterspel

Många frågor återstår att lösa, och många nya dyker upp under resans gång. Sverige fick en ny transplantationslag den 1 juli 1996. Den ersatte den tidigare från 1975, då hjärndödsbegreppet infördes. Femårsöverlevnaden ligger idag i de flesta transplantationsserier, oberoende av organ, på drygt 80 procent och uppåt beroende på inklusionskriterierna.

Den moderna forskningen är inriktad på att bli söka motverka avstötning och leta efter lämplig metod för xenotransplantat, dvs från djur (t ex gris) till människa. Stor aktivitet pågår här i landet, liksom i världen i övrigt.

Enligt Socialstyrelsen väntar idag ca 500 patienter på att få en ny njure. Ett fåtal patienter väntar på ny pankreas, ett tjugotal väntar på nytt hjärta, 40 patienter väntar på nya lungor. Behovet av hjärt-/lungtransplantationer i Sverige har beräknats till ca 30 per år. Totalt har ca 100 olika centra världen runt tillsammans utfört omkring 5 600 lungtrans-

plantationer. Behovet av levertransplantationer beräknas vara 120 per år. Den senaste utvecklingen att kunna transplantera endast en del av levern ökar möjligheterna att snart få balans mellan antalet givare och mottagare.

Vad kostar det?

Siffror på mellan 250 000 och 3,5 miljoner kronor har anförts för en hjärttransplantation. För njurtransplantationerna ligger medelkostnaden på 200 000 kronor, en summa som bör jämföras med kostnaden för ständig dialysbehandling: 300 000–400 000 kronor/år. Förutom det faktum att transplantation lönar sig ger den också högre livskvalitet. Kostnaden har hittills inte fått stå hindrande i vägen för utvecklingen.

Det är lätt att konstatera att det nu förflutna seklet har varit utomordentligt intressant. Kommer nästa sekel att kunna bjuda på lika mycket som det vi just nu avslutar? Svaret är troligen: Ännu mera!

Referenser

- Barnard C. One life. Toronto, New York, London: Macmillan, 1970.
Groth CG. Njurtransplantation i Sverige 25 år. Läkartidningen 1989; 85: 4589-91.
Moore FD. A miracle and a privilege. Recounting a half century of surgical advance. New York: Joseph Henry Press, 1995.
Starzl TE. The puzzle people. Memoirs of a transplant surgeon. Pittsburgh, London: University of Pittsburgh Press 1992.
Terasaki PI, ed. History of transplantation: Thirty-five recollections. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1991.

Särtryck

LÄSARTIDNINGEN

Lars Erik Böttiger har under många år intresserat sig för läkare vars litterära insatser gjort dem kända i vida kretsar. Ett resultat av detta är de uppskattade författarporträtt han skrivit i Läkartidningen.

I boken "Litterära läkare" presenteras hans artiklar i samlad form, tillsammans med flera nyinskrivna avsnitt. Sammanlagt porträtteras nitton märkliga personligheter, från François Rabelais och Tobias Smollet till Claes Anderson, Paal-Helge Haugen och Eva Ström.

Litterära läkare omfattar 176 sidor, är rikt illustrerad, inbunden med hårda pärmar.

Priset är 160 kronor.



Litterära läkare

Beställer härmed ex av boken

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till LÄKARTIDNINGEN
Box 5603,
114 86 Stockholm

Eller faxa på faxnummer:
08-20 74 35