Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 26 (1970)

Artikel: Heutiger Stand der Pankreastransplantation

Autor: Largiadèr, F.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307831

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 01.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik A (Prof. Å. Senning), Kantonsspital Zürich

Heutiger Stand der Pankreastransplantation

F. Largiadèr

Wir haben uns seit 1965 experimentell mit den Problemen der Pankreastransplantation beschäftigt, und zwar vor allem mit der orthotopen Verpflanzung (Tab. 1). Verschiedene Begleitaspekte wurden auch mit anderen Versuchsanordnungen oder mit heterotoper Transplantation bearbeitet (Tab. 1 und 2). Im folgenden sollen die Probleme, auf die wir gestossen sind, und die für diese Probleme erarbeiteten Lösungen in thematischer Gliederung geschildert werden. Für eine Literaturübersicht sei auf eine neuere zusammenfassende Darstellung verwiesen [9].

1. Ischämietoleranz des Pankreas

Früher herrschte allgemein die Meinung vor, dass das Pankreas ein besonders ischämieempfindliches Organ sei und dass eine auch nur kurzdauernde Ischämie unweigerlich zur akuten Pankreatitis führe. Es war dies mit einer der Gründe, warum die experimentelle Transplantation dieses Organs so lange nicht ernsthaft bearbeitet wurde. Die ersten Transplantationsversuche haben dann aber gezeigt, dass die Toleranz gegen Ischämie zumindest im hypothermen Zustand nicht so klein sein kann, und wir haben das Problem deshalb gezielt untersucht.

Bei 28 Hunden wurden alle zum Pankreas führenden arteriellen Gefässe in situ präpariert und abgeklemmt und die Vollständigkeit der dadurch erzielten Ischämie mittels Vitalfärbung überprüft [16]. Nach einer normothermen In-situ-Ischämie von 1–5 Stunden Dauer wurde die Zirkulation wieder freigegeben. Ausser intra- und postoperativen Infusionen wurden keine spezielle Therapie und insbesondere keine Medikamente verabreicht. Zur Erfolgsbeurteilung wurden die überlebenden Tiere nach frühestens 2 Monaten getötet.

Alle 8 Tiere mit einer 3- oder 4stündigen normothermen Ischämie überlebten. Nur 5 zeigten postoperativ einen vorübergehenden Serumamylaseanstieg [14, 16]. Bei der späteren Untersuchung war das Pankreas in allen diesen Fällen histologisch unauffällig. Von 10 Tieren mit 5stündiger normothermer Ischämie überlebte hingegen nur eines. Alle anderen starben innerhalb von 13 Tagen; hier ergab die Autopsie schwer veränderte Bauchspeicheldrüsen mit interstitiellem Ödem, Blutungen, Entzündungen und Fett-

Tabelle 1

Experimentelle Pankreastransplantation mit Immunosuppression (82 Fälle)

	Anzahl	Jahr	Publikationen
Orthotop, Initialserie	25	1965	LARGIADÈR u. Mitarb. [12]
Orthotop, ursprüngl. Technik	10	1965/66	LARGIADÈR u. Mitarb. [13]
Orthotop, techn. modifiziert .	16	1966	LARGIADÈR [5, 6]
Orthotop, junge Tiere	9	1967	LARGIADÈR [7]
Heterotop (iliakal)	9	1967	LARGIADÈR [7]
Verschiedenes	3	1967/69	–
Orthotop, neue Technik	10	1968/69	–

Tabelle 2

Ergänzende Experimente zur Pankreastransplantation

	Anzahl	Datum	Publikationen
Duodenopankreatektomie ...	10	1965/66	LARGIADÈR u. Mitarb. [14]
Immunosuppression, zum Teil mit Laparotomie	4	1966/67	JAKOB u. Mitarb. [4]
Pankreasischämie:			
normotherm	28	1966	MOSER u. Mitarb. [16]
mit Duktusligatur	5	1967	LARGIADÈR u. Mitarb. [11]
Pankreasischämie, hypotherm	(bisher 15)	1969/70	BAUMGARTNER (in Vorbereitung)
Heterotope Transplantation ohne Immunosuppression .	(bisher 20)	1969/70	DERRA (in Vorbereitung)

gewebsnekrosen. In weiteren Versuchen konnte nachgewiesen werden, dass das abgekühlte Pankreas auch eine 6stündige Ischämie überlebt. Inzwischen hat IDEZUKI [3] mit Hypothermie und Sauerstoffüberdruck Pankreastransplantate in einzelnen Fällen sogar 24 Stunden erfolgreich aufbewahrt.

Auf Grund dieser Resultate kommt man also zum Schluss, dass *das Hundepankreas eine 4stündige normotherme In-situ-Ischämie überlebt und dass Pankreastransplantate in hypothermem Zustand mindestens 6 Stunden aufbewahrt werden können.*

2. Erhaltung der exokrinen Funktion

Es stellte sich von Anfang die Frage, ob das Pankreas allein, also mit ligierten Ausführungsgängen, oder zusammen mit einem Duodenalsegment und dementsprechend erhaltener exokriner Funktion transplantiert werden solle. Die Operation ist technisch viel einfacher, wenn das Duodenum nicht miteinbezogen wird. Schon auf Grund der ersten Arbeiten über Pankreas-

transplantation war aber zu vermuten, dass die Ligatur der Ausführungsgänge schlecht ertragen werde, und wir haben deshalb immer die pankreatoduodenale Transplantation vorgenommen.

Gegen diese Auffassung wurde gelegentlich der Einwand erhoben, man wisse, dass die Ligatur der Ausführungsgänge nicht zur Zerstörung der ganzen Drüse, sondern nur zur langsamen Atrophie des exokrinen Parenchyms führe, und bei der Transplantation werde ja vor allem eine Erhaltung der endokrinen Funktion angestrebt. Demgegenüber ist einzuwenden, dass einerseits die Transplantation immer weitere Schädigungen mit sich zieht (mechanische Traumatisierung, Ischämie, später Immunreaktion), die den Effekt der Duktusligatur potenzieren, und dass anderseits auch die chronische exokrine Atrophie schliesslich den Inseluntergang bewirkt. Die Erfahrung mit der Transplantation hat nun gezeigt, dass die Transplantation eines isolierten Pankreas mit ligierten Ausführungsgängen in einem hohen Prozentsatz der Fälle zur akuten nekrotisierenden Pankreatitis [18] oder raschen Pankreasfibrose [2] führt. Wir konnten diesen Zusammenhang nachweisen, indem wir im Experiment die Ischämie mit der Ligatur kombinierten [11].

Bei 10 Hunden wurde nach der schon erwähnten Technik eine vollständige In-situ-Ischämie des Pankreas durch Abklemmen aller zuführenden Gefässe erzeugt und während 4 Stunden belassen. Bei der Hälfte dieser Tiere wurden zusätzlich die Ausführungsgänge des Pankreas definitiv ligiert.

Alle der normothermen Ischämie ohne Ligatur der Ausführungsgänge unterworfenen Hunde überlebten; ihr Blutzucker war nie erhöht, 2 zeigten einen einmaligen Anstieg der Serumamylase und nur 1 einen mehrtägigen. Nach 2–5 Monaten ergab die Autopsie ein unauffälliges Pankreas. Von den 5 Hunden mit ligierten Ausführungsgängen starben hingegen 4 innerhalb von 2 Tagen. Beim 5. Tier kam es postoperativ zu einem Serumamylaseanstieg auf 29 700 SE. Das Tier wurde am 13. Tag getötet; dabei zeigte es sich, dass ein aberrierender Ductus Wirsungi nicht ligiert worden war.

Anderseits haben wir bei 82 pankreatoduodenalen Transplantationen (Tab. 1) mit erhaltener exokriner Funktion (von denen die ersten 13 in dieser Hinsicht allerdings nicht verwertet werden können) nur 2 letal verlaufende akute Pankreatitiden mit Exitus am 5. Tag beobachtet. Zusätzlich wurde zweimal bei Tod aus anderer Ursache als Nebenbefund eine Pankreatitis gefunden: 2 Hunde, die am 14. bzw. 13. Tag an ulzeröser Duodenitis mit Duodenalperforation bzw. sekundärer Nahtinsuffizienz gestorben waren, zeigten eine interstitielle, diffuse Pankreatitis, einmal kombiniert mit Nekrosefeldern und einmal mit lymphoplasmazellulärer Infiltration des Transplantats [11]. Dass im Gefolge von anderen Komplikationen, insbesondere vaskulärer Thrombose oder Peritonitis, Amylaseanstiege beobachtet werden können, die nachweisbar nicht auf einer Pankreatitis beruhen, versteht sich von selbst. Schliesslich wäre noch beizufügen, dass die Versuche anderer Autoren, das exokrine Parenchym vor der Transplantation durch vorherige Ligatur oder Röntgenbestrahlung zu zerstören, um so die erwähnte Komplikation zu vermeiden, nie zu Dauererfolgen geführt haben [1, 15, 17].

Man kann aus allen diesen Resultaten deshalb wohl mit Berechtigung den Schluss ziehen, dass *die Erhaltung der exokrinen Funktion und damit also der Miteinbezug eines Duodenalsegments in das Transplantat eine Vorbedingung für die erfolgreiche Pankreastransplantation ist.*

3. Rekonstruktion der Gallenwege

Das erste Problem, das in Zusammenhang mit der Gallenwegrekonstruktion erwähnt werden soll, ist die *aszendierende eitrige Cholangitis.* Mit der ursprünglichen Technik wurde nach Seit-zu-End-Cholezystoduodenostomie das distale Duodenum des Transplantats in das distale Duodenum oder proximale Jejunum des Empfängers eingepflanzt [12, 13]. Bei 3 von 9 Experimenten trat hierauf eine eitrige Cholangitis bei zum Teil nachgewiesener Regurgitation von Darminhalt bis in die Gallenblase auf, mit letalem Ausgang zwischen dem 15. und 27. Tag [5]. Deshalb wurde in der Folge das Transplantat grundsätzlich in die zweite Jejunumschlinge eingepflanzt [5]. Mit dieser Methode wurden bei 29 Transplantationen nur noch 3 eitrige Cholangitiden mit Exitus zwischen dem 6. und 21. Tag beobachtet. 19mal wurde mit einer technischen Variante bei orthotoper und heterotoper Transplantation die Papilla Vateri geschont und auf eine Cholezystoduodenostomie verzichtet [7]; in diesen Experimenten trat nur eine einzige Cholangitis auf. Die Länge der ausgeschalteten Schlinge zwischen Gallenblase und Nahrungsstrom spielt also eine wesentliche Rolle; eine lokale und allgemeine Antibiotikaprophylaxe scheint von Nutzen zu sein. Cholangitiden können aber nur vermieden werden, wenn auf die Cholezystoduodenostomie verzichtet und der Gallenabfluss über Choledochus und Papilla Vateri geleitet wird, was beim Menschen durch Reanastomosierung des Ductus choledochus und beim Versuchstier durch Erhaltung des proximalen Duodenums mitsamt der Papilla Vateri möglich ist [8].

Das zweite Gallenwegproblem betrifft die *Insuffizienz eines eventuell ligierten Choledochusstumpfs.* Ursprünglich wurde der Choledochusstumpf des Empfängers nur ligiert; später wurde er zum Teil noch umstochen und übernäht. Bei 19 Transplantationen und 4 Duodenopankreatektomien wurde aber 6mal eine 1–2 Wochen nach der Operation manifest werdende Insuffizienz des Choledochusstumpfs mit letal verlaufender Peritonitis beobachtet [5, 14]. Deshalb wurde der Choledochusstumpf in der Folge grundsätzlich frisch eingepflanzt, und zwar vorerst in das Duodenum [5]. Später erwies sich der Einbezug in die Cholezystoduodenostomie als einfacher und vorteilhaft. Mit diesen Techniken wurden nie mehr Stumpfinsuffizienzen gesehen. Es ist dies übrigens eine Komplikation, die auch nach experimenteller und klinischer Lebertransplantation beschrieben worden ist. Die Ursache für dieses relativ häufige, aber nicht gesetzmässige Auftreten einer Nekrose des ligierten Stumpfs liegt in den Besonderheiten der Choledochusvaskularisation [8]. Wenn bei einer der vielen Varianten die Choledochusligatur in einem Bereich gesetzt wird, der seine Vaskularisation ausschliesslich von der

Seite des Pankreas her erhält, so entfällt nach Durchtrennung des Choledochus und Duodenopankreatektomie die Vaskularisierung dieses Stücks völlig.

Aus diesen Resultaten kann also die Schlussfolgerung gezogen werden, dass bei der Rekonstruktion der Gallenwege *eine Wiederherstellung des physiologischen Gallenabflusses im Interesse der Vermeidung von aszendierenden Cholangitiden und Stumpfinsuffizienzen wünschenswert ist.*

4. Venöse Drainage

Mit der ursprünglichen Technik wurde das venöse Pankreasblut direkt in die V. cava geleitet, da so eine sehr gut liegende Anastomose erreicht werden kann, welche kaum je zu Komplikationen Anlass gibt. Die Einpflanzung in die V. portae hingegen ist technisch schwieriger; das Gefäss wird gelegentlich etwas geknickt, und Thrombosen der Anastomose sind daher nicht selten [5]. Es stellt sich nun aber die Frage, ob dieser venöse Abfluss in die V. cava Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels verursache. In unseren ersten Versuchen beobachteten wir gelegentlich unerklärt tiefe Blutzuckerwerte [12]. Auch andere Autoren waren der Meinung, dass die direkte Ableitung des Pankreasbluts in die V. cava zu einer Erhöhung des Insulinspiegels und damit zu einer Hypoglykämie führen könne [19]. Das Verhalten des Kohlenhydratstoffwechsels wurde deshalb in einer Serie mit teils kavaler, teils portaler Ableitung des Pankreasbluts und Untersuchung während der zweiten postoperativen Woche nachgeprüft. Wir konnten dabei aber weder in bezug auf Blutzuckerspiegel und Glukoseassimilation noch anhand des Seruminsulinspiegels einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Methoden feststellen [4, 6]. Dementsprechend haben wir bei unkompliziert verlaufenden Fällen nie mehr ungeklärte Hypoglykämien beobachtet. Andere Arbeiten haben inzwischen zum gleichen Ergebnis geführt [2].

Die technisch einfache und nie zu Komplikationen Anlass gebende *venöse Anastomose mit der V. cava gehört deshalb weiterhin zu unserer Standardtechnik.*

5. Erfassung der Abstossung

Es hat sich gezeigt, dass beim Pankreas die Erfassung von Abstossungskrisen schwieriger ist als bei anderen Organen. Dies betrifft vor allem die ersten postoperativen Wochen. In unserem Material starben 4 der innerhalb von 30 Tagen gestorbenen 82 Tiere an direkten Folgen der Abstossung, nämlich 3 an einer Abstossung des Duodenums mit ulzeröser Duodenitis und aufgepfropfter peptischer Ulzeration und Perforation, und 1 am 25. Tag an Abstossung und Pneumonie. Serumamylaseerhöhungen während dieser Phase haben verschiedene Bedeutung und können zur Erfassung einer Abstossung nicht oder nur sehr bedingt verwertet werden [14].

Zur weiteren Analyse des Problems können 8 Tiere herangezogen werden, die länger als 30 Tage lebten, also mit Sicherheit nicht mehr in den Bereich

der postoperativen Komplikationen fallen. Ein Tier, das zwischen dem 12. und 22. Tag einen vorübergehenden Serumamylaseanstieg aufgewiesen hatte, starb am 32. Tag an Dünndarminvagination bei normalem Blutzucker und normaler Serumamylase. Ein anderes, das nach 57 Tagen an einer medikamentbedingten Leberdystrophie bei völlig normalem Pankreas starb, hatte während des ganzen Überlebens nie einen erhöhten Amylasewert aufgewiesen. Zwei mit der ursprünglichen Technik operierte Tiere starben am 43. bzw. 49. Tag an Duodenalabstossung mit Perforation, mit bis zuletzt normalem Blutzucker in beiden Fällen und präterminalem Anstieg der Serumamylase [13, 14]. Ein Hund mit vorübergehendem Amylaseanstieg zwischen dem 11. und 16. Tag (bis 6960 SE) starb am 39. Tag an Agranulozytose und Sepsis mit normalen Werten von Blutzucker und Serumamylase, wobei das Transplantat eine chronische Abstossung aufwies. Zwei Tiere starben am 32. und 46. Tag nach einer 11 bzw. 9 Tage bestehenden Hyperglykämie bis 500 mg%; das erste machte zwischen dem 4. und 24., das andere vom 10. bis 15. und 27. bis 30. Tag je einen Schub von bis 9100 SE erhöhten Amylasewerten durch. Ein 8 Monate überlebendes Tier schliesslich zeigte Schübe während der 7./8. Woche, der 14./15. und der 21./22. Woche, mit Spitzen zwischen 4810 und 6880 SE.

Damit kann der vorläufige Schluss gezogen werden, dass nach orthotoper Pankreastransplantation *Abstossungen in der ersten postoperativen Phase noch nicht mit Sicherheit erfasst werden können. Nach Abklingen aller operationsbedingten Störungen hingegen scheint die Abstossung mit Amylaseerhöhungen einherzugehen.* Blutzuckeranstiege hingegen sind das terminale Zeichen einer fast vollständigen Parenchymzerstörung.

6. Endokrine Transplantatfunktion

Nach total 82 pankreatoduodenalen Transplantationen mit Immunosuppression (Tab. 1) wurden bei Tieren, die innerhalb von 30 Tagen starben, Hyperglykämien nur im Zusammenhang mit Peritonitis (1 Fall) oder Transplantatzerstörung durch Anastomosenthrombosen (2 Fälle) beobachtet. Bei allen anderen Tieren wurden nie Blutzuckerwerte über 125 mg% gefunden, und mit zwei Ausnahmen gilt dies auch für die länger als 30 Tage überlebenden Hunde. Bei den beiden Ausnahmen handelt es sich um die erwähnten, am 32. bzw. 46. Tag an chronischer Transplantatabstossung gestorbenen Tiere, bei denen eine Hyperglykämie erstmals 11 bzw. 9 Tage vor dem Exitus aufgetreten war und die bis zum Tod einen schweren Diabetes entwickelt hatten.

Zur weiteren Abklärung wurde bei einer Serie von Hunden in der zweiten postoperativen Woche eine intravenöse Glukosebelastung durchgeführt [4, 6]. Dabei ergab sich für alle Tiere eine Glukoseassimilation, die von Kontrolltieren mit Laparotomie und immunosuppressiver Therapie nicht abwich. Der Serumspiegel von immunosuppresiblem Insulin lag ebenfalls im Bereich der Norm.

Die Resultate zeigen also, dass *Pankreastransplantate einen normalen Kohlenhydratstoffwechsel unterhalten und dass ein Diabetes erst im terminalen Stadium der Transplantatabstossung auftritt.*

7. Vergleichbarkeit mit heterotopen Verfahren

Da bei den bisher sich bietenden Indikationen zur klinischen Pankreastransplantation eine Duodenopankreatektomie beim Empfänger nicht nötig ist, werden klinische Transplantationen mit Vorteil heterotop, nämlich iliakal-extraperitonäal vorgenommen. Es stellte sich deshalb die Frage, inwieweit sich die Erfahrung der orthotopen Transplantation auf die heterotope übertragen lasse. In einer entsprechenden Serie heterotoper Transplantationen [7] wurde festgestellt, dass die technischen Probleme bedeutend einfacher und die physiologischen Verhältnisse vergleichbar sind (venöse Drainage in das Kavasystem, Einpflanzung des Duodenalsegments in eine Jejunumschlinge ohne weiteres möglich). Die Frequenz venöser Thrombosen ist etwas höher als bei der orthotopen Technik. Bei heterotoper Transplantation kann ein Duodenalschenkel in die Haut eingepflanzt werden, was eine dauernde Beobachtung der verpflanzten Duodenalschleimhaut und damit eine frühzeitige Erfassung einer Abstossungskrise erlaubt.

Es kann deshalb wohl gesagt werden, dass sich *die Resultate der orthotopen Transplantation ohne weiteres auf die heterotope übertragen lassen*, da die letztere im wesentlichen nur Erleichterungen mit sich bringt.

8. Langzeitüberleben

Eine Transplantation ist nur sinnvoll, wenn damit schliesslich erreicht werden kann, dass die Transplantate in ihrem neuen Träger längere Zeit überleben und auch auf längere Sicht hin funktionieren. Als Beispiel dafür, dass dies mit der Pankreastransplantation heute erreicht werden kann, sollen die Resultate der letzten Serie von 10 konsekutiven orthotopen Transplantationen dienen (Tab. 3). Diese 10 Tiere wurden einheitlich nach der gleichen Technik operiert. Es ist zu beachten, dass keine gezielte Auswahl mittels Histokompatibilitätstestung durchgeführt wurde und dass die immunosuppressive Therapie nur Azathioprin und Prednison, nicht hingegen Antilymphozytenglobulin umfasste. Die Hälfte dieser 10 Tiere starb innerhalb von 32 Tagen an unspezifischen Komplikationen. 4 weitere starben nach 25–57 Tagen an Abstossung oder an Folgen der immunosuppressiven Therapie wie Agranulozytose oder Leberdystrophie. 1 Tier lebte mit guter Transplantatfunktion und stabilem Allgemeinzustand 8 Monate lang (Tab. 4). Es machte, wie bereits früher erwähnt, im postoperativen Verlauf drei Schübe von Amylaseerhöhungen durch, die wahrscheinlich als Abstossungskrisen aufzufassen sind. Es wurde nach 8 Monaten getötet, wobei Pankreas und Duodenum makroskopisch intakt und unauffällig befunden wurden.

Diese Resultate entsprechen also sowohl in bezug auf Überlebensdauer als auf

Tabelle 3

Resultate der Pankreastransplantation (letzte Serie; orthotop, neue Technik; ohne Histokompatibilitätstestung; Azathioprin, Prednison)

Hund Nr.	Überleben	Höchster Blutzucker	Todesursache
355/68	5 Tage	90 mg%	arterielle Thrombose
183/68	6 Tage	94 mg%	duodenale Nahtinsuffizienz
172/69	9 Tage	118 mg%	Peritonitis
77/68	18 Tage	102 mg%	eitrige Cholangitis
330/68	25 Tage	92 mg%	Abstossung
330/67	32 Tage	91 mg%	Invagination
156/68	39 Tage	90 mg%	Agranulozytose
86/68	46 Tage	354–332 mg% (ab 37. Tag)	Abstossung
87/69	57 Tage	112 mg%	Leberdystrophie
78/69	nach 8 Monaten getötet (s. Tab. 4)		

Tabelle 4

Langzeitüberleben nach orthotoper Pankreastransplantation (Hund 78/69)

Blutzucker:	nüchtern unter 100 mg%, nach Fütterung maximal 116 mg%
Glukosebelastung:	nach 4½ Monaten normale Glukoseassimilation (T½ 19,0 min)
Magendarmpassage:	nach 4 Monaten gute Duodenalmotilität
Gewicht:	seit der Operation konstant (präop. 18 kg, nach 8 Mt. 19 kg)
Autopsie:	nach 8 Monaten unauffälliger makroskopischer Befund

Transplantatfunktion durchaus denjenigen, die im Experiment mit anderen Organen, wie Niere, Herz oder Leber erzielt werden. Die Pankreastransplantation ist deshalb von diesem Standpunkt aus ebenso reif für die klinische Anwendung wie diejenige der anderen erwähnten Organe.

Schlussfolgerungen für die Klinik

Wenn ich gesagt habe, dass die Pankreastransplantation ebenso reif sei für die klinische Anwendung wie diejenige von Herz oder Leber, so gilt dies wie betont nur für die technischen und immunologischen Aspekte. Die Indikation hingegen wird heute erst in Ausnahmefällen gestellt werden können, da eine isolierte Pankreasinsuffizienz, z. B. ein schwerer Diabetes, ja keine Indikation zur Transplantation sein kann, solang die Gefahren der immunosuppressiven Therapie grösser sind als diejenigen der Insulinbehandlung. Wenn aber ein schwerer juveniler Diabetes mit einer anderen Organinsuffizienz vergesellschaftet ist, die eigentlich einer Transplantation bedarf, wie z. B. einer Niereninsuffizienz, so kann sich hieraus die Indikation zur gleichzeitigen Transplantation von Niere und Pankreas ergeben. Die immuno-

suppressive Therapie bleibt in diesem Fall ja ohnehin nötig, und eine Nierentransplantation bei fortbestehendem schwerem Diabetes hingegen wäre mit einem zu grossen Risiko verbunden. Alle bisherigen Indikationen zur klinischen Pankreastransplantation ergaben sich dementsprechend aus der Kombination von Niereninsuffizienz mit schwerem, meist juvenilem Diabetes. Es sind bisher Mitteilungen über 10 Pankreastransplantationen bekannt geworden [9]. Währenddem zwei Versuche der Verpflanzung eines isolierten Pankreas mit ligierten Gängen erwartungsgemäss fehlschlugen, hat LILLEHEI 8mal die pankreatoduodenale Transplantation mit der Nierentransplantation kombiniert; die letzten beiden Patienten leben jetzt, viele Monate später, zu Hause mit funktionierendem Transplantat.

Zusammenfassung

Anhand von 82 pankreatoduodenalen Transplantationen bei duodenopankreatektomierten Empfängern und 72 ergänzenden Experimenten werden die bei der Pankreastransplantation sich stellenden Probleme beschrieben. Die Ischämietoleranz des normothermen Pankreas beträgt in situ 4 Stunden; hypotherme Transplantate können mindestens 6 Stunden aufbewahrt werden. Ein Duodenalsegment ist in das Transplantat einzubeziehen, da die Duktusligatur zur akuten nekrotisierenden Pankreatitis oder zur schnellen Parenchymatrophie führt. Zur Vermeidung von aszendierender Cholangitis und Choledochusstumpfinsuffizienz ist eine Wiederherstellung des physiologischen Gallenabflusses anzustreben. Die Umgehung der Leber durch Drainage des venösen Pankreasbluts in die V. cava bringt keine fassbaren Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels mit sich. Abstossungskrisen sind in der ersten postoperativen Phase kaum, später als Amylaseanstieg zu erfassen. Pankreastransplantate unterhalten einen normalen Kohlenhydratstoffwechsel; ein Diabetes tritt erst im terminalen Stadium der Transplantatabstossung auf. Im Experiment ergibt die orthotope Pankreastransplantation heute gleich gute Resultate wie diejenige anderer grosser Organe: 50% der Tiere überleben mehr als 3 Wochen und sterben später an Abstossung oder Folgen der Immunosuppression. Ein nach 8 Monaten getöteter Empfänger wies bis zuletzt eine normale Transplantatfunktion auf. Klinisch kann heute die Kombination von terminaler Niereninsuffizienz und schwerem Diabetes die Indikation zur Pankreastransplantation ergeben.

Résumé

C'est en se basant sur 82 transplantations pancréatoduodénales chez des receveurs ayant subi une duodénopancréatectomie, et sur 72 expérimentations complémentaires, que l'on discute des problèmes qui se posent lors de transplantations de pancréas. La tolérance à l'ischémie est de 4 heures pour les pancréas normothermiques; les transplants hypothermiques peuvent être conservés 6 heures au moins. Un segment du duodénum doit être pré-

levé avec le transplant, car la ligature du ductus provoque une pancréatite nécrotique aiguë ou mène rapidement à une atrophie du parenchyme. Pour éviter une cholangite ascendante et une insuffisance du moignon du cholédoque, il faut s'efforcer de réaliser aussi bien que possible les conditions physiologiques de l'écoulement biliaire. En excluant le foie par un drainage du sang veineux pancréatique dans la veine cave, il ne se produit pas de trouble appréciable dans le métabolisme des hydrates de carbone. Dans la première phase postopératoire l'on peut à peine reconnaître les poussées de rejet du transplant, plus tardivement elle se manifestent par une augmentation du taux d'amylase. Des transplants de pancréas ont un métabolisme hydrocarboné normal; ce n'est que dans le stade terminal du rejet du transplant qu'apparaît un diabète sucré. Dans l'expérimentation, les transplantations orthotopes de pancréas donnent des résultats tout aussi bons que la transplantation d'autres grands organes: 50% des animaux ont une survie de plus de 3 semaines et meurent ensuite du rejet du transplant ou des suites de l'immunosuppression. Un des animaux transplantés sacrifié après 8 mois a eu une activité normale du transplant jusqu'au bout. Au point de vue clinique, la combinaison d'une insuffisance rénale terminale et de diabète sucré sévère peut être une indication pour une transplantation de pancréas.

Riassunto

Sulla base di 82 trapianti pancreatico-duodenali su degli ospiti precedentemente sottoposti a duodeno-pancreatectomia e di 72 esperimenti complementari, si descrivono i problemi inerenti al trapianto del pancreas. La tolleranza ischemica del pancreas a temperatura normale in situ è di 4 ore; trapianti ipotermici possono essere conservati almeno per 6 ore. Il trapianto deve comprendere pure un segmento duodenale perchè la legatura del dotto produce una pancreatite acuta necrotizzante o una rapida atrofia del parenchima. Per evitare una colangite ascendente ed un'insufficienza del moncone d'amputazione del coledoco, bisogna sforzarsi di ricostruire un flusso biliare fisiologico. Il fatto di evitare il fegato mediante drenaggio del sangue pancreatico venoso nella vena cava non causa nessun disturbo visibile del metabolismo degli idrati di carbonio. Crisi di regetto nella prima fase postoperativa non si possono quasi diagnosticare, più tardi invece si riconoscono dall'aumento dell'amilasi. Dopo trapianto pancreatico si osserva un metabolismo normale degli idrati di carbonio; un diabete insorge solamente nella fase terminale del rigetto del trapianto. Mediante trapianti di pancreas ortotopi si ottengono oggi sperimentalmente dei risultati paragonabili a quelli di altri grossi organi: il 50% degli animali sopravvive più di 3 settimane e muore più tardi in seguito a rigetto o ad immunosuppressione. In un ospite, ucciso dopo 8 mesi, si osservò fino al termine una funzione normale del trapianto. Dal punto di vista clinico, la combinazione di un'insufficienza renale terminale e di un diabete grave potrebbe essere oggi un'indicazione per un trapianto del pancreas.

Summary

82 pancreaticoduodenal transplants in duodenopancreatectomized recipients and 72 complementary experiments are analysed. The in situ-ischemia tolerance of the normothermic canine pancreas amounts to 4 hours, whereas hypothermic transplants can be preserved for at least 6 hours. The duodenum has to be left on the transplant because duct ligation causes acute pancreatitis or rapid atrophy of the parenchyma. In order to prevent ascending cholangitis and necrosis of the ligated common duct the re-establishment of the physiologic bile drainage is preferable. The drainage of pancreatic venous blood into the vena cava does not cause any appreciable alterations of carbohydrate metabolism. The timely detection of rejection crises is nearly impossible during the first postoperative phase, whereas later on a rise of serum amylase can be observed. The carbohydrate metabolism in transplant recipients is normal; diabetes does not develop until the terminal stage of rejection. With experimental orthotopic transplantation of the pancreas the same results can be achieved today as with other organs: 50% of the animals survive for more than 3 weeks and die later of rejection or sequelae of immunosuppressive therapy. One animal with normal transplant function lived until it was sacrificed after 8 months. Human pancreatic transplantation can be indicated today in cases of irreversible renal failure with severe diabetes.

1. Chaya A., Appert H. E. und Howard J. M.: Canine allografts (homografts) of islet cell tissue. Arch. Surg. (Chic.) *93*, 598 (1966).
2. Huguet C., Daloze P., Orcel L. und Sussman K. E.: Endocrine function of pancreatic homotransplants in dogs. Arch. Surg. (Chic.) *98*, 375 (1969).
3. Iddezuki Y., Goetz F. C. und Lillehei R. C.: Experimental allotransplantation of the preserved pancreas and duodenum. Surgery *65*, 485 (1969).
4. Jakob A., Largiadèr F. und Froesch E. R.: Glucose turnover and insulin secretion in dogs with pancreatic allografts. Diabetologia *6*, 441 (1970).
5. Largiadèr F.: Modifizierte Technik der isotopen Pankreastransplantation. Z. ges. exp. Med. *143*, 261 (1967).
6. Largiadèr F.: Carbohydrate metabolism after pancreatic transplantation. Surg. Clin. N. Amer. *47*, 1363 (1967).
7. Largiadèr F.: Untersuchungsergebnisse nach experimenteller Pankreas-Transplantation. Münch. med. Wschr. *111*, 652 (1969).
8. Largiadèr F.: Probleme der Gallenwegsrekonstruktion bei Pankreastransplantation, in: Möglichkeiten des Leberersatzes (hrsg. von O. Boeckl, E. Hell, H. Steiner), S. 182. Urban & Schwarzenberg, München/Berlin/Wien 1970.
9. Largiadèr F.: Transplantation of the pancreas, in: Organ Transplantation (hrsg. von F. Largiadèr) 2nd ed., S. 270. Thieme, Stuttgart 1970.
10. Largiadèr F. und Hegglin J.: Experimentelle Pankreastransplantation mit erhaltener endokriner und exokriner Funktion. Bull. Soc. int. Chir. *28*, 183 (1969).
11. Largiadèr F., Hegglin J., Jakob A. und Meili H. U.: Erhaltene exokrine Funktion als Voraussetzung für den Erfolg der Pankreastransplantation. Helv. chir. Acta *35*, 321 (1968).
12. Largiadèr F., Lyons G. W., Hidalgo F., Dietzman R. H. und Lillehei R. C.: Orthotopic allotransplantation of the pancreas. Amer. J. Surg. *113*, 70 (1967).

13. Largiadèr F., Miller D. R. und Arma S.: Resultate der isotopen Homotransplantation des Pankreas. Langenbecks Arch. klin. Chir. *316*, 554 (1966).
14. Largiadèr F., Rosenmund H. und Jakob A.: Das Verhalten der Serumamylase bei normalen, pankreatektomierten und pankreastransplantierten Hunden. Schweiz. med. Wschr. *98*, 323 (1968).
15. Merkel F. K., Kelly W. D., Goetz F. C. und Maney J.: Irradiated heterotopic segmental canine pancreatic allografts. Surgery *63*, 291 (1968).
16. Moser R., Meili H. U. und Largiadèr F.: Die Ischämietoleranz des Pankreas. Z. ges. exp. Med. *143*, 266 (1967).
17. Reemtsma K., Lucas J. F., Rogers R. E., Schmidt F. E. und Davis F. H.: Islet cell function of the transplanted canine pancreas. Ann. Surg. *158*, 645 (1963).
18. Teixeira E. D. und Bergan J. J.: Hemorrhagic necrosis in pancreas allografts. Arch. Surg. (Chic.) *95*, 79 (1967).
19. Teixeira E., Sharkey E., Colwell J. und Bergan J. J.: Insulin and glucose levels following pancreas allografting. Surg. Forum *17*, 205 (1966).

Adresse des Autors: PD. Dr. Felix Largiadèr, Chirurgische Universitätsklinik, Kantonsspital, CH-8006 Zürich.