

Pankreas-Inselzelltransplantation

G. Kirste

Chirurgische Universitätsklinik, Hugstetter Straße 55, D-7800 Freiburg

Die Idee, den Diabetes mellitus durch Transplantation von Insulin-produzierendem Gewebe zu behandeln, hat die Mediziner schon vor Entdeckung des Insulins so fasziniert, daß umfangreiche Forschungsanstrengungen unternommen wurden, das Verfahren klinisch anwendbar zu machen.

Richtig ist, daß zur Behandlung eines Typ 1 Diabetes mellitus nur die erfolgreiche Transplantation von Insulin-produzierendem Gewebe erforderlich ist. Die segmentale Pankreastransplantation oder pankreatikoduodenale Transplantation in unterschiedlichen technischen Variationen mit Anastomosierung des Pankreasganges zum Dünndarm, zum Magen, zur Blase oder mit Obliteration des Pankreasganges durch verschiedene Okklusionsgele hat gegenüber der Transplantation von Insulin-produzierendem Gewebe allein den großen Nachteil, daß gerade durch die Mitübertragung des exokrinen Anteils des Pankreasgewebes eine Fülle von Komplikationen entstehen kann. Nicht nur die Vielfalt der zur Zeit angewandten Methoden zeigt, daß keines der genannten Verfahren derzeit voll befriedigt, sondern auch die hohe Rate von Komplikationen stellt die Pankreastransplantation immer wieder grundsätzlich in Frage. Dies gilt auch, wenn die Einjahr-Funktionsraten der Pankreastransplantation in den letzten Jahren an großen Zentren deutlich gestiegen sind.

Der Pankreasorgantransplantation steht das theoretisch bessere Verfahren der alleinigen Inselzelltransplantation gegenüber. Hochfliegende Erwartungen, die sich an eine erfolgreiche Inseltransplantation knüpften und die auf Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen, insbesondere an Maus und Ratte, begründet waren, wurden jedoch immer wieder durch erfolglose klinische Anwendungen enttäuscht. Es gibt nur sehr wenige belegte Berichte über eine erfolgreiche Inseltransplantation. Einer dieser Erfolge wurde aus der Züricher Gruppe gemeldet, der es gelang, bei einem Patienten Inseln über fast ein Jahr funktionsfähig zu erhalten, ohne daß der Patient exogenes Insulin bedurfte. Andere Berichte aus Ungarn und insbesondere aus der Volksrepublik China sind nicht exakt dargestellt und dokumentiert, und die berichteten

Erfolge müssen gerade wegen ihrer Singularität angezweifelt werden.

Die ungelösten Fragen der Inselzelltransplantation sind vielfältig. Intensive experimentelle Untersuchungen in verschiedenen Laboratorien rund um die Welt konnten zeigen, daß im Modell der Ratten- oder Maustransplantation sowohl Probleme der Vitalität der Zellen, der Funktionsfähigkeit der Zellen als auch der Immunogenität durch verschiedene Kulturverfahren, Präparationsverfahren oder immunologische „Behandlung“ wie Kryopreservierung, Blockierung der Oberflächenantigene mit monoklonalen Antikörpern, Vorbehandlung der Empfänger mit Immunsuppressiva oder mit anderen Verfahren gelöst werden können. Neben den genannten Problemen konnten auch Fragen der Menge des erforderlichen Inselzellgewebes, des Implantationsortes, der metabolischen Kontrolle und sogar der Abstoßungsbehandlungen in diesen Kleintiermodellen weitgehend geklärt werden.

Eine wichtige wissenschaftliche Fragestellung für die Zukunft ist, ob das Verfahren der Inseltransplantation für den Menschen anwendbar ist. Dazu sind zunächst Untersuchungen an größeren Tieren, die in ihrem Insulinhaushalt weitgehend dem Menschen gleichen, unbedingt notwendig. Hierzu ist die Untersuchung von Hesse aus Köln ein wichtiger Baustein. Er konnte zeigen, daß sowohl die Isolierung als auch die Transplantation und Funktion Langerhansscher Inseln am pankreatektomierten Schwein möglich ist. Diese erfolgreiche Anwendung im autologen Modell zeigt zumindest, daß viele Fragen der erforderlichen Inselzahl, Inselgröße und Vitalität der Inseln in der Praxis lösbar sind. Allerdings sind mit diesem Modell noch keine immunologischen Fragestellungen beantwortet, die für den dauerhaften Erfolg der Inseltransplantation offensichtlich von entscheidender Bedeutung sind.

Gerade die Zurückhaltung vieler Transplantationszentren, die Pankreastransplantation im größeren Stile anzuwenden, wie sie sich in den Gesamtzahlen der weltweit durchgeführten Pankreastransplantationen in den letzten Jahren deutlich dokumentiert, zeigt die Unsicher-

heit in der Indikationsstellung zur Pankreastransplantation überhaupt. Solange nicht geklärt ist, ob durch eine simultane Pankreas- und Nierentransplantation dauerhaft diabetische Veränderungen an dem Nierentransplantat verhindert werden können bzw. bereits bestehende diabetische Retinopathie und Neuropathie beeinflußt werden können, und auch nicht klar ist, ob durch eine frühzeitige singuläre Pankreastransplantation das Auftreten von diabetischen Veränderungen verhindert werden kann, bleibt die Zahl der durchgeführten Pankreastransplantationen gering. Das erklärt auch, warum viele sehr erfolgreiche Nieren- und Lebertransplantationszentren mit der Einführung der Pankreastransplan-

tation als Routineverfahren sehr zurückhaltend sind. Bei einer Inselzelltransplantation ist nicht mit wesentlichen Komplikationen des Transplantationsverfahrens zu rechnen. Damit erscheint die Anwendung dieser Methode im Moment sinnvoll, wenn die Funktionsfähigkeit der Inselzelltransplantate und immunologische Akzeptanz beim Empfänger bewiesen ist. Eine Antwort auf die Frage der Rekurrenz des Diabetes mellitus im Transplantat bzw. darauf, ob bereits bestehende diabetische Veränderungen reversibel sind oder zumindest nicht fortschreiten, wird sich erst nach langen Beobachtungszeiträumen finden lassen.