

Institut klinické a experimentální medicíny

Klinika transplantační chirurgie

Přednosta Doc. MUDr. Miloš Adamec CSc.

MUDr. Libor Janoušek

**I. Ovlivnění exokrinní sekrece štěpu pankreatu podáváním somatostatinu dárci a příjemci orgánu a jeho vliv na hojení operační rány po transplantaci a přežití štěpu pankreatu- prospektivní randomizovaná studie.**

**II. Zavedení a zhodnocení techniky transplantace pankreatu s drenáží zevní pankreatické sekrece na střevo v kombinaci s extraperitoneálním uložením štěpu- retrospektivní studie.**

Disertační práce doktorského studijního programu

Praha, 2006

Školitel: Doc. MUDr. Miloš Adamec, CSc.

## Obsah

1. Obecná část	strana
1.1. Historie orgánových transplantací	4
1.2. Historie transplantací pankreatu	8
1.3. Transplantace pankreatu v světě a v IKEM	10
1.4. Současný stav transplantací pankreatu ve světě	13
1.5. Transplantace Langerhansových ostrůvků	23
1.6. Indikace k transplantaci pankreatu	24
1.7. Alokace štěpu pankreatu	26
1.8. Diagnóza smrti mozku	26
1.9. Péče o dárce orgánů a kontraindikace odběru pankreatu	26
1.10. Ochranné roztoky	28
2. Experimentální část I- prospektivní randomizovaná studie	
2.1 Úvod do problematiky	31
2.2 Cíl studie	52
2.3 Metodika	54
2.4 Výsledky	56
2.5 Diskuze	69

2.6 Závěr	72
3. Experimentální část II- retrospektivní studie	
3.1 Úvod do problematiky	73
3.2 Cíl studie	75
3.3 Metodika	76
3.4 Výsledky	81
3.5 Diskuze	87
3.6 Závěr	93
3.7 Doslov a poděkování	94
Literatura	96

## **1. Obecná část**

### **1.1 Historie orgánových transplantací**

Transplantační výkony představují významnou součást soudobé medicíny. Historie transplantací se začala psát ve 3 století n.l. V této době podle pověsti dva lékaři z Anatólie Kosma a Damián amputovali pacientovi nohu a nahradili ji končetinou zemřelého maura. Oba lékaři byli později umučeni za vlády císaře Diokleciána v syrském Cyrrhu a stali se svatými patrony transplantační medicíny.

Protože transplantace solidního orgánu zahrnuje dva chirurgické výkony- explantaci štěpu a jeho implantaci příjemci, opravdový rozvoj transplantační medicíny nastal koncem 19. století. Došlo k rozvoji břišní a cévní chirurgie, anestezie a do praxe byly postupně zaváděny antiseptické a aseptické podmínky. Vedoucí roli v experimentální práci v oblasti cévní a transplantační chirurgie měla lyonská škola pod vedením Mathieu Jaboulaye a Alexise Carrela. Mezi lety 1896- 1898 vyvinuli techniku evertujícího cévního stehu a tuto techniku ověřili v praxi.

Netrvalo dlouho a objevily se první zprávy o první úspěšné transplantaci ledviny na zvířecím modelu. V roce 1902 Ullmann a o něco později i Carrel publikovali své práce o transplantaci ledviny na krční cévy psa. Obě ledviny obnovily své prokrvení a produkovaly moč po několik hodin. Funkce obou štěpů zanikla po trombóze cévní stopky. V dalších letech se Carrel věnoval experimentální práci s perfúzními roztoky a také poprvé histologicky vyšetřoval transplantované orgány.

První transplantaci ledviny u člověka provedl Mathieu Jaboulay. V roce 1906 transplantoval ledvinu odebranou praseti mladé ženě s nefrotickým syndromem. Ledvina transplantovaná na paži obnovila svou diurézu, avšak její funkce nenastoupila. Třetí den byl štěp ledviny explantován pro vaskulární trombózu. V témže roce a v několika následujících letech bylo provedeno ještě několik dalších transplantací ledvin odebraných od zvířat, jejich výsledek byl však stejný jako v prvním případě.

Ve 30tých letech 20. století vyslovil Voronov na základě svých experimentů na zvířatech podezření, že rejekce je moderovaná imunologickými mechanismy. Také provedl první homologní transplantaci ledviny od kadaverózního dárce. Ledvina nefungovala a jedním z hlavních důvodů byla i 6ti hodinová teplá ischemie. Do 50tých let proběhlo několik dalších pokusů o transplantaci ledviny, avšak u žádného štěpu nedošlo k rozvoji funkce. V roce 1951 v Chicago Presbyterian Hospital transplantoval Lawler ledvinu pacientce s polycystickou chorobou a tento štěp fungoval 6 měsíců. Vaysee a Oeconomos provedli v roce 1952 první příbuzenskou transplantaci ledviny mezi matkou a synem v Paříži. Štěp ledviny fungoval přibližně 3 týdny.

Tato transplantace provedená za ideálních podmínek s krátkou ischemií štěpu ukázala, že allogenní štěp je odsouzen k zániku pokud nedojde k potlačení imunitní reakce příjemce. Jediným východiskem se v té době stala transplantace mezi homozygotními dvojčaty. Tuto

transplantaci provedl Moore, Murray, Merrill a Harrison v roce 1954 v Bostonu.

Souběžně s prvními pokusy o transplantaci ledviny probíhal výzkum imunitních reakcí u člověka. Začátkem 20. století Mečnikov a Voronov vyslovili hypotézu o imunitním původu odmítavé reakce organismu. Ve 40. letech Medawar demonstroval rychlejší odhojení druhého kožního štěpu u laboratorního zvířete. Do poloviny 20. století došlo k rozpoznání humorální a buněčné imunity. Po pochopení obraných reakcí organismu se pozornost výzkumných týmů obrátila na identifikaci antigenů a mediátorů rejekce štěpu. V roce 1948 Snell poprvé použil termín histokompatibilní geny a v témže roce je i identifikoval u myši. V roce 1952 identifikoval hlavní histokompatibilní komplex u člověka Dausset.

Po odhalení patofyziologie imunologických reakcí se objevily první pokusy o ovlivnění těchto dějů. Jako první „imunoprese“ v klinické praxi bylo použito totálního ozáření těla. Po potvrzení účinnosti této metody na zvířecím modelu došlo v roce 1958 v Bostonu k první transplantaci ledviny s totálním ozářením a následně transplantaci kostní dřeně. Spolu s imunopresí ozářením se záhy začaly používat první imunopresivní léky na bázi kortikoidů. Náhrada radiační imunoprese byla možná až s uvedením dalších imunopresiv do klinické praxe počátkem 60.let. Zpočátku to byly cytostatika methotrexát a cyklofosfamid, která později nahradil azathioprin jako první imunopresivní lék s relativně málo nežádoucími účinky.

V 60. a 70. letech dochází k zlepšení výsledků orgánových transplantací díky rozvoji technik odběru orgánů, užíváním perfúzních

roztoků k ochraně štěpu a uvedením imunopresiva cyklosporinu A do klinické praxe. Začíná se také používat antirejekční terapie mono a polyklonálními protilátkami.

## 1.2 Historie transplantací pankreatu

I když najdeme první záznamy o diabetu mellitu v tzv. Ebersově papyru z r. 1552 př.n.l., unikalo onemocnění pankreatu jako vyvolávající příčina dlouho pozornosti. V roce 1869 objevil ostrůvky s vnitřní sekrecí v pankreatu Paul Langerhans, ale ve své práci nepopsal jejich fyziologickou funkci. Mering, Minkowski a Hédon provedli v roce 1890 ve Strasbourgu totální pankreatektomii a autotransplantaci na zvířecím modelu a tím demonstrovali původ diabetu mellitu v poškozené tkáni tohoto orgánu.

Začátkem minulého století proběhlo také několik pokusů o přenos několika částí nevascularizované tkáně do podkoží pacienta s diabetickou ketoacidózou.

Dalším milníkem bylo objevení inzulínu Bantingem a Bestem v Kanadě v roce 1921, které znamenalo počátek inzulínové léčby. K tomuto objevu se přidalo vyvinutí perorálních antidiabetik ve 20. letech minulého století. Úspěšná léčba těmito léky znamenala odložení zájmu o transplantaci pankreatu.

Zájem o transplantace pankreatu se znovu objevil, když začalo být zřejmé, že inzulínová léčba pouze oddaluje vznik mikro a makrovaskulárních komplikací diabetu. Protože diabetická nefropatie patří mezi nejčastější příčiny selhání ledvin, rozvoj transplantačních technik pankreatu úzce souvisel s transplantacemi ledvin. Po předchozích experimentech na zvířecím modelu provedl první kombinovanou transplantaci ledviny a pankreatu Kelly a Lillehei v roce 1966 v Minneapolis. Po deseti letech od první transplantace bylo



provedeno 49 transplantací u 47 příjemců. Výsledky byly velmi špatné a ze všech příjemců žili s funkčním štěpem 1 rok pouze dva. V dalších letech dochází k rozvoji mnoha technik transplantace pankreatu a počátkem 80. let se tento výkon stává rutinní metodou léčby diabetu mellitu.

### 1.3 Transplantace pankreatu ve světě a v IKEM

Po úspěšném zahájení a zvládnutí programu transplantací ledvin v 60. letech minulého století se začala nabízet myšlenka transplantovat diabetikům se selháním ledvin také pankreas. Až do konce 70. let byly světové zkušenosti malé a zahájení transplantací pankreatu brzdily také velké technické obtíže spojené s operačním výkonem. Po překonání obav z vyvolání pankreatitidy ve štěpu jeho manipulací během odběru to bylo zejména vyřešení drenáže zevní pankreatické sekrece. Historicky se vyzkoušely různé metody, jejich přehled udává tabulka 1.

#### Tab. 1

Možnosti transplantace a způsob drenáže zevní pankreatické sekrece

Transplantace segmentu pankreatu	Transplantace celého pankreatu
Drenáž do dutiny břišní	S terčem Vaterské papily do střeva
Podvaz vývodu	S terčem Vaterské papily do moč. měch.
Obliterace vývodu polymerem	Se segmentem duodena do moč. měch.
Drenáž do žaludku	Se segmentem duodena na střevní kličku
Drenáž do močového měchýře	
Drenáž do střeva	

Nakonec byla v experimentální práci pozornost zaměřena na obliteraci pankreatického vývodu. Během tohoto zákroku je vyplněn ductus pancreaticus polymerem a pankreatická sekrece je blokována až do úrovně acinů. Tím nedocházelo k městnání v dutém systému

pankreatu a vzniku ruptur a píštělí tak jako u podvazu Vaterské papily. Předpokladem byla úplná obliterace vývodu. K obliteraci byl použitý hydroxyethylmetakrylát, který byl analogem neoprenu. Na mikroskopických řezech byl prokázán fibrotizující proces, který vedl k zániku exokrinní tkáně. Do 10. měsíce došlo k vazivové přestavbě pankreatu s intaktními Langerhansovými ostrůvky a zachovanou produkcí inzulínu. Cévní přístup při implantaci pankreatu byl vyřešen interpozicí a. lienalis do pánevního řečiště.

Na základě příznivě probíhající experimentální části byla v IKEM v roce 1983 provedena první kombinovaná transplantace pankreatu a ledviny prof. Vaňkem. Po zhodnocení prvních 22 transplantací byla zachována funkce štěpu pankreatu po 5 letech u 40% a funkce štěpu ledviny u 60% pacientů. Mortalita v tomto souboru byla 23% . Autoři studie konstatovali, že transplantace pankreatu jsou stále klinickým experimentem a že pro zavedení této léčebné metody do rutinní praxe bude nutné hledat nové operační techniky.

K výraznému zlepšení výsledků transplantací pankreatu došlo v průběhu 80. let minulého století. Kromě uvedení účinnějších imunosupresivních léků do praxe to bylo i zavedení nové chirurgické techniky- transplantace celého pankreatu s drenáží zevní pankreatické sekrece do močového měchýře při zachovaném segmentu duodena. Výhodou tohoto operačního přístupu byla snadná monitorace hladin amyláz v moči a tím sledování funkce štěpu a případné časné zachycení rejekce štěpu. Nevýhodou této nefyziologické drenáže je trvalá ztráta pankreatického sekretu vedoucí k metabolické acidóze a elektrolytové

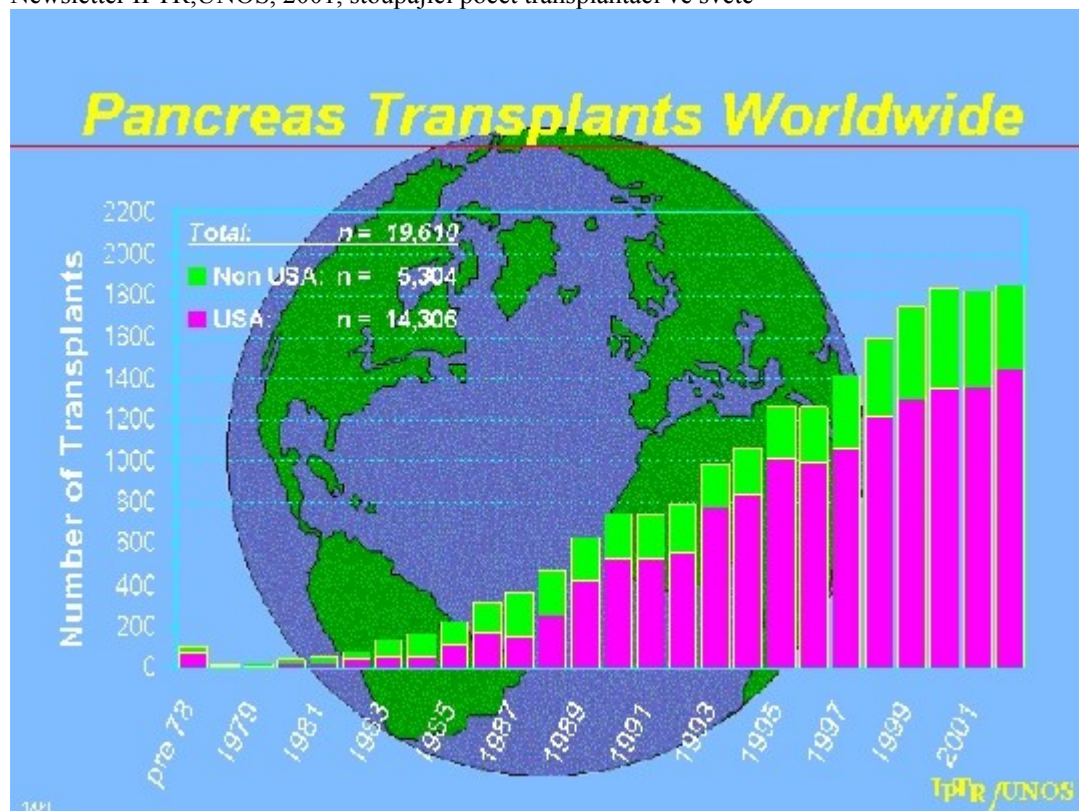
dysbalanci. Iritace močového měchýře trávicími enzymy vedla také k vzniku urologických komplikací v podobě opakovaných uroinfekcí nebo hematurií. Řešením těchto komplikací byla konverze drenáže zevní pankreatické sekrece z močového měchýře na střevo. To vedlo k tomu, že začátkem 90. let většina transplantačních center přešla k technice enterální drenáže.

## 1.4 Současný stav transplantací pankreatu ve světě

Transplantace pankreatu je v současné době nabízena v širokém spektru operačních výkonů. V závislosti na typu výkonu, období a transplantačním centru se jednotlivé výsledky liší. Proto byl pro dlouhodobé sledování výsledků různých transplantačních technik založen Mezinárodní registr transplantací pankreatu ( IPTR, International Pancreas Transplant Registry, Minneapolis ). Tento registr vydává každým rokem analýzy transplantací pankreatu provedených v USA a Evropě. Z těchto analýz je patrné nejen zvyšování počtu provedených operací, ale také zlepšení výsledků. První obrázek z tohoto registru ukazuje stoupající počet transplantací pankreatu ve světě ( Obr. 1 ). Do roku 2006 bylo provedeno více než 25 000 těchto operací. Obrázky 2 a 3 ukazují počty a rozdělení těchto výkonů podle typu transplantace ( PTA- samotná transplantace pankreatu, PAK- transplantace pankreatu po předešlé transplantaci ledviny, SPK- společná transplantace pankreatu a ledviny ). Obrázky 4,5,6,7 demonstrují přežití pacientů a štěpů pankreatu v závislosti na době po transplantaci a typu transplantačního výkonu. Jak je vidět z těchto analýz, není výrazný rozdíl ve výsledcích mezi americkými a neamerickými centry. Pouze malý počet izolovaných transplantací pankreatu provedených mimo USA znemožňuje přesné srovnání výsledků.

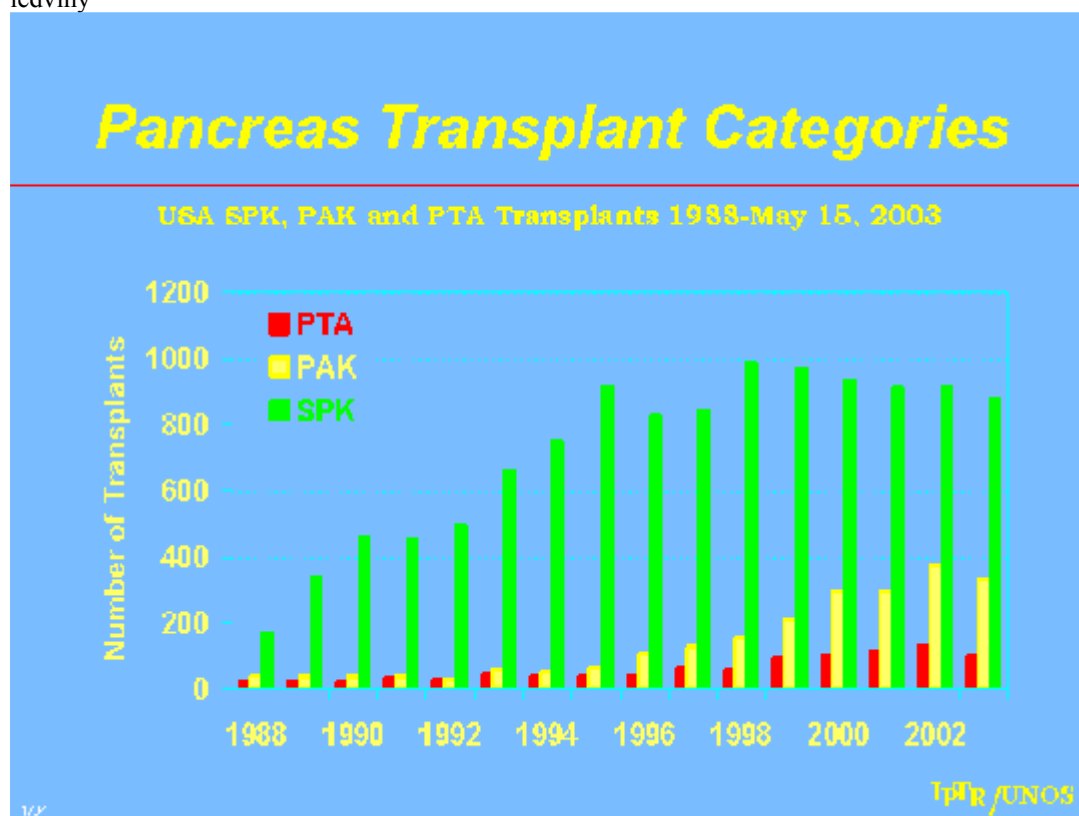
# Obr. 1

Newsletter IPTR, UNOS, 2001, stoupající počet transplantací ve světě



## Obr. 2

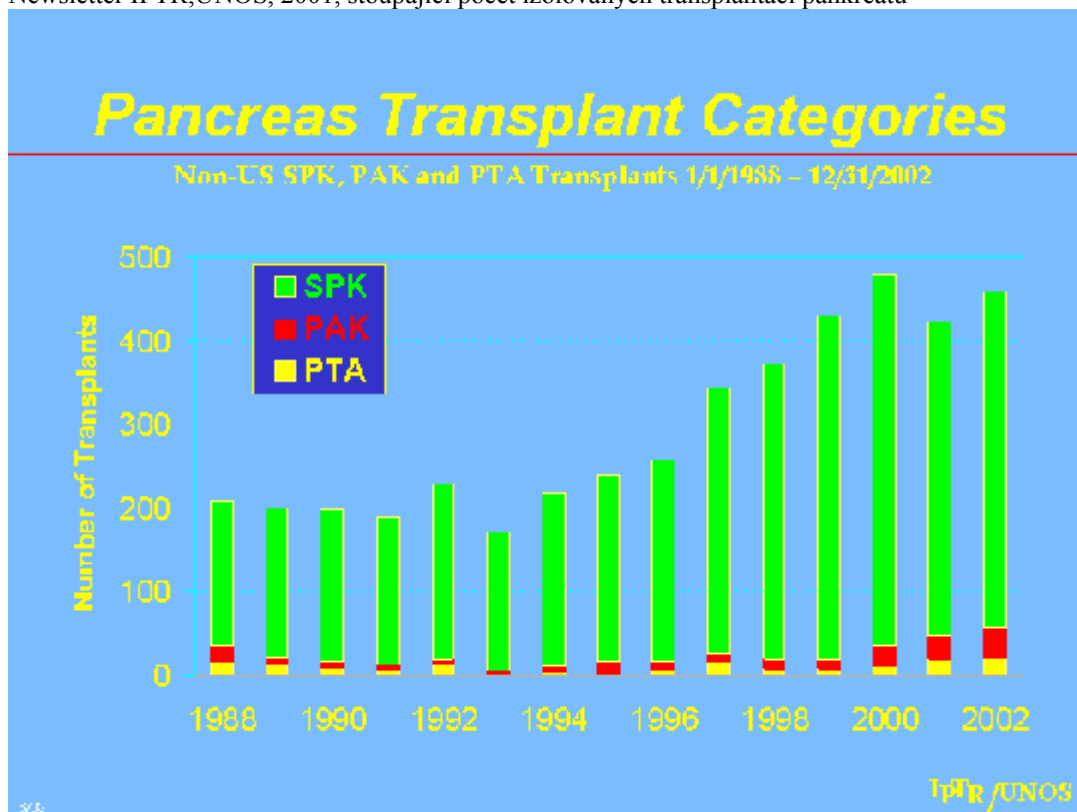
Newsletter IPTR, UNOS, 2001, počet a rozdělení transplantací pankreatu podle typu, PTA- samotná transplantace pankreatu, PAK- transplantace pankreatu po transplantaci ledviny, SPK- kombinovaná transplantace pankreatu a ledviny



78% transplantací pankreatu bylo provedeno společně s transplantací ledviny, 16 % po předchozí transplantaci ledviny a pouze 6% štěpů pankreatu bylo transplantováno izolovaně.

### Obr. 3

Newsletter IPTR, UNOS, 2001, stoupající počet izolovaných transplantací pankreatu

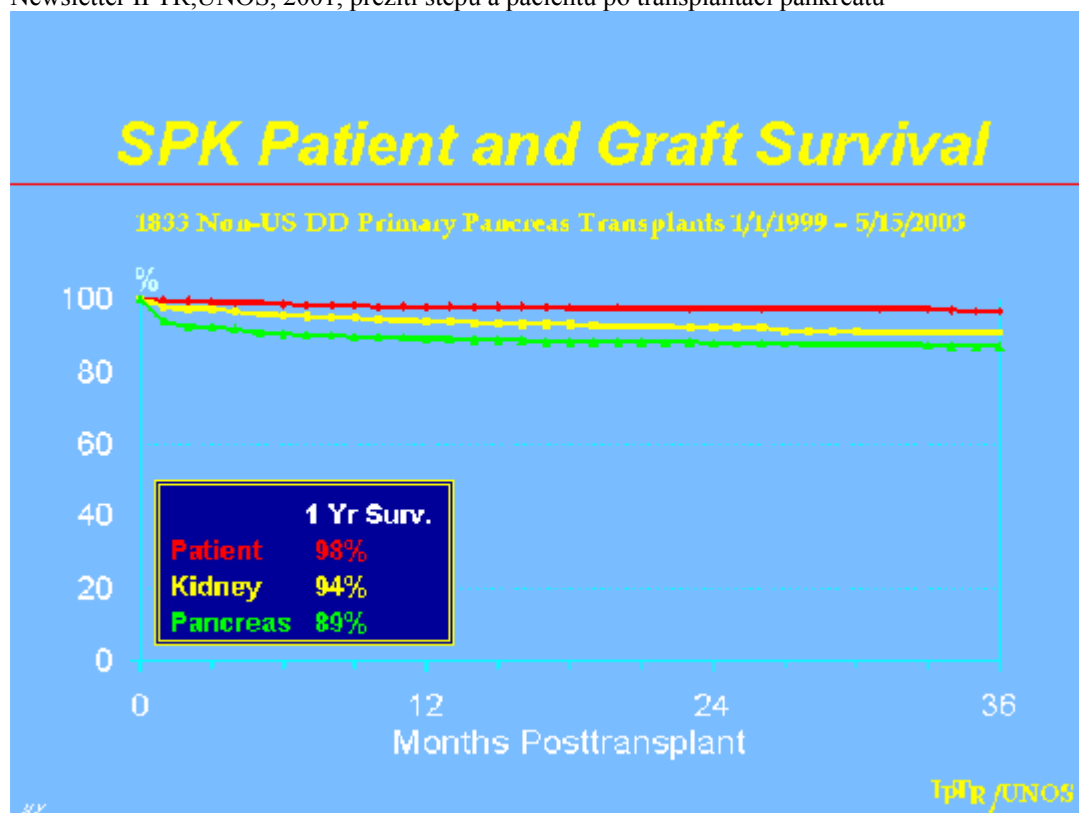


V neamerických státech je více než 90% štěpů pankreatu transplantováno společně s ledvinou a teprve od roku 2002 se proporce jednotlivých typů transplantace začíná blížit údajům přicházejícím z USA.



## Obr. 4

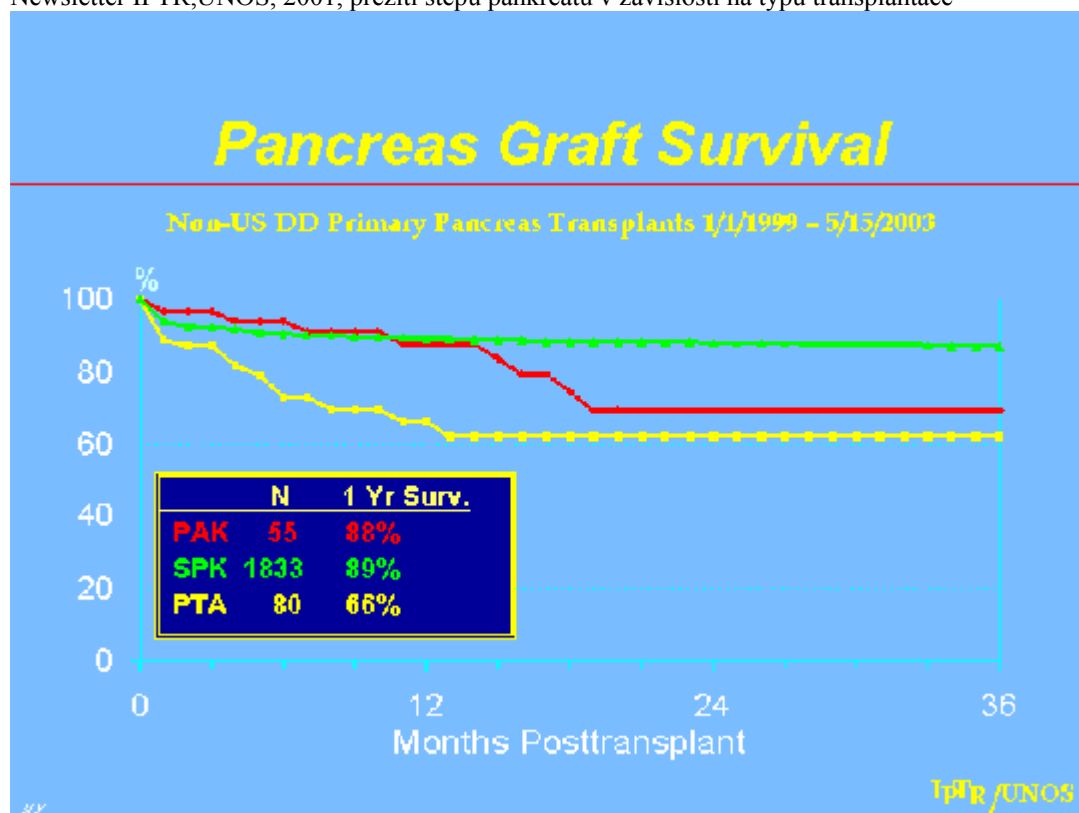
Newsletter IPTR, UNOS, 2001, přežití štěpů a pacientů po transplantaci pankreatu



Přežití pacientů a štěpů v neamerických státech je mírně ale statisticky signifikantně vyšší než v USA.

## Obr. 5

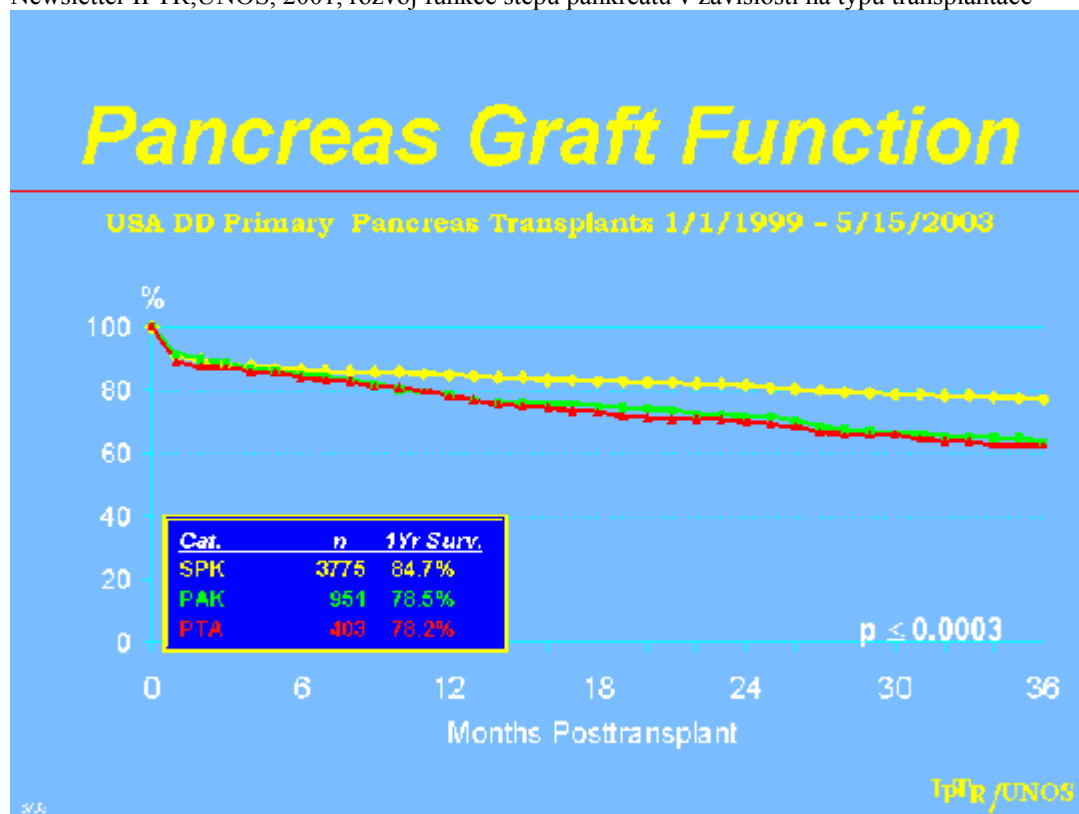
Newsletter IPTR, UNOS, 2001, přežití štěpu pankreatu v závislosti na typu transplantace



Na nízkém přežití štěpů pankreatu transplantovaných po ledvině nebo izolovaně se podílí technická obtížnost záchytu rejekčních epizod. To potvrzuje i obrázek 7.

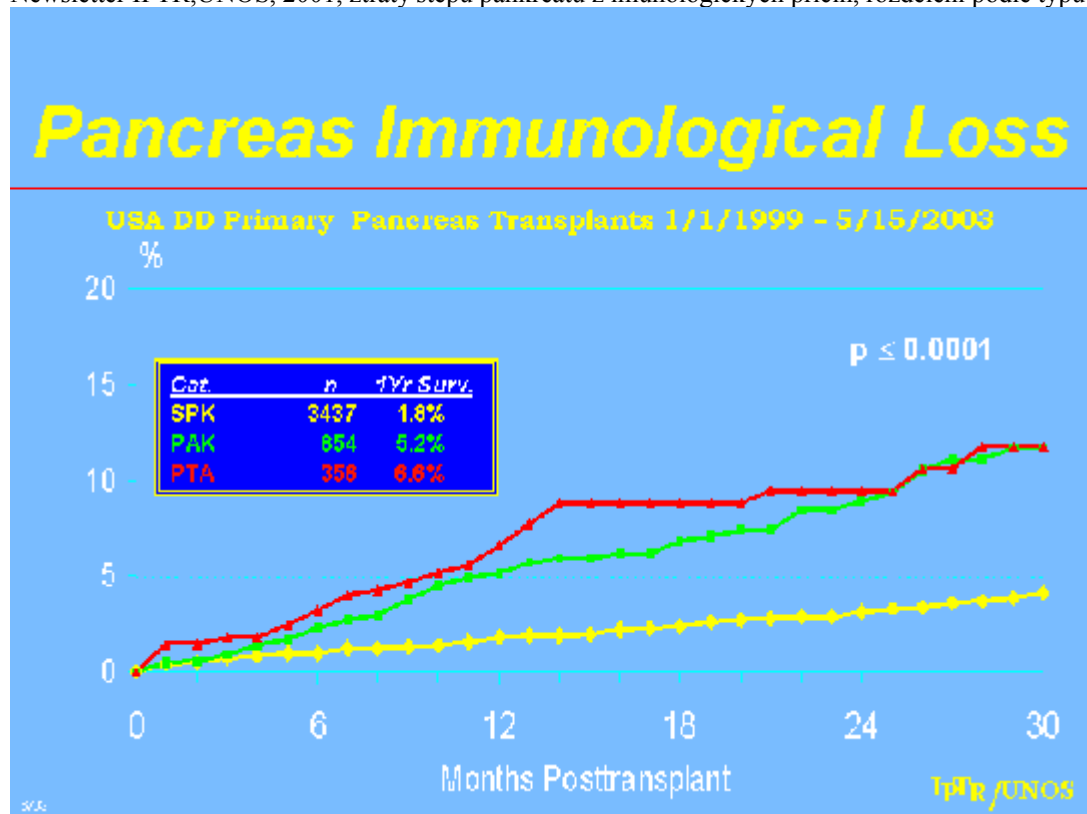
## Obr. 6

Newsletter IPTR, UNOS, 2001, rozvoj funkce štěpu pankreatu v závislosti na typu transplantace



## Obr. 7

Newsletter IPTR, UNOS, 2001, ztráty štěpů pankreatu z imunologických příčin, rozdělení podle typu transplantace



Současné techniky transplantace pankreatu používané v různých transplantačních centrech ukazuje tabulka 2.

**Tab. 2**

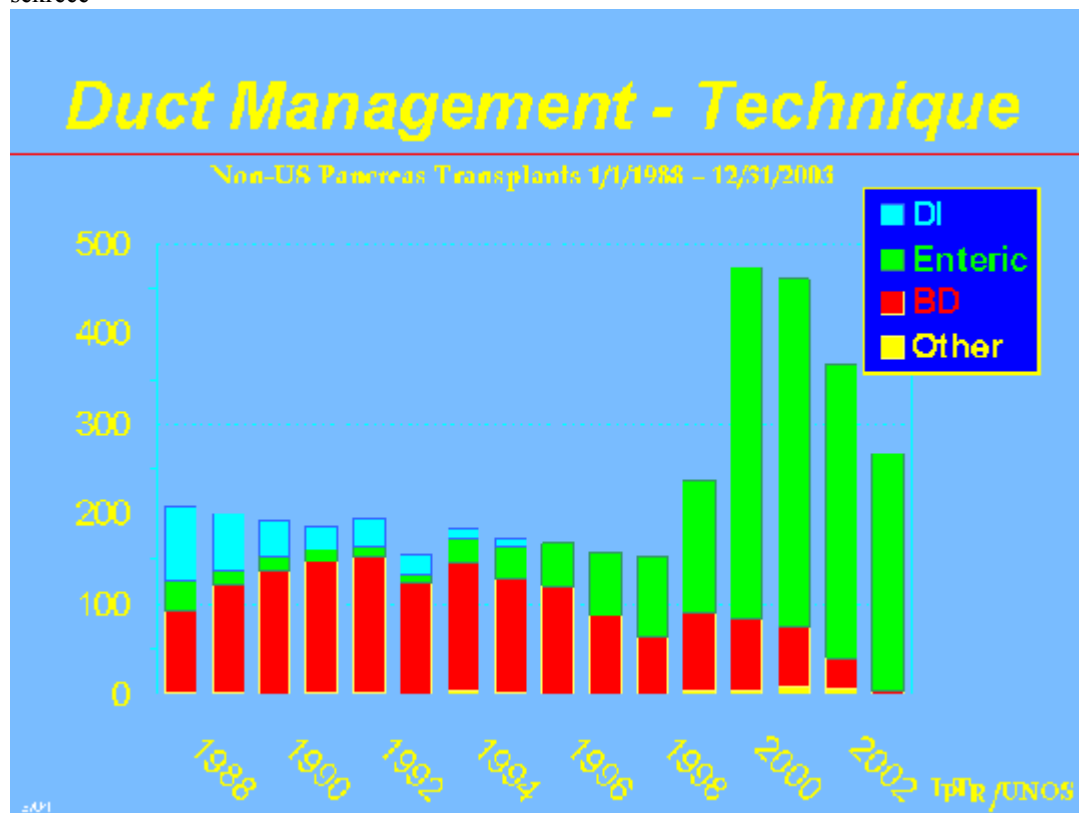
Typy transplantačních technik

<b>Drenáž zevní pankreatické sekrece</b>	<b>Žilní drenáž</b>	<b>Uložení štěpu</b>
Na močový měchýř	Systémová žilní drenáž	Extraperitoneálně
Na střevní kličku	Žilní drenáž na portální řečiště	Intraperitoneálně

V praxi se tyto jednotlivé přístupy kombinují, nejčastěji se ve světě používá intraperitoneální uložení štěpu s drenáží pankreatické sekrece na střevo a systémovou žilní drenáží. Příklon k technice enterální drenáže v posledních letech minulého století ukazuje obrázek 8 (1).

## Obr. 8

Newsletter IPTR, UNOS, 2001, počet a rozdělení transplantací pankreatu podle typu drenáže zevní pankreatické sekrece



## 1.5 Transplantace Langerhansových ostrůvků

Už počátkem 20. století navrhl transplantovat Langerhansovy ostrůvky ruský vědec Sobolev. V experimentu se však poprvé podařilo účinkem kolagenázy oddělit tyto buňky od exokrinní tkáně krysa až v 60. letech 20. století (2). K této metodě se upnula velká pozornost protože nabízela množství teoretických výhod ve srovnání s orgánovými transplantacemi, které byly v té době zatíženy velkým počtem komplikací. Postupně se však ukázalo, že izolace ostrůvků je obtížná a dochází k jejich funkčnímu poškození a ztrátě jejich počtu. Proto byla první úspěšná transplantace izolovaných ostrůvků provedena v Curychu až v roce 1978 (3). O deset let později byla popsána metoda poloautomatické izolace ostrůvků Ricordim. Tato metoda vedla k většímu počtu získaných buněk a umožnila rozvoj klinického experimentu (4). Až do roku 2000 byly buněčné transplantace prováděny ojediněle a jednorocní přežívání bylo pouze 20% (5). V roce 2000 v kanadském Edmontonu se poprvé podařilo po několika transplantacích izolovaných ostrůvků přerušit u 7 pacientů léčbu inzulinem (6). Od roku 2000 bylo provedeno cca 250 buněčných transplantací s jednorocním trváním funkce mezi 50-80% (7). První transplantace Langerhansových ostrůvků byla provedena v IKEM v roce 2005 týmem doc. Saudka.

V současnosti však stále zůstává transplantace celého štěpu pankreatu jedinou metodou, která dlouhodobě navodí příjemci normoglykémii a navozuje stabilizaci nebo regresi mikrovaskulárních komplikací (8,9).

## 1.6 Indikace k transplantaci pankreatu

Transplantace pankreatu zatím jako jedinná metoda umožňuje navodit u příjemce dlouhodobou normoglykémii. Většinu transplantací v současné době tvoří kombinovaná transplantace slinivky břišní a ledviny v jedné době u nemocných s diabetem a chronickým renálním selháním. Další indikací je transplantace pankreatu u pacienta s porušeným vnímáním hypoglykémie nebo opakovanými poruchami vědomí při hypo a hyperglykémii. Špatná kompenzace diabetu vede u těchto pacientů k rychlé progresi orgánových komplikací. U těchto nemocných lze transplantačním výkonem navodit regresi orgánových komplikací (10,11).

Indikace k transplantaci pankreatu se mírně liší v různých centrech. Předoperační rozvaha je ovlivněna výsledky pracoviště, riziky progresse komplikací diabetu a individuálními riziky operačního výkonu. Na indikaci k transplantaci mají vliv hlavně následující zkušenosti.

1. Časový faktor: přežívání příjemců a přínos transplantace je lepší u pacientů bez pokročilé makroangiopatie a v predialyzačním stadiu (12).
2. Ovlivnění mikro a makroangiopatie: Po transplantaci zpravidla dochází ke zpomalení progresse mikroangiopatie a zlepšení neuropatie. Nedochozí ke vzniku nefropatie štěpu ledviny. I po úspěšné transplantaci trvá riziko makroangiopatie a vzniku syndromu diabetické nohy (9,10,11,12).



3. Ovlivnění kvality života: Úspěšná transplantace pankreatu odstraňuje nutnost podávání inzulínu. V případě kombinované transplantace pankreatu a ledviny odstraní i závislost na hemodialýze a zlepší dlouhodobé přežívání pacienta než při transplantaci samotné ledviny (13).
4. Progrese orgánových komplikací při léčbě inzulínem: Navzdory důsledné kontrole diabetu je zachována individuální vnímavost vůči hyperglykémii a u řady pacientů dochází k rychlému rozvoji orgánových komplikací.
5. Věk pacienta: Vzhledem k velké polymorbiditě pacientů s diabetem se pouze vzácně provádí izolovaná transplantace u osob nad 50 let a kombinovaná transplantace u osob nad 60 let.

Indikace k jednotlivým typům transplantace pankreatu shrnuje tabulka 3.

**Tab. 3**

Indikace k jednotlivým typům transplantace pankreatu

Typ transplantace	Indikace
Kombinovaná transplantace ledviny a pankreatu	DM 1 s nefropatií DM 2 s pozitivitou C peptidu LADA, MODY typ diabetu
Transplantace pankreatu po transplantaci ledviny	DM1 u příjemce příbuzenské ledviny
Izolovaná transplantace pankreatu	Labilní DM s hypoglykémiami Rychlá progrese DM komplikací

## **1.7 Alokace štěpu pankreatu**

Schéma alokace se liší v různých transplantačních centrech. Obecně platí, že štěp pankreatu je alokován podle krevní skupiny a pořadí příjemce na čekací listině ( podle data zařazení ). Protože se požaduje co nejkratší studená ischémie štěpu, vyšetřuje se pouze křížová zkouška mezi dárce a příjemcem ( Cross match ) a ustupuje se od vyšetření HLA kompatibility. Pokud je pozitivní cross match tak se vybere náhradní příjemce pro transplantaci.

## **1.8 Diagnóza smrti mozku**

Před každým odběrem musí být u každého kadaverózního dárce diagnostikovaná smrt mozku. Na smrt mozku ukazuje hluboké bezvědomí, které trvá při normotermii a po vysazení analgosedace. Klinicky mozkovou smrt ověří neurologické vyšetření, které potvrdí absenci dýchacích pohybů a areflexii po vysazení myorelaxace a analgosedace. Po klinickém stanovení smrti mozku je diagnóza potvrzena digitální subtrakční panangiografií mozkových tepen, perfúzní scintigrafií nebo u zráťových poranění evokovanými potenciály. U dětí do 1 roku je možné smrt mozku diagnostikovat transkraniálním dopplerovským změřením průtoků mozkových tepen.

## **1.9 Péče o dárce orgánů a kontraindikace odběru pankreatu**

Po diagnóze smrti mozku se hlavním úkolem stává udržení dostatečného orgánového perfúzního tlaku. Důležité je také zachování normotermie, elektrolytové rovnováhy a adekvátní oxygenace. O hemodynamickou stabilitu pečujeme především volumoterapií nebo krevními převody. V případě, že tato léčba nestačí, použijeme

inotropní podporu. Je nutné mít na zřeteli vazokonstrikční efekt adrenergických agonistů, který může vést při velkých dávkách k hypoperfúzi odebíraných orgánů. Žaludek a střevní kličky proplachujeme 10% roztokem Betadinu k prevenci peroperační infekce během transplantace. Před naložením svorek a perfúzí orgánů ochranným roztokem aplikujeme heparin v dávce 20-25 tisíc jednotek i.v. Kontraindikace odběru pankreatu shrnuje tabulka 4. Lze říci, že rozhodujícím kritériem je revize makroskopického vzhledu pankreatu zkušeným chirurgem během odběru.

**Tab. 4**

Kontraindikace odběru pankreatu

<b>Absolutní</b>	<b>Relativní</b>
Chronické renální selhání	Hypertenze
Diabetes mellitus	Léčená bakteriální infekce
Malignita(mimo primárního tumoru CNS)	Věk ( 3-70 let )
Pozitivní virologie ( HIV, HBV, HCV )	Obezita
Neléčená systémová infekce	
Teplá ischemie	
Ethylismus	
Operační výkon na pankreatu v anamnéze	

## 1.10 Ochranné roztoky

Hlavní kritériem pro volbu ochranného roztoku je účinná konzervace štěpu během studené ischemie. Ochranné roztoky svým složením zabezpečují stabilizaci buněčné membrány přísunem energetických substrátů a přítomností onkotický aktivních látek a pufrů. Pro ochranu štěpu pankreatu se v současné době používají nejvíce University of Wisconsin ( UW ) a HTK ( Histidin, Tryptofan, Ketoglutarát ) roztok.

University of Wisconsin je roztok objevený v roce 1987 Belzerem. Tento viskózní roztok brání edému buněk, interstitia a acidóze. Obsahuje energetické substráty, zametače volných kyslíkových radikálů a makromolekuly. Koncentrace iontů je podobná intracelulární tekutině. Použití fosfátového pufru udržuje pH 7,4. Pro stabilizaci membrán jsou přítomny MgSO<sub>4</sub>, sulfát a laktobionát. Makromolekuly HES, laktobionát a rafinóza brání edému buněk. Adenosin napomáhá regeneraci ATP po reperfúzi. Zajímavé je, že není rozdíl mezi roztoky s různými koncentracemi adenosinu, ale roztok bez adenosinu má horší výsledky. Allopurinol inhibuje rozklad adenosinových nukleotidů a tím zmenšuje tvorbu kyslíkových radikálů. Jako jejich zametač je zde také přítomen glutathion, jehož účinek se zmenšuje s časem studené ischemie. UW roztok prodlužuje uchování štěpu pankreatu na 12- 14 hodin. Po přidání vasoaktivních látek v experimentu až na 96 hodin.

Histidin- Tryptofan- Ketoglutarát je roztok používaný v kardiochirurgii od roku 1971. Jeho hlavními aktivními sloučeninami jsou makromolekuly aminokyselin uvedených v názvu. Působí jako pufr a spolu s manitolem brání intracelulárnímu edému a fungují i jako zametače kyslíkových radikálů. HTK funguje na rozdíl od ostatních na principu vyrovnání koncentrací účinných látek mezi roztokem a extracelulární tekutinou. Protože jednotlivé sloučeniny prostupují různě rychle, je doba a nutná k promytí orgánů mnohem delší než u jiných roztoků. Množství se přepočítává podle suché váhy odebíraného orgánu event. tělesné hmotnosti dárce. Objem perfúzního roztoku je 150 ml/kg proti 50 ml/kg při použití UW. Pro odběr pankreatu se užívá krátce. Jeho výhody proti UW roztoku jsou nízká koncentrace K iontů a tím menší destrukce endotelu i menší arteriální spazmy, lepší promytí štěpu díky nízké viskozitě a jeho větší pufrovací kapacita. Literárně není mezi nimi udáván rozdíl v účinnosti (14). Jejich detailní složení ukazuje tabulka 5.

**Tab. 5**

Složení ochranných roztoků HTK a UW ( mmol/l )

	HTK	UW
Koloidy-HES	0	50
Makromolekuly		
Glukoza	0	0
Mannitol	30	
Laktobionát	0	100
Raffinóza	0	30
Histidin	180	
Tryptofan		
Ketoglutarát	2	0
Osmolalita	310	320
	0	0
Pufry		
PO 4-	0	25
HCO3-	0	0
pH	7,2	7,2
Zametače O2 rad.		
Glutathion	0	2
Allopurinol	0	1
Koncentrace iontů		
Na	15	30
K	9	120
Cl	50	0
MgSO4	4	5
Adenosin	0	100
Inzulin	0	8
Dexametason	0	0,5

# **Experimentální část I**

## **Ovlivnění exokrinní sekrece štěpu pankreatu**

### **podáváním somatostatinu dárci a příjemci orgánu a jeho vliv na hojení operační rány po transplantaci a přežití štěpu pankreatu - prospektivní randomizovaná studie**

#### **2.1 Úvod**

I když došlo v posledních 15 letech k výraznému zlepšení výsledků transplantací pankreatu, zůstává stále limitujícím faktorem velké množství chirurgických komplikací během tohoto výkonu (15). Procento chirurgických komplikací je největší ze všech rutinně transplantovaných solidních orgánů. To brání rozšíření indikačních kritérií k transplantaci pankreatu (16,17). Vyšší výskyt pooperačních komplikací je způsoben polymorbiditou příjemců a širokým spektrem komplikací vycházejících ze štěpu. Mezi hlavní komplikace patří trombóza cévní stopky, pankreatitida štěpu, infekce a porucha hojení operační rány a dehiscence anastomózy segmentu duodena na močovém měchýři nebo střevní kličce.

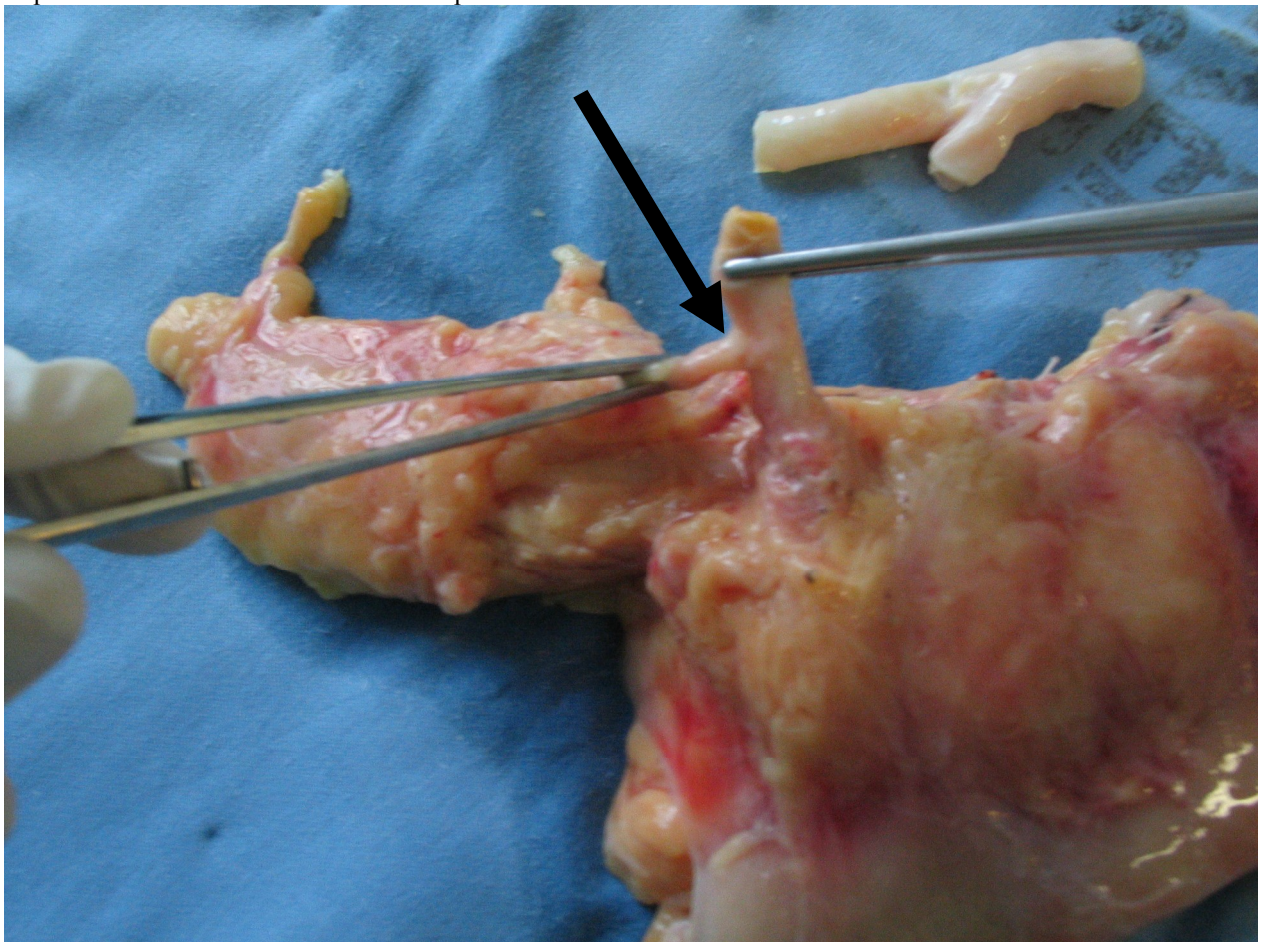
#### **2.1.1 Techniky a komplikace transplantace pankreatu**

Nejzávažnější komplikací pro osud štěpu je trombóza cévní stopky. Na počátku vývoje operačních technik transplantací pankreatu bylo možné transplantovat pouze orgán, který byl odebraný se zachovanou fyziologickou cévní stopkou. Nedostatek vhodných dárců vedl k vývoji operačních technik pro společný odběr jater a pankreatu a

následně i pro rekonstrukci cévního zásobení pankreatu před transplantací (18). Možnosti rekonstrukce cévní stopky pankreatu ukazují obrázky 9-11.

### **Obr. 9a**

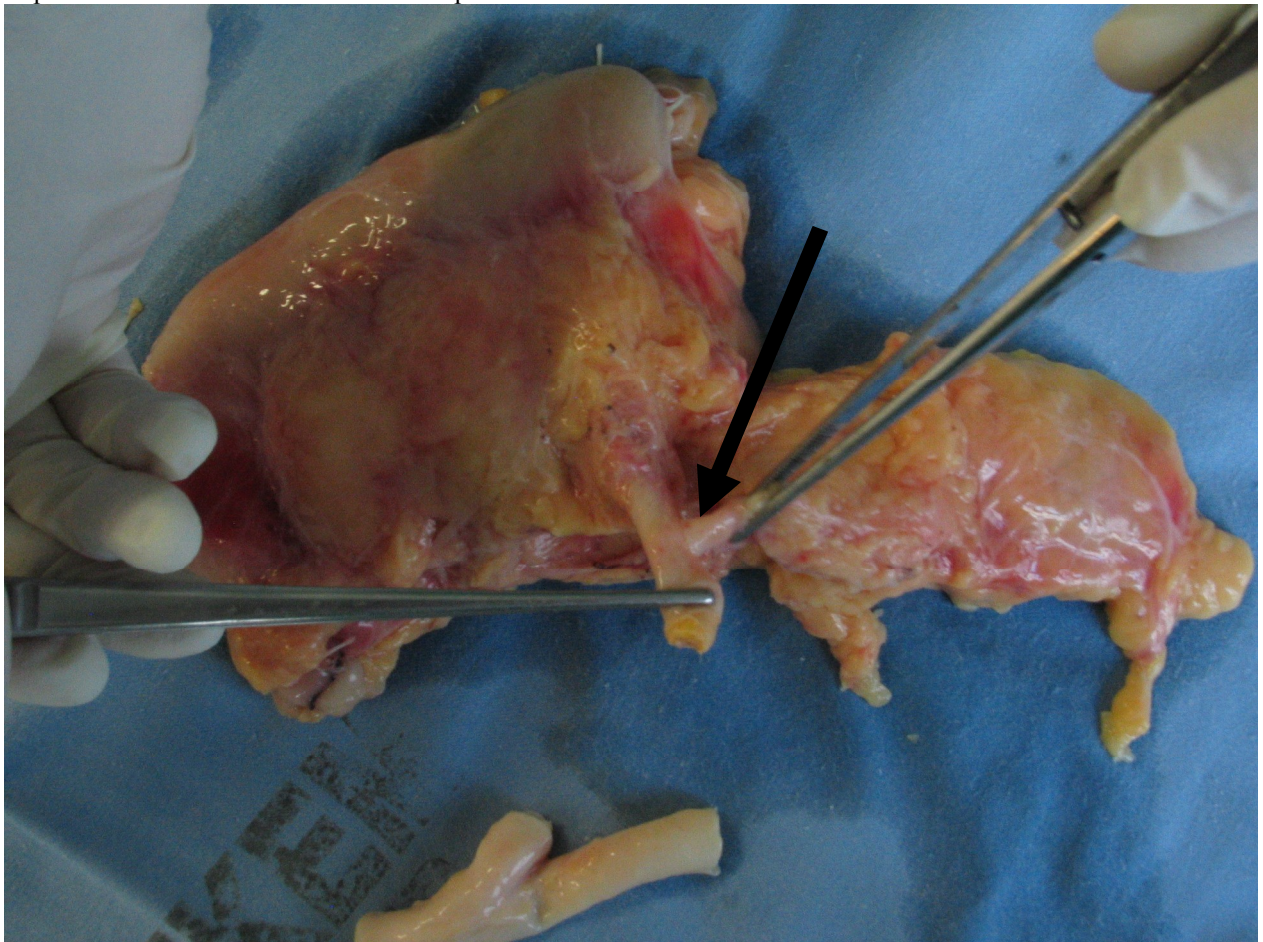
Implantace a. lienalis do a. mesenterica superior





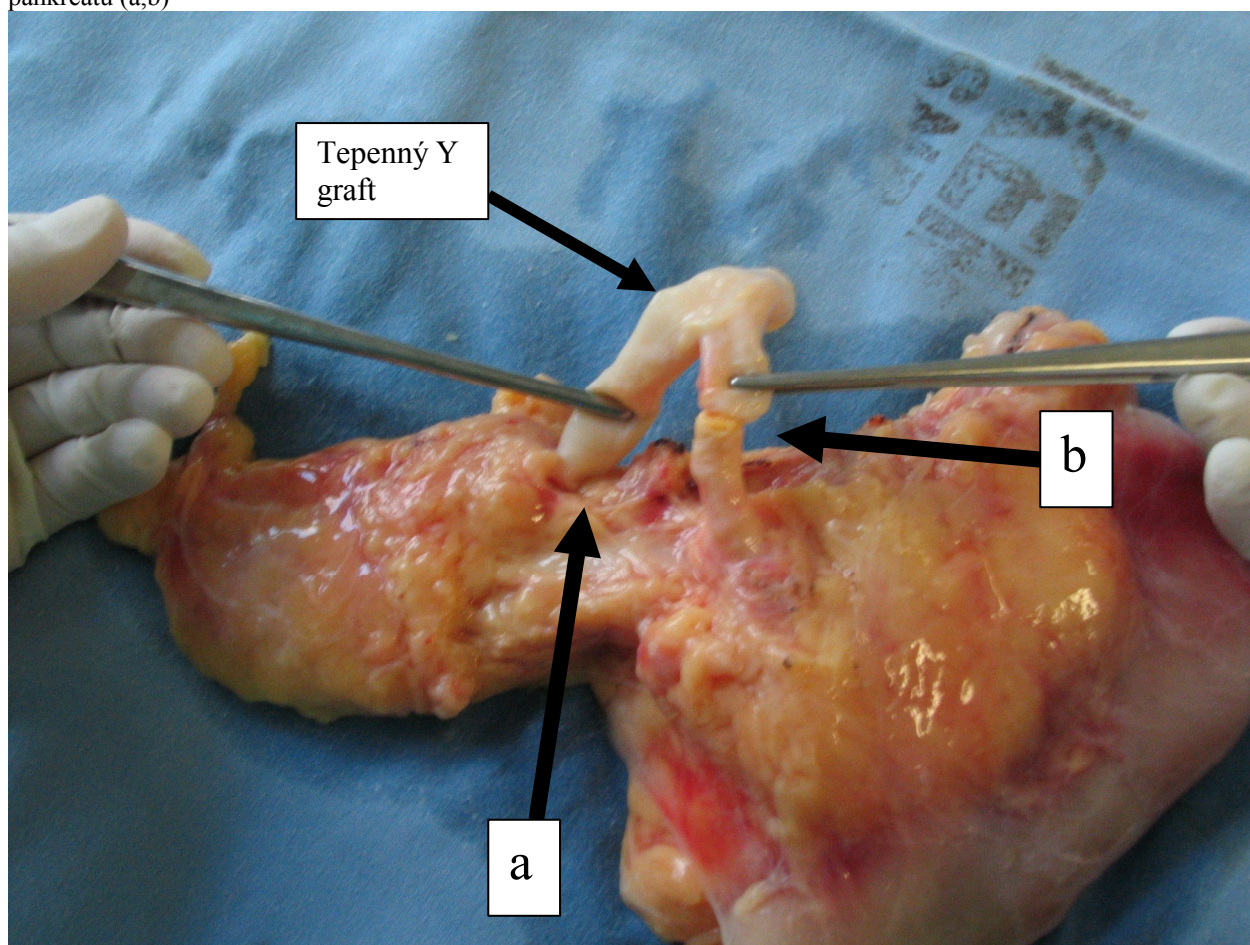
## Obr. 9b

Implantace a. lienalis do a. mesenterica superior



### Obr. 10a

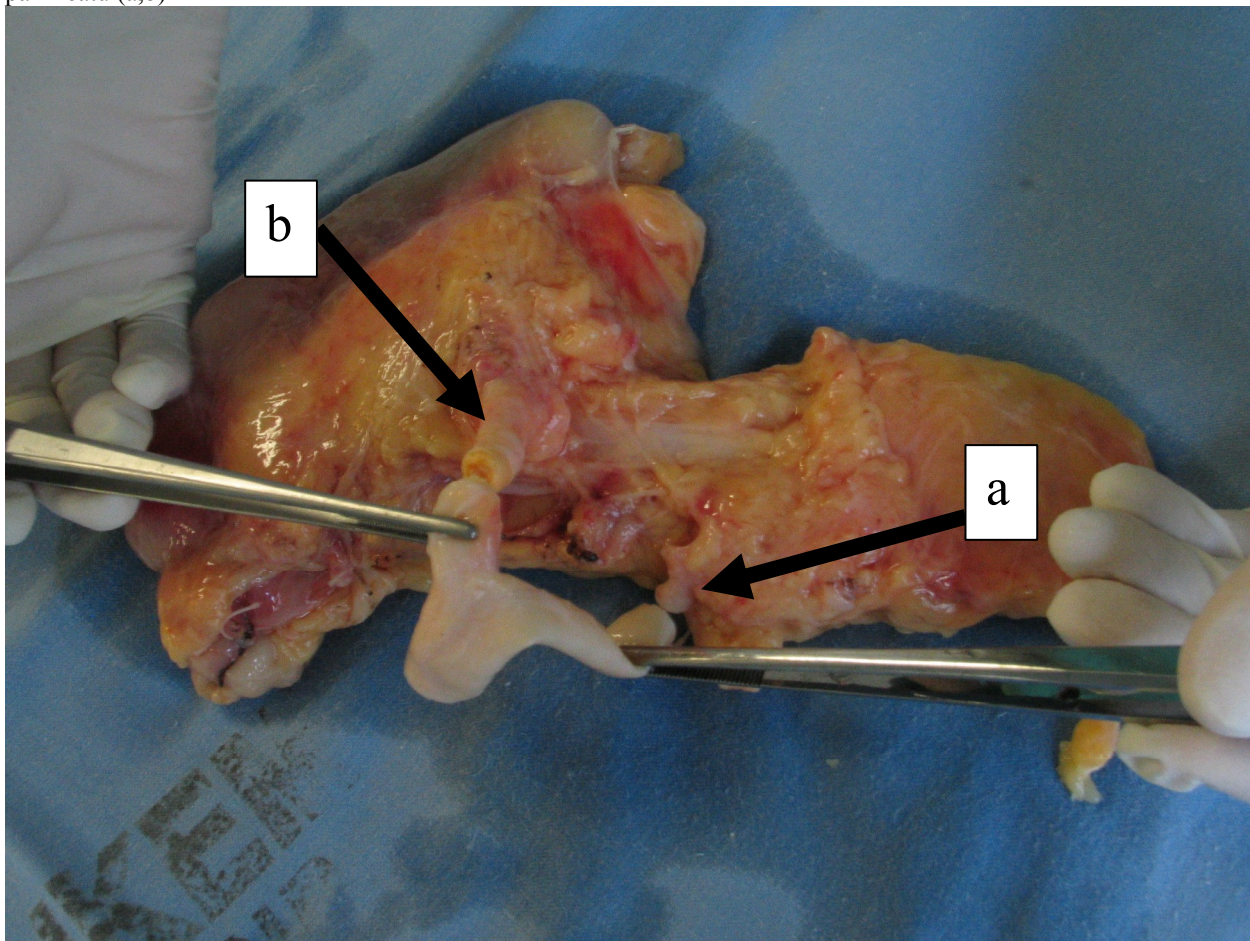
Vložení „Y“ štěpu tvořeného bifurkací pánevních tepen dárce mezi a. lienalis a a. mesenterica superior štěpu pankreatu (a,b)





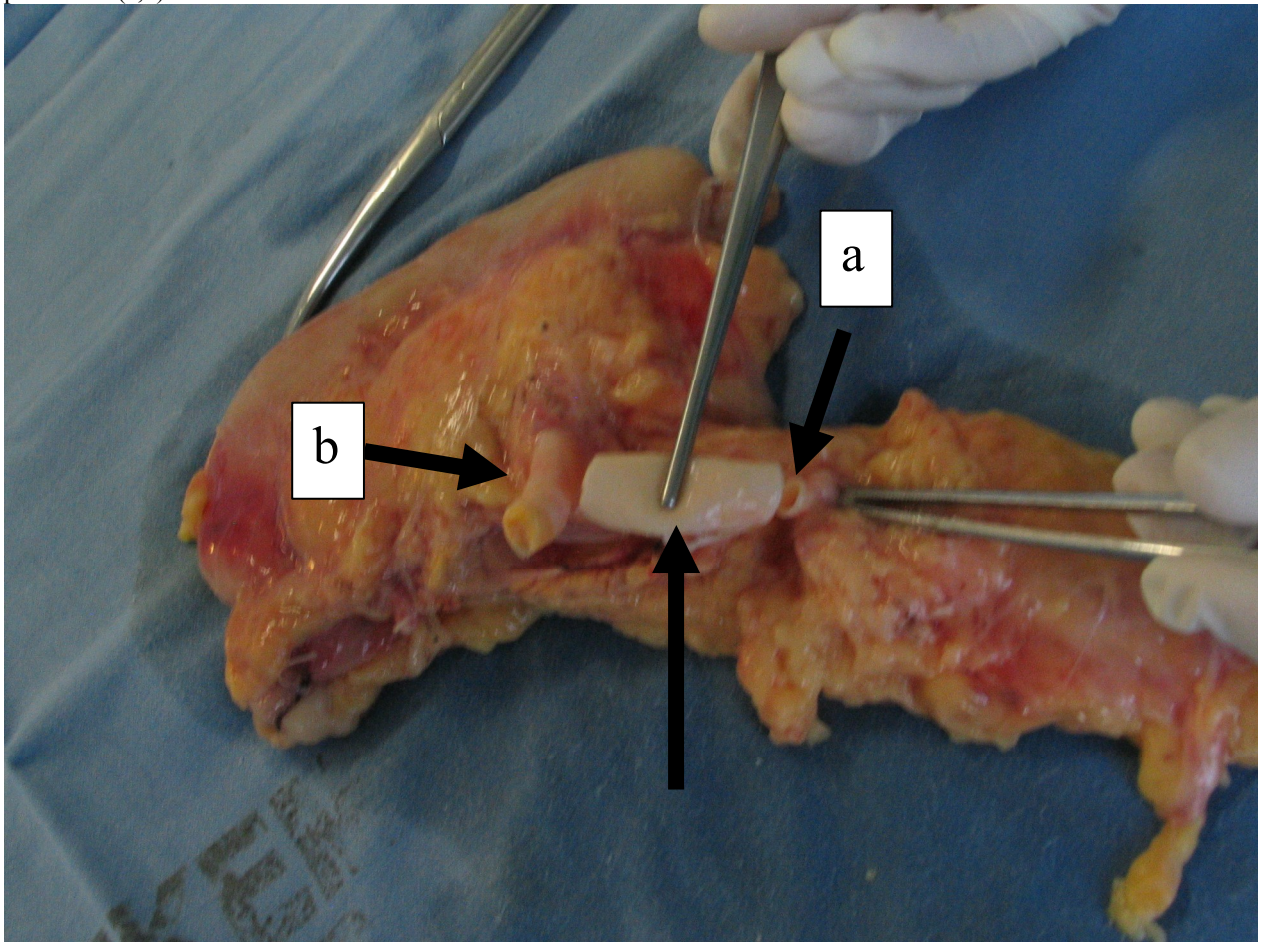
### Obr.10b

Vložení „Y“ štěpu tvořeného bifurkací pánevních tepen dárce mezi a. lienalis a a. mesenterica superior štěpu pankreatu (a,b)



## Obr. 11a

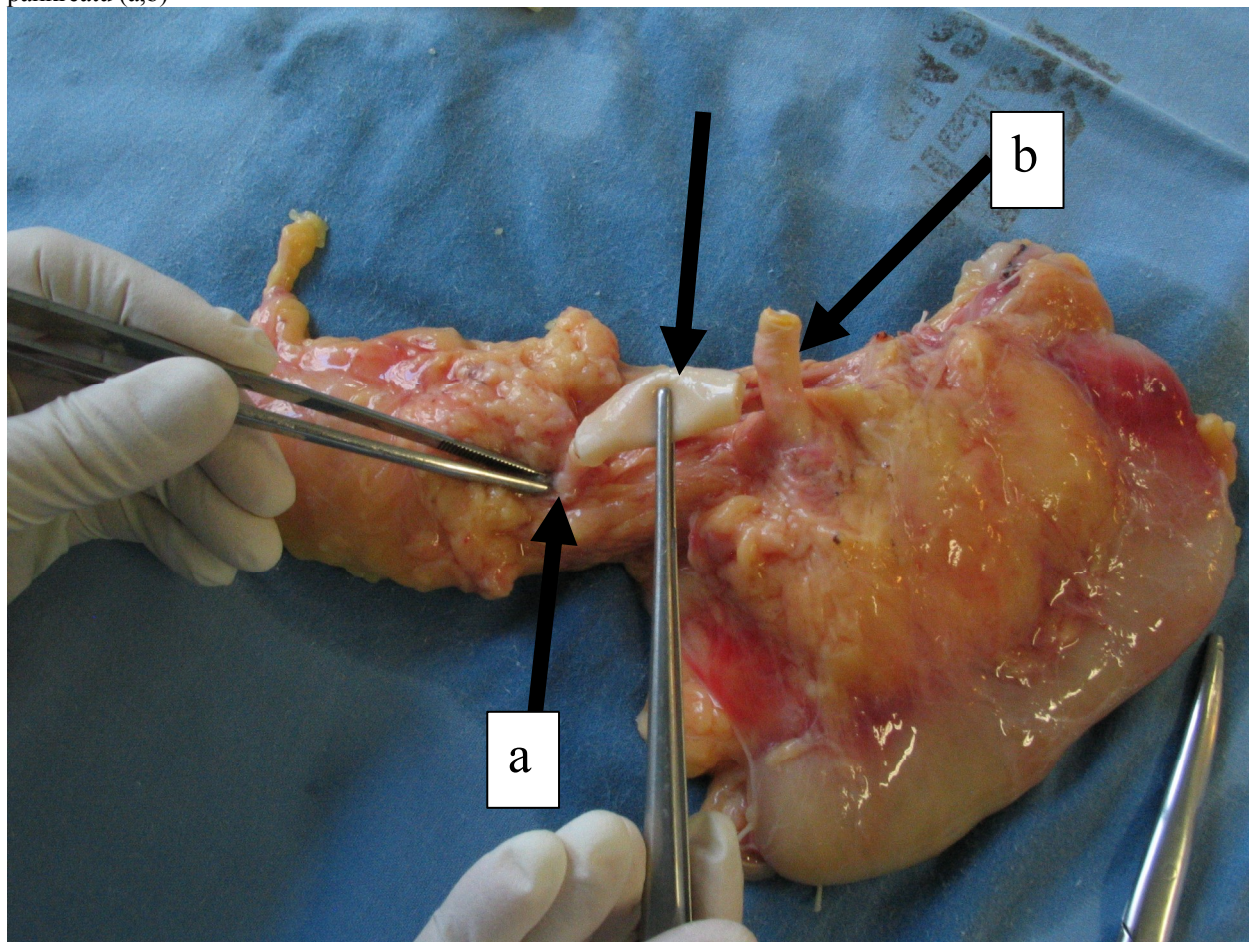
Interpozitní štěp tvořený a. iliaca externa dárce vložený mezi a. lienalis a a. mesenterica superior štěpu pankreatu (a,b)





### Obr. 11b

Interpozitní štěp tvořený a. iliaca externa dárce vložený mezi a. lienalis a a. mesenterica superior štěpu pankreatu (a,b)



Tím se zlepšila dostupnost vhodných dárců orgánů a zvýšil se počet transplantací pankreatu. Vývojem odběrových a rekonstrukčních technik a zavedením profylaxe vzniku trombóz nízkomolekulárními hepariny se podařilo snížit výskyt trombózy cévní stopky na únosnou míru. Literárně udávané údaje uvádějí výskyt u 10-15% transplantovaných štěpů. Více

se vyskytuje trombóza žilního řečiště štěpu. Tato komplikace ale stále způsobí asi 70% všech technických selhání štěpu (19,20).

Další z komplikací, které bylo třeba vyřešit, byl problém drenáže exokrinní sekrece štěpu. V počátcích programu se transplantoval pouze distální segment pankreatu s drenáží zevní pankreatické sekrece na trávicí trakt. Do stádia klinického užití byla dovedena i metoda obliterace pankreatického vývodu polymerem. Obě tato technická řešení ale nevedla k výrazně lepším výsledkům. Posunem byla vyvinutá technika transplantace celého pankreatu se segmentem duodena a jeho napojením na močový měchýř. Výhodou byla dobrá monitorace funkce štěpu měřením koncentrací amyláz v moči. Toto vyšetření bylo poměrně senzitivní i když ne úplně specifickou metodou pro časný záchyt rejekce. Nevýhodou močové drenáže byl vyšší výskyt urologických komplikací udávaných mezi 8-23% (21,22). Tato technika se v některých centrech stále používá pro transplantaci izolovaného pankreatu. S ohledem na výskyt urologických a metabolických komplikací při drenáži na močový měchýř se v posledních letech většina center vrátila k drenáži segmentu duodena na střevní kličku. Výhodou této techniky je malý výskyt chronických urologických a metabolických komplikací. Nevýhodou je o něco vyšší počet akutních chirurgických komplikací vedoucích ke ztrátě štěpu. Mezi ně patří hlavně dehiscence střevní anastomózy (23).

Dalším rozhodnutím, které musí udělat transplantační chirurg je, kam drénovat žilní krev odtékající z pankreatu. V 80. letech minulého století se poprvé objevily zprávy o portální drenáži žilní krve. Portální drenáž je více fyziologičtější než systémová. Obě drenáže zaručí příjemci

normoglykémii s normálními hladinami glykovaného hemoglobinu, ale portální drenáž zajistí nižší koncentrace inzulínu v systémovém řečišti. Není žádný důkaz o špatném vlivu systémové drenáže na hladiny lipidů a ovlivnění makroangiopatie (24,25,26,27). Technika portální drenáže zůstala v současné době metodou volby u transplantace pankreatu v některých centrech. S uspokojivými výsledky je použitelná pouze v kombinaci s enterální drenáží zevní pankreatické sekrece. Tato centra také referují o příznivém efektu této techniky na počet a závažnost rejekčních epizod po transplantaci (28).

### **2.1.2 Patofyziologie ischemicko-reperfúzního poškození a pankreatitidy štěpu pankreatu**

Komplikacemi, které přímo ohrožují osud transplantovaného pankreatu, je ischemicko-reperfúzní poškození a pankreatitida štěpu. Obě komplikace spolu úzce souvisí. Literární sdělení uvádějí široké rozmezí výskytu pankreatitidy štěpu od 17- 87% (29,30). Tato komplikace může vést v závislosti na závažnosti postižení ke ztrátě 20-100% štěpů (31).

Ischémie orgánu se skládá z několika úseků. 1. Normotermická ischémie po ukončení krevního oběhu ve štěpu, která je ukončena promytím orgánu ochranným roztokem. 2. Studená ischémie štěpu během jeho uložení v chladu. 3. Ischémie štěpu během manipulace s orgánem při transplantaci, je ukončena našitím štěpu a obnovením cirkulace.

Během ischémie dochází ke spotřebování energeticky bohatých fosfátů ( ATP ). To vede k nedostatku energie k zajištění aktivního iontového transportu skrze buněčnou membránu. Akumulace iontů intracelulárně způsobí influx vody a edém buněk. Jako jedny z prvních jsou poškozeny kapilární endotelové buňky (32). Ztráta tekutin z intravaskulárního prostoru vede k hemokoncentraci a vzestupu viskozity krve. Ta je dále umocněna nacestováním leukocytů a trombocytů do míst s postiženým endotelem. Poškození endotelu kapilár, agregace buněk a hemokoncentrace vede ke vzniku mikrotrombů. Obturace lumen kapilárního řečiště během reperfúze štěpu způsobí „no reflow” fenomén (33). Obnovení prokrvení štěpu



může paradoxně způsobit další poškození tkání. Tento „reflow paradox” je dán další migrací, adhezí a aktivací leukocytů, tentokrát ovšem do poškozené stěny postkapilárních venul (34).

Adheze leukocytů začíná během minut po obnovení prokrvení štěpu. Aktivita tohoto procesu trvá hodiny po nařítí orgánu. Adhezi napomáhají molekuly přítomné na povrchu leukocytů a endotelu. Mezi ně patří adhezní receptory (ICAM-1, PECAM-1, VCAM-1), integriny (CD11/CD18), and selektiny (E-, P-, L-selectin). Adhezi a aktivaci leukocytů umocňují mediátory zánětu uvolněné během ischemicko-reperfúzního poškození. Mezi hlavní patří interleukiny (IL), tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), platelet-activating factor (PAF). Poškození kapilárního řečiště zvětšují volné kyslíkové radikály tvořené enzymem xantin oxidázou během reperfúze. Mechanismus účinku spočívá v indukci vazby leukocytů na endotelové buňky kapilár (35). Nacestováním a adhezí leukocytů do kapilár dochází k zmenšení nebo obturaci jejich lumen. Snížení biologické dostupnosti oxidu dusnatého během ischemie a reperfúze štěpu zvětšuje dále adhezi leukocytů. Uvolněné leukocytární cytokiny spolu s volnými kyslíkovými radikály zvyšují expresi a tvorbu adhezivních molekul na povrchu endotelových buněk.

Zdá se, že leukocyty mají největší úlohu v manifestaci ischemicko-reperfúzního poškození štěpu. Závažnost ischemicko-reperfúzního poškození koreluje s množstvím nacistovalých leukocytů (36). Hlavní roli leukocytů v ischemicko-reperfúzním poškození potvrzuje také studie , která prokázala zmenšení tohoto

poškození použitím séra proti neutrofilům a použitím antileukocytárních filtrů (37). I když úplný mechanismus účinku leukocytů v poškození tkání není úplně jasný, hlavní úlohu má několik dějů: 1. zmenšení průsvitu kapilárního řečiště, 2. produkce volných kyslíkových radikálů a zvýšení permeability cévní stěny, 3. uvolnění zánětlivých mediátorů a proteolytických enzymů (38,39). Tuto teorii potvrzují experimentální a klinické práce zkoumající možnost ovlivnění ischemicko- reperfúzního poškození tkání pomocí látek zasahujících do procesu adheze leukocytů, uvolnění volných kyslíkových radikálů a působení zánětlivých mediátorů (40, 41, 42, 43). Tyto práce ukazují, že ovlivnění adheze leukocytů a působení zánětlivých mediátorů vede k příznivému ovlivnění ischemicko-reperfúzního poškození.

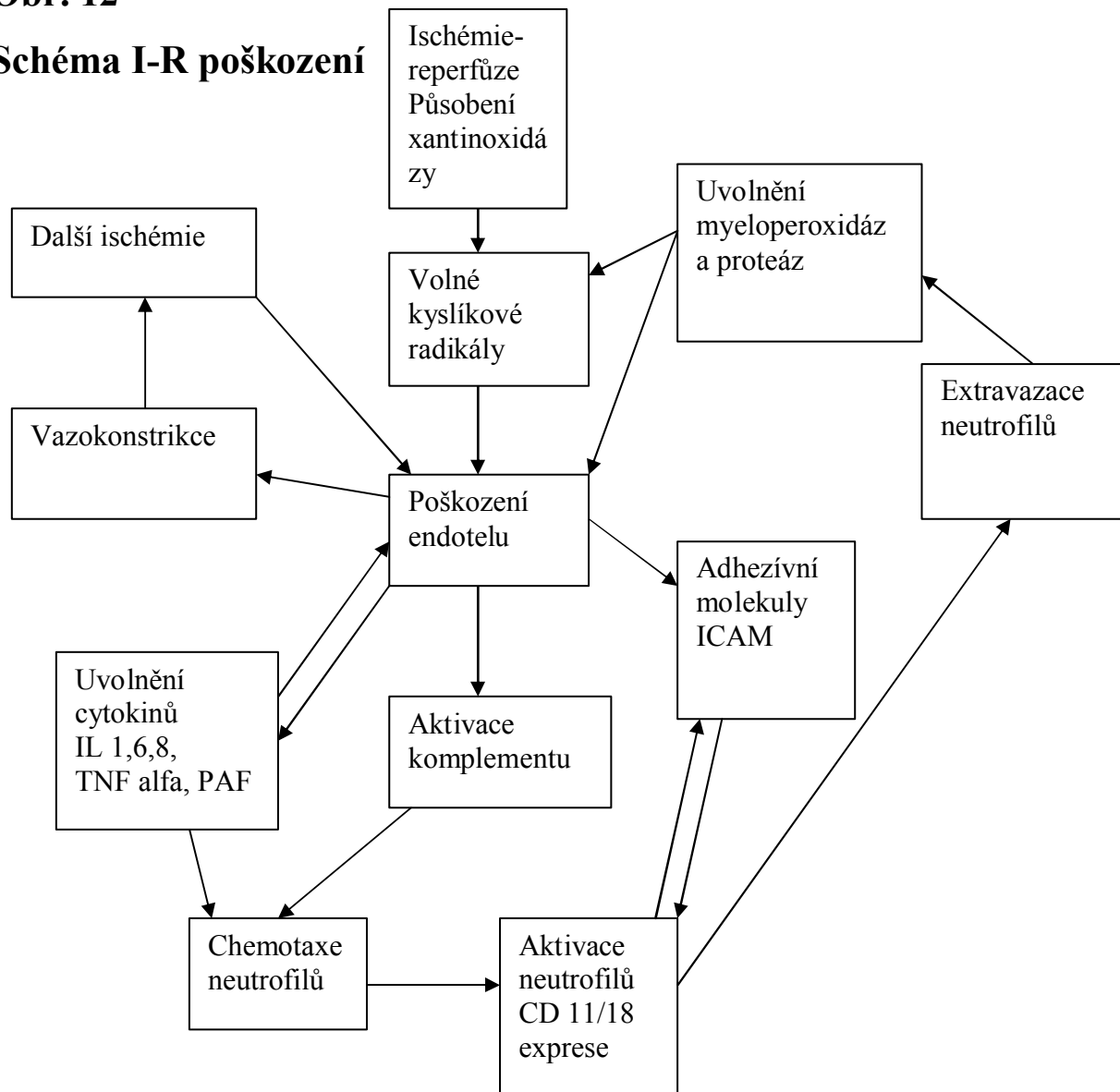
Novější studie se věnují působení oxidu dusného na infiltraci leukocytů. Jeho působením došlo k zlepšení tonu cév a příznivému ovlivnění funkce leukocytů a trombocytů (44).

Stále více poznatků ukazuje na to, že kromě polymorfonukleárních buněk se na reperfúzním poškození podílí také trombocyty. Ty se ve tkáni štěpu objevují časně po obnovení průtoku krve. Jejich deplece vede k příznivému ovlivnění ischemicko- reperfúzního poškození (45, 46). I když jsou destičky bezjaderné buňky, produkují kyslíkové radikály a velké množství zánětlivých působků ( např. thromboxane A<sub>2</sub>, leukotrieny, serotonin, platelet factor 4 a platelet-derived growth factor (PDGF), které vedou k poškození endotelu a porušené perfúzi tkáně transplantovaného štěpu (47,48 ).

Souhrně lze říci, že ischemicko reperfuční ( I-R ) poškození transplantovaného štěpu je komplexní děj mezi endotelem, různými krevními buňkami a rezidentními leukocyty.

**Obr. 12**

**Schéma I-R poškození**



ICAM- Mezibuněčná adhezivní molekula, IL- Interleukiny

PAF- Destičkový aktivační faktor, TNF- Tumor nekrotizující faktor

Tento děj vede k poškození kapilárního řečiště, buněčné nekróze nebo apoptóze. Toto postischemické nespecifické reperfuční poškození nastane v určité míře u každého transplantovaného orgánu. Může vést k zvětšené imunogenicitě štěpu a hrát významnou roli v časných a pozdních odhojovacích reakcích štěpu ( 49 ).

Ischemicko- reperfučnímu poškození nejde zabránit, ale lze ho ovlivnit optimální ochranou štěpu a podáním některých látek zasahujících do procesu migrace a adheze leukocytů, agregace trombocytů a uvolnění zánětlivých mediátorů. Mezi tyto látky patří zametače kyslíkových radikálů, protilátky proti adhezivním molekulám, inhibitory syntézy leukotrienů a antagonisti receptorů destičkového aktivačního faktoru ( 50 ).

Akutní pankreatitida je zánětlivé onemocnění tkáně vzniklé aktivací pankreatických trávicích enzymů a zahájením procesu autonatravení. Vliv ischemie tkáně pankreatu nebyl plně prokázán, ale zdá se, že ischemie štěpu pankreatu je jednou z hlavních vyvolávajících příčin. Závažnost postižení závisí na délce ischemie a délce reperfuze ( 51). Patofyziologická cesta vzniku pankreatitidy je v podstatě shodná s ischemicko- reperfučním poškozením. Proces experimentálně vzniklé pankreatitidy začíná uvolněním volných kyslíkových radikálů. Jejich vznik umožňují xanthin oxidáza, neutrofilový myeloperoxidázový systém, prostaglandin syntetáza a hemoglobin spolu s flavoproteiny. Mikrocirkulační odpověď vzniká časně po vzniku akutní pankreatitidy. Zahrnuje v sobě vazokonstrikci,

stázu krve a její desaturaci. Tento stav vede k dalšímu prohlubování ischemie (52).

Ischemie vede ke spotřebování energeticky bohatých fosfátů. Vzniklý hypoxanthin je metabolizován xantinoxidázou za vzniku dalších kyslíkových radikálů a superoxidu. Superoxid je konjugován s kyselinou v hydroxyperoxyl. Za normálních fyziologických podmínek je relativně netoxický, protože ho stačí odbourávat enzymatické systémy, například superoxid dismutáza a kataláza. Odbourávání kyslíkových radikálů napomáhají také jejich zametače v organismu. Mezi ně patří hlavně askorbát, urát, bilirubin, albumin, sulfurové skupiny na proteinech. Tyto skupiny zametačů jsou přetíženy za patologických podmínek a dochází k cytotoxickým poškozením buněk. Volné kyslíkové radikály dále reagují s buněčnými lipidy za vzniku chemotaktických molekul. To vede k uvolnění cytokinů, aktivaci komplementu a kaskádě reakcí stejných jako při ischemicko-reperfúzním poškození ( exprese adhezivních molekul na endotelu, aktivace neutrofilů a nacestování trombocytů atd. ). V pankreatické tkáni existují dva důvody proč zde působí volné kyslíkové radikály větší škodu než v jiných tkáních. Za prvé je to nízké intersticiální pH, zejména ve stimulované žláze. Za tohoto pH se více tvoří hydroperoxidový radikál, který je velmi potentním oxidantem a zahajuje lipidovou peroxidaci. Za druhé volné kyslíkové radikály tvořené neutrofilovou myeloperoxidázou inaktivují proteázové inhibitory v intersticiu, které za normálních podmínek chrání tkáň před autonatravením. Poškození stěny acinárních buněk

vede k extravazaci proteáz a zahájení procesu autodigesce ( 53, 54, 55).

Některé experimentální studie ukázaly větší náchylnost exokrinní tkáně na ischemické poškození. Po 6 hodinách studené ischemie dochází v acinární tkáni k statisticky významnému zmenšení kapilárního prokrvení. Porucha prokrvení se objevila v 50% exokrinní tkáně oproti 8% endokrinní. Kapilární poškození vedlo k adhezi leukocytů a aktivaci zánětlivé kaskády. V takto postižené tkáni dochází k aktivaci leukocytů, autofagocytóze vedoucí k nekróze acinárních buněk a tím ke klinické manifestaci pankreatitidy štěpu. Sekvenční biopsie štěpu pankreatu potvrdily morfologické známky akutní pankreatitidy jako projev ischemicko- reperfučního poškození ( 29,56 ).

Na závažnosti postižení se podílí délka studené ischemie a druh ochranného roztoku. Pi a kolektiv prokázali, že produkce oxidu dusitého po reperfúzi štěpu pankreatu závisí na délce studené ischemie. Inhibice syntetázy oxidu dusitého vedla k ochraně exokrinní tkáně, ale pouze během krátkých časů studené ischemie. Po 12 hodinách studené ischemie neměl zásah do metabolismu oxidu dusitého efekt ( 57 ).

Pro uchování pankreatu během studené ischemie se ukázal být lepším roztokem HTK před Euro- Collins, ale nebyl rozdíl mezi roztoky HTK a University of Wisconsin (58,59).

### **2.1.3 Možnosti ovlivnění ischemicko-reperfúzního poškození a zevní sekrece štěpu pankreatu**

S pochopením patofyziologických dějů v parenchymu pankreatu po obnovení perfúze následovaly první pokusy ovlivnit negativní působení ischemicko-reperfúzního poškození. Vzhledem ke komplexnosti problému je publikována spousta prací v experimentu, zatímco v klinice jsou spíše sporadické a zaměřují se spíše na koncový efekt reperfúzního poškození štěpu-pankreatitidu a trombózu cévní stopky.

Experimentální práce z 90. let minulého století prokázaly příznivý efekt mnoha látek na reperfúzní poškození. Jedny z prvních experimentálních prací popsaly vliv oxidu dusnatého na tento typ poškození. Oxid dusnatý má vasodilatační a antiagregační účinky. Menší poškození mikrocirkulace nebo dokonce její zlepšení způsobilo také podání N-acetylcysteinu nebo nitroprusidu sodného jako prekursoru oxidu dusnatého. Obě látky také snížily infiltraci tkáně granulocyty proti kontrolní skupině ( 60,61 ).

Další látkou, která se osvědčila v prevenci reperfúzního poškození se stal L-arginin. Opět je to prekursor oxidu dusnatého, jeho dalším účinkem je i zametání volných kyslíkových radikálů (62).

Mikrocirkulaci ochránilo a reperfúzní poškození zmenšilo také podání inhibitoru proteáz serpinu nebo podání monoklonálních protilátek proti adhezívním molekulám ICAM-1 či antagonisty endotelinového receptoru A (63,64,65).

I když data z experimentálních prací vypadají působivě, nenašel jsem odezvu v klinické praxi. Jediné práce z posledních let ukazovaly dobrý pleiotropní efekt podání antitrombinu III. Podání této látky s protizánětlivými a antikoagulačními vlastnostmi mělo dobrý efekt na mikrocirkulaci a adhezi granulocytů. Tím došlo ke zmenšení ischemicko-reperfúzního poškození štěpu a nižšímu výskytu trombóz štěpu. Podání antitrombinu III nemělo vliv na zvýšení rizika pooperačního krvácení ( 66,67 ).

Od 80. let minulého století se začal používat při operačních výkonech na pankreatu somatostatin. Tento syntetický analog somatostatinu se ze začátku používal pouze při endoskopických výkonech, ale postupně se indikace jeho podání rozšiřovaly. Při endoskopických výkonech podání somatostatinu 30 minut před plánovaným výkonem statisticky významně snížilo pooperační bolest, redukovalo elevaci pankreatických enzymů a zamezilo edému pankreatu po ERCP (68).

Další použití somatostatinu bylo referováno při léčbě akutní pankreatitidy. Zde je hodnocení jeho účinnosti obtížné s ohledem na různou etiologii vzniku pankreatitidy a různé terapeutické přístupy. Klinické zlepšení pacientů s akutní pankreatitidou po terapii bylo publikováno v mnoha studiích, ale tyto výsledky nebyly potvrzeny na později randomizovaných skupinách pacientů. Tyto randomizované studie neukázaly žádný benefit podání somatostatinu na snížení mortality pacientů (69,70). Jiné publikace ukázaly menší výskyt lokálních komplikací u pacientů s akutní pankreatitidou a



léčených somatostatinem. Méně lokálních komplikací se vyskytlo i u pacientů, kteří později vyžadovali chirurgickou léčbu (71,72).

Chirurgické výkony na pankreatu jsou tak jako transplantace pankreatu zatíženy malou mortalitou ale vysokou morbiditou (73). Nejčastější komplikací po resekčním výkonu pankreatu je zevní pankreatická píštěl. Již v roce 1979 byl popsán účinek kontinuální infúze somatostatinu na snížení výskytu pooperačních komplikací. Další evropské studie z pozdější doby tyto nálezy potvrdily (74,75). Později byly tyto práce podrobeny kritice pro zařazení pacientů s různým typem resekčního výkonu a pro vysoký výskyt komplikací v kontrolní skupině. Další prospektivně randomizovaná studie z Anderson Cancer Center hodnotila 110 pacientů s jedním typem resekčního výkonu. V tomto výzkumu vyšlo vyšší procento komplikací u pacientů, kterým byl podáván analog somatostatinu, octreotid. Další dvojitě slepá randomizovaná studie tyto výsledky potvrdila (76,77).

#### **2.1.4 Zkušenosti s podáváním somatostatinu u transplantace pankreatu**

Tak jako v chirurgii pankreatu i při transplantaci tohoto orgánu zůstává hlavním problémem nežádoucí zevní pankreatická sekrece. Selhání anastomózy segmentu duodena na močovém měchýři nebo střevní kličce či vytvoření zevní pankreatické píštěle může ohrozit osud štěpu a v krajním případě i pacienta. Zmínky o podávání somatostatinu nebo jeho syntetického analogu octreotidu u transplantace pankreatu jsou sporadické.

První experimentální práce se objevily na počátku 90. let. Nicholson a spoluautoři neprokázali na prasečím modelu žádný vliv podávání somatostatinu na ovlivnění exokrinní sekrece. Naopak zjistil, že somatostatin svým vazokonstrikčním efektem vede k omezení perfúze štěpu. Toto omezení nemělo žádný vliv na zvýšený výskyt trombóz štěpu (78). Další práce naopak na psím modelu prokázala velký efekt somatostatinu na snížení exokrinní sekrece a autoři vyslovili domněnku o terapeutickém efektu podávání somatostatinu v klinické praxi (79).

Podobně rozporuplné výsledky byly publikované v různých sděleních z klinické praxe. Benedetti a spoluautoři prokázali nižší výskyt pooperačních komplikací a lepší přežívání štěpů a pacientů ve skupině s podávaným somatostatinem oproti kontrolní skupině bez somatostatinu (80). Další autoři tyto výsledky nepotvrdili. V těchto sděleních autoři konstatují, že podávání somatostatinu nemá žádný vliv na: 1. hladinu amyláz v séru, moči a drénu, 2. trvání a objem

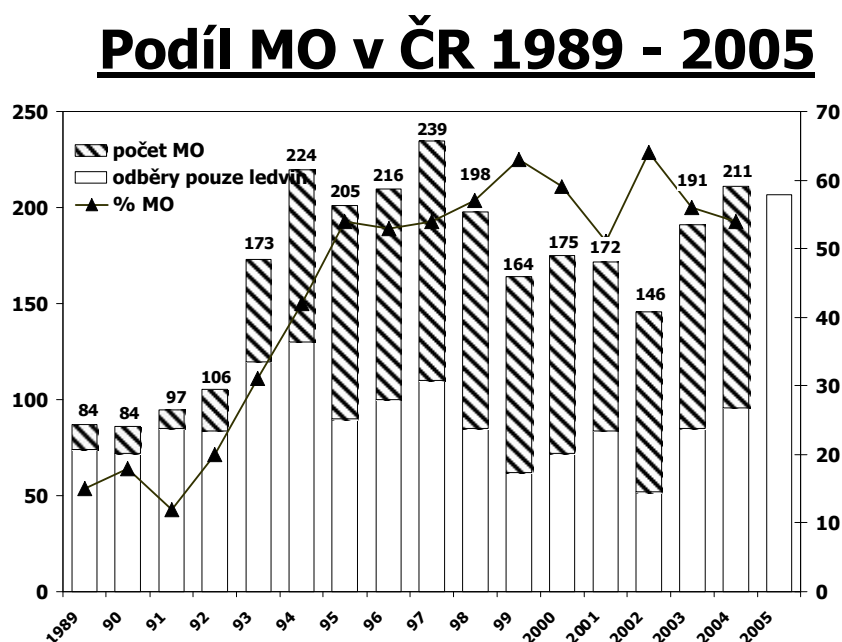
sekretu do nasogastrické sondy a drénu u štěpu, 3. sérovou koncentrací glukózy, bikarbonátu a CyA, 4. výskyt kolekce kolem štěpu a vznik zevní pankreatické píštěle, 5. přežití štěpů a pacientů, počet chirurgických komplikací a infekcí. I když autoři neprokázali žádný přímý benefit podávání somatostatinu, nepotvrdili ani zvýšené riziko trombóz štěpu z omezené perfúze vasokonstrikčním efektem. Nedoporučují podávání somatostatinu rutinně během transplantace pankreatu, ale ponechávají tuto možnost při léčbě zevní pankreatické píštěle a těžké akutní pankreatitidy štěpu (81,82).

## 2.7 Cíl studie

Všechny práce publikované v odborných časopisech popisují snahu ovlivnit vznik chirurgické komplikace až na transplantovaném štěpu. V našem klinickém experimentu vycházíme z úvahy, že výše popsané patofyziologické změny začínají již při odběru štěpu pankreatu. Jak ukazuje obrázek 13, od poloviny 90. let se provádí více než 50% multiorgánových odběrů.

### Obr. 13

Počet multiorgánových odběrů v České republice



Vzhledem ke společnému zásobení jater a pankreatu to znamená větší preparaci a manipulaci se štěpem pankreatu než při izolovaném odběru. Při této manipulaci dochází k iritaci tkáně žlázy, obdobné jako při resekčních výkonech na pankreatu (72). V našem klinickém experimentu jsme si stanovili tyto cíle:

1. Primární hypotéza:

Kontinuální infúze se somatostatinem dárci a příjemci sníží exokrinní sekreci pankreatu

2. Sekundární hypotéza:

Ovlivnění exokrinní sekrece pankreatu bude působit protektivně na okolní tkáň u příjemce, menší autodigesce okolí povede k lepšímu hojení rány.

3. Nulová hypotéza:

Infúze se somatostatinem nepovede ke snížení exokrinní sekrece

## 2.3 Metodika

Náš soubor se skládá z dárců a příjemců pankreatu transplantovaných na Klinice transplantační chirurgie, IKEM, Praha, mezi roky 2/2002 a 12/2003. Pacienti byli prospektivně a randomizovaně rozděleni do dvou skupin podle podání somatostatinu. Rozdělení bylo provedeno počítačově generovanými náhodnými čísly. Výběr dárce štěpu pankreatu byl proveden na základě standardního protokolu našeho pracoviště ( anamnéza přidružených onemocnění, věk do 45 let, makroskopický nález na štěpu pankreatu ). Příjemce byl vybrán z čekací listiny podle doby zařazení. Odběr štěpu byl proveden en block technikou spolu se slezinou a částí duodena, duodenum bylo propláchnuto perfúzním roztokem a ponecháno otevřené. Perfúzními roztoky byly Custodiol a University of Wisconsin ( Viaspan ).

Jednu hodinu před začátkem odběru jsme začali podávat dárci orgánů somatostatin v kontinuální infúzi 0,3 mg/ hod. Infúze somatostatinu byla přerušena se zahájením perfúze orgánů ochranným roztokem. Před začátkem odběru a před přerušením krevního odběru ve štěpu pankreatu byly u dárce měřeny hladiny sérových amyláz a lipáz. Štěp byl uchován v perfúzním roztoku a ledové tříšti do doby transplantace. Před transplantací jsme provedli úpravu štěpu a rekonstrukci tepenného zásobení štěpu.

Transplantace pankreatu byla provedena extraperitoneálně do jámy kyčelní s cévním napojením na zevní pánevní tepny a exokrinní drenáží pomocí duodenojejunostomie. Příjemci pankreatu jsme podávali

somatostatin od začátku operace v kontinuální infúzi 0,3 mg/ hod. do celkové dávky 3 mg. Kontrolní skupinou byli pacienti, kterým byl transplantován štěp pankreatu odebraný bez podání somatostatinu. Infúze somatostatinu nebyla aplikovaná ani během transplantace.

Pooperačně byli pacienti léčeni různými imunosupresivními protokoly. Nejčastější byla indukce pomocí polyklonální nebo monoklonální antilymfocytární protilátky a následným podáváním cyklosporinu, kortikoidů a mycofenolát mofetilu nebo kortikoidů, mycofenolát mofetilu a tacrolimu.

Příjemci byla monitorovaná koncentrace amyláz a lipáz v séru a v odpadech z drénu 1 hodinu po reperfúzi a dále jednou denně. Pravidelně byly prováděné sonografické kontroly a laboratorní kontrola funkce štěpu pankreatu stanovením hladin glykémie. Rejekce byla diagnostikovaná biopticky. Statistické zhodnocení bylo provedeno Mann-Whitney a chi kvadrát testem a T testem. Křivky přežívání byly generovány Kaplan Meierovou metodou. Ze studii byli vyřazeni pacienti s intraperitoneálním uložením štěpu a retransplantovaní příjemci.

## 2.4 Výsledky

V období od 2/2002 do 12/2003 jsme provedli 40 transplantací pankreatu. 34 transplantací bylo provedeno v kombinaci s transplantací ledviny. 6 ( 15% ) pacientům jsme slinivku transplantovali izolovaně. V celém souboru bylo 16 žen a 24 mužů. 17ti dárčům a příjemcům štěpu pankreatu byl podán somatostatin ( Skupina Somatostatin +). 23 štěpů pankreatu bylo odebráno bez podání somatostatinu ( Skupina Somatostatin - ). Mezi oběma skupinami nebyl rozdíl v průměrném věku a BMI dárce, studené ischemii štěpu pankreatu ( Tab. 5 ).

### Tab.5

Demografická data dárců a typ ochranných roztoků

Skupina	N	Custodiol	UW	CIT P (hod)	Věk(roky)	Váha(kg)	Výška(cm)
Somatostatin +	17	13	4	8,2 ± 2,6	24,6 ± 6,9	70,4 ± 18	172,4 ± 13,3
Somatostatin -	23	17	6	9,8 ± 3,1	27,6 ± 11,7	67,8 ± 8,8	172,2 ± 5,6

CIT- studená ischemie štěpu pankreatu

Demografická data a anamnestické údaje obou skupin příjemců ukazují tabulky 6,7,8. V obou skupinách nebyl statisticky významný rozdíl v BMI, věku, rozložení pohlaví, typu diabetu a trvání hemodialyzační léčby.



## Tab. 6

Demografická data příjemců

	<b>Somatostatin+</b>	<b>Somatostatin-</b>
výška (cm)	172,92	172,82
hmotnost (kg )	73,75	73,63
BMI	24,53	24,61
Počet mužů	12	13
Počet žen	5	10
Průměrný věk ( roky )	44,5 ± 9,4	45,7 ± 7,9

Somatostatin+ : Příjemci s aplikovanou infúzí se somatostatinem

Somatostatin - : Příjemci transplantovaní bez infúze se somatostatinem

## Tab. 7

Rozložení diabetu u příjemců podle typu

	<b>Somatostatin +</b>	<b>Somatostatin -</b>
DM typ 1	16	24
DM typ 2	2	0

## Tab. 8

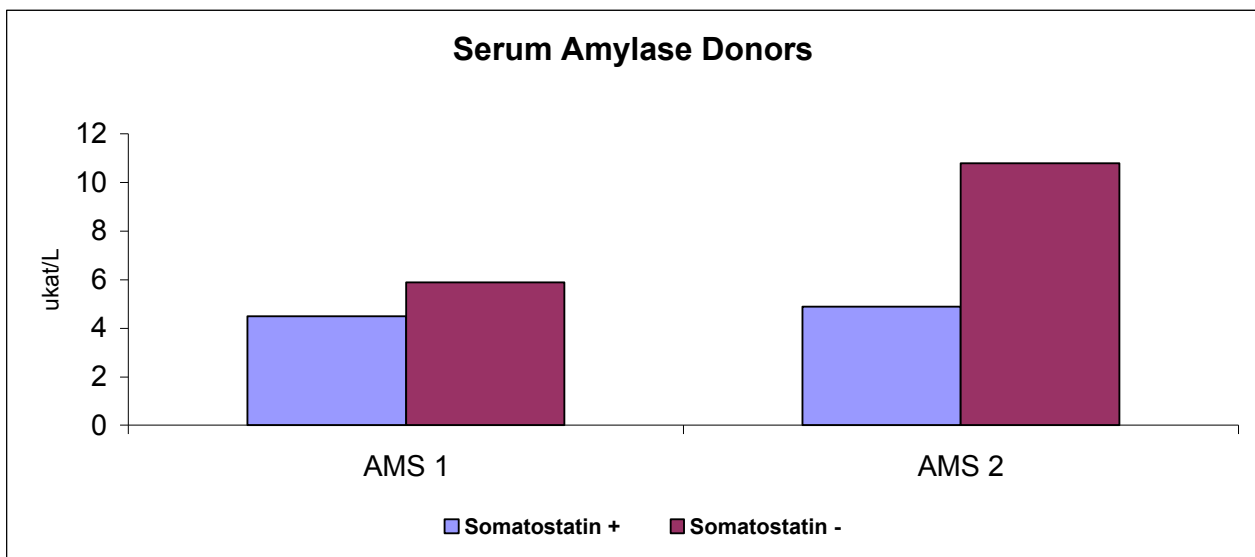
Rozložení a typ dialýzy u příjemců

	<b>Somatostatin +</b>	<b>Somatostatin -</b>
Bez dialýzy	9	7
Hemodialýza	8	13
Peritoneální dialýza	1	4

Ve skupině dárců orgánů, u kterých byl podáván somatostatin jsme pozorovali nižší hodnoty sérových amyláz a lipáz odebraných před perfúzí štěpu pankreatu ( Obr. 14a,b ).

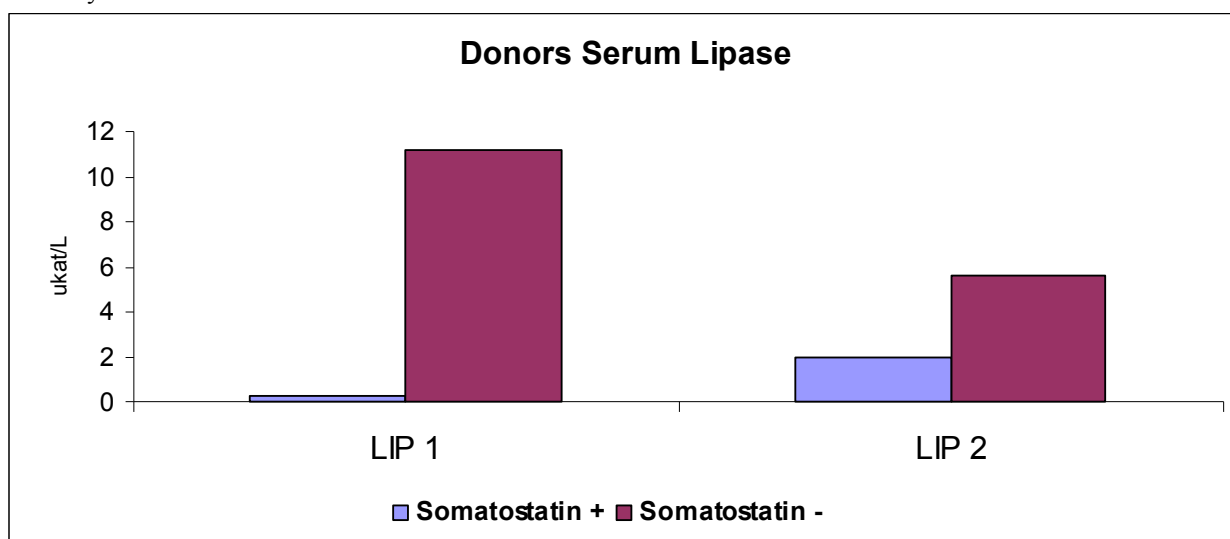
### Obr.14a

Hladina sérových amyláz u dárce, AMS 1- hladina před zahájením odběru, AMS 2- hladina před začátkem perfúze štěpu ochranným roztokem



### Obr.14b

Hladina sérových lipáz u dárce, Lip 1- hladina před zahájením odběru, Lip 2- hladina před začátkem perfúze štěpu ochranným roztokem



Obě tato měření byla na hranici statistické významnosti ( $p \leq 0,1$ ).

Skupina příjemců transplantovaných s podáváním somatostatinu i kontrolní skupina se statisticky nelišily v rozložení různých typů imunosupresivních protokolů. Tab. 9

**Tab. 9**

Rozložení a typ imunosupresivních protokolů

	Somatostatin +	Somatostatin -
Kortikoidy	1	1
Kortikoidy,cyklosporin A,MMF	0	2
Kortikoidy,cyklosporin A,MMF,ATG	2	3
Kortikoidy,cyklosporin A,MMF,Zenapax	3	0
Kortikoidy,MMF,ATG,FK506	6	8
Kortikoidy,MMF,FK506,Simulect	1	1
Kortikoidy,ATG,FK506,Rapamycin	0	2
Kortikoidy,ATG,FK506,Zerapax	0	1
Kortikoidy,ATG,FK506	2	3
Kortikoidy,FK506	1	0
Kortikoidy,FK506,jiná	0	1
Kortikoidy,Simulect	0	1

MMF: mykofenolát mofetil

ATG: polyklonální protilátka, atihymocytární globulin

Zenapax: Daclizumab, protilátka proti alfa řetězci CD 25 receptoru IL 2

FK 506: Tacrolimus, antibiotikum s imunosupresivním účinkem podobným cyklosporinu

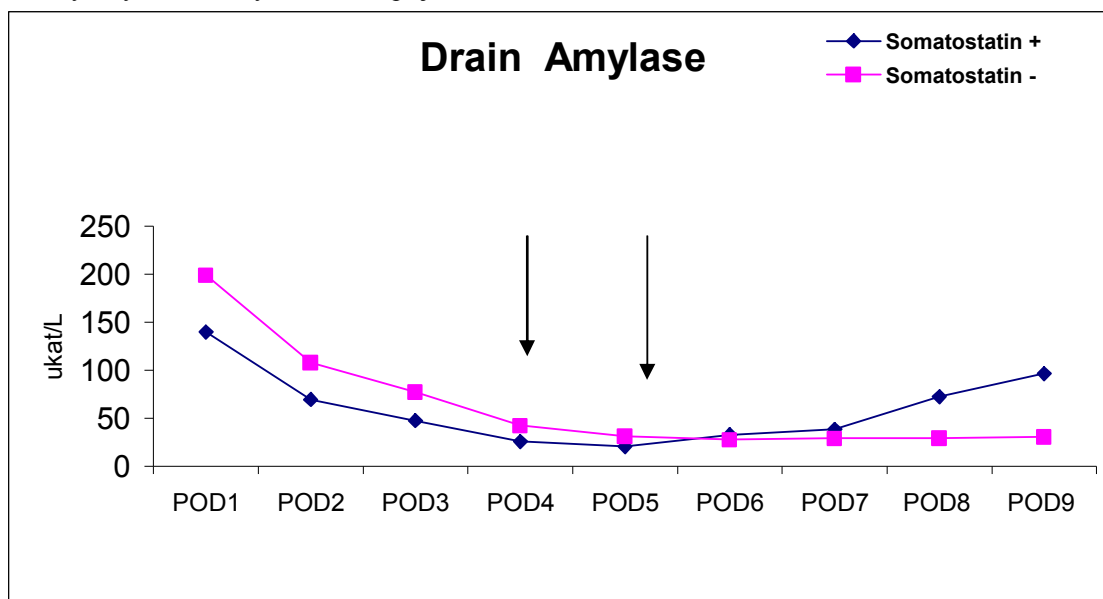
Simulect: Basiliximab, anti- IL-2R monoklonální protilátka

Rapamycin: Sirolimus, antibiotikum podobné FK 506

Kromě pacientů s pooperační trombózou vena portae došlo u všech příjemců k okamžitému rozvoji funkce štěpu pankreatu. Ve skupině příjemců, kterým jsme podávali somatostatin během transplantace jsme zachytili statisticky významně nižší koncentrace amyláz v odpadech z drénu 4-5 den ( $p \leq 0,08$ ). U lipáz se vyskytly nižší koncentrace v drénu 5-6 den ( $p \leq 0,05$ ). ( Obr. 15,16 )

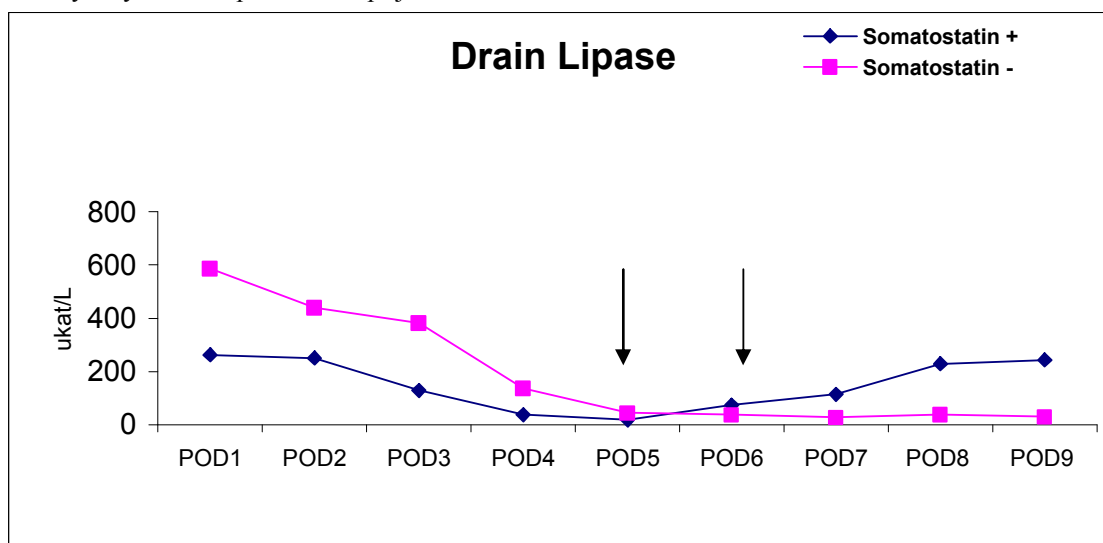
## Obr. 15

Hladiny a dynamika amyláz v drénu příjemce



## Obr.16

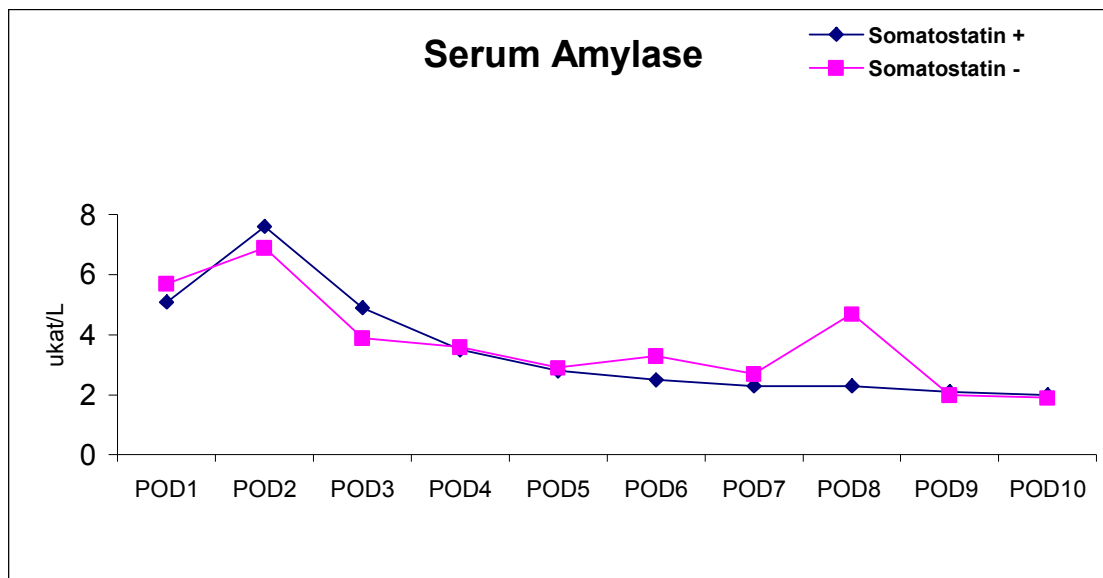
Hladiny a dynamika lipáz v drénu příjemce



V koncentracích sérových amyláz a lipáz nebyl u obou skupin statisticky významný rozdíl ( Obr.17,18 ).

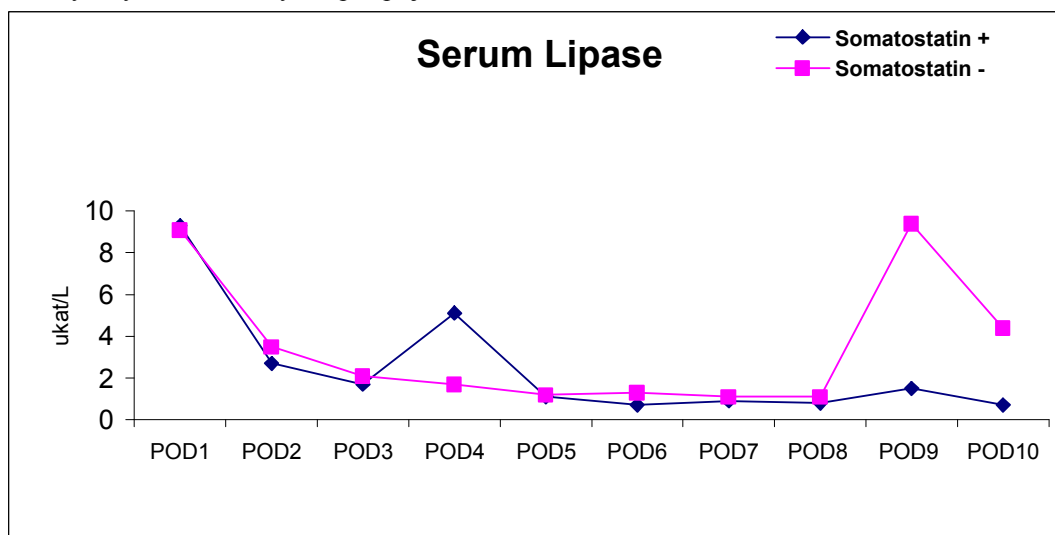
### Obr. 17

Hladiny a dynamika sérových amyláz příjemce



### Obr. 18

Hladiny a dynamika sérových lipáz příjemce



Ve skupině příjemců s aplikovaným somatostatinem jsme pozorovali méně rejekcí štěpu pankreatu ( 1 vs. 5 ). Tyto hodnoty jsou na hranici statistické významnosti (  $p. \leq 0,1$  ). Mezi počtem rejekcí ledvinného štěpu nebyl rozdíl mezi oběma skupinami. Ve skupině pacientů se somatostatinem byla zachycena rejekce jednoho štěpu ledviny a v kontrolní skupině u dvou štěpů.

V celém souboru se vyskytlo 16 chirurgických komplikací. Reoperovali jsme 8 pacientů ve skupině se somatostatinem. U 5 pacientů jsme pozorovali poruchu hojení rány a 3 z nich reoperovali, u dvou pacientů byla rána infikovaná ve formě abscesu a 3 pacienty jsme revidovali pro krvácení z oblasti štěpu. Ve skupině pacientů bez somatostatinu se vyskytlo 13 chirurgických komplikací. 5 pacientů jsme reoperovali pro poruchu hojení rány a 8 pacientů pro krvácení. Explantovali jsme 4 štěpy pankreatu. Ve skupině příjemců se somatostatinem jsme explantovali 1 štěp pro trombózu vena portae. Ve druhé skupině jsme ztratili 2 štěpy pro trombozu vena portae a 1 pro chirurgicky neošetřitelné krvácení. Hemoragicko- nekrotická pankreatitida štěpu se vyskytla u jednoho pacienta z kontrolní skupiny a rovněž únik pankreatické šťávy z dehiscenční duodenojejunoanastomozy se vyskytl pouze v kontrolní skupině u jednoho příjemce ( Tab. 10 ).

**Tab.10**

Chirurgické komplikace obou skupin

		Somatostatin + n-17	Somatostatin – n-23
Pankreas	Žádné	5	8
	Krvácení	3	8
	Absces	2	2
	Sekrece z rány	5	5
	Trombóza cévní stopky	1	2
	Pankreatitída	0	1
	Leak z anast.segm.duodena	0	1
Ledvina	Žádné	13	20
	Krvácení	1	1



Ostatní komplikace ukazuje tabulka 11 Kromě většího výskytu bakteriémie v kontrolní skupině, která byla na hranici významnosti:  $p \leq 0,1$ , se obě skupiny statisticky významně nelišily v počtu těchto událostí.

**Tab.11**

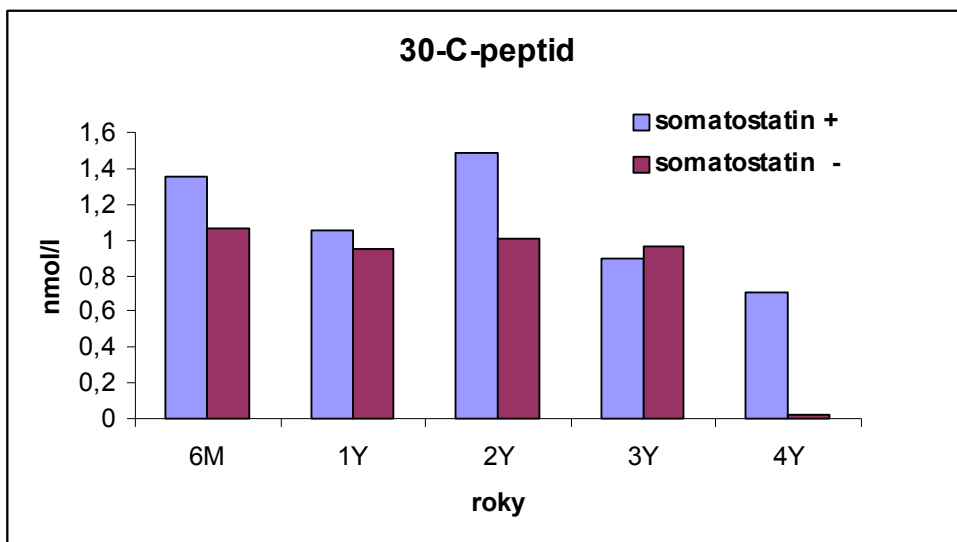
Infekční a interní komplikace obou skupin

	Somatostatin +	Somatostatin -
Žádné	10	12
Bakteriální seps	0	5
CMV infekce	1	2
Jiné virové onemocnění	1	1
Močová infekce	1	2
Kardiovaskulární komplikace	3	2

Další obrázek zobrazuje průměrné hodnoty C- peptidu v jednotlivých skupinách. Jeho hodnoty jsou mírně vyšší ve skupině s podávaným somatostatinem, rozdíly jsou však statisticky nevýznamné.

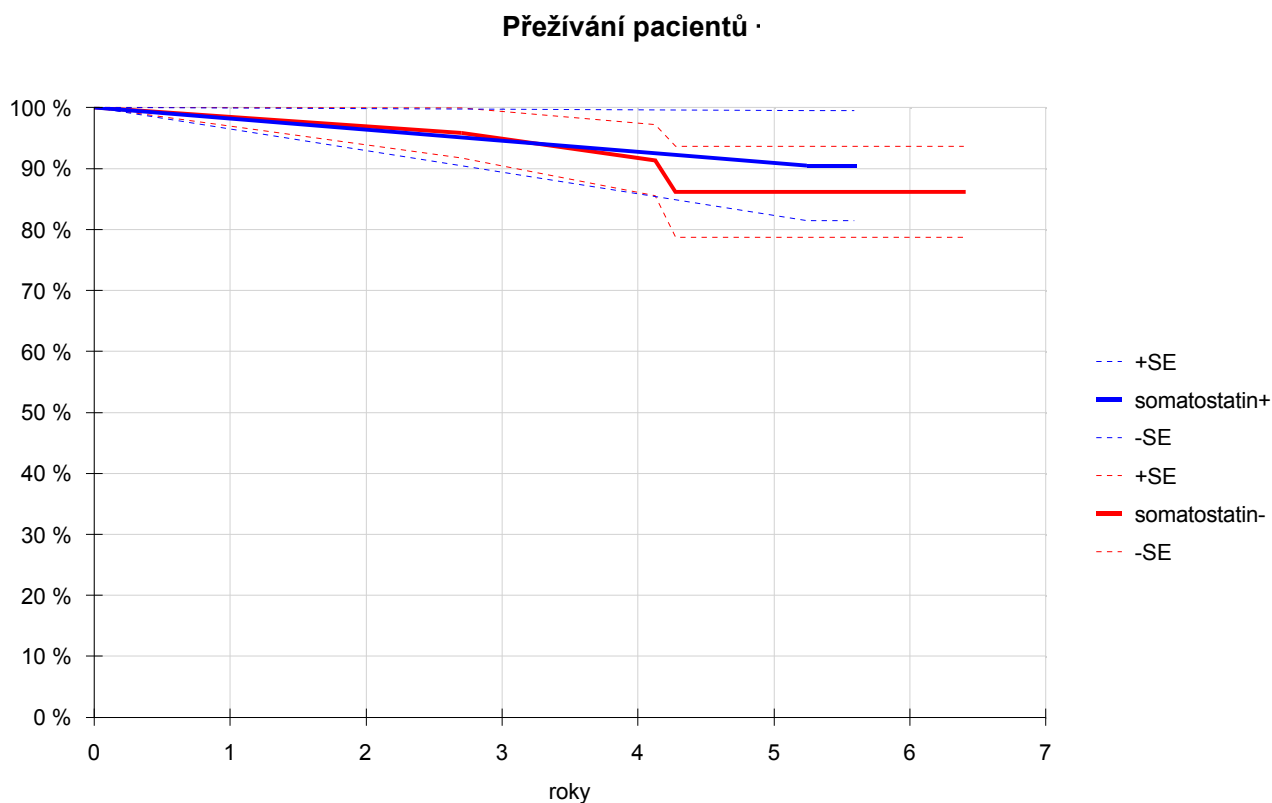
### Obr. 19

Průměrné hodnoty C peptidu v pooperačním období



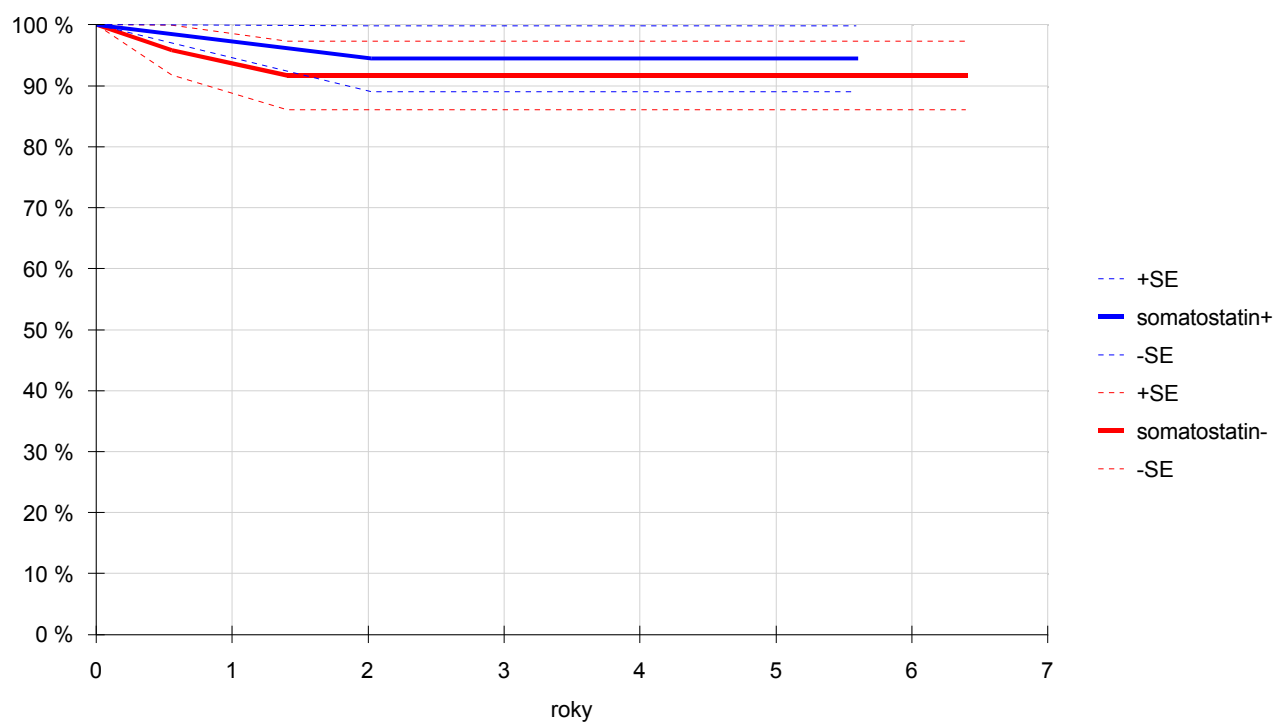
Křivky přežívání štěpů a pacientů ukazují obrázky 20,21. V obou skupinách jsme celkem ztratili 4 štěpy pankreatu z důvodu trombózy cévní stopky nebo neošetřitelného krvácení. Přežití pacientů je obdobné v obou skupinách a podle Kaplan- Maiera bylo v prvním roce 98 % resp. 95% a 91% resp. 86% v 5 letech ve skupině se somatostatinem a v kontrolní skupině.

**Obr.20**



**Obr. 21**

**Přežívání štěpů pankreatu ·**



## 2.5 Diskuze:

Od roku 1966, kdy byla provedená první transplantace pankreatu, se počty provedených transplantací neustále zvyšují. Transplantace pankreatu se tak v průběhu let stala rutinní, ale nepříliš častou metodou léčby diabetu mellitu. Příčiny jsou v zásadě dvě. Za prvé je to nutnost podávání dlouhodobé imunosuprese. S nástupem moderních léků se podařilo zmenšit počet rejekcí štěpu pankreatu a výskyt nežádoucích účinků. Ale imunologická příčina ztráty štěpu stále zůstává hlavní příčinou u izolovaných transplantací ( 83,84 ). Druhou příčinou, proč se transplantace pankreatu dosud nestala běžnou metodou léčby diabetu mellitu, je stále vysoké procento chirurgických komplikací a technických selhání vedoucích ke ztrátě štěpu. Tento počet komplikací se podařilo zmenšit za uplynulých 20 let pouze na polovinu. Výskyt chirurgické komplikace také často vede k úpravě imunosupresivního protokolu a tím může zvýšit riziko manifestace imunologické reakce příjemce ( 85,86 ). Na vzniku chirurgické příčiny se často podílí také poškození štěpu pankreatu během odběru. Rizikovými faktory jsou zejména aterosklerotické postižení cév, obezita a hemodynamická nestabilita dárce.( 86 ). Tyto faktory spolu s nešetrnou technikou preparace vedou k manifestaci reperfúzního poškození štěpu a vzniku edematózní nebo hemorhagicko- nekrotické pankreatitidy.

Námi používaná technika extraperitoneálního uložení umožňuje snadnější preparaci pánevních cév a menší zátěž pacienta při řešení chirurgických komplikací než intraperitoneální uložení štěpu. Nevýhodou je menší vstřebávání trávicích enzymů produkovaných zevní

pankreatickou sekrecí než v případě intraperitoneálního uložení. Proto pozorujeme častěji poruchu hojení rány ve srovnání s intraperitoneálním přístupem ( 87 ). Ovlivnění ischemicko- reperfúzního poškození je velmi obtížné a z látek vykazujících příznivý dopad na toto poškození se naprostá většina použila pouze v laboratoři na experimentálním zvířecím modelu ( 60-65 ). V klinické praxi tak zůstávají k použití látky, které zmírňují dopad ischemicko- reperfúzního poškození na posledním stupni kaskády, tedy zlepšení mikrocirkulace nebo omezením exokrinní sekrece vedoucí k poškození tkáně pankreatického štěpu. Autoři randomizovaných studií doporučují podávání somatostatinu k léčbě postreperfúzních pankreatitid štěpu ( 80-82 ). Tyto literární údaje o příznivém účinku somatostatinu jsou kontroverzní. V břišní chirurgii se na snížení zevní pankreatické sekrece a prevenci dehiscencí anastomóz používají analoga somatostatinu ( 68-75 ). Také v naší studii byly výsledky nepřesvědčivé, a i když některé sledované hodnoty byly nižší ve skupině se somatostatinem než v kontrolní, statistické srovnání bylo na hranici významnosti. Podání somatostatinu dárce vedlo k menší iritaci parenchymu způsobené zevní pankreatickou sekrecí a počínající autodigescí. V naší studii se vyskytly statisticky hraničně významně menší koncentrace amyláz v séru u dárců s infúzí somatostatinu. Toto snížení exokrinní sekrece během odběru nemělo dopad v lepším hojení operační rány, protože procento chirurgických komplikací zůstalo stejné v obou skupinách příjemců. Na hranici statistické významnosti se také vyskytlo méně rejekcí ve skupině se somatostatinem. To by mohlo být způsobeno menším ischemicko- reperfúzním poškozením, iritací

parenchymu během odběru a menší imunogenitou štěpu po transplantaci. Ovlivnění imunosupresivními léky nebo typem ochranného roztoku je vyloučeno, rozložení obou bylo stejné ve skupině se somatostatinem i v kontrolní skupině. Koncentrace amyláz v drénech byly časně po operaci zkresleny příměsí krve. Proto se rozdíl v koncentracích projevil až 4- 6 den po transplantaci, kdy většinou došlo k vyčištění sanguinolentní sekrece z drénů v okolí štěpu pankreatu. Také tyto sledované parametry neměly odezvu v lepším pooperačním průběhu a hojení rány.

Somatostatin má podle některých prací vasokonstriční efekt a mohl by zvyšovat počet cévních trombóz štěpu ( 78 ). V naší studii se nepotvrdil vasokonstriční efekt somatostatinu a jeho vliv na zvýšení počtu trombóz v. portae.

Výsledky sledování v naší studii byly určitě také ovlivněny malým počtem sledovaných pacientů. Naše studie byla podpořena Interním výzkumným záměrem IKEM a proto jsme byli limitováni finančními prostředky a časem nutným k ukončení studie.

## 2.6 Závěr

Podávání somatostatinu má mírný příznivý efekt na zmenšení exokrinní sekrece během odběru štěpu pankreatu. Zmenšení poškození parenchymu štěpu pankreatu během odběru je podle našich výsledků neprůkazné. Omezení zevní pankreatické sekrece během odběru a po transplantaci nemá vliv na zlepšení výsledků, ovlivnění hojení rány a výskyt dalších chirurgických komplikací v pooperačním období. V naší studii se nepotvrdil vasokonstrikční efekt somatostatinu, který by vedl v vyšším počtu trombotických komplikací. Na hranici statistické významnosti se vyskytl menší počet rejekčních epizod ve skupině příjemců se somatostatinem. To by mohlo být způsobeno protektivním účinkem somatostatinu vedoucím k menšímu ischemicko-reperfúznímu poškození štěpu a menší imunogenicitě štěpu. V souladu se zahraničními autory nemůžeme doporučit podávání somatostatinu rutinně během transplantace pankreatu, ale pouze jako poslední možnost u štěpů marginální kvality s vyšším rizikem výkytu reperfúzní pankreatitidy po operaci. Ověření některých slibných výsledků by vyžadovalo další zkoumání na větším souboru pacientů.



## **Experimentální část II**

### **Zavedení a zhodnocení techniky transplantace pankreatu s drenáží zevní pankreatické sekrece na střevo v kombinaci s extraperitoneálním uložením štěpu- retrospektivní studie**

#### **3.1 Úvod**

První úspěšná technika transplantace pankreatu, která vedla k dlouhodobé dobré funkci štěpu, byla transplantace celého orgánu odebraného se segmentem duodena. Zevní pankreatická sekrece byla drénovaná do močového měchýře. Iritace močových cest pankreatickou šťávou spolu se ztrátami iontů a bikarbonátů z pankreatického sekretu vedla k výskytu časných a pozdních urologických komplikací, acidobázické a minerálové dysbalanci příjemce. Dysurie, opakované močové infekce nebo makroskopická hematurie vedou ke snížení kvality života a posléze i k vynucené konverzi anastomózy duodena z močového měchýře na střevo. Dalším z důvodů vedoucím ke konverzi je refluxní pankreatitida. K té dojde u pacientů s diabetickou cystopatií a poruchou vyprazdňování močového měchýře. Do současné doby bylo popsáno více jak 40 modifikací různých transplantačních technik pankreatu ( 21,22, 88, 89 ).

Výhodou drenáže zevní pankreatické sekrece na střevo je fyziologické vstřebávání sekretu. U pacienta nedochází k metabolické acidóze a iritaci močových cest koncentrovanou pankreatickou šťávou. Ve srovnání s drenáží na močový měchýř vede drenáž na střevo k lepšímu hojení operační rány a menšímu výskytu dehiscencí v oblasti anastomózy ( 90,8% vs. 31,6% a 18,8% vs. 6,3% ). Pacientů, kteří zemřeli v důsledku dehiscence anastomózy, bylo více ve skupině s enterální drenáží ( 0,22 vs. 4,3% ). Jiné studie srovnávající močovou a střevní drenáž uvádějí stejný počet odstraněných štěpů pankreatu v obou skupinách a větší výskyt selhání funkce štěpu ve skupině s enterální drenáží ( 89,90 ).

To nás vede k úvaze, že intraperitoneální uložení štěpu vede sice k lepšímu hojení rány, ale chirurgická komplikace vedoucí k opakovaným laparotomiím má pro pacienta závažnější dopad. Tuto naši myšlenku potvrzuje studie Troppmana, ve které autor uvádí celkový počet relaparotomií 32%. Hlavními komplikacemi vedoucími k relaparotomii byly intrabdominální infekce a pankreatitida štěpu ( 38% ), trombóza cévní stopky ( 27% ), dehiscence anastomózy na močový měchýř ( 15% ). Ke ztrátě štěpu došlo statisticky významně více u pacientů s relaparotomií ve srovnání s pacienty bez opakovaných laparotomií ( 80 vs. 41% ). Rovněž mortalita byla významně vyšší u pacientů s revizí ( 21 vs. 6% ) ( 91 ).

### **3.2 Cíl studie**

Cílem klinické studie je zavedení a ověření techniky extraperitoneálního uložení štěpu v kombinaci se střevní drenáží zevní pankreatické sekrece.

#### **1. Primární hypotéza:**

Extraperitoneálním uložením štěpu v kombinaci s fyziologickou drenáží sekretu pankreatu dojde k příznivému ovlivnění perioperační mortality příjemců. Mortalita se nebude statisticky významně lišit mezi příjemci s a bez operační revize

#### **2. Nulová hypotéza:**

Nová operační technika nebude mít vliv na mortalitu příjemců pankreatu. Počet vynucených explantací štěpu pankreatu bude stejný u pacientů s relaparotomií ve srovnání s pacienty bez chirurgické revize.

### 3.3 Metodika

V naší studii retrospektivně hodnotíme soubor pacientů transplantovaných v období 3/2001 do 10/2006. Do studie byli zařazeni pacienti transplantovaní technikou drenáže zevní pankreatické sekrece na střevo a uloženým štěpem extraperitoneálně.

Ze studie byli vyloučení pacienti s močovou drenáží a intraperitoneálním uložením štěpu. Štěp byl odebrán a alokovan podle pravidel Transplantcentra IKEM (anamnéza přidružených onemocnění, věk do 45 let, makroskopický nález na štěpu pankreatu). Odběr štěpu byl proveden en block technikou spolu se slezinou a částí duodena. Duodenum bylo propláchnuto perfúzním roztokem a ponecháno otevřené. Perfúzními roztoky byly Custodiol a University of Wisconsin (Viaspan). Štěp byl uchován v perfúzním roztoku a ledové tříšti do doby transplantace.

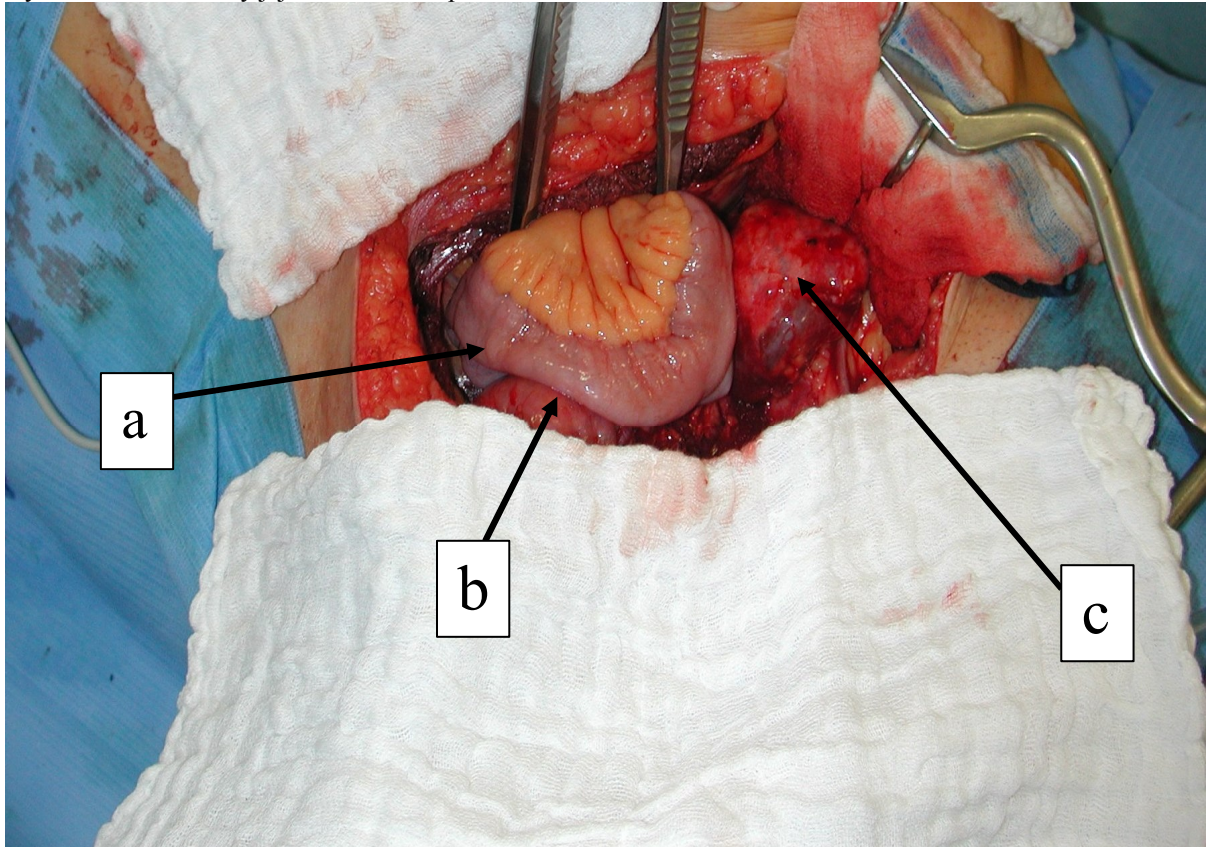
Před transplantací jsme provedli úpravu štěpu a rekonstrukci tepenného zásobení štěpu pomocí odebraného štěpu a. iliaca communis s bifurkací. Příjemce byl vybrán z čekací listiny podle doby zařazení a negativní křížové zkoušky (cross match). Transplantace pankreatu byla provedena extraperitoneálně do jámy kyčelní s cévním napojením na zevní pánevní tepny a exokrinní drenáží pomocí duodenojejunostomie.

Kličky tenkého střeva byly vytaženy skrze otvor v peritoneu ke štěpu pankreatu a segment duodena byl našit end to side (Obr. 1,2). Po zhotovení duodenojejunostomie byly kličky střevní zanořeny do

dutiny břišní a místo anastomózy bylo extraperitonealizováno fixací peritonea na segment duodena ( Obr. 3 ).

### Obr. 1

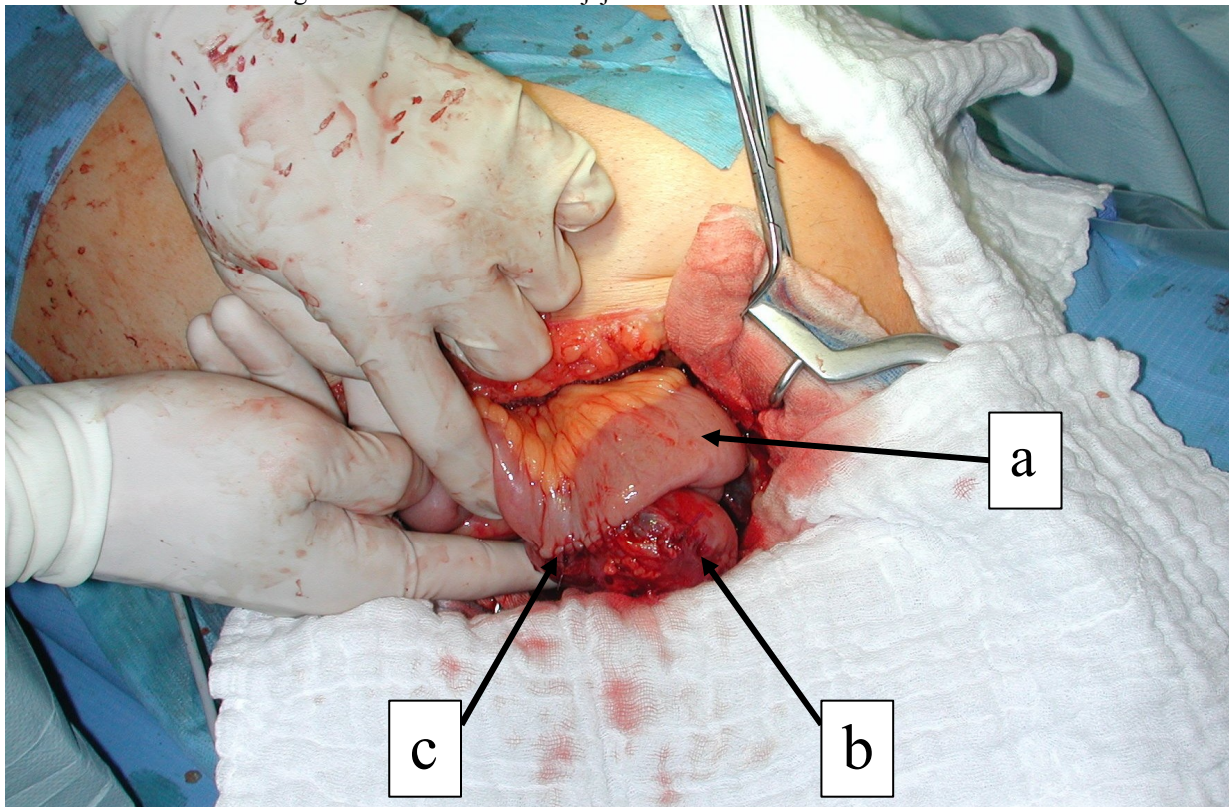
Vytažení střevní kličky jejunu otvorem v peritoneu



**a-** vytažená klička jejunu, **b-** segment duodena štěpu pankreatu, **c-** tělo štěpu pankreatu

## Obr. 2

Anastomóza side to side segmentu duodena na kličku jejuna

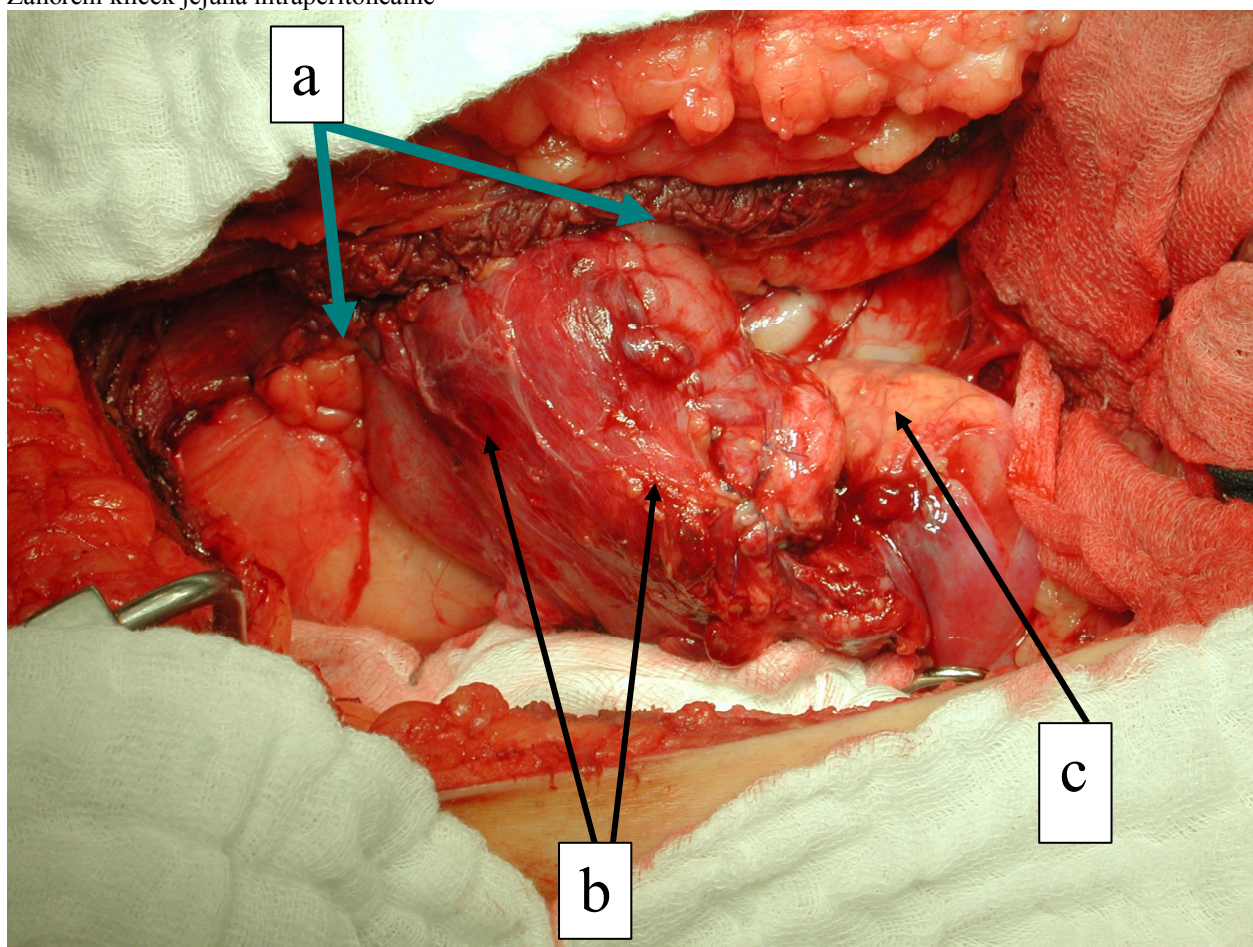


a- klička jejuna, b- segment duodena štěpu pankreatu, c- místo anastomózy( side to side )



### Obr. 3

Zanoření kliček jejunu intraperitoneálně



a- fixace peritonea k segmentu duodena, b- hlava pankreatu s přešitým mesenteriem ( obsahuje vasa mesenterica superior ), c- tělo a kauda pankreatu

Pravidelně jsme prováděli sonografické a laboratorní kontroly funkce štěpu pankreatu stanovením hladin glykémie. Rejekce byla diagnostikovaná biopticky. Statistické zhodnocení bylo provedeno Mann- Whitney a chi kvadrát testem a T testem. Křivky přežívání byly generovány Kaplan- Meierovou metodou.

Pacienti byli rozděleni do dvou skupin podle výskytu chirurgické komplikace a operační revize. Skupina S 1 obsahuje pacienty s chirurgickou komplikací vyžadující operační revizi a skupina S 2 zahrnuje pacienty s nekomplikovaným pooperačním průběhem. V dalším hodnocení je skupina S1 rozdělena na podskupinu obsahující pacienty s chirurgickou komplikací vzniklou v perioperačním období. Toto období končí dimisí pacienta. Pro hodnocení mortality a morbidit jsme z obou skupin vyřadili pacienty s časnou trombózou cévní stopky štěpu pankreatu, která vyžadovala explantaci štěpu do 3 dnů. Průměrná doba sledování byla 29 měsíců ( 1- 68 měsíců ). Obě skupiny retrospektivně hodnotíme. Sledovali jsme vliv chirurgické komplikace na osud štěpu a pacienta. Sledovanou skupinou byli pacienti s minimálně jednou chirurgickou komplikací vyžadující laparotomii. Kontrolní skupinou byli pacienti s nekomplikovaným pooperačním průběhem.



### 3.4 Výsledky

V období 3/2001 do 10/2006 jsme provedli 114 transplantací pankreatu. 21( 18,5 % ) transplantací bylo provedeno izolovaně. 8 ( 7,01% ) pacientů jsme vyřadili ze sledování pro časnou explantaci štěpu pankreatu. Náš soubor pacientů byl rozdělen na dvě skupiny podle výskytu chirurgické komplikace vyžadující operační revizi ( S 1 je skupina příjemců s chirurgickou komplikací, S 2 je kontrolní skupina bez komplikací). Demografická data příjemců, dárců a typ použitého ochranného roztoku pro obě skupiny ukazuje tabulka 1. Obě skupiny se statisticky významně nelišily ve věku dárce orgánů, studené ischémii štěpu pankreatu a typu použitého ochranného roztoku.

**Tab.1**

Demografická data dárců a příjemců, studená ischémie štěpu a použitý ochranný roztok

	<b>S1 celkem</b>	<b>S 1 perioperační komplikace</b>	<b>S 2 bez komplikací</b>
<b>n</b>	30	17	84
<b>Muži</b>	16	10	50
<b>Ženy</b>	13	7	34
<b>Výška</b>	170,12	171,22	171,84
<b>Hmotnost</b>	71,2	71,91	74,35
<b>BMI</b>	24,53	24,47	25,08
<b>Věk - průměr</b>	42.3 (+/- 9.4)	43.1 (+/- 8.6)	44.0 (+/- 7.8)
<b>Věk - min</b>	27	32	26
<b>Věk - max</b>	62	61	63
<b>Trvání diabetu</b>	25.2 (+/- 8.7)	21.8 (+/- 5.4)	26.3 (+/- 8.6)
<b>Dárce - věk - průměr</b>	22.5 (+/- 8.4)	21.0 (+/- 9.2)	25.1 (+/- 8.7)
<b>Dárce - věk - min</b>	4	4	10
<b>Dárce - věk - max</b>	42	40	48
<b>CIT pankreas (hod)</b>	9,2	9,96	9,16
<b>UW roztok</b>	11 ( 36,67 % )	7 ( 41,17% )	17 ( 20,23% )
<b>Custodiol roztok</b>	19 ( 63,33% )	10 ( 58,82 )	67 ( 79,76% )

CIT- studená ischémie štěpu pankreatu

UW- University of Wisconsin

Rozložení diabetu mellitu podle typu a počet dialyzovaných pacientů jsou zobrazeny v tabulce 2. Nezachytili jsme statisticky významný rozdíl v rozložení diabetu mellitu a počtu dialyzovaných příjemců.

**Tab. 2**

Typ a rozložení diabetu a počet dialyzovaných pacientů

	<b>S1 celkem</b>	<b>S 1 perioperační komplikace</b>	<b>S2 bez komplikací</b>
DM 1 typu	29 ( 96,67% )	16 ( 94,12 % )	82 ( 97,62% )
DM 2 typu	1 ( 3,33% )	1 ( 5,88% )	2 ( 2,38% )
0-bez dialýzy	10 ( 33,33% )	6 ( 35,29% )	36 ( 42,86% )
1-hemodialýza	17 ( 56,67% )	11 ( 64,71% )	39 ( 46,43% )
2-peritoneální dialýza	3 ( 10, 00 % )	0,00%	7 ( 8,33% )
3-peritoneální+hemodialýza	0,00%	0,00%	2 ( 2,38% )

V obou skupinách byly použité různé druhy imunosuprese a jejich kombinace v závislosti na typu aktuálně probíhající studie. Tabulka 3 zobrazuje druh použité imunosuprese a jejich výskyt v obou skupinách. Opět jsme nezachytili statisticky významný rozdíl ve výskytu a rozložení imunosupresivních protokolů mezi oběma skupinami.

**Tab. 3**

Typy imunosupresivních protokolů

	<b>S1 celkem</b>	<b>S 1 perioperační komplikace</b>	<b>S2bez komplikací</b>
kortikoidy			1 ( 1,19% )
kortikoidy,cyklosporin A,MMF	2 ( 6,67% )	1 ( 5,88% )	3 ( 3,57% )
kortikoidy,cyklosporin A,MMF,ATG	7 ( 23,33% )	5 ( 29,41% )	18 ( 21,43% )
kortikoidy,cyklosporin A,MMF,Zenapax	1 ( 3,33% )		3 ( 3,57% )
kortikoidy,MMF,ATG,FK506	6 ( 20% )	5 ( 29,41% )	18 ( 21,43% )
kortikoidy,MMF,ATG,FK506,Rapamycin			1 ( 1,19% )
kortikoidy,MMF,ATG,FK506,OKT3	2 ( 6,67% )	1 ( 5,88% )	9 ( 10,71% )
kortikoidy,MMF,FK506,Simulect	2 ( 6,67% )	1 ( 5,88% )	1 ( 1,19% )
kortikoidy,MMF,FK506,Zenapax	1 ( 3,33% )		3 ( 3,57% )
kortikoidy,ATG			1 ( 1,19% )
kortikoidy,ATG,FK506,Rapamycin	4 ( 13,33% )		9 ( 10,71% )
kortikoidy,ATG,FK506,Zenapax	2 ( 6,67% )	1 ( 5,88% )	9 ( 10,71% )
kortikoidy,ATG,FK506	2 ( 6,67% )	1 ( 5,88% )	3 ( 3,57% )
kortikoidy,FK506			1 ( 1,19% )
kortikoidy,FK506,Rapamycin			1 ( 1,19% )
kortikoidy,FK506			1 ( 1,19% )
kortikoidy,Simulect			1 ( 1,19% )
cyklosporin A,MMF,Zerapax	1 ( 3,33% )		
MMF,FK506,Zenapax			1 ( 1,19% )

Ve skupině S 2 se vyskytly tyto chirurgické komplikace. Minimálně 1 relaparotomii mělo 30 pacientů z celkového počtu 114 ( 26,31% ). Krvácení vyžadující krevní převody jsme zachytili u 17 pacientů, 9

( 52,94% ) pacientů jsme museli revidovat a krvácení ošetřit na operačním sále. V jednom případě chirurgicky neošetřitelného krvácení jsme museli štěp pankreatu explantovat. Absces operační rány měli 2 pacienti, sekreci z operační rány s negativní mikrobiologickou kultivací 20 pacientů, dehiscenci duodenojejunoanastomózy měl 1 pacient ( Tab.4).

#### **Tab. 4**

Chirurgické komplikace skupiny S1, n. 30

krvácení	17 ( 56,66% )
sekrece z rány	20 ( 66,66% )
absces	2 ( 6,66% )
dehiscence anastomózy na střevo	1 ( 3,33% )
relaparotomie	30 ( 100,00% )

Další komplikace ukazuje tabulka 5 Do kategorie močová infekce byli zahrnuti příjemci s pozitivní bakteriologickou kultivací z moči a leukocyturií. Kardiovaskulární komplikace zahrnují výskyt anginózních obtíží a infarkt myokardu s enzymatickou odezvou. Neurologické komplikace obsahují příjemce s poruchami CNS a periferní neuropatií. Tyto komplikace byly v naprosté většině případů způsobeny nežádoucími účinky imunosupresivní terapie. Jeden pacient prodělal tranzitorní ischemickou ataku. Gastrointestinální komplikace zahrnují pacienty s nauzeou, zvracením a gastrofibroskopicky prokázanou vředovou chorobou. Statisticky významný rozdíl jsme našli u výskytu syndromu diabetické nohy v pooperačním období. Vyšší riziko vzniku této komplikace měli pacienti s chirurgickou komplikací a statistický rozdíl proti kontrolní skupině byl  $p \leq 0,001$

Tab. 5

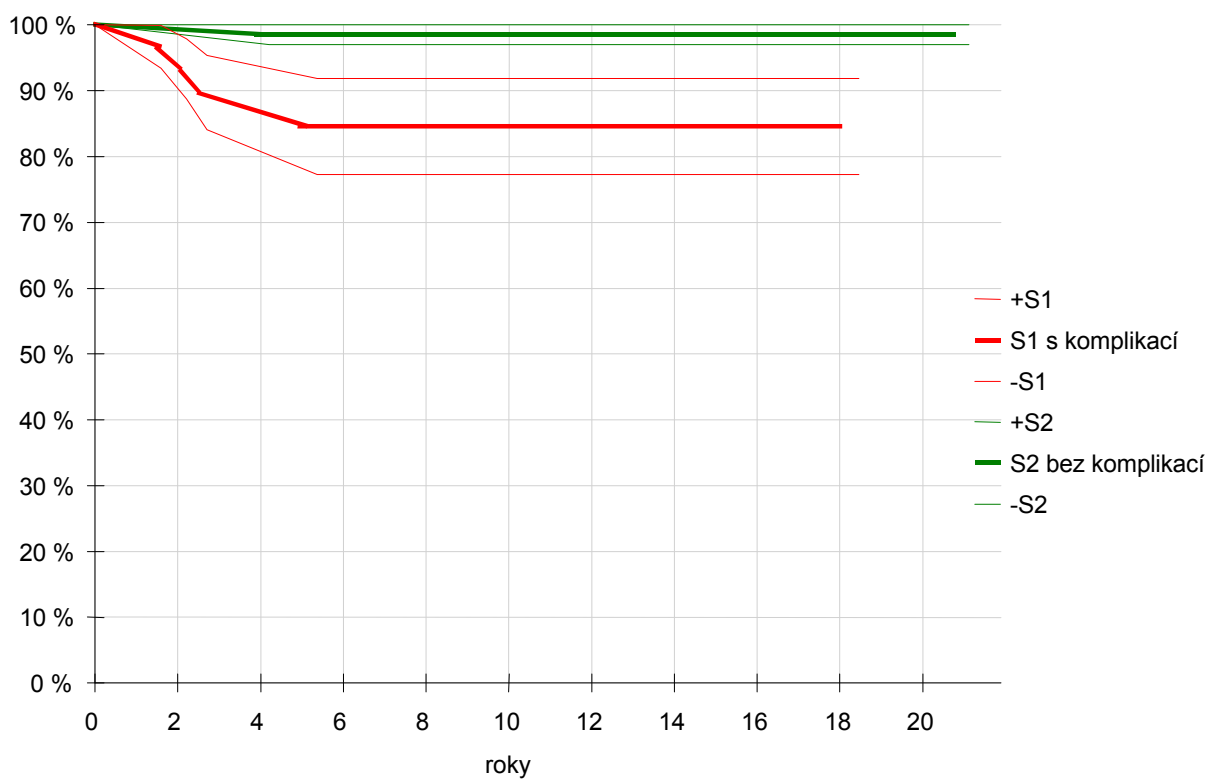
Infekční a interní komplikace

	<b>S1 celkem</b>	<b>S 1 perioperační komplikace</b>	<b>S2 bez komplikací</b>
bakteriální sepsis	6 ( 20% )	4 ( 23,53% )	5 ( 5,95% )
CMV infekce	2 ( 6,67% )		7 ( 8,33% )
jiné virové onemocnění	3 ( 10% )	1 ( 5,88% )	2 ( 2,38% )
močová infekce	10 ( 33,33% )	5 ( 29,41% )	25 ( 29,76% )
kardiovaskulární komplikace	9 ( 30% )	5 ( 29,41% )	17 ( 20,24% )
neurologické komplikace	2 ( 6,67% )	1 ( 5,88% )	6 ( 7,14% )
gastrointestinální komplikace	6 ( 20% )	3 ( 17,65% )	17 ( 20,24% )
syndrom diabetické nohy	10 ( 33,33% )	4 ( 23,53% )	10 ( 11,9% ) $p \leq 0,001$
žatelné komplikace	1 ( 3,33% )		3 ( 3,57% )

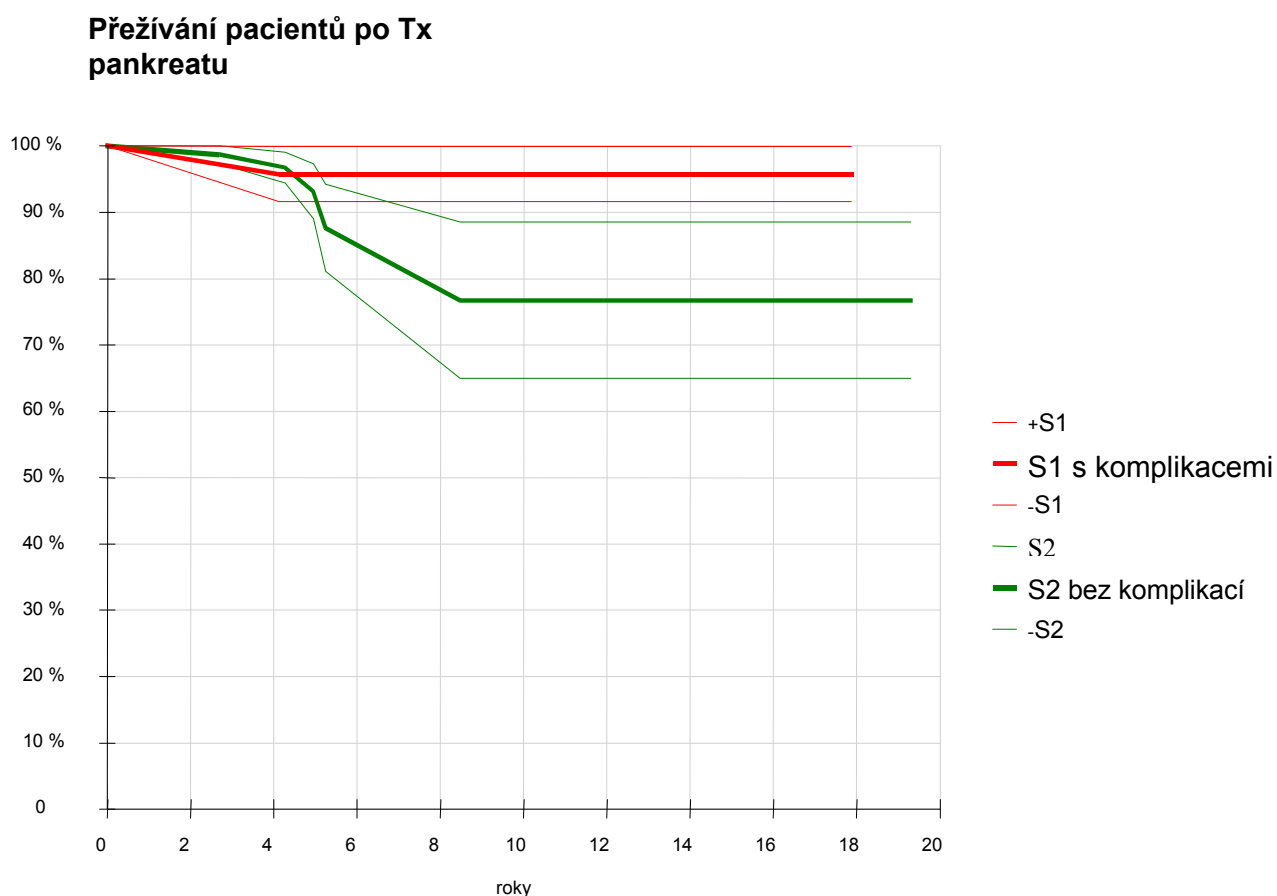
Křivky přežívání pacientů a štěpů po transplantaci pankreatu ukazují následující dva grafy. Mezi oběma skupinami po zhodnocení přežití štěpu pankreatu byl statistický rozdíl na hranici významnosti. Ve skupině S1 došlo k explantaci 5 štěpů pankreatu ( 16,66% ). Příčinou byla v jednom případě dehiscence duodenojejunoanastomózy, ve třech případech došlo ke ztrátě štěpu z důvodu chronické rejekce a v jednom případě to bylo chirurgicky neošetřitelné krvácení. Chronická rejekce byla u dvou příjemců komplikovaná trombózou v. portae. Příčinou ztráty jednoho štěpu ve skupině S2 byla chronická rejekce ( 1,19% ). Statistický rozdíl mezi sledovanou a kontrolní skupinou byl  $p \leq 0,05$

**Obr. 4**

**Přežívání štěpů pankreatu  $p \leq 0,05$**



**Obr. 5**



Ve sledovaném období zemřel ve skupině S1 jeden pacient a ve skupině S2 5 pacientů. Příčinou smrti byla ve skupině S1 urosepse. V kontrolní skupině 3 pacienti zemřeli v septickém stavu při pneumonii. Ve dvou případech byla příčina pneumonie atypická- Aspergilová infekce. Jeden pacient zemřel na urosepsi a příčinou úmrtí jednoho pacienta byl septický stav komplikující sy. diabetické nohy a infekci mitrální chlopně. Mezi oběma skupinami nebyl statisticky významný rozdíl.

### 3.5 Diskuze:

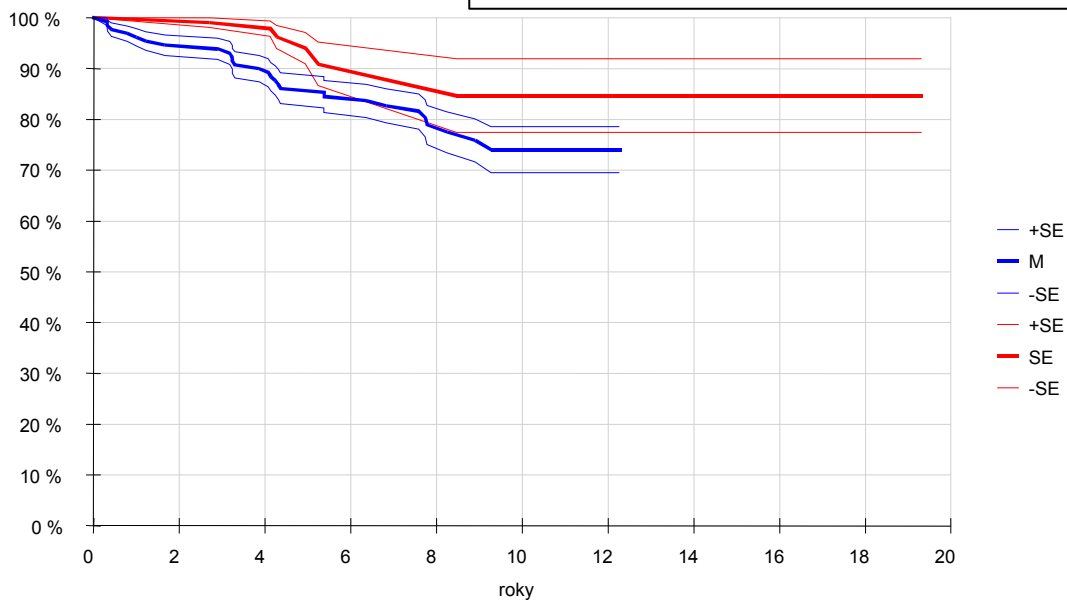
Transplantace pankreatu je rutinní metodou léčby diabetu mellitu. Ve srovnání s transplantacemi ostatních solidních orgánů je i přes zlepšené výsledky posledních let zatížena poměrně velkou morbiditou. Je to způsobeno velkým počtem možných komplikací vycházejících ze štěpu pankreatu. Mezi hlavní komplikace po transplantaci pankreatu patří pankreatitida štěpu, krvácení, trombóza cévní stopky štěpu a komplikace způsobené zevní pankreatickou sekrecí. Dalším důvodem je polymorbidita pacientů s diabetem a multiorgánovými komplikacemi. Poslední příčinou vyššího počtu komplikací je i nutnost užití imunosupresivní terapie po transplantaci pankreatu ( 91 ).

Na našem pracovišti provádíme 20-25 transplantací pankreatu ročně. Tak jako na ostatních pracovištích se nám v posledních 10 letech podařilo zlepšit přežívání štěpů i příjemců ( obr. 6,7 ). Oba obrázky ukazují retrospektivní srovnání historické skupiny pacientů transplantovaných technikou drenáže zevní pankreatické sekrece na močový měchýř se současnou skupinou střevní drenáže. Na statistickém zhodnocení obou skupin vidíme významně lepší přežívání pacientů transplantovaných současnou technikou. Hlavními faktory vedoucími ke zlepšeným výsledkům jsou tak jako u jiných transplantačních center nová imunosupresiva a zlepšení chirurgických technik.

**Obr.6**

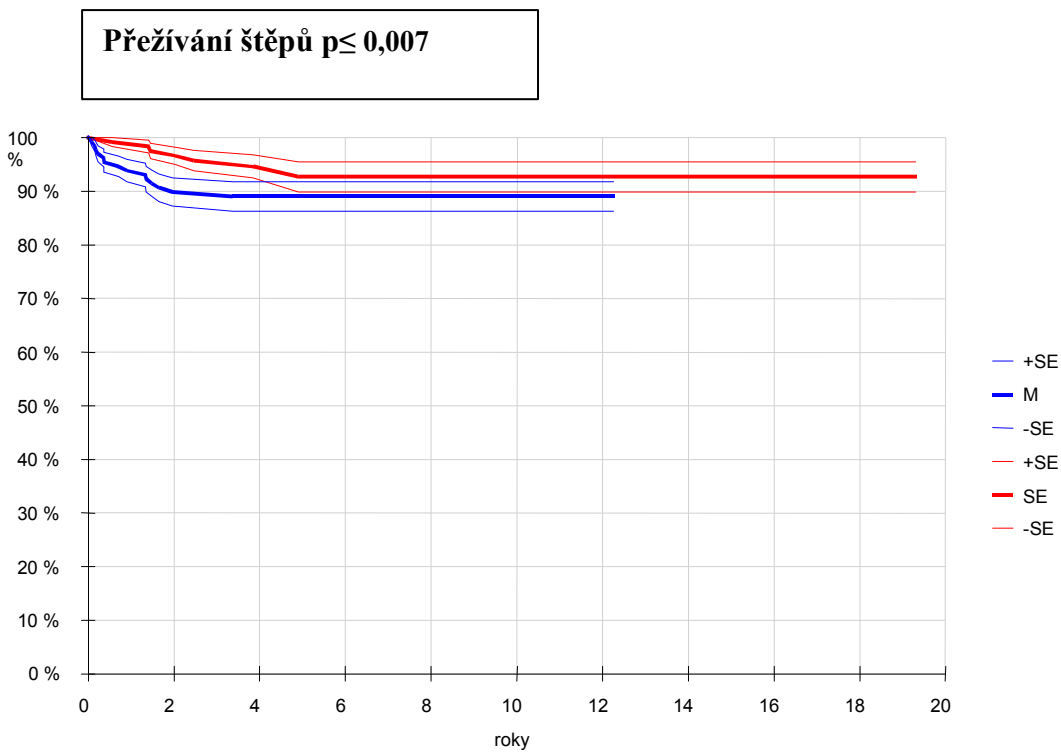
Přežívání pacientů  $p \leq 0,005$

M- močová drenáž s extraperitoneálním uložením  
SE- střevní drenáž s extraperitoneálním uložením





**Obr.7**



Na konci 90. let minulého století jsme hledali novou techniku operačního výkonu, která by snížila počet chronických urologických obtíží vzniklých následkem močové drenáže zevní pankreatické sekrece. Pokusili jsme se zkombinovat výhodu snadného extraperitoneálního přístupu s drenáží zevní pankreatické sekrece na střevo.

I když se daří počet chirurgických komplikací redukovat, toto množství je stále poměrně vysoké. V literatuře udávaný výskyt komplikací po transplantaci pankreatu se pohybuje v rozmezí mezi 10-30%. Tyto komplikace mohou ústit v explantaci 20- 25% štěpů ( 84,90,91 ). Mezi hlavní rizikové faktory, které zvyšují riziko vzniku komplikace po transplantaci pankreatu patří peritoneální dialýza, BMI nad 28, věk dárce nebo příjemce nad 45 let, úmrtí dárce z cerebrovaskulárních příčin, prodloužená doba studené ischémie a nitrobřišní operace v anamnéze. ( 92 ) Naší modifikovanou technikou eliminujeme dva z těchto rizikových faktorů. Je to peritoneální dialýza a intraabdominální předchozí operace. Při našem extraperitoneálním přístupu k pánevním cévám a s incizí peritonea v malém rozsahu a s minimální nutnou manipulací se střevními kličkami jsme nebyli limitováni těmito rizikovými faktory.

V celém souboru jsme explantovali časně 8 ( 7,01% ) štěpů pankreatu. Tento výsledek je zcela v korelaci s údaji ze zahraniční literatury. Příčinou explantace byla ve všech případech trombóza v. portae. Vliv na relativně malý počet trombóz má nízký věk a BMI dárce. Druhým faktorem je důsledná antikoagulační a antiagregační terapie

pomocí LMWH a ASA. Na druhou stranu by mohla být tato antitrombotická terapie spolu s uremickou trombocytopenií důvodem většího výskytu pooperačního krvácení.

Z komplikací, které vedly v pozdějším období po transplantaci k relaparotomii, bylo nejvíce dehiscencí operační rány. V naprosté většině případů to byla sekrece z operační rány s dehiscencí abdominální fascie a negativním kultivačním nálezem. Jako rizikový faktor se nám jeví hlavně pooperační krvácení. Následný hematom v kombinaci se zevní pankreatickou sekrecí při edematózní pankreatidě končil vznikem ložiska. U pacientů na konci sledovaného období se nám osvědčila změna drenáže operační rány a její prodloužení na 14-21 dní. Tato opatření spolu s důslednou hemostázou během operace vedla k redukci výskytu dehiscence operační rány.

Ve sledované skupině jsme ztratili dva štěpy z důvodu neřešitelné chirurgické komplikace. V jednom případě do byla dehiscence segmentu duodena, kdy resutura otvoru nevedla ke zhojení defektu. Spolu s ileem a počínajícím šokovým stavem pacienta jsme přistoupili k explantaci pankreatu. Ve druhém případě nás excesivní krvácení z tepenné anastomózy štěpu pankreatu a hemorhagický šok příjemce donutily štěp explantovat z vitální indikace. Dehiscence tepenné anastomózy byla způsobena pravděpodobně infekcí po opakovaných revizích pro krvácení ze štěpu pankreatu. Další tři štěpy zanikly 2-3 roky po transplantaci z důvodu chronické rejekce.

Vznik chirurgické komplikace v potransplantačním období statisticky významně zvyšuje riziko explantace štěpu pankreatu. Z našeho

hodnocení vyplývá, že komplikace vedoucí k relaparotomii extraperitoneálního přístupu zvyšuje morbiditu nikoliv však mortalitu příjemců. Vysvětlujeme si to menší závažností pro pacienta a jeho lepší tolerancí komplikace lokalizované extraperitoneálně. V této lokalizaci ani opakovaná revize operační rány nevedla k paralytickému ileu nebo respirační insuficienci. Rovněž i infekce retroperitonea byla relativně dobře snášena. Rozpuštění rány a její debridement jsme mohli provést v mírné analgézii i na lůžku.

Zajímavým vedlejším výsledkem je statisticky významný rozdíl ve vyšším výskytu syndromu diabetické nohy u příjemců ve skupině s relaparotomií. V našem souboru se tato komplikace vyskytla u 20 pacientů ( 17,54% ). V literatuře je uváděný výskyt onemocnění periferních tepen po transplataci pankreatu mezi 16- 46 % ( 93,94 ). Jedním ze závěrů je, že úspěšná transplantace pankreatu nesnižuje riziko progresu makroangiopatie u těchto příjemců ( 95 ). Na základě našich výsledků můžeme vyslovit domněnku, že jedním z hlavních rizikových faktorů pro vznik syndromu diabetické nohy je výskyt chirurgické komplikace v potransplantačním období.

### **3.6 Závěr:**

Výskyt chirurgické komplikace po transplantaci pankreatu statisticky významně zvyšuje riziko explantace štěpu a je rizikovým faktorem progresu syndromu diabetické nohy u příjemců štěpu. Naše modifikovaná technika transplantace pankreatu nesnižuje riziko explantace štěpu. Příjemci transplantovaného orgánu nejsou ohroženi vyšší mortalitou v důsledku vzniklé chirurgické komplikace.

### **3.7 Doslov a poděkování:**

I když došlo v posledních letech k rozvoji buněčných transplantací Langerhansových ostrůvků, zůstává transplantace solidního pankreatu jedinou možností jak zajistit příjemci dlouhodobé normoglykémie. Tento transplantační výkon je však stále zatížen poměrně velkou morbiditou. Mezi hlavní komplikace v potransplantačním období patří pankreatitida štěpu, trombóza cévní stopky, krvácení, porucha hojení rány a dehiscence anastomózy segmentu duodena. V závislosti na transplantační technice se počet chirurgických komplikací pohybuje v rozmezí 10-30%.

V našem klinickém experimentu se nepodařilo ověřit zcela bez výhrad příznivé působení infúze somatostatinu dárci a příjemci. Námi aplikovaná infúze neměla praktický dopad v potransplantačním průběhu. Na druhé straně se nepotvrdilo ani trombogenní působení somatostatinu na štěp pankreatu.

V druhé části naší práce jsme ověřili v klinické praxi novou modifikaci transplantační techniky extraperitoneálního uložení štěpu pankreatu v kombinaci se střevní drenáží zevní pankreatické sekrece. Nepodařilo se nám snížit počet chirurgických komplikací v potransplantačním období. Po statistickém zhodnocení sledované a kontrolní skupiny jsme došli k závěru, že námi použitá operační technika je velmi dobře tolerovaná pacientem i v případě relaparotomie. U pacientů s chirurgickou komplikací se nám podařilo snížit mortalitu ve srovnání se zahraničními údaji.

Na závěr bych chtěl poděkovat mému školiteli Doc. MUDr. Miloši Adamcovi, CSc. za uvedení do transplantační problematiky a jeho odborné vedení během mého postgraduálního studia. Dále bych chtěl poděkovat kolektivu lékařů Kliniky transplantační chirurgie za pomoc při odběrech, transplantačních výkonech a při statistickém zpracování dat.

Docentu Saudkovi a lékařům Kliniky diabetologie IKEM děkuji za vstřícnost a pomoc při sběru a zpracování dat.

Také děkuji koordinátorkám našeho Transplantačního centra za výtečnou organizaci odběrů a odběr biochemických vzorků.

## Literatura:

1. International Pancreas Transplant Registry. University of Minnesota 2003
2. Lacy PE, Kostianovsky M. Method for the isolation of intact islets of Langerhans from the rat pancreas.
3. Largiader F, Kolb E, et al. Elforgreiche Pankreasinsel Allotransplantation. Schweiz Med Wschr, 1979, 109, 1733-1736
4. Ricordi C, Lacy PE, Finke EH, et al. Automated method for isolation of human pancreatic islets. Diabetes, 1988, 37, 413-420
5. Islet Transplant Registry. Giessen: Justus Liebig University, 2001
6. Shapiro AM, Lakey JRT, Ryan EA, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using glucocorticoid free immunosuppressive regimen. N Engl J Med, 2000, 343, 230-238
7. Ryan EA, Lakey JR, Paty BW, Imes S, Korbitt GS, Kneteman NM, Bigam D, Rajotte RV, Shapiro AM. Successful islet transplantation: continued insulin reserve provides long-term glycemic control. Diabetes, 2002, 51, 2148-57
8. Wilczek HE, Jaremko G, Tydén G, Groth CG. Evolution of diabetic nephropathy in kidney grafts. Transplantation, 1995, 59, 51-57
9. Kožnarová R, Saudek F, Sosna T, et al. Beneficial effect of pancreas and kidney transplantation on advanced diabetic retinopathy. Cell Transplant, 2000, 9, 903-908
10. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland EER. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. N Engl J Med, 1998, 339, 69-75
11. Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2001, 281, 1115-1121
12. Stratta RJ, Taylor RJ, Ozak CF et al. A comparative analysis of results and morbidity in type I diabetics undergoing preemptive versus postdialysis combined pancreas kidney transplantation. Transplantation, 1993, 55, 1097-1103
13. Ojo Ao, Meier-Kriesche HU, Hanson JA et al. The impact of simultaneous pancreas kidney transplantation on long term patient survival. Transplantation. 2001, 71, 82-90
14. Agarwal A, Goggins WC, Pescovitz MD, Milgrom ML, Murdock P, Fridell JA. Comparison of histidine-tryptophan ketoglutarate and



University of Wisconsin solutions as primary preservation in renal allografts undergoing pulsatile perfusion. *Transplant Proc.* 2005 Jun;37(5):2016-9.

15. Humar A, Kandaswamy R, Granger D, Gruessner RW, Gruessner AC, Sutherland DE. Decreased surgical risks of pancreas transplantation in the modern era. *Ann Surg.* 2000 Feb;231(2):269-75.
16. Eckhoff DE, Sollinger HW. Surgical complications after simultaneous pancreas-kidney transplant with bladder drainage. *Clin Transpl.* 1993;:185-91.
17. Ozaki CF, Stratta RJ, Taylor RJ, Langnas AN, Bynon JS, Shaw BW Jr. Surgical complications in solitary pancreas and combined pancreas-kidney transplantations. *Am J Surg.* 1992 Nov;164(5):546-51.
18. Geller DA, Dodson SF, Corry RJ. Methods of organ procurement for pancreas transplantation. *Curr. Opin. Organ. Transplant.* 1998, 3:242
19. Troppmann C, Gruessner AC, Benedetti E, Papalois BE, Dunn DL, Najarian JS, Sutherland DE, Gruessner RW. Vascular graft thrombosis after pancreatic transplantation: univariate and multivariate operative and nonoperative risk factor analysis. *J Am Coll Surg.* 1996 Apr;182(4):285-316.
20. Jimenez C, Manrique A, Herrero ML, Meneu JC, Abradelo M, Gutierrez E, Morales JM, Ortuno T, Praga M, Andres A, Morales E, Moreno E. Incidence of pancreas graft thrombosis in portoiliac and portocaval venous anastomosis. *Transplant Proc.* 2005 Nov;37(9):3977-8.
21. Liebman, I., Songer, T., Laporte, R.: How many people in the US have IDDM?. *Diabetes Care* 16, 841-842, 1993
22. Benedetti, E., Najarian, J.S., Gruessner, A., Nakleh, R.E., Troppmann, C., Hakim, N.S., Pirenne, J., Sutherland, D.E.R., Gruessner, R.W.G.: Correlation between cystoscopic biopsy results and hypoamylasuria in bladder- drained pancreas transplants. *Surgery* 118: 864, 1995
23. Becker YT, Collins BH, Sollinger HW. Technical complications of pancreas transplantation. *Curr. Opin. Organ Transplant.* 1998, 3:253

24. Calne RY. Paratopic segmental pancreas grafting“ a technique with portal venous drainage. *Lancet*. 1984, 1:595
25. Sutherland, DER, Goetz FC, Moudry KC, Abouna GM, Najarian JS. Use of recipient mesenteric vessels for revascularization of segmental pancreas grafts: technical and metabolic considerations. *Transplant. Proc.* 1987, 45:2300
26. Konigstrainer A, Foger BH, Miesenbock G, Patsch JR, Margreiter R. Pancreas transplantation with systemic endocrine drainage leads to improvement in lipid metabolism. *Transplant Proc.* 1994, 26:501
27. Strata RJ. Impact of pancreas transplantation on complications of diabetes. *Curr. Opin. Organ Transpl.* 1998, 3:258
28. Philippe B, Farney AC, Schweitzer EJ, Colonna JO, Jarrel BE, Krischnamurthi V, Wiland AM, Bartlett ST. Superiority of portal venous drainage over systemic drainage in pancreas transplantation. *Ann. Surg.* 2001, 234: 689-696
29. Busing M, Hopt UT, Shareck WD, Becker HD, Morgenroth K. Morphological studies of graft pancreatitis following pancreas transplantation. *Br. J. Surg.* 1993, 80:1170-1173
30. Fernandez-Cruz L, Sabater L, Gilabert R, Ricart MJ, Saenz A, Astudillo E. Native and graft pancreatitis following combined pancreas-renal transplantation. *Br. J. Surg.* 1993, 80:1429-1432
31. Mittal VK, Toledo-Pereyra HL, Prough D, Frantz P. Effect of graft pancreatitis on outcome of whole pancreatic transplants. *Transplant Proc.* 1989, 21:2856-2857
32. Gute, D C; Ishida, T; Yarimizu, K; Korthuis, R J. Inflammatory responses to ischemia and reperfusion in skeletal muscle. *Molecular And Cellular Biochemistry.* 1998, 2/179: 169-187
33. Ames, A, 3rd; Wright, R L; Kowada, M; Thurston, J M; Majno, G. Cerebral ischemia. II. The no-reflow phenomenon. *The American Journal Of Pathology.* 1968, 52/2: 437-453
34. Menger, M D; Pelikan, S; Steiner, D; Messmer, K. Microvascular ischemia-reperfusion injury in striated muscle: significance of "reflow paradox". *The American Journal Of Physiology.* 263: H1901-H1906
35. Masayuki Suzuki, Hiroshi Asako, Paul Kubes, Stephen Jennings, Matthew B. Grisham and D. Neil Granger. Neutrophil-derived oxidants promote leukocyte adherence in postcapillary venules. *Microvascular Research.* 1991, 42/2: 125-138

36. A.G. Harris, R. Leiderer, F. Peer. Skeletal muscle microvascular and tissue injury after varying durations of ischemia. *Am J Physiol.* 271 (1996), p. H2388
37. R.J. Korthuis, M.B. Grisham and D.N. Granger. Leukocyte depletion attenuates vascular injury in postischemic skeletal muscle. *Am J Physiol.* 254 (1988), p. H823.
38. Harris A.G.; Steinbauer M.; Leiderer R.; Messmer K. Role of leukocyte plugging and edema in skeletal muscle ischemia-reperfusion injury. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology.* 1997, 273/2: H989-H996
39. Kurose I.; Granger D.N. Evidence implicating xanthine oxidase and neutrophils in reperfusion-induced microvascular dysfunction. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1994, 723: 158-179
40. Nolte, D; Hecht, R; Schmid, P; Botzlar, A; Menger, M D; Neumueller, C; Sinowatz, F; Vestweber, D; Messmer, K. Role of Mac-1 and ICAM-1 in ischemia-reperfusion injury in a microcirculation model of BALB/C mice. *Am J Physiol.* 267 (1994), p. H1320
41. Simpson P.J.; Todd R.F. III.; Fantone J.C.; Mickelson J.K.; Griffin J.D.; Lucchesi B.R.; Adams M.D.; Hoff P.; Lee K.; Rogers C.E. Reduction of experimental canine myocardial reperfusion injury by a monoclonal antibody (anti-Mo1, anti-CD11b) that inhibits leukocyte adhesion. *J Clin Invest.* 81 (1988), p. 624
42. Becker, M; Menger, M D; Lehr, H A. Heparin-released superoxide dismutase inhibits postischemic leukocyte adhesion to venular endothelium. *Am J Physiol.* 267 (1994), p. H925
43. Suzuki M.; Grisham M.B.; Granger D.N. Leukocyte-endothelial cell adhesive interactions: Role of xanthine oxidase-derived oxidants. *J Leukoc Biol.* 50 (1991), p. 488
44. M.S. Bhabra, D.N. Hopkinson, T.E. Shaw. Attenuation of lung graft reperfusion injury by a nitric oxide donor. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 113 (1997), p. 327.
45. M.S. Chintala, V. Bernardino and P.J. Chiu. Cyclic GMP but not cyclic AMP prevents renal platelet accumulation after ischemia-reperfusion in anesthetized rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 271 (1994), p. 1203.

46. Kuroda, T; Shiohara, E. Leukocyte and platelet depletion protects the liver from damage induced by cholestasis and ischemia-reperfusion in the dog. *Scand J Gastroenterol.* 31 (1996), p. 182.
47. R.C. Forde and D.J. Fitzgerald. Reactive oxygen species and platelet activation in reperfusion injury. *Circulation.* 95 (1997), p. 787
48. Bubel S.; Wilhelm D.; Entelmann M.; Kirchner H.; Kluter H. Chemokines in stored platelet concentrates. *Transfusion.* 36 (1996), p. 445
49. W. Land, K. Messmer. The Impact of Ischemia/Reperfusion Injury on Specific and Non-Specific, Early and Late Chronic Events After Organ Transplantation. *Transplant Rev.* 10 (1996), p. 108
50. S. Massberga and K. Messmer. The nature of ischemia/reperfusion injury. *Transplant Proc.* 1998, 30: 4217-4223
51. Hoffmann TF, Leiderer R, Waldner H, Arbogast S, Messmer K. Ischemia reperfusion of the pancreas: a new in vivo model for acute pancreatitis in rats. *Res Exp Med.* 1995;195(3):125-44.
52. Knoefel WT, Kollias N, Warshaw AL, Waldner H, Nishioka NS, Rattner DW. Pancreatic microcirculatory changes in experimental pancreatitis of gradet severity in the rat. *Surgery.* 1994, 116: 904-913
53. Granger D, Grisham M, Kvietys P. Mechanism of microvascular injury. *Physiology of the gastrointestinal tract.* 1994, 2: 1693-1722
54. Ashley SW, Schwartz M, Alvarez C, Nguyen TN, Vdovenko A, Reber HA. Pancreatic interstitial pH regulation: effects of secretory stimulation. *Surgery.* 1994, 115: 503-509
55. Toyama TM, Lewis MPN, Kusske AM, Reber PU, Ashley SW, Reber HA. Ichaemia-reperfusion mechanism in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 1996, 31, 219: 20-3
56. Vollmar B, Janata J, Yamauchi J, Wolf B, Heuser M, Menger MD. Exocrine, but not endocrine, tissue is susceptible to micovascular ischemia/reperfusion injury following pancreas transplantation in the rat. *Transpl Int.* 1999, 12:50-55
57. Pi F, Hotter G, Closa D, Prats N, Fernandez-Cruz L, Badosa F, Gelpi E, Rosello-Catafau J. Differential effect of nitric oxide inhibition as a function of preservation period in pancreas transplantation. *Dig Dis Sci.* 1997, 42(5):962-71.

58. Leonhardt U, Barthel M, Tytko A, Droge M, Siegel EG, Nebendahl K, Kohler H, Creutzfeld W. Preservation of the porcine pancreas with HTK and Euro-Collins solution: studies in a reperfusion system. *Eur J Clin Invest.* 20:536-539
59. Leonhardt U, Tytko A, Exner B, Barthel M, Stockmann F, Kohler H, Siegel EG, Nebendahl K, Creutzfeld W. The effect of different solutions for organ preservation on immediate postischemic pancreatic function in vitro. *Transplantation.* 1993, 55: 11-14
60. Mayer H, Schmidt J, Thies J, Ryschich E, Gebhard MM, Herfarth C, Klar E. Characterization and reduction of ischemia/reperfusion injury after experimental pancreas transplantation. *J Gastrointest Surg.* 1999, 3(2):162-6.
61. Benz S, Obermaier R, Wiessner R, Breitenbuch PV, Burska D, Weber H, Schnabel R, Mayer J, Pfeffer F, Nizze H, Hopt UT. Effect of nitric oxide in ischemia/reperfusion of the pancreas. *J Surg Res.* 2002, 106(1):46-53
62. Vollmar B, Janata J, Yamauchi JI, Menger MD. Attenuation of microvascular reperfusion injury in rat pancreas transplantation by L-arginine. *Transplantation.* 1999. 15;67(7):950-5.
63. von Dobschuetz E, Hoffmann T, Messmer K. Inhibition of neutrophil proteinases by recombinant serpin Lex032 reduces capillary no-reflow in ischemia/reperfusion-induced acute pancreatitis. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999, 290(2):782-8.
64. Keck T, Werner J, Schneider L, Gebhard MM, Klar E. Characterization of ischemia/reperfusion injury after pancreas transplantation and reduction by application of monoclonal antibodies against ICAM-1 in the rat. *Surgery.* 2003, 134(1):63-71.
65. Witzigmann H, Ludwig S, Armann B, Gabel G, Teupser D, Kratzsch J, Pietsch UC, Tannapfel A, Geissler F, Hauss J, Uhlmann D. Endothelin(A) receptor blockade reduces ischemia/reperfusion injury in pig pancreas transplantation. *Ann Surg.* 2003, 238(2):264-74.
66. Fertmann JM, Wimmer CD, Arbogast HP, Illner WD, Tarabichi A, Calasan I, Dieterle C, Land W, Jauch KW, Johannes NH. Single-shot antithrombin in human pancreas-kidney transplantation: reduction of reperfusion pancreatitis and prevention of graft thrombosis. *Transpl Int.* 2006, 19(6):458-65

67. Hackert T, Werner J, Uhl W, Gebhard MM, Buchler MW, Schmidt J. Reduction of ischemia/reperfusion injury by antithrombin III after experimental pancreas transplantation. *Am J Surg*. 2005;189(1):92-7.
68. Cicero GF, Laugier R, Sahel J, Manganaro M, Sarles H. Effects of somatostatin on clinical, biochemical and morphological changes following ERCP. *Gastroenterol*. 1985, 17: 265- 268
69. Raptis S, Schlegel W, Lehmann E, Dollinger HC, Zoupas Ch. Effects of somatostatin on the exocrine pancreas and the release of duodenal hormones. *Metabolism*. 1978, 27: 1321-1328
70. Usadel K, Uberla KK, Leuschner U. Treatment of acute pancreatitis with somatostatin. Results of the multi-center double blind trial, APTS Study. *Dig Dis Sci* 1985, 30: 992
71. Choi TK, Mok F, Zhian WH, Fan ST, Lai ECS, Wong J. Somatostatin in the treatment of acute pancreatitis: A prospective randomized controlled trial. *Gut*. 1989, 30: 223-237
72. Buchler M, Friess H, Klempa I. Role of octreotid in the prevention of postoperative complications following pancreatic resection. *Am J Surg*. 1992, 163: 125-131
73. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA, Hruban RH, Ord SE, Sauter PK, Coleman J, Zahurak ML, Grochow LB, Abrams RA. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, outcomes. *Ann Surg* 1997; 226: 248–260.
74. Klempa I, Schwedes U, Usadel KH. Verhütung von postoperativen pankreatischen Komplikationen nach Duodenopankreatektomie durch Somatostatin. *Chirurgie* 1979; 50: 427–432.
75. Montorsi M, Zago M, Mosca F, Capussotti L, Zotti E, Ribotta G, Fegiz G, Fissi S, Roviario G, Peracchia A. Efficacy of octreotide in the prevention of pancreatic fistula after elective pancreatic resections: a prospective, controlled, randomized clinical trial. *Surgery* 1995; 117: 26–31
76. Lowy AM, Lee JE, Pisters PW, Davidson BS, Fenoglio CJ, Stanford P, Jinnah R, Evans DB. Prospective randomized trial of octreotide to prevent pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy for malignant disease. *Ann Surg* 1997; 226: 632–641.

77. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sauter PK, Coleman J, Sohn TA, Campbell KA, Choti MA. Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial. *Ann Surg.* 2000;232(3):419-29.
78. Nicholson CP, Barr D, Oeltjen MR, Munn SR, Di Magno EP, Carpen HA, Sarr MG, Perkins JD. The effect of somatostatin 201-995 on the early course of porcine pancreaticoduodenal allotransplantation. *Transplantation.* 1991, 51: 31-6
79. Garvin PJ, Burton FR, Reese JC, Lingle D, Pandya PK, Niehoff ML. The effect of octreotide acetate on meal-stimulated exocrine secretion in canine pancreatic autografts. *Transplantation.* 1991, 52(3):453-7.
80. Benedetti E, Coady NT, Asolati M, Dunn T, Stormoen BM, Bartholomew AM, Vasquez EM, Pollak R. A prospective randomized clinical trial of perioperative treatment with octreotide in pancreas transplantation. *Am J Surg.* 1998, 175(1):14-7.
81. Stratta RJ, Taylor RJ, Lowell JA, Bynon JS, Cattral MS, Frisbie K, Brennan DC. Randomized trial of Sandostatin prophylaxis for preservation injury after pancreas transplantation. *Transplant Proc.* 1993, 25(6):3190-2.
82. Hesse UJ, Meester D, Troisi R, Cathenis K, Lameire N, Hemptinne B. The use of low dose octreotide prophylaxis in pancreatic transplants with enteric drainage. Results of a prospective randomized single center trial. *Clin Transplant.* 2005, 19(3):299-303.
83. Stegall, M.D., Kim, D.Y., Prieto, M. et al. Thymoglobulin induction decreases rejection in solitary pancreas transplantation. *Transplantation,* 2001, 72: 1671
84. Stratta, R.J., Graft failure after solitary pancreas transplantation. *Transplant Proc* 1998, 30: 289
85. Gruessner, R.W., Sutherland, D.E., Troppmann, C., et al. The surgical risk of pancreas transplantation in the cyclosporine era: an overview. *J Am Coll Surg* 1997, 185:128
86. Humar, A., Ramcharan, T., Kandaswamy, R., Gruessner, R. W. G., Gruessner, A. C., Sutherland, D. E. R., Technical failures after

- pancreas transplants: Why grafts fail and the risk factors- a multivariate analysis. *Transplantation* 2004, 78: 1188-1192
87. Adamec M, Janousek L, Saudek F, Tosenovsky P. 100 pancreas transplantations with extraperitoneal graft placement. *Ann Transplant*. 2001;6(2):41-2.
  88. Gruessner AC, Sutherland DER. *Clinical Transplants 2000*, UCLA Immunogenics Center, Los Angeles, Calif. 45
  89. Allen RD, Nankivell BJ, Hawthorne WJ, O'Connell PJ, Chapman JR. Pancreas and islet transplantation: an unfinished journey. *Transplant Proc*. 2001 Nov-Dec;33(7-8):3485-8
  90. Stratta RJ, Gaber AO, Shokouh-Amiri MH, Reddy KS, Egidi MF, Grewal HP. Allograft pancreatotomy after pancreas transplantation with systemic-bladder versus portal-enteric drainage. *Clin Transplant*. 1999 Dec;13(6):465-72.
  91. Troppmann C, Gruessner AC, Dunn DL, Sutherland DE, Gruessner RW. Surgical complications requiring early relaparotomy after pancreas transplantation: a multivariate risk factor and economic impact analysis of the cyclosporine era. *Ann Surg*. 1998 Feb;227(2):255-68.
  92. Stratta RJ. Surgical nuances in pancreas transplantation. *Transplant Proc*. 2005;37(2):1291-3.
  93. Biesenbach G, Konigsrainer A, Gross C, Margreiter R. Progression of macrovascular diseases is reduced in type 1 diabetic patients after more than 5 years successful combined pancreas-kidney transplantation in comparison to kidney transplantation alone. *Transpl Int*. 2005;18(9):1054-60.
  94. Morrissey PE, Shaffer D, Monaco AP, Conway P, Madras PN. Peripheral vascular disease after kidney-pancreas transplantation in diabetic patients with end-stage renal disease. *Arch Surg*. 1997;132(4):358-61;361-2.
  95. Biesenbach G, Margreiter R, Konigsrainer A, Bosmuller C, Janko O, Brucke P, Gross C, Zazgornik J. Comparison of progression of macrovascular diseases after kidney or pancreas and kidney transplantation in diabetic patients with end-stage renal disease. *Diabetologia*. 2000;43(2):231-4.





## Literatura autora:

1: Matia I, Adamec M, **Janousek L**, Lipar K, Viklicky O.  
Related Articles, Links

Fresh arterial grafts as conduits for vascular reconstructions in transplanted patients.

Eur J Vasc Endovasc Surg. 2006 Nov;32(5):549-56. Epub 2006 Jun 6.

PMID: 16753314 [PubMed - in process]

2: Boucek P, Havrdova T, Voska L, Lodererova A, Saudek F, Lipar K, **Janousek L**, Adamec M, Sommer C. Related Articles,

Links

Severe depletion of intraepidermal nerve fibers in skin biopsies of pancreas transplant recipients.

Transplant Proc. 2005 Oct;37(8):3574-5.

PMID: 16298666 [PubMed - indexed for MEDLINE]

3: Gurlich R, Novotny J, Striz I, Honsova E, Oliverius M, **Janousek L**, Pokorna E, Maruna P. Related Articles, Links

[The risk of malignancy after organ transplantation]

Cas Lek Cesk. 2005;144(9):597-600; discussion 600-1. Review. Czech.

PMID: 16193937 [PubMed - indexed for MEDLINE]

4: Ryska M, Snajdauf J, Belina F, Mixa Z, Kieslichova E, Kalousova J, Kotalova R, Trunecka P, Kucera M, **Janousek L**, Rygl M. Related Articles, Links

[Living relative donor for liver transplantation in paediatric recipient]

Cas Lek Cesk. 2005;144(8):560-5; discussion 565-6. Czech.

PMID: 16173612 [PubMed - indexed for MEDLINE]

5: Michalek P, David I, Adamec M, **Janousek L**. Related Articles, Links

Cervical epidural anesthesia for combined neck and upper extremity procedure: a pilot study.

Anesth Analg. 2004 Dec;99(6):1833-6, table of contents.

PMID: 15562082 [PubMed - indexed for MEDLINE]

6: Adamec M, Matia I, **Janousek L**, Fronek J, Bachleda P, Lacha J, Viklicky O. Related Articles, Links

Renal transplantation in patients with abdominal aortic aneurysm--a new surgical approach.

Transpl Int. 2004 Nov;17(10):647-50. Epub 2004 Oct 6.

PMID: 15480566 [PubMed - indexed for MEDLINE]

- 7: Adamec M, **Janousek L**, Lipar K, Tosenovsky P, Hampl F, Saudek F, Koznarova R, Boucek P, Havrdova T. Related Articles, Links  
A prospective comparison of bladder versus enteric drainage in vascularized pancreas transplantation.  
Transplant Proc. 2004 Jun;36(5):1524-5.  
PMID: 15251375 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 8: Matia I, Adamec M, Fronek J, Tosenovsky P, **Janousek L**, Balaz P, Langer D, Lipar K, Lacha J. Related Articles, Links  
[Ischemia of the large intestine after simultaneous kidney transplantation and aortic replacement with a fresh graft in an abdominal aortic aneurysm]  
Rozhl Chir. 2004 Mar;83(3):121-7. Czech.  
PMID: 15216695 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 9: **Janousek L**, Adamec M, Saudek F, Koznarova R, Boucek P, Lipar K, Tosenovsky P, Matia I. Related Articles, Links  
Modulating amylase and lipase secretion in the pancreatic graft by somatostatin administration: preliminary results of a prospective, randomized trial.  
Transplant Proc. 2004 May;36(4):1099-100.  
PMID: 15194383 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 10: Adamec M, **Janousek L**, Lipar K, Hampl F, Saudek F, Koznarova R, Boucek P, Havrdova T. Related Articles, Links  
A prospective comparison of bladder versus enteric drainage in vascularized pancreas transplantation.  
Transplant Proc. 2004 May;36(4):1093-4.  
PMID: 15194380 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 11: Tosenovsky P, **Janousek L**, Lipar K, Moravec M. Related Articles, Links  
Left retroperitoneal versus transperitoneal approach for abdominal aortic surgery - retrospective comparison of intraoperative and postoperative data.  
Bratisl Lek Listy. 2003;104(11):352-5.  
PMID: 15055720 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 12: Tosenovsky P, Zalesak B, **Janousek L**, Koznar B. Related Articles, Links  
Microvascular steal syndrome in the pedal bypass and free muscle transfer?  
Eur J Vasc Endovasc Surg. 2003 Nov;26(5):562-4. No abstract available.

PMID: 14532887 [PubMed - indexed for MEDLINE]

13: Flaska E, Adamec M, **Janousek L**, Hampl F, Janek J, Saudek F, Koznarova R, Boucek P, Peregrin J, Kovac J. Related Articles, Links  
[Vascular complications after pancreatic transplantation]

Rozhl Chir. 2003 Jul;82(7):344-8. Czech.

PMID: 14502881 [PubMed - indexed for MEDLINE]

14: Boucek P, Saudek F, Adamec M, **Janousek L**, Koznarova R, Havrdova T, Skibova J. Related Articles, Links

Spectral analysis of heart rate variation following simultaneous pancreas and kidney transplantation.

Transplant Proc. 2003 Jun;35(4):1494-8.

PMID: 12826203 [PubMed - indexed for MEDLINE]

15: Tosenovsky P, Zalesak B, Adamec M, **Janousek L**, Moravec M, Jirkovska A. Related Articles, Links

[Pedal bypass in the treatment of ischemic diabetic foot]

Rozhl Chir. 2002 Jan;81(1):18-21. Czech.

PMID: 11881285 [PubMed - indexed for MEDLINE]

16: Tosenovsky P, Zalesak B, **Janousek L**, Adamec M, Jirkovska A. Related Articles, Links

[Surgical treatment of ischemia in the diabetic foot syndrome]

Vnitr Lek. 2001 Nov;47(11):772-6. Czech.

PMID: 11795184 [PubMed - indexed for MEDLINE]

17: Adamec M, **Janousek L**, Saudek F, Tosenovsky P. Related Articles, Links

100 pancreas transplantations with extraperitoneal graft placement.

Ann Transplant. 2001;6(2):41-2.

PMID: 11803618 [PubMed - indexed for MEDLINE]

18: Adamec M, Tosenovsky P, **Janousek L**. Related Articles, Links  
Simultaneous surgical repair of abdominal aortic aneurysm using fresh arterial allograft and renal transplantation.

Eur J Vasc Endovasc Surg. 2001 May;21(5):467-8. No abstract available.

PMID: 11352525 [PubMed - indexed for MEDLINE]

19: Michalek P, Dutka J, Adamec M, **Janousek L**, Roztocil K. Related Articles, Links

[Percutaneous lumbar sympathectomy--presentation of a new trans-diskal approach]

Rozhl Chir. 2000 Nov;79(11):516-20. Czech.

PMID: 11210601 [PubMed - indexed for MEDLINE]

20: Tosenovsky P, **Janousek L**, Adamec M, Jirkovska A. Related Articles, Links

[Pedal bypass in the treatment of critical ischemia in the diabetic foot]

Vnitr Lek. 2000 Aug;46(8):456-9. Czech.

PMID: 11048509 [PubMed - indexed for MEDLINE]

21: Adamec M, Belina F, Saudek F, Tosenovsky P, **Janousek L**, Ryska M. Related Articles, Links

[Conversion of drainage of a pancreatic transplant from the urinary bladder to the intestine in a recipient]

Rozhl Chir. 1998 Dec;77(12):548-50. Czech.

PMID: 10081321 [PubMed - indexed for MEDLINE]

22: Adamec M, Saudek F, Tosenovsky P, **Janousek L**. Related Articles, Links

Combined kidney and pancreas transplantation: one institution's experience.

Transplant Proc. 1998 Mar;30(2):427. No abstract available.

PMID: 9532112 [PubMed - indexed for MEDLINE]

23: Adamec M, Saudek F, Tosenovsky P, **Janousek L**. Related Articles, Links

[Use of the circular stapler for duodenal-cystic anastomosis in pancreas transplantation]

Rozhl Chir. 1997 Jul;76(7):336-8. Czech.

PMID: 9446248 [PubMed - indexed for MEDLINE]

24: **Janousek L**, Adamec M, Rohn V, Kucera M, Pirk J. Related Articles, Links

[Personal experience with use of Claforan in the form of a "protected coagulum" in patients after kidney transplantation]

Rozhl Chir. 1996 Feb;75(2):106-8. Czech.

PMID: 8768971 [PubMed - indexed for MEDLINE]