

DEPARTMENT OF SURGERY AND MEDICINE
UNIVERSITY OF MINNESOTA HEALTH SCIENCES CENTER, MINNEAPOLIS, MINN.

PANCREATICO-DUODENAL ALLOTRANSPLANTATION:
EXPERIMENTAL AND CLINICAL EXPERIENCE *

RICHARD C. LILLEHEI ☆
RICHARD WEIL ★★

RICHARD L. SIMMONS ☆☆
HISANORI UCHIDA •

JOHN S. NAJARIAN ★
J. OCTAVIO RUIZ ••

CARL M. KJELLSTRAND ○

FREDERICK C. GOETZ ∞

*The origin of an original work is
always the pursuit of a fact which
does not fit into accepted ideas....*

CLAUDE BERNARD

Lo spunto di un lavoro originale è
sempre rappresentato dallo studio
di un fatto che non rientra nei
concetti accettati....

In 1922 BANTING and BEST³ reported on the use of pancreatic extracts to treat diabetes mellitus in man (fig. 1). This advance seemed to herald the end of this scourge of man for all time. In the nearly half century since this discovery, diabetic acidosis nearly disappeared as a cause of death. Moreover, the juvenile onset diabetic for the first time was able to look forward to reaching maturity, marrying and having children. Yet, at the same time, doubts have steadily increased that diabetes mellitus could be cured by giving insulin. For, despite careful control with insulin and diet, the premature deterioration of small arteries which characterizes diabetes seemed to proceed inexorably in many patients. This arterial disease, which occurs all over the body is characterized initially by thickening of the basement membrane and has a predilection for the

ALLOTRAPIANTO PANCREATICO-DUODENALE: RICERCHE CLINICHE E SPERIMENTALI. Nel 1922, BANTING e BEST³ riferirono in merito all'impiego di estratti pancreatici nel trattamento del diabete mellito umano (fig. 1). Questo progresso sembrò preludere alla conclusione di quello che in tutti i tempi era stato per l'uomo un vero flagello. A quasi cinquant'anni di distanza da questa scoperta, l'acidosi diabetica è pressoché scomparsa tra le cause di morte. Inoltre, per il paziente affetto da diabete giovanile si è presentata per la prima volta la possibilità di raggiungere l'età matura, di sposarsi e di avere figli. Al tempo stesso, tuttavia, i dubbi riguardo alla possibilità di ottenere la guarigione del diabete per mezzo della somministrazione dell'ormone sono andati via via crescendo, poiché, nonostante un accurato controllo con l'insulina e con la dieta,

Key-words: Diabetes; Duodenum; Kidney; Pancreas; Rejection; Transplant.

* Supported by USPHS grant no. A-3361 (C2S1); ☆ Professor of Surgery; ☆☆ Associate Professor of Surgery; ★ Professor of Surgery and Head Department of Surgery; ★★ Transplantation Research Fellow (on leave from Columbia University); • Surgery Fellow (on leave from University of Tokyo); •• Surgery Fellow (on leave from Mexico City); ○ Assistant Professor of Medicine, Head Dialysis Unit, Department of Surgery; ∞ Professor of Medicine.

Data di arrivo in Redazione 10-6-1970.

Acta diabet. lat. 7, 909, 1970.

kidney and retina. As a result, over three quarters of juvenile onset diabetics have significant retinopathy or nephropathy by age 30, no matter how carefully they have been managed. These problems are becoming more common as more diabetics reach maturity and the absolute number of diabetics increases. This problem is less severe in adult onset diabetes mellitus. Nevertheless, the principal cause of death in this group of diabetics is also associated with premature onset of vascular disease.

Diabetes mellitus is a genetically based disease, probably associated with a recessive gene of variable penetrance. This gene may occur in up to 20 % of the population. Presently about 2.5-3 %, or 5 millions of the population in the United States have the disease in varying degrees of severity. At the present growth rates in the United States, our population may reach 275,000,000 in the year 2,000. It is probable by this date that about 8 % of the population may be diabetic or over 20 millions¹⁶. Similar projections are true for almost every country in the western world. Thus, diabetes mellitus is now a public health problem which is nearing epidemic proportions.

The failure of insulin to prevent these vascular complications of diabetes mellitus indicates that this disease is far more complex than originally believed (fig. 2).

Unfortunately there is no experimental animal which spontaneously develops diabetes mellitus and the characteristic

il danno precoce a carico delle piccole arterie, caratteristico della malattia, sembrò procedere inesorabilmente in molti pazienti. Questa arteriopatia, pur prediligendo il rene e la retina, interessa tutti i distretti dell'organismo ed è caratterizzata inizialmente dall'ispessimento della membrana basale. Di conseguenza, oltre i tre quarti dei pazienti con diabete giovanile presentano, all'età di 30 anni, grave retinopatia o nefropatia, e ciò indipendentemente dal fatto che siano stati accuratamente trattati. Questi problemi stanno divenendo più comuni a mano a mano che i pazienti diabetici raggiungono in misura sempre maggiore l'età matura e che il loro numero, considerato in termini assoluti, va aumentando. Il problema si presenta meno grave nei diabetici adulti, sebbene anche in questo gruppo di pazienti la principale causa di morte sia essa pure legata alla prematura comparsa di lesioni vascolari.

Il diabete mellito è una malattia su base genetica, probabilmente dovuta ad un gene recessivo a penetranza variabile. Questo gene può essere presente fino nel 20 % della popolazione. Negli Stati Uniti, circa il 2,5-3 % della popolazione, e cioè 5 milioni di persone, sono affetti dalla malattia nei suoi diversi gradi di gravità. Un calcolo basato sull'attuale tasso di incremento della popolazione consente di prevedere che gli abitanti degli Stati Uniti raggiungeranno, nell'anno 2.000, i 275.000.000. È probabile che, a questa data, oltre 20 milioni di individui, corrispondenti a circa l'8 % della popolazione potranno essere diabetici¹⁶. Previsioni analoghe sono valide per quasi tutti i paesi del mondo occidentale. Il diabete mellito costituisce pertanto, attualmente, un problema di sanità pubblica, che si avvicina a proporzioni epidemiche.

L'incapacità dell'insulina di impedire dette complicazioni vascolari del diabete mellito sta ad indicare che questa malattia è di gran lunga più complessa di quanto si credesse in origine (fig. 2).

Sfortunatamente, non esistono animali da esperimento che sviluppino spontaneamente il diabete mellito con le ca-

vascular changes seen in man. Hence, man himself has been the «experimental animal» for many of the studies on this disease. In general, diabetologists may be divided into two camps. One group believes that diabetes mellitus is associated with islet cell dysfunction and the vascular complications are directly related to this disturbance; the other group believes that diabetes mellitus is a systemic vascular disease and the islet cell dysfunction is merely one of the early manifestations of the disease.

The background of experience in experimental and clinical transplantations of other organs in the past decade, suggests that this debate over diabetes mellitus could be resolved by answering the following questions. Will a normally functioning pancreas in the form of an allograft influence the vascular disease of diabetes mellitus? Could such a transplant stop further damage from occurring or cause existing lesions to regress or even prevent new ones from appearing? Or will it have no effect at all? If we knew the answers to these questions we could then determine whether the complications of diabetes mellitus are associated exclusively with endocrine dysfunction of the pancreas or whether dysfunction of the pancreas is only a manifestation of the systemic vascular disease we have labeled diabetes mellitus. A key point in answering such questions is to develop a procedure of pancreatic allotransplantation in the experimental animal which could form the basis for a similar procedure in man.

While interest in experimental transplantation of the pancreas has been strong, the efforts regularly ended in failure until LARGIADER³² and IDEZUKI²² of our own laboratory described the first successful short-term and then long-term survival of pancreatectomized dogs with pancreatico-duodenal allo-

ratteristiche alterazioni vascolari osservabili nel soggetto umano. L'uomo stesso ha quindi costituito l'«animale da esperimento» per molte ricerche relative a questa malattia. In generale, i diabetologi possono essere divisi in due gruppi: quelli che ritengono che il diabete sia riferibile ad una disfunzione delle cellule insulari, con cui le complicazioni vascolari sarebbero direttamente in rapporto, e quelli che sostengono invece l'idea del diabete quale vasculopatia sistemica, di cui la disfunzione delle cellule insulari sarebbe semplicemente una delle prime manifestazioni.

Tenuto conto delle ricerche sperimentali e cliniche condotte nell'ultimo decennio sui trapianti di altri organi, si può pensare che questo dibattuto problema del diabete mellito potrà trovare soluzione nella risposta ai seguenti quesiti. Eserciterà, un pancreas normalmente funzionante sotto forma di allotrapianto, una qualche influenza sulla vasculopatia diabetica? Potrà esso impedire che il danno vascolare progredisca ulteriormente, determinare la regressione delle lesioni esistenti o addirittura opporsi alla comparsa di nuove alterazioni di questo tipo? Oppure non avrà esso alcun effetto? Se fossimo in grado di rispondere a queste domande, potremmo allora stabilire se le complicazioni del diabete sono esclusivamente in rapporto con la disfunzione endocrina del pancreas o se quest'ultima rappresenti invece soltanto una manifestazione della vasculopatia sistemica che abbiamo definito con il termine di diabete mellito. Per rispondere a queste domande, un punto-chiave consiste nella messa a punto, nell'animale da esperimento, di una tecnica di allotrapianto pancreatico che potrebbe costituire la base per attuare un analogo procedimento nell'uomo.

Grande è stato l'interesse dimostrato per il trapianto sperimentale del pancreas, ma ogni sforzo si è concluso regolarmente con un insuccesso, fino a quando LARGIADER³² e IDEZUKI²², del nostro laboratorio, hanno descritto i primi casi di sopravvivenza a breve e successivamente a lungo termine, ottenuta in

grafts. But this is getting ahead of our story and the background prior to the successful work of these investigators needs to be presented.

Although early investigators felt that pancreatic transplantation would eventually become feasible^{18,52} results with experimental pancreatic transplantation were discouraging⁸. The principal problem was the almost constant occurrence of pancreatic self-digestion. Even a few minutes of pancreatic ischemia was thought to trigger this dreaded auto-digestion of the gland. Initial attempts to «dry up» the pancreatic external secretion by duct ligation or by irradiation were futile, and survival of a pancreatic allograft in the new host was limited to a few hours or days. Efforts to prolong survival with immunosuppression were also initially unsuccessful^{46,47}.

Yet the knowledge from these early unsuccessful experiences have formed a basis for more recent successful studies. New techniques and materials for small vessel anastomosis have also aided in finally solving the problem of pancreatic transplantation in the laboratory. Now, our own results and those of others have clearly shown that allotransplantation of the pancreas can be performed in the dog with success comparable to that attainable with the kidney, liver, heart, or lung.

METHODS - DOG STUDIES

Techniques of pancreatic transplantation

Implantation of pancreatic tissue. *It is well established that the sliced or minced fragments of endocrine tissue in lower animals can be implanted without the need for revascularization by vascular suture^{15,34}. Hence, implantation of pancreatic tissue was attempted by many*

cani pancreatectomizzati nei quali erano stati eseguiti allotrapianti pancreatico-duodenali. Ma ciò significa anticipare le conclusioni della nostra storia, e ci sembra pertanto opportuno illustrare le premesse che hanno determinato il successo dell'opera di questi ricercatori.

Sebbene i primi ricercatori ritenessero che il trapianto del pancreas sarebbe alla fine divenuto possibile^{18,52}, i risultati sperimentali ottenuti furono deludenti⁸. Il problema principale era costituito dal fatto che quasi sempre si verificava una autodigestione del pancreas. Si pensava che anche pochi minuti soltanto di ischemia pancreatica potessero avviare questo temuto processo di autodigestione dell'organo. Gli iniziali tentativi di «prosciugare» la secrezione pancreatica esterna per mezzo della legatura del dotto o dell'irradiazione risultarono vani e la sopravvivenza di un allotrapianto pancreatico nel nuovo ospite era limitata a poche ore o giorni. Anche gli sforzi per prolungare la sopravvivenza mediante l'immunosoppressione fallirono inizialmente^{46,47}.

Tuttavia, le conoscenze derivate da queste prime esperienze negative hanno costituito la base di più recenti ricerche, coronate da successo. L'impiego di nuove tecniche e di nuovi materiali per l'anastomosi dei piccoli vasi ha anch'esso contribuito a risolvere, alla fine, il problema del trapianto di pancreas in laboratorio. I nostri risultati e quelli di altri AA. hanno infatti chiaramente dimostrato che l'allotrapianto del pancreas può essere effettuato nel cane con altrettanto successo che quello del rene, del fegato, del cuore o del polmone.

METODICHE - STUDI NEL CANE

Tecniche di trapianto pancreatico

Impianto di tessuto pancreatico. È noto che negli animali inferiori è possibile impiantare frammenti di tessuto endocrino, sotto forma di fettine o di poltiglie, senza che sia necessario attuare la rivascolarizzazione per mezzo di suture vascolari^{15,34}. Pertanto, molti ri-

PANCREATIC EXTRACTS IN THE TREATMENT OF DIABETES
MELLITUSPRELIMINARY REPORT BY F. G. BANTING AND C. H. BEST, *Dept. of Physiology*J. B. COLLAP, *Dept. of Path. Chemistry*W. R. CAMPBELL AND A. A. FLETCHER, *Dept. of Medicine, University of Toronto, and
Toronto General Hospital*

SINCE the year 1889, when von Mering and Minkowski (1) produced severe and fatal diabetes by total removal of the pancreas in dogs, many investigators have endeavoured to obtain some beneficial effect in diabetes mellitus, either by feeding pancreas, or by administration of pancreatic extracts.

Minkowski, Sandmeyer (2), Pflüger (3) and others found that feeding pancreas was followed by negative or even harmful results. More recently, Murlin (4), Kleiner (5) and Paulesco (6) have tried the effects of aqueous extracts of the pancreas intravenously, on depancreatized animals and have found transitory reduction in the percentage of blood sugar and in the sugar excreted in the urine.

In 1907, Rennie and Fraser (7), recognizing the possibility that pancreatic enzymes might have harmful effects on the internal secretions, secured islet tissue from teleosted fishes, where it exists separately from the rest of the pancreas, and fed it to human diabetics. Their studies demonstrated no beneficial influence on the condition of the patient. E. L. Scott (8) in 1912 sought to eliminate the influence of proteolytic enzymes by using alcoholic extracts of the pancreas. He did not find, however, that such extracts caused as marked a reduction in the urinary sugar or in the G-N. ratio as when extracts were made with acidulated water. The whole question has been reviewed recently by Allen: (9), by him, and, indeed, by the majority of recent writers, it is usually stated that pancreatic extracts have no clinical value whatsoever. During the past ten months, two of us (F. G. B. and C. H. B.), working in the Department of Physiology of the University of Toronto, have reinvestigated the problem. Certain of the results obtained have already been published, (10) others are now in press. These may be briefly reviewed here.

Believing that extracts of the pancreas, as usually prepared, did not satisfactorily demonstrate the presence of an internal secretion acting on carbohydrate metabolism, because the active principle was destroyed by the digestive enzymes also present in such extracts, attempts were made to eliminate these enzymes. In the first experiments, this was done by taking advantage of the fact that the acinous tissue (from which the digestive enzymes are derived) but not the insular tissue of the pancreas degenerates in seven to ten weeks after ligation of the pancreatic ducts. Extracts were therefore made with ice-cold Ringer's solution, of degenerated pancreatic tissue removed ten weeks after the ligation of the ducts. The extract obtained by this procedure, when injected intravenously or subcutaneously into diabetic dogs, invariably caused a marked reduction in blood sugar and in the amount of sugar excreted in the urine. It also enabled a diabetic dog to retain a much higher percentage of injected sugar than it otherwise would. Extracts of liver or spleen, prepared in the same manner as the extracts of degenerated pancreas, were found to have neither of these effects. The active principle of the extract of degenerated pancreas was destroyed by boiling in neutral or acid solution or by incubating for two hours at body temperature with pancreatic juice.

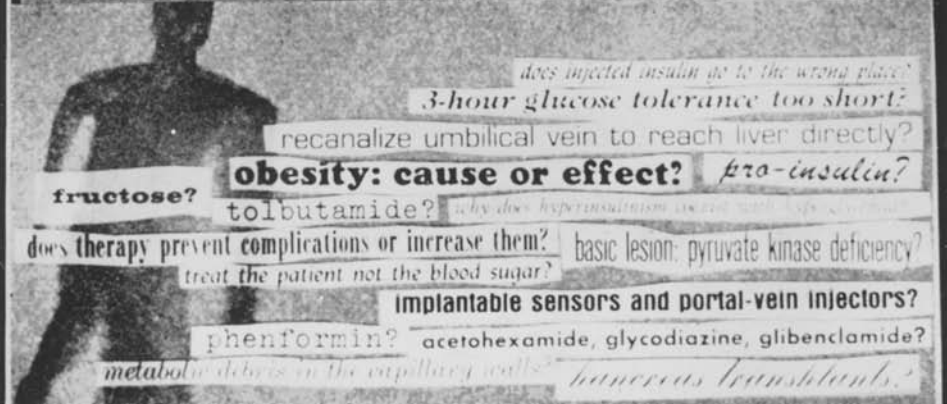
In later experiments, it was found that the pancreas of foetal calves of under five months development did not contain proteolytic enzymes, thus confirming the observations of Ibrahim (11). By extracting such foetal pancreatic tissue, a highly potent and readily procurable preparation was obtained. Besides affording a much more practicable method for securing larger quantities of extracts, this result demonstrated that the active principle is essentially the same from whatever animal it is prepared. A method

Fig. 1 - The title page from the original article by BANTING, BEST and associated³ on the use of pancreatic extracts to treat diabetes mellitus in man.

Frontespizio dell'articolo originale di BANTING, BEST e Coll.³ sull'impiego di estratti pancreatici nel trattamento del diabete mellito nel soggetto umano.



DIABETES: A CONTINUING PUZZLE



does injected insulin go to the wrong place?

3-hour glucose tolerance too short?

recanalize umbilical vein to reach liver directly?

fructose?

obesity: cause or effect?

pro-insulin?

tolbutamide? why does hyperinsulinism occur?

does therapy prevent complications or increase them?

basic lesion: pyruvate kinase deficiency?

treat the patient not the blood sugar?

implantable sensors and portal-vein injectors?

phenformin?

acetohexamide, glycodiazine, glibenclamide?

metabolic debris in the capillary walls?

pancreas transplants?

Fig. 2 - The use of insulin has not prevented vascular deterioration characteristic of diabetes mellitus from occurring. This has led to many theories for the etiology of diabetes in addition to a deficiency in insulin.

L'impiego dell'insulina non ha impedito la comparsa delle alterazioni vascolari caratteristiche del diabete mellito. Ciò ha indotto a formulare numerose teorie sull'etiologia del diabete, oltre a quella della carenza di insulina.

investigators in the past using various species of animals.

SELLE⁵¹ cultured canine pancreatic fragments taken from a canine fetus or from duct ligated adult glands and allo-transplanted them to a subcutaneous pouch in the groin or axilla of pancreatectomized dogs. Unfortunately, no evidence of active function of the graft was ever obtained and the grafts completely disappeared within three weeks.

BROWNING and RESNICK⁹ allo-implanted embryonic pancreatic tissue taken from mice subcutaneously or into the anterior chamber of the eye of other alloxan-diabetic mice. They reported reduction of glycosuria in some of the mice after implantation of the pancreatic tissue but no long term survival of implanted tissue.

DUBOIS and GONET¹⁴ injected pancreatic fragments taken from fetal rats into the testes of alloxanated albino rats. Hyperglycemia in the recipient disappeared within 48 hours. In a further step they injected a preparation of the testes of these rats into normal rats and this resulted in hypoglycemic coma and death of the previously normal rats within two hours.

HOUSE *et al.*¹⁹ described allotransplantation of hamster neonatal pancreatic tissue into the cheek pouch of adult hamsters made diabetic with alloxan. But, they did not give any data on long-term function of the graft.

HULTQUIST and THORELL²¹ transplanted islet tissue isolated from the duct ligated rat pancreas into the anterior chamber of the eye either as an auto- or an allograft. 90 % of autografts and 50 % of such allografts survived histologically for a period of one month.

Attempts to implant larger pieces of pancreatic tissue were described by IVY and FARRELL²⁹. They developed a technique for autotransplantation of the uncinate portion of the canine pancreas in

cercatori hanno tentato, in passato, l'impianto di tessuto pancreatico, usando diverse specie di animali.

SELLE⁵¹ coltivò frammenti di pancreas di cane prelevati da ghiandole di feti o di animali adulti in cui era stato legato il dotto e le trapiantò in una tasca sottocutanea nella regione inguinale o ascellare di cani pancreatectomizzati. Sfortunatamente, non si ottennero mai segni di funzione attiva degli innesti, i quali scomparivano completamente entro tre settimane.

BROWNING e RESNICK⁹ eseguirono l'alloimpianto di tessuto pancreatico embrionale di topo nel sottocutaneo o nella camera anteriore dell'occhio di altri topi con diabete da allossana. In alcuni degli animali fu segnalata riduzione della glicosuria, ma non sopravvivenza a lungo termine del tessuto impiantato.

DUBOIS e GONET¹⁴ iniettarono frammenti pancreatici, prelevati da feti di ratto, nei testicoli di ratti albini allossanizzati. L'iperglicemia nel ricevente scompariva entro 48 ore. In una fase successiva essi iniettarono un preparato dei testicoli di questi animali in ratti normali, provocando in questi ultimi coma ipoglicemico e morte entro due ore.

HOUSE e Coll.¹⁹ descrissero l'alloinnesto di tessuto pancreatico di criceto neonato nella tasca guancia di criceti adulti con diabete da allossana; tuttavia, questi AA. non hanno fornito alcun dato riguardo alla funzione a lungo termine dell'innesto.

Nel ratto, HULTQUIST e THORELL²¹ eseguirono, nella camera anteriore dell'occhio, auto- ed eteroinnesti di tessuto insulare isolato da pancreas in cui era stata operata la legatura del dotto. Dal punto di vista istologico, si ebbero sopravvivenze di un mese nel 90 % degli autoinnesti e nel 50 % degli eteroinnesti.

Tentativi di impiantare frammenti più grandi di tessuto pancreatico furono descritti da IVY e FARRELL²⁹, i quali idearono la seguente tecnica per l'autotrapianto della parte uncinata del pancreas

the following manner. First, the uncinata lobe of the pancreas was shifted to the abdominal subcutaneous tissue without interruption of blood supply. Three to four weeks later the vascular pedicle to the uncinata lobe was ligated and divided. All grafts survived and maintained their function through a new blood supply from surrounding tissues.

This two-staged technique of auto-transplantation of the pancreas was more recently used by BROOKS and GIFFORD⁸. In their experiment the uncinata lobe of the canine pancreas was first transferred to the rectus muscle. Its vascular pedicle was then ligated two to three weeks later. By this time, vascularization from the rectus muscle has developed sufficiently to maintain the graft's survival and function.

BROOKS and GIFFORD also investigated the possibility of allotransplantation of large pancreatic fragments using the two-staged technique. Rectus auto-implants were cross-exchanged between two dogs as allografts, again using the rectus muscle. These implants were quickly absorbed without showing any significant function in the new hosts. Other attempts to alloimplant canine embryonic or neonatal pancreatic tissue into the thigh muscles of adult dogs were also without success³⁴.

Similar staged auto-implantation of the canine pancreas into the rectus muscle was done by RUNDLES and SWAN^{48, 53}. In their experiments, rectus auto-implants were then transferred a second time to a new location of the abdominal wall of the same dog. They showed evidence of active function of these auto-implants even after the second move, but they did not carry the study to implantation of the successfully shifted pancreatic tissue as an allograft.

REEMTSMA et al.⁴⁶ also implanted homologous canine pancreatic tissue (body and tail) into the subcutaneous tissue of the groin of the pancreatecto-

di cane. Innanzitutto, il lobo uncinato del pancreas veniva spostato nel tessuto addominale sottocutaneo, senza interrompere l'irrorazione sanguigna. Dopo 3-4 settimane, il peduncolo vascolare del lobo uncinato era legato e sezionato. Tutti i trapianti sopravvissero, mantenendo la loro funzione con un nuovo apporto di sangue dai tessuti circostanti.

Questa tecnica a due stadi per l'autoinnesto del pancreas è stata impiegata più di recente da BROOKS e GIFFORD⁸. In tali esperimenti, il lobo uncinato del pancreas di cane veniva dapprima trasferito nel muscolo retto; il peduncolo vascolare veniva in seguito legato a distanza di 2-3 settimane, allorché la vascolarizzazione del muscolo retto si era sviluppata in misura sufficiente per mantenere la sopravvivenza e la funzione dell'innesto.

BROOKS e GIFFORD hanno anche studiato la possibilità di praticare allotrapianti di grandi frammenti di pancreas per mezzo della tecnica a due stadi. Scambi crociati di tali autotrapianti di muscolo retto venivano poi eseguiti tra due cani come alloinnesti, usando di nuovo il muscolo retto. Questi impianti andavano incontro a rapido riassorbimento e non mostravano alcuna apprezzabile funzione nei nuovi ospiti. Altri tentativi di alloimpiantare tessuto pancreatico embrionale o neonatale di cane nel muscolo della coscia di cani adulti rimasero anch'essi senza successo³⁴.

Un autoimpianto del pancreas di cane nel muscolo retto è stato eseguito da RUNDLES e SWAN^{48, 53}, secondo una simile successione di stadi. Negli esperimenti di questi AA., gli autoimpianti di muscolo retto venivano in seguito trasferiti in una nuova sede, e cioè nella parete addominale dello stesso cane. Un'attiva funzione di questi autoimpianti era dimostrabile anche dopo il secondo trasferimento. Gli AA. non estesero però le ricerche all'alloinnesto del tessuto pancreatico trasferito con successo.

REEMTSMA e Coll.⁴⁶ impiantarono anch'essi tessuto pancreatico omologo di cane (corpo e coda) nel tessuto sottocutaneo della regione inguinale di riceventi

mized recipients, but the hyperglycemia of the recipients was not altered by this procedure.

Implantation of pancreatic tissue as allografts has also been tried in humans. BROOKS and GIFFORD⁸ used fragments of pancreatic tissue taken from stillborn neonates and placed these allografts in the quadriceps muscles of the diabetic mothers of the dead neonate. Specific immunosuppressive drugs were not used but 15 mg per day of cortisone was used. They also utilized the diffusion chamber technique to implant minced insulinoma tissue into the subcutaneous tissue of the two diabetic patients. Some of the patients showed brief reduction of insulin requirements but no prolonged evidence of graft function was ever obtained in these patients.

GAILLARD recorded temporary success in one patient who received an allo-implant of insulinoma tissue along the axillary artery after the fragments of tissue had been cultured in the recipient's serum.

These studies by various investigators clearly indicate that auto- or allo-implantation of small fragments of pancreatic tissue is possible, but clinical results are disappointing. Although it is still conceivable that implantation of the islet cells in man might eventually become successful and could be a preferable method of islet cell transplantation, it is likely that success in the near future will come only with transplantation of the whole pancreas or large segments of it which are immediately revascularized.

Pancreatic transplantation by vascular anastomosis. Based on studies with lung, heart, liver, kidney, and intestine, it appears that pancreatic transplantation using vascular suture is the best method to obtain immediate function of the graft. Several techniques of pancreatic transplantation using direct vascular reconstruction have been tried.

pancreatizzati, la cui iperglicemia non risultava peraltro modificata da questo procedimento.

L'impianto di tessuto pancreatico sotto forma di alloinnesti è stato tentato anche nell'uomo. BROOKS e GIFFORD⁸ hanno impiegato frammenti di tessuto pancreatico prelevati da bambini nati morti, ponendo questi alloinnesti nel muscolo quadricipite delle madri diabetiche di tali neonati. Non sono stati usati farmaci immunosoppressivi specifici, bensì cortisone alla dose di 15 mg/die. Questi AA. hanno utilizzato, inoltre, la tecnica della camera di diffusione per impiantare una poltiglia di insuloma nel tessuto sottocutaneo di due pazienti diabetiche. In alcune pazienti si ebbe riduzione di breve durata del fabbisogno insulinico, ma non fu possibile evidenziare segni di prolungato funzionamento dell'innesto in queste pazienti.

GAILLARD registrò un successo temporaneo in un paziente al quale era stato eseguito un alloimpianto, lungo l'arteria ascellare, di frammenti di insuloma precedentemente coltivati nel siero del ricevente.

Questi studi condotti da diversi ricercatori indicano chiaramente che l'auto- o l'alloimpianto di piccoli frammenti di tessuto pancreatico è possibile, ma che i risultati clinici sono deludenti. Sebbene sia ancora immaginabile che l'impianto di cellule insulari nell'uomo possa infine diventare possibile e rappresentare la metodica di elezione per il trapianto insulocellulare, è probabile che nel prossimo futuro il successo si otterrà solamente con il trapianto dell'intero pancreas o di grandi segmenti di esso immediatamente rivascularizzati.

Trapianto di pancreas mediante anastomosi vascolare. In base a ricerche condotte con polmone, cuore, fegato, rene ed intestino, sembra che il trapianto di pancreas mediante sutura vascolare rappresenti il metodo migliore per ottenere l'immediato funzionamento del trapianto. Sono state sperimentate numerose tecniche di trapianto di pancreas con ricostruzione vascolare diretta.

GAYET and GUILLAMIE¹⁷ and HOUSAY²⁰ were first to successfully employ vascular anastomoses over cannulas for pancreatic transplantation. They showed that the allotransplanted pancreas could lower the blood sugar level in diabetic dogs for periods up to 12 hours. BOTTIN⁶ also described similar studies and reported survival of a pancreatic graft for seven days but did not mention if the transplant functioned.

LICHTENSTEIN and BARSHACK³³ described a method to transplant of the uncinate lobe of the pancreas by direct vascular suture in the dog. Vascular anastomoses were made end-to-end between the iliac vessels of the host and superior mesenteric artery and the portal vein of the graft. They reported that transplantation was technically successful but since no effort was made to suppress the recipient's own pancreatic function, it was not possible to assess graft function. Moreover, histological evidence of graft survival could not be found at re-exploration six to eight weeks afterwards.

BROOKS and GIFFORD⁸ also used a vascular suture technique to allotransplant the entire pancreas into the abdomen of normal dog. They used the host's aorta and iliac vein for attachments to the graft. However, they were unable to obtain functioning grafts in the new host because of thrombosis and/or hemorrhagic pancreatitis in the allograft soon after transplantation. They attributed this to the self-digestion of the pancreatic tissue from tying off the pancreatic duct. Yet, attempt to drain the external secretion by cannulating the pancreatic duct of the graft or irradiation of the graft to destroy exocrine function did not reduce the universal occurrence of graft necrosis.

LUCUS *et al.*³⁷ transplanted the tail of the pancreas to the groin of the pan-

GAYET e GUILLAMIE¹⁷ e HOUSSAY²⁰ furono i primi ad impiegare con successo, per il trapianto di pancreas, anastomosi vascolari su cannule. Essi dimostrarono che il pancreas allotrapiantato poteva, in cani diabetici, abbassare la glicemia per periodi di tempo fino a 12 ore. Anche BOTTIN⁶ ha eseguito ricerche analoghe ed ha riferito sulla sopravvivenza per sette giorni di un trapianto pancreatico; egli non ha tuttavia fatto menzione al funzionamento di questo.

LICHTENSTEIN e BARSHACK³³ hanno descritto un metodo per trapiantare il lobo uncinato del pancreas mediante sutura vascolare diretta nel cane. Anastomosi vascolari termino-terminali venivano praticate tra i vasi iliaci dell'ospite, l'arteria mesenterica superiore e la vena porta del trapianto. Questi AA. hanno riferito che il trapianto aveva avuto successo dal punto di vista tecnico ma, dal momento che non era stato effettuato alcun tentativo di sopprimere la funzione pancreaticata del ricevente stesso, non fu possibile accertare la funzione del trapianto. Inoltre, alla riesplorazione eseguita 6-8 settimane più tardi, non fu possibile rilevare segni istologici di sopravvivenza del trapianto.

BROOKS e GIFFORD⁸ usarono anch'essi una tecnica di sutura vascolare per l'allotrapianto dell'intero pancreas nell'addome del cane normale. Essi utilizzarono l'aorta e la vena iliaca del ricevente per le connessioni con il trapianto, ma non riuscirono ad ottenere il funzionamento di questo nel nuovo ospite a causa di trombosi e/o di pancreatite emorragica intervenute nell'allotrapianto subito dopo l'intervento. Ciò fu attribuito dagli AA. all'autodigestione del tessuto del pancreas, a causa della legatura del dotto pancreatico. Tuttavia, i tentativi di drenare la secrezione esterna del trapianto incannulando il dotto pancreatico o di distruggere la funzione esocrina mediante irradiazione non portarono ad una riduzione dei fenomeni di necrosi dell'organo trapiantato che si verificavano costantemente.

LUCUS e Coll.³⁷ trapiantarono la coda del pancreas nella regione inguinale del

createctomized dog by anastomosing the portal vein and the celiac artery of the graft end-to-side to the femoral vessels of the host.

REEMTSMA *et al.*⁴⁶ *using this same technique, showed immediate endocrine function of a pancreatic allograft in a pancreatectomized host and also succeeded in obtaining graft survival for over two weeks. They observed that the suppression of the acinar or exocrine function by prior duct ligation of the donor's pancreas resulted in better immediate endocrine function of the graft, but this preliminary procedure of duct ligation did not improve the long-term survival of the allograft. They used immunosuppressives to prolong survival but this also was without effect in increasing survival beyond a week or two.*

DEJODE and HOWARD¹¹ *described a method of heterotopic pancreatico-duodenal allotransplantation which successfully preserved both exocrine and endocrine function of the graft. They removed the body of the pancreas along with the attached duodenum from a donor dog and placed this pancreatico-duodenal graft into the groin of the recipient dog anastomosing the portal vein and celiac artery of the graft to the host's femoral vessels. The distal end of the attached duodenum was brought out as a duodenostomy and served as an external conduit for exocrine secretion. Average allograft survival in these experiments was six days.*

BERGAN *et al.*⁴ *described a method for total pancreatic transplantation in the dog. They allotransplanted the pancreas heterotopically into the abdomen of the pancreatectomized recipient by end-to-side aorto (host) — celiac (graft), and porto (graft) — inferior vena cava (host) anastomoses. These allografts functioned for a week after transplantation.*

cane pancreatectomizzato, anastomizzando termino-lateralmente la vena porta e l'arteria celiaca dell'organo trapiantato ai vasi femorali dell'ospite.

REEMTSMA e Coll.⁴⁶, usando questa stessa tecnica, dimostrarono l'immediata funzione endocrina di un allotripianto di pancreas in un ricevente pancreatectomizzato e riuscirono anche ad ottenere la sopravvivenza dell'organo trapiantato per più di due settimane. Essi osservarono che la soppressione della funzione acinosa od esocrina per mezzo della legatura preventiva del dotto pancreatico del donatore determinava un miglioramento della funzione endocrina immediata dell'organo trapiantato, pur senza accrescere la sopravvivenza a lungo termine dell'allotripianto. Per quest'ultimo scopo furono usati farmaci immunosoppressivi, ma anche questo metodo si dimostrò incapace di aumentare il periodo di sopravvivenza al di là di una o due settimane.

DEJODE e HOWARD¹¹ hanno descritto un metodo di allotripianto pancreatico-duodenale eterotopico, capace di conservare sia la funzione endocrina che quella esocrina dell'organo trapiantato. Questi AA. rimuovevano dal cane donatore il corpo del pancreas insieme con l'annesso duodeno e lo trapiantavano nella regione inguinale del cane ricevente, anastomizzando la vena porta e l'arteria celiaca dell'organo trapiantato ai vasi femorali dell'ospite. L'estremità distale del duodeno annesso veniva portata all'esterno in forma di bocca duodenostomica e serviva per il drenaggio della secrezione esocrina. La sopravvivenza media dell'allotripianto era, in questi esperimenti, di sei giorni.

BERGAN e Coll.⁴ hanno descritto un metodo per il trapianto totale di pancreas nel cane. Essi praticavano un allotripianto eterotopico dell'organo nell'addome del ricevente pancreatectomizzato mediante anastomosi termino-laterali tra aorta (ospite) e arteria celiaca (trapianto) e tra vena porta (trapianto) e vena cava ascendente (ospite). Questi allotripianti funzionavano per una settimana dopo l'intervento.

LARGIADER³² of our group was the first to report successful orthotopic allotransplantation of the pancreas in the dog. The whole pancreas and attached duodenum from the donor was revascularized in a pancreaticoduodenectomized recipient using end-to-side anastomoses between the suprarenal abdominal aorta (host) and celiac artery (graft) and suprarenal inferior vena cava (host) and the portal vein (graft). Gastrointestinal continuity and biliary drainage were restored in a Roux-en-Y fashion using the duodenal segment of the graft. External and internal function of the allograft was observed up to nine days after transplantation but long-term survival was not obtained. Modifying this original technique, IDEZUKI^{22,23} described an orthotopic interposition, and an intraabdominal heterotopic method for pancreaticoduodenal allotransplantation. One pancreatectomized dog with the intraabdominal heterotopic method survived for 169 days supported by a pancreaticoduodenal allograft. IDEZUKI also used a method in which the portal vein of the graft was anastomosed end-to-side to the superior mesenteric vein of the recipient so that the pathway of venous return from the pancreatic graft was into the portal venous system in the normal fashion.

Pancreatic auto- or allotransplantation using these various techniques has also been used by CHAYA *et al.*¹⁰, DREILING and ASHIKARI¹³, OTA *et al.*⁴³, MITCHELL and DAVIDSON⁴², MERKEL *et al.*^{40,41}, PARRA *et al.*⁴⁴, and JOISEN³⁰.

While each technique of pancreatic transplantation varies considerably in details, they may be classified in two categories according to whether the exocrine function of the pancreatic allograft is retained or not.

In total or segmental pancreatic transplantation without the attached duodenum, the pancreatic duct is usually li-

LARGIADER³², del nostro gruppo di lavoro, è stato il primo a riferire il favorevole esito di un allotrapianto ortotopico di pancreas nel cane. L'intero pancreas e l'annesso duodeno, provenienti dal donatore, furono rivascularizzati in un ricevente pancreatectomizzato e duodenectomizzato mediante anastomosi termino-laterali tra aorta addominale suprarenale (ospite) ed arteria celiaca (trapianto) e tra vena cava ascendente suprarenale (ospite) e vena porta (trapianto). La continuità gastrointestinale ed il drenaggio della bile furono ristabiliti mediante una anastomosi a Y secondo Roux utilizzando il segmento duodenale dell'organo trapiantato. Le funzioni esterna ed interna dell'allograft si mantennero fino a nove giorni dopo il trapianto, ma non si ottenne una sopravvivenza protratta. Quale modificazione di questa tecnica originale, IDEZUKI^{22,23} ha descritto, per l'allograft pancreaticoduodenale, un'interposizione ortotopica ed un metodo eterotopico intra-addominale. Per mezzo di un allotrapianto pancreaticoduodenale eseguito con il metodo eterotopico intra-addominale, un cane pancreatectomizzato sopravvisse per 169 giorni. IDEZUKI ha anche usato un metodo in cui la vena porta dell'organo trapiantato veniva anastomizzata termino-lateralmente alla vena mesenterica superiore del ricevente, per cui il ritorno venoso dall'organo trapiantato avveniva nel sistema venoso portale nella maniera consueta.

Auto- o allotrapianti di pancreas sono stati inoltre eseguiti, per mezzo di queste differenti tecniche, anche da CHAYA e Coll.¹⁰, DREILING e ASHIKARI¹³, OTA e Coll.⁴³, MITCHELL e DAVIDSON⁴², MERKEL e Coll.^{40,41}, PARRA e Coll.⁴⁴ e JOISEN³⁰.

Mentre le varie tecniche si diversificano considerevolmente tra loro nei particolari, i trapianti di pancreas possono essere distinti in due categorie, a seconda che sia preservata o meno la funzione esocrina dell'organo trapiantato.

Nel trapianto totale o segmentale di pancreas, non comprendente il duodeno ad esso collegato, si procede in genere

gated. Consequently, acinar tissue atrophies and fibrosis occurs. In contrast, in pancreaticoduodenal transplantation, the pancreatic duct remains patent and the attached duodenum serves as a conduit for the external secretion of the pancreas. Hence, both exocrine and endocrine function of the pancreatic graft are preserved.

If a pancreatic allograft is to be used as an endocrine graft for treatment of diabetes mellitus, the exocrine function of the pancreas and the attached duodenum would not appear necessary. Moreover, total or segmental pancreatic allotransplantation without a duodenum is less complicated than pancreaticoduodenal transplantation. Yet, autodigestion of the pancreas by its own enzymes has been the major hurdle in pancreatic transplantation. Occlusion of the pancreatic duct and subsequent congestion of pancreatic juice in the total or segmental pancreatic graft cause edema and inflammatory reaction in the tissues. This might be avoided by «drying up» the external secretion of the acinar tissue of the pancreas by irradiation or by tying the duct several weeks prior to transplantation. BROOKS and GIFFORD⁸ tried irradiating the pancreas of the donor before transplantation into the recipient, but they were still unable to prevent necrosis of the graft. More recently, MERKEL⁴¹ used a similar technique for segmental pancreatic transplantation and obtained graft survival up to 42 days in alloxanated dogs.

REEMTSMA⁴⁷ ligated the pancreatic duct of the donor dog six weeks prior to transplantation and then transplanted the atrophied gland into the recipient, but was unable to prolong the survival of the graft in the recipient.

Similar attempts by BERGAN⁴ also failed to affect the graft survival in the recipient.

alla legatura del dotto pancreatico. Di conseguenza, il tessuto acinoso va incontro ad atrofia e si verifica la fibrosi. Al contrario, nel trapianto pancreaticoduodenale il dotto pancreatico rimane pervio ed il duodeno ammesso serve a drenare la secrezione esterna del pancreas, cosicché sono conservate sia la funzione esocrina che quella endocrina dell'organo trapiantato.

Se l'allograpianto di pancreas viene impiegato per la sua attività endocrina nel trattamento del diabete mellito, la funzione esocrina del pancreas e dell'annessò duodeno non sembrerebbe necessaria. Inoltre, l'allograpianto totale o segmentale non comprendente il duodeno è meno complesso del trapianto pancreaticoduodenale. Tuttavia, l'autodigestione dell'organo da parte dei suoi stessi enzimi ha rappresentato il principale ostacolo nei trapianti di pancreas. L'occlusione del dotto pancreatico e la conseguente congestione di succo pancreatico che si produce nell'organo trapiantato *in toto* o in parte sono causa di edema e di reazione infiammatoria dei tessuti. Ciò potrebbe essere evitato «prosciugando» la secrezione esterna del tessuto acinoso del pancreas per mezzo dell'irradiazione o della legatura del dotto parecchie settimane prima del trapianto. BROOKS e GIFFORD⁸ hanno cercato di irradiare il pancreas del donatore prima del trapianto nel ricevente, ma non sono riusciti ad impedire la necrosi dell'organo trapiantato. Più recentemente, MERKEL⁴¹ ha impiegato una tecnica simile per il trapianto segmentale di pancreas ed ha ottenuto, in cani alloxanizzati, la sopravvivenza fino a 42 giorni dell'organo trapiantato.

REEMTSMA⁴⁷ ha legato il dotto pancreatico del cane donatore sei settimane prima del trapianto e ha quindi trapiantato la ghiandola atrofizzata nel ricevente, senza peraltro riuscire a prolungare la sopravvivenza dell'organo nel ricevente stesso.

Tentativi analoghi effettuati da BERGAN⁴ non sono riusciti a modificare la sopravvivenza dell'organo trapiantato nel ricevente.

SEDDON and HOWARD^{49,50} also attempted to ablate exocrine function by tying the duct of the pancreas several weeks prior to transplantation but they thought there was a higher incidence of thrombosis of the site of the venous anastomosis of the graft when they used atrophied glands. Duct ligation prior to transplantation is an interesting experimental procedure, but clinical application is impractical since the only possible donors of pancreatic grafts for humans are cadavers. Yet the advent of better means to prevent rejection so that xeno-grafts are used could change all this. The best means presently available to prevent autodigestion of the pancreas is to drain the external secretions by making an external or internal fistula. In pancreatiko-duodenal transplantation, the attached duodenum serves as an ideal external or internal conduit of pancreatic secretion. Autodigestion of the pancreatic graft using this technique is rare.

Attempts to drain the external secretion by direct cannulation of the duct have been used by various investigators^{8,13,50}, but preservation of the patency of the cannulated duct is difficult and adds another technical problem for clinical use. Besides problems with the pancreatic duct, venous congestion within the pancreas may also be an important factor in post transplantation pancreatitis and fistula formation^{1,2,55}.

In addition to preventing self-digestion, drainage of the external secretion and preservation of exocrine function is also important in preserving the integrity of the endocrine function of the pancreas. BANTING and BEST³ originally used pancreatic duct ligation in the dog to obtain pure extracts of endocrine tissue of the pancreas. This apparently has led to the belief that endocrine function of the duct ligated pancreas is not altered by this. To be sure, endocrine func-

Anche SEDDON e HOWARD^{49,50} hanno tentato di sopprimere la funzione esocrina legando il dotto del pancreas parecchie settimane prima del trapianto; essi pensano tuttavia che l'incidenza di trombosi a livello dell'anastomosi venosa dell'organo trapiantato sia più elevata quando si impiegano ghiandole atrofiche. La legatura del dotto prima del trapianto costituisce un interessante procedimento sperimentale, il cui impiego clinico non è però attuabile, dal momento che i soli possibili donatori di pancreas per l'uomo sono i cadaveri. Tuttavia, l'avvento di mezzi più efficaci per impedire il rigetto, tali da consentire l'impiego di xenotrapianti, potrebbe modificare questa situazione. Il migliore sistema attualmente disponibile per impedire l'autodigestione del pancreas è quello di drenare le secrezioni esterne praticando una fistola esterna od interna. Nel trapianto pancreatiko-duodenale, il duodeno annesso rappresenta un ideale condotto esterno od interno per la raccolta del secreto pancreatico. Quando si usa questa tecnica, l'autodigestione del pancreas trapiantato è rara.

Tentativi di drenaggio diretto della secrezione esterna mediante incannulazione del dotto sono stati compiuti da numerosi ricercatori^{8,13,50}, ma la conservazione della pervietà del dotto incannulato è difficile e rappresenta un altro problema tecnico per quanto riguarda l'impiego clinico del metodo. Oltre a ciò, la congestione venosa all'interno del pancreas può rappresentare anch'essa un importante fattore nella genesi della pancreatite e nella formazione di fistola dopo il trapianto^{1,2,55}.

Oltre che per impedire l'autodigestione, il drenaggio della secrezione esterna e la conservazione della funzione esocrina sono importanti per il mantenimento dell'integrità della funzione endocrina del pancreas. BANTING e BEST³ impiegarono originariamente la legatura del dotto pancreatico nel cane per ottenere estratti puri di tessuto endocrino. Ciò, in apparenza, fece pensare che la funzione endocrina non risultasse alterata nel pancreas il cui dotto fosse stato le-

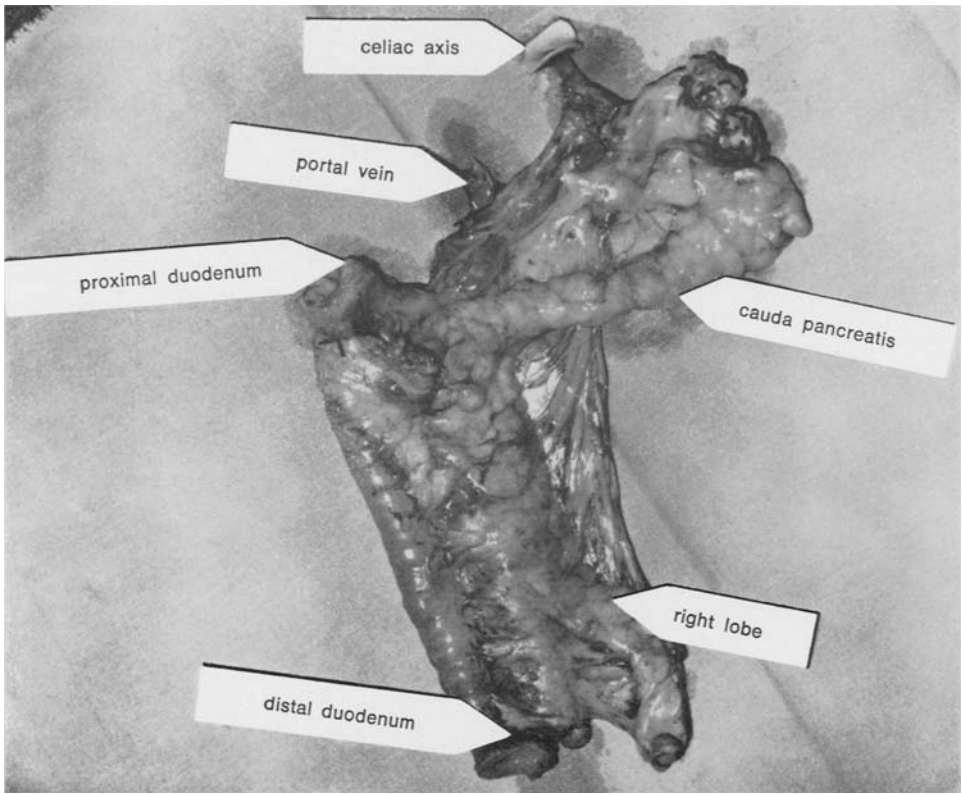


Fig. 3 - Preparation of the pancreatico-duodenal graft in the dog. The entire pancreas and attached duodenum are removed together with the celiac axis and portal vein.

Preparazione del trapianto pancreatico-duodenale nel cane. L'intero pancreas e l'annesso duodeno vengono asportati insieme con il tronco celiaco e la vena porta.

tion is unaffected by duct ligation initially but there is increasing evidence that fibrotic degeneration of the exocrine tissue secondary to the duct occlusion ultimately leads to deterioration of islet tissue as well. DRAGSTEDT¹² in 1943 reported that extensive fibrotic degeneration of the pancreas after occlusion of the pancreatic duct could lead to diabetes in the dog. More recently, IDEZUKI²⁷ proved, by direct measurement of plasma insulin, that latent diabetes is common in duct ligated dogs, although manifest diabetes is unusual. Most dogs with pancreatic duct ligation have a deficient insulin response to a glucose overload. Diminished blood flow through the atrophied fibrotic pancreas has been suggested as the contributing factor to this endocrine deficiency after duct ligation. MITCHELL and DAVIDSON⁴² and RAPPAPORT et al.⁴⁵ also reported a high incidence of hyperglycemia associated with fibrosis of the acini after segmental autotransplantation of the canine pancreas. Clinically, many investigators have noted that latent or overt diabetes mellitus is common in patients with chronic pancreatitis.

These findings indicate that duct ligation is not an innocuous procedure and we believe that pancreatico-duodenal transplantation is, at this time, the procedure of choice for clinical use. This does not mean that new techniques and knowledge may not change this belief.

Intraabdominal heterotopic allotransplantation of the pancreas. Among the several techniques developed in our laboratory, intraabdominal heterotopic replacement is the most successful. The procedure is as follows.

Preparation of the graft. The abdomen is entered by a long mid-line in-

gato. Senza dubbio, la funzione endocrina non viene in un primo tempo influenzata dalla legatura, ma esistono sempre maggiori prove che la degenerazione fibrotica del tessuto esocrino, secondaria all'occlusione del dotto, determina alla fine il deterioramento anche del tessuto insulare. DRAGSTEDT¹² riferì, nel 1943, che, dopo occlusione del dotto pancreatico, l'estesa degenerazione fibrotica del pancreas poteva condurre, nel cane, al diabete. Più recentemente, IDEZUKI²⁷ ha dimostrato, per mezzo della misurazione diretta dell'insulinemia, che il diabete latente è di comune riscontro nei cani in cui il dotto sia stato legato, mentre il diabete manifesto sarebbe piuttosto insolito. La maggior parte dei cani con dotto legato presenta un'insufficiente risposta insulinica ad un carico di glucosio. È stato ipotizzato che il diminuito flusso sanguigno attraverso il pancreas fibrotico e atrofico sia il fattore che contribuisce a produrre questa carenza endocrina dopo legatura del dotto. Anche MITCHELL e DAVIDSON⁴² e RAPPAPORT e Coll.⁴⁵ hanno segnalato, dopo autotrapianto segmentale di pancreas canino, elevata incidenza di iperglicemie, in rapporto con la fibrosi degli acini. Dal punto di vista clinico, molti studiosi hanno osservato che il diabete mellito latente o manifesto è di comune tra i pazienti affetti da pancreatite cronica.

Questi reperti indicano che la legatura del dotto non è un procedimento innocuo e noi riteniamo che il trapianto pancreatico-duodenale rappresenti attualmente il metodo di elezione per l'impiego clinico. Ciò non significa che nuove tecniche e nuove conoscenze non possano modificare questa nostra opinione.

Allotrapianto eterotopico intra-addominale del pancreas. Tra le diverse tecniche messe a punto nel nostro laboratorio, la sostituzione eterotopica intra-addominale è quella che fornisce i risultati più soddisfacenti. Il procedimento è il seguente.

Preparazione dell'organo da trapiantare. Si penetra nell'addome mediante

cision. The pylorus dissected free, and the right gastric and right gastroepiploic vessels ligated and divided. After division of the duodenum just distal to the pylorus, the tail of the pancreas is freed from the dorsal surface of the omentum. The splenic artery and vein distal to the tail of the pancreas, left gastroepiploic vessels, left gastric artery and coronary vein are then ligated and divided. The lesser omentum is divided down to the aorta and the third portion of the duodenum transected. The branches of the caudal pancreatico-duodenal vessels to the pancreas are ligated and divided. If circulation to the uncinate lobe of the pancreas appears impaired after this step, this lobe is resected. Finally, the celiac axis and adjacent aorta are mobilized, the hepatic artery and common bile duct are ligated and divided and the portal vein is isolated. The pancreatico-duodenal graft is removed by ligating and dividing the superior mesenteric vein, excising the aortic wall around the celiac artery and dividing the portal vein (fig. 3).

The graft is immediately immersed in cold Ringer's solution and perfused through the celiac axis with a cold (4 °C) balanced salt solution containing 5 % low molecular weight dextran (pH adjusted to 7.4 with sodium bicarbonate). This perfusion is continued until the effluent from the portal vein is clear indicating that the graft is free of blood. Usually 400-800 ml of perfusate solution are necessary. Heparin was originally added to the perfusate but it seems to increase edema and so it is no longer used. The pancreatico-duodenal graft is now ready for allotransplantation in the recipient.

Preparation of the recipient dog. To evaluate accurately the function of the allograft in the recipient, complete removal of the recipient's own pancreatic tissue is mandatory. Moreover, regeneration of the pancreatic tissue along the

una lunga incisione sulla linea mediana. Si libera il piloro, si legano e si sezionano i vasi gastro-epiploici e gastrici di destra. Dopo sezione del duodeno al di sotto del piloro, la coda del pancreas viene liberata dalla superficie dorsale dell'omento; quindi si legano e si sezionano l'arteria splenica e la vena splenica distalmente alla coda del pancreas, i vasi gastro-epiploici di sinistra, l'arteria gastrica sinistra e la vena coronaria sinistra. Il piccolo omento viene distaccato fino all'altezza dell'aorta ed il duodeno sezionato trasversalmente a livello della terza porzione. I rami dei vasi pancreatico-duodenali situati caudalmente al pancreas vengono legati e sezionati. Se, dopo questa fase, l'irrorazione del lobo uncinato del pancreas appare compromessa, occorre eseguire la resezione di questo lobo. Infine, il tronco celiaco e l'aorta adiacente vengono mobilizzati, l'arteria epatica ed il coledoco legati e sezionati e la vena porta isolata. Il blocco pancreatico-duodenale viene rimosso legando e sezionando la vena mesenterica superiore, recidendo la parete dell'aorta attorno all'arteria celiaca e sezionando la vena porta (fig. 3).

L'organo da trapiantare viene immerso immediatamente in soluzione di Ringer fredda e perfuso attraverso il tronco celiaco con una soluzione salina fredda (4 °C) bilanciata, contenente il 5% di destrano a basso peso molecolare (pH aggiustato a 7,4 con bicarbonato di sodio). Questa perfusione viene continuata fino a quando il liquido che defluisce dalla vena porta è limpido, il che indica che il trapianto è privo di sangue. Di solito occorrono 400-800 ml di soluzione di perfusione. In origine, a quest'ultima veniva aggiunta eparina, ma essa non è ora più usata, poiché sembra aumentare l'edema. Il blocco pancreatico-duodenale è ora pronto per l'allotrapianto nel ricevente.

Preparazione del cane ricevente. Per valutare accuratamente la funzione dell'organo allotrapiantato nel ricevente, è assolutamente necessario rimuovere completamente il tessuto pancreatico del ricevente stesso. Inoltre, dopo pan-

duodenal wall after pancreatectomy using MARKOWITZ's technique³⁹ often occurs, so it is also necessary to remove the recipient's duodenum to prevent this from occurring. The abdomen is opened with a long mid-line incision and the stomach is divided proximally to the pylorus followed by mobilization of the tail of the pancreas and division of the vascular connection to the omentum and splenic vessels. After freeing the duodenum by dividing the ligament of Treitz, the caudal portion of the duodenum is transected as high as the vascular supply permits and the pancreatic branches of the inferior pancreaticoduodenal vessels are ligated. Division of the caudal pancreatic vein, the gastroduodenal artery, and the common bile duct then follows and the pancreaticoduodenal segment is removed after division of the pancreatic veins.

Reconstruction of the gastrointestinal and biliary tract continuity in the recipient for heterotopic allograft replacement is accomplished by anastomosing the distal gastric stump end-to-end to the distal duodenum and the gallbladder end-to-side to the duodenum.

Heterotopic placement of the allograft. *The pancreaticoduodenal allograft is now put in place in the recipient by joining the celiac axis of the graft together with a small cuff of aortic wall end-to-side to the infrarenal aorta of the recipient. The portal vein of the graft is similarly joined to the host's infrarenal vena cava and circulation to the pancreaticoduodenal allograft is now restored. To complete the procedure, the proximal end of the graft duodenum is closed and, finally, the distal end of the graft's duodenum joined end-to-side to the proximal jejunum of the recipient. In this manner, the duodenum serves as an internal conduit for the exocrine secretion of the pancreatic allo-*

createctomia eseguita secondo la tecnica di MARKOWITZ³⁹, si verifica spesso la rigenerazione del tessuto pancreatico lungo la parete duodenale, per cui per prevenire questa evenienza si rende necessaria anche la rimozione del duodeno del ricevente. L'addome viene aperto per mezzo di una lunga incisione sulla linea mediana e lo stomaco è sezionato al di sopra del piloro; in seguito, si mobilizza la coda del pancreas e si procede al distacco delle sue connessioni vascolari con l'omento e con i vasi splenici. Dopo aver liberato il duodeno mediante incisione del legamento di Treitz, si procede alla sezione trasversale della porzione caudale del duodeno, ad un'altezza tale quale è consentita dall'apporto vascolare, e alla legatura dei rami pancreatici dei vasi pancreaticoduodenali inferiori. Vengono poi sezionati la vena pancreatica caudale, l'arteria gastroduodenale ed il coledoco, dopodiché il segmento pancreaticoduodenale viene rimosso, previa recisione delle vene pancreatiche.

La ricostituzione della continuità del tratto gastrointestinale e delle vie biliari nel ricevente in cui si pratica la sostituzione eterotopica dell'allograft viene ottenuta eseguendo un'anastomosi termino-terminale tra il moncone gastrico distale ed il duodeno distale e unendo termino-lateralmente la cistifellea al duodeno stesso.

Inserimento eterotopico dell'allograft. L'allograft pancreaticoduodenale viene ora posto *in situ* nel ricevente, unendo il tronco celiaco dell'organo trapiantato all'aorta sottorenale del ricevente stesso per mezzo di una piccola sutura termino-laterale sulla parete di quest'ultima. Analogamente, la vena porta dell'organo trapiantato viene connessa alla vena cava sottorenale dell'ospite, con il che si ristabilisce la circolazione verso l'allograft pancreaticoduodenale. Per completare questo intervento, l'estremità prossimale del duodeno trapiantato viene chiusa e quella distale collegata termino-lateralmente con la parte prossimale del digiuno del ricevente. In tal modo, il duodeno serve

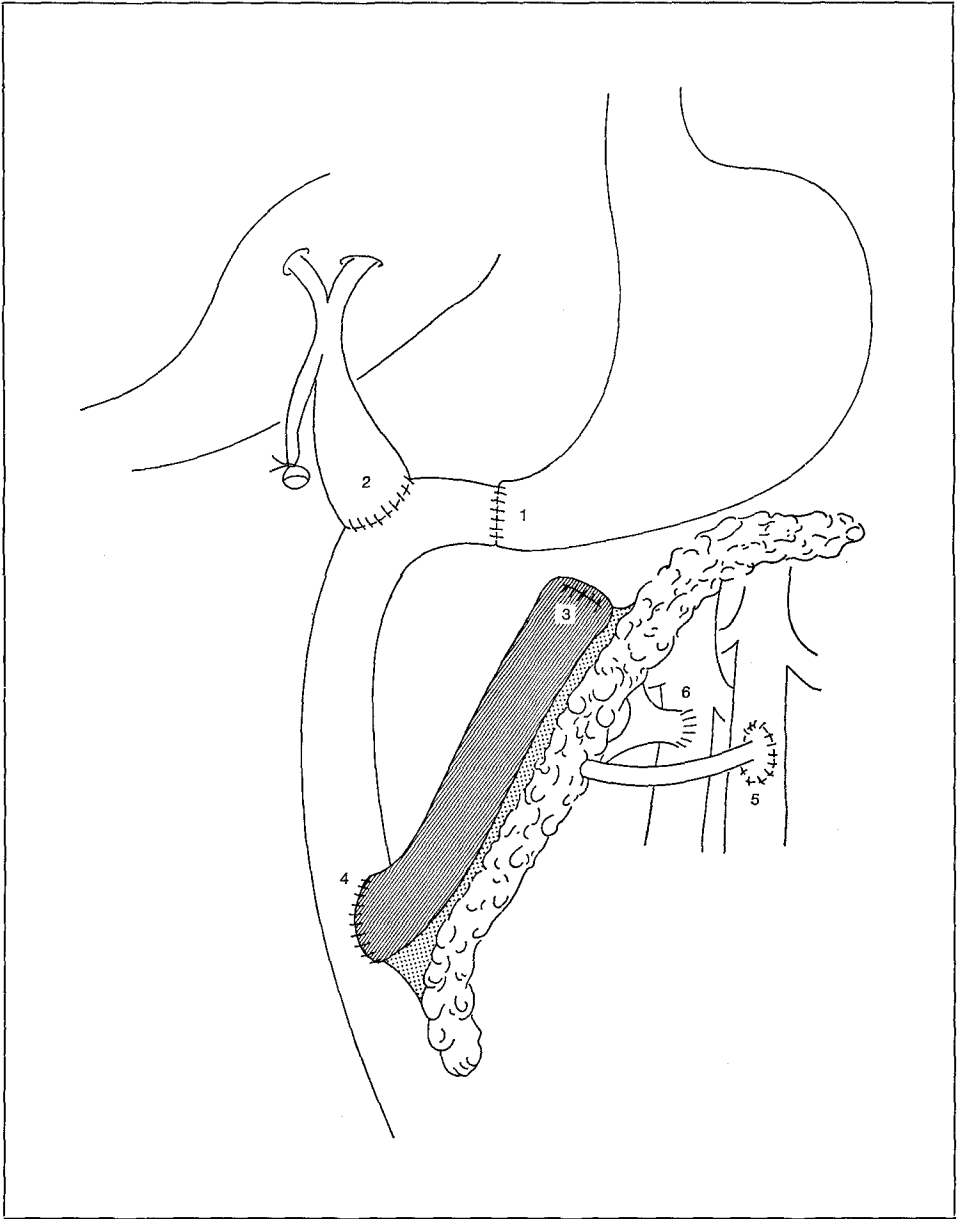


Fig. 4 - Intraabdominal heterotopic allotransplantation of the pancreas. The exocrine secretions of the pancreatic allograft drain into the proximal jejunum of the recipient dog. 1) Gastroduodenostomy, end-to-end; 2) cholecystoduodenostomy, end-to-side; 3) closure of proximal end of duodenum; 4) duodenodigunostomy, end-to-side. Vessel anastomoses: 5) artery, aorta → celiac axis, side-to-end, patch; 6) vein, portal vein → infrarenal vena cava, end-to-side.

Allottrapianto eterotopico intra-addominale del pancreas. Le secrezioni esocrine dell'allottrapianto pancreatico vengono drenate nel digiuno prossimale del cane ricevente. 1) Gastroduodenostomia termino-terminale; 2) colecistoduodenostomia termino-laterale; 3) chiusura dell'estremità prossimale del duodeno; 4) duodenodigunostomia termino-laterale. Anastomosi vascolari: 5) arterie: aorta → tronco celiaco, latero-terminale, schema; 6) vene: vena porta → vena cava sottorenale, termino-laterale.

graft (fig. 4). It is also important to fix the duodenum of the graft to the right side of the abdominal wall in order to avoid torsion of the graft vessels by motion of the dog.

During the procedure the recipient dog usually receives 500 to 1,000 ml of Ringer's solution and antibiotics. The technique described here is a modification of the method originally described by DEJODE and HOWARD¹¹; but internal rather than external drainage of pancreatic secretion from the allograft in our method greatly simplified the postoperative care of the dog.

RESULTS - DOG STUDIES

Results of experimental pancreatic transplantation

Survival. Until the method of Idezuki was used, survival of pancreatic allografts in the recipient was limited to only a few weeks, although an 18 month survivor and a 6 month survivor with partial autografts were reported by DREILING and ASHIKARI¹³, and MITCHELL and DAVIDSON⁴².

The two hurdles responsible for this poor result with allografts have been technical and immunological. Early attempts to prolong graft survival with 6-mercaptopurine, azathioprine, steroids, or thoracic duct lymph drainage were futile^{6,47}. Yet, more recently, using a combination of azathioprine and steroids and the heterotopic pancreatico-duodenal allograft, we have succeeded in prolonging the survival of dogs for periods up to 6 months, with results equal to that achieved with renal allografts in dogs (fig. 5). Others have tried the azathioprine-steroid combination but without getting the same results. We have also used horse anti-dog lym-

da condotto interno per la secrezione esocrina dell'allotrapianto di pancreas (fig. 4). È anche importante fissare il duodeno dell'organo trapiantato al lato destro della parete addominale per evitare che, in seguito ai movimenti dell'animale, si abbia la torsione dei vasi trapiantati.

Durante questo intervento, al cane ricevente vengono di solito somministrati 500-1.000 ml di soluzione di Ringer, nonché antibiotici. La tecnica qui descritta costituisce una modificazione del metodo originariamente descritto da DEJODE e HOWARD¹¹, ma il drenaggio interno del secreto pancreatico dall'allotrapianto, piuttosto che quello esterno, semplifica notevolmente, nel nostro metodo, l'assistenza postoperatoria del cane.

RISULTATI - STUDI NEL CANE

Effetti del trapianto sperimentale di pancreas

Sopravvivenza. Fino a quando si è impiegato il metodo di Idezuki, la sopravvivenza degli allotrapianti di pancreas nel ricevente era limitata ad alcune settimane soltanto, sebbene DREILING e ASHIKARI¹³ e MITCHELL e DAVIDSON⁴² abbiano segnalato, rispettivamente, sopravvivenze di 18 e di 6 mesi in due casi in cui erano stati eseguiti autotrapianti parziali.

I due elementi responsabili di questi insoddisfacenti risultati sono stati di ordine sia tecnico che immunologico. I primi tentativi di prolungare la sopravvivenza del trapianto con 6-mercaptopurina, azatioprina, steroidi o drenaggio del dotto toracico sono risultati vani^{6,47}. Tuttavia, più recentemente, impiegando l'associazione azatioprina-steroidi e l'allotrapianto eterotopico pancreatico-duodenale, siamo riusciti a prolungare la sopravvivenza dei cani per periodi di tempo fino a 6 mesi, ottenendo risultati identici a quelli conseguiti con gli allotrapianti di rene nel cane (fig. 5). Altri AA. hanno sperimentato l'associazione azatioprina-steroidi, senza peraltro otte-

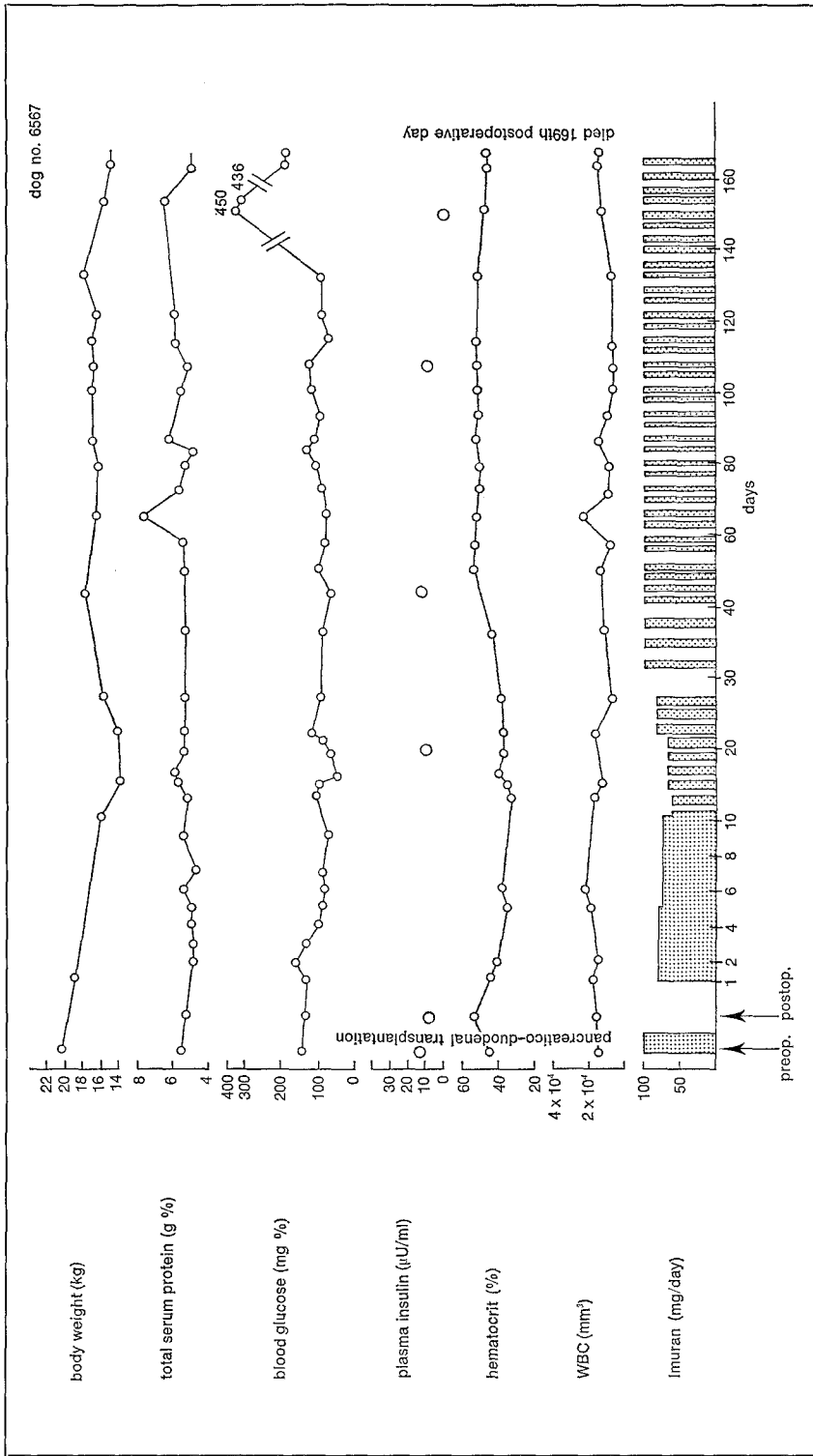


Fig. 5 - Postoperative course of a dog with a pancreaticoduodenal allograft. Rejection of the graft after nearly six months was associated with a rapid increase in blood sugar and decrease in plasma insulin.
 Decorso post-operatorio di un cane in cui è stato eseguito un allotrapianto pancreatico-duodenale. Rigetto dell'organo trapiantato dopo circa sei mesi, associato ad aumento rapido della glicemia e a diminuzione dell'insulinemia.

phocyte serum (HADLS) in addition to Imuran as a means of immunosuppression and MERKEL et al.⁴¹ also have used HADLS as an additional potential means of controlling pancreatic allograft rejection. We have not been sure if HADLS has added any benefit in the dog over using azathioprine and steroids.

Endocrine function of the graft. It is well established that pancreatic allograft functions immediately in the recipient if the procedure is technically successful. Lowering of the high blood sugar of the pancreatectomized or alloxan treated dog is the most commonly used criterion of endocrine function. Gradual increase of blood sugar often indicates the onset of graft rejection whereas sudden increase of blood sugar is usually due to graft failure due to vascular thrombosis or acute pancreatitis^{22, 23}.

Oral or i.v. glucose tolerance tests are also used to test the active function of the pancreatic graft and to detect latent graft rejection while fasting blood sugar is still normal. Glucose tolerance curves immediately after allotransplantation are usually elevated, but within 24 hours after surgery the glucose tolerance curve and insulin response to the glucose stimulation are usually normal and remain so until rejection occurs. This indicates that a humoral factor rather than nervous control is responsible for a normal blood sugar.

More recently, direct measurements of plasma insulin have also been used to assess endocrine function of the pancreatic allografts^{22, 23, 41, 55}. Circulating plasma insulin remains within a normal range while the graft is functioning, but

nere gli stessi risultati. Noi abbiamo usato pure il siero linfocitario di cavallo anti-cane (HADLS = *horse anti-dog lymphocyte serum*), oltre all'Imuran, quale agente immunosoppressore; anche MERKEL e Coll.⁴¹ hanno impiegato l'HADLS come potenziale mezzo supplementare per il controllo del rigetto dei trapianti di pancreas eterologo. Non siamo certi che l'HADLS si sia dimostrato più vantaggioso nel cane rispetto all'azatioprina e agli steroidi.

Funzione endocrina dell'organo trapiantato. È noto che, se l'intervento è tecnicamente riuscito, l'allotrapianto di pancreas funziona immediatamente nel ricevente. La riduzione dell'iperglicemia nel cane pancreatectomizzato o trattato con alloxana rappresenta il criterio di giudizio maggiormente usato per la valutazione della funzione endocrina. L'aumento graduale della glicemia indica spesso l'inizio del rigetto dell'organo trapiantato, mentre quello improvviso è invece generalmente dovuto all'incapacità dell'organo trapiantato di funzionare, a causa di una trombosi vascolare o di una pancreatite acuta^{22, 23}.

I tests orale od i.v. di tolleranza al glucosio vengono anch'essi utilizzati per controllare l'attività funzionale del pancreas trapiantato e per svelare il rigetto latente dell'organo trapiantato, allorché la glicemia a digiuno è ancora normale. Le curve di tolleranza al glucosio eseguite nel periodo immediatamente successivo all'allotrapianto sono generalmente elevate, ma nelle 24 ore che seguono l'intervento la curva di tolleranza al glucosio e la risposta insulinica alla stimolazione con glucosio divengono di solito normali e tali rimangono fino a quando non si verifica il rigetto. Ciò sta ad indicare che responsabile dei normali livelli glicemici è, piuttosto che il controllo nervoso, un fattore umorale.

Più recentemente, per accertare la funzione endocrina degli allotrapianti di pancreas, si è ricorsi a misurazioni dirette dell'insulina plasmatica^{22, 23, 41, 55}, la quale rimane entro limiti normali finché il trapianto è in attività, mentre di-

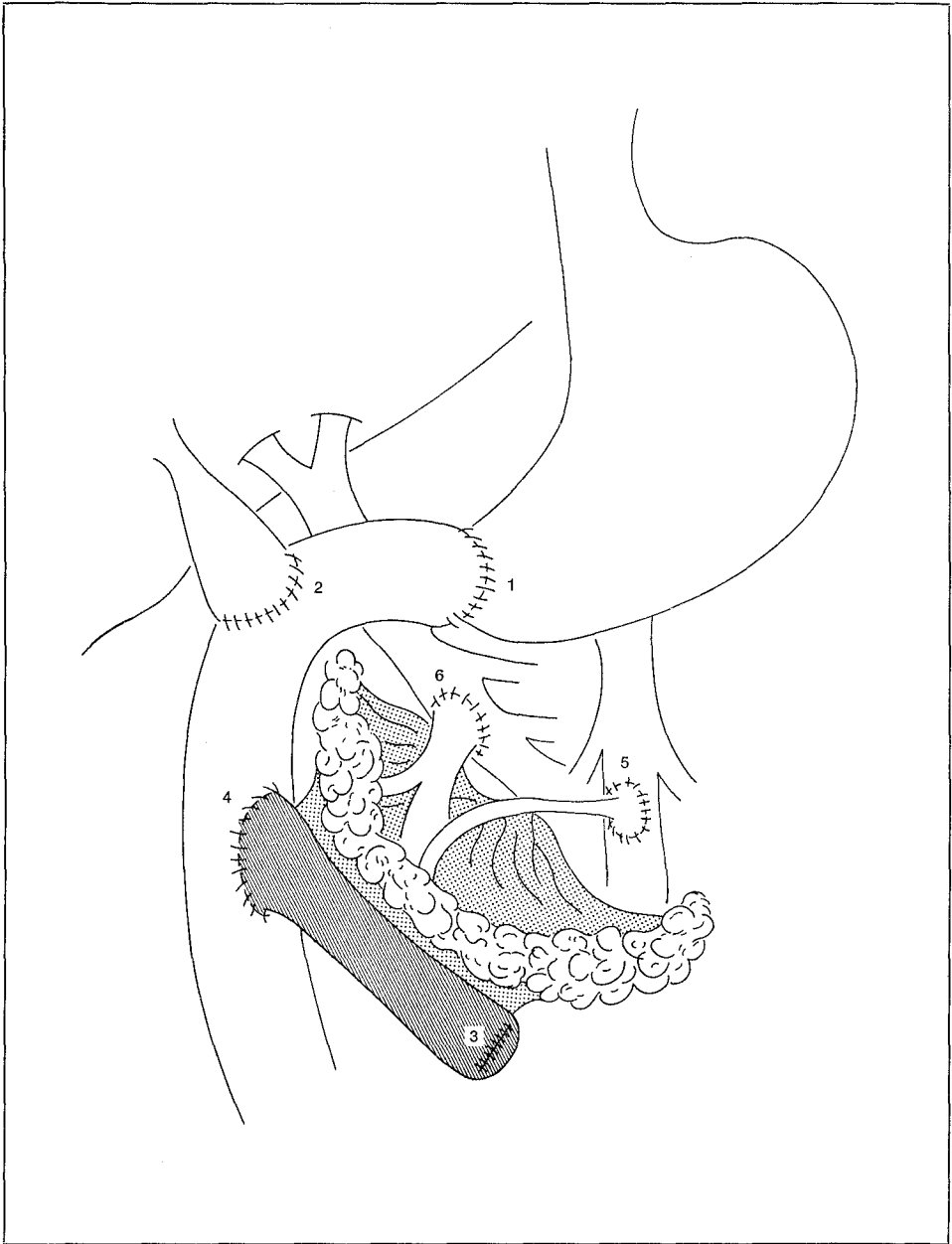


Fig. 6 - Technique for intraabdominal heterotopic allotransplantation of the pancreas-duodenum with portal venous return from the graft. 1) Gastroduodenostomy, end-to-end; 2) cholecystoduodenostomy, end-to-side; 3) closure of proximal end of duodenum; 4) duodenojejunostomy, end-to-side. Vessel anastomoses: 5) artery, aorta → celiac axis, side-to-end, patch; 6) vein, portal vein (donor) → portal vein (host), end-to-side.

Tecnica di allotrapianto eterotopico intra-addominale del pancreas-duodeno con ritorno venoso portale dall'organo trapiantato. 1) Gastroduodenostomia termino-terminale; 2) colecistoduodenostomia termino-laterale; 3) chiusura dell'estremità prossimale del duodeno; 4) duodenodigiunostomia termino-laterale. Anastomosi vascolari: 5) arterie: aorta → asse celiaco, latero-terminale, schema; 6) vene: vena porta (donatore) → vena porta (ricevente), termino-laterale.

decreases or completely disappears when rejection of the graft occurs.

BERGAN and TEIXEIRA^{4,55} noted an initial low blood sugar and elevated plasma insulin levels in dogs with pancreatic allografts and explained this by the presence of insulin antagonists in the liver which were bypassed by directing venous return from the graft into the systemic rather than the portal venous circulation. In contrast, other investigators^{10,11,13,23,46} have not seen this initial hypoglycemia and hyperinsulinemia. IDEZUKI²² compared techniques of pancreatic allotransplantation using systemic or portal venous return (fig. 6) and could find no significant difference in blood sugar or plasma insulin in the two groups of dogs (fig. 7). IDEZUKI^{25,26} did note an initial release of a large amount of insulin from the graft into the pancreatic venous blood immediately after re-establishment of circulation to the allografts. This he believed was due to transient or reversible ischemia of the islet cells suffered during the transfer of the gland from donor to host. This is confirmed by preservation studies which are detailed below.

Exocrine function of the graft. Compared to the large literature on endocrine function of pancreatic transplants the number of studies of the pancreatic exocrine function is rather small. Still, the volume of pancreatic and duodenal secretion and the concentration of amylase, lipase, pH, protein, bicarbonate, sodium, and chloride in the secrete have been studied^{11,31,49}. The volume of pancreatic secretion declines sharply during the 24 to 48 hours prior to rejection³². SEDDON and HOWARD⁴⁹ also noted that pancreatic allografts responded less to food and hormonal stimulation than normally innervated glands and suggest-

minisce o scompare del tutto quando si verifica il rigetto dell'organo trapiantato.

BERGAN e TEIXEIRA^{4,55}, i quali hanno riscontrato concentrazioni glicemiche inizialmente basse e livelli insulinemici elevati in cani in cui erano stati praticati allotrapianti di pancreas, spiegano ciò con la presenza nel fegato di antagonisti dell'insulina, che venivano aggirati dirigendo il ritorno venoso dall'organo trapiantato nella circolazione sistemica piuttosto che in quella portale. Al contrario, altri ricercatori^{10,11,13,23,46} non hanno osservato questa ipoglicemia e questa iperinsulinemia iniziali. IDEZUKI²² ha messo a confronto le tecniche di allotrapianto di pancreas, impiegando il ritorno venoso sistemico o portale (fig. 6), senza riuscire peraltro a riscontrare alcuna significativa differenza della glicemia o dell'insulinemia nei due gruppi di cani (fig. 7). IDEZUKI^{25,26} ha inoltre osservato l'iniziale liberazione di una grande quantità di insulina dall'organo trapiantato nel sangue venoso pancreatico, immediatamente dopo il ristabilimento della circolazione negli allotrapianti. Egli ritiene che ciò sia dovuto alla ischemia transitoria o reversibile subita dalle cellule insulari durante il trasferimento della ghiandola dal donatore all'ospite. Ciò risulta confermato dalle ricerche sulla conservazione dell'organo che saranno descritte in maggior dettaglio più avanti.

Funzione esocrina dell'organo trapiantato. In confronto all'abbondante letteratura esistente sulla funzione endocrina dei trapianti di pancreas, gli studi relativi alla funzione esocrina del pancreas sono piuttosto scarsi. Tuttavia, il volume del secreto pancreatico e duodenale e i valori dell'amilasi, della lipasi, del pH, delle proteine, dei bicarbonati, del sodio e dei cloruri in tali secreti sono stati oggetto di studio^{11,31,49}. Il volume del secreto pancreatico diminuisce rapidamente nelle 24-48 ore che precedono il rigetto³². SEDDON e HOWARD⁴⁹ hanno anche osservato che la risposta degli allotrapianti di pancreas allo stimolo alimentare ed ormonale è inferiore a

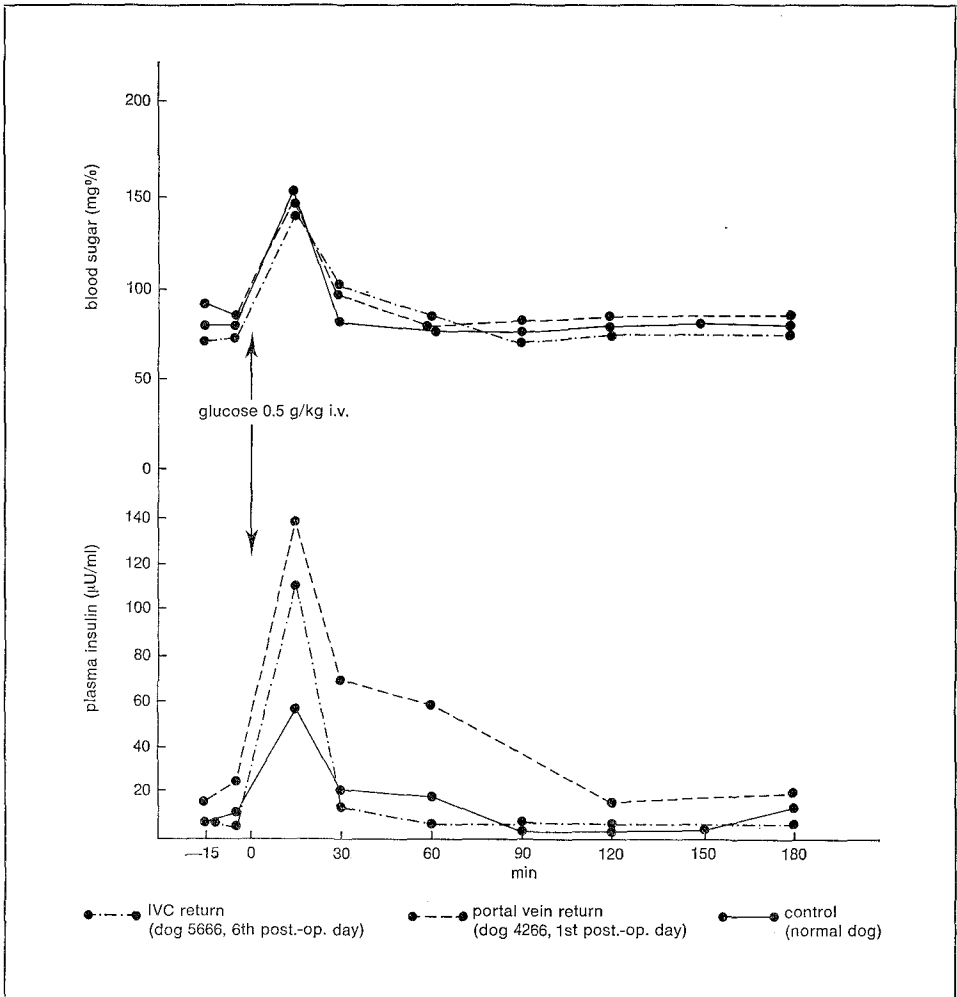


Fig. 7 - Glucose tolerance curve and plasma insulin levels in dogs with pancreaticoduodenal allografts with systemic or portal venous return from the graft. There is no significant difference between the two techniques.

Curva di tolleranza al glucosio e livelli insulinemici in cani con allotrapianti pancreatico-duodenali con ritorno venoso sistemico o portale dall'organo trapiantato. Tra le due tecniche non esistono differenze significative.

ed that vagal denervation of the graft might be responsible for this finding.

An increase in serum lipase (SEDDON and HOWARD⁴⁹) and amylase (TEIXEIRA⁵⁴) have also been used as possible signs of impending allograft rejection.

quella delle ghiandole normalmente innervate ed hanno avanzato l'ipotesi che la denervazione vagale dell'organo trapiantato possa essere responsabile di questo comportamento.

Anche l'aumento della lipasi (SEDDON e HOWARD⁴⁹) e dell'amilasi (TEIXEIRA⁵⁴) del siero è stato utilizzato quale possibile segno di imminente rigetto di un allotrapianto.

*Fat content in the feces and gross and microscopic findings of undigested food in the stool are also used as an indication of exocrine function*²³.

It appears also that, when rejection occurs, exocrine function declines before endocrine function, but the reason for this is obscure.

Histology. In the early stage of rejection, the pancreas becomes grossly edematous, indurated and shows interstitial hemorrhages. The duodenum turns a reddish purple in color and thickening of all layers. Microscopically, round cell infiltration is seen predominantly in the interlobular connective tissue (fig. 8). Focal round cell infiltrations are observed as early as on the fourth postoperative day and are most prominent around the small arterioles. In the duodenum, round cell infiltration is concentrated in the submucosa (fig. 9).

With more advanced rejection, the pancreas becomes hemorrhagic and swollen with nodular induration (fig. 10). Microscopically, the rejected pancreas shows hemorrhagic necrosis with complete destruction of both exocrine and endocrine tissues.

In mild and/or chronic rejection, the pancreas has a normal gross appearance and consistency and microscopically shows normal acinar and islet structures. Round cell infiltration is present predominantly around the small arterioles in interlobular spaces. In the final stage of chronic rejection, the pancreatic allograft atrophies and feels fibrotic. Microscopically, the acinar tissue is almost completely replaced with fibrous tissue but islet tissue can still be distinguished although β granulation is reduced and round cell infiltration is present within the islets of Langerhans (fig. 11).

Atrophy and fibrosis of the exocrine tissue are probably a result of the exocri-

La quantità di grassi fecali ed il reperto macro- e microscopico della presenza di alimenti indigeriti nelle feci vengono essi pure utilizzati quali indici della funzione esocrina²³.

Sembra inoltre che, allorché si verifica il rigetto, la funzione esocrina subisca una più precoce compromissione che non quella endocrina, ma le ragioni di ciò non sono note.

Dati istologici. Negli stadi iniziali del rigetto, il pancreas diviene nel suo complesso edematoso ed aumentato di consistenza e presenta emorragie interstiziali. Il duodeno acquista un colore rosso-porpora e tutti i suoi strati si ispessiscono. All'esame microscopico, si osserva un'infiltrazione di cellule rotonde, prevalentemente a livello del tessuto connettivo interlobulare (fig. 8). Infiltrati focali rotondo-cellulari si riscontrano fin dal quarto giorno dopo l'intervento e sono più cospicui attorno alle piccole arteriole. Nel duodeno, tale infiltrazione si concentra nella sottomucosa (fig. 9).

In una fase più avanzata del rigetto, il pancreas diviene emorragico e rigonfio, con indurimento nodulare (fig. 10). Microscopicamente, il pancreas rigettato presenta necrosi emorragica, con completa distruzione sia dei tessuti esocrini che di quelli endocrini.

Nel caso di rigetto modesto e/o cronico, il pancreas ha, all'esame macroscopico, aspetto e consistenza normali e, all'indagine microscopica, mostra la presenza di normali strutture acinose ed insulari. L'infiltrazione rotondo-cellulare ha sede prevalentemente attorno alle piccole arteriole negli spazi interlobulari. Nello stadio finale del rigetto cronico, l'allograft di pancreas va incontro ad atrofia e diviene fibrotico. Microscopicamente, il tessuto acinoso appare quasi completamente sostituito da tessuto fibroso, mentre il tessuto insulare è ancora riconoscibile, sebbene i granuli β siano ridotti e all'interno delle isole di Langerhans siano presenti infiltrati rotondo-cellulari (fig. 11).

L'atrofia e la fibrosi del tessuto esocrino sono probabilmente il risultato del

ne rejection but vagal and parasympathetic denervation of the allograft may also contribute to acinar atrophy.

Storage of the pancreatic graft. The need for successful means to preserve organs is most urgent for transplantation of unpaired organs such as the heart, liver, or pancreas, which can only be obtained from cadavers. The future of pancreatic transplantation in man, if it is to be done in any numbers, will have to depend on development of successful methods for preservation of pancreatic tissue.

Although many investigators have described methods to preserve the kidney, heart, liver, lung, spleen, or intestine, none have worked with the pancreas because of the supposed extreme sensitivity to ischemia of this organ.

In previous studies in our laboratory^{35,38}, we found that hypothermia, hyperbaric oxygen, metabolic inhibitors and hypothermic perfusion when used in various combinations could preserve the viability in vitro of kidney, heart, lung, spleen, and intestine for periods up to 48 hours. The liver also has been preserved by these same means but for shorter periods⁷.

Recently, we have succeeded in preserving a pancreatiko-duodenal graft for 24 hours using combinations of hypothermia and hyperbaric oxygen^{24,25,36}. The success of preservation is established by the ability of such a preserved pancreatiko-duodenal graft to secrete insulin in vitro when perfused with a blood-glucose solution and by allotransplantation into pancreatectomized recipients after preservation.

Preservation of pancreatic grafts with hypothermia and hyperbaric oxygen. The pancreas and attached duodenum are removed from a donor dog in the manner described above. The pancreati-

retto di tale tessuto, ma anche la denervazione vagale e parasimpatica dell'allotrapianto possono contribuire a provocare l'atrofia acinosa.

Conservazione del pancreas per il trapianto. La necessità di disporre di metodi di conservazione a buon esito è pressante per quanto riguarda il trapianto di organi, che siano unici, quali il cuore, il fegato o il pancreas che possono essere ottenuti unicamente da cadaveri. Il futuro del trapianto di pancreas nell'uomo, se esso dovrà essere effettuato su un certo numero di persone, dipenderà dallo sviluppo positivo di metodiche per la conservazione del tessuto pancreatico.

Mentre da parte di numerosi ricercatori sono stati descritti metodi per la conservazione del rene, del cuore, del fegato, del polmone, della milza o dell'intestino, nessuno ha fatto altrettanto per ciò che concerne il pancreas, a motivo della presunta estrema sensibilità di quest'organo nei confronti dell'ischemia.

Da precedenti ricerche eseguite nel nostro laboratorio^{35,38}, è risultato che l'ipotermia, l'ossigeno iperbarico, gli inibitori metabolici e la perfusione ipotermica, impiegati in varia combinazione, sono in grado di mantenere la vitalità in vitro del rene, del cuore, del polmone, della milza e dell'intestino per periodi di tempo fino a 48 ore. Anche il fegato è stato conservato con questi stessi mezzi, ma per periodi più brevi⁷.

Recentemente, siamo riusciti a conservare per 24 ore un trapianto pancreas-duodeno, impiegando l'ipotermia e l'ossigeno iperbarico^{24,25,36}. Il successo del metodo è documentato dal fatto che questo pancreas-duodeno per trapianto era capace di secernere insulina in vitro quando veniva perfuso con una soluzione di sangue-glucosio, nonché dal suo allotrapianto, dopo la conservazione, in riceventi pancreatectomizzati.

Conservazione di pancreas con ipotermia ed ossigeno iperbarico. Il pancreas e l'annesso duodeno vengono prelevati da un cane donatore nella maniera sopra descritta ed immersi immediatamen-

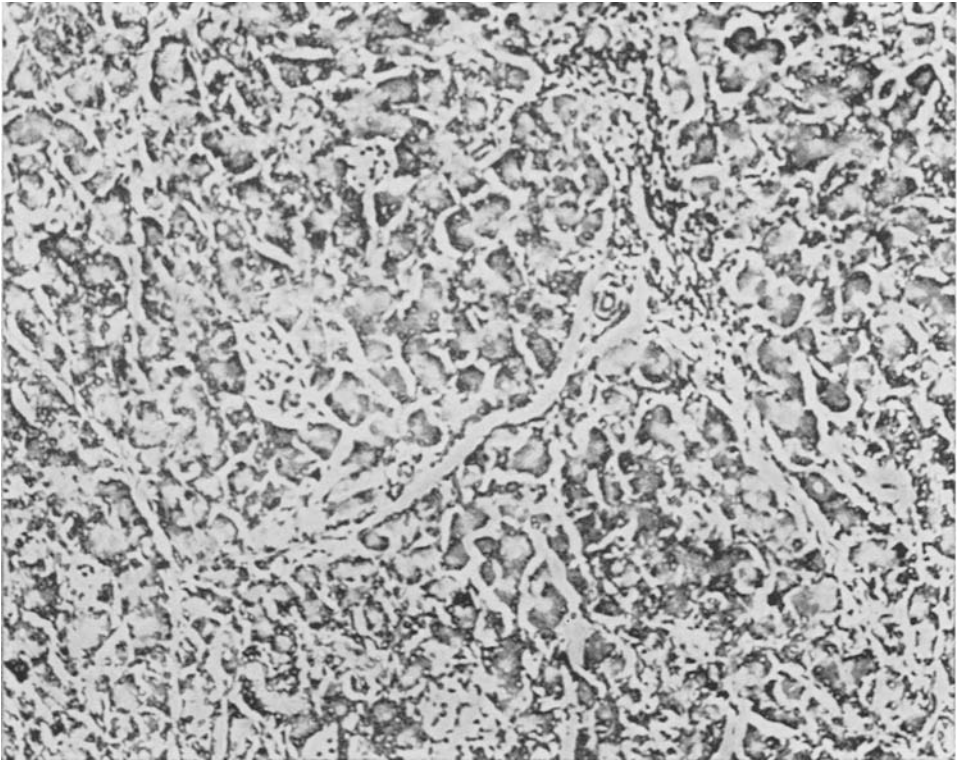


Fig. 8 - Photomicrograph of canine pancreatic allograft 43 days after transplantation. There is round cell infiltration seen predominantly in the interlobular connective tissue (H-E stain, 40 X).

Microfotografia di allotrapianto di pancreas di cane eseguita 43 giorni dopo l'intervento. Si osserva un'infiltrazione rotondo-cellulare, prevalentemente a livello del tessuto connettivo interlobulare (colorazione ematossilina-eosina, 40 X).

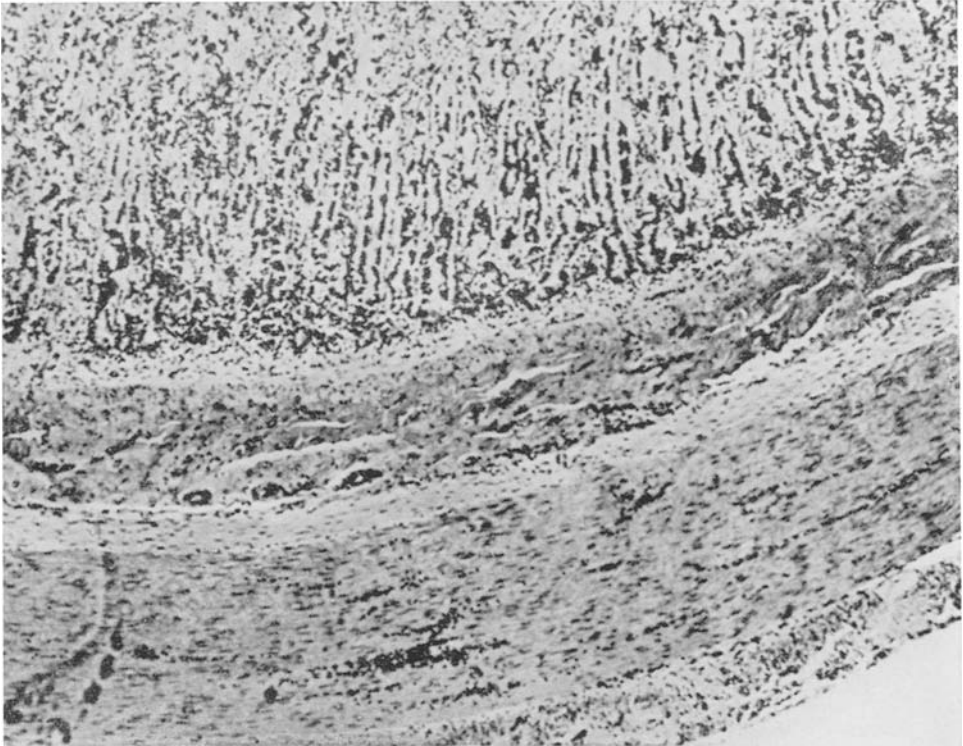


Fig. 9 - Photomicrograph of duodenum of canine pancreatico-duodenal allograft 43 days after transplantation. In the duodenum the round cell infiltration is concentrated in the submucosa (H-E stain, 40 X).

Microfotografia del duodeno eseguita 43 giorni dopo l'esecuzione dell'allografto pancreatico-duodenale canino. Nel duodeno, l'infiltrazione a cellule rotonde è concentrata nella sottomucosa (colorazione ematossilina-eosina, 40 X).



Fig. 10 - Photomicrograph of acutely rejected pancreas in the dog. The normal acinar and endocrine tissue is completely destroyed (H-E stain, 40 X).

Microfotografia di pancreas acutamente rigettato nel cane. I normali tessuti acinosi ed endocrini appaiono completamente distrutti (colorazione ematossilina-eosina, 40 X).

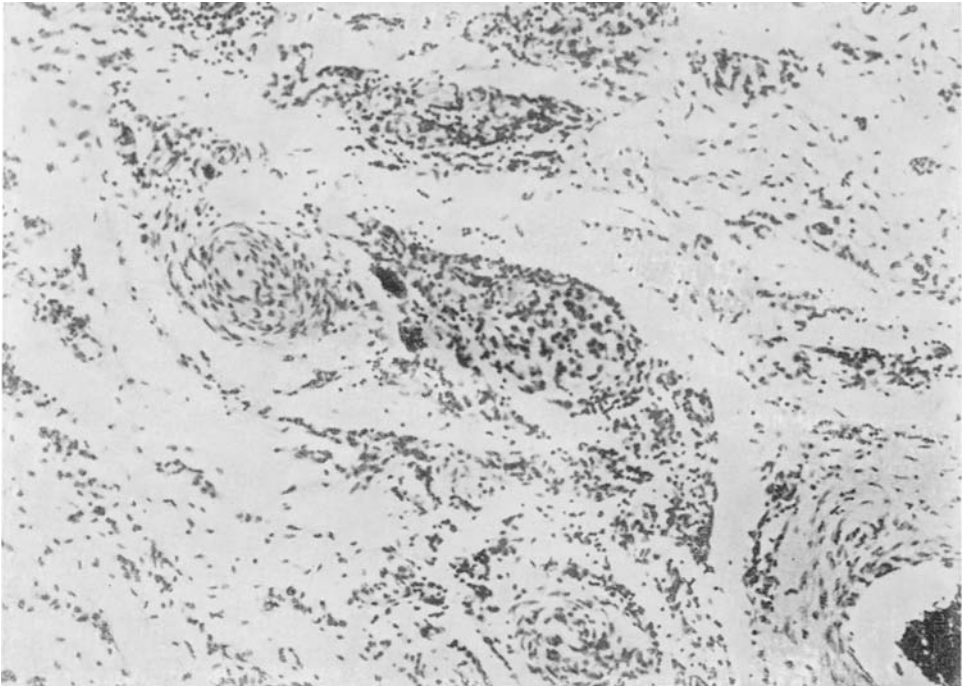


Fig. 11 - *Photomicrograph of canine pancreas undergoing chronic rejection nearly six months after allotransplantation. The acinar tissue of the pancreas is completely replaced with fibrous scar tissue but the islets of Langerhans can still be distinguished (H-E stain, 40 X).*

Microfotografia del pancreas di cane colpito da rigetto cronico circa sei mesi dopo l'allograpianto. Il tessuto acinoso del pancreas appare completamente sostituito da tessuto fibroso cicatriziale, mentre si possono ancora distinguere le isole di Langerhans (colorazione ematossilina-eosina, 40 X).

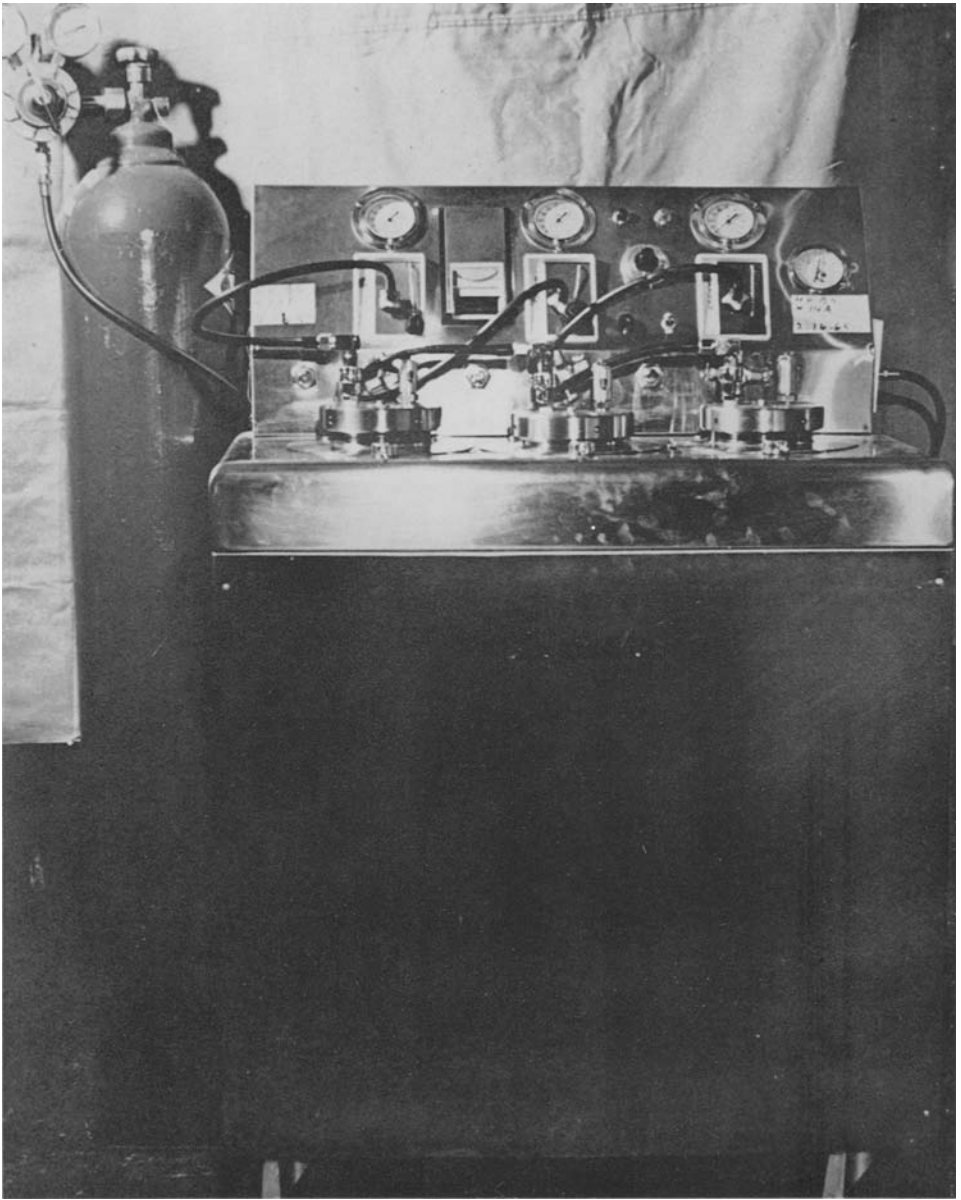


Fig. 12 - *Preservation apparatus used for hypothermic-hyperbaric preservation of the pancreas-duodenum (supplied by Swenko Inc., Minneapolis).*
Apparecchiatura per la conservazione ipotermica-iperbarica del pancreas-duodeno (fornita dalla Swenko Inc., Minneapolis).

co-duodenal graft is immediately immersed in the iced Ringer's solution and perfusion started through the celiac artery using a cold (4 °C) heparinized Ringer's solution or balanced salt solution containing 5 % low molecular weight dextran with a pH of 7.4.

Perfusion is stopped when the graft is blanched and the perfusate clear. More effort is made to ensure the complete washout of the blood from the tissue to be preserved than when immediate transplantation from the donor to the recipient is planned. The pancreatico-duodenal graft is next immersed in Ringer's solution (2 to 4 °C) in a hyperbaric chamber. The chamber is pressurized to 4 atmospheres absolute of oxygen and the graft is left in the chamber for up to 48 hrs (fig. 12). It is then tested for viability using an in vitro perfusion system specifically developed for this purpose or allografted into a pancreatico-duodenectomized recipient using the heterotopic method described above.

In vitro test to assess viability of pancreatic graft. After removal from the hyperbaric chamber the pancreatico-duodenal graft is placed in an isolated organ perfusion system and perfused through the celiac axis with oxygenated diluted blood at 38 °C for 50 min (fig. 13). The venous effluent from the portal vein is collected at intervals for insulin determination and other studies. The principal criteria for determining viability of the graft are flow rate, oxygen consumption, insulin output, weight gain, and duodenal peristalsis during perfusion. Probably the best measure of viability is the in vitro insulin productivity in response to glucose stimulation during perfusion. Moreover, the magnitude of insulin response can be accurately used to predict graft survival. The preserved pancreatico-duodenal graft has a good insulin response when storage is less than 24 hrs. The 48 h preserved pancreas showed no response to the glucose stimulation indicating that none of the islet tissue was viable (fig. 14). Oxygen consumption of the

te in soluzione di Ringer ghiacciata; si inizia quindi la perfusione, attraverso l'arteria celiaca, con soluzione fredda (4 °C) di Ringer eparinizzata o con una soluzione salina bilanciata contenente il 5 % di destrano a basso peso molecolare, a pH 7,4.

*La perfusione viene arrestata quando l'organo diviene chiaro e il perfusato limpido. È più laborioso assicurare la completa eliminazione del sangue dal tessuto da conservare che non programmare un trapianto immediato dal donatore al ricevente. Il blocco pancreatico-duodenale viene quindi immerso in soluzione di Ringer (2-4 °C) in una camera iperbarica. La camera è pressurizzata in ambiente di solo ossigeno a 4 atm e in essa il pezzo viene lasciato per un periodo massimo di 48 h (fig. 12), controllandone poi la vitalità mediante un apposito sistema di perfusione *in vitro* o eseguendo il trapianto in un ricevente pancreatectomizzato-duodenectomizzato con il metodo eterotopico descritto sopra.*

*Prove in vitro per accertare la vitalità del pancreas. Una volta tolto dalla camera iperbarica, il blocco pancreatico-duodenale viene posto in un sistema di perfusione per organi isolati e perfuso a 38 °C per 50 min con sangue ossigenato diluito, attraverso il tronco celiaco (fig. 13). Il sangue venoso che defluisce dalla vena porta viene raccolto ad intervalli di tempo determinati per il dosaggio dell'insulina e per ricerche di altro tipo. I principali criteri per determinare la vitalità del pezzo sono rappresentati dalla velocità di flusso, dal consumo di ossigeno, dalla liberazione di insulina, dall'aumento di peso e dalla peristalsi duodenale durante la perfusione. Probabilmente, il migliore indice di vitalità è costituito dalla capacità di produzione *in vitro* di insulina in risposta alla stimolazione con glucosio durante la perfusione. Inoltre, l'entità della risposta insulinica può essere utilizzata per fare accurate previsioni circa la sopravvivenza del pezzo. Il pancreas-duodeno conservato fornisce una buona risposta insulinica quando il periodo di*

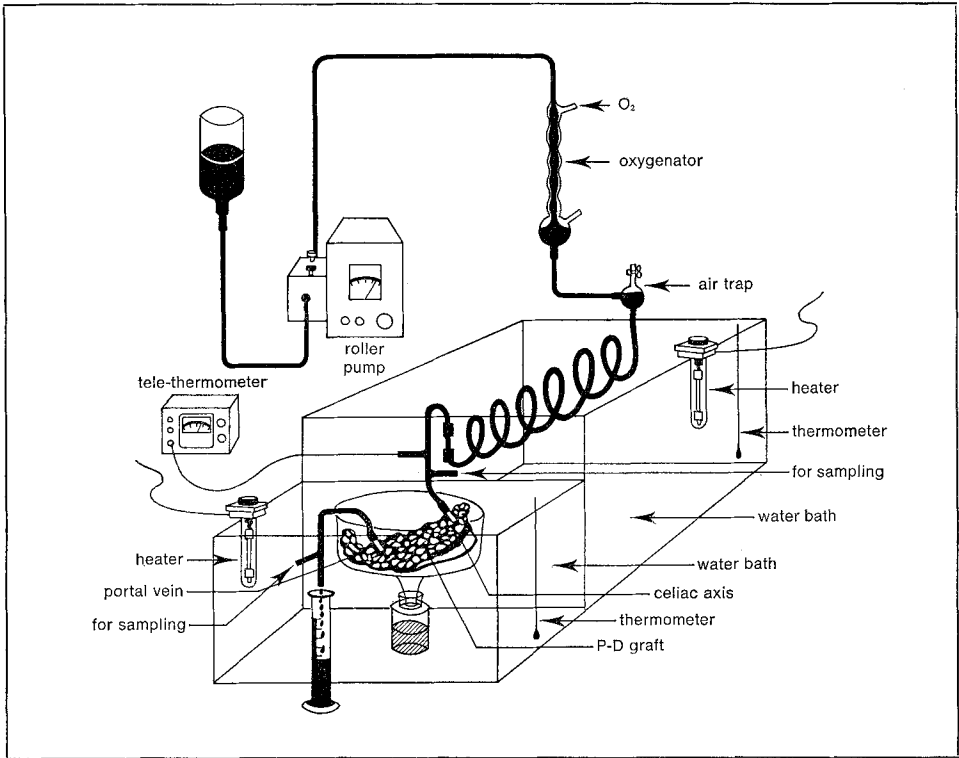


Fig. 13 - Diagram of in vitro organ perfusion system for testing the viability of a preserved pancreaticoduodenal graft.

Diagramma del sistema di perfusione di organi *in vitro* per il controllo della vitalità di un trapianto pancreatico-duodenale conservato.

graft, duodenal contraction, and gross appearance of the graft during in vitro perfusion are also usable measures to predict graft survival²⁸.

Although this test is not yet applicable to patients, the potential use of such an in vitro functional test of cadaver organs could prevent the use of a non-viable or severely damaged pancreas.

Allotransplantation of preserved pancreas. Survival of a pancreatectomized recipient with a preserved pancreaticoduodenal graft is the ultimate test to

conservazione non supera le 24 h. Nel pancreas conservato per 48 h non si ha alcuna risposta alla stimolazione con glucosio, il che sta ad indicare che nessuna parte del tessuto insulare è vitale (fig. 14). Il consumo di ossigeno, le contrazioni del duodeno e l'aspetto macroscopico del pezzo durante la perfusione *in vitro* sono altri utili criteri in base ai quali prevedere la sua sopravvivenza²⁸.

Sebbene questa prova non possa ancora essere applicata ai pazienti, l'impiego potenziale di questo test funzionale *in vitro* su organi di cadavere potrebbe evitare che vengano utilizzati pancreas non vitali o gravemente lesi.

Allotrapianto di pancreas conservato. La sopravvivenza di un ricevente pancreatectomizzato in cui sia stato inserito un blocco pancreatico-duodenale conser-

show that the preservation method is successful.

Most of the grafts stored less than 24 hrs pinked up immediately after re-establishment of circulation in the recipient and the attached duodenum also contracted promptly after blood flow was restored. The course of a recipient of preserved pancreatico-duodenal allograft is essentially the same as when fresh tissue is used although we did note a higher incidence of pancreatitis and peritonitis in dogs with preserved tissue.

vato rappresenta la prova decisiva per dimostrare il buon esito del metodo di conservazione.

La maggior parte dei pezzi conservati per meno di 24 h attecchisce immediatamente dopo il ristabilimento della circolazione nel ricevente ed anche il duodeno si contrae prontamente dopo che il flusso sanguigno viene ripristinato. Il decorso è, in caso di allotrapianto di pancreas-duodeno conservato, fondamentalmente lo stesso di quando si impiega tessuto fresco, anche se abbiamo potuto osservare una maggiore incidenza di pancreatiti e di peritoniti nei cani in cui era stato usato tessuto conservato.

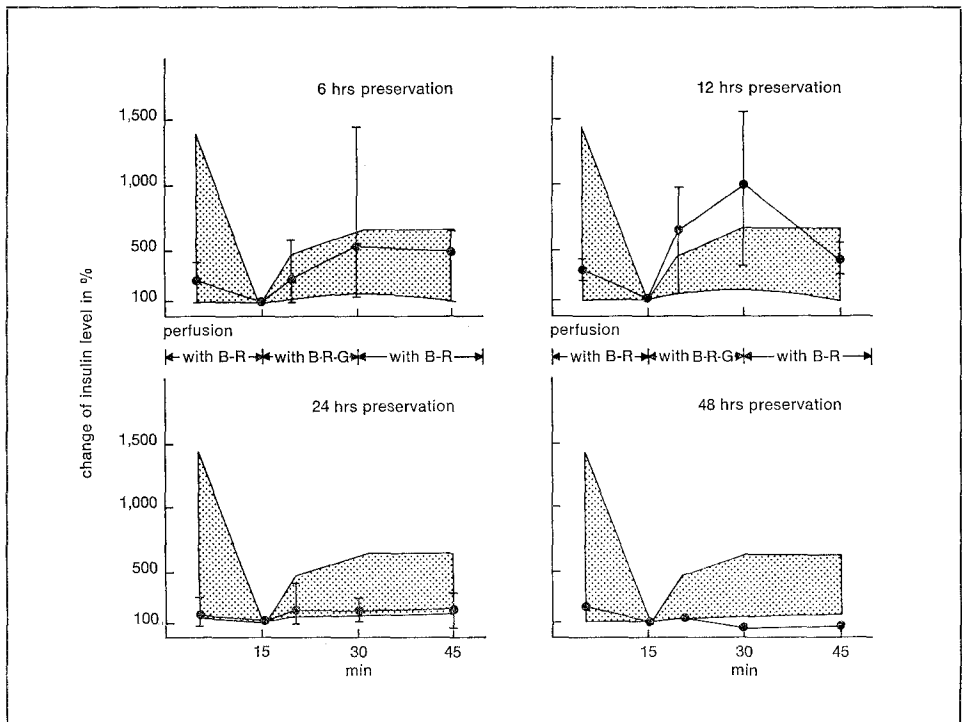


Fig. 14 - Changes in plasma insulin in venous effluent of in vitro perfused, previously preserved, pancreatico-duodenal grafts. The insulin concentrations in the venous effluent are expressed as a percentage of change during each 15 min of perfusion. B-R = blood-Ringer's perfusion; B-R-G = blood-Ringer's-glucose perfusion. Only the 48 h preserved pancreas failed to secrete any insulin at all.

Variazioni dell'insulina nel sangue venoso effluente da trapianti pancreatico-duodenali perfusi *in vitro* dopo conservazione. Le concentrazioni insuliniche nell'effluente venoso sono espresse in percentuale di variazione durante periodi di perfusione di 15 min ciascuno. B-R = perfusione con sangue-Ringer; B-R-G = perfusione con sangue-Ringer-glucosio. Solo con il pancreas conservato per 48 h si è avuta completa assenza di secrezione insulinica.

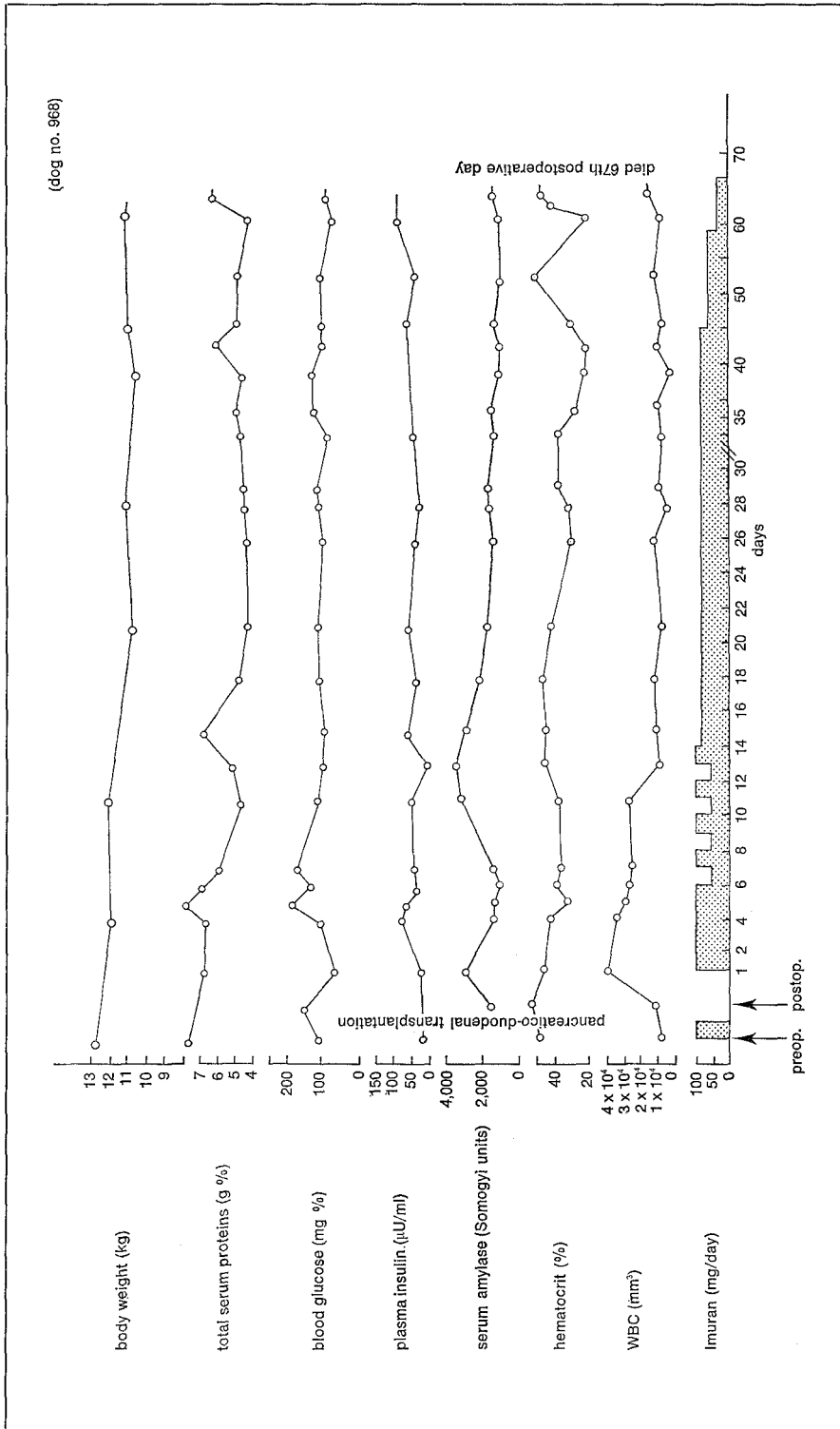


Fig. 15 - Postoperative course of pancreatectomized dog receiving pancreaticoduodenal allograft preserved for 22 hrs before grafting took place. Decorso post-operatorio in un cane pancreatectomizzato che ricevette un allorpianto pancreatico-duodenale conservato per 22 h prima del trapianto stesso.

Studies of fasting blood sugar, circulating plasma insulin, glucose tolerance, and serum amylase of recipients indicate varying degrees of ischemic damage to the transplanted pancreatic tissue, but the damage is usually reversible within two weeks (fig. 15).

These data indicate that the pancreas can be preserved in vitro with hypothermia and hyperbaric oxygen for periods up to 24 hrs, but 48 hrs preservation leads to extensive ischemic damage even though there is some islet function.

BERGAN⁵ has recently described a technique for ex vivo perfusion of the pancreas in the dog and has preserved the functional viability of the pancreas for several hours. The use of ex vivo perfusion is an interesting model to study pancreatic physiology and may also eventually be a method of testing organ compatibility in a recipient.

METHODS - HUMAN STUDIES

With this laboratory experience we reached a point a few years ago where pancreatic allotransplantation in man could be considered. That is, we now had a successful technique for the procedure; we could prevent rejection of the pancreaticoduodenal allograft at least as well as we could for other organs that are transplanted in the laboratory; and, finally, we had dispelled the myth of the sensitivity of the pancreas to ischemia. This background of information was at least as complete and probably more so than previous investigators possessed before renal, hepatic, pulmonary or cardiac allotransplantation was started in man.

Yet, it is not enough to have this requisite information from the laboratory to begin pancreatic transplantation in man. The patients on whom such a procedure is done must be suffering a risk greater than that entailed by such an experiment. They must have reached a point where conventional therapy had nothing to offer them.

Are there such patients with diabetes mellitus? Certainly the juvenile onset diabetic with terminal renal nephropathy comes close

Le determinazioni della glicemia a digiuno, dell'insulinemia, della tolleranza al glucosio e dell'amilasemia dimostrano che nel tessuto pancreatico trapiantato sono presenti gradi diversi di lesione ischemica; tuttavia, il danno è in genere reversibile nel giro di due settimane (fig. 15).

Questi dati indicano che con l'ipotermia e con l'ossigeno iperbarico il pancreas può essere conservato *in vitro* per periodi massimi di 24 h e che la conservazione per 48 h determina invece estesi danni ischemici, anche se persiste una certa funzione insulare.

BERGAN⁵ ha recentemente descritto una tecnica per la perfusione *ex vivo* del pancreas nel cane, con la quale è riuscito a conservare per parecchie ore la vitalità funzionale dell'organo. L'impiego della perfusione *ex vivo*, oltre a costituire un interessante modello per lo studio della fisiologia del pancreas, può anche servire quale metodo di controllo della compatibilità d'organo nel ricevente.

METODICHE - STUDI NELL'UOMO

Sulla base di queste esperienze di laboratorio, avevamo raggiunto un punto, alcuni anni fa, in cui poteva essere preso in considerazione l'allottrapianto di pancreas nell'uomo. Possedevamo infatti, in quel momento, una soddisfacente tecnica per l'intervento, eravamo in grado di impedire il rigetto dell'allottrapianto pancreaticoduodenale almeno altrettanto bene come per gli altri organi trapiantati in laboratorio e, infine, avevamo sfatato il mito della sensibilità del pancreas all'ischemia. Questo bagaglio di informazioni era altrettanto completo, se non più, di quello di cui disponevano i ricercatori prima che venissero iniziati nell'uomo gli allottrapianti renale, epatico, polmonare o cardiaco.

Tuttavia, per iniziare il trapianto di pancreas nell'uomo, non è sufficiente possedere queste indispensabili informazioni dal laboratorio. I pazienti in cui viene effettuato questo intervento debbono trovarsi esposti ad un rischio maggiore di quello che un simile esperimento comporti. Essi debbono cioè essere giunti ad un punto tale che la terapia convenzionale non abbia più nulla da offrire loro.

Esistono, tra i diabetici, pazienti del genere? Certamente il diabetico giovanile con nefropatia terminale si avvicina molto a questa

to such a definition. These unfortunates have been the pariahs of medicine even in this transplantation oriented age. When their renal deterioration has reached the terminal stages, there is little to offer them. Dialysis facilities are limited; moreover, the diabetic with renal failure is difficult to dialyse and suffers a high morbidity and mortality in such programs. Facilities for renal allotransplantation are also limited and here again the diabetic has not usually been accepted in these programs because of his associated problems in addition to renal failure.

We believed we could help these patients with renal and pancreatic allotransplantation and our program began in December 1966. Patients with juvenile onset diabetes mellitus with terminal renal failure were seen from time to time in our renal transplantation unit. We explained in great detail to these patients and their relatives a possible avenue of treatment that they might follow. Surgery on the first such patient was carried out on December 17, 1966. A detailed report of this procedure has previously appeared⁴¹. In light of the problems of partial allotransplants of the pancreas in experimental animals, it may puzzle some that this first patient received only a partial pancreatic rather than a pancreaticoduodenal graft along with a renal allograft.

It was typical of the «Wangenstein» approach that more than one group often worked independently on a research problem within our Department of Surgery and pancreatic transplantation was no exception to this. Dr. William KELLY had taken a different approach than ours, believing that the simpler technical aspects of a partial pancreatic graft dictated that this procedure should be used. His approach was backed by experimental work indicating that a partial pancreas transplant could support the life of dogs made diabetic by alloxan for 1-2 months⁴¹.

Dr. KELLY being senior in the transplantation program, our initial human trial was with a partial pancreatic graft combined with a renal allograft. Unfortunately, the patient developed the complications which so often occur in the laboratory, pancreatitis and pancreatic fistula. These complications destroyed the islet function of the pancreas and necessitated its removal. Since that initial experience we have done pancreaticoduodenal allografts in 10 other patients and 9 of these patients have simultaneously received a renal allograft from the same cadaver. No pancreatic fistulas or pancreatitis has occurred in these patients.

definizione. Questi sfortunati sono stati i paria della medicina anche nella nostra epoca ben disposta verso i trapianti. Una volta che il loro danno renale ha raggiunto lo stadio terminale, vi è poco da offrir loro. Le possibilità di dialisi sono limitate e, per di più, nel diabetico con insufficienza renale la dialisi è di difficile realizzazione e la morbilità e la mortalità sono elevate. Anche le possibilità di allotrapianto renale sono limitate e anche in questi casi il diabetico viene di solito escluso da questi programmi a causa dei problemi che egli pone, a prescindere dall'insufficienza renale.

Noi pensavamo di poter riuscire ad aiutare questi pazienti per mezzo dell'allotrapianto renale e pancreatico e demmo inizio al nostro programma nel dicembre 1966. I pazienti con diabete giovanile e insufficienza renale terminale venivano visitati di volta in volta nella nostra unità di trapianto renale. A questi malati ed ai loro parenti spiegavamo nei minimi particolari quella che era una possibile via di trattamento da seguire. L'intervento sul primo di questi pazienti venne eseguito il 17 dicembre 1966. Un dettagliato rapporto su questo intervento è stato pubblicato in precedenza⁴¹. Alla luce dei problemi dell'allotrapianto parziale di pancreas negli animali da esperimento, potrà forse destare meraviglia il fatto che nel primo paziente sia stato eseguito, insieme con l'allotrapianto renale, soltanto un trapianto parziale di pancreas, anziché un trapianto pancreaticoduodenale.

Era tipico dell'impostazione «alla Wangenstein» che diversi gruppi di ricercatori lavorassero indipendentemente su un problema di ricerca nell'ambito del nostro Reparto di Chirurgia e il trapianto di pancreas non faceva eccezione a ciò. Il Dr. William KELLY aveva adottato un'impostazione diversa dalla nostra, ritenendo che la maggiore semplicità di aspetti tecnici che un trapianto parziale di pancreas presenta imponesse l'impiego di questo tipo di intervento. Tale impostazione era basata su ricerche sperimentali che avevano dimostrato come un trapianto parziale di pancreas consentisse, in cani allossanizzati, sopravvivenze di 1-2 mesi⁴¹.

Poiché il Dr. KELLY era un veterano per quanto riguarda i programmi di trapianto, la nostra prima prova su un essere umano venne effettuata con un trapianto parziale di pancreas associato ad allotrapianto renale. Sfortunatamente, nel paziente si manifestarono le complicazioni che tanto spesso è dato di osservare in laboratorio, vale a dire pancreatite e fistola pancreaticca. Queste complicazioni distrussero la funzione insulare del pancreas e resero necessaria la rimozione dell'organo trapiantato. Dopo questa prima esperienza, abbiamo effettuato allotrapianti pancreaticoduodenali in altri 10 pazienti, 9 dei quali hanno contemporaneamente ricevuto un allotrapianto renale dallo stesso cadavere. In tali pazienti non si sono avute fistole pancreatiche o pancreatiti.

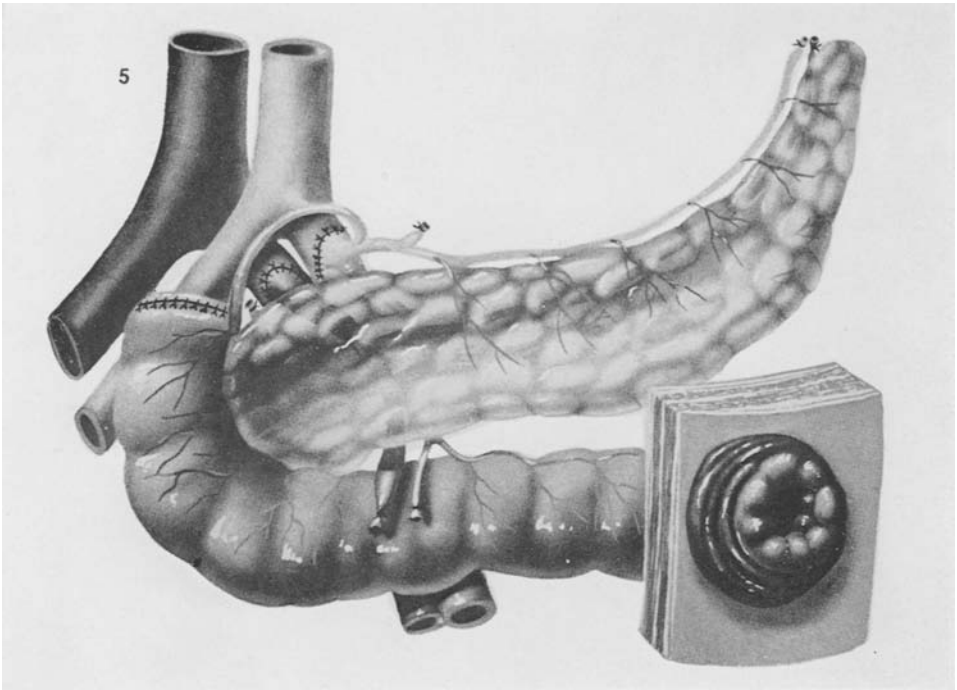


Fig. 16 - *Technique used for pancreatico-duodenal allotransplantation in the first four patients. The distal end of the duodenum was brought out as a cutaneous duodenostomy.*
Tecnica di allotrapianto pancreatico-duodenale impiegata nei primi quattro pazienti. L'estremità distale del duodeno è stata portata all'esterno come duodenostomia cutanea.

TECHNIQUE

The procedure used for removing the pancreas and duodenum from the cadaver donor is similar to that developed in the laboratory. The entire pancreas with attached duodenum is removed from the cadaver along with its vascular connections. This includes a cuff of donor aorta containing the celiac axis and superior mesenteric artery and the donor portal vein. The pancreatico-duodenal allograft is placed in the iliac fossa of the host and the blood supply restored by anastomosing the aortic cuff containing the celiac axis and superior mesenteric artery of the graft to the side of the host's common or external iliac artery. The end of the donor portal vein is similarly joined to side of the host's common iliac vein. The proximal end of the graft duodenum is closed. In the first 4 patients the distal end of the duodenum was brought out through the skin as a duodenostomy so that the external secretions of the pancreas and duodenum drained externally (fig. 16)²⁶.

We initially choose external rather than internal drainage of the exocrine secretions in contrast to our experimental work where we drained these secretions internally, for two principal reasons: 1) early detection of allograft rejection might be facilitated by direct observation of the duodenal mucosa and by measurements of the volume of exocrine secretion; these in addition to following blood sugar and amylase; 2) to avoid danger of anastomotic leak as a result of rejection if the duodenal graft was initially anastomosed to the recipient's bowel. It was our plan after stabilization to take down the duodenostomy and join it to the host's small bowel to allow internal drainage of the exocrine secretions of the pancreas and duodenum.

In 9 of the 10 patients a kidney, taken from the same cadaver, was transplanted simultaneously in the host's opposite iliac fossa. The one exception, patient A. Z. had only a pancreatico-duodenal allotransplant and her renal failure was managed by hemodialysis (see below). The host's own functionless kidneys were either removed prior to transplantation, or at the same time, or, on one occasion, left in situ. The pancreas of the host was left intact. A summary of results with these 10 patients is shown in tab. 1 and short resumes are included below.

TECNICA

Il procedimento seguito per la rimozione del pancreas e del duodeno dal cadavere del donatore è simile a quello messo a punto in laboratorio. L'intero pancreas, con l'annesso duodeno, viene rimosso dal cadavere unitamente alle sue connessioni vascolari, e cioè un tratto di aorta, contenente il tronco celiaco e l'arteria mesenterica superiore, e la vena porta. L'allografto pancreatico-duodenale viene posto nella fossa iliaca dell'ospite e la vascolarizzazione ripristinata mediante anastomosi termino-laterale tra il tratto aortico contenente il tronco celiaco e l'arteria mesenterica superiore dell'organo trapiantato, e l'arteria iliaca comune od esterna dell'ospite. L'estremità della vena porta del donatore viene egualmente anastomizzata termino-lateralmente con la vena iliaca comune dell'ospite. L'estremità prossimale del duodeno trapiantato viene chiusa. Nei primi 4 pazienti l'estremità distale del duodeno veniva portata all'esterno attraverso il piano cutaneo come una duodenostomia, in maniera da consentire il drenaggio delle secrezioni esterne del pancreas e del duodeno (fig. 16)²⁶.

Inizialmente abbiamo scelto il drenaggio esterno delle secrezioni esocrine in luogo di quello interno, al contrario di quanto attuato nelle ricerche sperimentali, ove drenavamo queste secrezioni internamente; ciò per due ragioni fondamentali: 1) la precoce identificazione del rigetto dell'allografto poteva risultare facilitata, oltre che dalla determinazione dell'andamento della glicemia e dell'amilasemia, anche dalla diretta osservazione della mucosa duodenale e dalla misurazione del volume di secreto; 2) al fine di evitare il pericolo di deiscenza dell'anastomosi, quale si verificava in conseguenza del rigetto, allorché il duodeno trapiantato veniva inizialmente anastomizzato all'intestino del ricevente. Il nostro programma era quello di convertire, una volta raggiunta la stabilizzazione, la duodenostomia con una duodeno-digiunostomia, onde consentire il drenaggio interno delle secrezioni esocrine del pancreas e del duodeno.

In 9 dei 10 pazienti, un rene, prelevato dallo stesso cadavere, fu trapiantato contemporaneamente nella fossa iliaca controlaterale dell'ospite. L'unica eccezione è rappresentata dalla paziente A. Z., la quale venne sottoposta al solo allografto pancreatico-duodenale, essendo la sua insufficienza renale trattata con l'emodialisi (vedi oltre). I reni insufficienti dell'ospite venivano rimossi prima del trapianto o contemporaneamente ad esso, oppure (un caso) mantenuti *in situ*. Il pancreas dell'ospite veniva lasciato intatto. Nella tab. 1 sono riportati in sintesi i risultati ottenuti in questi 10 pazienti, mentre brevi dati riassuntivi relativi a ciascuno di essi sono forniti qui di seguito.

patient	sex	age	tissue type	drainage of P-D	survival (months)	graft function (+ to + + + + +) *		cause of death	comment and/or autopsy
						D	P-D		
R. R.	F	32	—	duodenostomy	4 ½	1 +	3 +	sepsis	chronic R rejection P-D normal
J. R.	M	37	—	duodenostomy	1	0	0	sepsis	probable lethal ischemia of R and P-D in donor
A. Z.	F	44	—	duodenostomy	1	— (only P-D)	4 +	sepsis	P-D normal septicemia from hemodialysis
D. O.	F	31	D	duodenostomy	5 ½	1 +	4 +	acute hyperkalemia	chronic R rejection P-D normal ALG
G. M.	M	34	B	Roux-Y	11	3 +	4 +	living (out of hospital)	repair of renal a. stenosis of R 1 month postoperative ALG
C. B.	M	34	B	Roux-Y	7	2-3 +	4 +	acute perforation graft duodenum with sepsis	minor bouts of R rejection ALG
N. T.**	F	28	B	Roux-Y	1 week	0	4 +	sepsis secondary to ATN - ?? rejection	thrombus in portal V of P-D no histological signs of rejection in R
M. P.	F	34	C	Roux-Y	1	4 +	4 +	acute necrosis R and duodenum of P-D	contaminated ALG immediately preceded death
R. K.	M	30	D	Roux-Y	3	0-2 +	4 +	living (in hospital)	leak ureteronecystostomy ATN following repair, due to sepsis ?? rejection ?? recovering - ALG
I. O.	M	26	C	Roux-Y	1	0-3 +	4 +	sepsis	ATN - due to urinary tract infection and/or rejection ALG

* pancreatico-duodenal (P-D) 4 + = no insulin post transplant

** previous renal (R) graft only from husband with rejection

* pancreatico-duodenale (P-D) 4 + = niente insulina dopo il trapianto
** precedente trapianto renale (R) dal marito, ma con rigetto

Table 1 - Combined pancreatico-duodenal (P-D) and renal (R) allotransplantation for juvenile onset diabetes mellitus with terminal nephropathy. Allotripianto combinato pancreatico-duodenale (P-D) e renale (R) in soggetti con diabete mellito ad insorgenza giovanile e con nefropatia terminale.

RESULTS (AND DISCUSSION)
HUMAN SUBJECTS

PATIENT PROTOCOLS

R. R., a 32-year-old female, had diabetes mellitus since age 11. She was admitted to the University of Minnesota Hospitals initially for evaluation of terminal diabetic nephrosclerosis and retinopathy in September 1966. She was carried on hemodialysis until 12/31/1966 when she received cadaver renal and pancreatico-duodenal allografts. A duodenostomy was formed from the distal end of the graft duodenum.

The course of this patient is charted in fig. 17. She had continuing problems with chronic renal rejection but few if any problems with the pancreas. The duodenal mucosa on occasion appeared to change color indicative of some change in vascularity but otherwise no evidence of severe rejection occurred. Insulin was not required except on two occasions during her 4½ month survival and these needs coincided with high prednisone dosages used to reverse renal rejection. Eventually she died from gram-negative septicemia secondary to a pneumonia. The continuing need for large doses of immunosuppressives no doubt contributed to the development of the pneumonia. At autopsy her renal allograft showed chronic rejection while the graft pancreas and duodenum appeared normal. Neither tissue typing techniques nor anti-lymphocyte globulin were available at this time.

J. R., a 37-year-old male, had suffered diabetes mellitus for 20 years. In June 1967 he was admitted in terminal renal failure to the University Hospitals. He was placed on hemodialysis until 8/25/1967 when he received renal and pancreatico-duodenal allografts. The cadaver donor was a patient who had been operated upon for valvular heart disease but then could not be removed from cardiopulmonary bypass after several hours of attempts.

By the time consent from next of kin was obtained, over 8 hours of bypass had passed. Neither renal nor pancreatic allografts ever functioned and they were removed 16 days later (fig. 18). Pathological examination of the removed organs showed infarction of kidney, duodenum and pancreas without evidence of rejection. These organs probably suffered lethal ischemic damage while still in the donor. The patient died 2 weeks later from sepsis. Tissue typing and anti-lymphocyte globulins were not used.

RISULTATI (E DISCUSSIONE)
NELL'UOMO

CASISTICA

R. R., donna di 32 anni. Diabete mellito dall'età di 11 anni. Inizialmente ricoverata nell'Ospedale dell'Università del Minnesota nel settembre 1966 per la valutazione della retinopatia e della nefrosclerosi diabetica terminale. La paziente fu sottoposta ad emodialisi fino al 31/12/1966, allorché venne effettuato trapianto pancreatico-duodenale e renale da cadavere. L'estremità distale del duodeno fu abboccata alla cute.

Il decorso in questa paziente è illustrato schematicamente nella fig. 17. Esistevano continui problemi legati al rigetto renale cronico, ma pochi o nessuno per quanto concerne il pancreas. Ad eccezione di occasionali modificazioni di colorito della mucosa duodenale, indicative di una qualche variazione di vascolarizzazione, non si ebbero manifestazioni di grave rigetto. Non vi fu bisogno di insulina, tranne che in due occasioni. Durante i 4 mesi e mezzo di sopravvivenza della paziente solo in due occasioni si dovette ricorrere all'insulina, e tali episodi coincisero con la somministrazione di elevate dosi di prednisone, impiegate per impedire il rigetto renale. La paziente venne infine a morte per sepsi da germi gram-negativi, secondaria a polmonite. La continua necessità di alte dosi di farmaci immunosoppressivi contribuì senza dubbio allo sviluppo della polmonite. All'autopsia, il trapianto renale presentava segni di rigetto cronico, mentre il pancreas ed il duodeno trapiantati avevano aspetto normale. A quel tempo non erano disponibili né le tecniche di tipizzazione dei tessuti né la globulina anti-linfocitaria.

J. R., uomo di 37 anni. Diabete mellito da 20 anni. Nel giugno 1967 venne ricoverato con insufficienza renale finale per essere sottoposto ad emodialisi, che praticò fino al 25/8/1967, allorché ricevette un allotrapianto renale e pancreatico-duodenale. Il cadavere donatore era quello di un paziente che era stato operato per caridopatia valvolare, ma che non fu possibile sottrarre al bypass cardiopolmonare neppure dopo molte ore di tentativi.

Nel momento in cui fu ottenuto il consenso da parte di parenti prossimi, erano trascorse più di 8 ore. L'allotrapianto renale e quello pancreatico non entrarono mai in funzione e vennero rimossi dopo 16 giorni (fig. 18). L'esame anatomo-patologico degli organi asportati evidenziò la presenza di infarcimento renale, duodenale e pancreatico, senza segni di rigetto. Questi organi avevano probabilmente subito un danno ischemico letale mentre si trovavano ancora nel corpo del donatore. Il paziente morì 2 settimane più tardi per setticemia. Non fu eseguita la tipizzazione dei tessuti, nè vennero impiegate le globuline anti-linfocitarie.

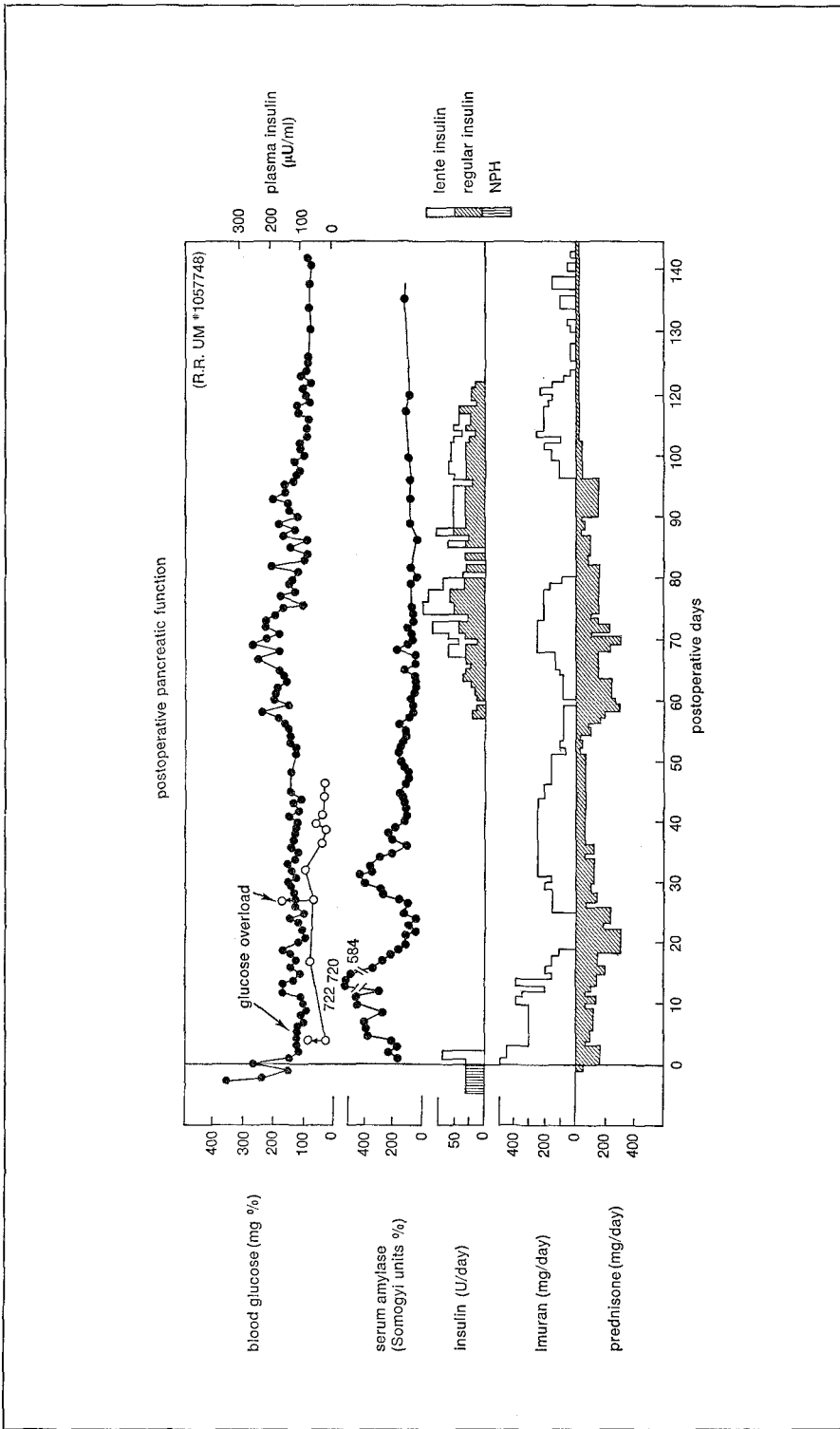


Fig. 17 - Postoperative course of patient R. R.
Decorso post-operatorio nel paziente R. R.

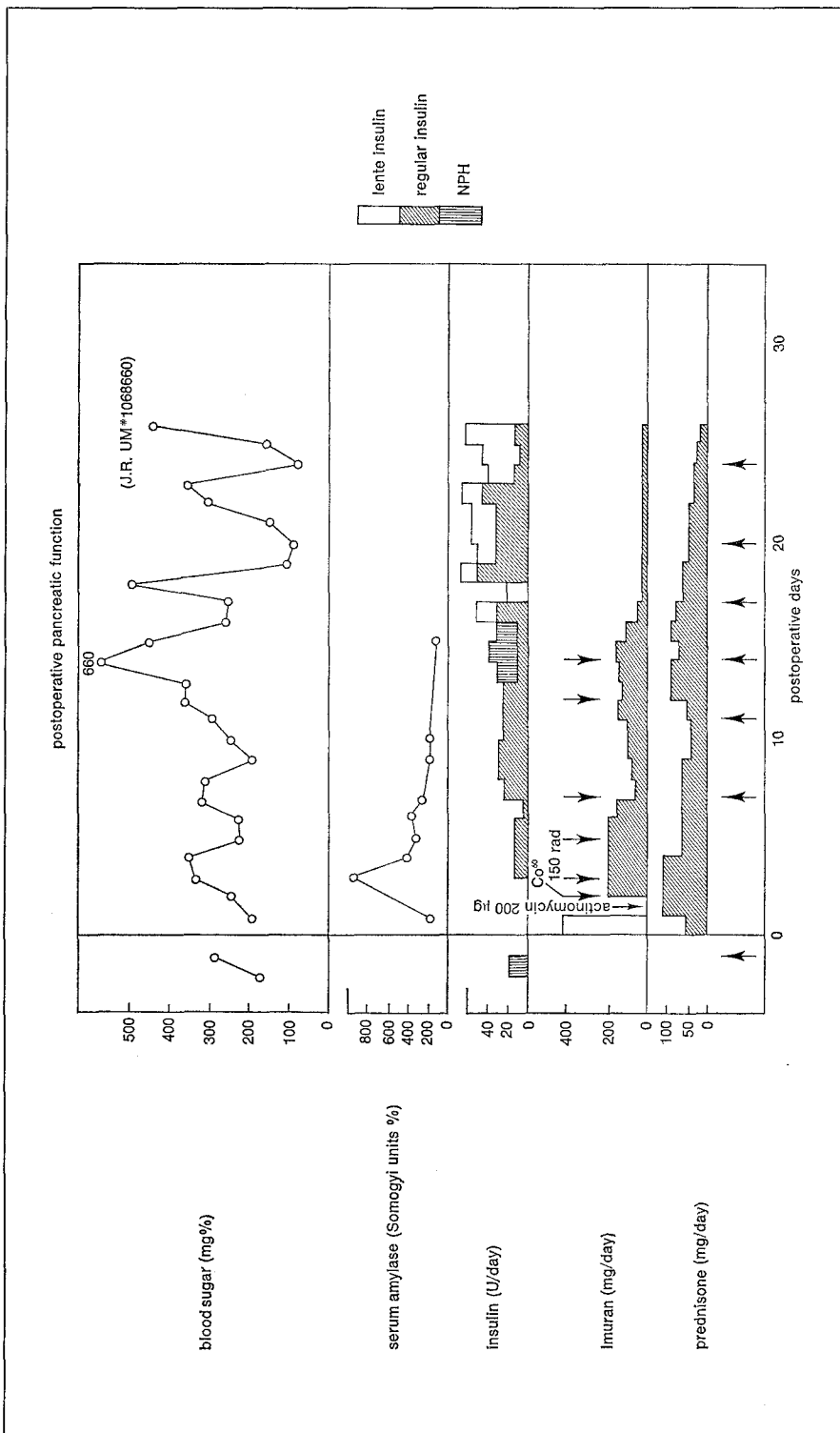


Fig. 18 - Postoperative course of patient J. R.
Decorso post-operatorio nel paziente J. R.

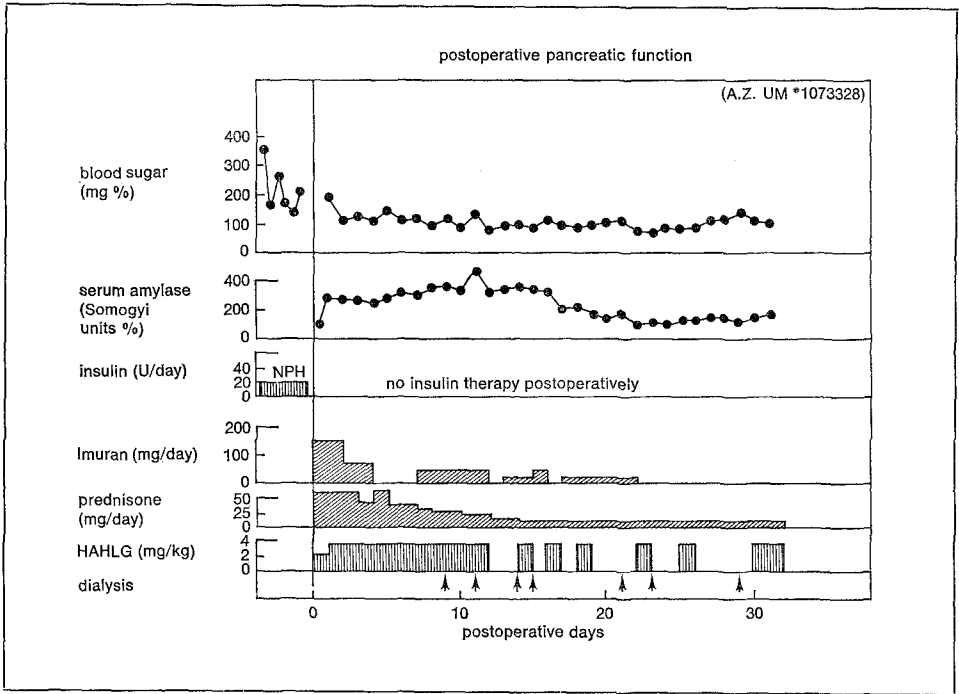


Fig. 19 - Postoperative course of patient A. Z.
 Decorso post-operatorio nel paziente A. Z.

A. Z., a 44-year-old woman, had diabetes mellitus first diagnosed at age 19. She was admitted to the University Hospitals in September 1967 with terminal renal failure, retinopathy, and peripheral neuropathy. She was placed on hemodialysis but her overall physical state improved only slightly. On 3/4/1968 she received a cadaver pancreatico-duodenal allograft only, with construction of a duodenostomy. We omitted the renal allograft in hopes that a shorter operative procedure would be better tolerated, and, with improvement in her diabetic state, a renal allograft could be done at a later date. In the meantime she would be carried on hemodialysis.

Postoperatively, the patient's course was smooth (fig. 19) and no signs of rejection occurred; neither was any insulin required. One month after transplantation, and immediately following a hemodialysis, the patient spiked a high fever, became unresponsive and hypotensive and died in a few hours. Blood cultures and dialysis cultures subsequently grew out *Klebsiella*. At autopsy the pancreatico-duodenal allograft was normal. Tissue typing was not done and anti-lymphocyte globulins were not used.

A. Z., donna di 44 anni. Diabete mellito diagnosticato per la prima volta all'età di 19 anni. Ricoverata presso l'Ospedale dell'Università nel settembre 1967 con insufficienza renale terminale, retinopatia e neuropatia periferica, venne sottoposta ad emodialisi, ma le condizioni fisiche generali subirono soltanto un lieve miglioramento. Il 4/3/1968 ricevette solo un allotrapianto pancreatico-duodenale da cadavere, con costruzione di una duodenostomia. L'allotrapianto di rene fu evitato, nella speranza che un intervento di minore durata sarebbe stato meglio tollerato e che, con il miglioramento dello stato diabetico, sarebbe stato possibile effettuare un trapianto renale in un secondo tempo. Nel frattempo, la paziente sarebbe stata sottoposta ad emodialisi.

Dopo l'intervento, il decorso fu regolare (fig. 19); non si manifestarono segni di rigetto, né fu necessario ricorrere all'insulina. Un mese dopo il trapianto, immediatamente dopo un'emodialisi, la paziente ebbe febbre elevata, divenne inerte ed ipotensa e venne a morte nel giro di alcune ore. All'emocoltura e alla coltura del liquido di dialisi si ebbe sviluppo di *Klebsiella*. All'autopsia, l'allotrapianto pancreatico-duodenale appariva normale. Non venne eseguita la tipizzazione dei tessuti né furono impiegate le globuline anti-linfocitarie.

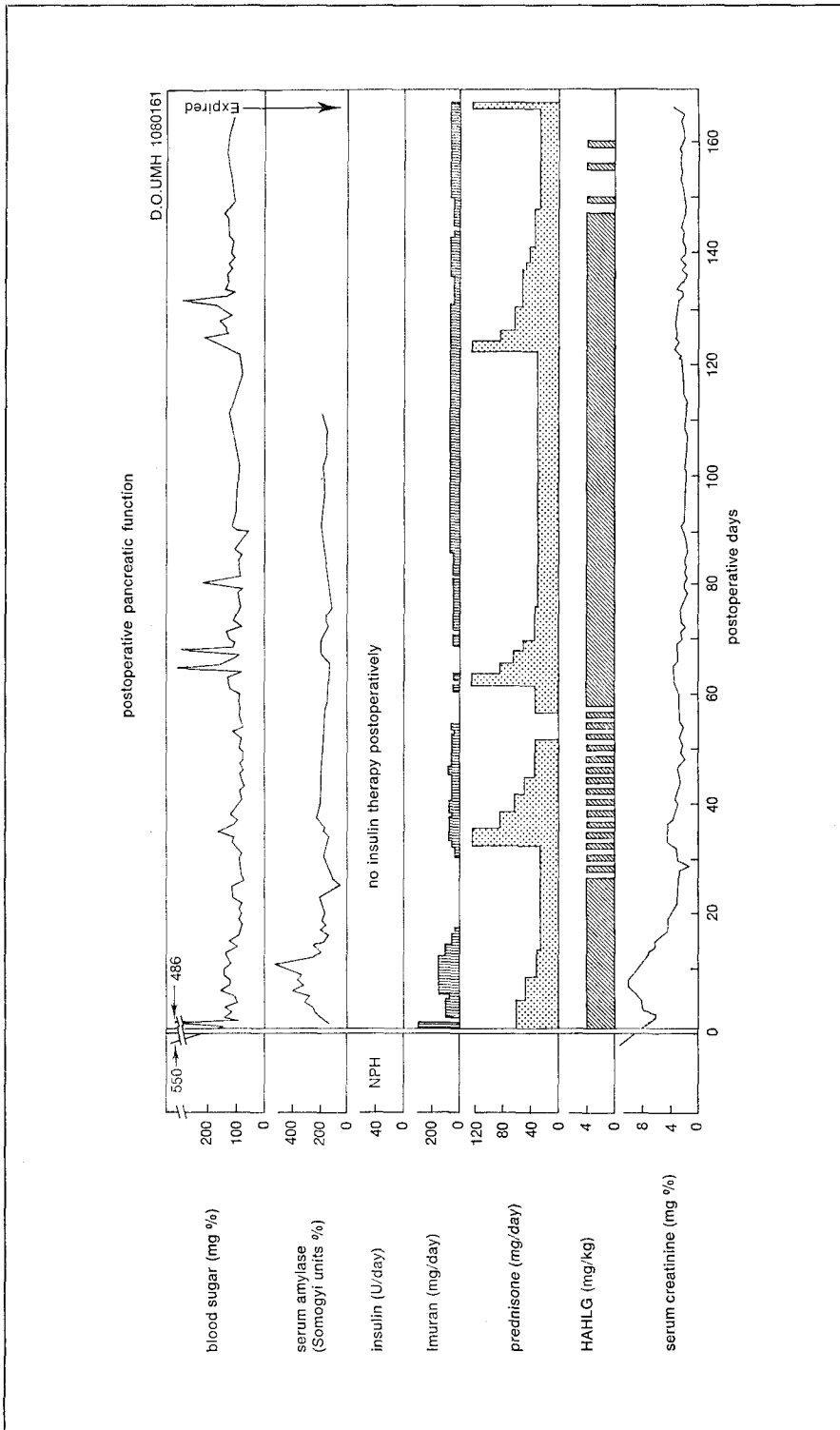


Fig. 20 - Postoperative course of patient D. O.
 Decorso post-operatorio nel paziente D. O.

D. O., a 31-year-old woman, had known diabetes mellitus for 20 years. She was evaluated for terminal nephropathy and retinopathy in February 1968 and then placed on hemodialysis. On 10/11/1968 she received cadaver renal and pancreatico-duodenal allografts with drainage through a duodenostomy. In addition to the usual immunosuppressives of azathioprine and corticosteroids, she received anti-lymphocyte globulin. Her postoperative course was marred only by episodes of renal rejection but little evidence of pancreatic dysfunction (fig. 20). No insulin was needed at anytime during her course. She died acutely at 5 1/2 months following surgery from a cardiac arrest secondary to hyperkalemia induced by another bout of rejection. At autopsy, her renal graft showed chronic rejection while the pancreas was normal (fig. 21).

Prior to her sudden death, Dr. William SUMMERSKILL of the Mayo Clinic studied the exocrine function of D. O.'s pancreatic allograft via the duodenostomy. While concentrations of enzymes were decreased from normal, a normal response to duodenal stimulation and administered secretagogues occurred.

G. M., a 34-year-old male, had suffered diabetes mellitus since age 9. He was admitted to the University Hospitals in February 1969 with terminal renal failure and severe peripheral vascular disease and neuropathy. He was placed on hemodialysis while awaiting a cadaver donor. During this period he suffered an acute thrombosis of the popliteal artery and ischemia in the right lower leg. The embolus was removed on 3/31/1969 and he had a bilateral sympathectomy on 4/18/1969.

On 6/3/1969 he received renal and pancreatico-duodenal allografts from a cadaver. The graft duodenum was connected to G. M.'s small intestine via a Roux-Y loop. Following surgery his course was initially smooth but he then developed what appeared to be renal rejection, but an arteriogram showed narrowing of the anastomosis of the renal artery to the host iliac artery. This was repaired on 7/11/1969 and his renal function improved markedly (fig. 22a). Throughout his course in the hospital, no insulin was required and none has been used in the 11 months since his surgery. Four months following discharge, G. M. had normal glucose tolerance and tolbutamide stimulation tests (figs 23 and 24).

After discharge, G. M. became active for the first time in several months and his right foot gradually passed from an ischemic to a gangrenous state. On 11/26/1969 a below knee amputation was done and his stump healed in a normal fashion and he was soon

D. O., donna di 31 anni. Diabete mellito conosciuto da 20 anni. La paziente venne esaminata nel febbraio 1968 per nefropatia terminale e retinopatia e posta quindi in emodialisi. L'11/10/1968 la paziente fu sottoposta ad un allotrapianto di rene e di pancreas-duodeno da cadavere con drenaggio attraverso duodenostomia. Oltre ai consueti immunosoppressivi (azatioprina e corticosteroidi), le venne somministrata globulina anti-linfocitaria. Il decorso post-operatorio venne turbato soltanto da episodi di rigetto renale, con scarsi segni di disfunzione pancreatica (fig. 20). In nessun momento si rese necessaria la somministrazione di insulina. La paziente venne acutamente a morte dopo 5 mesi e mezzo dall'intervento chirurgico, per arresto cardiaco secondario alla iperkaliemia determinata da un nuovo attacco di rigetto. All'autopsia, il rene trapiantato dimostrava un rigetto cronico, mentre il pancreas era normale (fig. 21).

Prima di questa morte improvvisa, il Dr. William SUMMERSKILL della Mayo Clinic studiò, attraverso la duodenostomia, la funzione esocrina del pancreas trapiantato. Mentre le concentrazioni enzimatiche apparivano diminuite rispetto alla norma, normale era la risposta alla stimolazione del duodeno e alla somministrazione di secretagoghi.

G. M., uomo di 34 anni. Diabete mellito dall'età di 9 anni. Ricoverato nell'Ospedale universitario nel febbraio 1969 in insufficienza renale terminale e con grave vasculopatia periferica e neuropatia, venne posto in emodialisi in attesa di un donatore. Durante questo periodo egli fu colpito da trombosi acuta dell'arteria poplitea destra con ischemia della gamba destra. L'embolo fu rimosso il 31/3/1969 ed il 18/4/1969 venne eseguito intervento di simpaticectomia bilaterale.

Il 3/6/1969 il paziente ricevette un trapianto renale e pancreatico-duodenale da cadavere. Il duodeno trapiantato fu collegato all'intestino tenue di G. M. mediante ansa alla Roux-Y. Dopo l'intervento chirurgico il decorso fu inizialmente regolare, ma successivamente si sviluppò quello che sembrava un rigetto renale e che un'arteriografia dimostrò invece essere un restringimento dell'anastomosi tra arteria renale ed arteria iliaca dell'ospite; tale restringimento venne riparato l'11/7/1969. La funzionalità renale migliorò considerevolmente (fig. 22a). Per tutta la durata della permanenza in ospedale del paziente, non vi fu bisogno di ricorrere all'insulina, la quale non venne impiegata negli 11 mesi che seguirono l'intervento. Quattro mesi dopo la dimissione, la tolleranza al glucosio e i tests alla tolbutamide erano normali (figg. 23 e 24).

Dopo la dimissione, G. M. riprese per la prima volta l'attività dopo parecchi mesi ed il piede destro passò gradualmente da una condizione ischemica ad uno stato gangrenoso. Il 26/11/1969 venne effettuata un'amputazione al di sotto del ginocchio ed il moncone

walking with an artificial limb and returned to work.

On 4/11/1970 he was found to have a blood urea nitrogen of 70 mg % and a creatinine of 2.9 mg % on a routine outpatient check. His blood sugar was normal. He was admitted to the hospital and responded initially to increased doses of azathioprine and corticosteroids. Because of domestic problems, he signed out against advice on 4/16/1970 and headed for his home in a neighboring State. Unfortunately, he discontinued all his immunosuppressive drugs for a 4 day period and when seen again on 4/20/1970, he was anuric with a blood urea nitrogen of 138 mg % and a creatinine of 10 mg %. His blood sugar was 118 mg %. An arteriogram was done which showed no flow to his kidney and it was removed on 4/22/1970. At surgery, the kidney was necrotic so it will be difficult to tell whether the loss of the renal allograft is due completely to rejection or if a second arterial problem at the renal artery-iliac artery anastomosis contributed to the acute loss. The patient is now on hemodialysis and pancreatic function has continued normal. He now constitutes a fascinating « clinical » experiment in future management. We are looking for another cadaver kidney donor for this patient.

N. T., a 28-year-old woman, had the onset of diabetes at age 11. She was admitted to the University Hospitals in April 1968 in renal failure. After a long wait for a cadaver donor without success, her husband who was a « B » match with her offered to donate his kidney.

On 9/23/1968 she received a renal allograft from her husband but rejection occurred on the fourth post transplant day and repeated rejections occurred after this. A chronic wound infection further complicated her course. On 2/21/1969 her renal graft was removed. This lady who was very small to begin with, was now down to about 40 kg.

On 7/11/1969 she received cadaver renal and pancreatico-duodenal allografts with Roux-Y reconstruction. Our principal problem at this juncture was space and we closed her abdominal incision only with great difficulty. Following this procedure, the renal graft never functioned but pancreatic function was normal (fig. 25). One week later, N. T. suffered a stroke, respiratory arrest, and died. Pathological examinations of the kidney, duodenum and pancreas showed interstitial edema, but no signs of rejection. There was also a partially occluding thrombus in the portal vein-iliac vein anastomosis draining the pancreatico-duodenal graft. Pancreatic function, however,

guarì in maniera normale. Il paziente riprese ben presto a camminare con un arto artificiale e tornò al lavoro.

L'11/4/1970, in occasione di un controllo ambulatoriale di routine, vennero riscontrate nel paziente un'azotemia di 70 mg % ed una creatininemia di 2,9 mg %, mentre la glicemia era normale. Il paziente venne ricoverato in ospedale e in un primo tempo ripose bene a più elevate dosi di azatioprina e di corticosteroidi. Per motivi di natura familiare, egli venne dimesso dall'ospedale, sotto la propria responsabilità e contro il parere dei medici, il 16/4/1970, e ritornò a casa in uno Stato vicino. Sfortunatamente, egli interruppe l'assunzione di tutti i farmaci immunosoppressivi per 4 giorni e, allorché venne nuovamente visitato il 20/4/1970, era anurico, con un'azotemia di 138 mg % ed una creatininemia di 10 mg %; la glicemia era di 118 mg %. Eseguita un'arteriografia, che dimostrò l'assenza di irrorazione renale, il 22/4/1970 venne asportato il rene. All'intervento il rene appariva necrotico, per cui è difficile dire se la perdita del rene trapiantato fosse interamente dovuta al rigetto o se una nuova complicazione a livello dell'anastomosi tra arteria renale ed arteria iliaca vi avesse contribuito. Il paziente è attualmente in emodialisi e la funzionalità pancreatica è tuttora normale. Egli rappresenta ora un affascinante esperimento « clinico » per quanto riguarda il trattamento futuro. Per questo paziente stiamo cercando un altro rene di cadavere.

N. T., donna di 28 anni. Inizio del diabete all'età di 11 anni. Venne ricoverata nell'Ospedale dell'Università nell'aprile 1968 in insufficienza renale. Dopo una lunga attesa di un donatore, rimasta senza esito, il marito, rispetto al quale l'istocompatibilità era di grado « B », si offrì di donare uno dei propri reni.

Il 23/9/1968 ella ricevette un trapianto renale dal marito, ma il rigetto si verificò quattro giorni più tardi; dopo questo primo episodio, numerosi altri se ne verificarono. Il decorso fu ulteriormente complicato da un'infezione cronica della ferita. Il 21/2/1969 il trapianto venne rimosso. Il peso di questa signora, che era di corporatura molto esile, era sceso a circa 40 kg.

L'11/7/1969 essa ricevette un trapianto renale e pancreatico-duodenale da cadavere con ricostruzione a Y secondo Roux. Il nostro principale problema era costituito, in questo caso, dallo spazio e, infatti, l'incisione addominale fu chiusa solo con grande difficoltà. Dopo questo intervento, il rene trapiantato non funzionò mai, mentre la funzionalità pancreatica rimase normale (fig. 25). Una settimana più tardi, N. T. ebbe un ictus, con arresto respiratorio e morte. L'esame anatomo-patologico del rene, del duodeno e del pancreas mise in evidenza un edema interstiziale, ma non segni di rigetto. Esisteva anche un trombo parzialmente occlusivo a livello dell'anastomosi tra

had remained normal until death. It is probable that the tight abdominal approach may have caused obstruction to both renal and portal venous drainage from the grafts.

C. B., a 34-year-old man, first had diabetes mellitus diagnosed at age 11. He was first seen at the University Hospitals in July 1969 suffering renal failure and retinopathy and was placed on hemodialysis.

On 9/7/1969 he received cadaver renal and pancreatico-duodenal allografts with a Roux-Y reconstruction. The donor-recipient match was « B ». His course was uncomplicated and he was discharged 3 weeks later (fig. 26). Two months later he returned and had normal tolbutamide and glucose tolerance tests. After this he returned home to California. He was treated there for renal rejection for the first time in November 1969 and responded nicely. On 1/12/1970 he was admitted to the Orange County Medical Center in California showing signs of intestinal obstruction. Renal and pancreatic functions at this time were normal. His distention gradually relented only to be followed by a recurrence of symptoms and, this time, free air on his abdominal X-ray. He was explored and found to have a perforation at the closed end of the graft duodenum. This was drained, but following this the patient became septic and died on 3/4/1970, seven months after transplantation. At autopsy the pancreas and duodenum were grossly infarcted due to clots in the portal vein and celiac and superior mesenteric arteries, not associated with the anastomoses to the host vessels. This explained the need for insulin for the first time following transplantation one week prior to death. The kidney appeared normal. The microscopic findings on these organs have not yet been received from California.

M. P., 34-year-old female, had the onset of diabetes mellitus at 18 years. She was admitted to the University Hospitals in renal failure in November 1969. On 12/15/1969 she received renal and pancreatico-duodenal allografts with a Roux-Y reconstruction. The tissue match was « C ». Initial renal and pancreatic functions were good. On the day following surgery she spiked a fever to 106 °F after receiving intravenous anti-lymphocyte globulin. Other patients receiving ALG that same day showed similar pyrogenic reactions and this batch of ALG was found to be contaminated with pyrogens. Following this, her renal function deteriorated precipitously and over the next few days she developed signs of an acute abdomen

vena porta e vena iliaca, che drenava il trapianto pancreatico-duodenale, sebbene la funzionalità pancreatica fosse rimasta normale fino alla morte. È probabile che il difficile intervento addominale possa avere provocato una ostruzione al drenaggio del sangue venoso, sia renale che portale, dagli organi trapiantati.

C. B., uomo di 34 anni. Prima diagnosi di diabete all'età di 11 anni. Venne visitato per la prima volta nell'Ospedale dell'Università nel luglio 1969, essendo affetto da insufficienza renale e retinopatia, e posto in emodialisi.

Il 7/9/1969 egli ricevette un trapianto renale e pancreatico-duodenale da cadavere con ricostruzione ad Y secondo Roux. La compatibilità donatore-ricevente era di grado « B ». Il decorso non presentò complicazioni ed il paziente venne dimesso dopo 3 settimane (fig. 26). Dopo due mesi rientrò in ospedale, con tests alla tolbutamide e di tolleranza al glucosio normali. Ritornato nuovamente a casa in California, venne trattato per la prima volta nel novembre 1969 con terapia anti-rigetto del trapianto renale, con buona risposta. Il 12/1/1970 venne ricoverato presso il Centro Medico della Contea di Orange in California con segni di occlusione intestinale. A questa epoca le funzioni renale e pancreatica erano normali. La distensione dell'addome si attenuò gradualmente, per essere poi seguita dalla ricomparsa dei sintomi, questa volta con presenza di aria libera all'esame X-grafico addominale. Sottoposto ad esplorazione, fu riscontrata perforazione a livello dell'estremità chiusa del duodeno trapiantato. Si procedette al drenaggio, ma successivamente intervenne una setticemia ed il paziente morì il 4/3/1970, sette mesi dopo il trapianto. All'autopsia, il pancreas ed il duodeno apparivano grossolanamente infarciti per la presenza di coaguli nella vena porta e nelle arterie celiaca e mesenterica superiore, non in rapporto all'anastomosi con i vasi dell'ospite. Ciò spiega la necessità del ricorso all'insulina, per la prima volta dopo il trapianto, una settimana prima della morte. Il rene appariva normale. I reperti microscopici relativi a questi organi non sono stati ancora ricevuti dalla California.

M. P., donna di 34 anni. Inizio del diabete mellito a 18 anni. Ricoverata nell'Ospedale dell'Università in insufficienza renale nel novembre 1969, il 15/12/1969 le venne praticato trapianto renale e pancreatico-duodenale con ricostruzione ad Y secondo Roux. L'istocompatibilità era di grado « C ». Inizialmente le funzionalità renale e pancreatica erano buone. Il giorno successivo all'intervento, comparve febbre a 41 °C, dopo che alla paziente era stata somministrata i.v. globulina anti-linfocitaria (GAL). Altri pazienti trattati in quella stessa giornata con GAL presentarono analoghe reazioni; infatti, si riscontrò che la partita impiegata era contaminata da pirogeni. In seguito a ciò, la funzionalità renale peggiorò

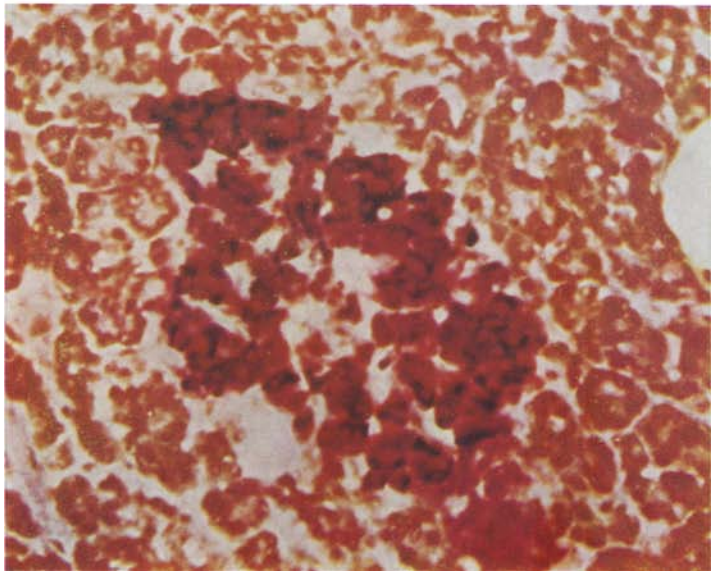
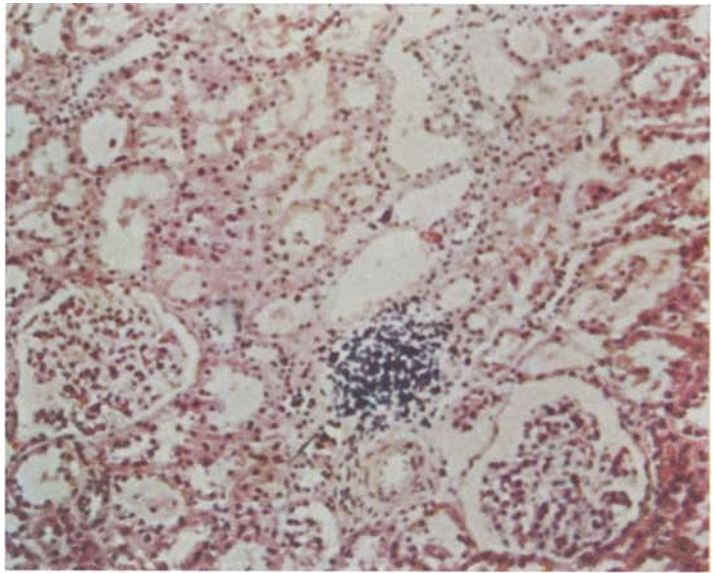


Fig. 21 - *Microscopic section of transplanted kidney and pancreas taken at autopsy from patient D. O. The kidney shows round cell infiltration characteristic of chronic rejection while the pancreas had no such infiltration.*

Sezioni microscopiche di rene e di pancreas trapiantati, eseguite durante l'autopsia del paziente D. O. Il rene presenta un'infiltrazione rotondo-cellulare, caratteristica del rigetto cronico; nel pancreas, invece, tale infiltrazione manca.

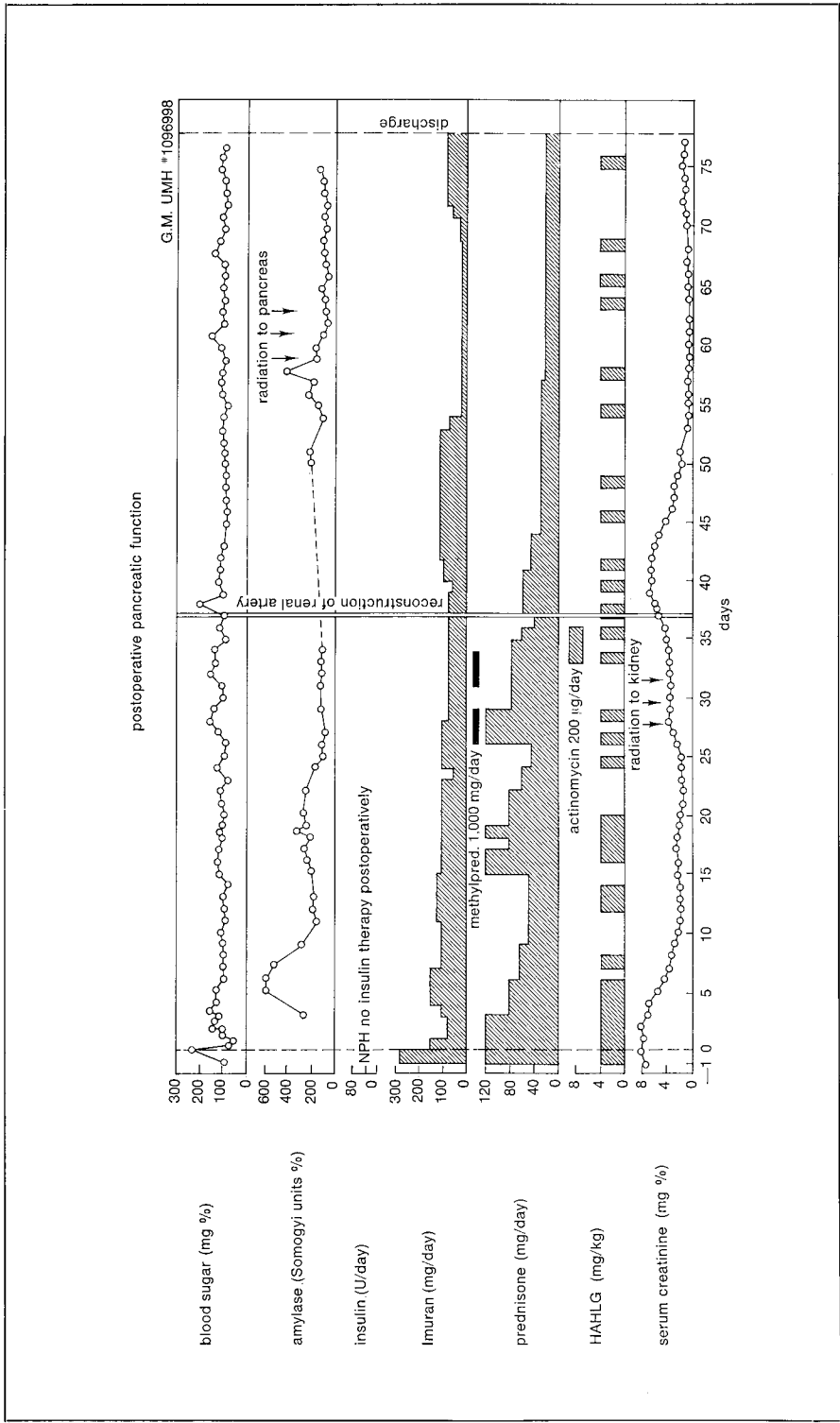


Fig. 22 a) - Postoperative course of patient G. M. Decorso post-operatorio nel paziente G. M.

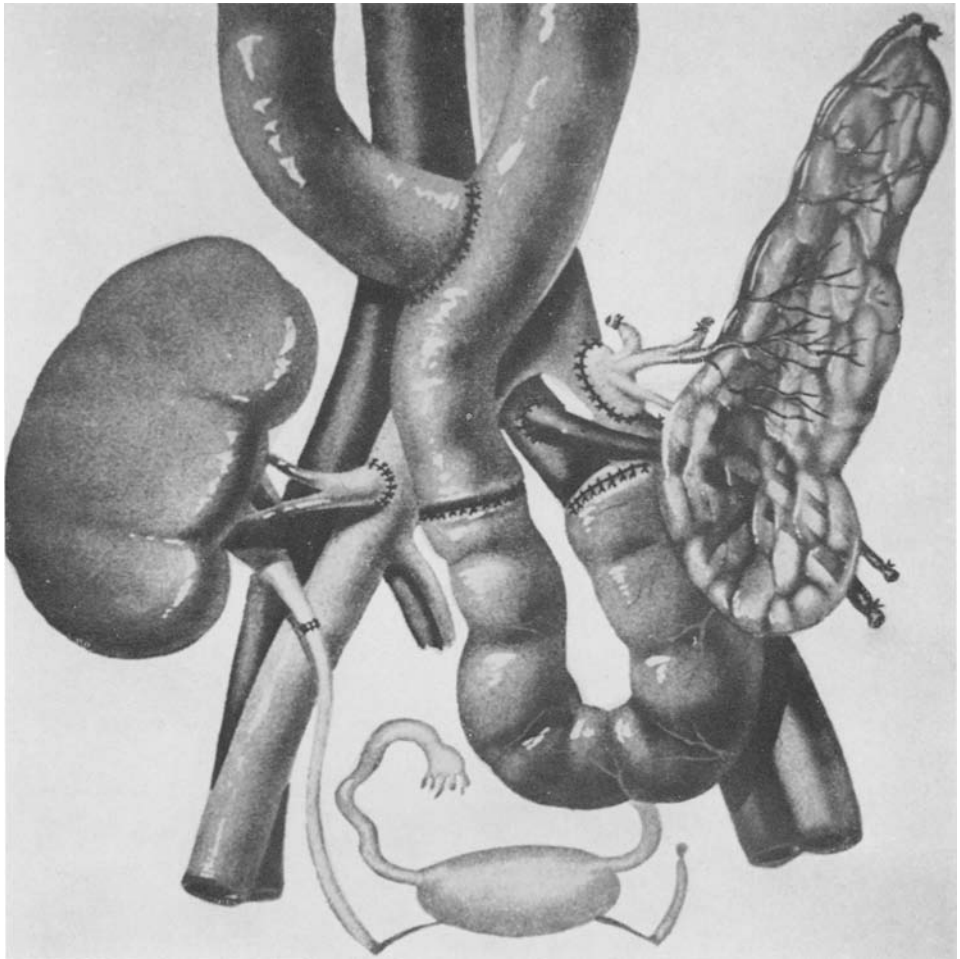


Fig. 22 b) - *Technique used in G. M. and in all subsequent patients.*
Tecnica impiegata nel paziente G. M. e in tutti i successivi casi.

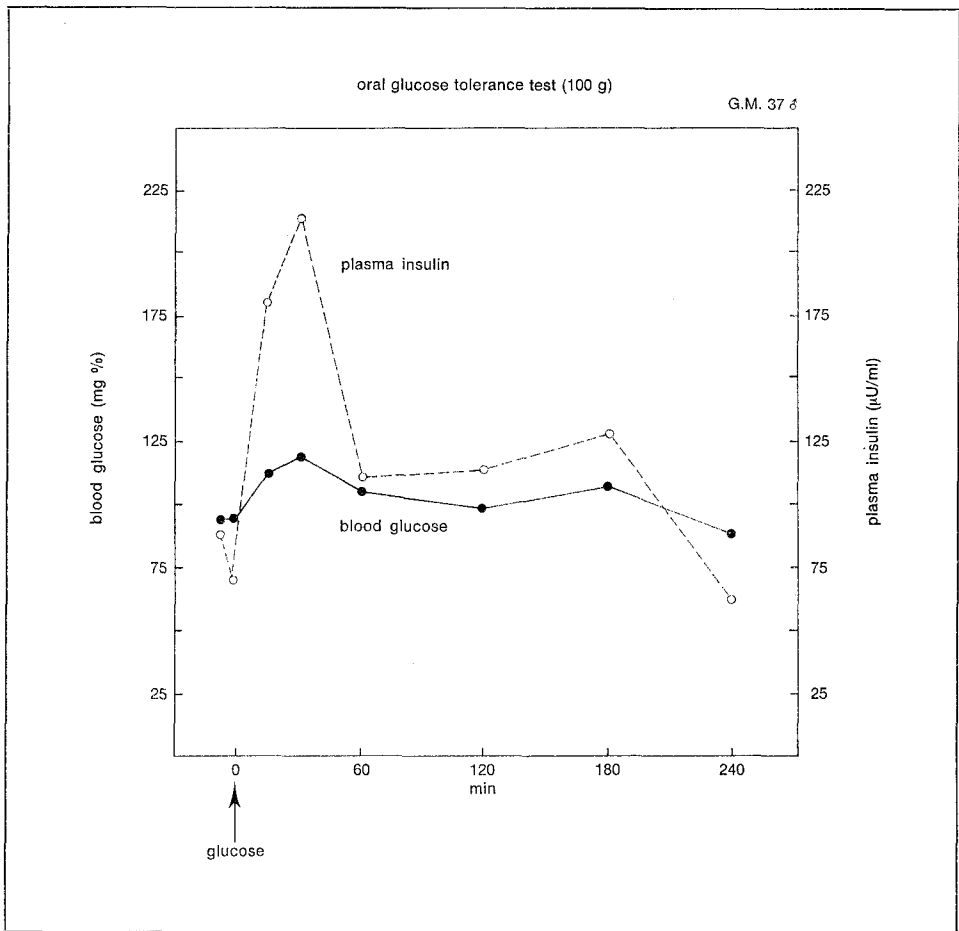


Fig. 23 - Glucose tolerance curve in G. M. 4 months after transplantation. It is still normal at one year.

Test di tolleranza al glucosio nel paziente G. M., 4 mesi dopo il trapianto. Esso è ancora normale a distanza di un anno dall'intervento.

(fig. 27). Pancreatic function remained normal in the face of these events. On 12/30/1969 she was explored and the graft kidney and duodenum were infarcted. The pancreas was swollen but viable. Microscopic examination showed such renal and duodenal destruction that we were unable to tell whether rejection was the cause. The pancreas showed only edema without any signs of rejection. This precipitous course of events following the ALG suggests a «Shwartzman-type» reaction may have led to the renal and duodenal destruction.

precipitosamente e nei giorni successivi la paziente presentò i segni di un addome acuto (fig. 27). Anche in questa occasione, tuttavia, la funzionalità pancreaticca rimase normale. Il 30/12/1969 si procedette ad una esplorazione e si rilevò che il rene ed il duodeno trapiantati erano infarcati. Il pancreas era rigonfio, ma vitale. L'esame microscopico mise in evidenza una distruzione renale e duodenale di tale grado, che non era possibile stabilire se il rigetto ne fosse la causa. Il pancreas appariva soltanto edematoso, ma non mostrava segni di rigetto. Questo precipitare degli eventi dopo la somministrazione di GAL lascia ritenere che alla base della distruzione del rene e del duodeno fosse una reazione « tipo Shwartzman ».

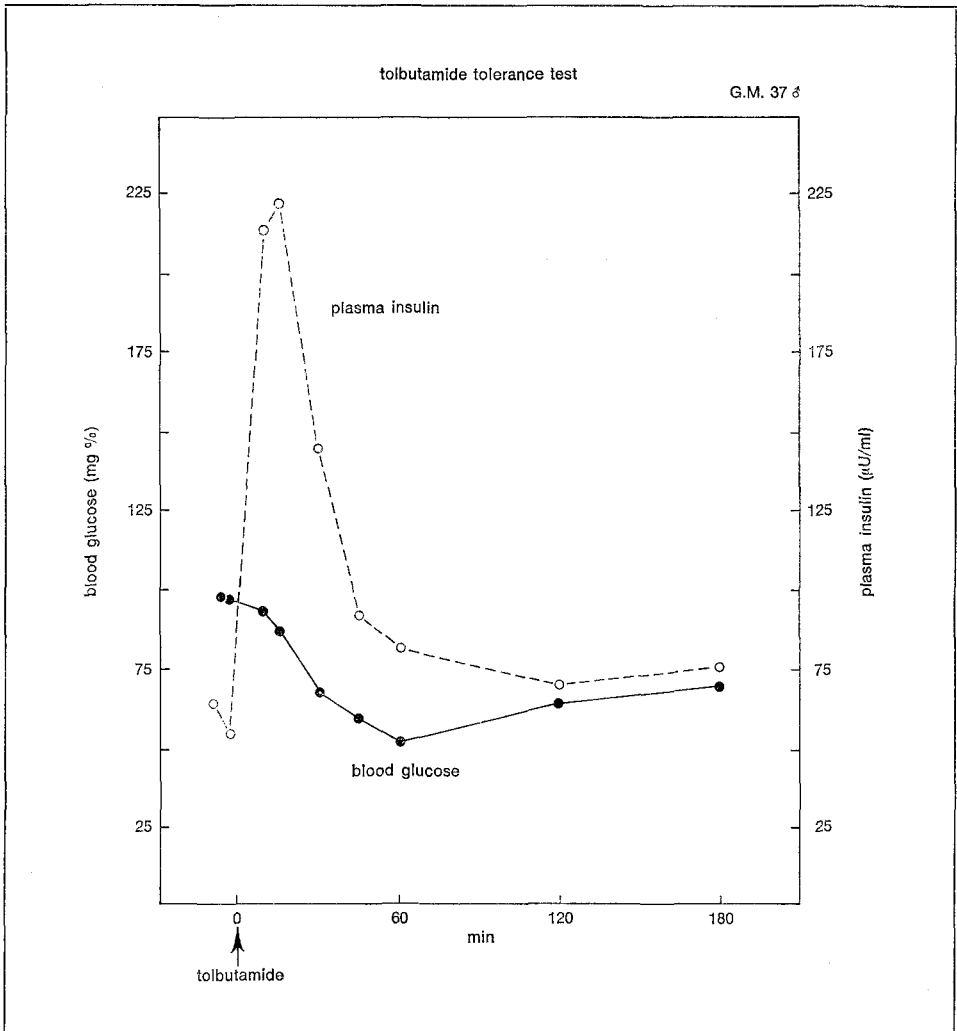


Fig. 24 - Tolbutamide stimulation test in G. M. 4 months after transplantation. It is also normal at one year.

Test alla tolbutamide nel paziente G. M., 4 mesi dopo il trapianto. Anch'esso appare normale, a distanza di un anno dall'intervento.

R. K., was a 30-year-old male with diabetes mellitus first manifest at 12 years. He was seen at the University Hospitals in November 1969 suffering renal failure. He received a renal allograft from his brother on 12/10/1969 but it never functioned because of graft renal artery thrombosis at the anastomotic site. This kidney was removed on 12/23/1969 and the patient carried on hemodialysis until 1/27/1970. On that date he received cadaver renal and pancreatico-duodenal allografts. Initial renal and pancreatic functions were good but he

R. K., uomo di 30 anni. Diabete mellito manifestatosi per la prima volta a 12 anni. Visitato all'Ospedale dell'Università nel novembre 1969 in insufficienza renale. Trapianto renale con organo donato dal fratello il 10/12/1969; tale trapianto non ha mai funzionato, a causa di una trombosi dell'arteria renale dell'organo trapiantato a livello dell'anastomosi. Questo rene venne rimosso il 23/12/1969 ed il paziente venne sottoposto ad emodialisi fino al 27/1/1970. In questa data ricevette un trapianto di rene e pancreas-duodeno

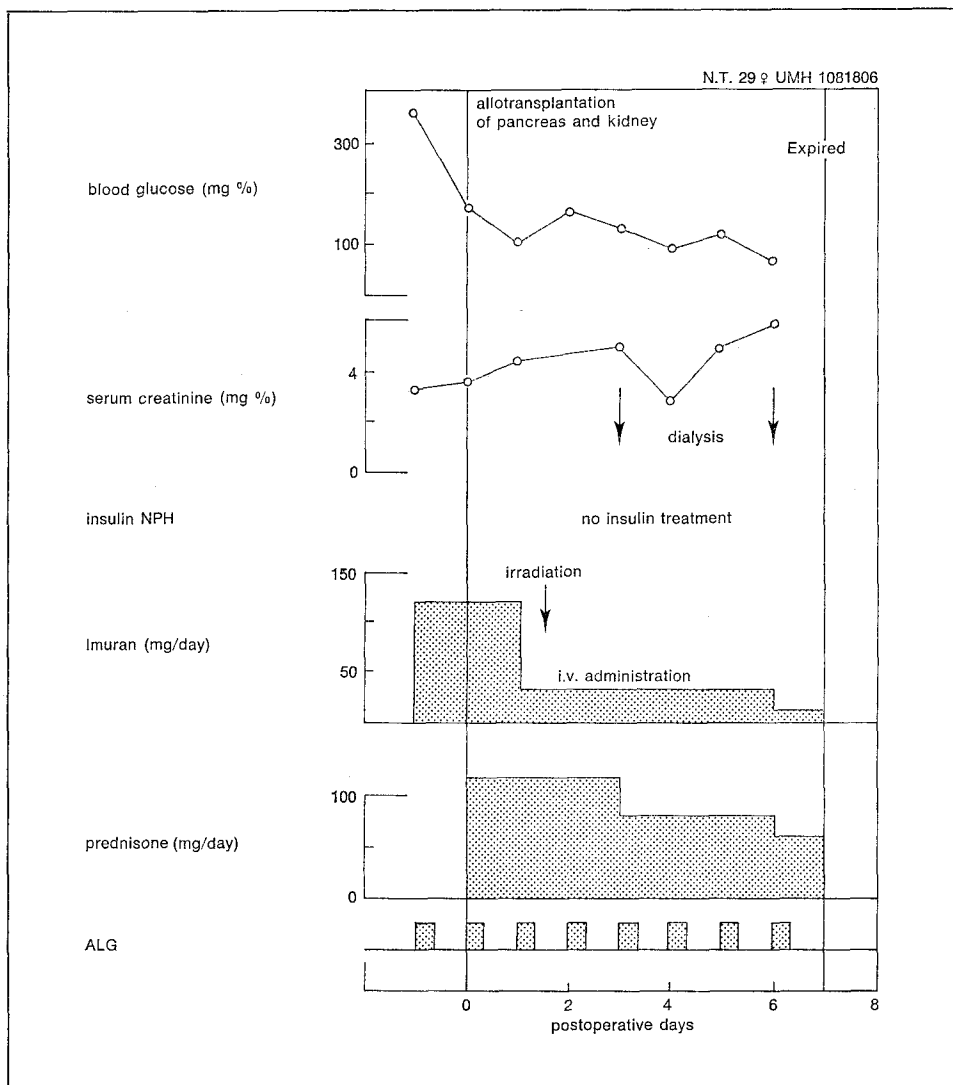


Fig. 25 - Postoperative course of patient N. T.
 Decorso post-operatorio nel paziente N. T.

required re-exploration on 2/2/1970 because of a leak from the uretero-neocystostomy. Another re-exploration for this same problem was needed on 2/5/1970. Throughout this period pancreatic function remained good (fig. 28). He then gradually began to recover but developed repeated gram-negative septicemias seeded from the urinary tract. He also began to show increasing melena changing to bright bleeding and was re-explored on 3/16/1970 with the thought he was bleeding from the graft duodenum; but this structure was nor-

da cadavere. Inizialmente la funzionalità renale e pancreatica si mostrarono buone, ma il 2/2/1970 si rese necessaria un' esplorazione, a causa di una perdita dall' uretero-neocistostomia. Il 5/2/1970 si dovette procedere ad una nuova esplorazione per lo stesso motivo. Per tutto questo periodo la funzionalità pancreatica rimase buona (fig. 28). Il paziente cominciò poi gradualmente a migliorare, ma si manifestarono ripetuti episodi di sepsi da germi gram-negativi a carico delle vie urinarie, nonché una melena ingravescente che variava di intensità

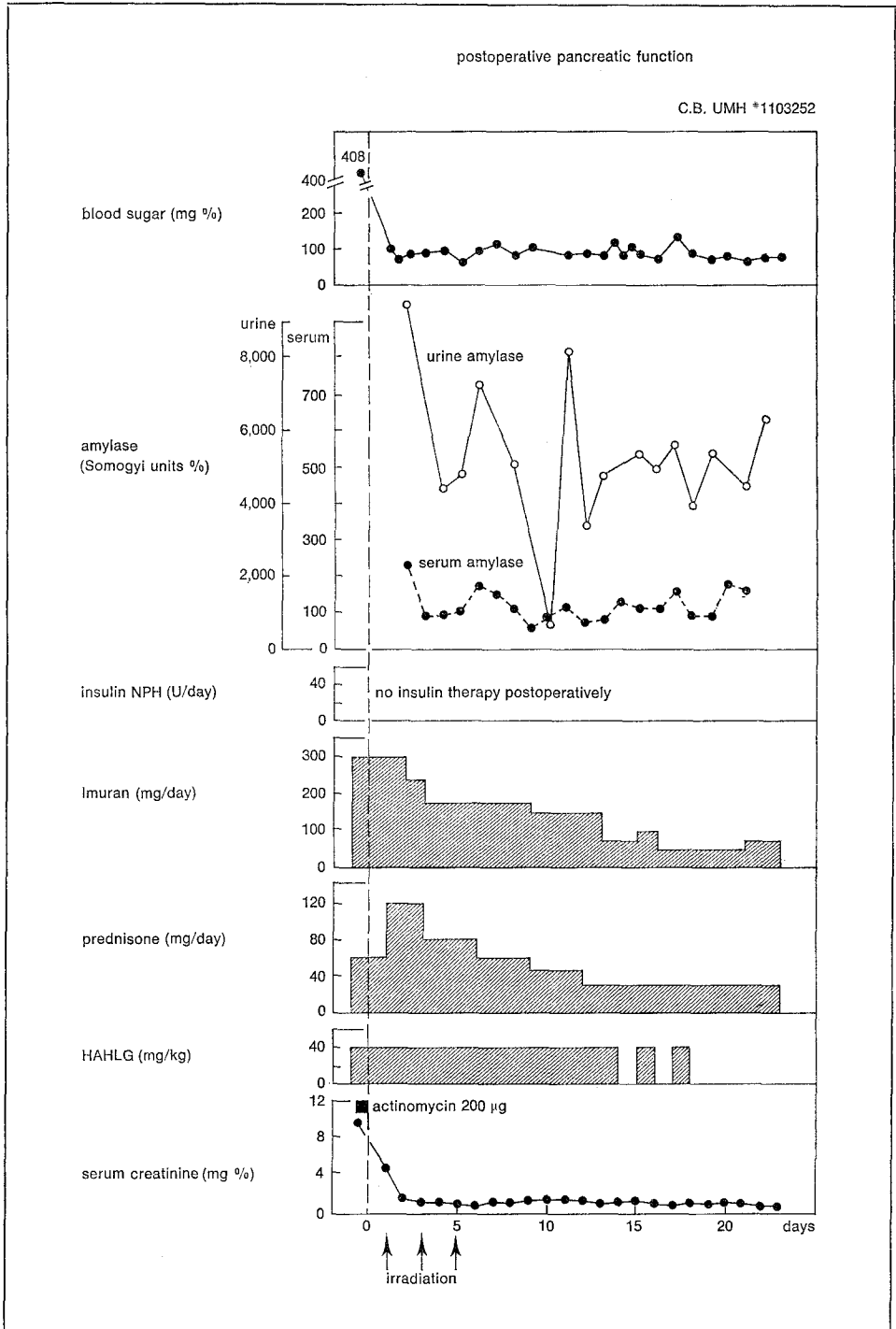


Fig. 26 - Postoperative course of patient C. B.
 Decorso post-operatorio nel paziente C. B.

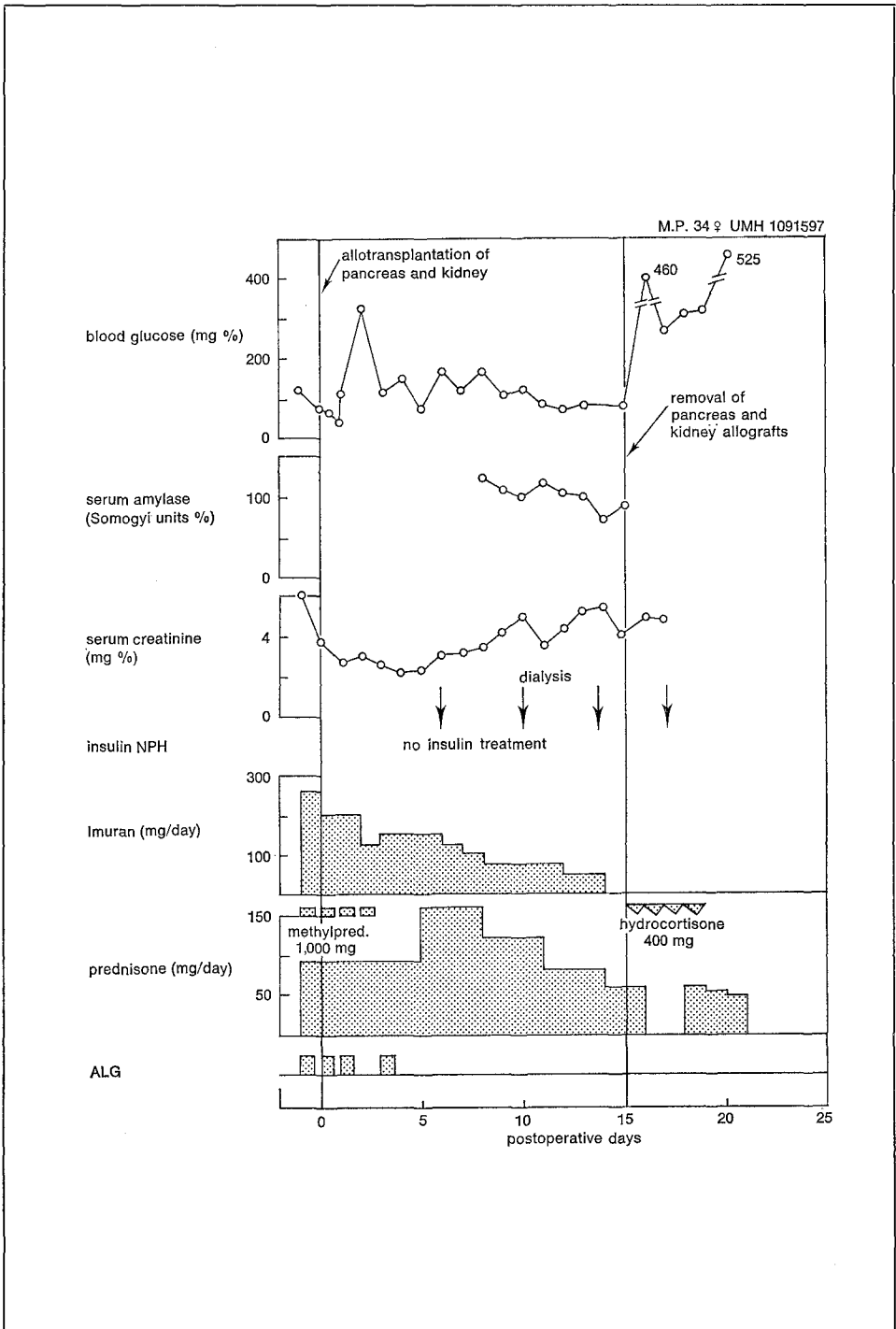


Fig. 27 - Postoperative course of patient M. P.
 Decorso post-operatorio nel paziente M. P.

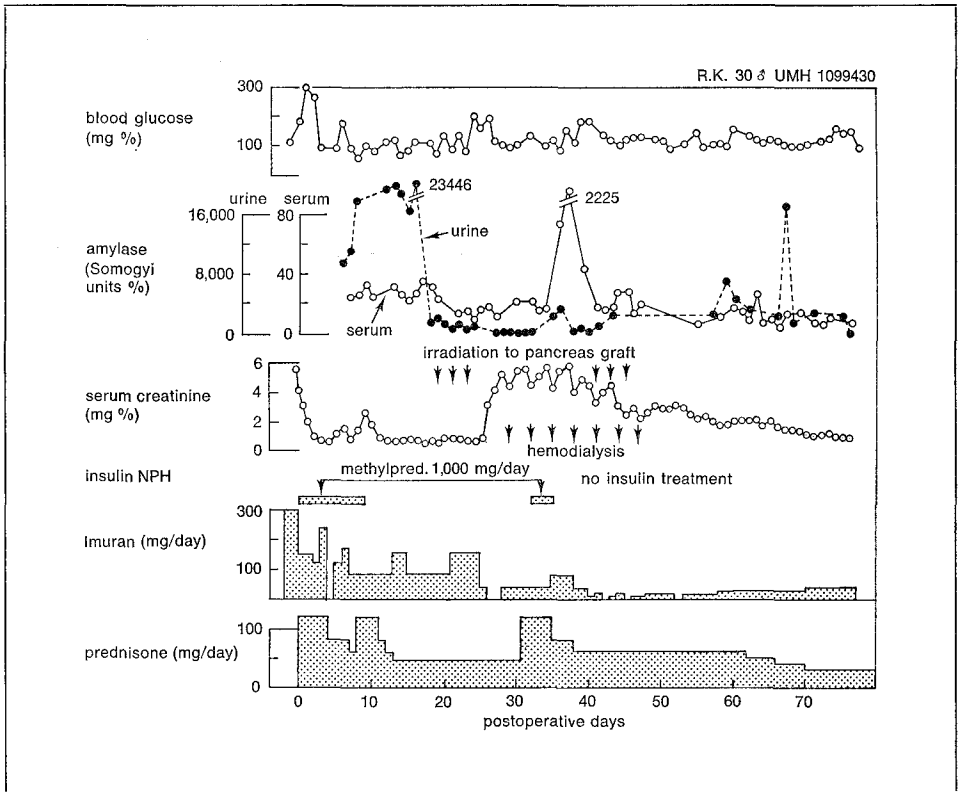


Fig. 28 - Postoperative course of patient R. K.
 Decorso post-operatorio nel paziente R. K.

mal and no other abnormal findings were seen. Since then the patient has gradually recovered with good renal and pancreatic functions.

fino ad assumere i caratteri di franca emorragia. Il paziente venne riesplorato il 16/3/1970, ritenendosi che il sangue provenisse dal duodeno trapiantato; tuttavia, quest'organo appariva normale, né erano presenti altri reperti patologici. Da allora il paziente è andato gradualmente migliorando e la funzionalità renale e pancreatiche sono buone.

I. O., a 20-year-old man had his diabetes mellitus diagnosed at one year. He was admitted to the University Hospitals in December 1969 in renal failure. Soon after dialysis was begun he became paraplegic due to a transverse myelitis of unknown cause. On 3/19/1970 he received renal and pancreaticoduodenal allografts with a Roux-Y loop. His initial renal function was poor and he needed dialysis a few days after surgery (fig. 29). On 3/20/1970 his left flank wound over the area of the pancreaticoduodenal graft became tender and we re-explored him. We found a sterile hematoma around the graft but the pancreas and duodenum looked normal. Shortly after this, he showed enterococci in the urine

I. O., uomo di 20 anni. Diabete mellito diagnosticato all'età di un anno. Ricoverato nell'Ospedale dell'Università nel dicembre 1969 in insufficienza renale. Subito dopo l'inizio della dialisi il paziente divenne paraplegico, a causa di una mielite trasversa ad eziologia sconosciuta. Il 19/3/1970 venne eseguito trapianto renale e pancreatico-duodenale con ansa ad Y secondo Roux. Funzionalità renale inizialmente scarsa, con necessità di dialisi per alcuni giorni dopo l'intervento chirurgico (fig. 29). Il 20/3/1970 la ferita chirurgica in corrispondenza del fianco sinistro, al di sopra della zona del trapianto pancreatico-duodenale, divenne dolente alla pressione, per cui il paziente venne riesplorato: attorno all'organo

and soon thereafter in the blood. Despite this, renal allograft function began to improve. On 4/8/1970 he pulled his Scribner shunt apart and bled out to shock levels. He was resuscitated from this but then showed increasing systemic signs of sepsis with twitching, lethargy and low platelets. He died suddenly on 4/21/1970. At autopsy there were perinephric, peri-pancreatic and pericardial abscesses. The kidney showed signs of chronic rejection while the pancreas appeared normal. The mucosa of

trapiantato venne riscontrato un ematoma sterile, ma il pancreas ed il duodeno apparivano normali. Poco tempo dopo si rilevò la presenza di enterococchi nelle urine e, successivamente, anche nel sangue. Nonostante questo fatto, l'allotrapianto renale cominciò a funzionare. L'8/4/1970 il paziente rimosse il suo shunt di Scribner ed ebbe perdita emorragica a livelli di shock. Venne rianimato, ma presentò segni ingravescenti di sepsi generalizzata con contrazioni, letargia e bassi valori piastrinici. Il paziente morì improvvisamente il 21/4/1970. All'autopsia furono riscontrati ascessi perirenali, peripancreatici e pericardici. Il rene mostrava segni di rigetto cronico, mentre il pancreas appariva normale. La mucosa

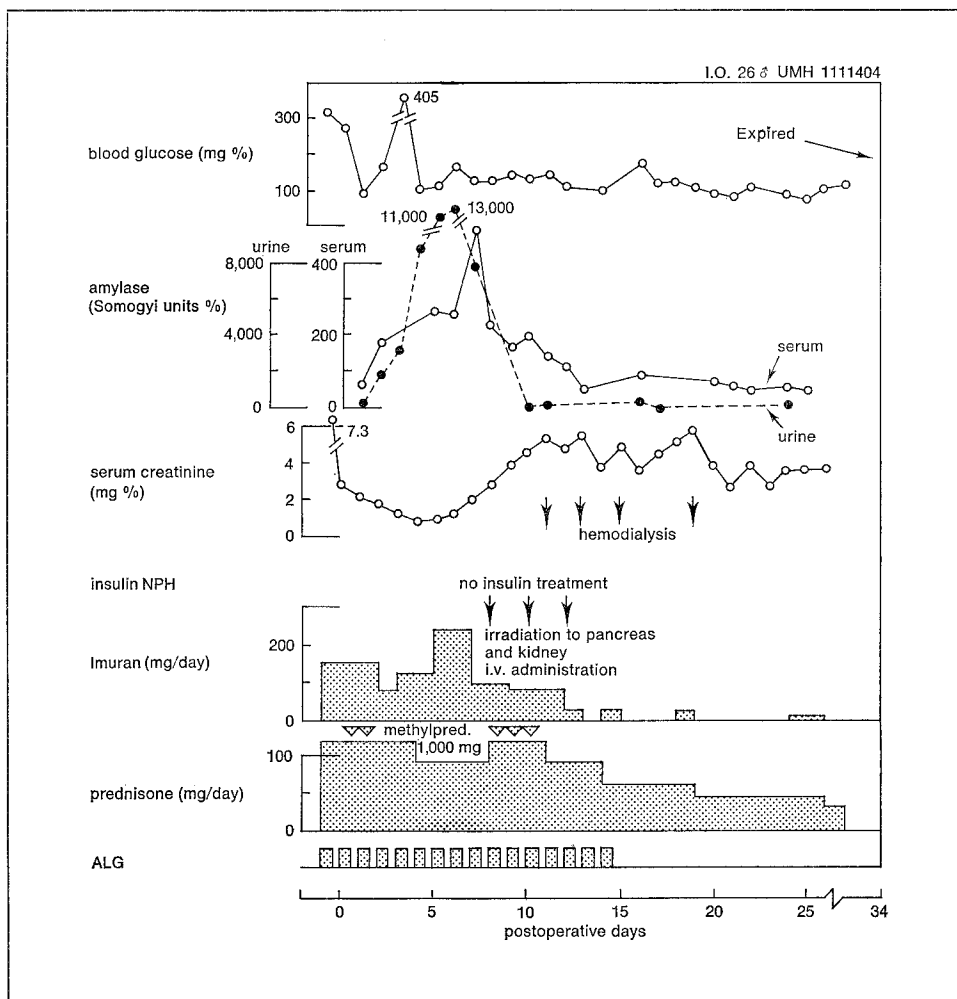


Fig. 29 - Postoperative course of patient I. O.
Decorso post-operatorio nel paziente I. O.

the graft duodenum was hemorrhagic but the duodenal wall was viable.

In this patient death appeared related to a genitourinary tract infection which then led to metastatic abscesses in the pericardial sac and the graft renal and pancreatico-duodenal areas.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

At first glance these results may create pessimism over the use of pancreatic grafts for treating diabetes mellitus. No patient has so far survived beyond 11 months and only two are currently alive; one of these without his renal allograft. Yet, a closer look will instill some optimism. Almost without exception, the pancreas has functioned normally in all patients and insulin has not been required in the postoperative period. The principle problems have been associated with the cadaver kidney. An examination of the critical points in the course of each patient will reinforce this optimism.

Patient R. R. had repeated problems with renal rejection and eventually died of septicemia secondary to a pneumonia associated with the high dosages of steroids and azathioprine used in an attempt to control renal rejection. The patient's grafted pancreas and duodenum were normal at autopsy while the renal graft showed chronic rejection.

Patient J. R. had his pancreatico-duodenal and renal allograft taken from a cadaver which had been on cardiopulmonary bypass for over 8 hours before the organs were finally removed. Neither grafted pancreas nor kidney functioned immediately and they probably suffered lethal ischemic damage in the cadaver before removal.

Patient A. Z. received only a pancreatico-duodenal allograft and was maintained on chronic dialysis but died as a result of septicemia contracted on the dialysis. Blood cultures from the dialysate showed the same organism as

del duodeno trapiantato aveva aspetto emorragico, ma la parete dell'organo era vitale.

In questo paziente la morte appariva in rapporto con un'infezione delle vie genito-urinarie, che aveva provocato accessi metastatici nel pericardio e nelle aree del trapianto renale e pancreatico-duodenale.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

A prima vista, questi risultati possono suscitare pessimismo in merito all'impiego dei trapianti di pancreas per il trattamento del diabete mellito. Nessun paziente è sopravvissuto finora per più di 11 mesi e soltanto due sono attualmente in vita (uno di questi senza contemporaneo trapianto renale). Tuttavia, una più attenta considerazione dei fatti consente in proposito un certo ottimismo. Quasi senza eccezione, il pancreas ha normalmente funzionato in tutti i pazienti e nel periodo post-operatorio non si è reso necessario il ricorso all'insulina. I principali problemi erano legati al rene da cadavere. Un esame dei punti critici del decorso di ciascun paziente accrescerà questo ottimismo.

Il paziente R. R. ebbe ripetute crisi di rigetto renale e alla fine morì per setticemia secondaria ad una polmonite in rapporto con le elevate dosi di steroidi e di azatioprina impiegate nel tentativo di controllare il rigetto renale. All'autopsia, il pancreas ed il duodeno trapiantati apparivano normali, mentre il rene trapiantato presentava i segni di un rigetto cronico.

Il paziente J. R. ricevette il trapianto pancreatico-duodenale e renale da un cadavere che era stato in *bypass* cardiopolmonare per più di 8 ore prima che gli organi venissero alla fine rimossi. Né il pancreas né il rene trapiantati funzionarono immediatamente, probabilmente perchè avevano subito nel cadavere, prima della asportazione, un danno ischemico letale.

Il paziente A. Z. ricevette solo un allotrapianto pancreatico-duodenale e venne tenuto in dialisi cronica, ma morì in conseguenza di una setticemia contratta durante la dialisi. Le emocolture del dialisato rivelavano gli stessi microorgani-

found in the blood of the patient. Her grafted pancreas and duodenum were normal at autopsy.

D. O.'s postoperative course was complicated by repeated bouts of chronic renal rejection. Her death was due to an acute hyperkalemia associated with an acute rejection. At autopsy gross and microscopic examination of the pancreas and duodenum showed no signs of rejection with mucosal thinning of the duodenum being only change noted. The kidney showed chronic rejection.

Patient G. M. is still alive at 11 months. His early problems with his kidney were due to a stenosis of the renal-iliac artery anastomosis and, upon correction, he got along without problems until he suffered acute renal rejection and/or thrombosis of the renal artery with loss of his kidney at 11 months. He is now being carried on dialysis. Throughout his course pancreatic function has been normal. In his present anephric state, with a functioning pancreatico-duodenal allograft, he presents a serendipitous opportunity to make observations on the present need for immunosuppression compared with the past.

C. B. had the smoothest course of all and was out of the hospital in 3 weeks. He suffered several minor bouts of renal rejection which were easily controlled. His death at 7 months was due to sepsis secondary to perforation of the graft duodenum, the only death in the series directly attributable to the pancreatico-duodenal allograft.

N. T. had a previous kidney transplant from her husband which she rejected. She then received combined cadaver renal and pancreatico-duodenal allotransplantation. The kidney never functioned while the pancreas functioned normally even though portal venous drainage was partially obstructed by

smi riscontrati nel sangue del paziente. All'autopsia, il pancreas ed il duodeno trapiantati risultarono normali.

Il decorso post-operatorio di D. O. venne complicato da ripetute crisi di rigetto renale cronico. Il decesso fu provocato da un'iperkaliemia acuta in rapporto con un rigetto acuto. L'esame macro- e microscopico del pancreas e del duodeno, eseguito in sede di autopsia, non mise in evidenza segni di rigetto, l'unica modificazione osservata essendo costituita dall'assottigliamento della mucosa duodenale. Il rene mostrava invece segni di rigetto cronico.

Il paziente G. M. è tuttora in vita dopo 11 mesi. Le prime complicazioni renali furono dovute ad una stenosi dell'anastomosi tra arteria renale ed arteria iliaca; dopo correzione, il decorso fu regolare fino a quando non si manifestarono un rigetto renale acuto e/o la trombosi dell'arteria renale, con perdita del rene dopo 11 mesi. Egli è attualmente in trattamento dialitico. La funzionalità pancreatico-duodenale, invece, è stata sempre normale. Nella sua attuale condizione anefrica, con un allotrapianto pancreatico-duodenale funzionante, egli fornisce la eccezionale opportunità di effettuare osservazioni circa l'attuale necessità di farmaci immunosoppressivi rispetto al passato.

Tra tutti i pazienti, C. B. è quello che ha avuto il decorso più regolare, tanto da poter essere dimesso dall'ospedale dopo 3 settimane. Egli subì parecchie crisi di rigetto renale, peraltro di scarsa entità e facilmente superate. La morte, intervenuta dopo 7 mesi, fu causata da una setticemia secondaria a perforazione del duodeno trapiantato; si tratta dell'unica morte, in questo gruppo, direttamente attribuibile al trapianto pancreatico-duodenale.

N. T. era stata sottoposta in precedenza al trapianto di un rene offerto dal marito, trapianto che venne rigettato. Successivamente, ricevette un allotrapianto contemporaneo renale e pancreatico-duodenale da cadavere. Mentre il rene non funzionò mai, il pancreas funzionò normalmente, sebbene il drenaggio venoso

clot. Autopsy findings were puzzling since the kidney, pancreas and duodenum showed only interstitial edema. The cause of her death seemed to result from a cerebrovascular accident.

M. P. was doing well in her early postoperative period until she received a dose of contaminated anti-lymphocyte globulin. Immediately following this she suffered acute renal shutdown and gradually developed an acute abdomen. Re-exploration showed the grafted kidney and duodenum to be necrotic, which necessitated their removal. The pancreas, while swollen, had continued to function until removed. A type of «Shwartzman-like» reaction, probably related to the pyrogens or endotoxin contaminating the anti-lymphocyte globulin appears to have been at fault here.

R. K. is living, although he had continuing problems with his transplanted kidney, primarily due to the two additional procedures required for leak of the ureteral-neocystostomy. He is now recovering and pancreatic function has been excellent throughout his stormy course.

Finally, patient I. O. also suffered renal shutdown either due to an enterobacter infection in the urinary tract and/or acute rejection. The sepsis lead ultimately to his death. At autopsy the kidney showed gross and microscopic signs of rejection while the pancreas appeared normal.

The paradox of renal rejection in almost all of these patients without evidence of pancreatic rejection is most provocative, especially if we keep in mind that both organs come from the same cadaver. It is clear from this experience that rejection is not an all or none affair and various organs apparently have varying abilities to stimulate rejection in the host. At the risk of offending many im-

portale fosse parzialmente ostacolato dalla presenza di un trombo. I reperti autoptici lasciarono perplessi, in quanto il rene, il pancreas ed il duodeno presentavano soltanto un edema interstiziale. Il decesso della paziente sembrava attribuibile ad un accidente cerebrovascolare.

M. P. stette bene nel primo periodo post-operatorio, fino a quando ricevette una dose di globulina anti-linfocitaria contaminata. Immediatamente dopo questo episodio, nella paziente si ebbe un blocco renale acuto e in essa andò gradualmente sviluppandosi un addome acuto. La riesplorazione dimostrò che il rene ed il duodeno trapiantati erano necrotici, il che rese necessaria la loro rimozione. Il pancreas, sebbene rigonfio, aveva continuato a funzionare fino al momento dell'asportazione. In questo caso sembra essersi verificata una reazione « tipo Shwartzman », probabilmente in rapporto con i pirogeni o con l'endotossina che contaminavano la globulina anti-linfocitaria.

R. K. è vivente, anche se il rene trapiantato gli ha procurato continui problemi, dovuti principalmente ai due interventi supplementari resisi necessari per trattare la deiscenza della neocistostomia ureterale. Egli è attualmente in via di guarigione e la funzione pancreatica si è mantenuta eccellente durante tutto il suo turbolento decorso.

Infine, anche nel paziente I. O. si manifestò un blocco renale, dovuto ad infezione urinaria da enterobatteri e/o a rigetto acuto. La setticemia condusse infine a morte il paziente. All'autopsia, il rene presentava segni macro- e microscopici di rigetto, mentre il pancreas appariva normale.

Il paradosso costituito dal verificarsi, in quasi tutti questi pazienti, di rigetto renale in assenza di segni di rigetto pancreatico è molto interessante, soprattutto se si tiene conto del fatto che entrambi gli organi provenivano dallo stesso cadavere. È evidente, sulla base di queste esperienze, che il rigetto non è un fenomeno del tipo « tutto o nulla » e che i vari organi sembrano possedere in dif-

munologists a «hierarchy» of rejection can be proposed in which the pancreas is probably the least antigenic organ so far transplanted in man (fig. 30). At the same time the pancreatic allograft occupies this «privileged» position in the hierarchy does it somehow call down on the renal allograft a more severe rejection? It seems that the renal rejection seen in these patients has been more frequent and severe than when cadaver allografts alone are done.

Probably the duodenum of the pancreatico-duodenal allograft is more sensitive than the pancreas itself and this has stimulated us to search for new ways to transplant the entire pancreas with elimination of the duodenum. This is a difficult technical problem because of the tendency of the pancreas to leak from any cut surface, no matter how the surface is closed or in what manner it is attached to the small intestine. These problems are magnified by the use of immunosuppressive drugs. Nonetheless, we are searching for new techniques to make such transplants of the whole pancreas in the experimental animal with elimination of the duodenum.

ferente grado la capacità di stimolare il rigetto nell'ospite. A rischio di offendere molti immunologi, si può proporre una « gerarchia » di rigetti, nella quale il pancreas è probabilmente l'organo dotato di minore antigenicità tra quelli finora trapiantati nell'uomo (fig. 30). Al tempo stesso, potrebbe l'allottrapianto di pancreas, pur occupando la posizione « privilegiata » in questa gerarchia, rendere più grave il rigetto del trapianto renale? Il rigetto renale sembra essersi manifestato in questi pazienti con maggior frequenza e in maniera più grave di quanto non si verifici allorché vengono eseguiti allottrapianti isolati da cadavere.

È probabile che, nell'allottrapianto pancreatico-duodenale, il duodeno sia più sensibile dello stesso pancreas; questo fatto ci ha stimolati a ricercare nuovi metodi di trapianto dell'intero pancreas, eliminando il duodeno. Si tratta di un difficile problema tecnico, dato che, qualunque sia il tipo di sutura della superficie di taglio e di abboccamento all'intestino tenue, il pancreas tende alla deiscenza. Questi problemi sono resi ancora più difficili dall'impiego dei farmaci immunosoppressivi. Nonostante, stiamo cercando nuove tecniche per effettuare questi trapianti dell'intero pancreas nell'animale da esperimento, con eliminazione del duodeno.

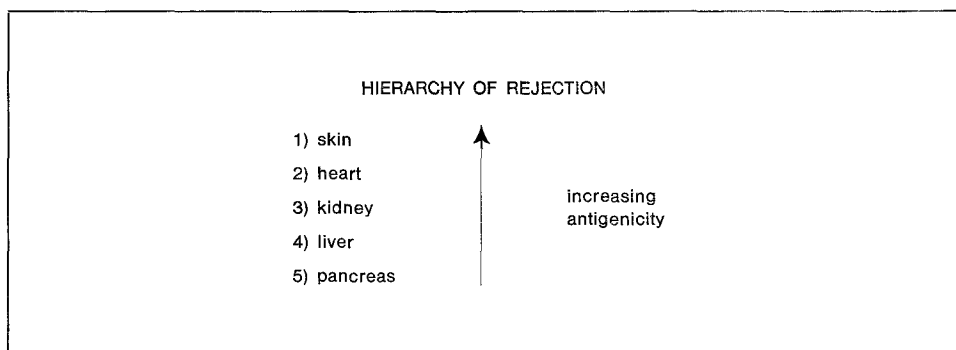


Fig. 30 - *It would appear from our experience with pancreatico-duodenal and renal allografts that the pancreas is less antigenic than the kidney.*

Dalle nostre esperienze con allottrapianti pancreatico-duodenali e renali, il pancreas sembrerebbe dotato di minore antigenicità rispetto al rene.

Perhaps the emphasis on transferring the whole pancreas by one means or another is misplaced. Yet, our own studies in the laboratory show that atrophy and fibrosis of the acinar tissue of the pancreas does lead to functional disability of the islets in contrast to those of others. Moreover, the «experiment of nature» chronic pancreatitis in man seems to confirm this emphasis. Perhaps a third or more patients with chronic pancreatitis develop diabetes mellitus.

There are theoretical reasons also for transplanting the entire pancreas. While islet and acinar function is indeed separate, there are many intimate relations between these two functions, and as we learn more about diabetes mellitus we appreciate that insulin is not the only factor in its genesis. The rate of absorption of glucose, fats and proteins also plays a role in the disease.

With this experience, what of the future? With the cooperation of our medical, pediatric and biostatistical colleagues, we are planning the following program: we will continue to treat selected patients with juvenile onset diabetes mellitus and renal failure with renal and pancreatiko-duodenal allografts but we will expand the study. Still others of these patients will receive a renal allograft only from a blood related donor, if available or from a cadaver. All patients will be followed with retinal photography, needle or open biopsies of the renal allograft and muscle biopsies in an attempt to follow the course of their vascular disease and see if it afflicts the new kidney or where applicable is influenced in any way by the new pancreas.

We will do pancreatiko-duodenal allotransplantation alone in still another group of juvenile onset diabetics who have significant but not terminal nephropathy and/or severe retinopathy. Since

Forse è errato porre l'accento sul fatto di trasferire il pancreas con un mezzo o con l'altro. Tuttavia, le nostre ricerche sperimentali dimostrano che l'atrofia e la fibrosi del tessuto acinoso del pancreas conducono all'impotenza funzionale delle isole, contrariamente a quanto riscontrato da altri AA. Inoltre, l'«esperimento della natura», vale a dire la pancreatite cronica nell'uomo, sembra giustificare il rilievo da noi dato a questo problema. Forse un terzo o più dei pazienti con pancreatite cronica sviluppano un diabete mellito.

Vi sono anche ragioni teoriche per il trapianto dell'intero pancreas. Anche se la funzione insulare e acinosa sono in effetti separate, esistono tra di esse numerosi ed intimi rapporti e, a mano a mano che le nostre conoscenze sul diabete mellito si ampliano, ci rendiamo conto che l'insulina non è l'unico fattore implicato nella sua genesi. Anche l'entità dell'assorbimento del glucosio, dei grassi e delle proteine svolge un ruolo in questa malattia.

Alla luce di queste esperienze, che cosa ci si può attendere dal futuro? Con la cooperazione dei nostri colleghi medici, pediatri e biostatistici, stiamo elaborando il seguente programma: continueremo a eseguire in pazienti selezionati, affetti da diabete giovanile e con insufficienza renale, allotrapianti renali e pancreatiko-duodenali, ma amplieremo la ricerca. Altri ancora di questi pazienti riceveranno solamente un allotrapianto renale da un donatore omogruppo, se disponibile, o da un cadavere. Tutti i pazienti saranno controllati per mezzo della retinografia, di biopsie per aspirazione od aperte del rene trapiantato e di biopsie muscolari, nel tentativo di seguire il decorso della loro vasculopatia e di vedere se questa colpisce il nuovo rene oppure, laddove ciò è possibile, se viene in qualche modo influenzata dal nuovo pancreas.

In un altro gruppo di diabetici giovanili con nefropatia grave ma non in fase terminale e/o con retinopatia di notevole grado, effettueremo allotrapianti pancreatiko-duodenali isolati. Poi-

most of the problems with pancreaticoduodenal and renal allotransplantation are associated with the kidney, pancreaticoduodenal allografts alone should greatly reduce the morbidity and mortality of the procedure. For comparison, another group of patients with juvenile onset diabetes mellitus and severe retinopathy and nephropathy, will be treated in a conventional manner and followed. Again, renal biopsies, muscle biopsies, and retinal photography will be used for comparison of these patients with those receiving renal and/or pancreaticoduodenal allografts.

These studies are designed to answer the question: will a normally functioning pancreas influence the course of the characteristic vascular lesions of diabetes mellitus? Even if the answer to this question is no, we will have nonetheless contributed much knowledge to understanding the nature of diabetes mellitus and open new areas of research into the disease.

If the answer is yes, then pancreatic allografting could become the most frequent organ transplant procedure in man and we will have offered the diabetic the most important contribution to his survival since the introduction of insulin.

ché la maggior parte delle complicazioni dell'allotraspianto pancreatico-duodenale e renale riguardano il rene, i soli allotraspianti pancreatico-duodenali dovrebbero ridurre considerevolmente la morbilità e la mortalità dell'intervento. A titolo comparativo, un altro gruppo di pazienti con diabete giovanile e retinopatia e nefropatia gravi verrà trattato nella maniera convenzionale e controllato. Anche in questo caso le biopsie renali e muscolari e la retinografia verranno impiegate per stabilire un confronto tra questi pazienti e quelli che ricevono allotraspianti renali e/o pancreatico-duodenali.

Questo piano di ricerca è stato impostato per rispondere alla domanda: un pancreas normalmente funzionante influenzerà il decorso delle lesioni vascolari caratteristiche del diabete mellito? Anche se la risposta sarà negativa, avremo nondimeno contribuito ad una maggiore conoscenza e comprensione della natura del diabete mellito e ad aprire nuovi orizzonti di ricerca in questo campo.

In caso di risposta positiva, l'allotraspianto di pancreas potrebbe allora divenire il più comune procedimento di trapianto d'organo nell'uomo e noi avremo offerto al diabetico il contributo più importante per la sua sopravvivenza, dopo l'introduzione dell'insulina.

RIASSUNTO

È stato messo a punto in laboratorio un procedimento per l'allotraspianto pancreatico-duodenale nel cane pancreatectomizzato. I cani nei quali sono stati praticati questi trapianti sono sopravvissuti per molti mesi, se trattati con azatioprina e prednisone per prevenire il rigetto. Contrariamente a quanto abitualmente si ritiene, il pancreas non è particolarmente sensibile all'ischemia totale, dato che è stato possibile conservare *in vitro* fino a 24 ore un allotraspianto pancreatico-duodenale impiegando solamente l'ipotermia e l'iperbaria. Questi blocchi pancreatico-duodenali conservati sono stati poi allotraspiantati in cani pancreatectomizzati, ottenendo la sopravvivenza degli animali per lunghi periodi di tempo. Finora abbiamo effettuato allotraspianti pancreatico-duodenali in dieci pazienti con diabete giovanile ed insufficienza renale. Nove di questi pazienti hanno ricevuto contemporaneamente un allotraspianto renale prelevato dal medesimo cadavere. In tutti questi pazienti, tranne in uno, il pancreas ha funzionato immediatamente. Questa eccezione è rappresentata da un paziente che ricevette un allotraspianto pancreatico-duodenale da cadavere dopo aver subito una ischemia irreversibile. Sebbene soltanto due pazienti siano attualmente in vita — uno da undici mesi —, in nessun caso abbiamo riscontrato segni di rigetto del pancreas. In sette casi su otto la morte era dovuta a complicazioni legate all'allotraspianto renale di cadavere, mentre in un paziente soltanto l'allotraspianto pancreatico-duodenale era la causa del decesso. Questo paziente morì, sette mesi dopo l'allotraspianto pancreatico-duodenale, per perforazione acuta del duodeno tra-

piantato. Risulta evidente da queste ricerche che l'antigenicità del pancreas è di gran lunga minore di quella del rene e, probabilmente, anche di altri organi. Il solo allotraspianto pancreatico-duodenale viene ora progettato per pazienti con diabete giovanile e nefropatia grave non in stadio terminale. Se la caratteristica vasculopatia del diabete mellito risulterà modificata per effetto dell'allotraspianto pancreatico, questo diverrà allora uno dei procedimenti di trapianto di più comune esecuzione.

RÉSUMÉ

Il a été mis au point une méthode de laboratoire pour l'allogreffe pancréatico-duodénale chez le chien pancréatectomisé. Les animaux chez lesquels de telles greffes ont été pratiquées ont survécu plusieurs mois, si on les a traités avec azathioprine et prednisone afin de prévenir le rejet. Contrairement à ce que l'on pense généralement, le pancréas n'est pas particulièrement sensible à l'ischémie totale, étant donné qu'il y a été possible de conserver *in vitro* jusqu'à 24 heures d'allogreffes pancréatico-duodénales, en employant uniquement l'hypothermie et l'hyperbarie. Ces blocs pancréatico-duodénaux conservés ont été en suite allogreffés chez des chiens pancréatectomisés, en obtenant la survie des animaux durant de longues périodes. Nous venons de pratiquer une allogreffe pancréatico-duodénale chez des malades avec diabète juvénile et insuffisance rénale. Parmi ces sujets, 9 ont reçu en même temps une allogreffe rénale prélevée du cadavre. Chez tous ces patients, sauf un, le pancréas a fonctionné immédiatement. Cette exception est représentée par un sujet qui a reçu une allogreffe pancréatico-duodénale prélevée du cadavre après avoir subi une ischémie irréversible. Bien que deux patients seulement soient actuellement en vie (maximum depuis onze mois), nous n'avons jamais observé de signes de rejet du pancréas. Dans 7 cas sur 8 la mort était due à complications en rapport avec l'allogreffe rénale de cadavre, tandis que chez un patient seulement l'allogreffe pancréatico-duodénale était la cause du décès. Ce malade est mort sept mois après l'intervention à cause d'une perforation aiguë du duodénum greffé. De ces recherches il résulte évident que l'antigénicité du pancréas est très inférieure à celle du rein et probablement à celle de bien d'autres organes. L'allogreffe pancréatico-duodénale isolée est actuellement projetée pour les diabétiques juvéniles avec néphropathie grave mais non terminale. Si la vasculopathie caractéristique du diabète sera modifiée par une allogreffe de pancréas, cela deviendra alors une procédure de transplantation d'exécution courante.

RESUMEN

Se ha preparado en el ámbito experimental de laboratorio un procedimiento de alotrasplante pancreatico-duodenal en perros operados de pancreatomiá. Los perros sometidos a trasplante, y tratados después con azatioprina y prednisón para prevenir el rechazo, sobrevivieron durante muchos meses. Al revés de lo que habitualmente se opina, el pancreas no es particularmente sensible a la isquemia total, puesto que ha sido posible conservar *in vitro* hasta 24 horas un alotrasplante pancreatico-duodenal empleando solamente la hipotermia y hiperbaria. Esos bloques pancreatico-duodenales conservados, han sido después alotrasplantados en perros operados de pancreatomiá consiguiendo la supervivencia de los perros durante largos periodos de tiempo. Hemos efectuado también un alotrasplante pancreatico-duodenal en diez pacientes con diabetes juvenil e insuficiencia renal. Nueve de esos pacientes recibieron simultaneamente un alotrasplante renal extraído del mismo cadáver. En todos estos pacientes, menos en uno, el pancreas ha funcionado inmediatamente. La mencionada excepción la constituye un paciente que recibió un alotrasplante pancreatico-duodenal procedente de un cadáver, después de haber sufrido una isquemia irreversible. Aunque solamente dos de los mencionados pacientes sigan con vida, todo lo más a los once meses, en ningún caso hemos advertido indicios de rechazo del pancreas. En siete casos de cada ocho la muerte se debió a complicaciones relacionadas con el alotrasplante renal de cadáver y sólo en uno la causa de la muerte se debió al alotrasplante pancreatico-duodenal por una perforación aguda del duodeno trasplantado. De estas investigaciones se deduce con evidencia que la antigenicidad del páncreas es mucho menor que la del riñón y probablemente menor también que la de otros órganos. En la actualidad se proyecta el solo alotrasplante pancreatico-duodenal para diabéticos juveniles, con nefropatía grave pero no terminal. Si la vasculopatía característica de la diabetes mellitus será modificada por el alotrasplante pancreatico, este último se convertirá en uno de los procedimientos de trasplante de ejecución más común.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde ein Verfahren ausgearbeitet zur Verwirklichung der Allotransplantation von Pankreas-Duodenum in pankreatektomierten Hunden. Die Empfängertiere überlebten viele Monate wenn die Abstossungsreaktion durch Azathioprin und Prednison verhütet wurde. Im Gegensatz zu der üblichen Ansicht ist die Bauchspeicheldrüse nicht sehr empfindlich gegen totalen Blutmangel,

was daraus hervorgeht, dass es möglich war, ein Pankreas-Duodenum-Allotransplantat bis zu 24 Stunden *in vitro* aufzubewahren, wobei nur Hypothermie und Überdruck verwendet wurden. Die so aufbewahrten Pankreas-Zwölffingerdam-Präparate wurden dann in pankreatektomierte Hunde überpflanzt, welche lange Überlebenszeiten aufwiesen. Wir haben jetzt eine solche Transplantation bei zehn jugendlichen Diabetikern ausgeführt, die auch an Niereninsuffizienz litten. In neun von diesen Patienten wurde gleichzeitig eine Niere vom gleichen Leichnam überpflanzt. Mit einer Ausnahme funktionierte die transplantierte Bauchspeicheldrüse sofort. Die Ausnahme betrifft ein Pankreas-Duodenum-Transplantat welches von einem Patienten entnommen wurde, der eine irreversible Ischämie erlitten hatte. Obwohl zur Zeit nur zwei Patienten am Leben sind, maximal elf Monate nach der Operation, haben wir niemals eine Abstossungsreaktion des Pankreas beobachtet. In sieben von acht Fällen war der Tod durch Komplikationen verursacht, die mit der Transplantation der Leichenniere zusammenhängen, während das Pankreas-Duodenum-Transplantat nur in einem Falle die Todesursache war. Dieser Patient verstarb sieben Monate nach der Operation an einer akuten Perforation des überpflanzten Zwölffingerdarms. Aus diesen Untersuchungen geht hervor, dass die Antigenwirkung des Pankreas wesentlich geringer ist als die der Niere und wahrscheinlich auch anderer Organe. Es ist geplant, nur die Allotransplantation von Pankreas und Duodenum vorzunehmen bei jugendlichen Diabetikern, welche ein schweres, aber nicht terminales Nierenleiden aufweisen. Falls die typische Gefässerkrankung des Diabetes mellitus durch Pankreastransplantation beeinflusst werden sollte, so wird dieses Verfahren eine der am häufigsten ausgeführten Transplantationsoperationen werden.

SUMMARY

A procedure has been developed in the laboratory for pancreatico-duodenal allotransplantation in the pancreatectomized dog. Dogs with such grafts have survived for many months when treated with azathioprine and prednisone to prevent rejection. Contrary to usual beliefs, the pancreas is not particularly sensitive to total ischemia since it has been possible to preserve a pancreatico-duodenal allograft *in vitro* with only hypothermia and hyperbaria up to 24 hours. Such preserved pancreatico-duodenal grafts have then been allotransplanted into pancreatectomized dogs with survival of the dogs for long periods. We have now done pancreatico-duodenal allotransplantation in ten patients with juvenile onset diabetes mellitus and renal failure. Nine of these patients have received a renal allograft taken from the same cadaver simultaneously. In all but one of these patients the pancreas has functioned immediately. This exception was in a patient who received a pancreatico-duodenal allograft taken from a cadaver which had suffered irreversible ischemia. While only two patients are currently living, the longest eleven months, in no case we have seen evidence of pancreatic rejection. In seven of the eight deaths problems concerned with the cadaver renal allograft were at fault and in only one patient was the pancreatico-duodenal allograft the cause of death. This patient died seven months after pancreatico-duodenal allografting from an acute perforation of the duodenal graft. It is clear from these studies that the pancreas is far less antigenic than the kidney and possibly of other organs as well. Pancreatico-duodenal allotransplantation alone is now planned for juvenile onset diabetics who have significant but not terminal renal nephropathy. If the characteristic vascular disease of diabetes mellitus can be altered by a pancreatic allograft, then this will become one of the most commonly performed transplant procedures.

BIBLIOGRAFIA

- 1) ANDERSON M. C.: Venous Stasis in the Transition of Edematous Pancreatitis to Necrosis - J. Amer. med. Ass. 183, 534, 1963.
- 2) ANDERSON M. C., BERGAN J. J.: Effect of Proteolytic Enzymes on Pancreatic Blood Vessels - Surg. Forum 12, 304, 1962.
- 3) BANTING F. G., BEST C. H., COLLIP J. B., CAMPBELL W. R., FLETCHER A. A.: Pancreatic Extracts in the Treatment of Diabetes Mellitus - Canad. med. Ass. J. 12, 141, 1922.
- 4) BERGAN J. J., HOEHN J. G., PORTER N., DRY L.: Total Pancreatic Allografts in Pancreatectomized Dogs - Arch. Surg. 90, 521, 1965.
- 5) BERGAN J. J., TEIXEIRA E. D., CONN J. jr., HAID S.: Ex-Vivo Pancreas Perfusion in Organ Perfusion and Preservation - Appleton Century-Crafts, New York, 1968; p. 385.
- 6) BOTTIN J.: Transplantation du Pancréas sur la circulation carotido-jugulaire chez le chien. Survie de l'animal. Causes de la morte - C. R. Soc. Biol. (Paris) 121, 872, 1936.
- 7) BRETTSCHNEIDER L., DALOZE P. M., HUGET C., PORTER K. A., GROTH C. G., KASHIWAGI N., HUTCHISON D. E., STARZLE T. E.: The Use of Combined Preservation Techniques for Extended Storage of Orthotopic Liver Homografts - Surg. Gynec. Obstet. 126, 263, 1968.
- 8) BROOKS J. R., GIFFORD G. H.: Pancreatic Homotransplantation - Transplant. Bull. 6, 100, 1959.

- 9) BROWNING H., RESMICK P.: Homologous and Heterologous Transplantation of Pancreatic Tissue in Normal and Diabetic Mice - *Yale J. Biol. Med.* 24, 141, 1951.
- 10) CHAYA A., APPERT H. E., HOWARD J. M.: Canine Allografts of Islet Cell Tissue - *Arch. Surg.* 93, 598, 1966.
- 11) DEJODE L. R., HOWARD J. M.: Studies in Pancreatico-Duodenal Homotransplantation - *Surg. Gynec. Obstet.* 114, 553, 1962.
- 12) DRAGSTEDT L. R.: Some Physiologic Problems in Surgery of the Pancreas - *Ann. Surg.* 118, 576, 1943.
- 13) DREILING D. A., ASHIKARI H.: Physiologic Studies of the Heterotopic and Transplanted Pancreas - *Surg. Forum* 17, 203, 1966.
- 14) DUBOIS A. M., GONET A.: Effets de la greffe de pancréas foetal sur la glycémie et la régénération des îlots de Langerhans de rats alloxanisés ou pancréatectomisés - *Acta. anat. (Basel)* 41, 336, 1960.
- 15) EISEMAN B., HUGHES R., SUMMERS W., TRAYLOR F.: Human Adrenal Cortical Autograft into the Portal Circulation - *Ann. Surg.* 142, 961, 1955.
- 16) ETZWEILER: Personal Communication.
- 17) GAYET R., GUILLAMIE M.: La régulation de la sécrétion interne pancréatique par un processus humoral, démontrée par des transplantations de pancréas. Expériences sur des animaux normaux - *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 97, 1613, 1927.
- 18) HÉDON E.: Greffe sous-cutanée du pancréas: ses résultats au point de vue de la théorie du diabète pancréatique - *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 44, 678, 1892.
- 19) HOUSE E. L., JACOBS M. S., PANSKY B.: Effect of Pancreatic Homografts on the Blood of Normal and Diabetic Hamsters - *Anat. Rec.* 144, 259, 1962.
- 20) HOUSSAY B. A.: Technique de la greffe pancréatico-duodénale au cou - *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 100, 138, 1929.
- 21) HULTQUIST G. T., THORELL J.: Isolation of Pancreatic Islet Tissue by Transplantation - *Nord. Med.* 69, 47, 1963.
- 22) IDEZUKI Y., FEEMSTER J. A., DIETZMAN R. H., LILLEHEI R. C.: Experimental Pancreatico-Duodenal Preservation and Transplantation - *Surg. Gynec. Obstet.* 126, 1002, 1968.
- 23) IDEZUKI Y., LILLEHEI R. C., FEEMSTER J. A., DIETZMAN R. H.: Pancreatico-Duodenal Allo-transplantation in Dogs - *Vascular Diseases* 5, 78, 1968.
- 24) IDEZUKI Y., GOETZ F. C., KAUFMAN S. E., LILLEHEI R. C.: Functional Testing and Allo-transplantation of the Preserved Canine Pancreatic Graft - Read before the «First Organ Perfusion and Preservation Conference, Boston, Mass., May 1-3, 1968.
- 25) IDEZUKI Y., GOETZ F. C., KAUFMAN S. E., LILLEHEI R. C.: In Vitro Insulin Productivity of the Preserved Pancreas: A Simple Test to Assess the Viability of the Pancreatic Graft - *Surgery* 64, 940, 1968.
- 26) IDEZUKI Y., GOETZ F. C., FEEMSTER J. A., LILLEHEI R. C.: In Vitro Assessment of Pancreatic Functional Viability before Allotransplantation - *Trans. Amer. Soc. artif. intern. Org.* 14, 146, 1968.
- 27) IDEZUKI Y., GOETZ F. C., LILLEHEI R. C.: Late Effect of Pancreatic Duct Ligation on Beta-Cell Function - *Amer. J. Surg.* 117, 33, 1969.
- 28) IDEZUKI Y., GOETZ F. C., LILLEHEI R. C.: Experimental Allotransplantation of the Preserved Pancreas and Duodenum - *Surgery* 65, 485, 1969.
- 29) IVY A. C., FARREL J. I.: Contribution to the Physiology of the Pancreas. I. Method for the Subcutaneous Auto-Transplantation of the Tail of the Pancreas - *Amer. J. Physiol.* 77, 474, 1926.
- 30) JOISON J.: Pancreatic Allotransplantation without Cessation of Blood Flow - *Surg. Gynec. Obstet.* 124, 1295, 1967.
- 31) KELLY W. D., LILLEHEI R. C., MERKEL F. K., IDEZUKI Y., GOETZ F. C.: Allotransplantation of the Pancreas and Duodenum along with the Kidney in Diabetic Nephropathy - *Surgery* 61, 827, 1967.
- 32) LARGIADER F., LYONS G. W., HIDALGO F., DIETZMAN R. H., LILLEHEI R. C.: Orthotopic Allotransplantation of the Pancreas - *Amer. J. Surg.* 113, 70, 1967.
- 33) LICHTENSTEIN I. L., BARSCHAK R. M.: Experimental Transplantation of the Pancreas in Dogs - *J. int. Coll. Surg.* 28, 1, 1957.
- 34) LIDDLE E. B., WITTENSTEIN G., SWAN H.: Studies on the Autotransplantation of the Thyroid and Adrenal Glands in Dogs - *Surg. Forum* 4, 701, 1953.
- 35) LILLEHEI R. C., GOOTT B., MILLER F. A.: The Physiologic Response of the Small Bowel of the Dog to Ischemia Including Prolonged In Vitro Preservation of the Bowel with Successful Replacement and Survival - *Ann. Surg.* 150, 543, 1959.
- 36) LILLEHEI R. C., IDEZUKI Y., FEEMSTER J. A., DIETZMAN R. H., KELLY W. D., MERKEL F. K.,

- GOETZ F. C., LYONS G. W., MANAX W. G.: Transplantation of Stomach, Intestines and Pancreas: Experimental and Clinical Observations - *Surgery* 62, 721, 1967.
- 37) LUCAS J. F. jr., ROGERS R. E., REEMTSMA K.: Homologous Pancreatic Transplantation in Dogs: Report of a New Technique and Studies on Endocrine Function - *Surg. Forum* 13, 314, 1962.
 - 38) MANAX W. G., BLOCH J. H., EYAL Z., LYONS G. W., LILLEHEI R. C.: Hypothermia and Hyperbaria: a Simple Method for Whole Organ Preservation - *J. Amer. med. Ass.* 192, 755, 1965.
 - 39) MARKOWITZ J.: *Experimental Surgery* - Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1959, 4th Ed.
 - 40) MERKEL F. K., KELLY W. D., GOETZ F. C., MANEY J. W.: Heterotopic Dog Pancreatic Allografts - *Surg. Forum* 18, 381, 1967.
 - 41) MERKEL F. K., KELLY W. D., GOETZ F. C., MANEY J. W.: Irradiated Heterotopic Segmental Canine Pancreatic Allografts - *Surgery* 63, 291, 1968.
 - 42) MITCHELL R. I., DAVIDSON J. K.: Heterotopic Autotransplantation of the Canine Pancreas - *Surgery* 62, 455, 1967.
 - 43) OTA K., MORI S., NOBORI M., INOU T.: Allotransplantation of the Pancreas in Dogs - *J. surg. Res.* 7, 207, 1967.
 - 44) PARA H., LEVY J., BROOKS J. R.: Pancreatic Tissue Homotransplantation in the Dog - *Surg. Forum* 18, 383, 1967.
 - 45) RAPPAPORT A. M., VRANIC M., WRENSHALL G. A.: A Pedunculated Subcutaneous Auto-transplant of an Isolated Pancreas Remnant for the Temporary Deprivation of Internal Pancreatic Secretion in the Dog - *Surgery* 59, 792, 1966.
 - 46) REEMTSMA K., LUCAS J. F. jr., ROGERS R. E., SCHMIDT F. E., DAVIS F. H. jr.: Islet Cell Function of the Transplanted Canine Pancreas - *Ann. Surg.* 158, 645, 1963.
 - 47) REEMTSMA K., HEWITT R. L., SMITH P. E., WEICHART R. F.: Studies on Endocrine Function Following Transplantation of the Canine Pancreas - *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 120, 656, 1964.
 - 48) RUNDLES W. R., SWAN H.: Islet Cell Transplantation - *Surg. Forum* 7, 502, 1957.
 - 49) SEDDON J. A., HOWARD J. M.: The Exocrine Behavior of the Homotransplanted Pancreas - *Surgery* 59, 226, 1966.
 - 50) SEDDON J. A., HOWARD J. M.: The Exocrine Function of the Homotransplanted Pancreas - *Surgery* 59, 235, 1966.
 - 51) SELLE W. A.: Studies on Pancreatic Grafts Made with a New Technique - *Amer. J. Physiol.* 113, 118, 1935.
 - 52) SSOBOLEW L. W.: Zur normalen und pathologischen Morphologie der inneren Sekretion der Bauchspeicheldrüse - *Virchows Arch. path. Anat.* 168, 91, 1902.
 - 53) SWAN H., RUNDLES W. R.: Islet Cell Transplantation in Dogs - *Transplant. Bull.* 4, 53, 1957.
 - 54) TEIXEIRA E. D., BERGAN J. J.: Auxiliary Pancreas Allografting - *Arch. Surg.* 95, 65, 1967.
 - 55) TEIXEIRA E. D., SCHARKEY E., COLWELL J., BERGAN J. J.: Insulin and Glucose Levels Following Pancreas Allografts - *Surg. Forum* 17, 205, 1966.

Request for reprints should be addressed to:

RICHARD C. LILLEHEI
 Professor of Surgery, Dept. of Surgery,
 University of Minnesota Hospitals,
 412, Union St. SE, Health Science Centre,
 Mayo Box 490, Minneapolis,
 Minnesota 55455 - U.S.A.

Traduzione a cura di G. U.