

# HaMiPla

## Handchirurgie · Mikrochirurgie · Plastische Chirurgie

### Herausgeber

U. Lanz  
Schriftleiter  
Salzburger Leite 1  
97616 Bad Neustadt/Saale

W. Schneider  
Schriftleiter  
Leipziger Straße 44  
39120 Magdeburg

R. G. H. Baumeister, München  
P. Brüser, Bonn  
P. Haußmann, Baden-Baden  
B.-D. Partecke, Hamburg

### Wissenschaftlicher Beirat

H. Assmus, Dossenheim  
N. Benatar, Braunschweig  
M. Frey, Wien  
G. Germann, Ludwigshafen  
R. Giunta, München  
P. Graf, München  
H. Haferkamp, Kassel  
P. Hahn, Bad Neustadt/Saale  
T. Kojima, Tokio  
H. Krimmer, Bad Neustadt/Saale  
B. Landsleitner, Bad Neustadt/Saale  
P. Mailänder, Lübeck  
V. Meyer, Zürich  
G. Noever, Zürich  
T. Ogino, Yamagata  
H. Piza-Katzer, Innsbruck  
E. Scharizer, Heidelberg  
H.-M. Schmidt, Bonn  
R. Schmitt, Bad Neustadt/Saale  
M. Steen, Halle/Saale  
H. Troeger, Basel  
M. Wannske, Lemgo  
K. Wintsch, Aarau

Organ der Deutschsprachigen  
Arbeitsgemeinschaft für  
Handchirurgie, der Deutschen  
Gesellschaft für Handchirurgie  
und der Österreichischen  
Gesellschaft für Handchirurgie

Organ der Deutschsprachigen  
Arbeitsgemeinschaft für  
Mikrochirurgie der peripheren  
Nerven und Gefäße

Organ der Vereinigung der  
Deutschen Plastischen Chirurgen

34. Jahrgang 2002

### Sonderdruck

© Georg Thieme Verlag  
Stuttgart · New York

Nachdruck nur mit  
Genehmigung des Verlages

### Georg Thieme Verlag

Rüdigerstraße 14  
70469 Stuttgart  
[www.thieme.de/hamipla](http://www.thieme.de/hamipla)  
[www.thieme-connect.de](http://www.thieme-connect.de)



H. Piza-Katzer<sup>1,3</sup>  
H. Hussl<sup>1</sup>  
M. Ninković<sup>1</sup>  
S. Pechlaner<sup>2</sup>  
M. Gabl<sup>2</sup>  
M. Ninković<sup>4</sup>  
S. Schneeberger<sup>4</sup>  
R. Margreiter<sup>4</sup>

## Beidseitige Handtransplantation

### *Bilateral Hand Transplantation*

#### Zusammenfassung

Ein 47-jähriger Polizist verlor bei einem Briefbombenanschlag beide Hände. Trotz Versorgung mit myoelektrischen Prothesen, wollte er durch eine Handtransplantation seine Lebensqualität verbessert haben. Ethische, rechtliche und medizinische Aspekte dieser neuen Art der Therapie wurden in einem Symposium im Jahre 1999 in Wien besprochen, und man kam überein, bei einem geeigneten Kandidaten eine Handtransplantation vorzunehmen. Im März 2000 konnte eine solche in Innsbruck durchgeführt werden. Die beidseitige Operation gelang. Die notwendige immunsuppressive Therapie wurde sehr individuell auf den Patienten abgestimmt. Außer einer kurzen Episode einer Abstoßungsreaktion traten keine schweren Komplikationen auf. Durch intensive Handtherapie erlangte der Patient eine gute sensible und motorische Funktionsrückkehr, so dass er zwei Jahre nach der beidseitigen Handtransplantation im täglichen Leben unabhängig ist und sehr an Lebensqualität gewonnen hat.

#### Schlüsselwörter

Beidseitige Handtransplantation · Amputation · Mikrochirurgie · Immunsuppression

#### Abstract

In March 2000 we performed a bilateral hand transplantation on a 47-year-old policeman who had lost both hands in a bomb accident. Although he was fitted with myoelectric prostheses, he kept investigating the possibility of hand transplantation. The ethical, surgical, medical, legal and human aspects of this special kind of reconstruction was discussed in a symposium in Vienna, and it was decided to go ahead with it if a suitable candidate presented. The operation was successful, the immunosuppressive regimen well-planned and carried out, the post-operative course without any remarkable events. Under intensive physical therapy, the patient gradually but steadily regained sensory and motor functions in his hands. Now, two years after the operation, the patient is practically independent in the activities of daily living and is able to work at his job.

#### Key words

Bilateral hand transplantation · amputation · microsurgery · immunosuppression

#### Institutsangaben

<sup>1</sup> Universitäts-Klinik für Plastische und Wiederherstellungschirurgie, Innsbruck, Österreich

<sup>2</sup> Universitäts-Klinik für Traumatologie, Innsbruck, Österreich

<sup>3</sup> Ludwig-Boltzmann-Institut für Qualitätssicherung, Innsbruck, Österreich

<sup>4</sup> Universitäts-Klinik für Chirurgie, Klinische Abteilung für Transplantationschirurgie, Innsbruck, Österreich

#### Korrespondenzadresse

O. Univ.-Prof. Dr. med. Hildegunde Piza-Katzer · Universitäts-Klinik für Plastische und Wiederherstellungschirurgie · Anichstraße 35 · 6020 Innsbruck · Österreich ·

E-Mail: hildegunde.piza@uibk.ac.at

Eingang des Manuskriptes: 12. 3. 2002 · Angenommen: 20. 3. 2002

#### Bibliografie

Handchir Mikrochir Plast Chir 2002; 34: 75–83 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0722-1819

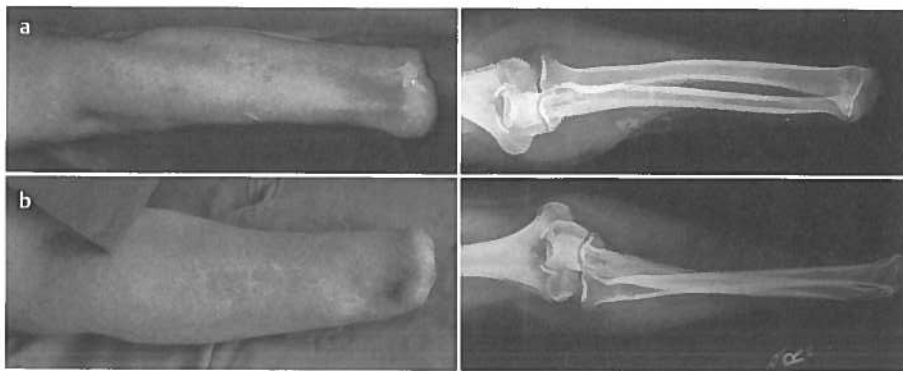


Abb. 1 a und b 47-jähriger Mann:  
 a Zustand nach beidseitiger Handamputation (Briefbombenexplosion),  
 b dazugehörige Röntgenbilder mit zahlreichen Einsprengungen am linken Unterarm.

## Einleitung

Der ersten Handtransplantation 1998 in Lyon (Dubernard und Mitarb. 1999<sup>1</sup>), über die enthusiastisch berichtet wurde, folgten kritische Kommentare (Lee und Mathes 1999<sup>13</sup>, Herndon 2000<sup>7</sup>, Hettiaratchy und Mitarb. 2001<sup>8</sup>) und letztendlich Ernüchterung, als die transplantierte Hand im Januar 2001 reamputiert werden musste. Das Außergewöhnliche an dieser Operation liegt nicht an der chirurgischen Technik. Sie ist seit den 60er und 70er Jahren sowohl für die Makro- wie für die Mikroreplantation Standard und unterscheidet sich von der allogenen Transplantation lediglich dadurch, dass es sich bei diesen um elektive Eingriffe handelt, die im Allgemeinen besser planbar sind und einer lebenslangen Immunsuppression bedürfen. Die immunsuppressive Therapie bei der allogenen Handtransplantation entspricht weitestgehend der Therapie, wie sie bei Transplantation von parenchymatösen Organen, z. B. der Niere, nötig ist. Die Besonderheit liegt darin, dass es sich bei der Hand um ein sichtbares, aus vielen Geweben zusammengesetztes Organ handelt.

Es dient dem Menschen nicht nur als Greifwerkzeug, sondern ist auch ein individuell prägendes Organ mit ästhetischer, vor allem aber auch emotionaler Bedeutung. Die Hand ist außerdem eines der größten sensiblen Organe des menschlichen Körpers. Darum verwundert es nicht, dass sich ein beidseitig handamputierter Mensch nichts sehnlicher wünscht, als wieder ein selbstständig handelndes Individuum zu werden.

An der Universitätsklinik Innsbruck hat ein Team, bestehend aus Plastischen Chirurgen, Unfallchirurgen und Transplantationschirurgen, am 7. März 2000 eine beidseitige Handtransplantation durchgeführt.

Über die Auswahlkriterien des Patienten, die Indikation und die Durchführung der Operation, die Komplikationen und die postoperative Therapie sowie über das bisher erlangte funktionelle Ergebnis soll berichtet werden.

## Fallbeschreibung

Ein 47 Jahre alter Polizist verlor bei einer Briefbombenexplosion beide Hände (Abb. 1) und erlitt eine schwere Verletzung beider Augen. Beide Hände mussten in Handgelenkhöhe amputiert und links die Beugemuskelatur großteils entfernt werden. Zwei Jahre nach dem Unfall wurde der Patient mit myoelektrischen Prothesen versorgt, so dass ihm dadurch die Möglichkeit wieder-

gegeben war, als Polizist im Innendienst zu arbeiten, obwohl das linke Auge eine hochgradige Sehschwäche behielt.

Durch die erste, als erfolgreich dargestellte Handtransplantation in Lyon wurde der Patient motiviert und suchte ein Team, das ihm die Möglichkeit einer Handtransplantation gab und ihn mit genügend Informationen sowohl über die Operation als auch über die ein Leben lang notwendige medikamentöse Immunsuppression aufklärte. In zahlreichen Vorbereitungsgesprächen wurde das Team, welches die Handtransplantation durchführen sollte, zusammengestellt und das operative Vorgehen bis ins Detail vorbereitet. Der Patient wurde an der Klinik allen vor einer Transplantation üblichen Routineuntersuchungen, wie HLA-Typisierung, Bestimmung des Zytomegalie- und Epstein-Barr-Virus-Status, weiterhin spezifischen morphologischen Untersuchungen wie Röntgen, Arteriografie, MRT, Elektromyografie, Messung der Nervenleitgeschwindigkeit an beiden Unterarmen und einer Ultraschalluntersuchung, unterzogen. Schließlich wurde der Patient über die Nebenwirkungen einer lebenslangen Immuntherapie einschließlich der Abstoßungsreaktionen oder Infektionen, des Entstehens von bösartigen Geschwülsten sowie einer möglichen Amputation der transplantierten Glieder aufgeklärt. Mit diesem Wissen entschied sich der Patient, äußerst positiv motiviert, für die Operation. Eine eingehende psychologische Testung und ein intensives mentales Training, aber auch ein physisches Training zum Aufbau der Muskulatur folgten und wurden bis zur Operation durchgeführt.

## Operation

### Handentnahme

Nach Einholen des Einverständnisses der Familie wurden beide Hände von einem hirntoten Mann in einem dem Empfänger ähnlichen Alter entnommen. Die Operationen wurden in vier Teams, die synchron arbeiteten, so durchgeführt, dass etwas zeitlich versetzt die Entnahme des Spenderarmes und die Präparation am Patienten erfolgte. Die Operationen wurden in pneumatischer Oberarmblutleere durchgeführt und alle Strukturen präpariert. Um die Handgelenkbeweglichkeit zu erhalten, wurde die Amputationshöhe am Übergang vom mittleren ins distale Drittel der Spenderunterarme festgesetzt (Abb. 2). Es wurden zwei Hautlappen vom Unterarm so umschnitten, dass sie türflügelartig nach distal abpräpariert wurden. Die sie drainierenden Venen und der R. superficialis n. radialis wurden im Lappen belassen, danach alle Sehnen der Beuge-, aber auch der Streckmuskeln in die Muskelbäuche nach proximal verfolgt, durchtrennt und ein-

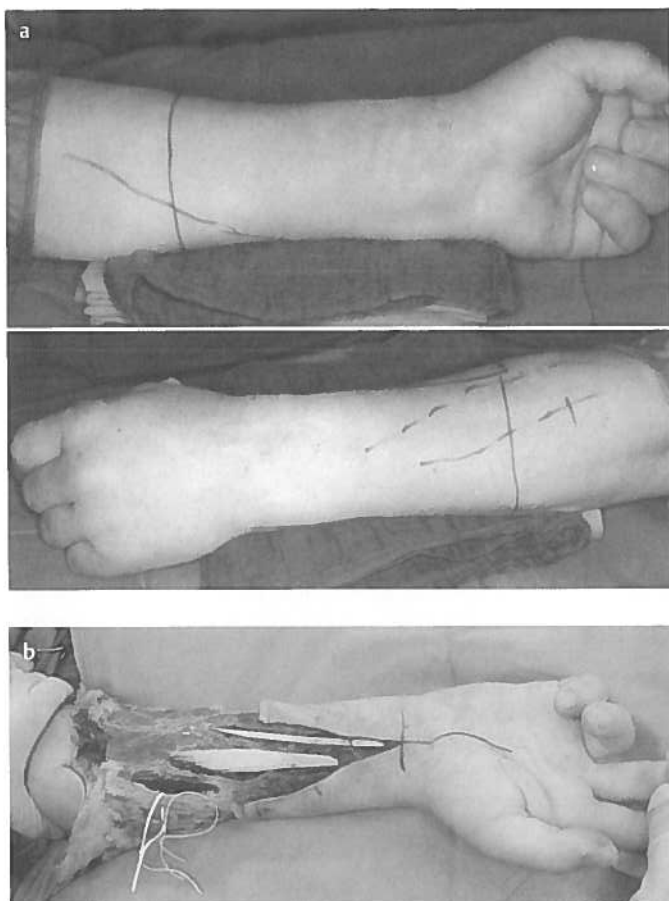


Abb. 2a und b Linke obere Extremität des Spenders, a von der Beuge- und Streckseite mit Anzeichnung der Schnittführung, b palmar-mediane Hautinzision mit beginnender Präparation der oberflächlichen radialen Venen und des Ramus superficialis n. radialis sowie der Beugemuskulatur.

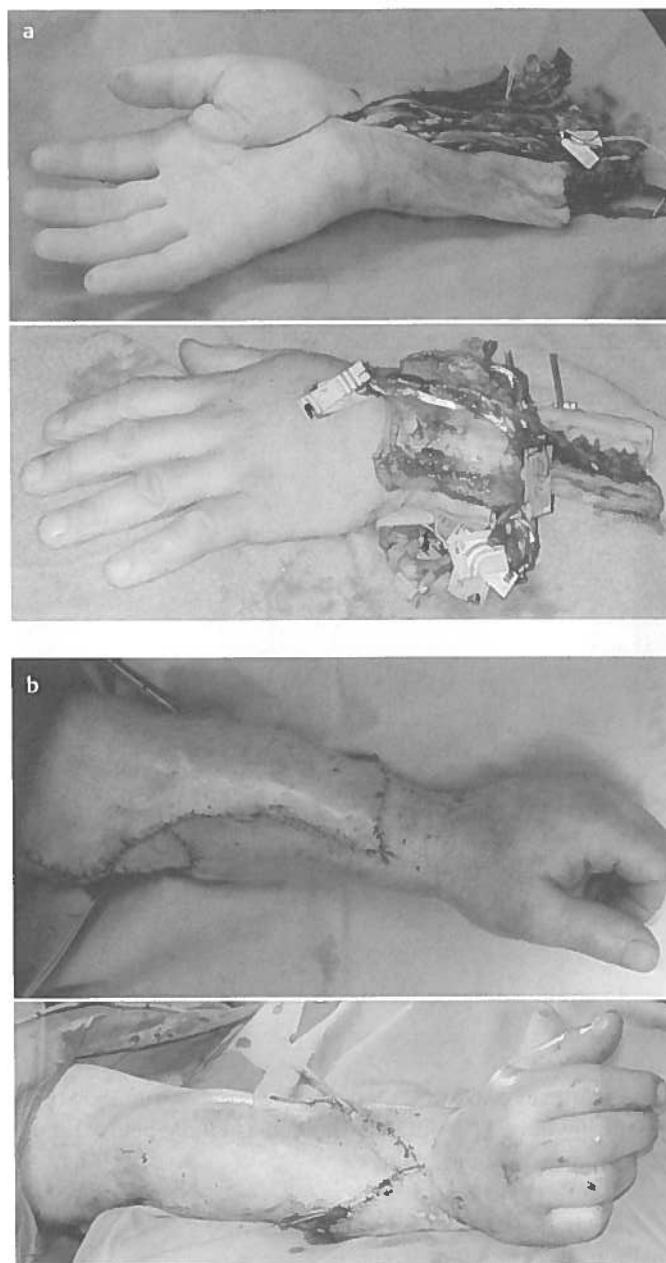


Abb. 3a und b a Beide Spenderhände mit Darstellung und Markierung aller wichtigen Strukturen, b postoperativer Zustand nach beidseitiger Handtransplantation.

zeln markiert. Ebenso wurde mit dem N. medianus und dem N. ulnaris verfahren. Vor der Durchtrennung der Arterien wurde die Blutleere für kurze Zeit geöffnet, in die A. brachialis ein Katheter eingeführt und über diesen eine University of Wisconsin (UW)-Lösung gespült. Beide Unterarmknochen wurden in einer Neutralposition osteotomiert und eine 7-Lochplatte angelegt. Das gleiche Vorgehen wurde am linken Arm einige Stunden später angewandt (Abb. 3a). Die Spenderstümpfe wurden vernäht und die Unterarme mit Schmuckprothesen versorgt, um die Körperintegrität des Toten zu wahren.

Bei der Empfängeroperation am rechten Unterarmstumpf wurden ebenfalls in pneumatischer Oberarmblutleere alle Strukturen präpariert, markiert und das Periost beider Unterarmknochen gemeinsam mit der Membrana interossea als proximal gestielter Lappen abpräpariert. Entsprechend der Prinzipien der AO wurde nach der Osteotomie der Unterarm des Spenders an den Empfänger mit einer 7-Lochplatte stabilisiert. Zur Bedeckung der Platte wurde der Periostlappen zurückgenäht. Danach wurden zwei Arterien und drei Venen anastomosiert. Nach Einnähen der Sehnen in die entsprechenden Muskeln wurden letztendlich die Nerven (N. ulnaris, N. medianus und der sensible Ast des N. radialis) mit 9/0 Ethilon zwischen 10 und 12 cm proximal des Handgelenks koaptiert. Die Haut wurde bis auf je ein 6:5 cm großes autologes Spalthauttransplantat direkt verschlossen. Das

gleiche Vorgehen wie rechts wurde auch links gewählt, wobei jedoch die Inzision am Unterarm des Spenders an beiden Unterarmkanten und beim Empfänger median palmar und dorsal erfolgte. Somit war gewährleistet, dass genügend Hautlappen zur Bedeckung der wiederhergestellten Strukturen vorhanden waren und wir auch hier nur einen kleinen Defekt an der Unterarmmuskulatur mit einem Spalthauttransplantat versorgen mussten. Durch die Schwere der Verletzung am linken Unterarm war keine oberflächliche, sondern nur die tiefe Beugemuskulatur für den IV. und V. Finger vorhanden. Der ECRL wurde zur Wiederherstellung der tiefen Beugesehnen für den II. und III. Finger verwendet und die Strecksehnen des II. und V. Fingers in die Streckmuskulatur des Empfängers eingewoben. Die A. ulnaris war langstreckig geschädigt. Ein homologes Arterientransplantat in einer Länge von 10 cm wurde zur Wiederherstellung der ulnaren Strombahn entnommen und eingenäht (Abb. 3b).



Abb. 4a und b Röntgenaufnahmen beider transplantierten Hände – ein Jahr nach der Operation. a Seitlich, b dorsopalmar.

Die gesamte Anoxämiezeit für die rechte Hand betrug 150 Minuten, für die linke 170 Minuten. Die Ruhigstellung beider Hände erfolgte mittels Gipsschienen.

### Postoperative Behandlung

Die *immunsuppressive Therapie* und Infektionsprophylaxe wurden mit Antithymozytenglobulin in einer Dosierung von 2,5 mg/kg intraoperativ begonnen. Diese Therapie wurde bis zum vierten postoperativen Tag fortgesetzt. Vor Revaskularisation der rechten Hand erhielt der Patient 500 mg Methylprednisolon intravenös sowie 150 mg am ersten und am zweiten postoperativen Tag. Ab dem vierten postoperativen Tag erfolgte die Umstellung auf Prednisolon. Die Dosis wurde am achten Tag auf 25 mg, am 15. Tag auf 15 mg und ab dem 200. Tag auf 10 mg reduziert. Seit Ende des ersten postoperativen Jahres erhält der Patient täglich 7,5 mg Prednisolon oral. Weiters erhielt der Patient zur Immunsuppression Tacrolimus. Hier war man anfangs bestrebt, Zielspiegel um 15–20 ng/ml während der ersten Wochen zu erzielen. Ab der dritten Woche wurden die Tacrolimusspiegel auf 10–15 ng/ml gesenkt. Zusätzlich erhielt der Patient 2 × 1 g Mico phenolate mofetil (Meiser und Mitarb. 1999<sup>16</sup>). Der Spender war Zytomegalie-Virus (CMV)-positiv, der Empfänger negativ. Daher erhielt der Patient Ganciclovir, begonnen mit 2 × 200 mg intravenös durch sechs Tage, und wurde danach auf 3 × 1 g orale Gabe eingestellt. Um der Pneumocystis-carinii-Infektion vorzubeugen,

wurde Cotrimoxazol oral in einer Dosierung von 960 mg täglich gegeben.

### Rehabilitationsprogramm

Intensive physikalische und Ergotherapie haben zu einer äußerst befriedigenden sensiblen und motorischen Funktion beider Hände geführt. Das Programm wurde am dritten postoperativen Tag begonnen (Silverman und Gordon 1996<sup>21</sup>). In der Rehabilitation wurden die „Kognitiv Therapeutischen Übungen“ nach Perfetti (1997<sup>19</sup>) angewendet. Das Einholen, die Verarbeitung und das Umsetzen der Informationen vom Körper und der Umwelt stellen dabei den wichtigsten Teil der Bewegungsplanung dar (Lurija 1998<sup>14</sup>). Der Patient musste zuerst durch geführte, später durch aktive Bewegungen verschiedene Oberflächen, Formen und Gelenkstellungen bei geschlossenen Augen wahrnehmen, um so dem ZNS jene Informationen zukommen zu lassen, die für die Bewegungsplanung notwendig sind. Die Elektrotherapie wurde ab der vierten postoperativen Woche angewandt, die Ergotherapie eine Woche später. Das EMG-Biofeedback-Training wurde ab dem neunten postoperativen Monat eingesetzt. Das Rehabilitationsprogramm wurde sehr intensiv, bis zu fünf Stunden pro Tag, fünfmal in der Woche über 12 Monate hinweg, durchgeführt. Der Patient wurde im Laufe der Zeit mit verschiedenen Schienen für die korrekte Finger- und Handgelenklagerung sowie zur vorübergehenden Substitution der Muskelfunktionen (z.B. Opponensschiene) versorgt.

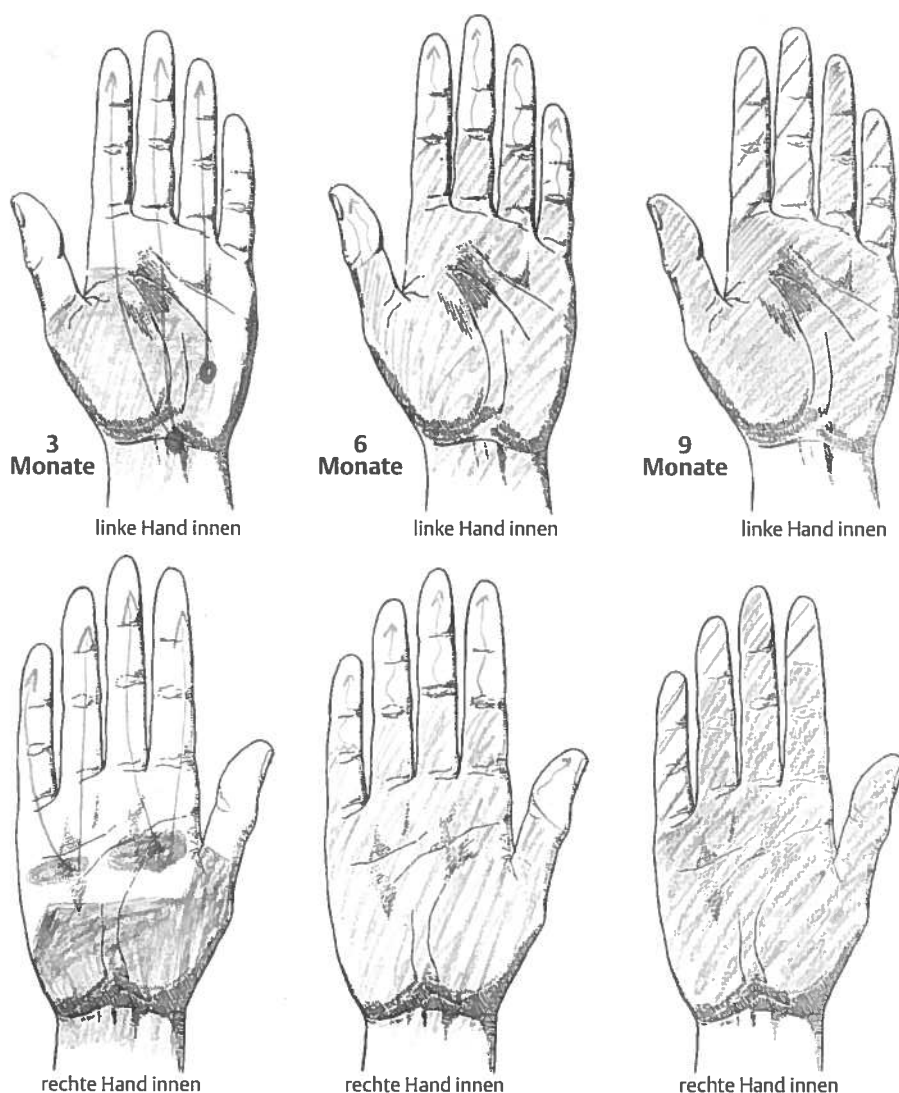


Abb. 5 Wiedererlangung der Oberflächen-sensibilität und des Hoffmann-Tinelschen Zeichens an beiden Händen innerhalb von neun Monaten.

Im Vordergrund des Trainings stand die möglichst rasche Erlangung der Unabhängigkeit im täglichen Leben. Es wurden für ihn spezielle Hilfen wie Griffadaptationen für Löffel und Gabel, Reißverschlussöffnungshilfe, Aufsperrhilfe, Einhändernagelzwicker usw. entworfen, die der Patient vorübergehend in Anspruch nahm. Er begann in der 22. postoperativen Woche mit Schreibübungen und trainierte für die berufsspezifische Arbeit am Computer. So lernte er unter anderem gleichzeitiges Telefonieren und Schreiben. Eine stetige Zunahme der Kraft, aktiven Beweglichkeit und Sensibilität konnte an beiden Händen regelmäßig dokumentiert werden. EMG- und NLG-Untersuchungen wurden dreimonatlich überprüft.

### Komplikationen

Die Haut- und Wundheilung erfolgten nahezu ungestört, lediglich ein kleines Transplantat am linken Unterarm musste wegen umschriebener Nekrose in der Größe von 5 × 6 cm entfernt und neuerlich ein Spalthauttransplantat eingebracht werden. Es heilte ohne Komplikationen ein.

Acht Wochen nach der Operation trat ein disseminierter Hautausschlag auf, der auf die Handtransplantate begrenzt war. Eine Hautbiopsie ergab eine akute zelluläre Abstoßungsreaktion, charakterisiert durch perivaskuläre und dermale lymphozytäre In-

filtration und eine milde epidermale Degeneration. Am 52. Tag wurde die Dosierung des Methylprednisolons auf 750 mg erhöht und zusätzlich Tacrolimus-Creme für drei Wochen (Yuzawa und Mitarb. 1996<sup>22</sup>) topisch appliziert. Die Hautläsionen verschwanden nach zwei Wochen vollständig, und mehrere Hautbiopsien ergaben das Bild einer intakten Haut.

Am 41. postoperativen Tag wurde eine CMV-Replikation diagnostiziert und der Patient mit Foscavir und am 128. Tag Cidofocir (435 mg) durch 14 Tage behandelt. Acht Monate nach der Transplantation war der Patient CMV-negativ.

Im neunten postoperativen Monat trat am linken Unterarm eine sonografisch nachgewiesene arterio-venöse Fistel auf. Die Entstehungsursache ist unbekannt geblieben. Sie wurde operativ verschlossen. Seither war keine chirurgische Therapie notwendig.

Die Entlassung aus der Klinik erfolgte nach zwei Monaten. Der Patient blieb jedoch in Kliniknähe und führte fünfmal wöchentlich das intensive Rehabilitationsprogramm fort. Neun Monate nach der Operation konnte er seinen Dienst wieder aufnehmen. Der Patient ist in einem sehr guten Gesundheitszustand mit isotoner Blutdruckregulation; die Kreatinin-Clearance und Leberfunktion sind im Normbereich.

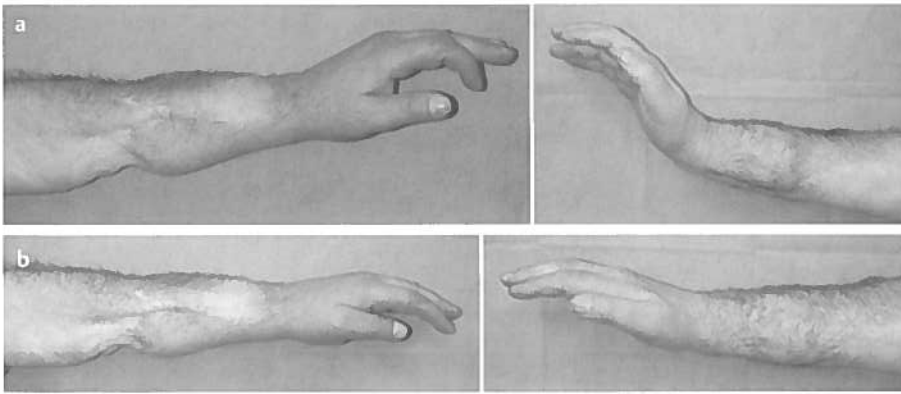


Abb. 6 Transplantierte Hände – Beweglichkeit in den Handgelenken – zwei Jahre postoperativ.

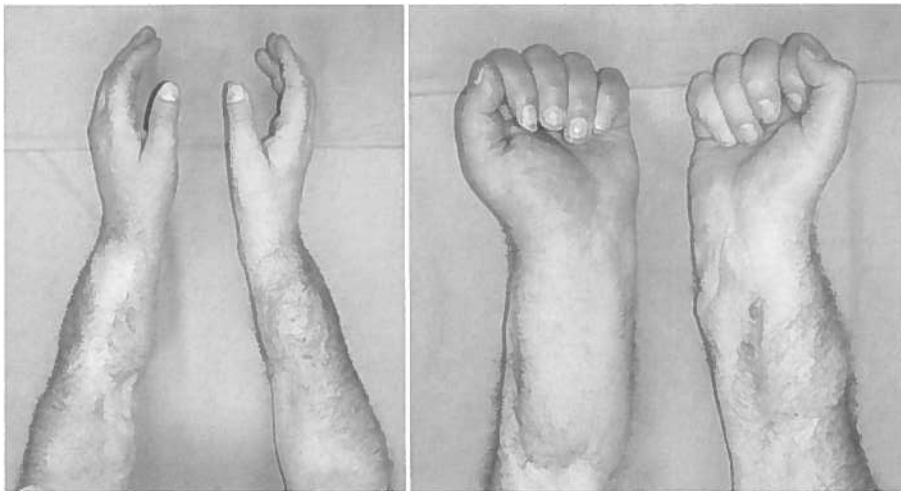


Abb. 7 Transplantierte Hände – Beweglichkeit der Finger – Streckung und Beugung zwei Jahre postoperativ.

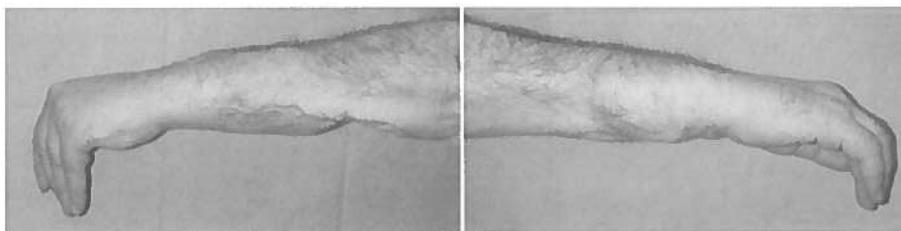


Abb. 8 Zwei Jahre postoperativ – linke Hand: Rückkehr der Funktion der vom N. ulnaris versorgten kleinen Handmuskeln. Rechte Hand: Noch keine Beugung in den MP-Gelenken bei gestreckten Fingergelenken möglich.

## Ergebnisse

Von Anbeginn hat der Patient seine neuen Hände als seine eigenen empfunden. Die Knochen heilten ohne Komplikationen (Abb. 4).

Die Nervenregeneration, verfolgt durch Hoffmann-Tinelsches Zeichen (Abb. 5) und durch hoch auflösende Ultraschalluntersuchung, erfolgte rasch und erreichte die Hohlhand, 15 cm distal der Nervenkoaptationsstellen, nach drei Monaten und die Grundgelenke nach sechs Monaten.

Temperatur, Druck und Schmerz werden an allen zehn Fingern wahrgenommen. Die Haut der Fingerkuppen zeigt gut ausgebildete Papillen und weist eine mäßige Schweißsekretion auf.

Das Haar- und Fingernagelwachstum ist an beiden Händen normal, die Haut fühlt sich warm an. Die Grobkraft der rechten Hand beträgt 15 kg und links 12 kg (Yamar-Dynamometer), beim Schlüsselgriff erreicht der Patient Werte von 1,5 kg rechts und 2,4 kg an der linken Hand. Die Handgelenkbeweglichkeit ist in

der Beugung beidseits eingeschränkt, die aktive Streckung beträgt 30–40 Grad (Abb. 6). Der Faustschluss rechts ist vollständig, links besteht ein Fingerkuppenhohlhandabstand von 2 bis 2,5 cm (Abb. 7). An der linken Hand können die Grundgelenke II–V aktiv bis 90 Grad gebeugt und der Daumen adduziert werden (Abb. 8 und 9). Der Spitzgriff rechts ist zwischen dem Daumen und dem Zeigefinger bis Ringfinger möglich. Die Distanz zwischen Daumen und Kleinfinger beträgt 1,5 cm. Links ist der Spitzgriff nur zwischen Daumen und Zeigefinger möglich (Abb. 10).

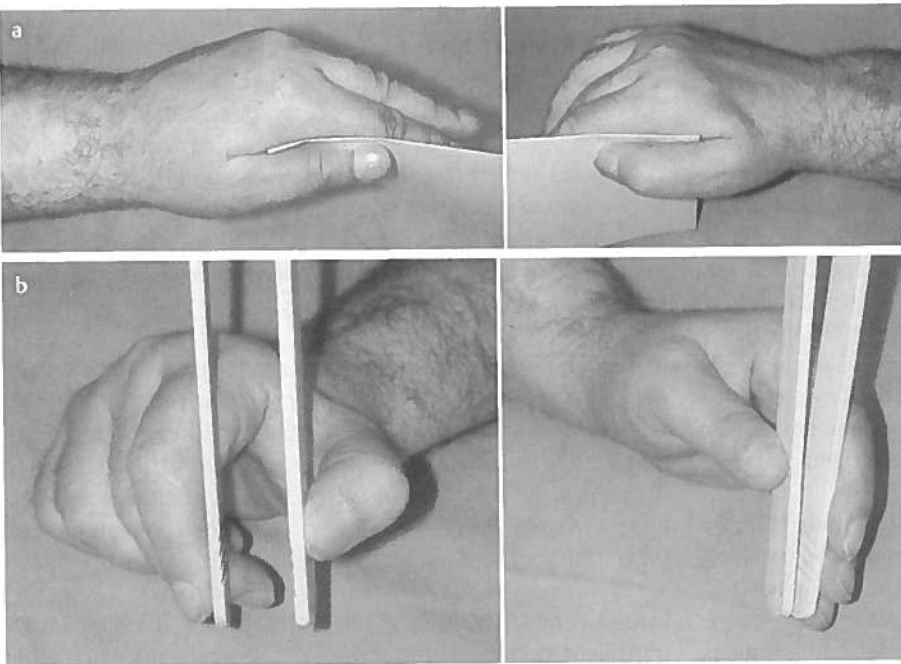


Abb. 9a und b a Zwei Jahre nach Handtransplantation – links – gute M. adductor pollicis-Funktion, rechts – Adduktion nur unter Einsatz des FPL möglich. b Deutliche Kraftentwicklung beim Zusammenpressen der Gurkenzange links (Innervation des M. adductor pollicis und M. interosseus dorsalis I); rechts deutlich weniger Kraft mit FPL.

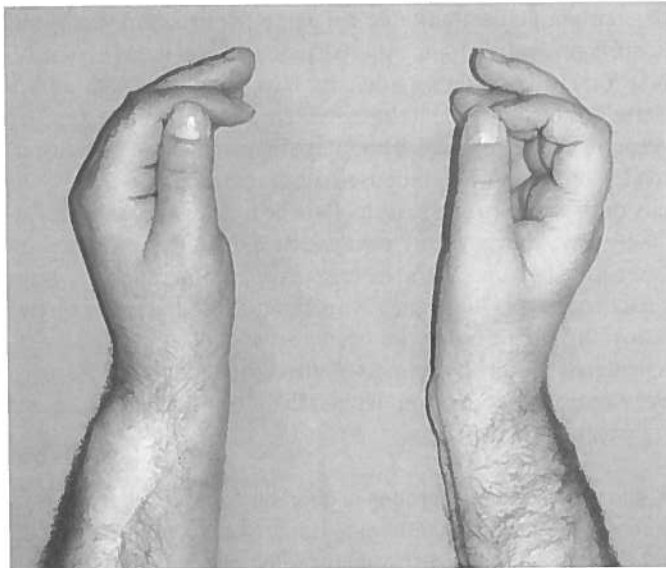


Abb. 10 Spitzgriff an beiden Händen zwischen Daumen und Zeigefinger zwei Jahre nach Transplantation beider Hände.

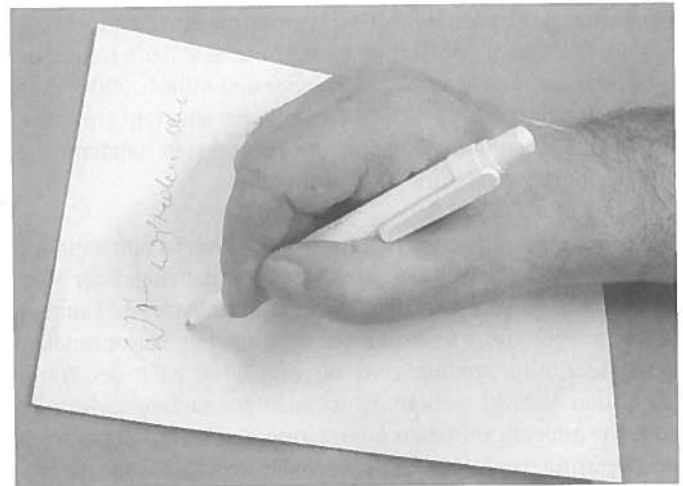


Abb. 11 Patient ist fähig, seinem Beruf am Schreibtisch nachzugehen – zwei Jahre postoperativ.

### Motorische Reinnervation

- Fünf Monate: M. abductor digiti minimi links (N. ulnaris)
- Neun Monate: M. abductor digiti minimi rechts (N. ulnaris) + M. opponens pollicis rechts (N. medianus)
- Zwölf Monate: M. abductor pollicis brevis rechts (N. medianus) + M. opponens pollicis links (N. medianus) + M. interosseus dorsalis I links (N. ulnaris)
- 23 Monate: M. interosseus dorsalis I rechts (N. ulnaris)

Das statische Zwei-Punkte-Unterscheidungsvermögen zeigte Werte an der rechten Hand zwischen 6 und 11 mm, an der linken zwischen 8 und 14 mm.

### Arbeitstraining

So weit wie möglich wurde das berufsspezifische Arbeitstraining ohne Hilfsmittel durchgeführt. Der Patient erlernte wieder das

Schreiben (Abb. 11), Telefonieren in Kombination mit Schreiben, das Falten und Kuvertieren eines Briefes und das Schreiben auf der Computertastatur, wobei er dies in der 32. postoperativen Woche begann und wie vor dem Unfall mit dem Zehn-Finger-System schreiben kann. Die Therapieerfolge des Patienten resultieren zu einem Großteil aus einer guten Kooperation und Motivation bei allen Therapiemaßnahmen. Seit Juli 2001 ist er wieder berechtigt, seinem Hobby, dem Motorradfahren, nachzugehen, nachdem er insgesamt dreimal die Prüfung für den Motorradführerschein gemacht hatte.

### Diskussion

Seit der ersten Replantation eines amputierten Armes (Malt und McKhann1964<sup>15</sup>) und der ersten Daumenreplantation durch Ko-

matsu und Tamai (1968<sup>11</sup>) wurden zahlreiche Replantationszentren in der ganzen Welt geschaffen. Es wurden administrative und technische Voraussetzungen für eine erfolgreiche Handreplantation erarbeitet. Aus heutiger Sicht können Makro- und Mikroreplantationen erfolgreich durchgeführt werden, wenn das Gewebe nicht langstreckig geschädigt ist, alle Strukturen primär versorgt werden, eine kurze Anoxämiezeit vorliegt und eine intensive Handtherapie postoperativ gewährleistet ist. Bei der allogenen Handtransplantation liegen die Voraussetzungen wesentlich günstiger, da es sich um eine planbare Operation handelt, deren technische Durchführung als weniger anspruchsvoll zu betrachten ist. Im Gegensatz zur notfallmäßigen Replantation können bei der Transplantation alle notwendigen Gewebe in verschiedenen Höhen mit dem Spenderorgan verbunden werden, um ein optimales funktionelles Ergebnis zu erreichen.

Aus den Berichten über die wenigen bisher durchgeführten Handtransplantationen weiß man, dass die für die Replantation geforderten Anoxämiezeiten von fünf bis sechs Stunden bei weitem überschritten wurden. Die Extremitäten wurden wie Spenderorgane in entfernt gelegenen Krankenhäusern entnommen, gekühlt und in das Krankenhaus transportiert, in dem die Transplantation stattfinden sollte. Dort wurden die einzelnen Strukturen der Extremität am Tisch präpariert und erst dann transplantiert (Francois und Mitarb. 2000<sup>4</sup>, Jones und Mitarb. 2000<sup>10</sup>, Dubernard und Mitarb. 1999<sup>1</sup>). Dies mag unter anderem ein Grund für das mäßige funktionelle Ergebnis beim ersten Handempfänger in Lyon gewesen sein.

Der Erfolg einer allogenen Handtransplantation ist abhängig von der chirurgisch-technischen Versorgung, dem Zustand der Muskulatur und von der nervalen Regeneration. Weiterhin kann ein einigermaßen gutes funktionelles Resultat nur bei optimalem Rehabilitationsprogramm zwei bis drei Jahre nach der Transplantation erreicht werden. Es ist auch anzunehmen, dass das zeitliche Intervall zwischen Amputation und Transplantation einen wesentlichen Faktor für die kortikale Reorganisation und somit für die Reintegration der transplantierten Hand darstellt (Foltys 2000<sup>3</sup>, Giroux und Mitarb. 2001<sup>5</sup>).

Die Handtransplantation ist nach wie vor ein höchst kontroversielles und emotionales Thema. Das Hauptproblem der allogenen Handtransplantation, wie bei allen anderen Organtransplantationen, besteht darin, dass lebenslang Medikamente eingenommen werden müssen, um die Abstoßung des Organs zu verhindern (Dubernard und Mitarb. 1999<sup>1</sup>). Die potenziellen Risiken der immunsuppressiven Medikamente, wie Auftreten von bösartigen Tumoren, septische Komplikationen, opportunistische Infektionen oder ein kortisoninduzierter Diabetes, müssen sorgfältig gegen die erhoffte Verbesserung der Lebensqualität abgewogen werden. Das Risiko einer Malignomentstehung wächst mit der Einnahmedauer von immunsuppressiven Medikamenten.

Lanzetta und Mitarb. (2001<sup>12</sup>) heben hervor, dass man bei der Transplantation von zusammengesetztem Gewebe eine Kombination von Medikamenten mit geringeren Nebenwirkungen verwenden kann. Sollten sich die Nebenwirkungen schließlich als potenziell tödlich erweisen, kann die Hand wieder amputiert und die immunsuppressive Medikation abgesetzt werden.

In Experimenten, bei klinischer Anwendung (First und Peddi 1998<sup>2</sup>), aber auch bei Patienten mit Handtransplantationen hat Tacrolimus, ein neues immunsuppressives Medikament, positive Nebenwirkung auf die Nervenregeneration gezeigt. Die Regeneration, geprüft mit dem Hoffmann-Tinelschen Zeichen, verläuft rascher als üblich (Francois und Mitarb. 2000<sup>4</sup>). Leider weist auch dieses Medikament verschiedene Nebenwirkungen auf. Es ist zu hoffen, dass in Zukunft neue Medikamente entwickelt werden, die mit weniger schwerwiegenden Nebenwirkungen behaftet sind.

Meyer (2001<sup>18</sup>) weist darauf hin, dass trotz der Nebenwirkungen der immunsuppressiven Medikamente, allein aufgrund hervorragender klinischer Resultate, weiterhin Handtransplantationen durchgeführt werden, obwohl ein Großteil der Handchirurgen dagegen ist. Er selbst möchte weitere wissenschaftliche Erkenntnisse abwarten, bevor er derartige Operationen an der Chirurgischen Universitätsklinik Zürich durchzuführen gedenkt.

Lanzetta und Mitarb. (2001<sup>12</sup>) sind der Meinung, dass eine Handtransplantation zur Verbesserung der Lebensqualität führt. Die westliche Gesellschaft ist von körperlicher Fitness besessen. Anders als ein Beinamputierter, der seine Deformation verstecken kann, kann dies ein Handamputierter nicht, und daher ist das Leben für ihn besonders schwierig. Eine gesellschaftlich akzeptierte Erscheinung wiederherzustellen, ist ein berechtigtes Ziel. Wenn man bedenkt, dass heutzutage bereits nicht nur lebensrettende, sondern auch funktionserhaltende Transplantationen, wie die Verpflanzung von Muskeln, Knochen, Gelenken, Nerven, Gefäßen usw., durchgeführt werden, ist die Grenze zwischen lebensrettenden und nicht lebensrettenden Operationen längst verschwommen. Die Handtransplantation ist nur ein weiterer Schritt in diese Richtung. Somit sollte die Lebensqualität das entscheidende Kriterium sein. Es sollte der Patient sein, der nach vollständiger Information letztendlich die Entscheidung zur Transplantation trifft.

Es gibt verschiedene Meinungen über die Auswahlkriterien eines potenziellen Kandidaten für eine Handtransplantation. Wir sind der Meinung, dass eingeschränktes Sehvermögen oder Blindheit als Unfallfolge kein Ausschlussgrund für eine Handtransplantation sind. Ein Patient mit eingeschränktem Sehvermögen kann dieselben Vorteile aus einer verbesserten Lebensqualität ziehen wie ein Patient mit normalem Sehvermögen. Da die sensorische Regeneration einer transplantierten Hand eine gewisse Zeit in Anspruch nimmt, kommt ein blinder beidseitig Handamputierter für die Transplantation einer Hand in Frage. Die intakten Empfindungen im Stumpf des anderen Armes können ihm gleichzeitig bei der Orientierung im täglichen Leben helfen. Aus diesem Grund stimmt unsere Ansicht nicht mit der von Lanzetta und Mitarb. (2001<sup>12</sup>) und Hovius (2001<sup>9</sup>) überein, demgemäß ein blinder beidseitig handamputierter Patient kein guter Kandidat für eine Handtransplantation ist, weil „intakte Empfindungen in den Stümpfen entscheidend für die Orientierung und das tägliche Leben sind“. Wir sind hingegen der Meinung, dass Blindheit zu einer stärkeren Sensibilisierung anderer Sinnesorgane führt und auch eine erhöhte kortikale Plastizität bewirkt, so dass man eine kortikale Reintegration der transplantierten Hand zumindest in dem Ausmaß wie bei Patienten mit gutem Sehvermögen erwarten kann.

Langzeitergebnisse von Makroreplantaten sind zum Teil wenig ermutigend (Graham und Mitarb. 1998<sup>6</sup>, Meyer 1985<sup>17</sup>, Russell und Mitarb. 1984<sup>20</sup>). Unter Berücksichtigung der beschriebenen Probleme ist die allogene Handtransplantation derzeit nur bei strenger Indikationsstellung gerechtfertigt. Die Handtransplantation sollte nur einem sehr sorgfältig ausgewählten Patientenkollektiv vorgeschlagen werden. Unserer Meinung nach kann die Handtransplantation bei beidseitig handamputierten Patienten mit einem guten allgemeinen Gesundheitszustand empfohlen werden, sollte er intelligent genug sein, die Risiken der Operation zu verstehen, ein gutes psychologisches Profil haben, bereit sein, sich an die vorgeschriebene postoperative medikamentöse Therapie zu halten, diszipliniert genug sein, die umfangreiche Handtherapie durchzuführen, und verfügbar für rigorose Überwachung und Folgeuntersuchungen sein. Obwohl es viel zu früh ist, Langzeitprognosen abzugeben, zeigt unser beidseitig transplantiertes Patient eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität. Fortschritte auf dem Gebiet der immunsuppressiven Medikamente werden die gesundheitlichen Risiken verringern, die derzeit allgemein mit Transplantationen verbunden sind. Das behandelnde Ärzteteam übernimmt bei der Auswahl der Patienten ein hohes Maß an Verantwortung.

### Danksagung

Die Autoren möchten R. Kornberger (Anästhesie), Anton Schwabegger, Thomas Schoeller, Gottfried Wechselberger, Peter Angermann (chirurgische Assistenzen), Renate Perera (OP-Oberschwester), Maria Barbach, Carla Kaiser, Susanna Wopfner und Dunja Estermann (Physio- und Ergotherapeutinnen) und Johanna Melcher (Oberschwester und ihr Team der Transplantationsabteilung) danken.

### Literatur

- <sup>1</sup> Dubernard JM, Owen E, Herzberg G: The first transplantation of a hand in humans. Early results. *Chirurgie* 1999; 124: 358–365
- <sup>2</sup> First MR, Peddi VR: Malignancies complicating organ transplantation. *Transpl Proceed* 1998; 30: 2768–2770
- <sup>3</sup> Foltys H: The representation of the plegic hand in the motor cortex: a combined fMRI and TMS study. *Neuroreport* 2000; 11: 147–150
- <sup>4</sup> Francois CG, Breidenbach WC, Maldonado C et al: Hand transplantation: Comparisons and observations of the first four clinical cases. *Microsurg* 2000; 20: 360–371
- <sup>5</sup> Giraux P, Sirigu A, Schneider F et al: Cortical reorganization in motor cortex after graft of both hands. *Nat Neurosci* 2001; 4: 691–692
- <sup>6</sup> Graham B, Adkins P, Tsai TM et al: Major replantation versus revision amputation and prosthetic fitting in the upper extremity: a late functional outcomes study. *J Hand Surg [Am]* 1998; 23: 783–791
- <sup>7</sup> Herndon JH: Composite-tissue transplantation – a new frontier. *New Engl J Med* 2000; 343: 503–505
- <sup>8</sup> Hettiaratchy S, Butler PEM, Lee WPA: Lessons from hand transplantations. *Lancet* 2001; 357: 494–495
- <sup>9</sup> Hovius SER: Hand transplantation – an opinion. *J Hand Surg [Br]* 2001; 26: 519–520
- <sup>10</sup> Jones JW, Gruber SA, Barker JH et al: Successful hand transplantation. *New Engl J Med* 2000; 343: 468–473
- <sup>11</sup> Komatsu S, Tamai S: Successful replantation of a completely cut-off thumb. *J Plast Reconstr Surg* 1968; 42: 374–380
- <sup>12</sup> Lanzetta M, Nolli R, Borgonovo A et al: Hand transplantation: Ethics, immunosuppression and indications. *J Hand Surg [Br]* 2001; 26: 511–516
- <sup>13</sup> Lee WPA, Mathes DW: Hand transplantation: pertinent data and future outlook. *J Hand Surg [Am]* 1999; 24: 906–913
- <sup>14</sup> Lurija AR: *Das Gehirn in Aktion – Einführungen in die Neuropsychologie*. Berlin: Rowohlt Taschenbuch Verlag, 1998
- <sup>15</sup> Malt RA, McKhann CF: Replantation of severed arms. *JAMA* 1964; 189: 716–722
- <sup>16</sup> Meiser BM, Pfeiffer M, Schmidt D: Combination therapy with tacrolimus and mycophenolate mofetil following cardiac transplantation: importance of mycophenolic acid therapeutic drug monitoring. *J Heart Lung Transpl* 1999; 18: 143–149
- <sup>17</sup> Meyer VE: Hand amputations proximal but close to the wrist joint: prime candidates for reattachment (long term functional results). *J Hand Surg [Am]* 1985; 10: 989–992
- <sup>18</sup> Meyer VE: Editorial: Hand transplantation. *J Hand Surg [Br]* 2001; 26: 509–510
- <sup>19</sup> Perfetti C: *Der Hemiplegische Patient – Kognitiv Therapeutische Übungen*. München: Pflaum Verlag, 1997
- <sup>20</sup> Russell RC, O'Brien BMcC, Morrison WA et al: The late functional results of upper limb revascularization and replantation. *J Hand Surg [Am]* 1984; 9: 623–633
- <sup>21</sup> Silverman PM, Gordon L: Early motion after replantation. *Hand Clin* 1996; 12: 97–107
- <sup>22</sup> Yuzawa K, Taniguchi H, Seino K et al: Topical immunosuppression in skin grafting with FK 506 ointment. *Transpl Proceed* 1996; 28: 1387–1389

## Die Beeinflussung der Regeneration peripherer Nerven durch den $\beta_2$ -Rezeptor-Agonisten Clenbuterol

O. Frerichs<sup>1</sup>  
H. Fansa<sup>1</sup>  
P. Ziems<sup>1</sup>  
G. Keilhoff<sup>2</sup>  
W. Schneider<sup>1</sup>

*The Influence on Nerve Regeneration by the  $\beta_2$ -Receptor Agonist Clenbuterol*

### Zusammenfassung

**Fragestellung:** Bei Zellschäden im zentralen Nervensystem zeigt die Applikation von Clenbuterol eine neuroprotektive Wirkung durch die Induktion von Wachstumsfaktoren. Bei Denervation von Skelettmuskeln führt Clenbuterol außerdem zu einer Minderung der Muskelatrophie. Dieser Versuch soll zeigen, ob Clenbuterol auch einen Einfluss auf die Regeneration peripherer Nerven hat.

**Methoden und Material:** An Versuchsratten wurde der N. ischiadicus vollständig durchtrennt und mikrochirurgisch koaptiert. Je acht Tiere erhielten über einen Zeitraum von vier bzw. sechs Wochen Clenbuterol in einer Dosierung von 100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$  oral appliziert. Kontrollgruppen erhielten bei gleicher Operation und gleichem Beobachtungszeitraum nur reines Trinkwasser. Die Auswertung erfolgt histologisch, morphometrisch und klinisch. Das Muskelgewicht des M. soleus und des M. extensor digitorum wurde als Ratio zur Gegenseite bestimmt.

**Ergebnisse:** Die histologische und morphologische Untersuchung zeigten eine signifikant höhere Axonzahl der Clenbuterolgruppen und eine bessere G-Ratio. Das Muskelgewicht war in der Clenbuterolgruppe nach sechs Wochen signifikant erhöht, und in dieser Gruppe konnten mehr Tiere die Zehen spreizen.

### Abstract

**Purpose:** Clenbuterol has shown a neuroprotective action in the central nervous system by induction of growth factors after cellular damage. Additionally, the atrophy of skeletal muscle is attenuated by the application of Clenbuterol after denervation. This experiment was performed to show the influence of Clenbuterol on regeneration of peripheral nerves.

**Method and Material:** In a rat model, the sciatic nerve was transected and microsurgically coaptated. Eight animals in each group received a daily oral dosage of 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  bodyweight during four, respectively six weeks. Two control groups received only drinking water under the otherwise same protocol. The assessment was done histologically, morphometrically and clinically. The weight ratio of the soleus and extensor digitorum muscles of the operated to the contralateral side was measured.

**Results:** The groups treated with Clenbuterol showed histologically and morphometrically a significantly increased axon count and a better g-ratio. The muscle weight ratio was significantly higher in the Clenbuterol group after six weeks and more animals in this group were able to spread their toes.

**Conclusion:** The oral application of Clenbuterol in a rodent model shows a positive influence on nerve regeneration.

### Institutsangaben

<sup>1</sup> Klinik für Plastische, Wiederherstellungs- und Handchirurgie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg (Direktor: Prof. Dr. W. Schneider)

<sup>2</sup> Institut für Medizinische Neurobiologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg (Direktor: Prof. Dr. G. Wolf)

### Korrespondenzadresse

Dr. med. Onno Frerichs · Klinik für Plastische, Wiederherstellungs- und Handchirurgie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg · Leipziger Straße 44 · 39120 Magdeburg · E-Mail: Onno.Frerichs@medizin.uni-magdeburg.de

Eingang des Manuskriptes: 20.12.2001 · Angenommen: 5.3.2002

### Bibliografie

Handchir Mikrochir Plast Chir 2002; 34: 84–88 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0722-1819