

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

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 26 (1970)

Artikel: Pathologische Anatomie der Herztransplantation : experimenteller Teil

Autor: Wegmann, W.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-307827>

Nutzungsbedingungen

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

Conditions d'utilisation

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

Terms of use

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

Download PDF: 30.01.2026

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

Pathologische Anatomie der Herztransplantation **Experimenteller Teil**

W. WEGMANN

Auf einen einfachen Nenner gebracht, stellt die Verwerfung transplantiertter Organe eine verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion dar. Diese an und für sich klare Situation wird aber durch die jeweilige Reaktionslage des Wirtes, die antigene Potenz des transplantierten Gewebes, die Histokompatibilität und die immunsuppressive Therapie unendlich variiert und manchmal bis zur Unkenntlichkeit entstellt. Ein transplantiertes Organ kann zudem akut oder chronisch abgestossen werden. Aktive Phasen der Verwerfung können im gleichen Organ neben geheilten Läsionen gefunden werden. Wer die komplexen Befunde an einem menschlichen transplantierten Organ interpretieren will, muss sich deshalb immer wieder an den Ergebnissen des Tierversuchs orientieren, bei dem wenigstens einige unbekannte Faktoren ausgeschaltet sind.

Die erste experimentelle Herztransplantation wurde bereits 1907 durch CAREL durchgeführt. Entsprechend weiss man schon lange, dass beim Herzen wie bei anderen transplantierten Organen entzündliche Infiltrate auftreten. Diese wurden aber je nach Stand der immunologischen Kenntnisse ganz unterschiedlich interpretiert.

Mein Untersuchungsmaterial stammt aus dem Labor für Experimentelle Chirurgie (Leitung: PD. Dr. F. LARGIADÈR) der Chirurgischen Universitätsklinik Zürich (Direktor: Prof. A. SENNING). In einer Versuchsserie von 20 Hunden wurde das transplantierte Herz bis zur spontanen Abstossung belassen. Bei 5 weiteren Hunden wurden aus der linken Herzkammer in 24stündigem Abstand Biopsien entnommen. Das Herz wurde jeweils heterotop an die A. carotis und die V. jugularis des Empfängertieres verpflanzt. Diese Methode besitzt verschiedene Vorteile. Das Tier stirbt bei Verwerfung des transplantierten Organs nicht, und das transplantierte Organ ist für verschiedene Untersuchungen mit Einschluss von Biopsieentnahmen leicht zugänglich.

Von den 20 transplantierten Herzen aus der ersten Versuchsserie wurden 10 zwischen dem 6. und 23. Tag abgestossen. Der Mittelwert beträgt 11 Tage. Bei den übrigen 10 Herzen kam es zu einem Stillstand aus anderen Ursachen, wobei an erster Stelle Thrombosen der Gefässanastomosen stehen. Nach den Angaben der Literatur sterben bei orthotoper Transplantation die Versuchstiere durchschnittlich nach 7 Tagen (ROWLANDS u. Mitarb. 1968, KOSEK u. Mitarb. 1968).

Das abgestossene Herz ist gross und schlaff. Es zeigt regelmässig eine



Abb. 1. Transplantatverwerfung. – Herdförmige mononukleäre Infiltrate im Myokard beider Herzkammern 6 Tage nach allogenetischer Herztransplantation. – Hundeherz: Querschnitt durch beide Herzkammern. MB Nr. 14773/69.

fibrinöse Perikarditis und ausgeweitete Herzhöhlen. Das Myokard ist auf Schnitt unregelmässig grauweiss bis rötlich gefleckt.

Der Vorgang der Verwerfung verläuft in bezug auf die eingesetzten Zellelemente und die Topographie der Zellinfiltrate grundsätzlich immer gleich. Was aber von Fall zu Fall ändert, ist die zeitliche Staffelung der einzelnen Phasen. So hat bei schlechter Histokompatibilität ein Transplantat das Vollbild der Abstossung schon nach 6 Tagen erreicht, während ein anderes dazu vielleicht bis 24 Tage braucht.

Ich beschränkte mich im folgenden auf die Beschreibung der spontan ablaufenden, medikamentös nicht beeinflussten Transplantatverwerfung. Im Querschnitt gesehen, lässt sich folgendes sagen: Bereits nach 24 Stunden finden sich einzelne kleine perivaskuläre Infiltrate aus mononukleären Zellen und ein diskretes perivaskuläres Ödem. Diese Frühschädigung dürfte jedoch auf die operationstechnisch bedingte Ischämie und nicht auf einen immunologischen Mechanismus zurückzuführen sein.

Nach 48 Stunden sind bereits grössere Infiltrate vorhanden, die regelmässig den kleinen intramuralen Gefässen folgen. Sie treten immer in den epikardnahen und subendokardialen Abschnitten zuerst in Erscheinung.

In den folgenden Tagen werden auch die tieferen Myokardbezirke befallen. Die Infiltrate bleiben vorerst gefässgebunden, sie nehmen jedoch an Zahl und Grösse stetig zu (Abb. 1). Das Infiltratbild wird auch bunter. Neben kleinen Lymphozyten treten auch grosse mononukleäre Zellen mit pyroninpositivem Zytoplasma auf, die je nach Autor auch als «blast cells», «graft rejecting cells», Histiozyten oder Monozyten bezeichnet werden (Abb. 2).

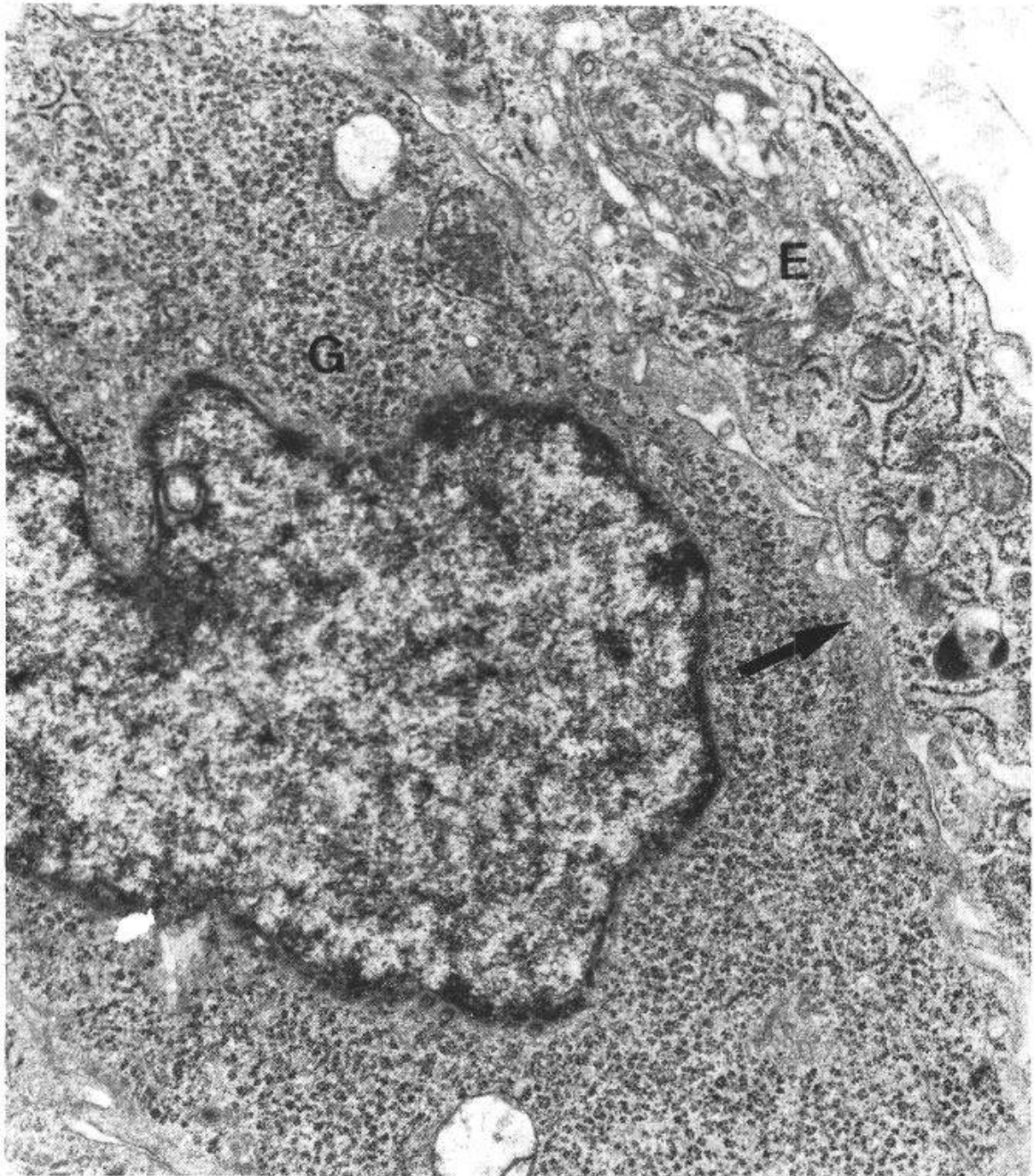


Abb. 2. Sogenannte «graft rejecting cell» (G) in einer Myokardkapillare, die reichlich Polyribosomen enthält und in engem Kontakt mit einer Endothelzelle (E) steht. Die beiden Zellmembranen scheinen stellenweise verschmolzen (\rightarrow). – EM Nr. 2773/69, ursprüngliche Vergrößerung 6000 \times .

Mit dem Fortschreiten der Transplantatverwerfung treten auch vermehrt neutrophile Granulozyten auf.

Obwohl ab dem 4. Tag das Bild einer diffusen interstitiellen Myokarditis entstehen kann, bleiben die Muskelfasern vorerst intakt. Ausser einer herdförmigen, feintropfigen Verfettung lassen sie auch elektronenmikroskopisch keine Schädigungen erkennen.

Die Infiltrate stehen in der Regel im Myokard der rechten Herzkammer und der Vorhöfe besonders dicht (Abb. 1).

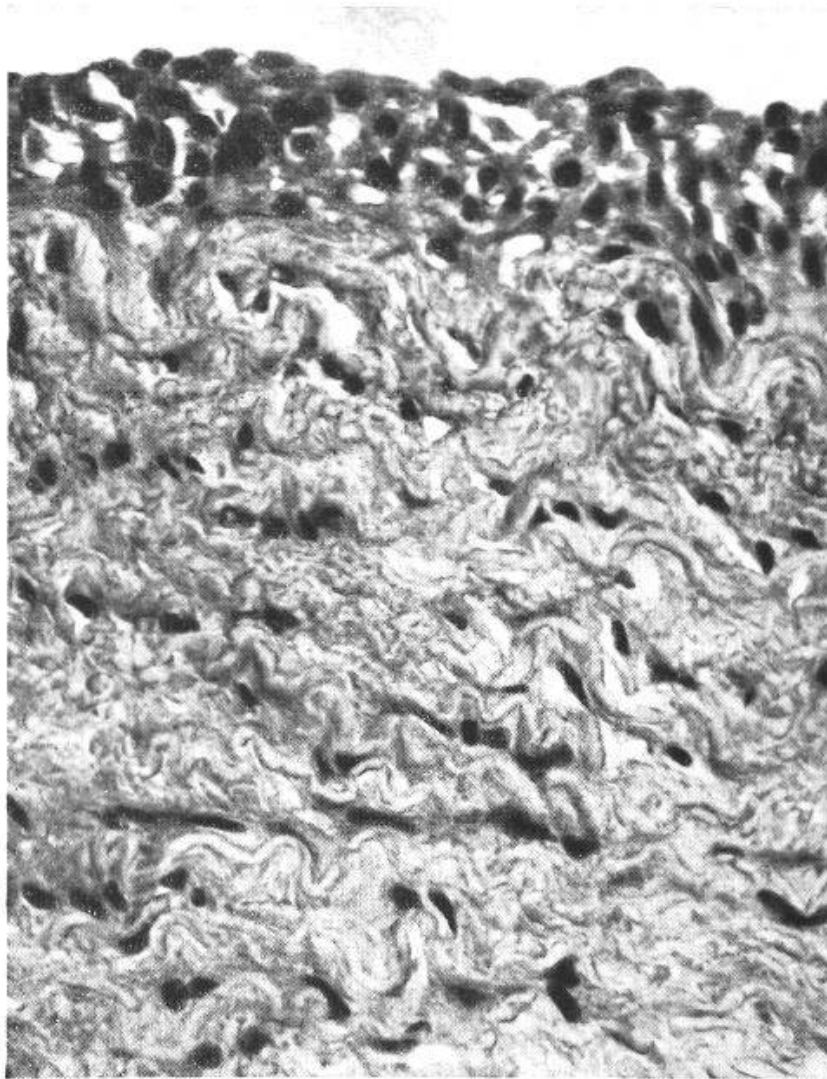


Abb. 3. Mononukleäre Intimainfiltration der Aorta 6 Tage nach allogenetischer Herztransplantation. – MB Nr. 1604/70, Vergrößerung 400×.

Die Schlussphase der Transplantatverwerfung wird durch Zerstörung von Kapillaren sowie durch Endarteriitis und Thromben, vorwiegend der intramuralen Gefäße, eingeleitet. Es entstehen so fleckförmige Muskelfasernekrosen, die frühestens ab dem 6. Tag nach Transplantation zu beobachten sind, interstitielles Ödem und Blutungen. Aber auch in diesem Stadium sind immer noch intakte, infiltratfreie Myokardbezirke vorhanden.

Wie zu erwarten ist, beschränken sich bei der Transplantatverwerfung die mononukleären Infiltrate nicht auf das Arbeitsmyokard. Auch die Fasern des Reizleitungssystems sind in die meist dichten subendokardialen Infiltrate einbezogen. Regelmässig folgen auch mononukleäre Zellen den Vasa nervorum, so dass das Bild einer mononukleären Neuritis entsteht.

Dichte Infiltrate liegen regelmässig um die Vasa vasorum von Aorta und A. pulmonalis. Es kommt so häufig zu einer ischämischen Schädigung der Gefässwand mit streifenförmigen Nekrosen, vorwiegend im mittleren Mediadrittel. Sektorförmig wird auch die Intima von mononukleären Infiltraten durchsetzt (Abb. 3). Diese Endarteriitis findet sich vorwiegend in der Aorta

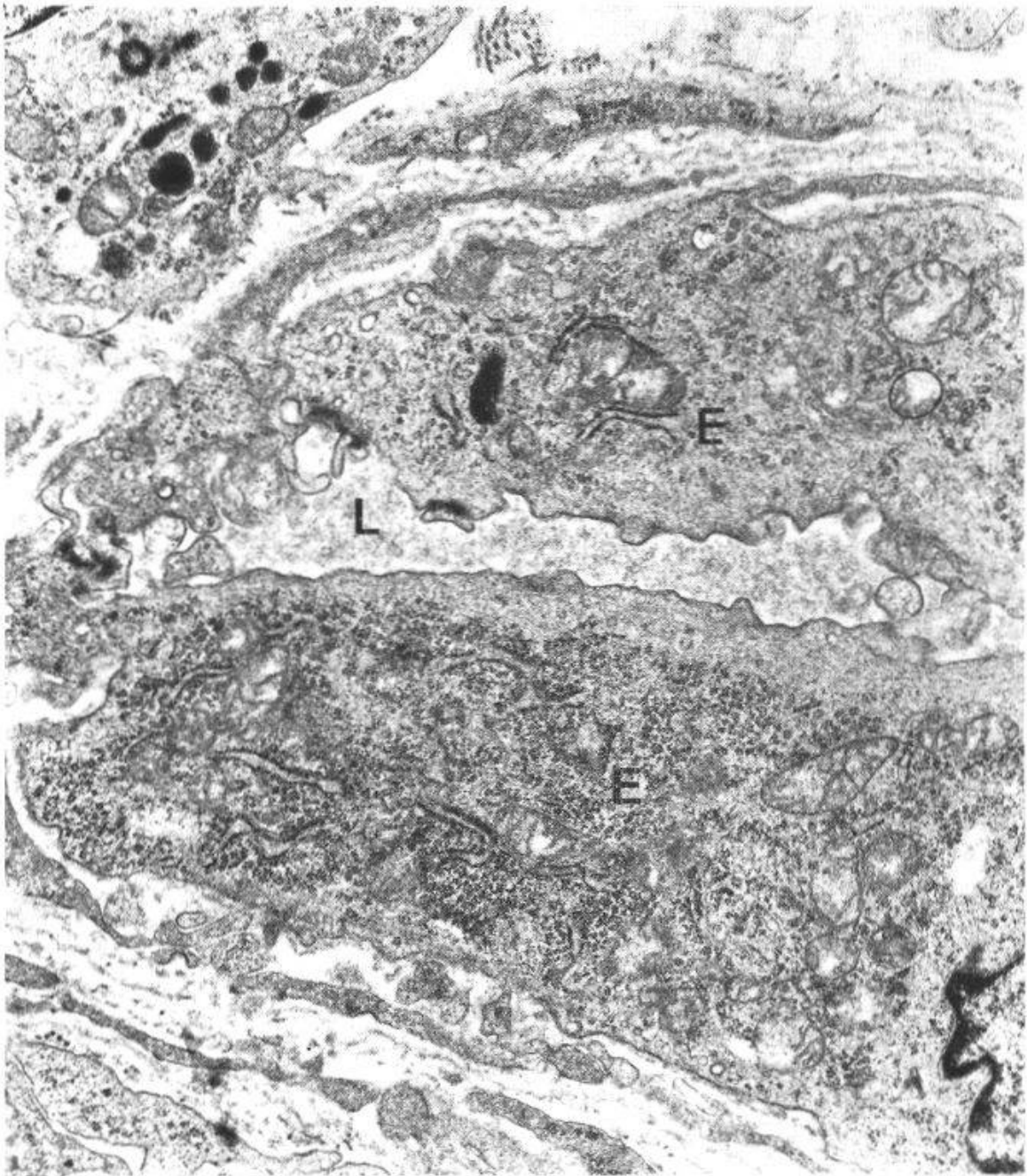


Abb. 4. Endothel-Frühreaktion: Myokardkapillare mit vergrößerten Endothelzellen (E), die reichlich Ribosomen enthalten. Kapillarlichtung (L) schlitzförmig eingengt. 3 Tage nach allogenetischer Herztransplantation. – EM Nr. 538/70, ursprüngliche Vergrößerung 4000 \times .

und der A. pulmonalis, während die Koronararterien in ihrem epikardialen Verlauf meist nur eine Endothelschwellung zeigen. Eigentliche fibrinoide Gefäßwandnekrosen, die vor allem die mittleren und kleinen Koronararterien betreffen und die auf die Einwirkung zirkulierender Antikörper zurückzuführen sind, treten frühestens ab dem 9. Tag in Erscheinung.

Die Front, wo sich die Auseinandersetzung zwischen Wirt und Gast zuerst abspielt, ist das Endothel. Bevor immunologische Mechanismen wirksam werden können, d. h. schon in den ersten Tagen nach Transplantation, findet

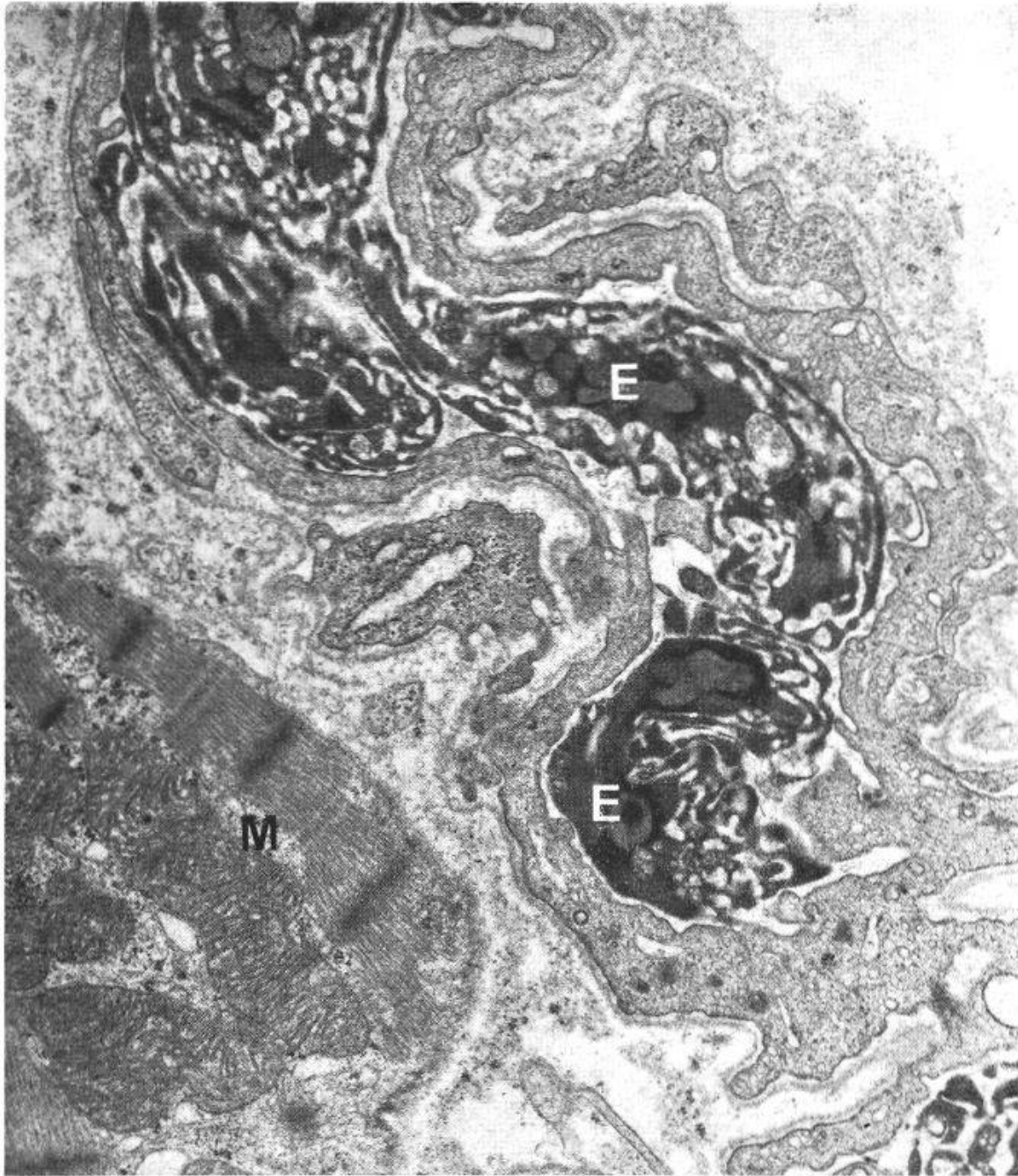


Abb. 5. Nekrotische, in die Kapillarlichtung abgestossene Endothelzellen (E). Mässiges interstitielles Ödem. M = intakte Herzmuskelzelle. 6 Tage nach allogenetischer Herztransplantation. – EM Nr. 2816/69, ursprüngliche Vergrösserung 6000 \times .

sich bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung eine eindruckliche Volumenzunahme der Endothelzellen (Abb. 4). Die Kapillaren können dadurch spaltförmig eingengt werden. Die vergrösserten Endothelzellen enthalten meist reichlich Ribosomen und meist auch grosse Golgi-Apparate. Diese frühzeitig auftretende Endothelveränderung ist wahrscheinlich unspezifischer Art. Sie kann sowohl bei Auto- und Allotransplantaten als auch bei der Tuberkulinreaktion beobachtet werden (WIENER u. Mitarb., 1969).

Ab etwa dem 6. Tag finden sich gehäuft vollständig nekrotische, von der Unterlage abgelöste Endothelzellen (Abb. 5). Der genaue Mechanismus der

Endothelzerstörung ist noch nicht endgültig geklärt. Seit den Untersuchungen von KOUNTZ u. Mitarb. (1963) weiss man, dass immunaktive Lymphozyten mit Endothelzellen des transplantierten Organs in engen Kontakt treten, wobei es sogar zur Bildung eigentlicher Zytoplasmabrücken kommen soll. Nach PORTER u. Mitarb. (1967) erfolgt die Endothelschädigung durch neutrophile Granulozyten.

Endothelschaden, nachfolgende Thrombosen, Zerstörung von Kapillaren, interstitielles Ödem und interstitielle Blutungen führen in der Schlussphase der Abstossung zu Myokardnekrosen. Diese sind somit ischämisch bedingt und nicht Folge eines direkten Angriffes durch immunaktive Lymphozyten.

Zusammenfassung

Die vom Transplantatempfänger gegen das Transplantat gerichtete Immunreaktion ist von vielen Faktoren abhängig. Ein Transplantat kann zudem akut oder chronisch abgestossen werden. Aktive Phasen der Verwerfung können im gleichen Organ neben alten Läsionen gefunden werden. Es resultieren so komplexe pathologisch-anatomische Befunde, die nur bei Kenntnis der Ergebnisse des Tierversuchs korrekt interpretiert werden können.

Die spontane, medikamentös nicht beeinflusste Verwerfung von Herz-Allotransplantaten zeigt folgenden Ablauf: Schon 24 Stunden nach Transplantation sind einzelne perivaskuläre Infiltrate und ein diskretes perivaskuläres Ödem vorhanden. Nach 48 Stunden finden sich bereits grössere Infiltrate, die von den subepi- und subendokardialen Abschnitten ausgehen und stets den kleinen intramuralen Myokardgefässen folgen. In den folgenden Tagen entwickelt sich zusehends eine herdförmige interstitielle Myokarditis. Das Zellinfiltrat besteht vorwiegend aus kleinen Lymphozyten. Daneben findet man aber auch grosse mononukleäre Zellen, sogenannte «graft rejecting cells», sowie gegen Ende der Abstossung reichlich neutrophile Granulozyten. Eingeleitet durch Kapillarzerstörung, Thrombosen, interstitielles Ödem und interstitielle Blutungen treten ab dem 6. Tag fleckförmige, ischämisch bedingte Myokardnekrosen auf.

Elektronenmikroskopisch kann schon in den ersten Tagen nach Transplantation eine unspezifische Endothelschwellung beobachtet werden. Die später eintretende Endothelzerstörung erfolgt nach KOUNTZ u. Mitarb. (1963) durch einen direkten Angriff immunaktiver Lymphozyten, nach PORTER u. Mitarb. (1967) durch neutrophile Granulozyten.

Résumé

La réaction immunologique du receveur du greffon contre le transplant dépend de plusieurs facteurs. Un rejet du transplant peut se faire de façon aiguë ou chronique. Et l'on peut trouver dans le même organe à côté de lésions anciennes des phases actives du rejet. Il s'ensuit des images ana-

tomopatologiche si complesse qu'elles ne peuvent être interprétées correctement qu'en connaissant parfaitement les résultats de l'expérimentation chez l'animal.

Le rejet spontané de greffe de cœur, sans être traité par des médicaments, se fait selon les étapes suivantes: 24 heures déjà après la transplantation, l'on voit quelques infiltrations périvasculaires et un œdème discret autour des vaisseaux sanguins, qui partent des parties subépi- et subendocardiales, et prennent ensuite les petits capillaires myocardiques intramurales. Dans les jours qui suivent se développe à vue d'œil une myocardite interstitielle en foyers. Cette infiltration cellulaire consiste principalement en petits lymphocytes. On trouve en plus de grands mononucléaires, dénommés «graft rejecting cells», puis à la fin de la période de rejet un grand nombre de granulocytes neutrophiles. Enfin, à partir du 6e jour se forment des nécroses myocardiques en foyer d'origine ischémique, annoncées par des destructions capillaires, des thromboses, un œdème interstitiel et des hémorragies interstitielles.

Déjà dans les tout premiers jours après la transplantation l'on peut observer au microscope électronique un gonflement non spécifique de l'endothélium. La destruction de l'endothélium qui survient plus tard est due selon KOUNTZ et coll. (1963) à une agression directe par des lymphocytes immunoactifs, et par des granulocytes neutrophiles selon PORTER et coll. (1967).

Riassunto

La reazione immunologica di colui che riceve un trapianto al riguardo del trapianto stesso, dipende da molti fattori. Un trapianto può essere inoltre rigettato acutamente o cronicamente. Nello stesso organo si possono trovare delle fasi attive del rigetto accanto a vecchie lesioni. Ne risultano così dei reperti anatomico-patologici di natura complessa, che possono essere interpretati correttamente solo se si è a conoscenza dei risultati ottenuti dagli esperimenti sugli animali.

Il rigetto spontaneo di allotrapianti cardiaci senza l'influenza di medicinali si svolge nel seguente dei modi: già 24 ore dopo il trapianto si notano alcuni infiltrati perivascolari ed un edema discreto della stessa regione. Dopo 48 ore si trovano degli infiltrati più estesi che partono dalle regioni subepicardiali e subendocardiali e che seguono sempre i piccoli vasi intramurali del miocardio. Nei giorni seguenti si sviluppa sempre più una miocardite interstiziale a focolaio. L'infiltrazione cellulare si compone prevalentemente di piccoli linfociti. In più si trovano anche delle grosse cellule mononucleate, le cosiddette graft rejecting cells. Verso la fine del rigetto abbondano i granulociti neutrofili. Precedute dalla distruzione di capillari, da trombosi, da edema ed emorragie interstiziali, a partire dal sesto giorno si notano delle necrosi ischemiche del miocardio disposte a focolaio.

Già nei primi giorni che seguono il trapianto, si può osservare al microscopio elettronico un rigonfiamento non specifico dell'endotelio. La distru-

zione dell'endotelio che si osserva più tardi è causata secondo KOUNTZ e coll. (1963) da un attacco diretto di linfociti immunoattivi, secondo PORTER e coll. (1967) da granulociti neutrofili.

Summary

The immune reaction of the transplant receiver against the transplant is dependent on many factors. A transplant can be rejected either acutely or chronically. Active phases of rejection can be found in the same organ next to old lesions. The result is very complex pathological-anatomical findings which can only be correctly interpreted through the results of animal experiments.

The spontaneous rejection which is not influenced by medicaments in cardiac allotransplants occurs in the following way: 24 hours after the transplantation, single perivascular infiltrates and a discrete perivascular oedema are seen. After 48 hours there are larger infiltrates which come from the sub-epi- and subendocardial cuts and always follow the small intramural myocardial vessels. In the following days, there is an increasing development of a focal interstitial myocarditis. The cell infiltrate consists mainly of small lymphocytes. Next to these, however, one finds also large mononuclear cells, the so-called graft-rejecting cells, and towards the end of the rejection, numerous neutrophile granulocytes. Beginning with capillary destruction, thromboses, interstitial oedema and interstitial bleedings, there appears on the 6th day a patchy, ischaemic myocardial necrosis.

Electron microscopically, a non-specific endothelium swelling can be seen in the first days after the transplantation. The endothelium destruction which sets in later, occurs according to KOUNTZ et al. (1963) by way of a direct attack of immune-active lymphocytes, according to PORTER et al. (1967) through neutrophile granulocytes.

- CAREL A.: The surgery of blood vessels. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 18, 18 (1907).
KOSEK J. C., HURLEY E. J. und LOWER R. R.: Histopathology of orthotopic canine cardiac homografts. *Lab. Invest.* 19, 97 (1968).
KOUNTZ S. L., WILLIAMS M. A., WILLIAMS P. L., KAPROS C. und DEMPSTER W. J.: Mechanism of rejecting of homotransplanted kidneys. *Nature (Lond.)* 199, 257 (1963).
PORTER K. A., DOSSETOR J. B., MARCHIORO T. L., PEART W. S., RENDALL J. M., STARZL T. E. und TERASAKI P.: Human renal transplants. I. Glomerular changes. *Lab. Invest.* 16, 153 (1967).
ROWLANDS D. T. jr., VANDERBEEK R. B., SEIGLER H. F. und EBERT P. A.: Rejection of canine cardiac allografts. *Amer. J. Path.* 53, 617 (1968).
WIENER J., LATTES R. G. und PEARL J. S.: Vascular permeability and leukocyte emigration in allograft rejection. *Amer. J. Path.* 55, 295 (1969).

Adresse des Autors: PD. Dr. W. Wegmann, Oberarzt, Pathologisches Institut der Universität, Schmelzbergstrasse 12, CH-8006 Zürich.