

Pathologisch-anatomische Beobachtungen bei drei orthotopen, allogenen Lebertransplantationen bei Erwachsenen

H. Bechtelsheimer, P. Gedigk, R. Müller und T. S. Lie

Pathologisches Institut (Direktor: Prof. Dr. P. Gedigk) und Chirurgische Klinik
(Direktor: Prof. Dr. A. Gütgemann) der Universität Bonn

Eingegangen am 3. April 1973

Pathologic Anatomic Observations after Three Orthotopic Allogenic Transplantations of the Liver in Adults

Summary. The morphology and the complications of three cases of orthotopic, allogenic hepatic transplantation are described. The *first recipient* survived for 202 days. In the liver transplant a late rejection with vascular changes was observed. Septicopyemia and severe pyelophlebitis of the liver were major complications.

In the *second case*, with a survival of 6 days there was primary ischemic damage of the homograft due to a prolonged warm ischemic period at body temperature. Examinations of the liver revealed acute rejection. The main complications were suppurative cholangitis and pericholangitis, pulmonary embolism and atelectasis of the right lower lung resulting from paralysis of the right hemidiaphragm.

In the *third case*, with a survival of 6 days, different degrees of rejection were found. As a result of hepatic arterial thrombosis there was severe ischemic damage to the liver, with disseminated submassive necroses of the parenchyma. Around these ischemic necroses signs of an acute rejection were prominent. In the preserved areas of the parenchyma the rejection was only mild. Further complications were disturbance of bile drainage, caused by ligation of the cystic duct, in combination with a severe jaundice and a hemorrhagic diathesis.

Immunosuppressive therapy in preventing rejection of liver homografts is quite as effective as in renal and myocardial transplantation. However, liver transplants are more often endangered by severe postoperative complications, especially overwhelming bacterial infections of the graft, and also by the hepatotoxic properties of immunosuppressives.

Zusammenfassung. Anhand von drei orthotopen, allogenen Lebertransplantationen bei Erwachsenen werden die morphologischen Veränderungen in der transplantierten Leber sowie die bei und nach der Lebertransplantation auftretenden Komplikationen beschrieben.

Bei dem *1. Fall* mit einer Überlebenszeit von 202 Tagen lag eine späte (chronische) Rejektion vor. Komplikation war eine Septicopyämie, die von einem Bauchdeckenabsceß ausgegangen war und zu einer schweren nekrotisierenden Pylephlebitis geführt hatte.

Bei dem *2. Fall* mit einer Überlebenszeit von 6 Tagen bestand infolge einer ungewöhnlich langen warmen Ischämiezeit eine primäre ischämische Schädigung der transplantierten Leber. Zum Zeitpunkt des Todes lag eine akute Rejektion vor. Als Komplikationen waren eine eitrige Cholangitis und Pericholangitis, eine Pulmonalembolie sowie eine Atelektase der rechten Lungenlappen infolge eines rechtsseitigen Zwerchfellhochstandes aufgetreten.

Der *3. Fall* mit einer Überlebenszeit von 6 Tagen wies unterschiedlich ausgeprägte Rejektionserscheinungen auf. Infolge einer Thrombose der Arteria hepatica bestanden schwere sekundäre ischämische Schäden mit konfluierenden, z.T. subtotalen Massenekrosen. Im Bereich der Nekrosen war es zu akuten Abstoßungsvorgängen gekommen. Sonst waren die Rejektionserscheinungen nur gering. Weitere Komplikationen waren eine Störung der Gallendrainage infolge einer operativen Ligatur des Ductus cysticus, die mit einem schweren Ikterus einherging, sowie eine hämorrhagische Diathese.

Die Rejektion der transplantierten Leber wird durch die immunsuppressive Therapie nicht schlechter beherrscht als bei der Niere und beim Herzen. Die transplantierte Leber ist jedoch durch postoperative Komplikationen, und zwar besonders durch Infektionen und durch die toxische Wirkung der immunsuppressiven Behandlung stärker gefährdet als andere Organe, so daß die Transplantation der Leber z.Z. noch mit mehr Risiken behaftet ist als die Transplantation von Herzen und Nieren.

Bei der allogenen, orthotopen Transplantation wird die Leber extremen funktionellen Belastungen und vielfältigen Schädigungen ausgesetzt, als deren Folgen tiefgreifende morphologische Veränderungen bis zur Zerstörung der Organarchitektur auftreten können. Dieser Gestaltwandel geht im makroskopischen und mikroskopischen Bereich mit Erscheinungen einher, die aus der klassischen Pathologie nicht oder nicht in diesem Ausmaß und in dieser Kombination bekannt sind. Für die Leberpathologie ist damit eine Fülle von neuen Problemen entstanden. Die bisher an transplantierten Lebern erhobenen Befunde haben allerdings noch nicht zu einheitlichen Resultaten geführt, da der Krankheitsablauf, die postoperativen Komplikationen und der Zeitpunkt der Einzelbeobachtungen naturgemäß sehr verschieden waren (Starzl u. Mitarb., 1961, 1963, 1964, 1965, 1967, 1968, 1969, 1971; Brock u. Starzl, 1962; Moore u. Mitarb., 1959, 1964; Porter, 1969; Fulginiti u. Mitarb., 1968; Calne, Williams u. Mitarb., 1968, 1969).

Nach unseren ersten Mitteilungen über eigene Beobachtungen bei Lebertransplantationen (Gedigk, Bechtelsheimer, Müller, Lie, 1969; Gütgemann, Lie, Bechtelsheimer, Gedigk, 1970) möchten wir nunmehr anhand unserer Befunde versuchen, zur Klärung der bei der Transplantation der menschlichen Leber auftretenden pathologisch-anatomischen und klinischen Probleme beizutragen.

I. Klinische und pathologisch-anatomische Befunde

Die wichtigsten klinischen Daten der Spender und Angaben über den jeweiligen Operationsverlauf können der Tabelle 1 entnommen werden. Für die Immunsuppression wurden in den 3 Fällen Prednison, Azathioprin und Antilymphocytenglobulin vom Pferd verabreicht (Einzelheiten bei Gütgemann u. Mitarb., 1969, 1971).

Postoperativer Verlauf und Obduktionsbefund des Falles 1

Vorübergehende erste Abstoßungskrise 5 Tage nach der Operation. Am 35. Tag Hepatico-Jejunostomie wegen Gallengangsnekrose. Am Ende des 3. postoperativen Monats klinischer Beginn einer späten (chronischen), bis zum Tod nicht mehr völlig beherrschbaren Rejektion. Gastrointestinale Blutung am 111. Tag. Tod unter den klinischen Zeichen des Leberversagens 202 Tage nach der Transplantation.

Biopsische Befunde der Spenderleber

Randbiopsie unmittelbar nach der Revascularisation: Geringe hydropische Schwellung und reduzierter Glykogengehalt der Hepatocyten. Angedeutete Cholestase.

Leberbiopsie am 35. Tag (anlässlich der Hepatico-Jejunostomie): Schwere mechanische, zentrolobuläre Cholestase mit gallig imbibierten Einzelzellnekrosen und z.T. abgeräumten Gruppennekrosen, hydropische Schwellung der Leberzellen, leichte chronische Cholangitis und Pericholangitis. Geringe Abstoßungsreaktion in den Portalfeldern (Abb. 1).—In der gleichzeitig entfernten Gallenblase bestanden in der Umgebung der Gefäße geringe Abstoßungserscheinungen sowie eine obliterierende xanthomatöse Arteriopathie (Abb. 2).

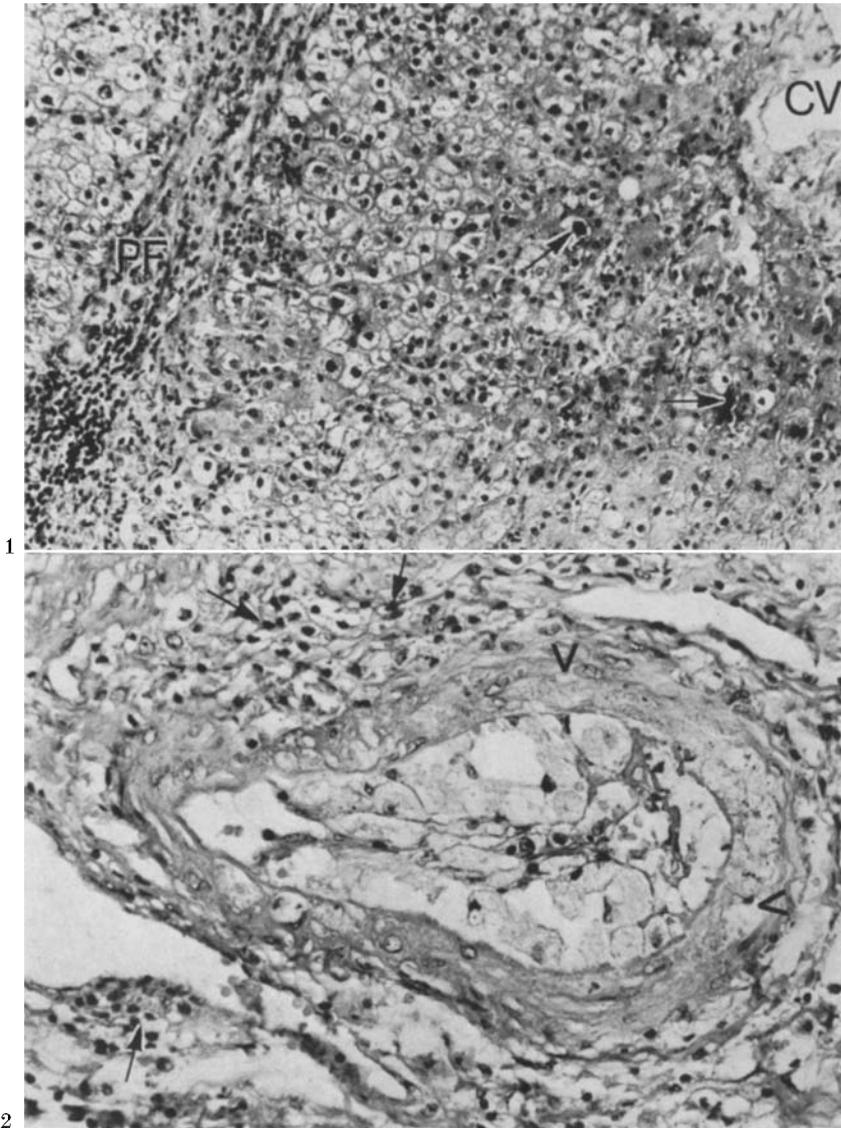


Abb. 1. Fall 1. Leber 35 Tage nach Transplantation: Schwere mechanische Cholostase (↗) mit gallig imbibierten Einzelzellnekrosen, abgeräumten Gruppennekrosen und hydropischer Schwellung der Hepatocyten. In den Portalfeldern (PF) Hinweise auf geringe Rejektion. Hämatoxylin-Eosin; 160 ×

Abb. 2. Fall 1. 35 Tage nach der Transplantation: Gefäß in der Gallenblasenwand. In der Umgebung geringe Abstoßungsreaktion (↗). Vacuolisierung der glatten Muskulatur der Media (V). Reichlich Schaumzellen in der herdförmig verbreiterten Intima kleinerer und mittlerer submucöser Arterien. Hämatoxylin-Eosin; 250 ×

Obduktionsbefund

Schwere *Septicopyämie* (im Herzblut *E. coli*, *Enterobact. aerogenes*, *Enterokokken* und *Proteus*), ausgehend von einer ausgedehnten, zum Dünndarm fisteln-

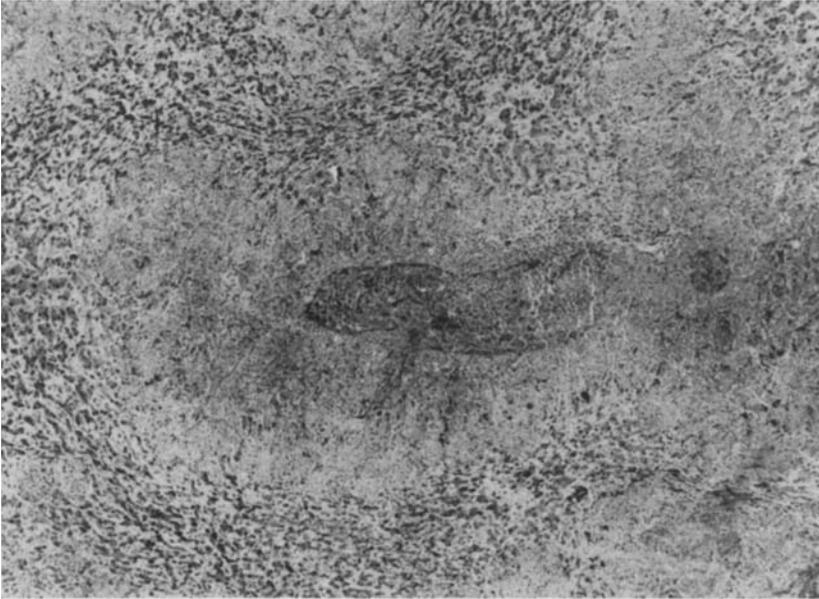


Abb. 3. Fall 1. 202 Tage nach der Transplantation: Nekrotisierende Pylephlebitis. Reaktionsarme periphere Nekrose des Leberparenchyms. Trichrom-Färbung nach Goldner; 50×

den *Bauchdeckenphlegmone*. Von der Bauchdeckenphlegmone fortgeleitete, *schwere, nekrotisierende, intrahepatische Pylephlebitis* (Abb. 3). *Schwerer allgemeiner Ikterus. Cholämische Nephrose.*

Periphere, septische Embolien in den Lungen, hühnereigroße Infarktnekrose im linken Unterlappen, subpleurale Lungenabscesse sowie disseminierte, nekrotisierende Herdpneumonien. Einzelne, linsengroße Krebsmetastasen in beiden Unterlappen. Atelektase des rechten Unterlappens. Dilatation beider Herzkammern.

In das Pankreas penetrierendes, reaktionsarmes Steroidulcus des Magens mit Blutung in den Magen-Darm-Kanal. Atrophie des lymphatischen Systems. Atrophie der Nebennieren mit abgeräumten Nekrosen. Osteoporose der Wirbelsäule. Zottenatrophie der Dünndarmschleimhaut. Beginnende Hodenatrophie.

Die 3100 g schwere *Transplantatleber* war olivgrün gefärbt, zeigte eine eigentümliche retikuläre, gelbgrüne Schnittfläche mit multiplen, bis walnußgroßen Abscessen. Im linken Lappen fand sich ein alter ischämischer Infarkt.

Mikroskopisch standen folgende Veränderungen im Vordergrund: 1. Zeichen der Rejektion: In den Portalfeldern und unter dem Endothel größerer Venen fanden sich schütterere Infiltrate von Lymphocyten und wenigen Plasmazellen (Abb. 4). In der Umgebung der Zentralvenen sah man einen Gerüstkollaps, eine Fibrose und eine Atrophie der Hepatocyten, die reichlich Lipofuscin enthielten (Abb. 5, 6). In einzelnen kleinen und mittleren Arterien war die Intima verbreitert und enthielt reichlich Pseudoxanthomzellen; dabei war es zu einer beträchtlichen Einengung der Lichtung gekommen (Abb. 2). Mitunter war die Lichtung der

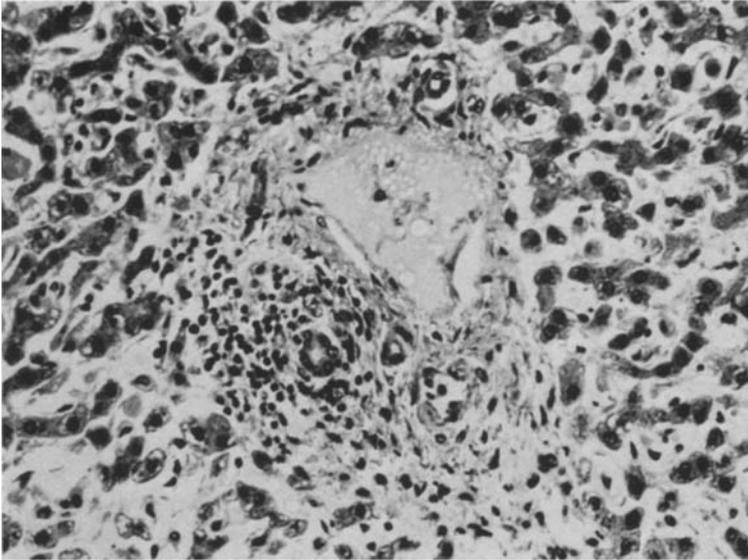


Abb. 4. Fall 1. 202 Tage nach der Transplantation: Leichte rundzellige Infiltration des Portalfeldes, besonders in der Umgebung der Gefäße, z.T. in der Umgebung kleinerer Gallengänge. Hämatoxylin-Eosin; 160×

Arterien durch ein resorbierendes und z.T. rekanalisiertes Granulationsgewebe verschlossen, das offenbar die gewucherten Schaumzellen ersetzt hatte. 2. Als Ausdruck der Lymphstauung waren die Lymphgefäße in den Portalfeldern stark erweitert und enthielten eine eingedickte, eiweißreiche Lymphe. 3. Als Folge der Pylephlebitis fanden sich reaktionsarme, mit zahlreichen gramnegativen Erregern durchsetzte Massennekrosen in der Umgebung der Portalfelder (Abb. 3). 4. Entsprechend dem schweren allgemeinen Ikterus bestanden disseminierte, gallig imbibierte, lytische, z.T. abgeräumte Einzelzell- und Gruppennekrosen sowie eine erhebliche intra- und extracelluläre Cholestase. 5. Schließlich lag eine geringe chronische Cholangitis vor.

Postoperativer Verlauf und Obduktionsbefund des Falles 2

Nach der Operation erhebliche Anstiege der Transaminasen (SGPT über 1300 mU/ml, SGOT über 5000 mU/ml) und generalisierte, 24 Std anhaltende Blutungsneigung. Danach klinische Zeichen einer akuten Rejektion mit raschem Anstieg der Bilirubinwerte i. S. Tod infolge Ateminsuffizienz und akuten Herzversagens am 7. postoperativen Tag.

Leberbiopsie nach der Revascularisation

Im Vordergrund standen zentrolobuläre, ischämisch bedingte Nekrobiosen der Hepatocyten. Daneben fanden sich Leberveränderungen, die auf eine virale Schädigung hinweisen, wie eine Aktivierung der Sternzellen, eine rundzellige Infiltration der Portalfelder sowie Cytoplasmaauflockerungen der Hepatocyten (s. Tabelle 1, Anmerkung b, Abb. 7).

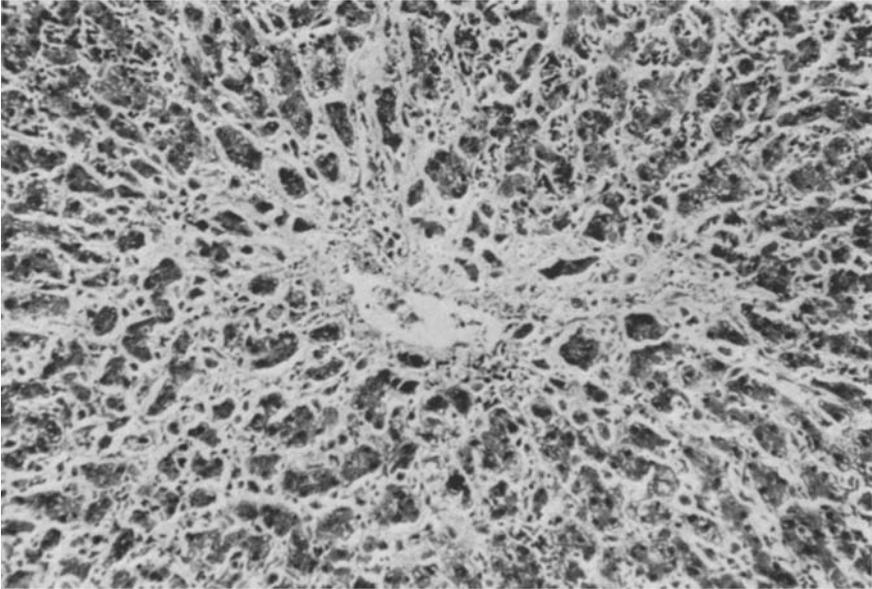


Abb. 5. Fall 1. 202 Tage nach der Transplantation: Centrilobuläre Fibrose mit bindegewebiger Zerschichtung des Parenchyms in kleinere Leberzellkomplexe. Nur angedeutete Infiltration von mononucleären Zellen. Trichrom-Färbung nach Goldner; 100×

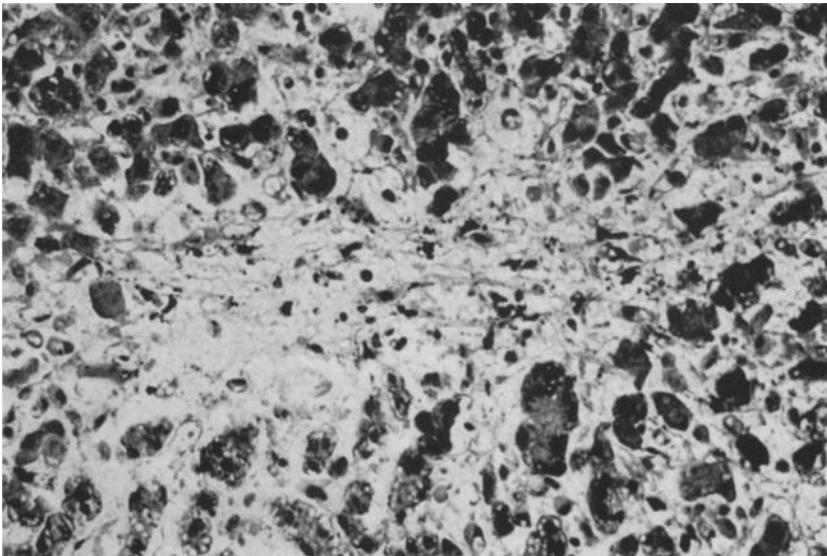


Abb. 6. Fall 1. 202 Tage nach der Transplantation: In der Umgebung der Zentralvene Gerüst-kollaps und Fibrose mit Segregation und Atrophie der erhaltenen Hepatocyten. Reichlich Lipofuscinablagerungen in den Leberzellen. Nur gelegentlich einzelne mononucleäre Zell-infiltrate. Hämatoxylin-Eosin; 250×

Tabelle I. Klinische Daten

	Spender I	Empfänger I	Spender II	Empfänger II	Spender III	Empfänger III
Lebensalter	31 Jahre	30 Jahre	16 Jahre	53 Jahre	19 Jahre	24 Jahre
Geschlecht	männlich	männlich	männlich	männlich	männlich	männlich
Blutgruppe	O/Rh ⁺	A/Rh ⁻	O/Rh ⁺	A/Rh ⁺	A/Rh ⁺	A/Rh ⁺
Rhesusfaktor						
Grundleiden	Gefäßaneurysma an der Hirnbasis	Hepatozelluläres Carcinom	Arteriovenöses Angiom der Insehrinde Cerebrale Blutung Viruspneumonie ^b	Lebercirrhose Hepatozelluläres Carcinom	Hirntrauma	Hepatozelluläres Carcinom
Todesursache	Cerebrale Massenblutung	Leberversagen	Cerebrale Massenblutung	Ateminsuffizienz Akutes Herzversagen	Herzstillstand	Coma hepaticum Niereninsuffizienz
Agonale Hypotonie	6 h		14 h		2 h	
Anhepatische Phase	105 min	165 min	128 min	60 min	209 min	107 min
Kalte Ischämie	0 min		42 min		4 min	
Warme Ischämie	105 min		170 min		213 min	
Gesamtischämie		1,0 mg-% normal		24,5 mg-% SGOT 20 mU/ml		4,8 mg-% SGOT 36 mU/ml
Bilirubin ^a		245 mU/ml		145 mU/ml		444 mU/ml
Transaminasen ^a						
Alkalische Phosphatase ^a						

^a Bei der Aufnahme.^b Beim Spender ergaben sich Befunde, die im Rahmen einer Virusinfektion auftreten: eine interstitielle Pneumonie, eine lympho-plasmocelluläre Tracheobronchitis, Follikelnekrosen sowie eine lympho-plasmocelluläre Transformation des lymphatischen Apparates.

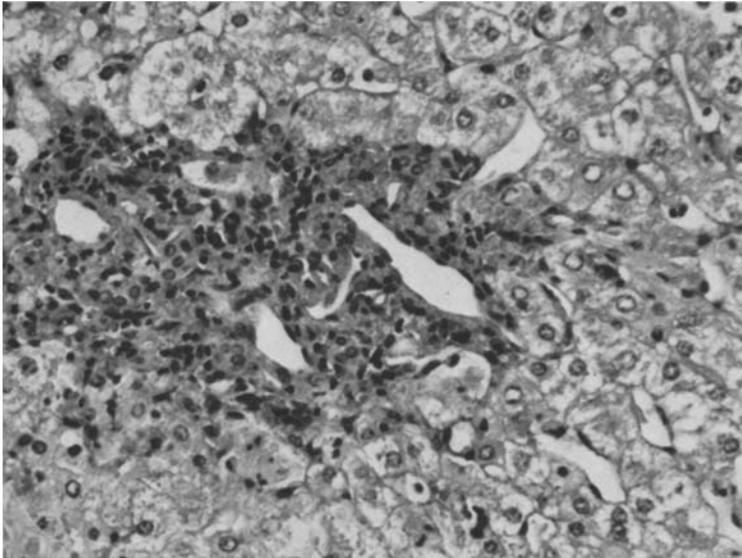


Abb. 7. Fall 2. Spenderleber unmittelbar nach Revascularisierung. Rundzellige Infiltrate der Portalfelder. Cytoplasmaauflockerung der Hepatocyten und herdförmige Aktivierung der Sternzellen. Hämatoxylin-Eosin; 250 \times

Obduktionsbefund

Schwerer Ikterus. Cholämische Nephrose. Rechtsseitige Pulmonalembolie bei Thrombosen der Femoralvenen, varicöser Venen der vorderen Bauchwand sowie Parietalthromben oberhalb der infrahepatischen Vena cava-Anastomose.

Rechtsseitiger Zwerchfellhochstand mit *Atelektase der rechten Lungenlappen*. Blutstauung und Ödem der Lungen. Leichte Wandhypertrophie und Dilatation beider Herzventrikel. Frische fibrinöse Epicarditis.

Kleine krebssige Lungenembolien, kleine Metastasen im Fettgewebe der rechten Nebenniere und in einem Lymphknoten an der Leberpforte. Geringe Oesophagusvaricen. Hämorrhagische Erosionen der Magenschleimhaut. Lympho-plasmocelluläre Transformation des lymphatischen Gewebes. Regressive Transformation der Nebennieren.

Die erheblich vergrößerte, 2300 g schwere *Transplantalleber* war *makroskopisch* safrangelb und zeigte eine eigentümliche lobulierte Schnittfläche. *Mikroskopisch* zeigten sich als Ausdruck einer *akuten Abstoßungsreaktion* in den Portalfeldern (Abb. 9) sowie mitunter in der Wand der Zentralvenen Ansammlungen von Lymphocyten und pyroninophilen Blasten. In den Sinus bestand eine ausgeprägte Proliferation der Sternzellen.

Als Residuum abgeräumter ischämischer Nekrosen fand sich ein acinuszentraler Gerüst kollaps. Ferner bestanden eine schwere eitrige Cholangitis und Pericholangitis mit Gallengangswucherungen sowie eine beträchtliche Cholestase. Bemerkenswert waren die abgeräumten, konfluierenden, acinusperipheren Nekrosen mit einem Gerüst kollaps und einer eigentümlichen, sehr ausgeprägten Makrophagenreaktion (Abb. 8, 9).

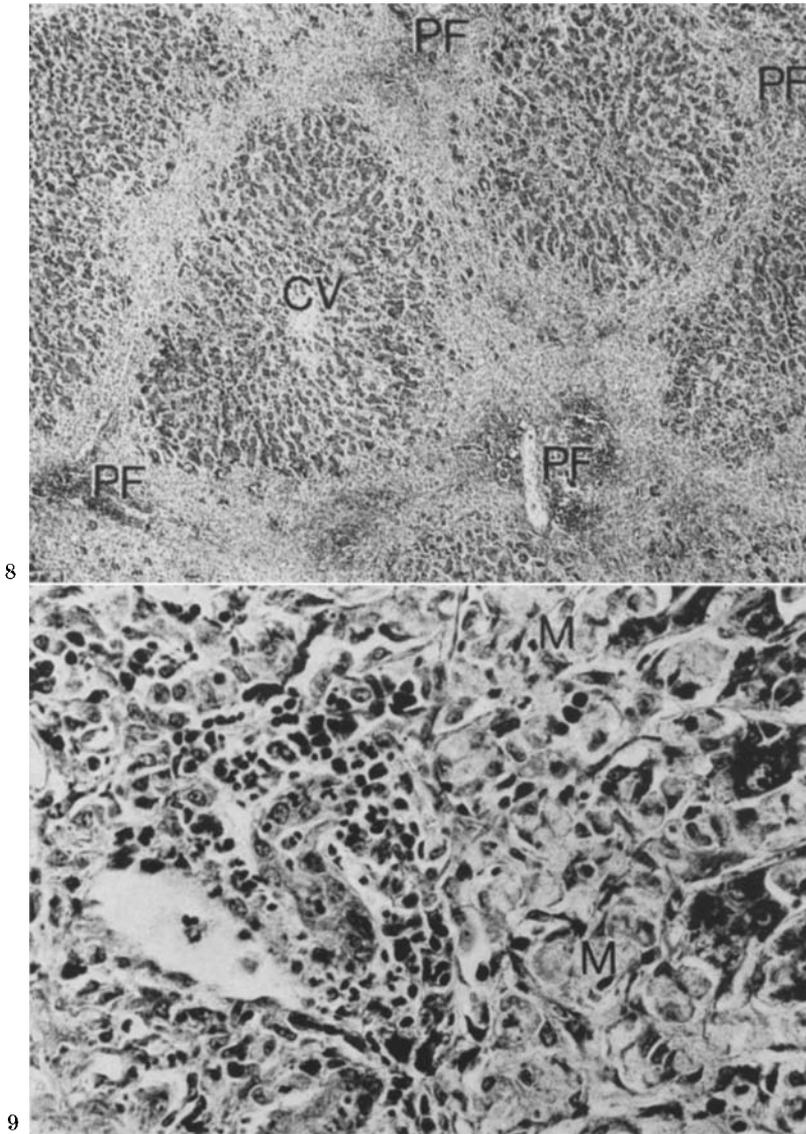


Abb. 8. Fall 2. 6 Tage nach Transplantation. Straßenförmige acinusperiphere Nekrosen mit netzartiger perilobulärer Brückenbildung und ausgeprägter Makrophagenreaktion. Centrolobulärer Gerüstkollaps (*CV*). Schwere eitrig-cholangitische Pericholangitis mit Gallengangswucherungen. Infiltration der Portalfelder (*PF*) mit Lymphocyten und pyroninophilen Blasten. Hämatoxylin-Eosin; $50\times$

Abb. 9. Fall 2. 6 Tage nach der Transplantation: Infiltration der Portalfelder mit Lymphocyten, pyroninophilen Blasten, besonders in der Umgebung der Gallengänge. Ausgeprägte Cholangitis. Makrophagenreaktion im Bereich acinusperipherer Nekrosen (*M*). PAS-Reaktion; $400\times$

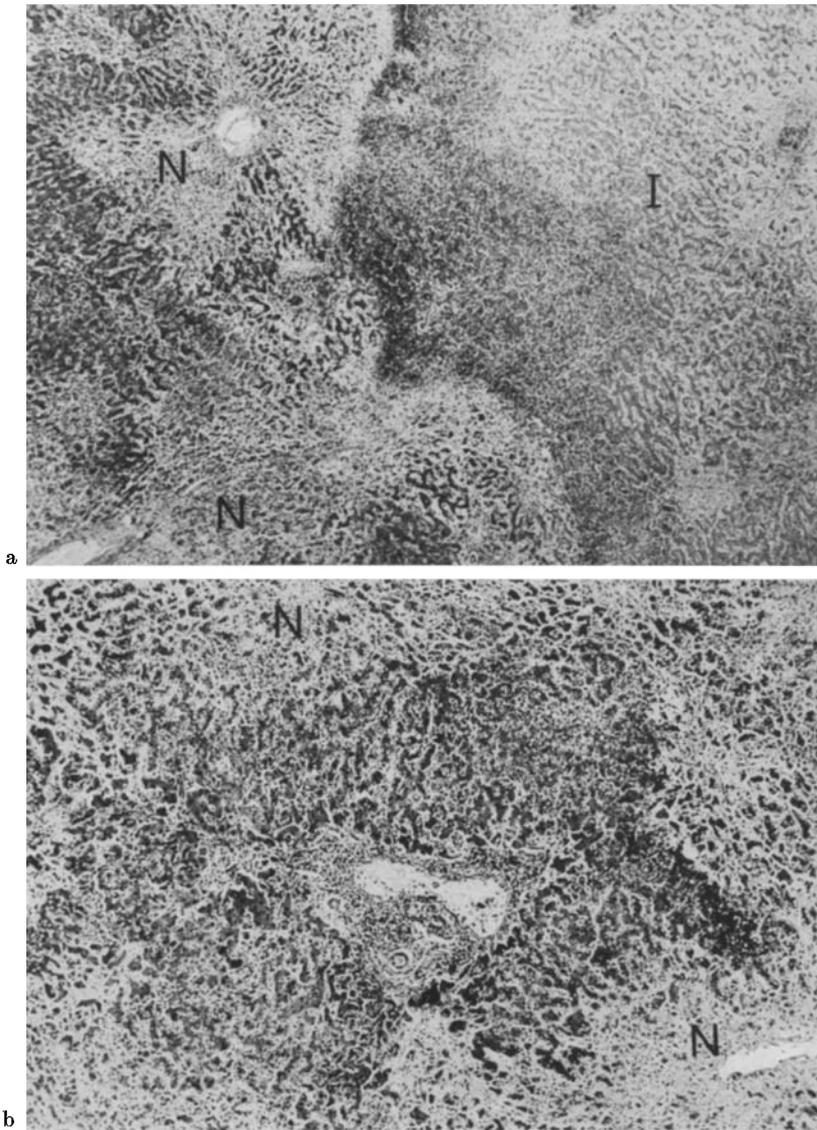


Abb. 10a u. b. Fall 3. a 7 Tage nach Transplantation. Frische und alte Nekrosen (N) und Infarkte (I) mit hämorrhagischer Randzone. Abstoßungsreaktion im erhaltenen Parenchym. b Abstoßungsreaktion im erhaltenen Parenchym. Dichte Infiltration des Portalfeldes mit Rundzellen und pyroninophilen Blasten. Hämatoxylin-Eosin; a $25\times$, b $50\times$

Postoperativer Verlauf und Obduktionsbefund des Falles 3

Postoperativ zunehmender Verschlußikterus. Am 5. Tag Beginn eines Coma hepaticum mit extrem hohen Transaminasen. Nach 7 Tagen Tod im Coma hepaticum bei gleichzeitiger Niereninsuffizienz.

Obduktionsbefund

Ligatur des Ductus choledochus an typischer Stelle, den abnorm nach caudal verlaufenden und extrem verlängerten Ductus cysticus mit erfassend. *Ausgeprägter allgemeiner Flavinkterus. 1,5 cm lange, ca. 2 Tage alte Thrombose der Arteria hepatica im Bereich der Anastomose. Mehrere Tage alte diffuse Peritonitis. Allgemeine hämorrhagische Diathese: subendo- und subepicardiale Blutungen, Petechien in der Harnblasenschleimhaut, subseröse Hämorrhagien im Verlauf des gesamten Dünndarmes, Blutung von 500 ml im rechten Pleuraspalt, dünn-schichtige subpleurale Blutung links basal, massive Blutung in die Bauchhöhle (1 l).*

Interstitielles Ödem in den Nieren, osmotische Nephrose. Atelektase des rechten Unterlappens, regressive Transformation der Nebennieren, lympho-plasmocelluläre Transformation des lymphatischen Gewebes. Vereinzelt kleine Lungenmetastasen. Mäßige Wandhypertrophie des linken Ventrikels und Dialation beider Herzkammern.

Die *Transplantatleber* war trotz des allgemeinen Ikterus makroskopisch rötlich gefärbt und zeigte im Hilusbereich Gallenextravasate, während im Parenchym keine wesentliche Cholostase bestand. Weiter fanden sich multiple frische und etwas ältere Nekrosen und Infarkte sowie ausgedehnte, durch Katheterdruck entstandene Parenchymnekrosen in den subkapsulären Abschnitten (Abb. 10a, b). In der Umgebung dieser Nekrosen bestanden histologisch erhebliche celluläre Abstoßungserscheinungen (Abb. 10b), während sonst die Rejektionserscheinungen gering waren. Im übrigen Parenchym fand sich eine erhebliche intravitale Autolyse.

II. Diskussion

1. Abstoßreaktionen

Beim Menschen lassen sich in der Leber klinisch folgende *Abstoßungsreaktionen* unterscheiden (Porter, 1969):

a) Die *perakute (hyperakute) Rejektion* entsteht unmittelbar nach der Eröffnung der Gefäßanastomosen oder innerhalb der ersten Stunden nach der Transplantation (z.B. bei Blutgruppenunverträglichkeit oder Präsensibilisierung des Empfängers).

b) Die *akute Rejektion* tritt mitunter krisenhaft unmittelbar nach der Transplantation, häufig aber auch im späteren Verlauf, gelegentlich sogar nach mehr als 1 Jahr auf. Klinisch kann sie verlaufen (Starzl u. Putnam, 1969): aa) subklinisch, anikterisch; bb) krisenhaft, ikterisch; cc) indolent (persistierend), mit geringem Ikterus.

Makroskopisch ist die Leber vergrößert, das Parenchym quillt über die Schnittträger. Die Schnittfläche zeigt eine muskatnußartige Struktur, ähnlich wie nach einem langdauernden, schweren Herzversagen. *Mikroskopisch* finden sich in den 1. Tagen lediglich eine Hyperämie und ein interstitielles Ödem. Das Ödem wird teilweise durch die Durchtrennung der Lymphbahnen, z.T. durch eine Permeabilitätssteigerung verursacht. Vom 3. Tag an (mit Maximum am 6. Tag) treten mononucleäre Zellen in den Lichtungen der Zentral- und Portalvenen auf, die dann in das umgebende Parenchym bzw. Mesenchym und in die Disséschen Räume austreten (Abb. 10a, b). Bis 40% der mononucleären Elemente zeigen in der Regel ein pyroninophiles Plasma; reife Plasmazellen treten erst später auf. Die zentroacinaeren und intermediären Leberzellen werden alsbald nekrotisch. Mitunter kann nur noch ein schmaler Saum von Leberzellen an der Läppchenperipherie übrigbleiben. Nach der Abräumung des Detritus kommt es zum Gitterfaserkollaps. Im Restparenchym können Gallenzylinder vorkommen. Die Sternzellen enthalten Gallenpigment und Hämosiderin. Arterienveränderungen, wie Intimiproliferationen und fibrinoide Nekrosen, können auch bei der akuten Abstoßung auftreten; sie sind aber selten (Weber, 1970). Am 8. Tag ist die Rejektion meistens komplett, sofern keine Behandlung erfolgt.

Der Ablauf und das morphologische Bild der akuten Rejektion können durch die *Therapie* modifiziert werden. Eine immunsuppressive Therapie mit Azathioprin, Corticosteroiden und/oder Antilymphocytenserum bzw. Antilymphocytenglobulin führt in einem Teil der Fälle zur Unterdrückung, z.T. aber auch nur zur zeitlichen Verschiebung der Abstoßung. In der Regel kommt es nach dem 15. Tag zur Reparatur der primären Rejektionskrise, wobei noch geringe Infiltrate von kleinen Lymphocyten, wenige pyroninophile Zellen und Siderophagen um die Zentralvene und in den Portalfeldern vorkommen können. Zentrolobulär zeigt das Parenchym dann eine Atrophie der Hepatocyten, vermehrte Lipofuscinablagerungen und mitunter eine geringe zentrolobuläre Fibrose (Lit. Porter, 1969).

c) Der *Zustand nach Rejektionskrisen* („repaire following rejection“) ist unter immunsuppressiver Behandlung, gelegentlich aber auch spontan zu beobachten. Meistens handelt es sich um Patienten, die in den ersten 2 Monaten klinische Zeichen einer Rejektion aufwiesen. In den Portalfeldern kommt es dann zu einer Rückbildung der Infiltrate und einer wechselnd starken, mitunter septalen Fibrose. Zentrolobulär zeigen sich eine Fibrose mit einer Kondensation der Reticulinfasern sowie ein Parenchymschwund mit einer Atrophie und Dissoziation der Hepatocyten (Starzl u. Mitarb., 1965, 1967, 1968, 1969; Calne u. Mitarb., 1968; Porter, 1969).

d) Die *chronische (späte) Rejektion* wurde bis jetzt frühestens nach 68 Tagen, meistens allerdings erst nach dem 4. Monat beobachtet, und zwar bei Patienten, die eine frühe akute Rejektion durchgemacht hatten. Die Leber ist verkleinert und fest; sie kann cirrhotische Umbauvorgänge aufweisen. *Mikroskopisch* zeigen viele kleine und größere Arterien xanthomatöse, obliterierende Intimaproliferationen (Abb. 2), mit gelegentlichen Rupturen der *Elastica interna* (Porter, 1969). Ähnliche Gefäßveränderungen wurden von Porter u. Mitarb. (1963, 1964), Ormos (1964), Bohle (1970) und Rossmann (1970) in Nierentransplantaten gefunden. Die portalen cellulären Infiltrate sind geringgradiger als bei der akuten Abstoßung. Sie enthalten Immunoblasten, Immunocyten, Makrophagen und Plasmazellen. Centrolobulär zeigt sich eine Fibrose und eine Atrophie des Parenchyms, die sowohl Folge der chronischen Ischämie (Gefäßobliteration) als auch der chronischen Rejektion selbst sein können (Abb. 5, 6). Eine Cholestase kann vorliegen.

Funktionell kommt es bereits *am ersten postoperativen Tag* zu einem *kurzfristigen Anstieg des Bilirubins*, der Transaminasen und der alkalischen Phosphatase, die durch das Operationstrauma bedingt sind.

Die Rejektion läßt 4—6 Tage nach der Transplantation häufig das konjugierte Bilirubin ansteigen, weniger das freie. Dementsprechend wird Bilirubin im Urin ausgeschieden (Starzl, 1961). Auch SGPT und SGOT und die alkalische Phosphatase sind im Blut vermehrt. Gleichzeitig nimmt die Gallensekretion ab (Goodrich u. Welch, 1956), wobei Bilirubin, Cholesterin und Gallensäuren vermindert sezerniert werden (Mehrez u. Mitarb., 1964). Die Leberfunktionsproben gleichen also einem Verschlussikterus (Starzl, 1961, 1965, 1970; McBride, 1962; Mehrez, 1964). Auch bei der nicht cytotostatisch behandelten Rejektion der transplantierten Hundeleber finden sich später biochemische Veränderungen, die einem Verschlussikterus entsprechen (Goodrich u. Mitarb., 1956; Mehrez, 1964; Moore, 1960; Starzl, 1961, 1965, 1970).

Auch die cytotostatisch-immunsuppressive Behandlung kann zum Ikterus führen. Beim Hund verursacht Azathioprin in Dosen von 2—4 mg/kg einen Anstieg von alkalischer Phosphatase, SGOT und SGPT sowie von konjugiertem und freiem Bilirubin i. S., die beide annähernd in gleichem Maß vermehrt sind; es kommt jedoch nicht zu einem Ikterus (Starzl, 1965). Erst bei Dosen von 4—8 mg/kg tritt ein allgemeiner Ikterus auf. Histologisch findet man dann in Abhängigkeit von der Dosis eine Cholestase und zentrale Nekrosen.

Der bei der immunsuppressiv behandelten Rejektion häufig auftretende Ikterus kann also eine komplexe Ätiologie haben. Im Vordergrund steht die Schädigung der Hepatocyten, die z. T. eine direkte Folge bzw. Begleiterscheinung der Rejektion ist. Außerdem besitzt Azathioprin auch beim Menschen eine dosisabhängige Lebertoxizität und kann z. B. auch bei Nierentransplantationen eine intrahepatische Cholestase bewirken (Starzl, 1965; Thomford u. Mitarb., 1965; Pichelmayer u. Mitarb., 1968; Penn u. Mitarb., 1969; Sparberg u. Mitarb., 1969).

Die von der normalen Leber noch tolerierten Azathioprin Dosen können bei einer in Rejektion begriffenen Transplantatleber bereits toxisch wirken. Die dadurch bedingte Störung der Leberfunktion kann dann zu einer unzureichenden Entgiftung und sekundären Leberparen-

chymischädigung führen. Wenig wahrscheinlich ist es, daß der Ikterus bei der Rejektion durch die Infiltrate in den Portalfeldern verursacht wird (McBride, 1962), weil bei leukotischen Infiltraten in den Portalfeldern in der Regel kein Ikterus auftritt.

2. Besprechung der eigenen Fälle

In dem 1. Fall betrug die Überlebenszeit 202 Tage. Eine primäre, d. h. eine durch die warme und kalte Ischämiezeit während der Transplantation verursachte ischämische Schädigung der transplantierten Leber ließ sich biopsisch nicht nachweisen.

Zum Zeitpunkt des Todes bestand nur eine geringfügige celluläre Abstoßungsreaktion im Bereich der Portalfelder und der Zentralvenen. Dementsprechend fand sich auch in den Lymphknoten und der Milz keine ausgeprägte Proliferation von Immunoblasten. Bemerkenswert war der zentrale Parenchymschwund mit Ausbildung passiver, fibrosierter Kollapsfelder (Abb. 5, 6). Außerdem bestand eine ausgeprägte obliterierende Arteriopathie (Abb. 2).

Die Kombination einer zentrolobulären Fibrose mit einer obliterierenden xanthomatösen Arteriopathie wurde von Porter (1969) in 4 Fällen von Starzl beobachtet, und zwar 68, 107, 133 und 186 Tage nach der Transplantation. Diese 4 Patienten hatten eine frühere akute Abstoßungsreaktion durchgemacht, und zwar einmal in Form einer anikterischen Rejektion und dreimal in Form einer sog. indolenten (persistierenden) Rejektion.

Auch die in unserem Fall nachweisbaren zentrolobulären Kollapsfelder und die Arteriopathie sind morphologische Äquivalente einer *späten (chronischen) Rejektion*. Dementsprechend bestand auch klinisch seit dem dritten postoperativen Monat eine schleichende, therapeutisch nicht beherrschbare Rejektion. Allerdings war die celluläre Komponente der Rejektion nur geringfügig ausgeprägt. Somit scheint zwischen dem morphologischen Bild, nämlich der geringen cellulären Abstoßungsreaktion, und den klinischen Befunden, nach denen in den letzten Wochen vor dem Tod Zeichen der Spätrejektion bestanden hatten, ein gewisser Widerspruch zu bestehen. Ursache für diese Diskrepanz dürfte die in den letzten 8 Tagen vor dem Tod durchgeführte intensive immunsuppressive Therapie gewesen sein, bei der die celluläre Komponente der Rejektion präfinal weitgehend unterdrückt worden war, so daß nur noch die zentrolobuläre Fibrose und die xanthomatöse Arteriopathie morphologisch erfaßt werden konnten.

Als Komplikationen bestanden eine Septicopyämie und eine ausgeprägte Pylephlebitis mit reaktionsarmen Massennekrosen. Inwieweit die Cholestase und der Ikterus als Ausdruck einer chronischen Rejektion allein oder als Folgen einer komplexen, teilweise toxischen und teilweise infektiösen Schädigung aufzufassen sind, läßt sich anhand der vorliegenden Befunde nicht entscheiden.

Bei dem 1. Fall war also zum Zeitpunkt des Todes das infektiöse Geschehen entscheidend. Die Abstoßungserscheinungen standen im Hintergrund.

In dem 2. Fall betrug die Überlebenszeit 6 Tage. Besonders hervorzuheben ist die Tatsache, daß — ähnlich wie in dem Fall OT 1 von Starzl und im Fall 1 von Calne und Williams (1968) — bei der Operation eine zu lange warme Ischämiezeit von 42 min in Kauf genommen werden mußte. Dementsprechend fanden wir in der unmittelbar nach der Revascularisierung entnommenen Biopsie primäre ischämische Schäden. Die Manifestationszeit (3 Std) war allerdings zu kurz, um typische ischämische Nekrosen bereits sichtbar werden zu lassen. Auch der hohe

postoperative Transaminasenanstieg wies klinisch auf eine erhebliche ischämische Parenchymläsion hin. Als Restzustand dieser Schädigung fanden wir 6 Tage später bei der Obduktion in den Läppchenzentren anstelle der resorbierten ischämischen Nekrosen einen deutlichen Gitterfaserkollaps. Zum Zeitpunkt des Todes lagen die Zeichen einer *akuten Rejektion* vor (Abb. 9). Als *Komplikationen* hatten sich eine schwere *akute eitrige Cholangitis und Pericholangitis* entwickelt. Im Parenchym bestand eine beträchtliche Cholestase, die einerseits mit der akuten Rejektion, sicher aber auch mit der Cholangitis im Zusammenhang stand.

Ein sehr auffälliger Befund in der Leber waren die ausgedehnten abgeräumten Nekrosen in der Acinusperipherie, die in dieser ausgeprägten Form bisher nicht beobachtet worden sind (Abb. 8, 9). Die Ursache dieser acinusperipheren Nekrose läßt sich anhand der pathologisch-anatomischen Befunde nicht verbindlich erklären. Wenig wahrscheinlich ist es, daß sie durch die schwere Cholangitis verursacht worden sind, zumal Cholangitiden in Transplantatlebern häufig auftreten, ohne daß es dabei zu Nekrosen dieses Ausmaßes kommt. Demgegenüber ist es wahrscheinlich, daß die Vorschädigungen der transplantierten Leber diese ausgedehnten peripheren Parenchymnekrosen mit verursacht bzw. ihre Entstehung begünstigt haben: Die transplantierte Leber war erstens offenbar durch die allgemeine virale Infektion des Spenders vorgeschädigt; in dem intraoperativ entnommenen Gewebstück der transplantierten Leber fanden sich rundzellige Infiltrate in den Portalfeldern, eine Aktivierung der Sternzellen sowie leichte regressive Veränderungen der Hepatocyten. Als zweite Vorschädigung bestand eine erhebliche ischämische Läsion infolge der langen warmen Ischämiezeit bei der Transplantation. Bei dieser Sachlage muß angenommen werden, daß die an sich adäquate Immunsuppression für die vorgeschädigte Leber eine weitere zusätzliche (toxische) Schädigung bedeutete. Gleichzeitig zeigt dieser Fall, daß die Auswahl eines geeigneten Spenders weitaus problematischer sein kann, als es gemeinhin angenommen wird.

Als weitere Komplikation bestanden eine *schwere rechtsseitige Pulmonalembolie* bei Thrombosen in den tiefen Femoralvenen, in varicös erweiterten Venen der Bauchwand und oberhalb der intrahepatischen Vena cava-Anastomose sowie ein *rechtsseitiger Zwerchfellhochstand mit Atelektase der rechten Lungenlappen*.

Im *Vordergrund des Krankheitsgeschehens* standen bei dem zweiten Fall die Ateminsuffizienz und das Herzversagen infolge dieser pulmonalen Komplikationen, während die klinisch und morphologisch deutliche akute Rejektion und die eitrige Cholangitis auf den Eintritt des Todes nur einen geringeren Einfluß hatten.

Im *3. Fall* mit einer Überlebenszeit von 6 Tagen lagen *keine nennenswerten primären ischämischen Schädigungen* vor. Die *Abstoßungserscheinungen* waren unterschiedlich ausgeprägt und verteilt. In der Umgebung der zunächst sekundär ischämisch geschädigten Parenchymbezirke und der später durch die Katheter bedingten Drucknekrosen bestand eine schwere akute Rejektion (Abb. 10a, b). In den übrigen Leberabschnitten waren die Zeichen der Rejektion geringgradig.

Drei Komplikationen sind in diesem Fall aufgetreten: Erstens wurde bei der Obduktion eine umfassende *Ligatur des Ductus cysticus und des Ductus choledochus* festgestellt, wie sie auch von Starzl (1969) beschrieben worden war. Trotz dieses mechanischen Abflußhindernisses bestand weder makroskopisch noch mikroskopisch ein Verschlulßikterus. Im Leberparenchym konnten nur ganz vereinzelte

Gallengylinder nachgewiesen werden. Die übrigen Organe weisen einen Flavinkterus auf.

Das Ausbleiben der Cholostase dürfte am ehesten darauf beruhen, daß die transplantierte und zuletzt ischämische Leber nicht mehr in der Lage war, eine Gallensekretion aufrecht zu erhalten bzw. den zur canaliculären Ausscheidung notwendigen Sekretionsdruck zu erbringen und den erhöhten Anfall von Hämoglobinabbauprodukten zu bewältigen.

Zweitens bestand eine schwere *sekundäre ischämische Schädigung des Transplantates* (Abb. 10a, b) infolge einer in Schüben verlaufenden Thrombose der Arteria hepatica im Anastomosenbereich. Drittens bestand eine schwere *hämorrhagische Diathese* mit Blutungen im Dünndarm, in beiden Pleurahöhlen, in der Bauchhöhle, in der Harnblasenschleimhaut sowie subendo- und subepicardial.

In dem 3. Fall standen also im Vordergrund eine Ausscheidungsstörung der Galle und die ausgedehnte sekundäre ischämische Schädigung des Leberparenchyms. Die Rejektion war in Abhängigkeit von den ischämischen Nekrosen wechselnd stark ausgeprägt, insgesamt eher geringfügig. Unmittelbare Todesursache waren das Coma hepaticum und die Niereninsuffizienz.

Zusammenfassend zeigt es sich, daß die celluläre Abstoßungsreaktion bei dem 1. Patienten, der 6 $\frac{1}{2}$ Monate überlebt hatte, nur sehr gering war. Allerdings bestand eine chronische, späte (vasculäre) Rejektion. Bei dem 2. Patienten, der 6 Tage nach der Transplantation starb, fanden sich Zeichen einer akuten Abstoßungsreaktion, wie sie zu diesem Zeitpunkt nicht selten auftritt und in der Regel durch immunsuppressive Therapie beherrscht werden kann. Im 3. Fall bestanden stärkere akute Abstoßungserscheinungen nur in der Umgebung der sekundären ischämischen Nekrosen. *Kein Patient ist jedoch an den Folgen der Rejektion gestorben.*

Berücksichtigt man die aus der Literatur bekannten Fälle, und zwar besonders die Arbeiten von Starzl u. Mitarb. (1965, 1967, 1968, 1969), so bestätigt sich der Eindruck, daß die Rejektion der Leber durch die heutige immunsuppressive Therapie nicht schlechter beherrscht wird als z. B. in der Niere oder im Herzmuskel. Immerhin sind beim Menschen 3 $\frac{1}{2}$ Jahre und beim Hund über 5 Jahre Überlebenszeit erreicht worden. Allerdings läßt sich die Abstoßung in der Leber durch Immunsuppressiva nicht immer vollständig verhindern. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß auf die prograde Testung der Histokompatibilität bei Lebertransplantationen — ebenso wie beim Herzmuskel — aus zeitlichen Gründen meistens verzichtet werden muß, und daß der Erfolg der Transplantation somit auch von zufälligen genetischen Differenzen zwischen Empfänger und Spender abhängig ist.

3. Komplikationen bei Lebertransplantationen

Auch bei einer operativ perfekten Lebertransplantation mit einer weitgehend gelungenen Immunsuppression können im postoperativen Verlauf eine Reihe von Komplikationen auftreten. Dabei kann einerseits die transplantierte Leber selbst betroffen sein; andererseits kann es — in Verbindung mit einer Leberschädigung oder auch unabhängig davon — in anderen Organen bzw. Organsystemen zu schwerwiegenden Störungen kommen.

a) Begünstigt wird das Auftreten von Komplikationen häufig durch eine *ischämische (hypoxische) Schädigung* bei der Gewinnung und Konservierung oder während der Übertragung des Spenderorganes (Fall 2).

b) Besonders häufig sind *infektiöse Komplikationen*, die bei unseren beiden ersten Fällen, ebenso wie bei zahlreichen aus der Literatur bekannten menschlichen und tierischen Transplantationen bestanden (Brettschneider u. Mitarb., 1968; Calne u. Mitarb., 1968; Fulginiti u. Mitarb., 1968; Starzl, 1968; Starzl u. Putnam, 1969; MacSween, 1969; Williams, Calne u. Mitarb., 1969).

Mit zunehmender Komplexität des operativen Eingriffes vergrößert sich die Infektionsgefahr. Sowohl bei Homotransplantaten bei Hunden (Starzl, 1965; Stuart u. Mitarb., 1967) als auch nach der Autotransplantation der Leber sind bei Hunden cholangitische und pylephlebitische Leberabszesse häufig zum Tode führende Komplikationen (Alcian u. Hardy, 1967; Brettschneider, 1968). Auch bei „Scheinoperationen“ von Hunden (länger andauernde Laparotomie ohne Leberexstirpation) entwickelten sich Leberabszesse, vor allem, wenn dabei experimentell eine Leberischämie erzeugt wurde (Starzl u. Putnam, 1969).

Bei den Infektionen stehen gram-negative Bakterien im Vordergrund. Die Häufigkeit dieser Infektionen steht mit einer therapeutisch bedingten Leukopenie keinesfalls obligat im Einklang, so daß die Annahme naheliegt, daß eine Schädigung der kleinen Lymphocyten die Infektion begünstigt. Der häufige Befall der transplantierten Leber mit schweren Infektionen durch gram-negative Bakterien dürfte nach Starzl (1969) vor allem darauf zurückzuführen sein, daß zwischen diesem transplantierten, zweifellos vorgeschädigten und besonderen Belastungen ausgesetzten Organ und dem schon physiologischerweise mit Keimen besiedelten Darm über die Gallenwege und die Pfortader enge anatomische Beziehungen bestehen. In dem durch die Immunsuppression in seiner Gesamtabwehrlage ohnehin geschädigten Organismus ist deshalb die transplantierte Leber Infektionen besonders stark ausgesetzt und mehr als jedes andere Organ gefährdet.

c) Außerdem wird die transplantierte Leber aber auch durch die *immunsuppressive Behandlung* selbst mehr als andere transplantierte Organe gefährdet. Das cytotoxisch wirkende Azathioprin wird in der Leber metabolisiert und ist hier in einer wesentlich höheren — etwa doppelten — Konzentration als in anderen Organen im Cytoplasma vorhanden (Engelhardt, 1969). Eine hepato-toxische Wirkung des Azathioprins dürfte besonders dann eintreten, wenn die transplantierte Leber infolge anderer Schädigungen, z. B. nach ischämischen Schädigungen, nicht mehr ausreichend in der Lage ist, Azathioprin zu entgiften. Dieses Immunsuppressivum schädigt also, und zwar vor allem in kritischen Situationen, gerade das Organ toxisch, das es vor der Rejektion schützen soll. Anders als bei der Herz- und Nierentransplantation ist die transplantierte Leber bei einer immunsuppressiven Therapie Erfolgs- und Entgiftungsorgan zugleich.

Die transplantierte Leber wird also einer mehrfachen komplexen und wahrscheinlich sich potenzierenden infektiösen und toxischen Belastung unterworfen. Die Zone zwischen wünschenswerter Immunsuppression einerseits und der durch die Immunsuppressiva bedingten infektiösen Gefährdung und cytotoxischen Schädigung des transplantierten Organs andererseits ist deshalb bei Lebertransplantationen offenbar weitaus schmaler als bei Nieren- und Herztransplantationen.

Weitere Komplikationen:

Störungen der *Blutgerinnung*, und zwar *postoperative Blutungen und hämorrhagische Diathesen* (Fall 3) sowie *Thrombosen* (Fall 2 und 3). Diese Gerinnungsstörungen sind Folgen der Leberinsuffizienz. Bei einer ungenügenden Inaktivierung von Gerinnungsfaktoren bzw. einem mangelhaften Abbau von Fibrinmonomeren und Intermediärsubstanzen können sich eine Verbrauchscoagulopathie und eine hämorrhagische Diathese entwickeln. Thrombosen können infolge einer Insuffizienz des fibrinolytischen Systems, durch die postoperative Verlangsamung des Blutstromes in varicösen Venen, aber auch im Bereich von Gefäßnähten und -nekrosen auftreten.

Als weitere Komplikation ist, wie in unserem 3. Fall, eine operativ bedingte *Störung der Gallendrainage* möglich.

Infolge einer operativen Durchtrennung von Ästen des Nervus phrenicus kommt es mitunter zum *Zwerchfellhochstand und zur Atelektase der rechten Lungenlappen* (Fall 2).

Andere mögliche Komplikationen, wie gastro-intestinale Blutungen infolge eines Steroidulcus (Fall 2) sowie ein durch die Steroidmedikation bedingter Diabetes und eine Osteoporose seien an dieser Stelle nur erwähnt. Sie können auch bei der Transplantation anderer Organe bzw. einer langdauernden Verabfolgung von Steroiden auftreten.

Literatur

- Alcian, F., Hardy, J. D.: Replantation of the liver in dogs. *J. surg. Res.* **7**, 368—375 (1967).
- Bohle, A.: Zur Pathomorphologie der akuten, perakuten und chronischen Abstoßung von Nierentransplantaten. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **54**, 136—144 (1970).
- Brettschneider, L., Tong, J. L., Boose, D. S., Daloz, P. M., Smith, G. V., Huguet, C., Blanchard, H., Groth, C. G., Starzl, T. E.: Specific bacteriologic problems after orthotopic liver transplantation in dogs and pigs. *Arch. Surg.* **97**, 313—322 (1968).
- Brock, D. R., Starzl, T. E.: Histopathologic alterations associated with the transplanted homologous dog liver. *Exper. molec. Path.* **1**, 187—203 (1962).
- Calne, R. Y., Williams, R.: Liver transplantation in man I: Observations on technique and organisation in five cases. *Brit. med. J.* **1968**, 4 535—540.
- Calne, R. Y., Williams, R., Dawson, J. L., Ansell, I. D., Evans, D. B., Flute, P. T., Herbertson, P. M., Joysey, V., Keates, G. H. W., Knill-Jones, R. P., Masow, S. A., Millard, P. R., Pena, J. R., Pentlow, B. D., Salaman, J. R., Sells, R. A., Cullum, P. A.: Liver transplantation in man II: A report of two orthotopic liver transplants in adult recipients. *Brit. med. J.* **1968**, 4 541—546.
- Engelhardt, H. J.: Die immunsuppressive Therapie und ihre Komplikationen bei der experimentellen und klinischen, homologen Lebertransplantation. Inaugur. Diss. Bonn (1969).
- Fulginiti, V. A., Scribner, R., Groth, C. G., Putnam, C. W., Brettschneider, L., Gilbert, S., Porter, K. A., Starzl, T. E.: Infections in recipients of liver homografts. *New Engl. J. Med.* **279**, 619—626 (1968).
- Gedigk, P., Bechtelsheimer, H., Müller, R., Lie, T. S.: Bericht über zwei orthotope homologe Lebertransplantationen bei Erwachsenen. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **54**, 130—136 (1970).
- Goodrich, E. O., Welch, H. F., Nelson, J. A., Beecher, T. S., Welch, C. St.: Homotransplantation of the canine liver. *Surgery* **39**, 244—251 (1956).
- Gütgemann, A., Lie, T. S., Bechtelsheimer, H., Gedigk, P.: Humanlebertransplantationen. Komplikationen und ihre Diagnose. *Langenbecks Arch. Chir.* **329**, 817 (1971).
- Gütgemann, A., Lie, T. S., Esser, G., Schriefers, K. H.: Operative Aspekte bei der orthotopen humanen Lebertransplantation: Erfahrungen bei drei Lebertransplantationen. *Chirurg* **42**, 167—172 (1971).
- Gütgemann, A., Schriefers, K. H., Eßer, G., Lie, T. S., Paquet, K. J., Käufer, C.: Erfahrungsbericht über eine homologe Lebertransplantation. *Dtsch. med. Wschr.* **94**, 1713—1717 (1969).
- MacSween, R. N. M.: Hepatic sepsis after liver transplantation in dogs and pigs. *Arch. Path.* **88**, 166—170 (1969).
- McBride, R. A., Smith, L. L., Moore, F. D., Dammin, G. J.: Homotransplantation of the canine liver as an orthotopic vascularized graft. *Amer. J. Path.* **41**, 501—515 (1962).
- Mehrez, I. O., Nabsetz, D. C., Kekis, B. P., Apostolou, K., Gottlieb, L. S., Deterling, R. A.: Homotransplantation of the canine liver. *Ann. Surg.* **159**, 416—423 (1964).
- Moore, F. D., Smith, L. L., Burnap, T. K., Dallenbach, F. D., Dammin, G. J., Gruber, V. F., Shoemaker, W. C., Steenbarg, R. W., Ball, R. M., Belko, J. S.: One stage homotransplantation of the liver following total hepatectomy in dogs. *Transpl. Bull.* **6**, 103—107 (1959).
- Ormos, J., Németh, A.: Morphologische Beobachtungen bei der menschlichen Nierentransplantation. *Virchows Arch. path. Anat.* **337**, 395—406 (1964).
- Penn, J., Hammond, W., Bell, P., McGuire, R., Hutt, M., Starzl, T. E.: Hepatic disorders in renal homograft recipients. *Curr. Top. Surg. Res.* **1**, 67—76 (1969).
- Pichlmayr, R., Mikaëloff, Ph., Messmer, K., Rassat, I. P., Bomel, J., Tidow, G., Fateh-Moghadam, A., Junghans, M., Brendel, W.: Homologe Lebertransplantation beim Hund unter immunsuppressiver Behandlung mit Antilymphozytenserum. *Z. ges. exp. Med.* **146**, 261—274 (1968).
- Porter, K. A.: Pathology of the orthotopic homograft and heterograft. In: Starzl, T. E., Putnam, C. W., Experience in hepatic transplantation. p. 422—471. Philadelphia-London-Toronto: W. B. Saunders 1969.
- Porter, K. A., Clane, R. Y., Zukowski, C. F.: Vascular and other changes 200 canine renal homografts treated with immunosuppressive drugs. *Lab. Invest.* **23**, 809—824 (1964).

- Porter, K. A., Thompson, W. B., Owen, K., Kenyon, J. R., Mowbray, J. F., Peart, W. S.: Obliterative vascular changes in four human kidney homotransplants. *Brit. med. J.* **1963**, 639—645
- Rossmann, P., Reneltová, I., Málek, P., Brod, J., Jirka, J.: Vascular lesions in human allo-transplanted kidneys. *Virchows Arch. Abt. A* **350**, 61—75 (1970).
- Sparberg, M., Simon, N., del Greco, F.: Intrahepatic cholestasis due to azathioprine. *Gastroenterology* **57**, 439—441 (1969).
- Starzl, T. E.: On liver transplantation. In: Gerock, W., Sickingen, K., Hennekeuser, H., Alkohol und Leber, S. 5—28. Stuttgart-New York: Schattauer 1971.
- Starzl, T. E., Brettschneider, L., Groth, C. G.: Recent developments in liver transplantation. In: Dausset, J., Hamburger, J., Mathé, G.: *Advance in transplantation*, p. 633—637. Copenhagen: Munksgaard 1968.
- Starzl, T. E., Brettschneider, L., Penn, I., Bell, P., Groth, C. G., Blanchard, H., Kashiwagi, N., Putnam, C. W.: Orthotopic liver transplantation in man. *Transplant. Proc.* **1**, 216—222 (1969).
- Starzl, T. E., Groth, C. G., Brettschneider, L., Penn, I., Fulgitini, V. A., Moon, J. B., Blanchard, H., Martin, A. J., Porter, K. A.: Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann. Surg.* **168**, 392—415 (1968).
- Starzl, T. E., Kaupp, H. A., Brock, D. R., Linman, J. W.: Studies on the rejection of the transplanted homologous dog liver. *Surg. Gynec. Obstet.* **112**, 135—144 (1961).
- Starzl, T. E., Marchioro, T. L., Huntley, R. T., Rifkind, D., Rowlands, D. T., Dickinson, T. C., Wadell, W. R.: Experimental and clinical homotransplantation of the liver. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **120**, 739—765 (1964).
- Starzl, T. E., Marchioro, T. L., Kaula, K. N. von, Hermann, G., Brittain, R. S., Wadell, W. R.: Homotransplantation of the liver in humans. *Surg. Gynec. Obstet.* **117**, 659—676 (1963).
- Starzl, T. E., Marchioro, T. L., Porter, K. A.: Experimental and clinical observations after homotransplantation of the whole liver. *Rev. int. Hépat.* **15**, 1447—1463 (1965).
- Starzl, T. E., Marchioro, T. L., Porter, K. A., Brettschneider, L.: Homotransplantation of the liver. *Transplantation* **5**, 790—803 (1967).
- Starzl, T. E., Marchioro, T. L., Porter, K. A., Iwasaki, Y., Cerilli, G. J.: The use of heterologous antilymphoid agents in canine renal and liver homotransplantation and in human homotransplantation. *Surg. Gyn. Obstet.* **124**, 301—319 (1967).
- Starzl, T. E., Marchioro, T. L., Porter, K. A., Taylor, P. D., Faris, T. D., Herrmann, T. J., Hlad, C. J., Waddell, W. R.: Factors determining short- and long-term survival after orthotopic liver homotransplantation in the dog. *Arch. surg.* **58**, 131—155 (1965).
- Starzl, T. E., Porter, K. A., Brettschneider, L., Penn, I., Bell, P., Putnam, C. W., McGuire, R. L.: Clinical and pathological observations after orthotopic transplantation of the human liver. *Surg. Gyn. Obstet.* **128**, 327—339 (1969).
- Starzl, T. E., Putnam, C. W.: *Experience in hepatic transplantation*. Philadelphia-London-Toronto: W. B. Saunders 1969.
- Stuart, F. P., Torres, E., Hester, W. J., Dammin, G. J., More, F. D.: Orthotopic autotransplantation and allotransplantation of the liver. *Ann. Surg.* **165**, 325—340 (1967).
- Thomford, N. R., Shorter, R. G., Hallenbeck, G. A.: Homotransplantation of the canine liver. *Arch. Surg.* **90**, 527—537 (1965).
- Weber, H. W.: Pathologische Befunde bei Organtransplantationen beim Menschen. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **54**, 94—121 (1970).
- Williams, R., Calne, R. Y., Ansell, I. D., Ashby, B. S., Cullum, P. A., Dawson, J. L., Eddlestone, A., Evans, D., McGregor, A. M., Sells, R. A.: Liver transplantation in man. III. Studies of liver function, histology and immunosuppressive therapie. *Brit. med. J.* **1969I**, 12—19.

Prof. Dr. P. Gedigk
 Prof. Dr. H. Bechtelsheimer
 Priv.-Doz. Dr. R. Müller
 Pathologisches Institut der Universität
 D-5300 Bonn 1, Postfach
 Bundesrepublik Deutschland

Priv.-Doz. Dr. T. S. Lie
 Chirurgische Klinik der Universität
 D-5300 Bonn 1 - Venusberg
 Bundesrepublik Deutschland