

## 심장이식 수술후 심내막심근 생검의 병리학적 분석

울산의대 서울중앙병원 진단병리과, 흉부외과\* 및 내과\*\*

정재걸 · 옥순애 · 최기영 · 공경엽  
허주영 · 유은실 · 이인철 · 송명근\*  
손광현\* · 김재중\*\* · 이종구\*\*

### Pathological Analysis of Post-Transplantation Endomyocardial Biopsies

Jaegul Chung, M.D., Soonae Oak, M.D., Gheeyoung Choe, M.D.  
Gyungyub Gong, M.D., Jooryung Huh, M.D., Eunsil Yu, M.D.  
Inchul Lee, M.D., Meong-Gun Song\*, M.D., Kwang Hyun Sohn\*, M.D.  
Jae Joong Kim\*\*, M.D. and Jong Goo Lee\*\*, M.D.

Department of Pathology, Chest Surgery\* and Internal Medicine\*\*,  
Asan Medical Center, University of Ulsan, College of Medicine

Heart transplantation was first performed in 1967. It is now regarded as a well-established treatment modality for end-stage cardiac diseases. Once the transplantation is performed, endomyocardial biopsy(EMB) is the examination of choice in monitoring the transplanted heart. We analyzed the pathological findings of follow-up EMB of 6 heart transplant patients.

All patients have been suffered from severe heart failure. Four patients were adult male and two were adult females. All the hearts, except for one, displayed characteristic features of dilated cardiomyopathy. The remaining heart was diagnosed as having giant cell myocarditis.

Post-transplantation EMBs were performed according to the protocol and standard cardiac biopsy grading of ISHT(1990). The standards were applied for grading of cellular rejection. In five patients, there were one or two episodes of biopsy proven acute rejection, grade II or IIIA without any clinical symptoms of rejection. Immediate "pulse therapy" was performed and follow-up biopsies were done. All episodes of rejection were cleared in subsequent biopsies. All patients are doing well without evidence of cardiac problem.

The postoperative monitoring of acute rejection is critical since clinical signs of rejection are usually absent. At present, EMB is regarded as the most reliable method for diagnosis and grading of acute rejection and is an efficient guide to the monitoring of the cardiac recipients. Our experience of post-transplantation EMB corresponds with previously published reports. (Korean J Pathol 1995; 29: 431~441)

**Key Words:** Heart transplantation, Acute rejection, Endomyocardial biopsy

## 서 론

심장이식수술은 1967년 남아프리카 공화국의 Barnard에 의해 처음으로 인간에 성공 한후, 1968년에는 전세계에서 100예 이상의 수술이 시행되었다<sup>1-3</sup>. 그러나 수술사망률이 높고 수술후 이식거부 반응등으로 인하여 단기생존률이 낮아 이후 시술 빈도가 급격히 감소하였다<sup>4,5</sup>. 그러나 1980년에 효과적인 면역억제제인 cyclosporine이 이식수술 환자에게 쓰여지게 됨에 따라 장기 생존률이 크게 높아졌으며, 시술횟수는 또다시 급격히 증가되었고 1991년 현재 전세계에서 연평균 1,700건 이상의 시행이 보고되고 있다<sup>6-12</sup>. 그러므로 심장이식에 있어서 생존율의 개선은 급성거부 반응의 신속하고 정확한 진단과 적절한 치료가 필수적이라고 할수 있다<sup>1,13</sup>. 한편 이러한 급성거부 반응의 진단 방법은 여러가지가 있으나 현재는 심내막심근 생검에 의해 가장 안전하게, 확실히 진단할 수 있다고 알려져있고 급성거부 반응의 등급 매기기 (grading) 에도 가장 중요한 수단이다<sup>1,4,5,13-16</sup>. 저자들은 6예의 심장이식수술 환자의 경험을 통해 수술후 급성거부 반응의 진단과 치료에 있어서 심내막심근 생검의 중요성 및 이식 환자의 감시에 있어서 심내막심근 생검의 역할을 강조하고 기존의 다른 문헌과 비교해보고자 한다.

## 재료 및 방법

서울중앙병원에서 1992년 11월 부터 1994년 8월까지 심장이식 수술을 받은 6명의 환자들에게 실시한 40회의 생검조직을 대상으로 하였다. 수술후 환자의

심내막심근 생검은 술후 첫 1달은 매주 1회, 둘째 달은 2주에 1회, 이후 4달 동안은 매달 1회, 그 이후에는 3~6개월에 1회 추적 생검을 하였다. 생검은 기존의 통상적인 방법대로 9F Caves-Stanford biop-tome을 써서 내경정맥을 통하여 우심실에 접근한 후 우심실의 여러곳에서 최대직경 2mm이상인 절편을 3개 이상 얻었다<sup>15-22</sup>. 이렇게 얻은 검체를 모두 10% 중성 포르말린 용액속에 상온에서 고정한후 통상적인 방법으로 파라핀 블록을 만들었다. 이들을 적어도 4 수준 이상의 절편으로 만들어 hematoxylin-eosin 염색을 하고 필요하면 Masson's trichrome 염색등을 병행하여 광학 현미경하에서 관찰하였다. 생검조직의 진단과 급성거부 반응의 등급 매기기는 1990년 International Society for Heart Transplantation에 의한 Working formulation(ISHT) (Table 1.)을 따랐다<sup>23</sup>. 만약 심내막심근 생검 소견상 grade II 이상의 급성거부 반응로 진단되면 3일간 methylprednisolone을 정맥 주사("pulse therapy") 한후 7~10일후 다시 추적생검을 실시하였다<sup>4,5</sup>.

## 결 과

심장이식수술을 받은 6명 환자의 임상적 양상과 절제된 심장의 병리학적 진단은 Table 2에 요약하였다. 환자들은 남자가 4명 여자가 2명 이었으며, 연령은 23~52세(평균 39세)였다. 그들은 모두 New York Heart Association Functional Classification III-IV 정도의 심한 심부전 증상을 가지고 있었다<sup>24,25</sup>. 수술전 진단은 모두 확장성 심근병증이였다. 수술로 절제된 심장들은 4번예를 제외하고 모두 확장성 심근병증로 진단되었다. 즉 이들 심장들은 모두 미만성으로 커

Table 1. Grading of cellular rejection by endomyocardial biopsy

Grade	Pathologic findings
O	No evidence of rejection or myocyte damage
IA	Focal perivascular or interstitial infiltrates without necrosis
IB	Diffuse but sparse infiltrate without necrosis
II	Only one focus of inflammatory infiltrate (large aggressive lymphocytes) and/or focal myocyte damage
IIIA	Multifocal inflammatory infiltrates consisting of large aggressive lymphocytes and/or myocyte damage
IIIB	Diffuse inflammatory process with necrosis
IV	Diffuse aggressive, polymorphous inflammatory infiltrate with necrosis ± edema ± hemorrhage ± vasculitis

(from The International Society for Heart Transplantation, A working formulation for the standarization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart rejection study group. J Heart Transplant 1990; 9: 587-93)

져있었고(384~750gm), 심장의 윤곽은 둥그스름하고 심첨부의 위치가 불확실하였다(Fig. 1). 절단면상 좌우심실은 모두 확장되어 있었고 경미한 심실벽 비후가 국소적으로 관찰되었다. 2번 예의 심장에서는 이러한 소견들 이외에도 미만성의 심한 섬유화가 관찰되었다. 현미경 소견상 심근세포들은 크고, 다형성증이 심한 핵을 가지고 있었으며 일부 세포들은 위축이 되어 있었으나 다른 많은 세포들은 비후되어 있

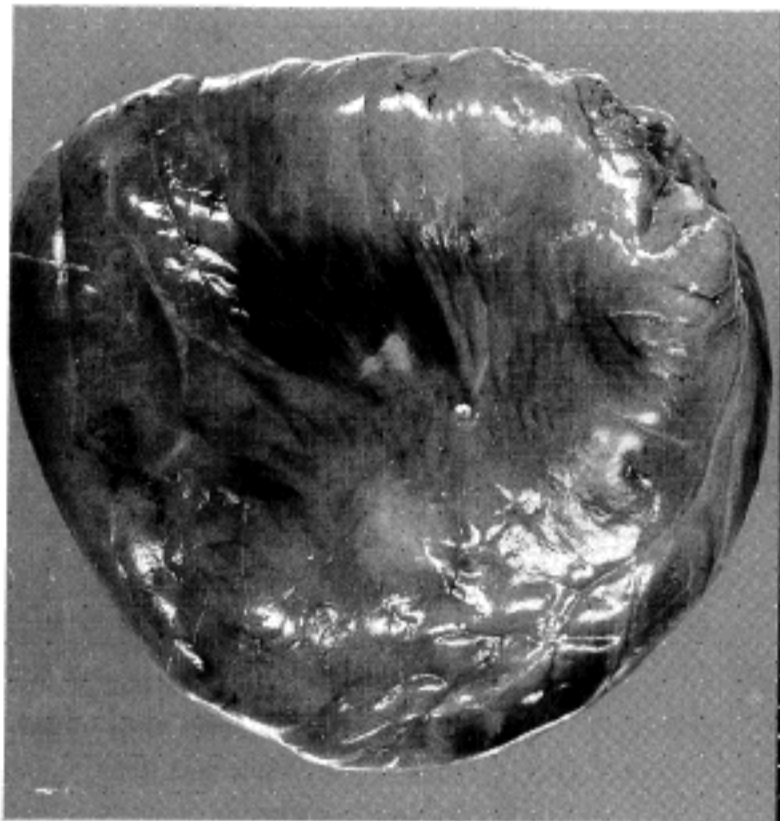


Fig. 1. The recipient's heart. It is diffusely enlarged and round in contour. Ventricles were dilated. Note indistinct cardiac apex.

었다. 일부에서는 국소적으로 경미한 만성염증세포 침윤이 관찰되었고 다형핵 백혈구들은 매우 드물었다. 또한 이들 심장들은 모두 다양한 정도의 섬유화가 진행되어 있었는데 특히 2번 예의 심장은 미만성의 광범위한 섬유화를 볼수 있었다(Fig. 2). 그러나 모든 환자들에서 관상동맥은 전혀 이상이 없었다. 한편 4번 예의 심장의 육안소견은 다른 예의 그것들과 큰 차이가 없었으나 다만 심외막에서도 섬유화를 보였다. 그러나 현미경 검사에서는, 수많은 다핵거대세포를 동반한 만성육아종성 염증이 심내막, 심근 및 심외막에 걸쳐 광범위하게 미만성으로 있었고 동시에 광범위한 섬유화가 진행되어 있었다(Fig. 3). 그러나 acid-fast 및 periodic acid-Schiff 염색상 어떠한 미생물이나 이물질도 발견되지 않았고 관상동맥 또한 정상이었다. 따라서 거대세포 심근염으로 진단되었다. 이들 6명의 환자들은 모두 통상적인 "triple therapy" (cyclosporine, azathioprine 및 steroid)를 계속 받고 있다<sup>1,5,8,26,27</sup>.

수술후 실시한 추적 심내막심근 생검은 모두 40회였고 1인당 최고 15회(1번 예)까지 실시되었다. 생검시 마다 최대직경 2mm이상 크기의 검체가 3개이상 채취되어 모두 판독에 적합하였다. 총 40회의 심내막심근 생검중 grade IA이상의 급성거부 반응이 18회 있었다. 이중 총 8회의 급성거부 반응 grade IA가 다양한 시기에 나타났으나 임상증상은 전혀 없었고 치료도 하지 않았다. 이후 연속 생검에서는 grade IIIA, II, IA 혹은 O로 다양하게 나타났다. 2번예를 제외한 5명의 환자들은 각각 1~2회씩, 총 7회의 급성거부 반응 grade II(Fig. 4) 혹은 IIIA(Fig. 5)가 있었다. 이들 생검에서는 국소적 혹은 다발성의 염증

Table 2. Clinical and pathological summary of patients

Patients	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6
Sex/age	F/52	M/23	M/50	M/35	M/28	F/47
Sx of heart failure(NYHA)	IV	IV	III	IV	IV	IV
Preoperative Dx	D-CMP	D-CMP	D-CMP	D-CMP	D-CMP	D-CMP
Pathological Dx of resected heart	D-CMP	D-CMP	D-CMP	GCM	D-CMP	D-CMP
Survival(month)	21	13	8	4	1.25	1

Sx: symptoms

Dx: diagnosis

D-CMP; dilated cardiomyopathy

NYHA; New York Heart Association

GCM; giant cell myocarditis

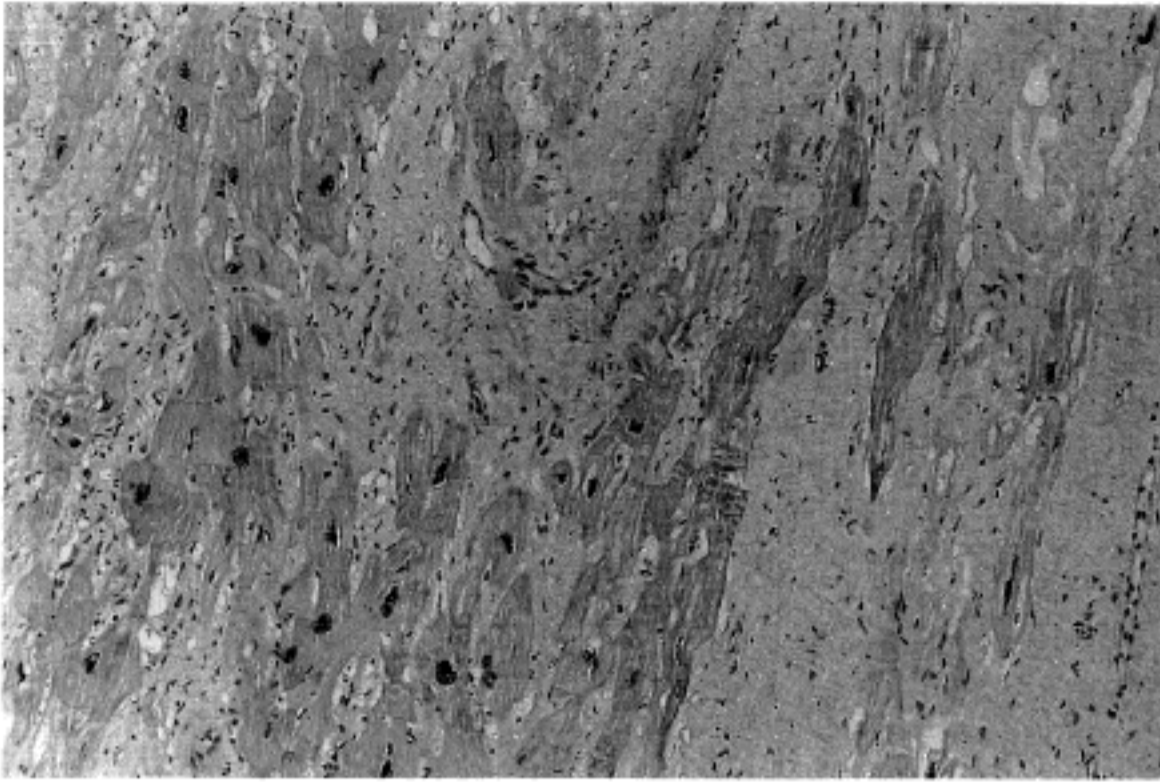


Fig. 2. Microscopic findings of recipient's heart. Myocytes are hypertrophic with large, pleomorphic nuclei. Note extensive, diffuse fibrosis.

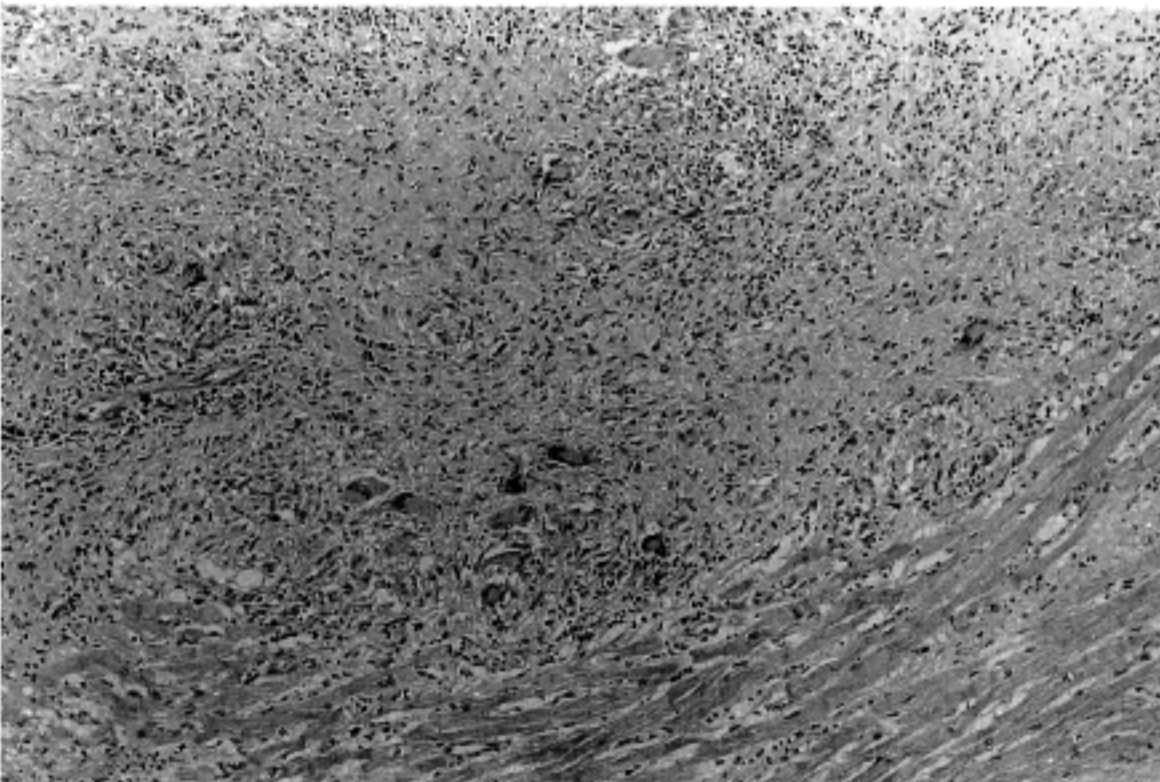


Fig. 3. Giant cell myocarditis. There is extensive, chronic granulomatous inflammation with multinucleated giant cells and lymphocytes. No microorganism or foreign material was found.

세포침윤이 있었으며 이들은 주로 커다란 핵을 가진 림프구로 구성되어 있었고 호산구도 간혹 보였다. 동시에 국소적인 심근세포손상이 관찰되었다. 이들 생검들은 한번(수술후 6개월째)를 제외하고는 모두 수술후 3개월 이내였으며 당시 이식거부 반응을 시사할 만한 어떠한 임상적 증상도 없었다. 이들 환자들은 methylprednisolone 정맥주사로 3일간 pulse therapy를 받고 치료 시작 일에서부터 7~10일후 추적 생검을 다시 실시하였다. Pulse therapy를 받은 모든 경우

에서 연이은 추적 생검상 염증세포 침윤이 완전히 사라지거나(Fig. 6) 국소적으로 혈관주위에 경미한 림프구 침윤만이 남아 더이상의 치료가 필요없었다. 급성거부 반응 grade IIIB이상의 소견을 보인 생검은 한번도 없었다 이들 환자들은 임상적으로나 조직학적으로나 뚜렷한 이상소견 없이 건강한 생활을 하고 있으며 현재 최고 22개월 까지 생존하고 있다.

그밖에 2번 예의 환자에게서는 국소적인, 경미한 림프구성 혈관염이 수술후 50일째날에 한번 관찰되었

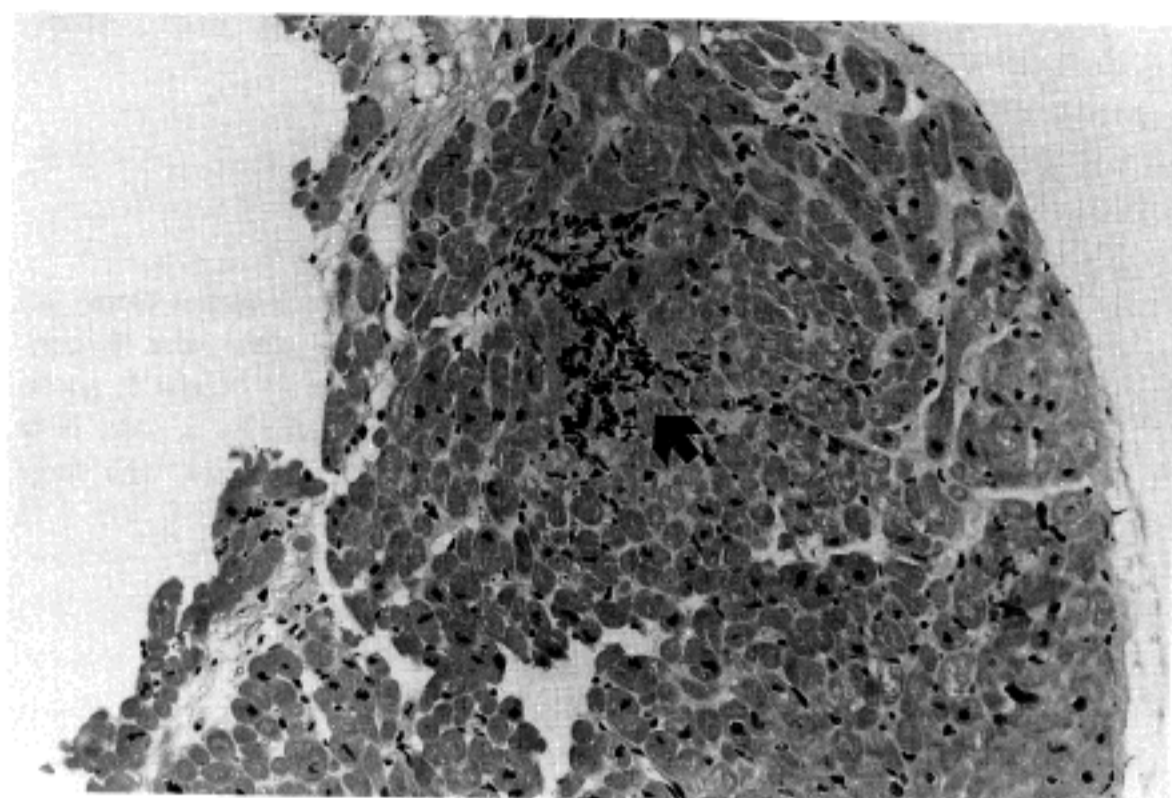


Fig. 4. Acute rejection grade II; There is a solitary, circumscribed focus of inflammatory cells. Note focal myocyte damage(arrow).

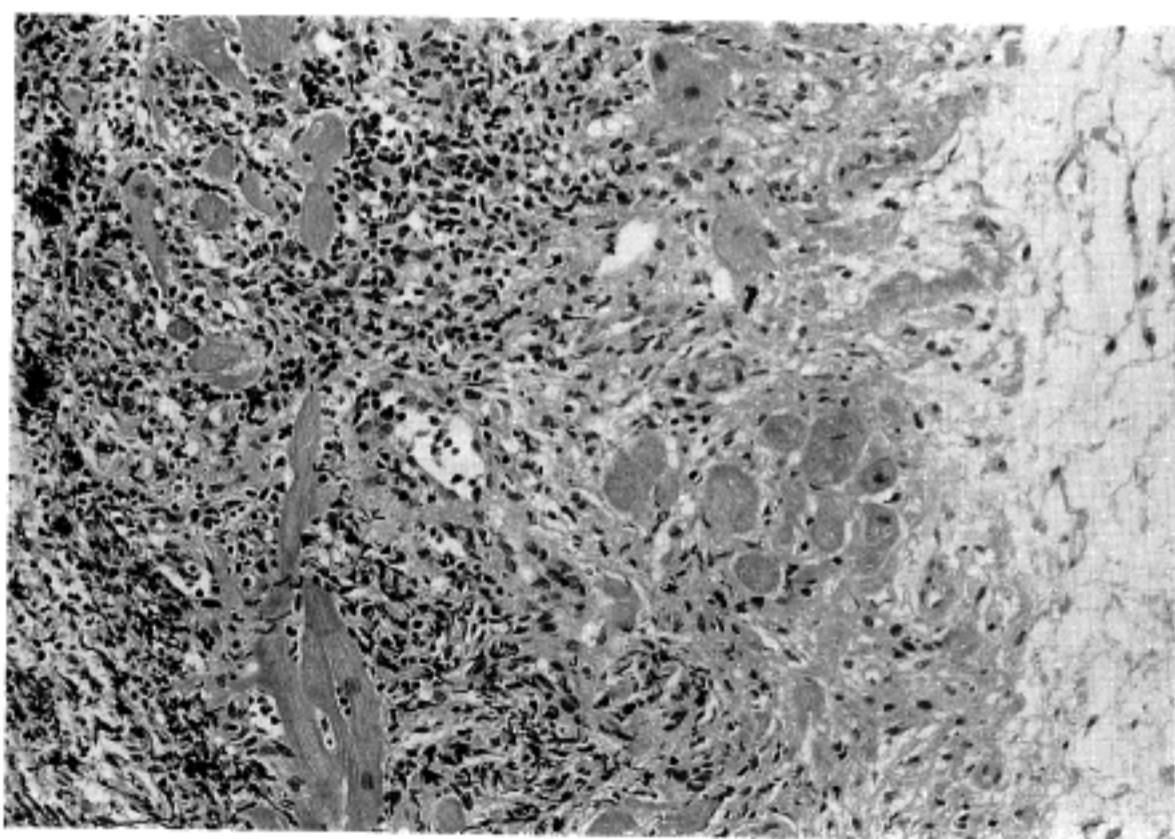


Fig. 5. Acute rejection grade IIIA. Note marked interstitial, multifocal pattern of inflammatory infiltrate consisting of large lymphocytes with myocyte encroachment(left).

고(Fig 7), 1달후 실시한 추적 생검에서는 별 소견이 없었으나 다시 5주후 실시한 생검에서는 모세혈관 주위에 국소적 림프구 침윤이 다시 관찰되었다. 이때 별다른 치료를 하지 않았고 환자는 임상적으로 특별한 소견을 보이지 않았다. 이후 술후 1년이 지난 현재까지는 이러한 소견이 없다. 또 두 환자(2번에, 5번에)의 생검에서는 각각 1회와 2회의 허혈 및 재관류(reperfusion) 손상을 보여주었다. 이들은 각각 술후 3주 및 2, 3주째에 있었으며 조직학적으로는

국소적으로 섬유모세포와 모세혈관 증식이 있는 육아조직으로 구성되어 있고 작고 과염색성의 핵을 가진 림프구가 약간 섞여 있었다(Fig. 8). 그러나 환자들은 별다른 임상증상이 없었고 특별한 치료도 하지않았다. 또 다른 예에서는 심내막내에 다양한 정도의 림프구침윤이 2회 관찰되었으며 때로 광범위한 침윤(Fig. 9)이 동반되어 소위 "Quilty effect"임을 알 수 있었다. 이들 침윤세포들은 단지 심내막내에 한정되어 있을 뿐, 심근내로의 확장 즉 "spill over"는

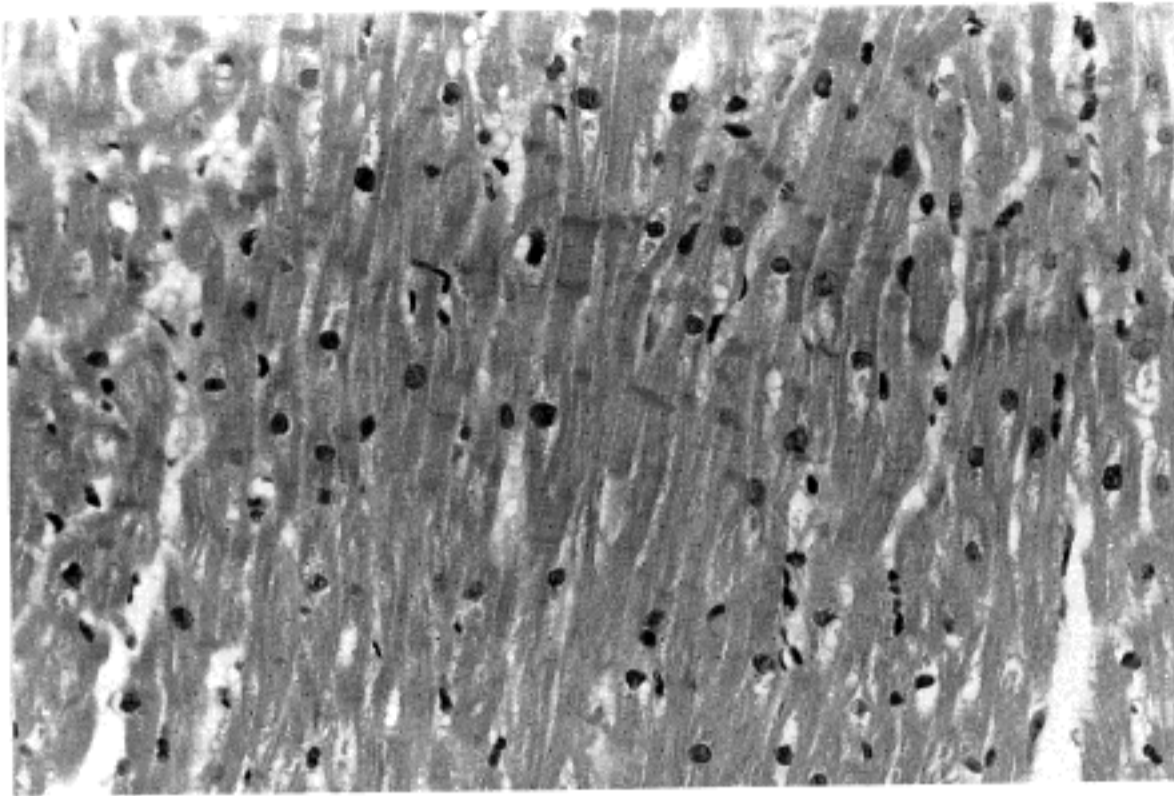


Fig. 6. Endomyocardial biopsy after treatment with pulse therapy. Comparing to fig. 4 and 5, no inflammatory infiltrate is seen. Note hypertrophic myocytes with large nuclei.

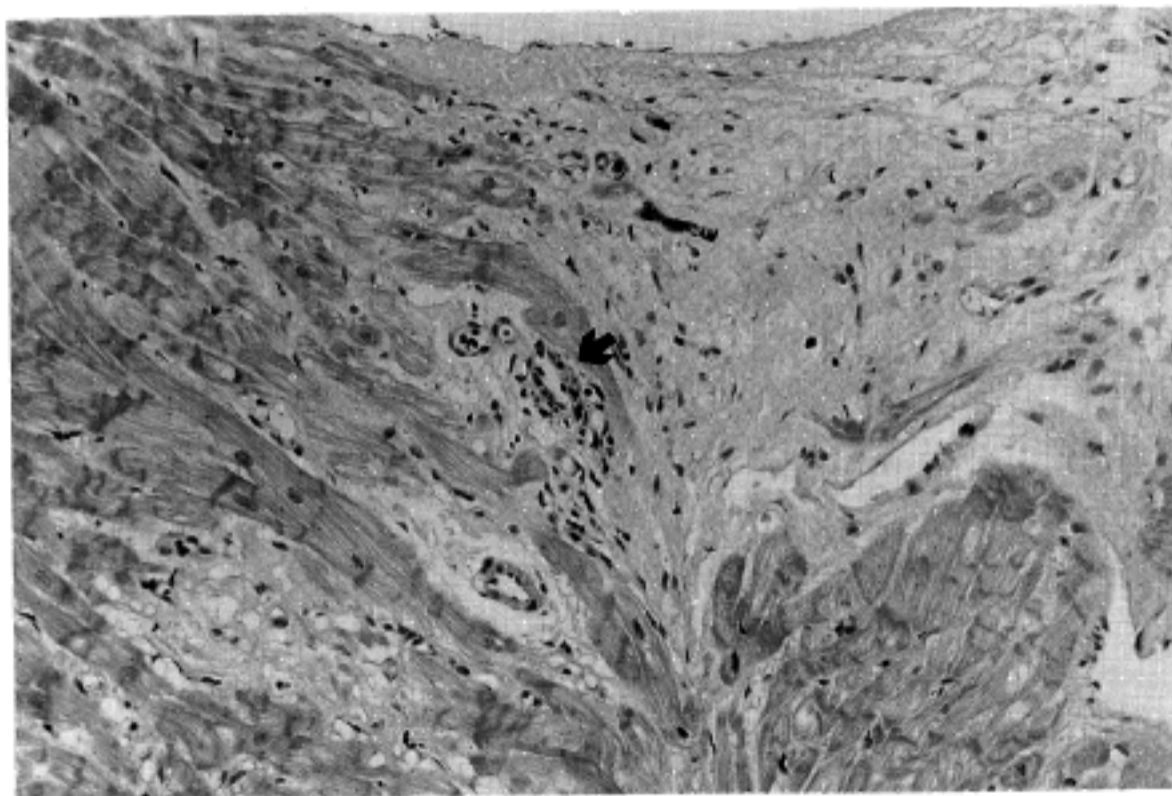


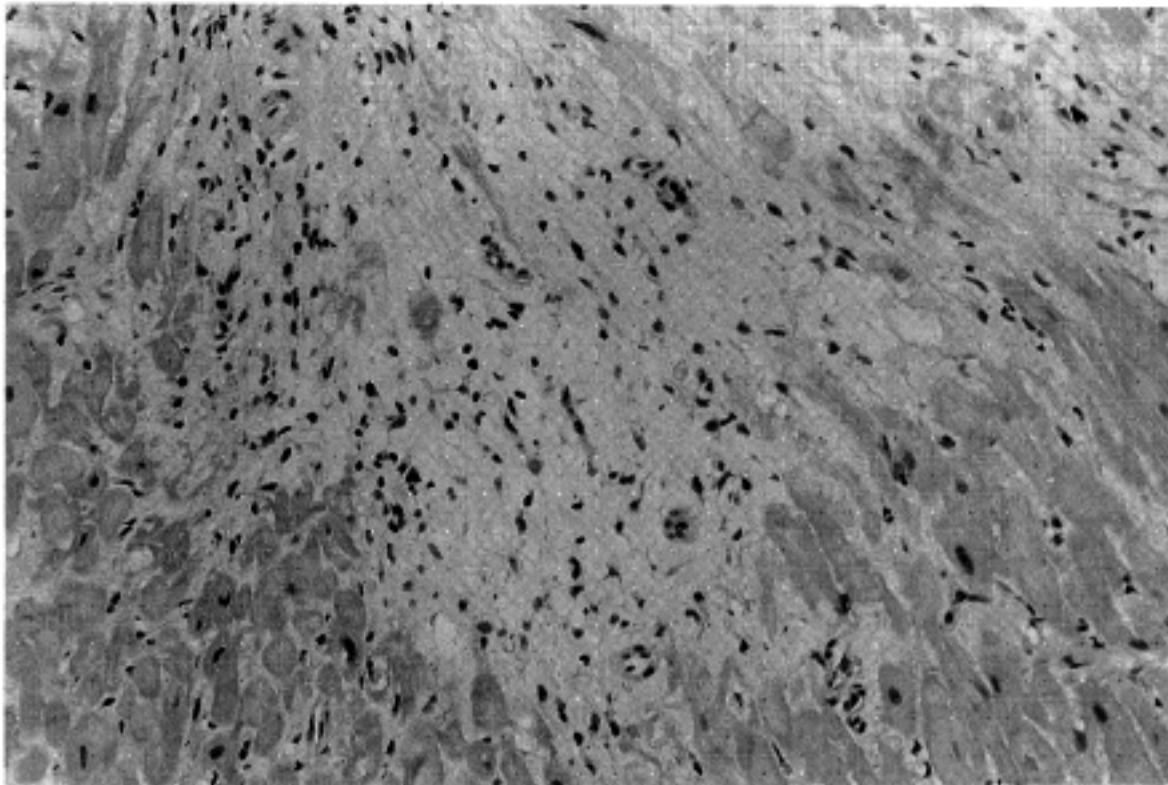
Fig. 7. Focal vasculitis. A small interstitial vessels with chronic inflammatory infiltrate is noted (arrow). The clinical meaning of this finding will be clarified.

관찰되지 않았고 동반된 심근 손상 또한 없었다. 이 때 환자들은 역시 별다른 증상이 없었으며 pulse therapy를 받지 않았고 연속된 생검에서는 심내막내 침윤이 모두 사라졌다. 그밖에 각 생검마다 다양한 정도의 심근비대가 관찰되었고 세포핵들은 크고 다형성증이 있었다(Fig. 6). 그러나 장기이식 환자에서 흔히 볼수있는 감염, 악성종양의 증거는 전혀 관찰되지 않았다. 또 거대세포 심근염 환자의 경우 총 5회의 심내막심근 생검상에서 육아종은 발견되지 않

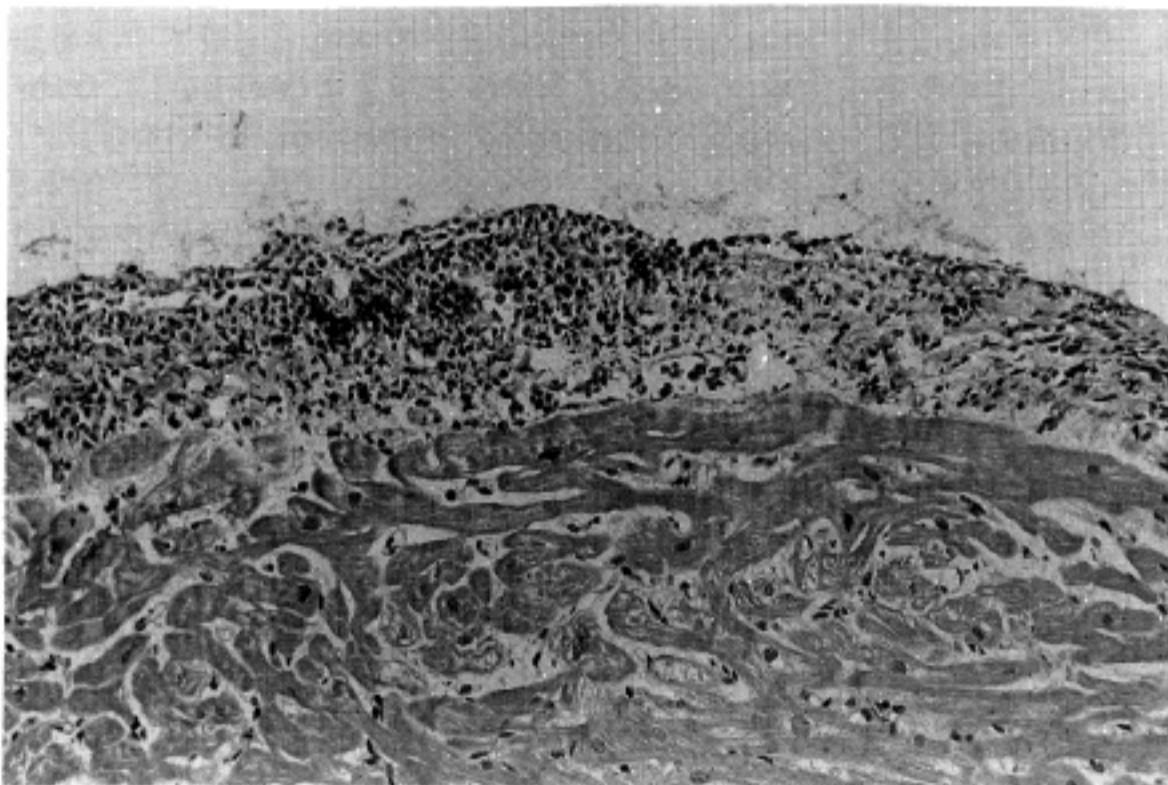
았다.

### 고 찰

심장이식수술이 1967년에 첫 시도된 이후 말기 심장병의 가장 좋은 치료 방법임에도 불구하고 생존률 저하로 인해 널리 시행되지 못하다가 1980년 cyclosporine의 등장 이후에야 비로소 각광을 받게 되었다<sup>1-9</sup>. 현재 cyclosporine은 장기이식 환자에 있어서



**Fig. 8.** Ischemic and reperfusion injury. There is focal granulation tissue consisting of proliferating capillaries and fibroblasts admixed with a few lymphocytes.



**Fig. 9.** "Quilty effect": Note collection of endocardial lymphocytic infiltrate. Myocytes are unremarkable.

필수적인 약제이나 심장이식 수술환자의 경우 다른 면역억제제의 사용시에 볼 수 있는 급성거부 반응의 소견들을 볼수 없다<sup>45</sup>. 그래서 급성거부 반응을 진단하기위한 많은 방법들이 연구되었다. 즉 심내막심근 생검이외에도 활성화된 림프모구의 발견<sup>28</sup>, 심전도 검사상 QRS voltage의 저하 혹은 소실 과 심방 및 심실 부정맥등의 소견<sup>29-31</sup>, 심초음파 검사상 좌심실 벽의 비후, 등용성 이완 시간 증가, 좌심실 용량의 증가 및 이완기 유순도의 감소<sup>32,33</sup>, 방사선 동위원소

검사상 심근에서 Technetium-99m-pyrophosphate의 섭취 증가<sup>34,35</sup>, antimyosin 항체(myosin에 대한 단일 클론성 Fab fragment)의 유무<sup>36</sup>, NMR spectroscopy상 phosphocreatine치의 감소<sup>37</sup>, 소변내 thromboxane B2의 검출 및 putrescine치의 상승<sup>38-40</sup>, 림프구 subset의 측정(T4-T8 ratio)<sup>41</sup> 등이 제시되었다. 그러나 실제적으로는 심내막심근 생검만이 이식심장의 급성거부 반응을 진단하는 유일하고도 가장 믿을 만한 방법이며 급성거부 반응의 등급 매기기와 감시에도 가장 좋은

방법으로 여겨지고 있다<sup>4,5,14</sup>.

본례들의 경우, 이식받은 환자들은 과거 여러 다른 문헌에서 언급한 적응증, 즉 말기 심장병을 가지고 있고 심부전증상이 심하고 1년 이상의 생존은 기대할 수 없고 연령이 50~56세 이하이며 모든 내과적, 외과적 치료에도 반응이 없는 환자와 대체로 일치하였다<sup>4,5,42,43</sup>. 시술 환자들의 진단은 대부분 확장성 심근병증이며 역시 여러 문헌의 보고와 유사하나 서양의 문헌 보고에서와는 달리 허혈성 심질환이 한예도 없었다<sup>14</sup>. 이는 한국과 서양 여러 국가들간의 심질환의 일반적 빈도차와 연관하다고 판단된다. 그밖에 판막질환 및 선천성 심질환은 없었던 반면 희귀한 거대세포 심근염이 1예 있었다.

심내막심근 생검의 경우, grade IA 이상의 급성거부 반응은 총 40회 생검중 18회(45%)였다. 기존의 타 문헌상의 빈도는 46~84%로서 이들과 비교할때 본예들에 있어서는 빈도가 약간 적다<sup>1,5,45</sup>. 이들중 치료를 필요로하는 grade II이상의 급성거부 반응은 2번에의 환자를 제외하고 모든 예에서 1~2회씩 총 7회가 있었다. 이들 환자들의 경우 모두 심내막심근 생검을 통하여 신속하고 정확한 급성거부 반응의 진단 및 등급 매기기가 이루어졌다. 또한 이러한 결과를 토대로 중간정도(grade II) 이상의 거부반응이 있었을 경우 pulse therapy를 실시하였고 이후 추적 생검에서는 치료가 필요없는 경미한 혈관주위 림프구 침윤만이 관찰되거나 염증세포 침윤이 완전히 사라져서 환자들은 모두 적절한 치료를 받았다고 볼 수 있다. 적절하지 못한 급성거부 반응의 진단과 등급 매기기 및 이에 대한 부적절한 치료는 환자에게 심각한 손상을 입힐 수 있다. 즉 면역억제를 과도하게 시킬 경우 필연적으로 감염의 빈도가 증가할 것이며 반면에 급성거부 반응의 치료에 부족한 정도의 면역억제는 이식심장에 대한 거부반응으로 인하여 심장기능의 심각한 저하가 오며 결국 다시 이식을 고려해야만 한다. 저자들의 경우도 지금까지 발표된 외국 문헌에서의 보고처럼 심장이식이후 환자관리에서 심내막심근 생검의 역할의 중요성을 경험하였고 또한 cyclosporine이 널리 쓰이는 현재의 치료법을 고려할때 더욱 중요한 수단임을 다시 한번 확인하였다<sup>1,4,5,13-15</sup>.

여러 생검에서 급성거부 반응 이외에 몇가지 소견을 관찰할 수 있었다. 2번에에 있어서 수술후 50일째 심내막심근 생검상에서 림프구성 혈관염이 한군데서 관찰되었다. 그러나 그직전 혹은 이후 생검에서는 뚜렷한 이상소견이 없었을 뿐아니라 별다른 치료를 하지 않음에도 불구하고 현재까지 임상적, 조

직학적으로 특별한 소견이 없는 것으로 보아 임상적으로 큰 의의는 없는 것으로 사료되나 앞으로 계속적인 추적관찰이 필요할 것으로 본다. 한편 2회의 생검(심내막심근 생검의 5%)에서 Quilty effect 즉 심내막내에 림프구침윤이 관찰되었다. Quilty effect란 심내막내의 림프구 침윤을 말하며 심근세포 손상이 있을수도있다<sup>14</sup>. 그 빈도는 심내막심근 생검의 8~25%정도며 수술후 7~624일 사이에 주로 나타난다고 한다<sup>1,14,46,47</sup>. 여러 문헌에서 이 현상을 다양하게 설명하고 있다; (1) Quilty effect는 cyclosporine치료의 결과로 보이며 azathioprine과 steroid 치료만 받은 환자군에서는 그빈도가 훨씬 적다<sup>14,47,48</sup>; (2) 심내막내 림프구가 초기 림프종 일수도 있다<sup>49</sup>; (3) Quilty effect는 급성거부 반응에 대한 결과이며 거부반응의 정도와 연관하다<sup>47,50</sup>; (4) Quilty effect는 만성거부반응의 혈관병증의 초기 상태일수도 있다<sup>51</sup>. 저자들의 경우, 많은 수의 경험은 아니었으나 당시 환자들이 별다른 이상소견이 없고 특별한 치료 없이도 연속된 심내막심근 생검에서 침윤세포들이 모두 사라진 점에서 보아 급성거부 반응에 대한 결과라는 보고와는 차이가 있었다. 이러한 소견들로 보아 대체로 Quilty effect는 심각한 현상은 아니며 Stanford 대학의 경험들처럼 치료도 필요없으리라고 사료된다<sup>14</sup>. 그러나 초기 림프종 혹은 혈관병증이라는 의견을 증명하기 위해서는 장기적인 추적 조사가 필요하다고 생각한다. 또한 현재 triple therapy의 원칙하에서는 Quilty effect가 cyclosporine 치료의 결과라는 주장을 인간에서 확인하기는 곤란하다. 두환자에서 모두 3회의 허혈성 손상이 있었다. 이들은 육아조직과 약간의 림프구로 구성되어 있었고 모두 수술후 3주내에 발견되었다. 이들 환자들은 이에 대한 치료없이도 임상적으로 현재까지 큰 이상 소견이 없다. 허혈성 손상에서는 가끔 심근세포 손상이 동반되기도 하고 대개 3~4주내에 발견된다고 한다<sup>1,14,23</sup>. 그러나 그 이후에 나타나는 허혈성 병변과의 관계 또 통상적인 허혈성 심질환과의 연관성등은 본예들의 경험으로는 잘 알 수 없었다. 현재 최대 10개월까지 밖에 추적이 되지 않아서 계속적인 추적 조사를 통해서 장기생존률과의 관계를 정확히 규명해야 될것이다. 그밖에, 대부분의 심내막심근 생검 검체에서 다양한 정도의 심근세포 비대와 있었고 핵들은 크고 다형성증이 있었다. 모든 이식심장은 수주내로 크기가 커진다고 하며 대부분 심근세포 비대가 관찰된다<sup>14</sup>. 이러한 현상은 공여 장기의 허혈 시간과 연관하며 섬유화가 동반되기도 한다<sup>52-54</sup>. 그러나 임상적인 의의는 별로 없다. 또 거대세포 심근염 환자의 경우 장기적인 추



적 심내막심근 생검을 통하여 급성거부 반응뿐 아니라 육아종의 발생여부를 감시해야 할 것이다.

심장이식 수술 후 총 40회의 심내막심근 생검상, 치료를 필요로 하는 급성거부 반응이 5명의 환자들에서 모두 7회 관찰되었으며 이들은 모두 심내막심근 생검을 통한 신속한 진단과 이에 따른 적절한 치료를 받았다. 이밖에 급성거부 반응이외의 몇가지 소견을 관찰할수 있었으며 이들 소견들의 정확한 임상적 의의는 장기적인 추적을 통하여 밝혀져야 할 것이다.

## 결 론

심장이식 수술을 받은 6명의 환자들에게 실시한 총 40회의 심내막심근 생검의 병리학적 검색을 실시하였다. 심내막심근 생검의 병리학적 검색을 통하여, 환자들은 적절한 진단과 치료를 받을수 있었으며 따라서 심내막심근 생검은 급성거부 반응의 진단과 등급 매기기에 중요한 방법임을 확인할수 있었다. 이러한 결과는 기존의 여러 문헌상의 보고와 잘 일치한다.

## 참 고 문 헌

- Pardo-Mindan FJ, Lozano MD, Contreras-Mejuto F, de Alava E. Pathology of heart transplant through endomyocardial biopsy. *Sem Diag Pathol* 1992; 9: 238-48.
- Stinson EB, Dong E Jr, Iben AR, Shumway NE. Cardiac transplantation in man. III. Surgical aspects. *Am J Surg* 1969; 118: 182-7.
- Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J* 1967; 41: 1271-4.
- Sabiston DC Jr. Textbook of Surgery. The biological basis of modern surgical practice, thirteenth edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1986; 475-82.
- Braunwald E. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine, 4th edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992; 520-34.
- Jamieson SW, Burton NA, Bieber CP, Reitz BA, Oyer PE, Stinson EB, Shumway NE. Cardiac allograft survival in primates treated with Cyclosporin A(letter). *Lancet* 1979; 1: 545.
- Billingham ME. Some recent advances in cardiac pathology. *Hum Pathol* 1979; 10: 367-86.
- Emery RW, Cork R, Christensen R, Levinson MM, Icenogle TB, Riley J, Ott RA, Copeland JC. Cardiac transplant patients at one year. Cyclosporine A vs conventional immunosuppression. *Chest* 1986; 90: 29-33.
- Kriett JM, Kaye MP. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation, Eighth official report. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 491-8.
- Calne RY, White DJ, Rolles K, Smith DP, Herbertson BM. Prolonged survival of pig orthotopic heart grafts treated with cyclosporin A. *Lancet* 1978; 3: 1183-5.
- Calne RY, Rolles K, White DJG, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC, Craddock GN, Henderson RG, Aziz S, Lewis P. Cyclosporine-A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: Thirty two kidneys, two pancreases, two livers. *Lancet* 1979; 2: 1033-6.
- Pennock JL, Reitz BA, Bieber CP, Jamieson SW, Raney AA, Oyer PE, Stinson EB. Cardiac allograft survival in cynomolgus monkeys treated with cyclosporin A in combination with conventional immune suppression. *Trans Proc* 1981; 13: 390-2.
- Caves PK, Stinson EB, Billingham ME, Shumway NE. Serial transvenous biopsy of the transplanted human heart. Improved management of acute rejection episodes. *Lancet* 1974; 1: 821-6.
- Sale GE. The Pathology of Organ Transplantation. Stoneham: Butterworth, 1990; 133-52.
- Mason JW. Techniques for right and left ventricular endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol* 1978; 41: 887-92.
- Caves PK, Stinson EB, Graham AF, Billingham ME, Grehl TM, Shumway NE. Percutaneous transvenous endomyocardial biopsy. *JAMA* 1973; 225: 288-91.
- Caves PK, Shultz WP, Dong E Jr, Stinson EB, Shumway NE. New instrument for transvenous cardiac biopsy. *Am J Cardiol* 1974; 33: 264-7.
- Spienghalter DJ, Stovin PGI. An analysis of repeated biopsies following cardiac transplantation. *Stat Med* 1983; 2: 33-40.
- Tilkian AG, Daily EK. Cardiovascular procedures. St. Louis: CV Mosby, 1986; 1: 319-34.
- Ragni T, Martinelli L, Goggi C, Speziali G, Rinaldi M, Roda G, Penderzoli C, Intili PA, Raisaro A, Vigano M. Echo-controlled endomyocardial biopsy. *J Heart Transplant* 1990; 9: 538-42.
- Caves PK, Stinson EB, Billingham ME, Shumway NE. Percutaneous endomyocardial biopsy in human heart recipients. Experience with a new technique. *Ann Thorac Surg* 1973; 16: 325-36.

22. Billingham ME. The pathology of transplanted hearts. *Sem Throac Cardiovasc* 1990; 2: 233-40.
23. The International Society for Heart Transplantation: Billingham ME, Cary NRB, Hammond ME, Kemnitz J, Marboe C, McCallister HA, Snover DC, Winter GL, Zerbe A. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: heart rejection study group. *J Heart Transplant* 1990; 9: 587-93.
24. Wyngaarden JB, Smith LH, Bennette JC. Cecil Textbook of Medicine, 19th edition. WB Saunders Company, Philadelphia, 1992; 150.
25. Goldman L, Hashimoto B, Cool EF, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: Advantages of a new specific activity scale. *Circulation* 1981; 64: 1227-34.
26. Kahan BD. Immunosuppressive therapy with cyclosporine for cardiac transplantation. *Circulation* 1987; 75: 40-56.
27. Lazano MD, Pardo-Mindan FJ, Herreros J. Value of Hannover's classification of acute cardiac allograft rejection. *Clin Transplant* 1989; 3: 336-40.
28. Reichenspurner H, Ertel W, Hammer C, Lersch C, Reichart B, Uberfuhr P, Welz A, Reble B, Kemkes BM, Gokel M. Immunologic monitoring of heart transplant patients under cyclosporine immunosuppression. *Transplant Proc* 1984; 16: 1251-4.
29. Lower RR, Dong E Jr, Glazener FS. Electrocardiograms of dogs with heart homograft. *Circulation* 1966; 33: 455-60.
30. Griep RB, Stinson EB, Dong E Jr, Clark DA, Shumway NE. Acute rejection of the allografted human heart: Diagnosis and treatment. *Ann Thorac Surg* 1971; 12: 113-26.
31. Haberl R, Weber M, Reichenspurner H, Kemkes BM, Osterholzer G, Anthuber M, Steinbeck G. Frequency analysis of the surface electrocardiogram for recognition of acute rejection after orthotopic cardiac transplantation in man. *Circulation* 1987; 76: 101-8.
32. Laurent F, Brun P, Aubry P, Loisan D, Bloch G, Cachera JP. Cardiac transplantation: noninvasive detection of rejection by echocardiography. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1984; 77: 1434-42.
33. Sagar KB, Hastillo A, Wolfgang TC, Lower RR, Hess ML. Left ventricular mass by M-mode echocardiography in cardiac transplant patients with acute rejection. *Circulation* 1981; 64: 217-20.
34. Golitsin A, Pinedo JJ, Cienfuegos JA, Chamorro JL, Berrocal JO, Castillo-Olivares JL. Thallium-201 uptake: A useful method for assessing heart transplantation. *Transplant Proc* 1984; 16: 1262-3.
35. McKillop JH, McDougall IR, Goris ML, Mason JW, Reitz BA. Failure to diagnose cardiac transplant rejection with Tc-99m-pyp images. *Clin Nucl Med* 1981; 6: 375-7.
36. Schuetz A, Fritsch S, Kemkes BM, Kugler C, Angermann C, Spes C, Anthuber M, Weiler A, Wenke K, Gokel JM. Antimyosin monoclonal antibodies for early detection of cardiac allograft rejection. *J Heart Transplant* 1990; 9: 654-61.
37. Fraser CD Jr, Chacko VP, Jacobus WE, Hutchins GM, Glickson, Reitz BA, Baumgartner WA. Evidence of <sup>31</sup>P nuclear magnetic resonance studies of cardiac allografts that early rejection is characterized by reversible biochemical changes. *Transplantation* 1989; 48: 1068-70.
38. Foegh ML, Khirabadi BS, Shapiro R, Alijani MR, Goldman MH, Lower RR, Ramwell PW. Monitoring of rat heart allograft rejection by urinary thromboxane. *Transplant Proc* 1984; 16: 1606-8.
39. Carrier M, Russell DH, Davis TP, Emery RW, Copeland JG. Value of urinary polyamines as non-invasive markers of cardiac allograft rejection in the dog. *Ann Thorac Surg* 1988; 45: 158-63.
40. Womble JR, Larson DF, Copeland JG, Russel DH. Urinary polyamine levels are markers of altered T lymphocyte proliferation/loss and rejection in heart transplant patients. *Transplant Proc* 1984; 16: 1573-5.
41. O'Toole CM, Maher P, Spiegelhalter DJ, Walker JR, Stovin P, Wallwork J, English TA. "Rejection or Infection" predictive value of T-cell subject ratio, before and after heart transplantation. *J Heart Transplant* 1985; 4: 518-24.
42. Copeland JG, Emery RW, Levinson MM, Incengole TB, Riley J, Ott RA, Copeland JA, McAleer-Rhenman MJ, Nicholson SM. Selection of patients for cardiac transplantation. *Circulation* 1987; 75: 2-9.
43. Griep RB, Stinson EB, Dong E Jr, Clark DA, Shumway NE. Determinants of operative risk in human cardiac transplantation. *Am J Surg* 1971; 122: 192.
44. Graham AR. Autopsy findings in cardiac transplant patients, A 10-year experience. *Am J Clin Pathol* 1992; 97: 369-75.
45. Zerbe TR, Arena V. Diagnostic reliability of endomyocardial biopsy for assessment of cardiac allograft rejection. *Hum Pathol* 1988; 19: 1307-14.
46. Pardo-Mindan FJ, Lozano MD. "Quilty effect" in heart

- transplantation: is it related to acute rejection ?. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 937-41.
47. Forbes RDC, Rowan RA, Billingham ME. Endocardial infiltrates in human heart transplants: A serial biopsy analysis comparing for immunosuppression protocols. *Hum Pathol* 1990; 21: 850-5.
  48. Pomerance A, Stovin PG. Heart transplant pathology: the British experience. *J Clin Pathol* 1985; 38: 146-59.
  49. Kemnitz J. Endomyocardial lymphocytic infiltrates after heart transplantation. *Hum Pathol* 1991; 22: 301-2.
  50. Stovin PGI, Al-Tikriti SA. The correlation of various features of rejection in myocardial biopsies after human heart transplantation. *Pathol Res Pract* 1989; 185: 836-42.
  51. Kemnitz J, Cohnert TR, Schafers HJ, Helmke M, Wahlers T, Herrman G, Schmidt RM, Haverish A. A classification of cardiac allograft rejection. A modification of the classification of Billingham. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 503-15.
  52. Billingham ME, Baumgartner WA, Watson DC, Reitz BA, Masek MA, Rancy AA, Oyer PE, Stinson EB, Shumway NE. Distant heart procurement for human transplantation: ultrastructural studies. *Circulation* 1980; 62:11-19.
  53. Imakita M, Tazelaar H, Rowan R, Masek MA, Billingham ME. Hypertrophy of the transplanted heart: a morphometric analysis. *Transplantation* 1987; 43: 839-42.
  54. Rowan RA, Billingham ME. Pathologic changes in the long-term transplanted heart: a morphometric study of myocardial hypertrophy, vascularity and fibrosis. *Hum Pathol* 1990; 21: 767-72.
-