

## 1. Einleitung und Problemstellung

Die Transplantationsimmunologie und -medizin sehen sich trotz großer Fortschritte in der Weiterentwicklung von Immunsuppressiva und Therapieverfahren mit mehreren, schon über Jahre persistierenden Herausforderungen konfrontiert:

- (I) Die Langzeitorganüberlebensraten sind durch Auswirkungen des Ischämie- / Reperfusionsschadens und anderer nicht-Alloantigen abhängiger Einflußfaktoren mit nachfolgender Aktivierung der angeborenen und adaptiven Immunantwort sowie Nebenwirkungen der chronischen Immunsuppression nach wie vor limitiert.
- (II) Die zunehmende Verwendung von postmortal gespendeten Organen alter Spender oder von Spendern die durch Anwendung erweiterter Spenderkriterien erst vermittelbar werden, vergrößert das Problem der potentiell negativen Einflußfaktoren auf das Langzeit-Transplantatüberleben.
- (III) Für bestimmte Organe, wie z.B. den Dünndarm, gibt es erst seit kurzer Zeit ausreichend potente Immunsuppressiva, die eine klinische Etablierung analog zur Etablierung der Lebertransplantation in den frühen 90-er Jahren des 20. Jahrhunderts ermöglichen. Diesbezügliche Standards bedürfen noch der Implementierung.
- (IV) Die Anzahl der verfügbaren postmortal gespendeten Organe sinkt. Das Missverhältnis zwischen Patienten, die einer Transplantation bedürften und transplantablen postmortal gespendeten Organe nimmt daher zu.

In der hier vorliegenden Habilitationsschrift werden Forschungsarbeiten aus experimentellen und klinischen Bereichen präsentiert, die sich mit Lösungsmöglichkeiten für die obig dargestellten Problemfelder befassen.

Dabei stehen therapeutische Ansätze zur Überwindung von per se physiologischen Reaktionen der angeborenen und adaptiven Immunantwort gegenüber externen Einflußfaktoren im Vordergrund:

A. Die Stabilität eines toleranten Zustandes gegenüber Alloantigen unter dem Einfluß der heterologen Immunität;

B. Die Überwindung der durch die angeborene xenogene Immunität initiierten hyperakuten Abstoßungsreaktion gegenüber Xenoantigenen;

C. Die Behandlung therapierefraktärer Abstoßungsreaktionen von Dünndarmtransplantaten, die auf Grund der Mittransplantation des an Effektormechanismen der angeborenen und adaptiven Immunität reichen intestinalen Immunsystems bedeutend häufiger auftreten als nach Transplantation anderer vaskularisierter Organe.

Der erste Abschnitt der Habilitationsschrift befasst sich mit der Stabilität kliniknaher Toleranzinduktionsregime. Zwar liegen umfangreiche Daten zu potentiellen Toleranz-induzierenden Therapieschemata aus Nagetiermodellen vor, kaum einer dieser Ansätze zeigte jedoch annähernd Wirksamkeit in präklinischen Modellen oder den wenigen klinischen Studien. Einer der wesentlichen Hindernisse der Toleranzinduktion im humanen Bereich scheint hierbei das immunologische Gedächtnis zu sein. Eine spezielle Facette dieses immunologischen Gedächtnisses, die sog. heterologe Immunität, wurde anhand des Einflusses von viralen Infekten auf ein kliniknahes Toleranzinduktionsprotokoll untersucht. Die methodischen Vorarbeiten erfolgten im Feld der Transplantations-assoziierten Immunoseneszenzforschung, die auf Grund der zunehmende Zahl von alten Organspendern an Bedeutung gewinnt.

Im zweiten Abschnitt werden die eigenen Forschungsergebnisse aus dem Feld der Xenotransplantation im Kontext der kürzlichen Weiterentwicklung des Feldes dargestellt. Die Xenotransplantation stellte, abgesehen von wenigen tatsächlich wirksamen aktuell verfügbaren Mitteln zur signifikanten Steigerung der Organspende, wie z.B. Lebendspende-Transplantation, eine attraktive Alternative zur Transplantation nach postmortaler Organspende dar. Bis zum heutigen Tage sind jedoch wesentliche immunologische Barrieren der Xenotransplantation nicht überwunden. In der vorliegenden Arbeit erfolgte erstmalig die Untersuchung transgener Schweinelebern, die das humane Komplementregulationsprotein Decay Accelerating Factor (hDAF) exprimieren, in ex vivo Perfusionsversuchen. Anhand des Einsatzes von hDAF-transgenen Spendertieren und moderner Verfahren zur Reduktion xenoreaktiver Antikörper wird die aktuelle wissenschaftliche Entwicklung der Xenotransplantation zusammengefasst, und deren praktische Auswirkung auf den Stellenwert der extrakorporalen xenogenen Leberperfusion als Leberersatzverfahren im Umfeld alternativer hybrider bzw. artifizierlicher Leberersatzverfahren skizziert.

Im dritten Abschnitt wird die Etablierung des ersten deutschen Dünndarm- und Multiviszeraltransplantationsprogrammes im Kontext der internationalen Entwicklung dieses Spezialgebietes nachgezeichnet. Die Dünndarmtransplantation ist wegen der hohen Immunogenität des mittransplantierten, darmeigenen Immunsystemes weiterhin die größte Herausforderung in der Transplantation vaskularisierter Organe. Im Bereich der Multiviszeraltransplantation wurde mit einer der ersten erfolgreichen achtfach Multiorgantransplantationen die Machbar- und Anwendbarkeit individuell zugeschnittener, extendierter transplantationschirurgischer Therapieschemata nachgewiesen. Im Besonderen wird auf die Einführung eines neuen immunsuppressiven Konzeptes, der Verwendung der antiinflammatorisch wirksamen TNF- $\alpha$  - Inhibitoren als Immunsuppressiva in der Dünndarmtransplantation, Bezug genommen. Mit dem Einsatz von TNF- $\alpha$  - Inhibitoren bei therapieresistenten Abstoßungsreaktionen und chronischen „Transplantat – Enteropathien“ wurde eine neuartige Substanzklasse, die im Bereich der Behandlung des Morbus Crohn und der rheumatoiden Arthritis bereits etabliert ist, erstmalig in der Transplantationsmedizin eingesetzt.