

Aus der
Augenklinik und Poliklinik der
Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin
Leiter: Prof. Dr. M. Foerster

Einfluss des HLA Match auf die Langzeitprognose von Korneatransplantaten¹

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

vorgelegt von
Riad Khaireddin
aus Dresden
2004

¹ Teilergebnisse dieser Dissertation wurden vom Verfasser auf der 100. Tagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft in Berlin, 26. – 29. 9. 2002, vorgetragen und unter seiner Erstautorenschaft unter dem Titel „HLA-A, HLA-B and HLA-DR matching reduces the rate of corneal allograft rejection“ in „*Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*“ sowie unter seiner Mitautorenschaft unter dem Titel „Gewebetypisierung bei der perforierenden Keratoplastik“ in „*Der Ophthalmologe*“ veröffentlicht.

Referent: Prof. Dr. F. Hoffmann

Korreferent: Prof. Dr. H. Bleckmann

Gedruckt mit Genehmigung der Charité – Universitätsmedizin Berlin,
Campus Benjamin Franklin

Promoviert am: 16. September 2005

**Zum Andenken
an meinen lieben Vati**
Dr. Mohammed Khaireddin

&

**Mit besonderem Dank
an meine liebe Mutti**
Dipl.-Ing. Evelyn Khaireddin

Abkürzungs- und Phrasenverzeichnis

- Abkürzungen für Zytokine:
 - IL Interleukin
 - IFN Interferon
 - TNF Tumor-Nekrose-Faktor
- APCs:
Immunkompetente antigenpräsentierende Zellen (engl. Antigen Presenting Cells; APCs) wie zum Beispiel B-Lymphozyten („B-Zellen“), Makrophagen („MØ“), aktivierte T-Lymphozyten und die Langerhanszellen („LZs“) im Korneaepithel.
- CTFS bzw. CCTS:
CTFS Corneal Transplant Follow up Study [24];
CTTS Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group [2]
- CTLs:
(CD8+)-zytotoxische-T-Lymphozyten (engl. Cytotoxic-T-Lymphocytes; CTLs)
- DTH-Immunreaktion:
Zelluläre Immunreaktion vom verzögerten Typ (engl. Delayed Type Hypersensitivity; DTH)
- Erst-Diagnosen:
prä-operative Diagnosen, d.h. die Operationsindikationen, welche jeweils zur Hornhauttransplantation geführt haben
- HLA bzw. MHC:
Histokompatibilitäts- bzw. Transplantations-Antigene, die durch Gene des sogenannten Haupt-Histokompatibilitäts-Komplex (englisch: **Major Histocompatibility Complex**; MHC) auf Chromosom 6 kodiert werden;
Synonym zu „MHC“ wird in der Humanmedizin auch die Bezeichnung „HLA“ (engl. **Human Leucocyte Antigens**) verwendet; die HLA bzw. MHC Antigene werden auch als „Major-Antigene“, d.h. starke Transplantationsantigene bezeichnet
- HLA Splits:
HLA Untergruppen

- HLA Match:
Spender-Empfänger-Zuordnung mit dem Ziel der größtmöglichen Kompatibilität der HLA Gewebeantigene
- Immunreaktion:
Die immunologisch bedingte Abstoßungsreaktion nach Transplantation
- IR-Trübung:
Das immunologisch bedingte Transplantatversagen
- Mismatches:
Nicht-Übereinstimmungen in den HLA Antigenen zwischen Spender und Empfänger
- Non-HLA bzw. Non-MHC Antigene:
Dazu zählen neben den Blutgruppenantigenen (zum Beispiel AB0-System, Lewis-System) vor allem die sogenannten „Minor Antigene“, die als (vermeintlich?) schwächere Transplantationsantigene angesehen werden. Diese Antigene werden nicht durch Gene des Haupt-Histokompatibilitäts-Komplex auf Chromosom 6 kodiert.
- Re-Transplantation:
Transplantat-Dystrophie nach vorangegangener Transplantatabstoßung
- T-H-1-Zellen:
T-Helfer-1-Zellen
- TZR bzw. TZR-Komplex:
Für die Signalübertragung ins Innere des T-Lymphozyten sind neben dem eigentlichen T-Zell-Rezeptor (TZR) weitere damit assoziierte Moleküle verantwortlich, zum Beispiel der CD3-Komplex sowie weitere co-stimulatorische Signale (z.B. B7, CD28). Die Gesamtheit dieser Komponenten wird als funktioneller TZR-Komplex bezeichnet.

INHALTSVERZEICHNIS

	<i>Seite</i>
1. <u>EINLEITUNG</u>	
1.1. Einführung	1
1.2. Geschichte der Hornhauttransplantation	4
1.3. Immunologische Grundlagen der Hornhauttransplantation	6
1.3.1. Die Rolle des HLA Systems bei der Transplantatabstoßung	6
1.3.2. Klinische Einteilung der Immunreaktion nach Hornhauttransplantation	12
1.4. Die aktuelle Studienlage	17
2. <u>METHODEN</u>	
2.1. Transplantationsmethoden	20
2.1.1. Techniken der Transplantation	20
2.1.2. Transplantatgewinnung und Konservierung	23
2.1.2.1. Kurzzeit-Konservierung	24
2.1.2.2. Langzeit-Konservierung	25
2.1.3. Spenderauswahl, HLA Typisierung und HLA Match	26
2.2. Patientenstruktur	29
2.2.1. Patientenauswahl	29
2.2.2. Prognosegruppen und prä-operative Diagnose	30
2.2.3. Geschlechterverteilung und Altersstruktur der Patienten	31
2.3. Postoperative Nachbehandlung	32
2.3.1. Medikamentöse Therapie	32
2.3.2. Patienten-Nachuntersuchung	34
2.3.2.1. Diagnose der Immunreaktion und des immunologisch bedingten Transplantatversagens	35
2.4. Datenerfassung	37
2.5. Datenauswertung	39
2.5.1. Anmerkungen zur Verwendung der Kaplan-Meier Methode	41

	Seite
3. <u>ERGEBNISSE</u>	
3.1. Einfluss des HLA Mismatch auf die Immunreaktionsrate	44
3.1.1. Gesamt-Transplantatüberleben (Zielereignis: Immunreaktion)	44
3.1.2. Überlebensanalysen <i>ohne</i> Berücksichtigung der HLA Splits	45
3.1.3. Überlebensanalysen <i>mit</i> Berücksichtigung der HLA Splits	47
3.1.4. Überlebensanalysen unter Ausschluss der Split-differenten Fälle	47
3.2. Einfluss des HLA Mismatch auf die Transplantatversagensrate	50
3.2.1. Gesamt-Transplantatüberleben (Zielereignis: IR-Trübung)	50
3.2.2. Überlebensanalysen <i>ohne</i> Berücksichtigung der HLA Splits	51
3.2.3. Überlebensanalysen <i>mit</i> Berücksichtigung der HLA Splits	53
3.2.4. Überlebensanalysen unter Ausschluss der Split-differenten Fälle	53
3.3. Einfluss der Erst-Diagnosen auf das Transplantationsergebnis	55
3.3.1. Beeinflussung der Immunreaktionsrate	56
3.3.2. Beeinflussung der Transplantatversagensrate	58
4. <u>DISKUSSION</u>	
4.1. Ergebnisse zum HLA Match in der Literatur	60
4.1.1. Ältere Studien	60
4.1.2. Fehlerquellen	60
4.1.3. Qualitätskontrolle der HLA Typisierungsergebnisse	64
4.1.4. Neuere Studien	67
4.2. Aktueller Stand: Immunbiologie der Hornhauttransplantation	68
4.2.1. Das immunologische Privileg der Hornhaut	68
4.2.1.1. Die physiologische Avaskularität der Kornea	69
4.2.1.2. Das ACAID-Phänomen	72
4.2.1.3. Das Fas/Fas-Ligand (Fas/FasL) System	74
4.2.1.4. Die Antigen-präsentierenden Zellen (APCs)	75
4.2.1.5. Die variable Expression der HLA Klasse I und II Antigene	78

	Seite
4.2.1.6. Das „immunologische Privileg“ der Hornhaut ist relativ	79
4.2.2. Mechanismen der Hornhaut-Immunreaktion: CTL oder DTH?	80
4.3. Die Relevanz der HLA Antigene	83
4.3.1. Einfluss der HLA Mismatches auf die Immunreaktionsrate	83
4.3.1.1. Mismatches in HLA Klasse I (HLA A und HLA B)	83
4.3.1.2. Mismatches in HLA Klasse II (HLA DR)	84
4.3.1.3. Unterschiedliche Bedeutung der HLA Antigene für Patienten mit guter bzw. schlechter Prognose	86
4.3.2. Einfluss der HLA Mismatches auf die Transplantatversagensrate	88
4.4. Weitere Einflussfaktoren auf das Transplantatüberleben	90
4.4.1. HLA Untergruppen („HLA Splits“)	90
4.4.2. Spender Eigenschaften	92
4.4.3. Non-HLA / Non-MHC Antigene	92
4.4.3.1. AB0 und Lewis Blutgruppen-Antigene	93
4.4.3.2. Minor Antigene	93
4.4.4. „Taboo“ Mismatches	95
4.4.5. HLA Antikörper	96
4.5. HLA Typisierung- Alternative zur Immunsuppression?	98
5. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	100
6. <u>REFERENZEN</u>	102
7. <u>ANHANG</u>	
7.1. Lebenslauf	117
7.2. Danksagung	120
7.3. Kopien der wissenschaftlichen Publikationen auf Basis dieser Dissertation	121