

Aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin  
STIFTUNG BÜRGERLICHEN RECHTS

## **DISSERTATION**

Untersuchungen zur Bedeutung der HLA- DR für die  
Entstehung und Abheilung von Abstoßungsreaktionen

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae  
(Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Herrn Yaşar Sezgin  
aus Bremen

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. R. Meyer  
2. Prof. Dr. med. W. Motz  
3. Priv.-Doz. Dr. med. K. Klingel

Datum der Promotion: 30.März 2007

**Für meinen Sohn Emir- Tuğra,  
meine liebevolle Frau und  
für meine einzigartigen Eltern**

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. Einleitung</b>	1
<b>2. Ziel der Arbeit und Aufgabenstellung</b>	3
<b>3. Allgemeine Geschichte der Herztransplantation-Literaturübersicht</b>	4
<b>4. Grundlagen der Transplantationsmedizin</b>	6
4.1. Spenderauswahl und Spendermanagement	6
4.2. Abstoßungsreaktionen	7
4.2.1. Zelluläre Abstoßungsformen	8
4.2.1.1. Akute zelluläre Abstoßung	8
4.2.1.2. Chronische Abstoßung	11
4.2.2. Hyperakute/ Akute humorale Abstoßung	12
4.3. Das HLA System	13
4.3.1. Klassifikation der HLA- Expression	16
4.3.2. Darstellung der Kenntnisse zur Bedeutung der HLA DR für die Transplantation	16
<b>5. Material</b>	18
<b>6. Methoden</b>	19
6.1. Immunhistochemische Aufarbeitung der Proben	19
6.2. Statistik	21
<b>7. Ergebnisse</b>	23
7.1. Auswertung der Parameter	25
7.1.1. HLA DR	25
7.1.2. Wandverdickung	32
7.1.3. Endothelschwellung	34
7.2. Überlebensanalyse	37
7.2.1. HLA DR	37
7.2.2. Wandverdickung	38
7.2.3. Endothelschwellung	40

<b>8. Diskussion</b>	42
8.1. Diskussion von Material und Methoden	42
8.2. Diskussion der Ergebnisse	44
<b>9. Zusammenfassung</b>	51
<b>10. Literaturverzeichnis</b>	53
<b>11. Anlage-Biopsieliste</b>	64

## Zusammenfassung

Positive HLA DR-Reaktionen lassen sich in Biopsien *mit* und *ohne Abstoßung* nachweisen.

96% der Biopsien mit Abstoßungszeichen und 87% der Biopsien mit fehlender Abstoßung zeigen eine HLA DR-Expression.

Die Expression von HLA DR ist offensichtlich ein mit der Transplantation einhergehendes biologisches Grundphänomen.

Zudem besteht eine positive Korrelation zwischen dem Abstoßungsgrad und HLA DR-Expression. Starke HLA DR-Expression lässt sich vor allem in Biopsien mit starker Rejektion nachweisen. Daher könnte der Grad der HLA DR-Expression als ein Indikator für Zelluntergang betrachtet werden.

Festzustellen ist, dass HLA DR durch antigenpräsentierende Zellen (B-Zellen, Makrophagen, Endothelzellen) exprimiert wird. Das Endothel und die endotheliale Dysfunktion spielt hierbei eine besondere Rolle. Der Zustand einer endothelialen Aktivierung ist gegeben, wenn die Endothelzellen vorgeschädigt sind (bestehende Arteriosklerose beim Spender) oder sich in einem gesteigerten Funktionszustand wie nach Herztransplantation befinden. Somit wäre auch die HLA DR-Expression in den Biopsien *mit fehlender* Abstoßungsreaktion durch das mögliche Vorhandensein der Arteriosklerose beim Transplantat zu erklären.

Bekannt ist, dass eine starke HLA DR-Expression die Thrombogenität im Bereich der terminalen Strombahn verstärkt und somit das Überleben des Transplantates zusätzlich gefährdet.

Antikörperbindung und Komplementaktivierung führen zu Fibrinablagerungen und Thrombenbildung, die dann durch Myokardnekrose zum Untergang des Transplantates führen können.

Der Prozess der endothelialen Aktivierung mit nachfolgender Schädigung kann auch bei ausheilenden Blutgefäßläsionen die Entstehung einer Transplantatvaskulopathie fördern.

Derzeit geht man davon aus, dass der Transplantatvaskulopathie primär eine repetitive Schädigung des Endothels der beteiligten Gefäße zugrunde liegt, die zu proliferativen Prozessen in den Gefäßen mit Verdickung der Gefäßintima führt und so dass es schließlich zur Okklusion der Gefäße kommt. Immunologisch imponieren chronische Entzündungsprozesse, an denen unter anderem Zytokine wie IL-1 und IL-

6 sowie CD4+- und CD8+-T-Zellen, Makrophagen und Monozyten beteiligt sind.

Eine besondere Bedeutung kommt auch dem HLA DR-matching zu: Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen erhöhtem HLA DR-mismatch (zwischen Spender und Empfänger) und Rejektion.

In der Vorbereitungsphase der Herztransplantation sollte ein optimales HLA DR-matching angestrebt werden. Dieses führt zur effektiven Reduktion der Rejektion nach HTx.

## TABELLENVERZEICHNIS

<b>Tabelle 1</b>	Absolute Kontraindikationen bei der Spenderauswahl	6
<b>Tabelle 2</b>	Relative Kontraindikationen bei der Spenderauswahl	7
<b>Tabelle 3</b>	Klassifikation der Abstoßungsgrade nach der <b>International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)</b> . * 01A ist von Prof. Dr. R. Meyer (Abteilung für Herzpathologie, Deutsches Herzzentrum Berlin) zusätzlich eingeführt und in der ISHLT-Klassifikation nicht enthalten.	10
<b>Tabelle 4</b>	Stadieneinteilung der humoralen (hyperakuten) Abstoßung nach Rose	12
<b>Tabelle 5</b>	Klassifikation der vaskulären Reaktion (nach Prof. Dr. R. Meyer-Abteilung Herzpathologie, Deutsches Herzzentrum Berlin)	13
<b>Tabelle 6</b>	Klassifikation der HLA DR-Expression (nach Prof. Dr. R. Meyer-Abteilung Herzpathologie, Deutsches Herzzentrum Berlin)	16
<b>Tabelle 7</b>	Geschlechtsverteilung	23
<b>Tabelle 8</b>	Biopsieentnahmezeit nach HTx in Monaten	24
<b>Tabelle 9</b>	HLA DR-Verteilung in Abhängigkeit zur Rejektion	25
<b>Tabelle 10</b>	Verteilung der HLA DR-Expression in Bezug zur Rejektion nach Zeit	25
<b>Tabelle 11</b>	Vierfeldertafel	29
<b>Tabelle 12</b>	Grad der Wandverdickung in Abhängigkeit nach Rejektion	32
<b>Tabelle 13</b>	Wandverdickung in Bezug zur Rejektion und Zeit post HTx	33
<b>Tabelle 14</b>	Grad der Endothelschwellung in Abhängigkeit nach Rejektion	34
<b>Tabelle 15</b>	Endothelschwellung in Bezug zur Rejektion und Zeit post HTx	35

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<b>Abb. 1</b>	Schematische Darstellung eines HLA Klasse II-Moleküls	14
<b>Abb. 2</b>	Schema der APAAP-Methode	20
<b>Abb. 3</b>	Biopsieentnahmezeit nach HTx in Monaten	24
<b>Abb. 4</b>	Vergleich der HLA DR-Expression bei Abstoßung und fehlender Abstoßung	26
<b>Abb. 5</b>	HLA DR-Verteilung bei fehlender Abstoßung nach Zeit	27
<b>Abb. 6</b>	HLA DR-Verteilung bei Abstoßung nach Zeit	28
<b>Abb. 7</b>	HLA DR-Expression in Abhängigkeit zur Rejektion und Biopsieentnahmezeit	29
<b>Abb. 8</b>	Vergleich der untersuchten Parameter in Fällen fehlender Rejektion	30
<b>Abb. 9</b>	Vergleich der untersuchten Parameter in Fällen der Rejektion	31
<b>Abb. 10</b>	Wandverdickung in Abhängigkeit zur Rejektion und Biopsieentnahmezeit	33
<b>Abb. 11</b>	Endothelschwellung in Abhängigkeit zur Rejektion und Biopsieentnahmezeit	35
<b>Abb. 12</b>	Überlebensfunktion: HLA DR-Expression	37
<b>Abb. 13</b>	Überlebensfunktion: Wandverdickung	38
<b>Abb. 14</b>	Überlebensfunktion: Endothelschwellung	40

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
ABC	Avidin-Biotin-Enzymkomplex
APAAP	Alkalische Phosphatase-Anti-Alkalische Phosphatase
ATG	Antilymphoztenglobulin
Biopsiedat.	Biopsie-Entnahmezeitpunkt
Biopsienr.	Biopsienummer
CD4+ / CD8+	Zellmarker von T-Lymphozyten (Suppressorzellen)
DoTx	Transplantationsdatum
DR	HLA DR Aktivität
EN	Endothelschwellung
exp( $\beta$ )	Statistisches Risiko
HCl	Chemische Formel für Salzsäure
HE-Färbung	Hämalaun-Eosin-Färbung
HLA	Human Leukocyte Antigen
HTx	Herztransplantation
IFN- $\gamma$	Interferon-Gamma
IgG	Immunglobulin G
IL-6	Interleukin-6
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAB	enzymmarkiertes Avidin
m/f	Geschlecht
MHC	Major Histocompatibility Complex
n	Anzahl
ns	nicht signifikant
OKT3	monoklonale Antikörper
p	Signifikanz
PIN	Patient-Identifikations-Nummer
r-ATG	Rabbit antithymocyte globulin
REJ	Rejektion
RR	Blutdruck
TOR-(Inhibitor)	Target of Rapamycin (Inhibitor)
TPR	Erhöhter peripherer Widerstand

TVP	Transplantatvaskulopathie
VASK	Vaskuläre Reaktion
WAN	Wandbeschaffenheit (Wandverdickung)
$\beta$	Einflusskoeffizient auf die Überlebenszeit

**Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.**

## Danksagung

Herrn Professor Dr. med. R. Meyer möchte ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und für die tatkräftige und vor allem geduldige Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit herzlich danken.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. R. Hetzer für die Bereitstellung des Untersuchungsmaterials und des Arbeitsplatzes im Forschungslabor bedanken.

Darüber hinaus möchte ich den technischen Assistentinnen im Arbeitsbereich Herzpathologie des Deutschen Herzzentrums Berlin für die jederzeit freundliche Unterstützung und Anleitung bei der Durchführung der Arbeiten im Forschungslabor danken:

Frau Fricke danke ich für die Aufarbeitung der Biopsien,

Frau Thomann danke ich für die Unterstützung bei den immunhistochemischen Untersuchungen,

Frau Zoschke danke ich für die Bearbeitung der Patientendateien und nicht zuletzt bedanke ich mich bei Frau Rahmstorf für die netten Terminvergaben.

Selbstverständlich gilt mein Dank auch meiner Familie: meiner liebevollen Frau und meinen einzigartigen Eltern für ihren moralischen Beistand.

## **Erklärung**

„Ich, Yaşar Sezgin, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: [Untersuchungen zur Bedeutung der HLA- DR für die Entstehung und Abheilung von Abstoßungsreaktionen] selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“