

4. Grundlagen der Transplantationsmedizin

4.1. Spenderauswahl und Spendermanagement

Die Kriterien für die Akzeptanz eines Organs richten sich nach den Empfehlungen der internationalen Fachgesellschaften.

Zu den generellen Auswahlkriterien von Spendern gehört eine Altersgrenze von 60 Jahren. Bei höchster Dringlichkeit können im Einzelfall auch Spender bis zum 70. Lebensjahr akzeptiert werden. Um die Nutzung vorhandener limitierter Spender zu optimieren, sind entsprechende Spenderkriterien in den letzten Jahren schrittweise erweitert worden.

Eine kurzzeitige Reanimation wird ebenso akzeptiert wie die Gabe geringer Mengen an Katecholaminen zur Kreislaufstabilisierung. Auch Anzeichen für eine lokal begrenzte Infektion (z. B. Pneumonie) stellt heute keine Kontraindikation mehr für die Herzspende dar.

Die Ausweitung der Akzeptanz darf allerdings das Risiko des Transplantatversagens nicht erhöhen.

Bei der Spenderauswahl gelten folgende Befunde als absolute Kontraindikationen:

Tabelle 1 Absolute Kontraindikationen bei der Spenderauswahl

Befund	Begründung
Diffuse KHK des Spenderherzens	Eingeschränkte Transplantatfunktion
Dokumentierte Infarktanamnese	Eingeschränkte Transplantatfunktion
Nachgewiesene Herzerkrankung	Eingeschränkte Transplantatfunktion
Therapieresistente Kammerarrhythmien	Eingeschränkte Transplantatfunktion
Inadäquate O ₂ -Sättigung < 80%	Eingeschränkte Transplantatfunktion
CO ₂ -Vergiftung (>20% Methämoglobin)	Eingeschränkte Transplantatfunktion
Maligne Erkrankungen (außer ZNS)	Tumormetastasierung durch Transplantat
Positive HIV-Serologie	HIV-Übertragung durch Transplantat
Therapieresistente generalisierte Infektionen	Infektionsübertragung durch Transplantat

Als relative Kontraindikationen bei der Spenderauswahl sind folgende Befunde anzusehen:

Tabelle 2 Relative Kontraindikationen bei der Spenderauswahl

HBs-AG-Nachweis
HBc-Nachweis
Bakterielle Sepsis
Thoraxtrauma mit Herzkontusion
Hypotension mit RR<60 mmHg über mehr als 6 Stunden
Cardiopulmonale Reanimation >30 min. in den letzten 24 Stunden
Rezidivierende supraventrikuläre Rhythmusstörungen
Längerfristige Katecholaminabhängigkeit (z.B. Dopamin >20µg/kg KG/min)
Ausgeprägte linksventrikuläre Hypertrophie
Regional moderate Hypokinesie im Echokardiogramm mit einer Verkürzungsfraction von 15-20%
Anhaltende nicht kompensierte Azidose
Alter des Spenders mehr als 10 Jahre über Empfängeralter
Nicht kritisch stenosierende KHK im Angiogramm
Kohlenmonoxidvergiftung mit weniger als 20% Methämoglobin
Drogenabhängigkeit
Kalkulierte Ischämiezeit > 4 Stunden

Aufgrund dieser erweiterten Maßstäbe ist es wichtig geworden, durch umfassende Befunde (Anamnese, EKG, Echokardiographie) beim Spender Vorschädigungen zu erfassen, die zu einem Transplantatversagen nach einer Transplantation führen könnten. Weitere Voraussetzung für eine gute Transplantatfunktion ist ferner die optimale Stabilisierung des Spenders bis zum Zeitpunkt der Explantation mit den Methoden der modernen Intensivmedizin [82].

4.2. Abstoßungsreaktionen

Als Rejektion bezeichnet man die Immunantwort des Empfängers auf die Antigene des Spenders, bei dem das transplantierte Organ- durch die ständige Auseinandersetzung mit dem Immunsystem des Empfängers und den daraus resultierenden pathologischen Umbauvorgängen im Transplantatgewebe- zunehmend die Funktion verliert. Am Ende kommt es zum Transplantatversagen und das Transplantat wird abgestoßen.

Man unterscheidet zwischen der zellulären Abstoßung, die über Lymphozyten, und der humoralen Abstoßung, die über Antikörper vermittelt wird.

Eine der wichtigsten Maßnahmen der postoperativen Überwachung ist die rechtzeitige Erkennung und effektive Therapie der verschiedenen Formen der Abstoßung.

Die biopsische Abstoßungsuntersuchung gilt als Standard [19,27,76]. Um die Rate der falsch-negativen Biopsieergebnisse auf zwei Prozent zu senken, sollten vier bis sechs Endomyokardbiopsien entnommen werden [91].

4.2.1. Zelluläre Abstoßungsformen

4.2.1.1. Akute zelluläre Abstoßung

Diese Form der Abstoßungsreaktion ist durch die Nekrose von Parenchymzellen charakterisiert, meist begleitet von der Bildung lymphozyten- und makrophagenhaltiger Infiltrate. Die Infiltratzellen stehen in engem Zusammenhang mit dem Zelluntergang im Parenchym des Transplantats. Immunhistochemische Untersuchungen haben gezeigt, dass die lymphozytären Infiltrate überwiegend aus T-Lymphozyten bestehen, wobei die CD8+-Lymphozyten den größten Anteil ausmachen. Histologisch zeigen sich Myozytenschädigungen in einer Eosinophilie des Zytoplasmas und einer Zellkernpyknose der Kardiomyozyten in der Umgebung der Entzündungsinfiltrate. Häufig ist auch die typische Querstreifung der Muskulatur nicht mehr vorhanden.

Zur Einteilung der zellulären Abstoßung gibt es mehrere Gradingssysteme. International hat sich jedoch das Grading der Working Formulation der International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [6] durchgesetzt. Eine Zusammenfassung ist in Tabelle 3 aufgeführt [83].

Die seit 1990 geltende histologische ISHLT-Klassifikation der akuten Transplantatabstoßung verliert jedoch zunehmend ihre Gültigkeit und wurde ab dem Jahr 2005 durch eine revidierte Fassung ersetzt. Die Abwesenheit von akuter Abstoßung wird weiterhin als Grad 0R bezeichnet. Die früheren Grade 1A, 1B und 2 wurden als 1R („milde Abstoßung“) zusammengefasst. Der frühere Grad 3A wird nun als 2R („moderate Abstoßung“) bezeichnet, während die früheren Grade 3B und 4 zu 3R („schwere Abstoßung“) summiert wurden.

Diese neue Form der Klassifikation legt nahe, dass die Grade 2 und 3 einer Abstoßungsreaktion zugeführt werden sollten, wohingegen der Grad 1 lediglich der Beobachtung bedarf. „R“ beschreibt die revidierte Fassung, um Verwechslungen mit dem alten Schema zu vermeiden [93].

Die Klassifikation der ISHLT gibt Auskunft über die phänotypischen Erscheinungsformen der Myozyten. Auf eine morphologische Bewertung der vaskulären Veränderungen zur Beurteilung der Inzidenz, des Ausmaßes und der Folgen möglicher Abstoßungsepisoden wird nicht eingegangen. Das Deutsche Herzzentrum Berlin ergänzt die Beurteilung der Endomyokardbiopsien durch eine gesonderte Klassifikation der vaskulären Reaktion. In der Tabelle 5 wird diese Klassifikation zusammengefasst.

Tabelle 3 Neue standardisierte Klassifikation der Abstoßungsgrade nach der **International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)** im Jahr 1990 und 2005.

* 01A ist von Prof. Dr. R. Meyer (Abteilung für Herzpathologie, Deutsches Herzzentrum Berlin) zusätzlich eingeführt und in der ISHLT-Klassifikation nicht enthalten.

Grad 2005	Grad 1990	Definition
0R	0	Es finden sich keine Anzeichen der akuten Rejektion oder von Schäden an Myozyten.
1R mild	01A*	Sie ist definiert als minimale beginnende Rejektion, die von perivasalen und/ oder interstitiellen Lymphozyteninfiltraten begleitet wird.
	1A	Es bestehen fokale, perivaskuläre oder interstitiellen Lymphozyteninfiltraten ohne Myokardbeteiligung. Es sollten eine oder mehrere Biopsien betroffen sein.
	1B	Hier beobachtet man ein diffuseres perivaskuläres oder interstitielles Infiltrat ohne Myokardbeteiligung.
	2	Das Entzündungsinfiltrat (Lymphozyten mit oder ohne Eosinophilie) bildet einen scharf begrenzten Fokus, innerhalb welchem man architektonische Störungen bzw. Myozytenläsionen vorfindet.
2R moderat	3A	Es finden sich multifokale Entzündungsinfiltrate, bestehend aus Lymphozyten und Eosinophilen. Es sollten eine oder mehr Biopsien betroffen sein.
3R schwer	3B	Der inflammatorische Prozess betrifft mehrere Biopsien. Man beobachtet Myozytenschäden, ein aggressives Infiltrat aus Lymphozyten, Eosinophilen und evtl. Neutrophilen. Hämorrhagien sind normalerweise nicht vorhanden.
	4	Es besteht ein polymorphes Entzündungsinfiltrat aus Lymphozyten, Eosinophilen und Neutrophilen, verbunden mit Nekrosen und Schäden an den Myozyten. Ebenso beobachtet man Ödeme, Hämorrhagien und Vaskulitiden. Mitunter sind diese prominenter als das zelluläre Infiltrat, wenn die Patienten einer aggressiven immunsuppressiven Therapie unterzogen wurden.

4.2.1.2. Chronische Abstoßung

Unter dem Begriff der chronischen Abstoßung versteht man die progressive Lumeneinengung der Koronargefäße im transplantierten Herzen. Da die Ursachen der chronischen Abstoßung bisher nicht eindeutig geklärt sind, wurde der Begriff „Graft vascular disease“ oder Transplantatvaskulopathie (TVP) [7] eingeführt. Die TVP ist die dritthäufigste Ursache eines Transplantatversagens nach opportunistischen Infektionen und der akuten Abstoßung. Lichtmikroskopisch können unterschiedliche Gefäßveränderungen abgegrenzt werden [41]:

- 1) *Fibröse Intimaverdickungen*: Konzentrische Einengung der Intima durch Akkumulation von Kollagen und Nachweis von glatten Muskelzellen.
- 2) *Atheromatöser Plaque*: Diese Läsion besteht aus einer fibrösen Oberfläche, unter der lipidbeladene Makrophagen, Cholesterinkristalle sowie Zelldetritus liegen. Die Lamina elastica interna ist in den meisten Fällen fragmentiert.
- 3) *Intermediäre Läsionen*: Diese Veränderungen weisen sowohl Kennzeichen der fibrösen Intimaverdickung als auch des atheromatösen Plaques auf.

Die pathophysiologischen Mechanismen, die der TVP zugrunde liegen, sind unzureichend bekannt. Alle möglichen Theorien gehen von einer Gefäßschädigung mit konsekutiver Wandreaktion aus. Es werden antigenabhängige und nicht abhängige Faktoren unterschieden. *Antigenabhängige Faktoren* sind immunologisch vermittelte Schädigungen durch humorale (Antikörper vermittelte) oder zelluläre (Lymphozyten vermittelte) Mechanismen. Die humorale Komponente wird durch Antikörper gegen Endothelzellen im Allograft bei Patienten mit TVP unterstützt [22]. Als ein *antigenunabhängiger Faktor* wird die Infektion mit dem humanen Zytomegalievirus diskutiert [28,59]. Mc Mannus 1995 stellte einen gestörten Fettstoffwechselmetabolismus als mitauslösenden Faktor der TVP dar [61].

4.2.2. Hyperakute/ Akute humorale Abstoßung

Innerhalb von Minuten bis Tagen nach der Herztransplantation kann es in einigen Fällen zu einem Pumpversagen des zuvor intakten Organs kommen.

Wird das transplantierte Organ innerhalb von 24 Stunden abgestoßen, bezeichnet man diese Form als hyperakute Abstoßung.

Die akute humorale Abstoßung wird durch vorbestehende Antikörper ausgelöst, die sich an Endothelzellen des Transplantats binden und Komplement aktivieren. Sie zeichnet sich aus durch Einzelnekrosen der Blutgefäße im Transplantat. Das histologische Bild ist dasjenige der Vaskulitis. Die vaskuläre Abstoßungsreaktion beruht auf der Anwesenheit von IgG-Antikörpern gegen Alloantigene der Gefäßendothelien (entweder MHC-Moleküle oder andere Antigene) und auf der Aktivierung des Komplementsystems. T-Lymphozyten tragen zur Gefäßschädigung bei, indem sie ebenfalls mit Alloantigenen der Gefäßwand reagieren. Dies führt entweder zur direkten Zellyse oder zur zytokinvermittelten Rekrutierung und Aktivierung von Zellen der akuten Entzündungsreaktion, was auf beiden Wegen Endothelnekrosen bewirkt [83, 62].

Die hyperakute, humorale Abstoßung kann in drei Stadien eingeteilt werden [76]:

Tabelle 4 Stadieneinteilung der humoralen (hyperakuten) Abstoßung nach Rose

Stadium I	Morphologisch intaktes Myokard mit venösen Thrombosen und Schwellung der kapillären Endothelzellen
Stadium II	Zusätzlich interstitielles Ödem mit Sludgebildung der Erythrozyten in Kapillaren sowie kapilläre Thrombosen
Stadium III	Zusätzlich Zerreißen von Kapillaren mit thrombosierten Venolen, Einblutung und Infiltraten von neutrophilen Granulozyten, flächenhafte Myokardnekrosen mit akuter neutrophiler Vaskulitis der Arteriolen

Tabelle 5 Klassifikation der vaskulären Reaktion (nach Prof. Dr. R. Meyer-Abteilung Herzpathologie, Deutsches Herzzentrum Berlin)

Grad	Definition
0/0	Endothelzellen unauffällig, Wand nicht verdickt, keine Proliferation
0/1	Endothelzellen unauffällig, Wand geringfügig verdickt, durch Proliferation
0/2	Endothelzellen unauffällig, Wand stark verdickt, durch Proliferation
1/0	Endothelzellen prominent (nicht geschwollen), Wand unauffällig
2/0	Endothelzellen stark geschwollen, Wand unauffällig
2/1	Endothelzellen stark geschwollen, Wand geringfügig verdickt, durch Proliferation
1/1	Endothelzellen gering geschwollen, Wand geringfügig verdickt, durch Proliferation
1/2	Endothelzellen gering geschwollen, Wand stark verdickt, durch Proliferation
2/2	Endothelzellen stark geschwollen, Wand stark verdickt, durch Proliferation

4.3. Das HLA System

Auf Chromosom 6 findet sich eine Gruppe von Genen, die eine Gruppe von Proteinen kodiert, welche auf der Zelloberfläche vieler Zellen exprimiert werden. Diese Proteine ermöglichen, dass eine Zelle als zum Individuum gehörig erkannt wird. Diese Gruppe von Genen sind die sogenannten MHC (=major histocompatibility complex)-Gene.

Die von ihnen codierten Proteine auf den Zelloberflächen sind die menschlichen Leukozytenantigene (Human Leukocyte Antigen = HLA).

Viele HLA Merkmale konnten im Laufe der Zeit in verschiedene Subspezifitäten unterteilt werden. Die Gene für die HLA-Moleküle sind hochpolymorph, d. h. es existieren viele verschiedene Allele, die für diese Proteine kodieren. Bei den HLA-DR-Molekülen kommt dieser Polymorphismus ausschließlich durch die β -Kette zustande, da für die α -Kette nur zwei nicht polymorphe Allele existieren. Für die Gene der β -Kette sind bis heute über 320 verschiedene Allele bekannt [9,58].

MHC-Moleküle stellen ein System dar, mit dessen Hilfe antigene Peptide den T-Zellen präsentiert werden können. Es gibt zwei verschiedene Arten von MHC-Genprodukten: HLA Klasse I- und HLA Klasse II-Moleküle.

Die HLA-Klasse II-Moleküle werden von Ribosomen des rauen endoplasmatischen Retikulums synthetisiert und besitzen eine Peptidbindungsstelle.

HLA-Klasse II-Moleküle sind heterodimere Glykoproteine, die aus einer α -Kette (33-35 kDa) und einer β -Kette (26-28 kDa) bestehen. Die folgende Abbildung zeigt eine schematische Darstellung eines HLA Klasse II-Moleküls mit gebundenem antigenem Peptid. Die α - und β -Ketten bestehen jeweils aus zwei extrazellulären Domänen, einer Transmembran-Domäne und einem kurzen zytoplasmatischen Segment. Die $\alpha 1$ - und $\beta 1$ -Domänen sind an der Ausbildung der Peptidbindungsspalte beteiligt [66].

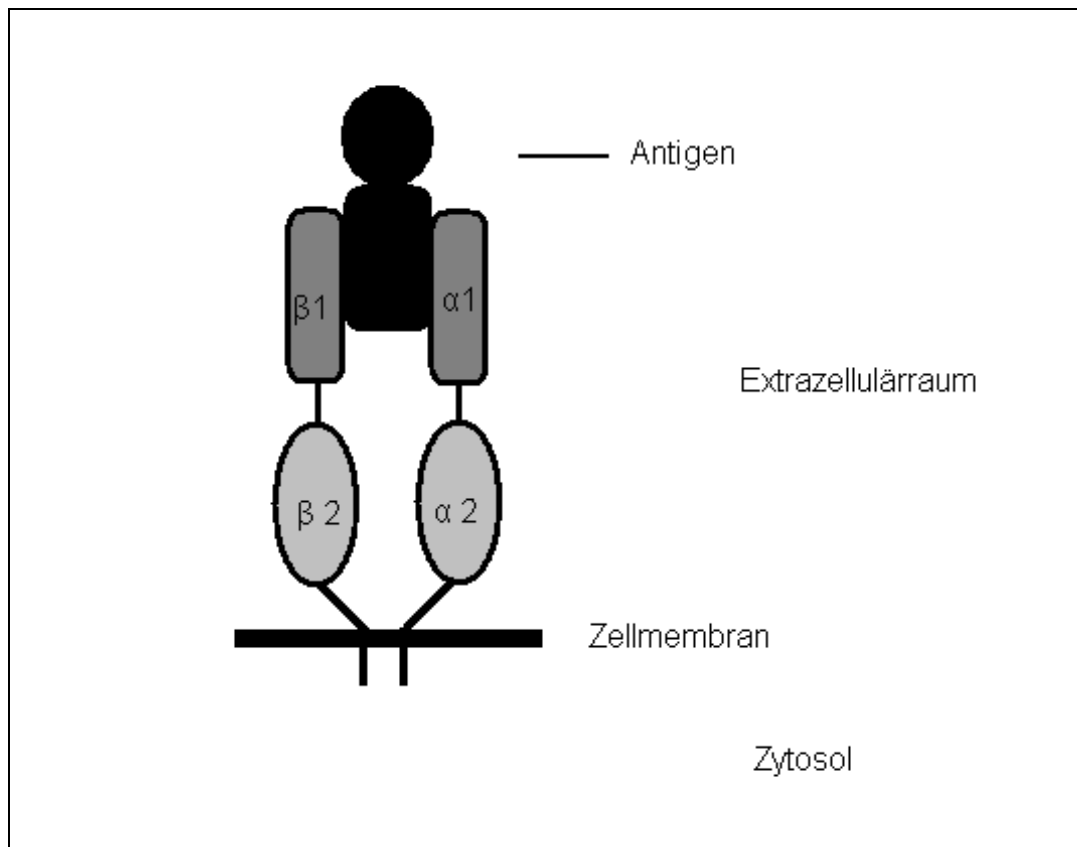


Abb. 1 Schematische Darstellung eines HLA Klasse II-Moleküls

Die α - und β -Ketten der HLA-Klasse II-Moleküle assoziieren im Lumen des endoplasmatischen Retikulums. Nach Bindung mit antigenen Peptiden gelangen dann

HLA-Klasse II-Moleküle an die Zelloberfläche, wo sie die gebundenen Peptide an CD4+ T-Zellen präsentieren.

Eine bestimmte T-Zelle erkennt ein fremdes Antigen, das an Klasse I oder an Klasse II MHC Moleküle gebunden ist und an der Oberfläche von Zellen präsentiert wird. Daraus folgt, dass T-Zellen ausschließlich mit Zellen kommunizieren können, die MHC-assoziierte Antigene tragen [31].

Um aktiviert werden zu können, müssen T-Zellen ein passendes Antigen im Kontext mit einem MHC-Molekül erkennen und zusätzlich kostimulatorische Signale erhalten, die nur von antigenpräsentierenden Zellen (vor allem reifen dendritischen Zellen) gegeben werden können [96].

Zu den antigenpräsentierenden Zellen gehören neben den B-Zellen vor allem die dendritischen Zellen und Makrophagen.

Je nach dem, ob ein Antigen entweder mit Klasse I oder Klasse II MHC-Molekülen assoziiert ist, wird damit ebenfalls festgelegt, welcher Typ von T-Zellen durch die verschiedenen Formen des Antigens stimuliert wird. CD8+ T-Zellen erkennen MHC I-Peptidkomplexe und die CD4+ T-Zellen MHC II-Peptidkomplexe.

Die Fremdartigene, die von MHC-Klasse II-Molekülen präsentiert werden, stimulieren eine CD4+ T-Zellantwort, die vor allem dazu dient, andere Immunzellen wie B-Zellen und Makrophagen zu aktivieren. Da diese Aufgabe nur von spezialisierten Zellen übernommen wird, werden HLA-Klasse II-Moleküle hauptsächlich von den so genannten professionellen ‚antigenpräsentierenden Zellen‘ exprimiert.

Die Immunantwort auf ein fremdes Protein wird entscheidend beeinflusst durch die komplex regulierte Expression der jeweiligen spezifischen MHC-Moleküle, die das Peptidfragment binden und es den T-Zellen präsentieren können.

Die reifen T-Zellen eines jeden Individuums erkennen und antworten auf ein fremdes Antigen, reagieren aber nicht gegen eigene Proteine. Das Repertoire der Antigenerkennung von reifen T-Zellen entsteht entweder durch positive Selektion der T-Zellen, die sich aufgrund von fremden Peptiden, die an eigene MHC Moleküle gebunden sind, im Thymus entwickeln, oder durch eine Elimination (negative Selektion) von T-Zellen, die mit eigenen, an eigene MHC Moleküle gebundenen Peptiden reagieren [8].

4.3.1. Klassifikation der HLA DR-Expression

Je nach Ausmaß der histomorphometrischen Reaktion wird am Deutschen Herzzentrum Berlin die HLA DR-Expression nach einem standardisierten Schema angegeben. Dies ist in der folgenden Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 6 Klassifikation der HLA DR-Expression (nach Prof. Dr. R. Meyer-Abteilung Herzpathologie, Deutsches Herzzentrum Berlin)

Grad	Definition
0	Keine Aktivität, auch negativ
0,25	Diskrete Aktivität
0,5	Geringe Aktivität
1,0	Positive Reaktion
1,5	Positive Reaktion mit Trend nach stark positiv
2,0	Stark positive Reaktion
9	Nicht auswertbar

Zur Vereinfachung der Auswertung wurde die HLA DR Aktivität wie folgt definiert:

HLA DR 0: keine HLA DR-Expression

HLA DR 1: diskrete bis geringe HLA DR-Expression

HLA DR 2: starke bis sehr starke HLA DR-Expression

4.3.2. Darstellung der Kenntnisse zur Bedeutung der HLA DR für die Transplantation

In der Transplantationsmedizin hängt das Überleben des Transplantates im ersten Jahr nach der Transplantation davon ab, wie groß die Anzahl übereinstimmender HLA-Allele ist. Hierbei ist die Übereinstimmung der HLA DR-Allele wichtig, unabhängig von der Anzahl des HLA A und HLA B-matching. Die Voraussagekraft des ‚matching‘ ist in Europa, wo die Bevölkerung genetisch homogener ist, größer als in den USA, wo die größere genetische Vermischung wahrscheinlich für eine Verminderung des

Kopplungsgleichgewichts zwischen den HLA Loci sorgte. Der HLA DR -Typ des Empfängers beeinflusst das Überleben des Transplantats unabhängig vom Grad des ‚matching‘. Dieser starke Einfluss des HLA DR -Typs wird als Ausdruck eines „Immungens“ interpretiert und beruht wahrscheinlich darauf, dass HLA DR Moleküle an der Selektion des T-Zell-Repertoires beteiligt waren. Bei Empfänger mit bestimmten HLA DR-Allelen fehlen daher im T-Zell-Repertoire gewisse Alloantigene, so dass Transplantate, welche diese Antigene exprimieren, keine Immunreaktion auslösen und toleriert werden. Die T-Zell-Aktivität zu Spenderpeptiden sind streng assoziiert mit akuten Rejektionen [57,74,90,99].

Das HLA-matching bei Herztransplantierten ist selten. Die Durchführung ist logistisch wegen der kurzen tolerierbaren Ischämiezeit der explantierten Herzen schwierig.

Die Bedeutung des HLA-matching wurde allerdings in vielen Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen untersucht [1,43,97].

Nach Smith et al. haben Empfänger ohne HLA DR-mismatch signifikant weniger Abstoßungsepisoden als solche mit einem oder zwei HLA DR-mismatches. Weiterhin zeigten die Ergebnisse dieser Studie, dass Empfänger mit einem HLA DR-mismatch signifikant weniger Rejektionsepisoden hatten als solche mit zwei mismatches [90].

Im Gegensatz hierzu konnte ein Nutzen des HLA-matching von Almenar et al. z.B. nicht nachgewiesen werden [1].