

Aus der Augenklinik des
Universitätsklinikum Benjamin Franklin
der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. M. H. Foerster

**Immunhistochemische Befunde zum Einfluß immunsuppressiver Therapie
nach perforierender Keratoplastik am Rattenauge**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
des Fachbereichs Humanmedizin
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von Anne-Christine Karow
aus Berlin

INHALT

EINLEITUNG	6
1. HORNHAUTTRANSPLANTATION	6
1.1 Kurzer geschichtlicher Überblick	6
1.2 Hornhauttransplantation heute	7
1.2.1 Indikationen zur Keratoplastik	7
1.2.2 Risikofaktoren - Hochrisikokeratoplastik	7
2. DIE PATHOGENESE DER ABSTOßUNGSREAKTION	8
2.1 Grundlegendes	8
2.1.1 Der Major Histocompatibility Complex (MHC)	8
2.1.2 Antigen-präsentierende Zellen (APC)	10
2.1.3 Minore Histokompatibilitätsantigene	11
2.1.4 Effektormechanismen der Abstoßungsreaktion	11
2.2 Das okuläre Immunsystem - Besonderheiten der Immunologie des Auges	12
2.2.1 Immunkompetente Zellen in der Hornhaut	12
2.2.2 Histokompatibilitätsantigene in der Hornhaut	13
2.2.3 Das Immunprivileg des Auges - ACAID	15
3. MAKROPATHOLOGIE UND HISTOLOGIE DER TRANSPLANTATABSTOßUNG	16
4. PRÄVENTION UND BEHANDLUNG DER ABSTOßUNG IN DER KLINIK	17
5. TIERMODELLE – KANINCHEN, RATTE, MAUS	18
6. EXPERIMENTELLE THERAPIEFORMEN	20
6.1 Verschiedene Prinzipien der Immunsuppression	21
6.2 Kleinmolekulare Immunsuppressiva	22
6.2.1 Cyclosporin A	22
6.2.2 Tacrolimus (FK 506), Sirolimus (Rapamycin)	24
6.2.3 Leflunomid	24
6.3 Monoklonale Antikörper	26
6.3.1 Allgemeines zu Wirkung und Anwendung	26
6.3.2 Anti-CD4-Antikörper	27
7. FRAGESTELLUNG	28

MATERIAL UND METHODEN	29
1. TIERE	29
2. MEDIKAMENTE	29
3. OPERATIONS-METHODE	29
4. EINTEILUNG DER BEHANDLUNGSGRUPPEN	30
5. POSTOPERATIVE UNTERSUCHUNG DER AUGEN	31
6. ERSTELLUNG EINER KINETIK DER ALLOGRAFTREAKTION	32
7. AUFARBEITUNG DER AUGEN	32
8. APAAP UND ANDERE IMMUNHISTOCHEMISCHE VERFAHREN	33
9. DARSTELLUNG DER DAS TRANSPLANTAT INFILTRIERENDEN ZELLPOPULATIONEN MIT DER APAAP-METHODE	35
10. KONTROLLEN	36
11. AUSWERTUNG DER GEWEBSSCHNITTE	36
ERGEBNISSE	38
1. AUS DER STUDIE AUSGESCHLOSSENE TIERE	38
2. NORMALE (NICHT OPERIERTE) RATTENAUGEN	38
3. HORNHAUTTRANSPLANTIERTE AUGEN	38
3.1 Allgemeine Beobachtungen	38
3.2 Syngene Transplantation	39
3.3 Allogene Transplantation	41
3.3.1 Unbehandelte Tiere	41
3.3.2 Allogene Transplantation - Behandlung mit Cyclosporin A	44
3.3.3 Allogene Transplantation - Behandlung mit Leflunomid	46
3.3.4 Allogene Transplantation - Behandlung mit RIB 5/2 + Cyclosporin A	49
DISKUSSION	54
ZUSAMMENFASSUNG	71
LITERATURVERZEICHNIS	72

ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit ist mit immunhistochemischen Methoden untersucht worden, welche Zellen in welchem Verhältnis zueinander und in welcher zeitlichen Abfolge die Hornhaut nach Keratoplastik infiltrieren, nachdem auf verschiedene Weise immunsuppressiv bzw. tolerogen therapiert wurde. Spender- und Empfängerstamm des verwendeten Rattenmodells sind hinsichtlich ihrer Histokompatibilitätsantigene vollständig inkompatibel, und es kommt bei unbehandelten Tieren immer zur Abstoßung des Transplantates.

Die Blockade des CD4-Moleküls der T-Helferzellen durch den monoklonalen Anti-CD4-Antikörper RIB5/2 führt zu einem Rückgang der Zahl aller das Transplantat infiltrierenden Zellpopulationen. Dem liegt höchstwahrscheinlich ein Überwiegen immunsuppressiv wirkender Th2-Zytokine zugrunde, die nach Antigenerkennung bei blockiertem CD4-Molekül von T-Zellen vermehrt sezerniert werden.

Diese histologische entspricht der klinischen Beobachtung, daß ein Großteil der so behandelten Tiere ihre Transplantate nicht abstoßen.

Die Behandlung mit Leflunomid bzw. Cyclosporin A blieb in diesem Modell ohne Effekt.

Die Arbeit gibt einen Hinweis darauf, daß eine Störung der T-Helferzellen an zentraler Stelle in die Abstoßungsreaktion an der Hornhaut eingreift und unterstützt die These, daß CD4⁺ Zellen, wenn auch nicht als Effektorzellen im Sinne von die Gewebeerstörung letztlich ausführende Zellen, doch durch ihre steuernde Funktion eine zentrale Position innerhalb der Abstoßungsreaktion einnehmen.

Anti-CD4-Antikörper stellen somit eine erfolgversprechende Therapiealternative zur Verhinderung der Transplantatabstoßung nach Keratoplastik dar.