



Dr. med. Michael Erren  
Centrum für Laboratoriumsmedizin  
- Zentrallaboratorium -  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Campus 1  
D-48149 Münster  
Tel.: 0251 83-4733  
Fax: 0251 83-47225  
erren@uni-muenster.de  
www.klichi.uni-muenster.de

**1902**  
Auto-Transplantation einer Niere beim Hund  
- Carrel (1906)  
- Haut (1942)

**1954**  
Murray - Boston

**1967**  
Barnard - Cape Town

**1967**  
Starzl - Denver

**1966**  
Lillehei - Minneapolis

**1981**  
Reitz - Stanford (H/L)

**1983**  
Cooper - Toronto (L)

**Domino-Transplantation**

**Transplantat-überleben**

Organ	1980	1991	1999
Niere	60%	98%	98%
Herz	60%	82%	85%
Leber	30%	79%	84%
Herz-Lunge	----	62%	78%
Pankreas	20%	93%	94%
Lunge	----	70%	77%

- Chirurgische Techniken, Anästhesie
- Kalte und warme Ischämie
- Gewebetypisierung, pAK, Cross Match
- Immunsuppressiva (oral, Ak)
- Toleranz
- Xenotransplantation

**Indikationen für Transplantation**

Organ	Indikation
Niere	Terminale Nierensuffizienz
Herz	Terminale Herzinsuffizienz
Lunge, Herz/Lunge	Pulmonale Hypertension Zytische Fibrose
Leber	Zirrhose, Krebs, Biliäre Atresie
Hornhaut	Dystrophie, Keratitis
Pankreas, Inselzellen	Diabetes mellitus
Knochenmark/Stammzellen	Immundefizienz, Leukämie, (solide Tumoren)
Darm	Krebs
Haut	Verbrennungen

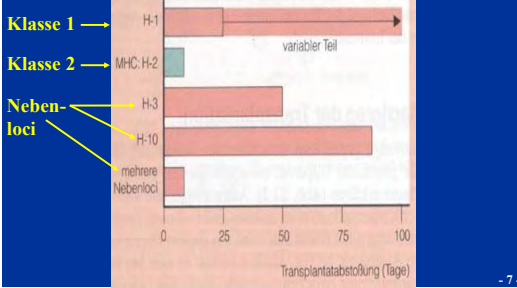
Genetische Barrieren



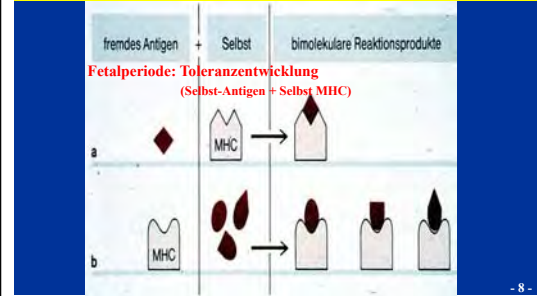
Molekularen Strukturen der Antigenität

- Major Histokompatibilitätskomplex (MHC)
  - Klasse I: A, B, C
  - Klasse II: DR, DP, DQ
  - Klasse III: > 20 Genkomplexe auf Chromosom 6p
- Minor Histokompatibilitätskomplex
  - ABO
  - Monozyten-Endotheliales System
  - > 30 Genkomplexe auf verschiedenen Chromosomen
- Weitere polymorphe Genorte
  - Strukturproteine, Enzyme, Hormone, Mediatoren

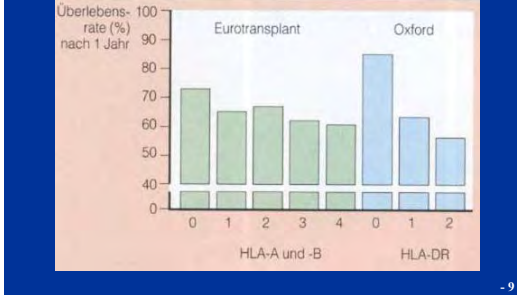
Major- + Minor-Histokompatibilitätsantigene



MHC-/Antigenkomplexbildung



MHC: Anzahl Fehlpaarungen (Missmatch)



MHC: Polymorphismen

serologisch detektierbare Spezifitäten (Auswahl)

Locus	Klasse I			Klasse II		
	A	B	C	DQ	DR	DP
Antigene	w1, w2, w3, w4, w5, w6, w7, w8, w9, w10, w11, w12, w13, w14, w15, w16, w17, w18, w19, w20, w21, w22, w23, w24, w25, w26, w27, w28, w29, w30, w31, w32, w33, w34, w35, w36, w37, w38, w39, w40, w41, w42, w43, w44, w45, w46, w47, w48, w49, w50, w51, w52, w53, w54, w55, w56, w57, w58, w59, w60, w61, w62, w63, w64, w65, w66, w67, w68, w69, w70, w71, w72, w73, w74, w75, w76, w77, w78, w79, w80, w81, w82, w83, w84, w85, w86, w87, w88, w89, w90, w91, w92, w93, w94, w95, w96, w97, w98, w99, w100					

Serologisch detektierbare Spezifitäten (Auswahl)

Inklus	Klasse I			Klasse II		
	A	B	C	DR	DD	DP
antigene	w1, w2, w3, w4, w5, w6, w7, w8, w9, w10, w11, w12, w13, w14, w15, w16, w17, w18, w19, w20, w21, w22, w23, w24, w25, w26, w27, w28, w29, w30, w31, w32, w33, w34, w35, w36, w37, w38, w39, w40, w41, w42, w43, w44, w45, w46, w47, w48, w49, w50, w51, w52, w53, w54, w55, w56, w57, w58, w59, w60, w61, w62, w63, w64, w65, w66, w67, w68, w69, w70, w71, w72, w73, w74, w75, w76, w77, w78, w79, w80, w81, w82, w83, w84, w85, w86, w87, w88, w89, w90, w91, w92, w93, w94, w95, w96, w97, w98, w99, w100					

Gesamtstatus

Klasse I sequenzspezifische Sonden (site specific oligos - SSO)

Klasse II sequenzspezifische Primer (site specific primer - SSP)

hochauflösende Sequenzierung (sequence based typing - SBT)

Klasse II DRB1.2, 3, 4, ...

Antigenität von Organen-/Strukturen

Transplantat	Antigenität	Typisierung	Bemerkung
Xeno	+++	nicht möglich (Genorte differenz)	Antikörper-Depletion, löslicher Komplement-Rezeptor, Decay Accelerating Factor (DAF)
Knochenmark	+++		HvG, GvH
Niere	++		HvG
Leber	+		HvG
Herz/Lunge	(+)		HvG
Hornhaut	Dynamisch regulierte Antigenität		*falls vaskularisiert
Klappen, Gefäße, Haut	(+)*		deimmunogenisiert
Knochen	-		als temporäre Matrix

HvG = Host versus Graf; GvH = Graf versus Host

Präsensibilisierung

- Lymphzytotoxische Antikörper  
Test gegen Lymphozyten von 30-60 Zellspendern (Panel) mit bekannten HLA-Antigenen.  
Angabe in Prozent gegen wie viele Zellspender das Serum positiv reagiert
- Highly Immunized Tray (HIT)  
positive Reaktion gegen >80% der Panel-Lymphzyten

Cross Match (Major)

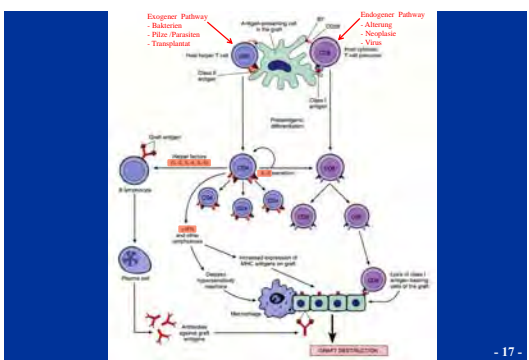
**Methode:**  
Serologischer lymphozytologischer Test gegen T+ B-Lymphozyten des Organspenders (Milz)

**Interpretation:**  
positives T-Zell-Cross-Match:  
- schädlich bei Nierentransplantation  
- nicht bei extrarenalen Transplantationen

positives B-Zell-Cross-Match:  
- Bedeutung kontrovers diskutiert

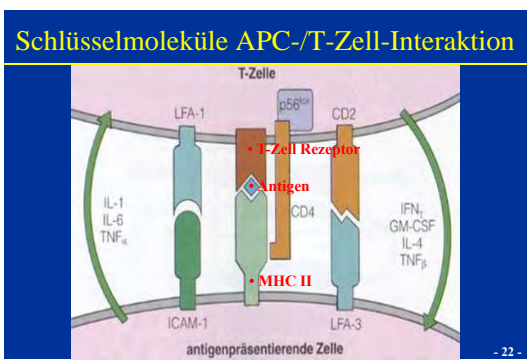
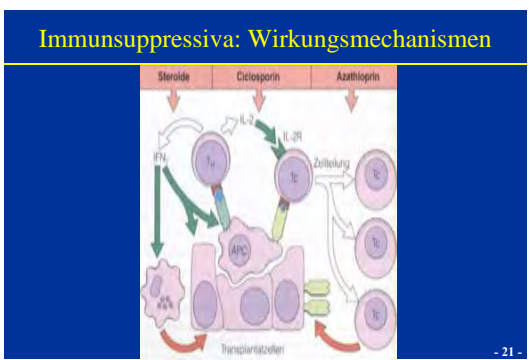
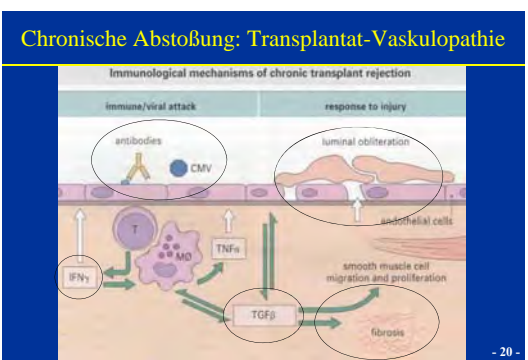
MHC-Inkompatibilität: Klinische Konsequenzen

- Abstoßung
  - Humoral (hyperakut)
  - Zellulär
  - Akut: Transplantatversagen
  - Chronisch: Transplantatvaskulopathie
- Störung Immunüberwachung
  - Infektion
  - Neoplasie



### Abstoßungen: Klinik

Art	Zeit	Ursache	Humoral	Zellulär	Therapie
hyperakut	Stunden	• präformierte AK • Komplement	█		• Steroide • Cyclophosphamid, MMF • Plasmapherese
akzelleriert	Tage	• Reaktivierung allosensibilisierter B- + T-Lymphozyten	█		• Steroide • Cyclophosphamid • ATG, OKT3
akut	Wochen	• primäre Aktivierung T-Lymphozyten	▴		• Steroide • ATG, OKT3
chronisch (TVP)	Monate/Jahre	• AK? • Immunkomplex? • ADCC • langsame zelluläre Abstoßung	?	?	• Aktuell ??? • Zukünftig: neue Medikamente



### Immunsuppressiva: Zielstrukturen

Basis Therapie: oral, keine Sensibilisierung		
Medikament	Zielstruktur	Bemerkung
Azathioprin (Imurel®)	T × B	hohe Dosis: Inhibition B-Lymphozyten + AK
Cyclosporin (Sandimmun®)	T	
Tacrolimus (Prograf®)	T	
Sinembus (Rapamune®)	T	
Everolimus (Certican®)	T = B	
Mycophenolat (Myfortic®)	T = B	
Cyclophosphatamid	T <sub>s</sub> × T × B	hohe Dosis: Inhibition B-Lymphozyten + AK
Methotrexat	B × T	
Steroide	M × T × B	antiphlogistisch
Plasmapherese	AK	

B = B-Lymphozyten, T = T-Lymphozyten, T<sub>s</sub> = T-Suppressor lymphozyten, M = Monozyten, AK = Anzüßerger

Induktion/Abstoßungstherapie: parenteral, Sensibilisierung		
Medikament	Zielstruktur	Bemerkung
ATG (ATGAM®)	T-Lymphozyten	polyklonal
Anti-CD3 (OKT3®)	T-Lymphozyten	monoklonal
Anti-CD20 (Rituximab®)	B-Lymphozyten	monoklonal
Anti-CD25 (Simulect®)	CD25+ Lymphozyten	monoklonal
Anti-ICAM (Entleomab®)	Adhäsionsmoleküle	monoklonal

