Das HLA-System und seine Bedeutung für die klinische Transplantation

V. Lenhard

Institut für Immunologie und Serologie der Universität Heidelberg

Zusammenfassung:

Das HLA-System ist das extrem polymorphe, auf dem Chromosom 6 lokalisierte Haupthistokompatibilitätssystem des Menschen. Obwohl seine genetischen Grundlagen und biologische Bedeutung noch nicht völlig geklärt sind, hat das HLA-System wichtige klinische Anwendungsbereiche gefunden. Bei der Auswahl von Spender und Empfänger für die Organtransplantation stellt die HLA-Kompatibilität ein wesentliches Kriterium dar. Jedoch auch für die Langzeit-Substitution von Leukozyten oder Thrombozyten sollten HLA-kompatible Blutspender ausgewählt werden, da somit das Risiko einer Therapieresistenz infolge Immunisierung des Patienten vermindert werden kann.

Schlüsselwörter:

HLA-System – Genetik – Transplantation.

Summary:

The HLA system is the extremely polymorphic human major histocompatibility system which is located on chromosome 6. Although its genetic basis and biological significance have not yet been clarified completely, the HLA system has found important clinical applications. The HLA compatibility is an essential criterion when donor-recipient pairs are to be selected for organ transplantation. In addition, HLA-compatible blood donors should be used for long-term substitution of leukocytes or platelets, since the risk of resistance to therapy caused by immunization of the patient can thereby be reduced.

Key words:

HLA system – Genetics – Transplantation.

I. Einleitung

Das HLA-System ist das Haupthistokompatibilitätssystem des Menschen, dessen Kenntnis sich in den letzten 10 Jahren erheblich erweitert hat. Wesentliche Voraussetzungen für diese Entwicklung waren die fundamentalen Arbeiten von Gorer und Snell über das Histokompatibilitätssystem der Maus (1–3), wobei bemerkenswerte Analogien zwischen beiden Systemen bestehen. Auch die klinische Organtransplantation, die weltweit einen beachtlichen Aufschwung genommen hat, gab entscheidende Impulse für die intensive Erforschung des HLA-Systems. Das Ergebnis dieser Anstrengungen ist nicht nur eine bessere Kenntnis der Genetik, sondern auch der biologischen Bedeutung. So ist das HLA-System nicht nur entscheidend für das Schicksal eines Transplantats. Die durch die HLA-Region determinierten Strukturmerkmale der Zelloberfläche dürften letztlich wichtige Funktionen für die Entwicklung und Erhaltung der Individualität eines Menschen haben (4, 5). Das HLA-System hat in den letzten Jahren eine Reihe klinischer Anwendungsbereiche gefunden, so z. B. für die Diagnostik bestimmter Erkrankungen, für die Langzeitsubstitution von Blut bzw. von Leuko- und Thrombozyten sowie in der Paternitätsserologie. Die Hauptanwendung des HLA-Systems liegt jedoch nach wie vor in der immunologischen Selektion von Spender und Empfänger bei der Organtransplantation.

II. Entwicklung des HLA-Systems

Die Entdeckung der HLA-Antigene reicht in das Jahr 1954 zurück, als bei polytransfundierten Patienten Leukozyten agglutinierende Antikörper nachgewiesen werden konnten (6). 1958 wurde durch Dausset das HLA-Antigen MAC (heute: HLA-A2) näher charakterisiert (7). Van Rood beschrieb 1962 das erste allelische System, nämlich 4a und 4b (heute: BW4 und BW6)

(8). Nach Entdeckung von Leukozytenantikörpern im Serum schwangerer Frauen wurden Antikörper-Suchprogramme in großem Umfang durchgeführt (9, 10). Mit Hilfe von statistischen Methoden und unter Einsatz von Computern konnten die Reaktionsmuster einer Vielzahl von Seren analysiert werden.

In den folgenden Jahren wurde das Konzept erhärtet, daß es sich bei dem HLA-System um eine autosomale Region mit wenigstens zwei separaten Genorten (HLA-A und HLA-B) und multipler Allelie handeln muß (11). Dieses genetische Modell des HLA-Systems wurde 1970 auf dem 4. Internationalen Histocompatibility Workshop allgemein anerkannt. Es wurde später erweitert durch die Definition eines 3. Genorts (HLA-C) (12, 13). In den letzten Jahren konnte ein weiterer separater Genort, nämlich HLA-D, mit Hilfe der gemischten Lymphozytenkultur (MLC = Mixed Lymphocyte Culture) charakterisiert werden (14, 15).

Bald nach Entdeckung der D-Antigene wurde der Versuch unternommen, diese Eigenschaften auch serologisch zu bestimmen (16, 17). Bei der Maus ist es schon seit längerer Zeit möglich, Antiseren gegen Ia-Antigene (Immune Response-Associated Antigens) zu gewinnen, die die MLC-Reaktivität spezifisch inhibieren (18). Da Ia-Antigene vorwiegend auf B-Lymphozyten, nicht jedoch z. B. auf Thrombozyten exprimiert sind, wurden Techniken entwickelt, diese Eigenschaften auf B-Lymphozyten in einem modifizierten Zytotoxizitätstest zu untersuchen (19). Es konnte gezeigt werden, daß einige dieser serologisch bestimmten „B-Zell"-Alloantigene eine hohe Assoziation zu HLA-D-Antigenen (bestimmt in der MLC) aufweisen (16, 17, 19). Sie werden zur Zeit als DR (D „Related")-Antigene bezeichnet. Es ist bisher noch unklar, ob die korrespondierenden Gene mit HLA-D identisch sind oder einen separaten, eng gekoppelten Genort darstellen.

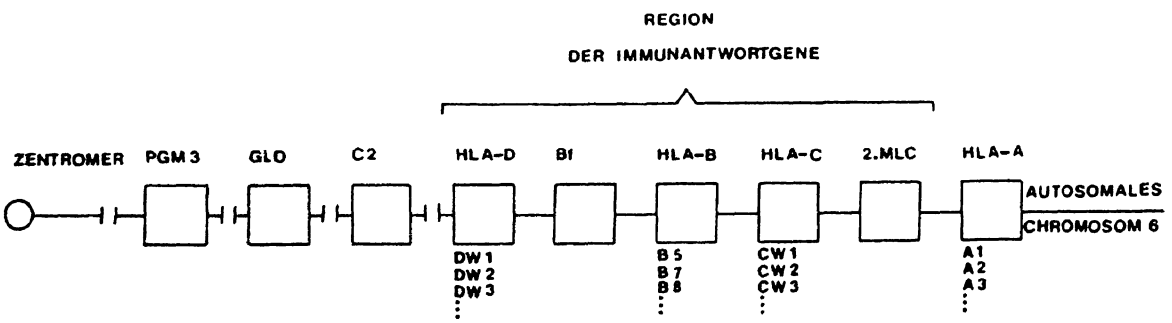
III. Nomenklatur des HLA-Systems

Die Antigene des menschlichen Histokompatibilitätssystems können heute klassischerweise in serologisch definierte Antigene (SD-Antigene: HLA-A, -B,-C) und in eine durch die Funktion der Lymphozyten definierte Gruppe (LD-Antigene: HLA-D) unterteilt werden. Während SD-Antigene mit spezifischen Antiseren bestimmt werden, konnten LD-Antigene lange Zeit nur durch einen In-vitro-Test, die gemischte Lymphozytenkultur, nachgewiesen werden. Die Unterscheidung in SD- und LD-Antigene trägt dazu bei, verschiedene biologische Eigenschaften von Antigenen des HLA-Systems zu differenzieren. So kommt es im Verlauf einer MLC, die als Modell einer zellulären In-vivo-Reaktion angesehen werden kann, durch LD-Differenzen der beteiligten Lymphozyten zur Proliferation und Generierung von zytotoxischen Effektorzellen; diese können in einem zweiten Schritt über SD-Differenzen Zielzellen angreifen und lysieren (CML = Cell-Mediated Lymphocytolysis) (20). Vermutlich können LD-Eigenschaften (D-Antigene) heute auch mit serologischen Techniken nachgewiesen werden (16, 17, 19), so daß die strikte Unterteilung in SD- und LD-Antigene nur noch aus historischen und operationellen Gründen gerechtfertigt ist.

In Tabelle 1 sind die bisher bekannten HLA-Antigene zusammengestellt. Seit 1975 wird für das HLA-System die vom Nomenklatur-Komitee der WHO vorgeschlagenen Nomenklatur verwendet (21). Sämtliche Genorte erhalten die Bezeichnung „HLA"; hieran schließt sich die Kennzeichnung des jeweiligen Locus durch Buchstaben. Die Spezifität der einzelnen Antigene ist durch Numerierung charakterisiert. Vorläufig definierte Spezifitäten erhalten die zusätzliche Bezeichnung „W" (W = Workshop).

Abb. 1:

Schematische Darstellung des menschlichen Histokompatibilitätssystems und seine genetische Beziehung zu den nahe lokalisierten Genorten für die Komplement-Komponenten C2 und C4, den C3-Proaktivator (Bf) sowie die Phosphoglukomutase$_3$ (PGM$_3$). Eine exakte Lokalisierung der Immunantwortgene ist derzeit nicht möglich



UNIVERSITÄTS-BIBLIOTHEK

IV. Genetik des HLA-Systems

1. Lokalisation auf Chromosom 6

Durch unterschiedliche Methoden gelang es, das HLA-System auf Chromosom 6 zu lokalisieren: Zunächst wurde in Familienstudien gezeigt, daß der Genort für die Phosphoglukomutase$_3$ (PGM_3), einem intrazellulären Enzym, mit dem HLA-System gekoppelt ist (22). Durch Hybridisierung von somatischen Zellen konnte die Lokalisation des HLA-Systems auf Chromosom 6 bestätigt werden (23). Weitere Evidenzen kamen durch Untersuchungen von Lamm und Mitarbeiter 1974, die eine Familie mit perizentrischer Inversion am Chromosom 6 beschrieben. Alle Familienmitglieder, die diese Anomalie aufwiesen, hatten den gleichen HLA-Haplotyp (24).

2. Die 4 Genorte

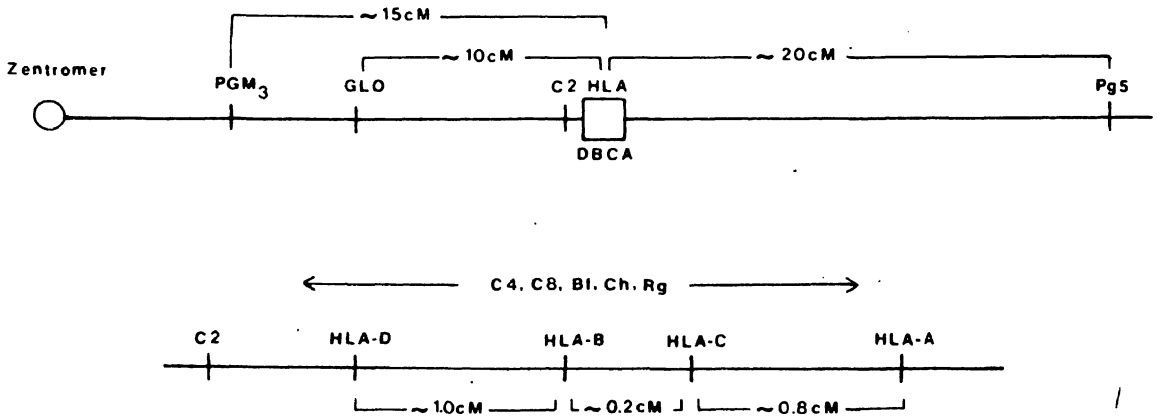
Die genetische Information für den HLA-Typus eines Individuums ist auf dem autosomalen Chromosomenpaar 6 mit jeweils 4 Genorten (Loci) lokalisiert: A-Locus (früher: 1. Sublocus), B-Locus (früher: 2. Sublocus), C-Locus (früher: 3. Sublocus) und D-Locus (früher: MLC-Locus). Möglicherweise existiert beim Menschen noch ein weiterer HLA-Locus, der als 2. MLC-Locus (Minor-MLC-Locus) bisher bezeichnet wird (Abb. 1). Die Antigene des A- sowie B-Locus sind relativ gut charakterisiert; die Kenntnis des Polymorphismus des C- und D-Locus ist bisher noch inkomplett und Ziel intensiver Untersuchungen. Jeder der HLA-Loci trägt eine Serie von alternativen Allelen. Durch Rekombinationsanalysen läßt sich der relative Abstand der HLA-Genorte sowie weiterer, mit HLA gekoppelter Genorte festlegen (Abb. 2). Die Rekombinationsfrequenz zwischen HLA-A und HLA-B beträgt 0,85% bis 0,96% (0,85—0,96 Centimorgan), zwischen HLA-B und HLA-D etwa 1%. Die Rekombinationsfrequenz zwischen HLA-D und Phosphoglukomutase$_3$ (PGM_3) liegt in der Größenordnung von 12,5 bis 45%, für HLA und Glyoxalase (GLO) zwischen 4% und 10% (25). Diese Daten weisen daraufhin, daß GLO zwischen PGM_3 und HLA-D lokalisiert sein dürfte. Mit den Genorten für die HLA-Antigene sind — wie in Abb. 1 und 2 dargestellt — weitere Genorte, so z.B. für die Komplement-Komponenten C2, C4 und den C3-Proaktivator (Bf) sowie die bisher noch hypothetischen Genorte für sogenannte Immunantwortgene gekoppelt. Ebenfalls mit dem HLA-System assoziiert sind die Blutgruppensysteme Chido (Ch) und Rodgers (Rg), während die Blutgruppeneigenschaften ABO, Rh, MNSs, K, Jk, Fy oder Serumeigenschaften wie Gm, Gc, Lp, Ag, Hp keine genetischen Beziehungen zum HLA-System aufweisen (26).

3. Der HLA-Phänotypus

Der extreme Polymorphismus des HLA-Systems ist durch die multiallele Struktur der Genorte gegeben. Bisher sind über 50 HLA-Antigene bekannt (Tab. 1), die kodominant vererbt werden. Infolge der engen genetischen Lokalisation erfolgt in der Regel eine gekoppelte Vererbung. Die Vererbungseinheit ist der Haplotyp, der aus je einem Allel der vier Genorte besteht. Der HLA-Phänotypus eines Individuums ist somit durch zwei Haplotypen bestimmt, wovon einer von der mütterlichen und der zweite von der väterlichen Seite stammt. Da jeweils nur ein väterliches sowie das homologe mütterliche Chromosom bei der Vererbung des HLA-Typus beteiligt sind, besteht beim Kind mit Ausnahme der relativ seltenen Rekombination nur die Möglichkeit von vier verschiedenen HLA-Genotypen. In Abb. 3 werden schematisch diese verschiedenen Möglichkeiten dargestellt. Aus Gründen der Vereinfachung wurde der D-Locus nicht berücksichtigt. Bei den Eltern sind jeweils die beiden Haplotypen, die vererbt

Abb. 2:

Anordnung und relative Abstände (CM = Centimorgan) der Genorte auf Chromosom 6



Tab. 1:

Nomenklatur und Aufstellung der bisher definierten HLA-Antigene (Stand 1977)

HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-D (LD)
HLA-A1	HLA-B5	HLA-CW1	HLA-DW1
HLA-A2	HLA-B7	HLA-CW2	HLA-DW2
HLA-A3	HLA-B8	HLA-CW3	HLA-DW3
HLA-A9	HLA-B12	HLA-CW4	HLA-DW4
HLA-A10	HLA-B13	HLA-CW5	HLA-DW5
HLA-A11	HLA-B14	HLA-CW6	HLA-DW6
HLA-AW19	HLA-B15		HLA-DW7
HLA-AW23 } A9	HLA-BW16		HLA-DW8
HLA-AW24 } A9	HLA-B17		HLA-DW9
HLA-A25 } A10	HLA-B18		HLA-DW10
HLA-A26 } A10	HLA-BW21		HLA-DW11
HLA-A28	HLA-BW22		
HLA-A29 }	HLA-B27		HLA-D „related" (SD)
HLA-AW30 }	HLA-BW35		
HLA-AW31 } AW19	HLA-B37		HLA-DRW1
HLA-AW32 }	HLA-BW38 } BW16		HLA-DRW2
HLA-AW33 }	HLA-BW39 } BW16		HLA-DRW3
HLA-AW34	HLA-B40		HLA-DRW4
HLA-AW36	HLA-BW41		HLA-DRW5
HLA-AW43	HLA-BW42		HLA-DRW6
	HLA-BW44 } B12		HLA-DRW7
	HLA-BW45 } B12		
	HLA-BW46		
	HLA-BW47		
	HLA-BW48		
	HLA-BW49 } BW21		
	HLA-BW50 } BW21		
	HLA-BW51 } B5		
	HLA-BW52 } B5		
	HLA-BW53		
	HLA-BW54		

werden, dargestellt. Kind 5 ist in den serologisch bestimmten HLA-Antigenen mit Kind 1 identisch. Mit zwei weiteren Geschwistern (Kind 2 und Kind 3) hat es jeweils einen Haplotyp gemeinsam (Haplotyp-Identität) und zu einem weiteren Geschwisterteil (Kind 4) besteht eine völlige HLA-Inkompatibilität. Wie bereits erwähnt, beträgt die Rekombinationsfrequenz für den A- und B-Locus zwischen 0,8 und 1%. Ein Crossing-over im HLA-System innerhalb einer Familie, dargestellt in Tabelle 2, ist somit ein relativ seltenes Ereignis.

Tab. 2:

Vererbung im HLA-System mit Auftreten einer chromosomalen Rekombination bei Kind 5

Vater	A1, B8/A2, B15	ab
Mutter	A3, B7/A28, BW35	cd
Kind		
1	A1, B8/A3, B7	ac
2	A1, B8/A3, B7	ac
3	A1, B8/A28, BW35	ad
4	A2, B15/A3, B7	bc
5	A1, B8/A3, BW35	ac/d

4. Besonderheiten des Phänotyps

Bei manchen Individuen können nicht acht differente Antigene des HLA-Systems phänotypisch definiert werden. Es handelt sich dann entweder um eine Homozygotie für ein bereits bekanntes Merkmal oder um das Vorliegen von bisher noch unbekannten Antigenen. Durch statistische Methoden kann aufgrund von Genfrequenzen, falls eine Familienanalyse nicht möglich ist, die Wahrscheinlichkeit der beiden Möglichkeiten berechnet werden (25). In der europäischen Bevölkerung treten bestimmte HLA-Merkmale (z.B. A2, A3, B7, B12) besonders häufig auf, andere sind selten (z.B. AW30, AW33, B37, BW41). Bei einer unausgewählten Population fanden wir bei etwa 800 HLA-Typisierungen eine Frequenz von 46% für das besonders häufige HLA-A2, dagegen nur in 0,8% der Fälle ein HLA-BW41 (Tab. 3).

5. Haplotyp-Frequenzen

Es hat sich gezeigt, daß bestimmte Haplotypen (z.B. HLA-A1, B8; A3, B7; A2, B12) häufiger in der europäischen Bevölkerung auftreten als aufgrund der Genfrequenzen der beteiligten Antigene zu erwarten wäre. Eine solche Situation bezeichnet man als Koppelungsungleichgewicht. Der Grad des Koppelungsgleichgewichts kann als sogenannter Delta-Wert aus der Differenz zwischen erwarteten und beobachteten Haplotypfrequenzen berechnet werden. Die Ursache für das signifikante Koppelungsungleichgewicht bestimmter HLA-Haplotypen ist noch unbekannt. Möglicherweise spielen Migration von Populationen oder genetische Selektionsprozesse eine entscheidende Rolle (25).

Tab. 3:

Frequenzen (%) von HLA-Antigenen des A-, B- und C-Locus (n = 800)

Locus A		Locus B		Locus C	
Antigen	%	Antigen	%	Antigen	%
HLA-A1	27	HLA-B5	12	HLA-CW1	7
HLA-A2	46	HLA-B7	21	HLA-CW2	11
HLA-A3	27	HLA-B8	18	HLA-CW3	25
HLA-A9	21	HLA-B12	22	HLA-CW4	23
HLA-AW23[a]	6	HLA-B13	7	HLA-CW5	9
HLA-AW24[a]	15	HLA-B14	5	HLA-X_C	–
HLA-A10	13	HLA-B15	14		
HLA-A25[b]	4	HLA-BW16	8		
HLA-A26[b]	9	HLA-B17	8		
HLA-A11	9	HLA-B18	10		
HLA-A28	7	HLA-BW21	6		
HLA-A29	5	HLA-BW22	4		
HLA-AW30	4	HLA-B27	8		
HLA-AW31	6	HLA-BW35	14		
HLA-AW32	7	HLA-B37	3		
HLA-AW33	1	HLA-BW38[c]	4		
HLA-X_A	–	HLA-BW39[c]	4		
		HLA-B40	11		
		HLA-BW41	1		
		HLA-X_B	–		

[a] = inkludiert in HLA-A9; [b] = inkludiert in HLA-A10; [c] = inkludiert in HLA-BW16

V. Bestimmungsmethoden

1. Der Mikrozytotoxizitätstest

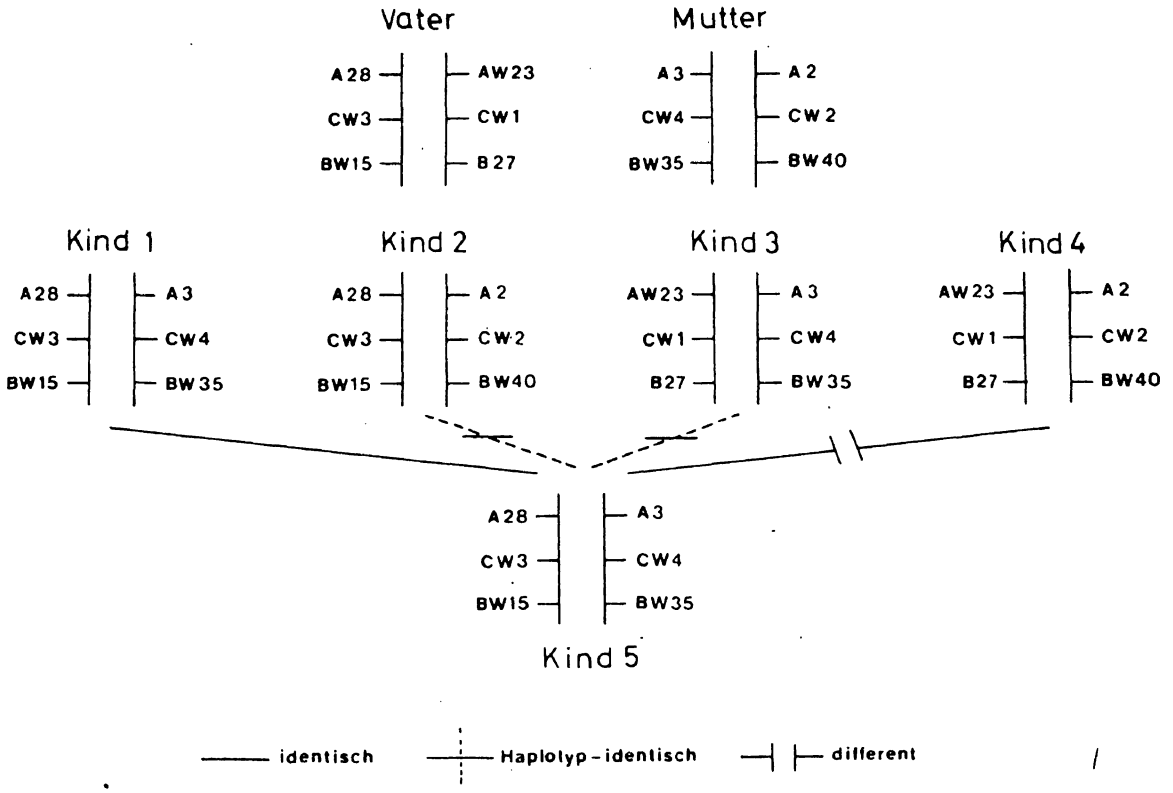
Unter den geläufigen Techniken zum Nachweis von HLA-Antigenen ist heute der Mikrozytotoxizitätstest (NIH = National Institutes of Health), ursprünglich von Terasaki und McClelland (1964) beschrieben (27) mit Abstand der wichtigste. Hierbei werden in der Regel Lymphozyten aus dem peripheren Blut uber einen Dichtegradienten isoliert; diese werden mit HLA-Antiseren und Komplement (Komplementquelle: Kaninchenserum) in Mikrotestplatten unter Mineralöl für 30 bzw. 60 Minuten inkubiert (Zwei-Stufen-Test). Kommt es zu einer lytischen Schädigung der Zellmembran, so kann dies durch Zugabe eines Vitalfarbstoffes (z.B. Eosin) sichtbar gemacht werden. Im umgekehrten Phasenkontrastmikroskop erscheinen die lysierten Zellen dunkelrot und vergrößert gegenüber den hellen und etwas kleineren Zellen mit negativer Reaktion. Durch Fixation des Reaktionsansatzes mit Formalin läßt sich der Test auch noch nach Tagen ablesen. Als positive Reaktion sind mehr als 20% lysierte Zellen anzusehen. Ein weiterer Mikrozytotoxizitätstest (KN) wurde von Kissmeyer-Nielsen und Kjerbye (1967) beschrieben (28), der sich von der NIH-Technik im wesentlichen durch eine kürzere Inkubationszeit (60 Minuten) und Inkubation bei 37°C unterscheidet (Ein-Stufen-Test). Außerdem werden als Komplementquelle Kaninchenserum und humanes AB-Serum – zu gleichen Teilen gemischt – verwendet. Beide Techniken (NIH und KN) haben unterschiedliche Sensitivität, wobei der NIH-Test die empfindlichere Methode ist. Dies ist zu berücksichtigen bei der Auswahl der Antiseren. Die früher durchgeführte Agglutinationstechnik ist zwar sehr empfindlich, jedoch auch störanfällig und nicht ausreichend reproduzierbar. Eine weitere Methode ist die Komplementbindungsreaktion mit Thrombozyten. Da selten entsprechend hochtitrige Antiseren für diese Technik zur Verfügung stehen, wird sie nur in wenigen Laboratorien durchgeführt.

2. Die gemischte Lymphozytenkultur

In der gemischten Lymphozytenkultur (MLC) von zwei genetisch differenten Individuen kommt es zur Stimulation und Transformation von Lymphozyten. Die DNS-Synthese dieser aktivierten Zellen kann mittels der

Abb. 3:

Analyse der Haplotypen des HLA-Systems in einer Familie; bei Geschwistern treten in der Regel vier verschiedene HLA-Genotypen auf. Zwei Geschwister können zueinander im HLA-System identisch, Haplotyp-identisch (Semi-identisch) oder different sein



Einbauraten von ^{3}H-Thymidin gemessen werden. Die Stärke der Reaktion ist abhängig von der Differenz der HLA-D-Antigene (früher: MLC-Antigene) der beteiligten Zellen. Die MLC wird häufig als sogenannte Einwegsreaktion durchgeführt; hierbei werden Lymphozyten durch Bestrahlung oder mit Mitomycin vorbehandelt und dienen in der Kultur als Stimulatorzellen. Die Lymphozyten des zweiten Spenders bleiben unbehandelt und werden als Responderzellen bezeichnet.

3. Die MLC-Typisierung

Um einzelne Antigene des HLA-D-Locus zu identifizieren, führt man MLC-Typisierungen durch. Hierbei werden Lymphozyten als Stimulatorzellen in der MLC eingesetzt, die für die Antigene des D-Locus homozygot sind. Diese Methode geht von der Vorstellung aus, daß eine Zelle nicht durch Antigene stimuliert werden kann, die sie selbst besitzt. Eine Nichtstimulation durch D-homozygote Lymphozyten ist somit der Beweis für die Präsenz des gleichen HLA-D-Antigens auf den Testlymphozyten. Mit dieser Methode war es möglich, verschiedene HLA-D-Determinanten zu charakterisieren (14, 15, 29).

4. Die Bedeutung monospezifischer Antiseren

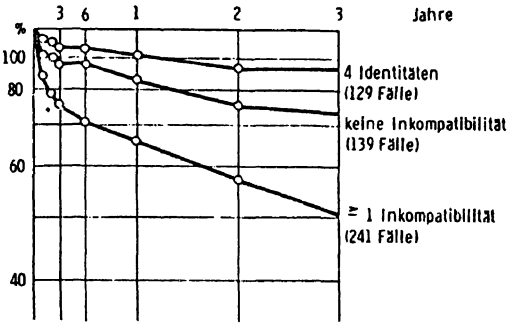
Voraussetzung für eine optimale HLA-Typisierung sind monospezifische Antiseren. HLA-Antiseren können folgendermaßen gewonnen werden (26): 1. Von Frauen während der Schwangerschaft oder nach der Geburt; unter der Schwangerschaft kommt es zum Übertritt von foetalen Zellen in den mütterlichen Kreislauf. Gegen die Fremdantigene des Kindes (vererbt vom Vater) kann es dann zur Bildung von HLA-Antikörpern kommen. 2. Von Patienten mit Bluttransfusion, insbesondere nach Polytransfusion, sowie nach Organtransplantation (z.B. Nierentransplantation), wobei es jedoch häufig zur „breiten" Antikörperbildung kommt. 3. Nach freiwilliger Immunisierung durch Hauttransplantate oder durch mehrfache Injektion von Leukozyten; hierbei können Spender ausgewählt werden, die sich nur in einem HLA-Antigen vom Empfänger unterscheiden. Bei diesem Vorgehen können monospezifische Antikörper gegen bestimmte HLA-Antigene gewonnen werden. Allerdings muß darauf geachtet werden, daß das Serum zum optimalen Zeitpunkt entnommen wird, d.h. ehe das Antiserum infolge Bildung kreuzreagierender Antikörper zu „breit" geworden ist. 4. Nach Immunisierung von Primaten (z.B. Schimpansen); es scheint jedoch, daß im Tier ausreichend gute Antikörper nur gegen bestimmte HLA-Antigene induziert werden können.

5. Kreuzreagierende Gruppen

Ein wichtiges Phänomen in der HLA-Serologie ist die Kreuzreaktivität. Bei Immunisierung zwischen Individuen, die sich nur in einem HLA-Antigen unterscheiden, kann es zum Auftreten von Antikörpern kommen,

Abb. 4:

Ergebnisse der Nierentransplantation bei verwandten Spendern in Abhängigkeit von der Histokompatibilität. Es besteht eine Korrelation zwischen Kompatibilität im HLA-System und Transplantationserfolg. Besonders Transplantationen zwischen HLA-identischen Verwandten haben eine sehr günstige Prognose (nach Parsons, F. M., et al.) (31)



die mit weiteren HLA-Spezifitäten reagieren. In diesem Fall kann jedoch in der Regel die gesamte zytotoxische Aktivität eines Antiserums durch Zellen absorbiert werden, die nur eines der korrespondierenden Antigene aufweisen. Im HLA-System sind verschiedene solcher kreuzreagierender Gruppen bekannt, z.B. A3 und A11; A2 und A28; B7, B27 und BW22; B5, B15, B18 und BW35. Die ausgeprägte Kreuzreaktivität des HLA-Systems kann gelegentlich zu Schwierigkeiten bei der Bestimmung bestimmter HLA-Phänotypen führen.

VI. HLA-System und klinische Transplantation

1. Beziehung zwischen HLA-System und Transplantationserfolg bei Lebendspendern

Heute steht eindeutig fest, daß die HLA-Antigene eine wichtige Rolle in der Transplantatprognose spielen (30). Besonders bei der Verwendung von Nieren verwandter Lebendspender besteht eine eindeutige Beziehung zwischen Grad der Übereinstimmung im HLA-System und Transplantationserfolg (31). Transplantationen zwischen HLA-identischen Geschwistern haben eine sehr günstige Prognose; nach einem Jahr funktionieren noch etwa 90% der Transplantate. In den Fällen, in denen bei Spender und/oder Empfänger nicht alle vier HLA-Antigene des A- und B-Locus bestimmt werden konnten, liegen die Ergebnisse etwas ungünsti-

ger; möglicherweise besteht hier in Einzelfällen eine nicht identifizierte Inkompatibilität. Bei sicher nachgewiesener Histoinkompatibilität zwischen Spender und Empfänger sind die Transplantatfunktionsraten nach einem Jahr mit etwa 66%, nach zwei Jahren mit 57% deutlich geringer (Abb. 4).

2. Bedeutung des HLA-Systems bei Transplantation von Leichennieren

Leider besteht bei der Verwendung von Leichennieren keine derartig eindeutige Korrelation zwischen HLA-Kompatibilität und Transplantationserfolg. Auf die Fülle widersprüchlicher Daten soll hier im einzelnen nicht eingegangen werden. Es ist jedoch kein Zweifel, daß insbesondere die Gruppe der HLA-identischen Kombinationen, wie aus Abb. 5a hervorgeht, eine deutlich bessere Transplantatprognose hat (32, 33). Aufgrund des ausgeprägten Polymorphismus im HLA-System ist jedoch eine solche Situation relativ selten gegeben, auch wenn durch internationale Organisationen wie z. B. Eurotransplant ein Organaustausch erfolgt. Wird das Patientenkollektiv jedoch in eine immunisierte und nicht immunisierte Gruppe (Patienten mit oder ohne präformierte, zytotoxische HLA-Antikörper) unterteilt, so zeigt sich bei den präimmunisierten Patienten (Abb. 5b) eine Korrelation zwischen Transplantatprognose und HLA-Kompatibilität; dies gilt insbesondere für den Grad der Übereinstimmung am HLA-B-Locus zwischen Spender und Empfänger (32,34).

3. Bedeutung der Antigene des D-Locus für das Schicksal des Transplantats

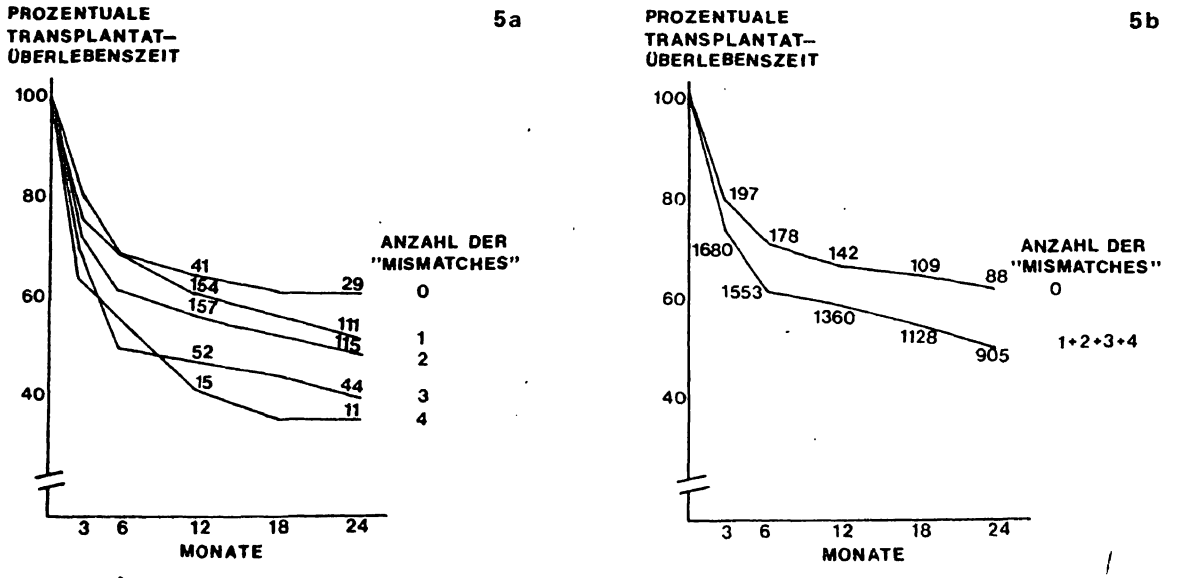
Aus dem unterschiedlichen Einfluß der HLA-Typisierung für die Transplantation bei Lebendspendern und die Transplantation von Leichennieren muß man schließen, daß die serologisch bestimmbaren HLA-Antigene nicht der alleinige genetische Parameter der Transplantationsimmunität sein können, sondern daß in enger Koppelung weitere Transplantationssysteme lokalisiert sein müssen. Die Antigene des D-Locus gehören sicher zu diesen. Experimentelle und klinische Daten weisen auf die Bedeutung dieses Systems für das Schicksal eines Transplantats hin (35–37). So konnten Cochrum und Mitarbeiter in ihren Untersuchungen eine Korrelation zwischen MLC-Reaktivität und Transplantatprognose aufzeigen (36, 37). Ein niedriger Stimulationsindex in der gemischten Lymphozytenkultur war für die Transplantation prognostisch günstig (Tab. 4). Diese Befunde müssen jedoch noch durch weitere Untersuchungen bestätigt werden.

4. Bluttransfusionen und Transplantatprognose

In den letzten Jahren wurde klar, daß die Ergebnisse der Transplantation durch vorausgegangene Bluttransfu-

Abb. 5a/b:

Ergebnisse der Transplantation von Leichennieren in Abhängigkeit von der Histokompatibilität bei nicht-immunisierten Patienten (5a) und immunisierten Patienten (5b). Eine HLA-Identität zwischen Spender und Empfänger führt zu den besten Transplantationsergebnissen. In der Gruppe der Patienten mit präformierten Antikörpern (76) besteht eine Abhängigkeit der Transplantatprognose von der Kompatibilität am HLA-B-Locus (nach van Rood, J. J., et al.). (32)



sionen beeinflußt werden. Die Transplantatprognose bei Patienten, die vor der Transplantation keine Transfusion erhalten hatten, war signifikant schlechter als bei transfundierten Patienten (38, 39). Möglicherweise kann in bestimmten Fällen die Bluttransfusion zur Induktion von bisher noch unaufgeklärten Mechanismen führen, die einen Schutz des Transplantats darstellen.

5. HLA-System und Knochenmarktransplantation

Neben der Nierentransplantation ist in den letzten Jahren die Transplantation von Knochenmark in den Vordergrund gerückt. Sie ist zu einer anerkannten Therapieform bei bestimmten erworbenen oder angeborenen terminalen hämatopoetischen Erkrankungen (z.B. aplastische Anämie, Immundefektsyndrom) geworden (40, 41). Da es sich bei der Knochenmarktransplantation um eine Übertragung von immunkompetenten Zellen handelt, sind Besonderheiten dieser Transplantationsform zu beachten. Bei einem Teil der Knochenmarktransplantation kommt es zu schweren, teilweise letalen Graft-versus-Host-Reaktionen, d.h. die transplantierten immunkompetenten Zellen attackieren den Empfänger. Aus immungenetischen Gründen und aus klinischer Erfahrung ist die Übertragung von Knochenmark eines blutsverwandten, HLA-identischen Spenders besonders günstig (40). Bei dieser Kombination besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, daß auch bisher noch nicht identifizierte Transplantationssysteme, die mit dem HLA-System gekoppelt sind, zwischen Spender und Empfänger übereinstimmen.

6. Die Bedeutung der HLA-Testung bei Leukozyten- und Thrombozytentransfusionen

Ein weiteres Anwendungsgebiet für die HLA-Testung ergibt sich bei Langzeitsubstitution von Blut bzw. Blutbestandteilen wie Leukozyten oder Thrombozyten (42). Bei HLA-Inkompatibilität kann es nach kurzer Zeit zur Therapieresistenz kommen. Die Ursache dafür liegt in der Immunisierung des Patienten und Entwicklung von Antikörpern gegen HLA-Antigene der substituierten allogenen Leukozyten bzw. Thrombozyten. Unausgewählte Thrombozyten- bzw. Leukozyten-Transfusionen führen mit großer Regelmäßigkeit zum Auftreten von solchen Antikörpern. Dies kann durch Verwendung von HLA-kompatiblem Blut vermieden oder zumindest verzögert werden (43, 44). Die Überlebenszeit von HLA-kompatiblen gegenüber unausgewählten inkompatiblen Thrombozyten ist deutlich verlängert (44).

Allerdings ist es zur Zeit noch schwierig, für einen Patienten HLA-identische oder -kompatible Blutspender aufgrund des ausgeprägten Polymorphismus im HLA-System zu finden. Allerdings ist auf europäischer Ebene geplant, alle relevanten Daten von Blutspendern in einem zentralen Computer zu speichern, von wo sie jederzeit abgerufen werden können. Es ist zu hoffen, daß dieses „Europdonor" genannte Projekt eine ähnliche Rolle wie Eurotransplant für die Organtransplantation übernehmen wird. Dadurch könnten die derzeit auftretenden Schwierigkeiten bei der Suche nach HLA-identischen Blutspendern reduziert werden.

Tab. 4:

Funktionsraten von Leichennieren-Transplantaten nach ein und zwei Jahren in Abhängigkeit von den Ergebnissen der MLC. Bei niedrigem Stimulationsindex (SI < 8) ist die Transplantatprognose günstig, bei hohem Stimulationsindex (SI > 8) ungünstig [modifiziert nach Cochrum und Mitarbeiter (37)].

MLC SI	Anzahl der Patienten	Funktionsraten %
< 8	91	79
> 8	66	31
< 8	44	70
> 8	25	24

SI = Stimulationsindex

Schrifttum:

1. GORER, P. A.: The antigenic basis of tumor transplantation. J. Pathol. Bacteriol. 47, 231 (1938).
2. SNELL, G. D.: Methods for the study of histocompatibility genes. J. Genetics 49, 87 (1948).
3. SNELL, G. D.: The genetics of transplantation. J. Nat. Cancer Inst. 14, 691 (1953).
4. BACH, F. H., ROOD, J. J. van: The major histocompatibility complex-genetics and biology. New Engl. J. Med. 295, pp. 806, 872, 927 (three parts) (1976).
5. CUNNINGHAM, B. A.: The structure and function of histocompatibility antigens. Scient. Amer. 237, 96 (1977).
6. DAUSSET, J.: Leucocyte agglutinins. IV. Leucocyte agglutinins and blood transfusions. Vox. Sang. 4, 190 (1954).
7. DAUSSET, J.: Iso-Leuco-anticorps. Acta Haematol. (Basel) 20, 156 (1958).
8. ROOD, J. J. van: Leucocyte grouping. A method and its application. Thesis, Leyden. Drukkerij Pasmans, Den Haag, 1962.
9. PAYNE, R., ROLFS, M. R.: Fetomaternal leucocyte incompatibility. J. Clin. Invest. 37, 1756 (1958).
10. ROOD, J. J. van, EERNISSE, J. G., LEEUWEN, A. van: Leucocyte antibodies in sera from pregnant women. Nature 181, 1735 (1958).
11. Joint Report of the Fourth International Histocompatibility Workshop: Histocompatibility Testing 1970, pp. 2–47 (P. I. Terasaki, ed.), Munksgaard, Copenhagen, 1970.
12. SANDBERG, L., THORSBY, E., KISSMEYER-NIELSEN, F., LINDHOLM, A.: Evidence of a third sublocus within the HL-A chromosomal region. Histocompatibility Testing 1970, pp. 165–170 (P. I. Terasaki, ed.), Munksgaard, Copenhagen, 1970.
13. MAYR, W. R., BERNOCO, D., DE MARCHI, M., CEPELLINI, R.: Genetic analysis and biological properties of products of the third SD (AJ) locus of the HL-A region. Transplant. Proc 5, 1581 (1973).
14. MEMPEL, W., GROSSE-WILDE, H., BAUMANN, P., NETZEL, B., STEINBAUER-ROSENTHAL, I., SCHOLZ, S., BERTRAMS, J. ALBERT, E. D.: Population genetics of the MLC response: Typing for MLC determinants using homozygous and heterozygous reference cells. Transplant. Proc. 5, 1529 (1973).
15. TWEEL, J. G. van den, BLUSSÉ van OUD ALBLAS, A., KEUNING, J. J., GOULMY, E., TERMIJTELEN, A., BACH, M. L., ROOD, J. J. van: Typing for MLC (LD). I. Lymphocytes from cousin-marriage offspring as typing cells. Transplant. Proc. 5, 1535 (1973).
16. LEEUWEN, A. van, SCHUIT, H. R. E., ROOD, J. J. van: Typing for MLC (LD). I. The selection of nonstimulator cells by MLC inhibition tests using SD-identical stimulator cells (MISIS) and fluorescence antibody studies. Transplant. Proc. 5, 1539 (1973).

17 WERNET, P., WINCHESTER, R., KUNKEL, H. G., WERNET, D., GIPHART, M., LEEUWEN, A. van, ROOD, J. J. van: Serological detection and partial characterization of human MLC determinants with special reference to B-cell specificity. Transplant. Proc. 7, 193 (1975).

18 SACHS, D. H., DAVID, C. S., SHREFFLER, D. C., NATHENSON, S. G., McDEVITT, H. O.: Ia antigens. Proceedings of a workshop Immunogenetics 2, 301 (1975)

19 ROOD, J. J. van, LEEUWEN, A. van, KEUNING, J. J., BLUSSÉ van OUD ALBLAS, A.: The serological recognition of the human MLC determinants using a modified cytotoxicity technique Tissue antigens 5, 73 (1975)

20 EIJSVOOGEL, V. P., BOIS, R. du, MELIEF, C. J. M., ZEYLEMAKER, W. P., KONING, L., GROOT-KOOY, L. de: Lymphocyte activation and destruction in vitro in relation to MLC and HL-A. Transplant. Proc. 5, 415 (1973).

21. WHO-IUIS Terminology Committee: Nomenclature for factors of the HLA-system. Histocompatibility Testing 1975, pp. 5–11 (F. Kissmeyer-Nielsen, ed.), Munksgaard, Copenhagen, 1975.

22. LAMM, L. U., SVEJGAARD, E., KISSMEYER-NIELSEN, F.: PGM_3: HL-A is another linkage in man. Nature (London) 231, 109 (1971).

23. SOMEREN, H. von, WESTERVELD, A., HAGEMEIJER, A., MEES, J. R., MEERA-KHAN, P.: Human antigen and enzyme markers in man-Chinese hamster somatic cell hybrids. Evidence for synteny between the HL-A, PGM_3, ME_1, and IPO-B loci. Proc. Nat. Acad. Sci. (USA) 71, 962 (1974).

24. LAMM, L. U., FRIEDRICH, U., PETERSEN, G. B., JØRGENSEN, J., NIELSEN, J., THERKELSEN, A. J., KISSMEYER-NIELSEN, F.: Assignment of the major histocompatibility complex to chromosome No. 6 in a family with a pericentric inversion. Hum. Hered. 24, 273 (1974).

25. ALBERT, E. D., GÖTZE, D.: The major histocompatibility system in man. In: The major histocompatibility system in man and animals, pp. 7–77 (D. Götze, ed.), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1977.

26. JOHANNSEN, R., AGBEDOR, A.: The HLA system and tissue typing. Laboratory Notes for Medical Diagnosis, Frankfurt, 1976.

27. TERASAKI, P. I., McCLELLAND, J. D.: Microdroplet assay of human serum cytotoxins. Nature (London) 204, 98 (1964).

28. KISSMEYER-NIELSEN, F., KJERBYE, K. E.: Lymphocytotoxic microtechnique. Purification of lymphocytes by flotation. Histocompatibility Testing 1967, pp. 381 (E. S. Curtoni, P. L. Mattiuz, R. M. Tosi, eds.), Munksgaard, Copenhagen, 1967.

29. GROSSE-WILDE, H., NETZEL, B., MEMPEL, W., RUPPELT, W., BREHM, G., BERTRAMS, J., EWALD, R., LENHARD, V., RITTNER, Ch., SCHOLZ, S., ALBERT, E. D.: Immunogenetics of LD determinants in man. Histocompatibility Testing 1975, pp. 526–532 (F. Kissmeyer-Nielsen, ed.), Munksgaard, Copenhagen, 1975.

30. LENHARD, V.: Organtransplantation, pp. 476–503, Praxis der Immunologie (K. O. Vorländer, Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1976.

31. PARSONS, F. M., BRUNNER, F. P., BURCK, H. C., GRÄSER, W., GURLAND, H. J., HARLEN, H., SCHARER, K., SPIESS, G. W.: Statistical report. In: Dialysis, Transplantation, Nephrology; Vol. XI (J. F. Moorhead, R. A. Baillod, C. Mion, eds.), Pitman, London, 1975.

32. ROOD, J. J. van, KOCH, C. T., HOOFF, J. P. van, LEEUWEN, A. van, TWEEL, J. G. van den, FREDERIKS, E., SCHIPPERS, H. M. A., HENDRIKS, G., STEEN, G. J. van der: Graft survival in unrelated donor-recipient pairs matched for MLC and HL-A. Transplant. Proc. 5, 409 (1973)

33 DAUSSET, J., HORS, J., BUSSON, M., FESTENSTEIN, H., OLIVER, R. T. D., PARIS, A. M. I., SACHS, J. A.: Serological defined HL-A antigens and long-term survival of cadaver kidney transplants. New Engl. J. Med. 290, 979 (1974)

34 Eurotransplant Report 1975: Eurotransplant Foundation, Leiden, The Netherlands, 1975.

35 KOCH, C. R., FREDERIKS, E., EIJSVOOGEL, V. P., ROOD, J. J. van: Mixed-lymphocyte-culture and skin-graft data in unrelated HL-A identical individuals. Lancet II, 1334 (1971).

36 COCHRUM, K. C., PERKINS, H. A., PAYNE, R. O., KOUNTZ, S. L., BELZER, F. O.: The correlation of MLC with graft survival. Transplant. Proc. 5, 391 (1973).

37. COCHRUM, K. C., SALVATIERRA, O., jr., PERKINS, H. A., BELZER, F. O.: MLC testing in renal transplantation. Transplant. Proc. 7, 659 (1975).

38. OPELZ, G., SENGAR, D. P. S., MICKEY, M. R.: Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. Transplant. Proc. 5, 253 (1973).

39. PERSIJN, G. G., HOOFF, J. P. van, KALFF, M. W., ROOD, J. J. van: The effect of blood transfusions and HLA matching on renal transplantation in the Netherlands. Transplant. Proc. 9, 503 (1977).

40. THOMAS, E. D., STORB, R., CLIFT, R. A., FEFER, A., JOHNSON, L., NIEMAN, P., LERNER, K. G., GLUCKSBERG, H., BUCKNER, D.: Bone marrow transplantation. New Engl. J. Med. 290, 832 (1975).

41. BECKUM, D. W. van: Bone marrow transplantation. Transplant. Proc. 9, 147 (1977).

42. MAYR, W. R.: Transfusionsprobleme in bezug auf das HLA-System. Infusionstherapie 4, 2 (1977).

43. RADVANY, R., GREEN, D., ROSSI, E. C., DRANGELIS, A. K., KAHAN, B. D.: Efficacy of matched platelet transfusions from unrelated donors. Transplant. Proc. 9, 513 (1977).

44. YANKEE, R. A., GRUMET, F. C., ROGENTINE, G. N.: Platelet transfusion therapy. The selection of compatible platelet donor for refractory patients by lymphocyte HLA-typing. New Engl. J. Med. 281, 1208 (1969).

Anschrift des Verfassers:

Dr. Volker Lenhard
Institut für Immunologie und Serologie
Im Neuenheimer Feld 305
6900 Heidelberg

□

Kongreßbericht

Diagnostik der Hyperurikämie

Kleinkonferenz der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie 3./4. 11. 1977, Hannover

Diagnostische Strategie bei Verdacht auf einen Enzymdefekt als Ursache einer Hyperurikämie

Nach Gröbner ist in 5% aller Fälle die Gicht auf eine vermehrte endogene Harnsäuresynthese zurückzuführen. Dieser können verschiedene Enzymdefekte des Purinstoffwechsels zugrundeliegen. Daher muß bei schweren Verlaufsformen der Gicht und besonders bei jugendlichen Gichtpatienten nach einem Enzymdefekt gefahndet werden. Gröbner empfiehlt ein diagnostisches Stufenprogramm zur Erkennung dieser Defekte. Zuerst wird geprüft, ob eine Harnsäureüberproduktion besteht, indem die Harnsäureausscheidung im 24-Stunden-Harn bestimmt wird. Müller (Wien) empfiehlt, bei allen Patienten, bei denen eine Hyperurikämie mit Werten über 8 mg/dl besteht, im 24-Stunden-Harn sowohl die Harnsäure-, als auch die Kreatininausscheidung zu bestimmen. Der Vorteil des Harnsäure-Kreatinin-Quotienten besteht darin, daß etwaige Fehler beim Harnsammeln ausgeglichen werden. Er fand bei Stoffwechselgesunden einen Quotienten von 0,3–0,63, bei deutlicher Harnsäureüberproduktion einen solchen von $> 1{,}0$, bei Unterproduktion einen Wert $< 0{,}1$. Bei Quotienten über 1,0 oder unter 0,1 empfiehlt der Autor, nach einem Enzymdefekt zu suchen.