Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 26 (1970)

Artikel: Prinzip und Technik der zellulären Histokompatibilitätstestung

Autor: Ramseier, H.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307818

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 09.12.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

C. Histokompatibilitätstestung in der Schweiz
Utilisation des tests d'histocompatibilité en Suisse

Institut für Medizinische Mikrobiologie der Universität Zürich
Experimentelle Abteilung

Prinzip und Technik der zellulären Histokompatibilitätstestung

H. Ramseier

Niemand, so hoffe ich, wird Protest erheben, wenn ich die Ansicht vertrete, dass die Organtransplantation heute viel weniger ein technisches als vielmehr ein immunologisches Problem ist. Man kann dieses immunologische Problem von zwei verschiedenen Gesichtspunkten aus betrachten: von einem idealen und von einem realistischen. Die ideale Lösung muss in der Errichtung einer permanenten Toleranz gegenüber sämtlichen Transplantationsantigenen liegen. Die praktische Lösung besteht in der Suche nach einem Kompromiss zwischen fehlender genetischer Übereinstimmung von Spender und Empfänger eines Organs oder Gewebes und der Immunsuppression.

Die Erreichung des idealen Ziels würde zwar die immunologischen Probleme wenn auch nicht ganz, so doch weitgehend lösen. Aus Tierversuchen ist seit Jahren bekannt, dass sich Mitglieder verschiedener Tierspezies im prä- und frühen postnatalen Leben sehr leicht gegenüber Transplantationsantigenen einer genetisch verschiedenartigen Population der gleichen Spezies tolerant machen lassen. Eine solche Toleranz richtet sich gegen sämtliche Transplantationsantigene, d. h. sowohl gegen sogenannt «starke» wie gegen sogenannt «schwache» Antigene. Dieser Toleranzzustand kann permanent sein, er muss es aber nicht, denn wie jeder geeignete Tierversuch zeigen wird, kann eine Transplantationstoleranz auch spontan verlorengehen. Was jedoch, besonders im Hinblick auf eine Anwendung des Toleranzprinzips beim Menschen, von einschränkender Wichtigkeit ist, liegt in der Tatsache, dass die Toleranzinduktion mit einer zunehmenden Reifung des immunologischen Apparats erheblich schwieriger wird. Diese Entwicklung führt dazu, dass sich Toleranzen nur noch gegenüber relativ schwachen Histokompatibilitätsantigenen induzieren lassen. Der neugeborene Mensch aber ist, im Gegensatz etwa zur neugeborenen Maus, von einer beträchtlichen immunologischen Reife, und es ist daher leicht ersichtlich, dass die Toleranzinduktion beim Menschen schon aus diesem Grunde problematisch sein muss.

Obwohl ich mit diesen Bemerkungen nicht beabsichtige, die Möglichkeiten der Toleranzinduktion beim Menschen in den Bereich der Utopie zu

verbannen, möchte ich doch damit die realen Möglichkeiten unterstreichen, die sich heute bieten.

Die Verwerfung eines fremden Organtransplantats ist ganz eindeutig eine Folge der genetischen Gegebenheiten zwischen Organspender und Organempfänger. Auf die Gefahr hin, Wasser in die Limmat zu tragen, kann diese einfache Gegebenheit nicht genug betont werden. Tausende von Tierversuchen der vergangenen 20 Jahre haben zahllose Beispiele dafür erbracht, dass das Bestehen einer «starken» Histoinkompatibilität zwischen Spender und Empfänger unweigerlich zu einer raschen und unwiderruflichen Verwerfung des ausgetauschten Transplantats führt, dass aber das Bestehen nur schwacher Inkompatibilitäten eine Abstossung zeitlich erheblich hinausschiebt und sie auch durch immunsuppressive Massnahmen beeinflussbar macht.

Ich gebe gerne zu, dass diese Verhältnisse für Mäuse und Ratten gelten und daher nicht unbesehen auf andere Spezies übertragbar sind. Es gibt jedoch wichtige Hinweise dafür, dass der Unterschied zwischen Menschen und Mäusen nicht eklatant sein kann. Angetrieben durch die praktische Notwendigkeit, mehr über das System menschlicher Transplantationsantigene zu erfahren, sind in den letzten Jahren enorme Anstrengungen in dieser Richtung unternommen worden. Die Resultate lassen vermuten, dass das Histokompatibilitätssystem des Menschen ähnlich aufgebaut sein muss wie jenes der Maus. Die Ähnlichkeit zeigt sich vor allem darin, dass für beide Spezies unter zahlreichen Histokompatibilitätsloci ein dominierender existiert. Dieser Locus ist für die Bildung der bereits erwähnten starken Transplantationsantigene verantwortlich. Bei Mäusen ist der entsprechende Locus unter der Bezeichnung H-2, beim Menschen unter jener von HL-A bekannt. Aus Versuchen mit Mäusen weiss man, dass Inkompatibilitäten bezüglich nur dieses einen Locus genügen, um eine Organverwerfung herbeizuführen, die sich von der Abstossungsreaktion bei Inkompatibilität bezüglich sämtlicher Histokompatibilitätsloci nicht unterscheidet. Die Antigene, die unter der genetischen Kontrolle dieses Locus stehen, sind also nicht einfach etwas stärker als die von anderen Loci bestimmten, sondern sie sind ausserordentlich stark. Ein zweiter Punkt ist von ausschlaggebender Bedeutung: Eine Transplantationssituation, die durch die Anwesenheit des H-2-Locus bestimmt ist, lässt sich mit Immunsuppressiva kaum oder nur unter Gefährdung des Empfängers beeinflussen. Nicht so, wenn eine Inkompatibilität durch relativ schwache Loci charakterisiert ist.

Es ist damit klar, dass die Hauptaufgabe der Histokompatibilitätstestung die sein muss, vorerst einmal Inkompatibilitäten bezüglich dieses einen, dominierenden Locus auszuschliessen. Eine zweite wichtige Aufgabe der Gewebetypisierung wäre es aber auch, die sogenannt schwachen Loci zu bestimmen. Der Grund dafür liegt in einer interessanten Beobachtung, die mit Inzuchtmäusen gemacht wurde. Man hat nämlich gefunden, dass Haut, die zwischen zwei Stämmen ausgetauscht wurde, welche sich genetisch durch nur schwache, sogenannte Nicht-H-2-Loci unterschieden, beinahe so prompt

verworfen werden kann, wie bei einem Unterschied im H-2-Locus. Dieser erstaunliche Befund muss auf eine eigenartige kumulative Wirkung der schwachen Transplantationsantigene zurückgeführt werden. Ob ähnliche Verhältnisse auch beim menschlichen Histokompatibilitätssystem vorliegen, lässt sich heute noch nicht mit Sicherheit beurteilen. Bei der Ähnlichkeit der beiden Histokompatibilitätssysteme ist es aber angezeigt, diese Möglichkeit nicht ausser acht zu lassen.

Ich habe diese Punkte erwähnt, weil sie mir auch für die Auswahl unter den beiden grundsätzlichen Methoden der Gewebetypisierung wichtig erscheinen. Die serologische Bestimmung von Transplantationsantigenen, wie sie heute ihrer Einfachheit wegen am häufigsten angewendet wird, erstrebt die Bestimmung einzelner Transplantationsantigene. Die Methode steht und fällt jedoch mit dem Vorhandensein von Antiseren gegen solche Antigene. Nun ist aus Tierversuchen bekannt, dass solche Antikörper praktisch nur gegen starke Transplantationsantigene gebildet werden, während es ausserordentlich schwer hält oder nicht gelingt, Antikörper gegen die schwachen Transplantationsantigene zu erzeugen. Es wird übrigens auch heute noch vermutet, dass selbst starke Antigene des HL-A-Locus noch nicht bekannt sind. Die andere Methode der Typisierung, der zelluläre Immunreaktionen zugrunde liegen, wäre potentiell fähig, sämtliche Transplantationsantigene zu erfassen; dies, weil alle Indizien dafür sprechen, dass an den verwendeten Lymphozyten alle Antigene vorhanden sein müssen. Zelluläre Typisierungsteste wären demnach ideal; sie sind aber mit zahlreichen anderen Hypotheken belastet. Ihr Aussagewert ist meist aus Gründen der Subjektivität in der Ablesung sehr limitiert oder, wo dies nicht zutrifft, wie bei der «mixed leukocyte reaction», zeigt die Erfahrung mit Ratteninzuchtstämmen, dass ebenfalls nur starke Histokompatibilitätsunterschiede erfasst werden können.

Welches sind nun die Vor- und Nachteile dieser zellulären Typisierungstests? Mit einer Ausnahme werden diese Tests heute nur selten, wenn überhaupt, angewendet, und es hat daher keinen Sinn, alle Tests im Detail zu besprechen.

Der erste Typisierungstest überhaupt war zellulärer Natur. Er ist unter der Bezeichnung «normal lymphocyte transfer»-Test bekannt geworden. Die immunologische Basis des Testsystems ist einwandfrei; gescheitert ist der Test an der Unmöglichkeit, die Ergebnisse objektiv zu interpretieren. Die «normal lymphocyte transfer»-Reaktion ist im eigentlichen Sinne ein Vorgang der Erkennung fremder Histokompatibilitätsantigene durch immunologisch kompetente Lymphozyten, der zu einer lokalen Transplantat-Antiwirt-Reaktion führt. Blutlymphozyten eines prospektiven Organempfängers werden in die Haut potentieller Spender inokuliert, wo sie zur Bildung mehr oder weniger starker kutaner Reaktionen führen. Je mehr fremde Transplantationsantigene die inokulierten Lymphozyten erkennen können, desto stärker wird die Reaktion ausfallen und umgekehrt. Starke Reaktionen sind demnach mit geringer, schwache mit grosser Histokompati-

bilität zu interpretieren. Die Korrelation der Intensität der Hautreaktionen mit dem Grad der Gewebeverträglichkeit, wie er mit Hilfe der Abstossungszeit von Hauttransplantaten messbar ist, hat sich bei Versuchen mit Meerschweinchen ausgezeichnet beweisen lassen. Bei der Anwendung des Tests beim Menschen aber sind zahlreiche Komplikationen aufgetreten. Nicht nur hat sich die Ablesung als schwierig erwiesen, sondern eines der stärksten Argumente gegen die Verwendung des Tests war die Tatsache, dass er die Injektion von Blutlymphozyten verlangt. Damit aber war die Möglichkeit der Übertragung von Krankheitserregern und der Sensibilisierung potentieller Transplantatspender gegen Transplantationsantigene gegeben. Andere Schwierigkeiten entstanden infolge des unterschiedlichen immunologischen Zustandes von Lymphozytenempfängern. So scheinen vor allem Blutgruppeninkompatibilitäten, Anergie, Schwangerschaft und Bluttransfusionen die Resultate zu beeinflussen.

Einer Technik, die grundsätzlich jener der «normal lymphocyte transfer»-Reaktion nicht unähnlich ist, wurde die Bezeichnung «irradiated hamster test» gegeben, und sie hat auch ein ähnliches Schicksal erlebt. Auch dieser Test beruht auf einer soliden immunologischen Basis. Es wurde beobachtet, dass letal bestrahlte Hamster sich immunologisch völlig neutral verhielten, also unter anderm auch keine «normal lymphocyte transfer»-Reaktionen darstellen konnten. Reaktionen ähnlicher Art liessen sich jedoch in der Haut bestrahlter Hamster nachweisen, wenn Mischungen normaler lymphoider Zellen zweier genetisch verschiedenartiger Individuen inokuliert wurden. Hautreaktionen unterschiedlicher Intensitäten entstanden je nachdem, ob sich die Lymphozytenspender durch starke oder schwache Inkompatibilitäten unterschieden. Versuche mit lymphoiden Zellen von Mäusen zeigten, dass sich schwache Inkompatibilitäten, d. h. solche, die durch Nicht-H-2-Loci bedingt waren, von starken, die durch H-2 bestimmt wurden, unterscheiden liessen. Auch die Inokulation von Blutlymphozyten menschlicher Individuen in die Haut bestrahlter Hamster führte zu Hautreaktionen unterschiedlicher Intensitäten. Untersuchungen über die Korrelation zwischen Intensität der Hautreaktionen und Überleben gegenseitig ausgetauschter Hautstücke liessen erkennen, dass der Test fähig ist, zwischen dem Vorhandensein starker, nicht aber schwacher Inkompatibilitäten zu diskriminieren.

Obwohl der «bestrahlte Hamstertest» manche Vorteile bieten würde, wie beispielsweise Einfachheit und Ausführung ausserhalb des menschlichen Körpers, hat er doch keine allgemeine Anwendung gefunden. Sein Hauptnachteil liegt vor allem in der Tatsache, dass die Auswertung der Resultate wegen subjektiver Bewertung unzulänglich ist.

Dieser Nachteil scheint beim dritten und heute an zahlreichen Orten angewandten zellulären Testverfahren weitgehend ausgeschaltet zu sein. Es handelt sich bei diesem Test um den sogenannten «mixed leukocyte test», und er beruht wiederum auf einer Interaktion zwischen Lymphozyten, diesmal aber in vitro. Im Gegensatz zu den andern Tests, bei denen die Grundlagen zuerst im Tierversuch erworben wurden, ging hier der Weg in die um-

gekehrte Richtung. Es wurde beobachtet, dass eine mehrtägige Kokultivierung in vitro von Blutlymphozyten zweier normaler, aber genetisch unterschiedlicher menschlicher Individuen zu einer Transformation eines gewissen Prozentsatzes der Zellen in Blastzellen führte. Eine solche Transformation trat aber nicht ein, wenn Zellen eineiiger Zwillinge kokultiviert wurden. Die Blasttransformation kann mikroskopisch quantitativ erfasst werden. Da dies eine mühsame und nicht immer leichte Arbeit ist und anderseits Zellen, die sich transformieren, um dann in Teilung zu gehen, neue Desoxyribonukleinsäure bilden, misst man heute das Ausmass der Transformation als Menge eines von der Zellkultur aufgenommenen, radioaktiv markierten Bausteins dieser Nukleinsäure. Dies erlaubt eine einwandfreie und objektive quantitative Beurteilung der Ergebnisse.

Auch diese Testmethode beruht auf der immunologischen Erkennung fremder Transplantationsantigene durch immunkompetente lymphoide Zellen. In diesem System jedoch führt sie zur Bildung von Blasten als Folge antigener Stimulation, wie dies auch unter Verhältnissen in vivo nach Antigengabe beobachtet werden kann. Es hielt vorerst schwer, die Transformation in vitro mit lymphoiden Zellen von Inzuchttieren durchzuführen. Als es mit Rattenlymphozyten gelang, konnten die immunologischen Regeln des Vorgangs untersucht werden. Dabei zeigte sich, dass die Transformationsreaktion eine primäre immunologische Reaktion sein muss. Versuche mit Zellmischungen, bei denen nur einer der Partner gegen die Antigene des anderen reagieren konnte, zeigten zudem, dass der Vorgang tatsächlich von der Erkennung fremder Transplantationsantigene durch erkennungsfähige Lymphozyten abhängt. Wurden Zellen spezifisch tolerant gemachter Tiere mit Zellen, gegen die Toleranz besteht, kokultiviert, so unterblieb die Blasttransformation.

Der Transformationstest ist nun schon einige Jahre für die Gewebetypisierung verwendet worden, so dass eine Beurteilung möglich ist. Die Technik des Tests lässt vorerst einmal vermuten, dass er sehr einfach durchzuführen ist. Dies ist jedoch nicht der Fall, und verschiedene Fehlerquellen sind aufgedeckt worden. So stellen die Länge der Kultivation, die Art des Gefässes, die Herkunft und Zahl sowie die Art der Herstellung von Blutlymphozyten, insbesondere der Grad der Kontamination solcher Präparationen mit Granulozyten, wichtige Variablen dar. Unstimmigkeiten haben sich auch bei der Verwendung verschiedener Kultivierungsmedien ergeben. Dies alles mag lächerlich erscheinen, doch zeigt die Erfahrung, dass solche Kleinigkeiten das Leben sauer machen können. Ein illustres Beispiel dafür ist die Art des Serums, das einem Medium zur Erhöhung der Lebensfähigkeit der Zellen beigegeben wird: Es ist nämlich bekannt geworden, dass gewisse Seren an sich schon eine blastogene Wirkung entfalten.

Ein weiterer technischer Punkt ist von Wichtigkeit. Die Interaktion in vitro von Blutlymphozyten zweier Menschen führt zu einer gegenseitigen Stimulation, weil beide Zellpartner sowohl immunologisch aktiv sind wie aber auch die stimulierenden Transplantationsantigene aufweisen. Die Reak-

tion wird daher bilateral sein, und die wichtige Frage, welche Zellen gegen welche Antigene reagieren, kann so nicht beantwortet werden. Um unilaterale Immunreaktionen zu erhalten, muss also dem einen oder dem andern der Partner der Zellmischung die Immunkompetenz genommen werden, ohne jedoch seine Antigenität zu beschädigen. Dies wird entweder durch Bestrahlung oder, häufiger, durch Vorbehandlung der Zellen eines der Partner mit dem Antibiotikum Mitomycin C erreicht.

Die Typisierfähigkeit des «mixed leukocyte reaction»-Tests ist bemerkenswert. Sie ergibt sich aus der eingangs erwähnten Tatsache, dass zelluläre Tests sehr wahrscheinlich sämtliche Antigene zu erfassen vermögen, zumindest soweit sie den wichtigen HL-A-Locus betreffen. Ich habe bereits darauf hingewiesen, dass dies bei serologischen Tests nicht unbedingt der Fall zu sein braucht. Der Grund dafür ist relativ einfach, und ich darf hier Gedanken erwähnen, die Fritz Bach in Madison (Wisconsin) gemacht hat. Jedes Allel des HL-A-Locus bestimmt eine ganze Anzahl von Transplantationsantigenen. Obwohl jedes Individuum nur zwei HL-A-Allele besitzt, so werden damit sehr viele HL-A-Antigene kontrolliert. Bezüglich des HL-A-Locus besitzen zwei Eltern höchstens vier verschiedene HL-A-Allele. Diese Zahl ist unabhängig von der Zahl der Allele, die in der menschlichen Population vorkommen. Wenn die Eltern zusammen 4 Allele besitzen, so können ihre Kinder höchstens 4 Genotypen aufweisen. Mit Hilfe eines einzigen Antiserums, das zwischen den beiden Allelen jedes Elter differenzieren kann, kann das Allel, das dieser Elter auf die Nachkommen übertragen hat, bestimmt werden; vorausgesetzt, dass kein «crossing over» vorliegt. Diese Diskriminierung ist unabhängig von der Zahl der Antigene, die dieses Allel kontrolliert. Mit zwei Antiseren, die die beiden Allele des Vaters von jenen der Mutter unterscheiden können, ist es daher möglich, die Genotypen der Kinder bezüglich des HL-A-Locus zu bestimmen.

Diese einfache Beziehung gilt aber nicht mehr, wenn andere Verwandtschaftsgrade zwischen Spender und Empfänger bestehen. Elter und Kind besitzen natürlich ein gemeinsames Allel, aber das andere ist «nicht verwandt». Noch grössere Schwierigkeiten bestehen bei nichtverwandten Paaren. Wenn daher bei der Serotypisierung keine antigenen Differenzen zwischen Spender und Empfänger aufgedeckt werden können, so ist damit eine Gewebeverträglichkeit nicht unbedingt garantiert. Es kommt vor, dass gute serologische Übereinstimmungen zu einem schlechten Transplantationsergebnis führen. In diesen Fällen muss angenommen werden, dass starke Antigene mit Hilfe der vorhandenen Antiseren nicht bestimmt werden konnten. Auch die hin und wieder gemachte Beobachtung, dass anhand von Serotypisierungskriterien schlecht übereinstimmende Spender-Empfänger-Paare ein gutes Transplantationsresultat ergeben, mag eine Manifestation dieser Verhältnisse sein. Bei solchen Fällen muss man annehmen, dass die in dieser Kombination nicht übereinstimmenden Antigene keine starken waren.

Während also die Erfahrung gezeigt hat, dass Serotypisierung und Trans-

plantationserfolge bei verwandten Spender-Empfänger-Kombinationen gute Korrelationen aufweisen, so gilt das nicht für Kombinationen nichtverwandter Paare.

Wie steht es nun in dieser Beziehung mit der zellulären «mixed leukocyte»-Reaktion? Es wurde bereits darauf hingewiesen, dass Blasttransformation nur bei Inkompatibilitäten bezüglich der Antigene des starken HL-A-Systems eintritt. Es scheint wenig wahrscheinlich zu sein, dass es in der menschlichen Population viele Allele gibt, die nur Antigene bestimmen, die in einer «mixed leukocyte»-Reaktion nicht entdeckt würden. Wäre dies der Fall, so müsste man nichtverwandte Zellpaare finden, die einander nicht stimulieren. Wie Bach zeigen konnte, trat dies in mehr als 300 Zellmischungen nichtverwandter Paare nie ein, während in ungefähr 30% der Zellmischungen verwandter Individuen eine Proliferation fehlte. Man darf daher annehmen, dass reziproke Nichtstimulation zweier Individuen eine Manifestation effektiver Identität bezüglich des HL-A-Systems bedeutet und dass verschiedene Stimulationsgrade auch verschiedene Grade antigener Unterschiedlichkeit des HL-A-Systems messen.

Die Richtigkeit solcher Überlegungen lässt sich experimentell nachweisen. In Individuen von Familien, bei denen die HL-A-Allele durch serologische Typisierung bestimmt wurden und wo bekannt war, welche Partner der Zellmischung sich bezüglich eines Allels oder bezüglich zweier Allele unterschieden, bestimmte Bach den Grad der Stimulierung. Auf Grund der gemachten Überlegungen müssten in Zellmischungen, bei denen die Partner sich durch beide HL-A-Allele unterscheiden, stärkere Stimulation eintreten als bei Mischungen, bei denen die Partner sich nur durch eines der HL-A-Allele unterscheiden. Diese Erwartungen haben sich denn auch erfüllt, und sie sind seither von anderer Seite bestätigt worden.

Es ist daher nicht von der Hand zu weisen, dass der zelluläre «mixed leukocyte»-Reaktionstest der Serotypisierung in einem wichtigen Aspekt überlegen ist. Er scheint bei der Typisierung nichtverwandter Individuen eine bessere Aussagekraft zu besitzen als die serologische Typisierung. Serologische Tests bieten aber den unbestreitbaren Vorteil der Geschwindigkeit. Resultate sind innert Stunden erhältlich, während «mixed leukocyte»-Tests 7 Tage beanspruchen. Solange die zellulären Tests nicht wesentlich beschleunigt werden können, wird die Zukunft daher den serologischen Tests gehören, vorausgesetzt, dass Antiseren gegen alle HL-A-Antigene vorhanden sind, und auch vorausgesetzt, dass über ihre Stärke Gewissheit herrscht. Für die Gegenwart jedoch wäre es von Vorteil, wenn, zumindest retrospektiv, auch der zelluläre «mixed leukocyte»-Test angewandt würde.

Zusammenfassung

Die Histokompatibilitätstestung erstrebt unter einer bestimmten Zahl potentieller Organspender die Auswahl jenes Individuums, das mit dem Empfänger die grösstmögliche genetische Übereinstimmung aufweist. Bei

dieser Selektion wird vor allem Kompatibilität bezüglich des «starken» Locus des menschlichen Histokompatibilitätssystems, des Locus HL-A, verlangt. Die von Nicht-HL-A-Loci bestimmten «schwachen» Transplantationsantigene sind im menschlichen System noch weitgehend unbekannt. Einzeln vorkommend, dürften sie aber von geringem Einfluss auf die Abstossungsreaktion sein; in ihrer Gesamtheit jedoch könnten sie zur Inkompatibilität zweier Individuen entscheidend beitragen. Unverträglichkeit bezüglich dieser Loci scheint, im Gegensatz zu einer solchen im HL-A-Locus, einer Behandlung mit Immunsuppressiva zugänglich zu sein.

Eine Typisierung kann mit Hilfe serologischer oder zellulärer Tests durchgeführt werden. Die Serotypisierung misst mit geeigneten Antiseren die An- oder Abwesenheit einzelner Transplantationsantigene des Locus HL-A. Um erfolgreich zu sein, müssen Antiseren gegen alle Antigene dieses Locus vorhanden sein. Die zellulären Typisierungstests dagegen messen die Gesamtzahl der vorhandenen Antigene. Der den grössten Erfolg versprechende Test dieser Art ist der «mixed leukocyte»-Test. Im Gegensatz zu anderen zellulären Tests erlaubt er eine quantitative Aussage über den Grad einer Inkompatibilität. Der Test beruht auf einer in vitro stattfindenden antigenen Stimulation von Blutlymphozyten, ein Vorgang, der durch die Aufnahme eines radioaktiven Markers gemessen werden kann. Geeignete Massnahmen erlauben eine unilaterale Stimulation der Zellen eines der Partner einer Mischung und damit die Ermittlung des Vorhandenseins von Antigenen, die diesem Partner fehlen. Verschiedene Untersuchungen lassen erkennen, dass dieser Test nicht nur die bis heute auch serologisch erfassbaren Transplantationsantigene messen kann, sondern auch Antigene, deren Entdeckung serologisch noch nicht gelungen ist. Während serologische Tests einfach sind und Ergebnisse innert Stunden vorliegen, erfordert der «mixed leukocyte»-Test eine grössere technische Investition, und Ergebnisse sind erst nach Tagen erhältlich.

Résumé

Les tests de compatibilité cellulaire permettent de choisir parmi un certain nombre de donneurs possibles, celui dont l'identité génétique avec le receveur est la plus parfaite. On recherche par cette séléction une compatibilité optimale du système de l'histocompatibilité HL-A. Les antigènes faibles qui ne dépendent pas de HL-A, sont encore peu connus. Pris isolément, ils jouent certainement un rôle minime dans les réactions de rejet du transplant; cependant, dans leur ensemble ils peuvent aboutir à une incompatibilité prononcée. Une intolérance comprenant ces antigènes faibles devrait pouvoir être traitée avec les immunosuppressifs, alors qu'une intolérance dans le système HL-A s'avère résistante.

Une typisation tissulaire peut se faire à l'aide de tests sérologiques ou cellulaires. La typisation sérologique permet de déceler à l'aide d'antisérum convenable la présence ou l'absence de certains antigènes appartenant au système HL-A. Il faut, pour obtenir des résultats utiles, avoir des anti-

sérums contre les antigènes de ce système. Les tests de typisation cellulaire par contre mesurent la totalité des antigènes présents. Parmi ceux-ci, le test qui promet le plus de succès est le «mixed leukocyte test». Il permet, à l'encontre des autres tests cellulaires, de mesurer quantitativement le degré de l'incompatibilité. Ce test se base sur la stimulation antigénique in vitro de lymphocytes sanguins; cette réaction peut être mesurée grâce à l'incorporation d'un marqueur radioactif. Des mesures appropriées permettent d'obtenir une stimulation unilatérale des cellules de l'un des partenaires, revelant ainsi les antigènes qui lui font défaut. Plusieurs expériences ont montré que ce test permet de mesurer, outre les antigènes de transplantation déterminés sérologiquement, d'autres antigènes, que la sérologie ne révèle pas. Mais alors que les tests sérologiques sont simples et donnent une réponse au bout de quelques heures, le «mixed leukocyte test» exige une technique beaucoup plus compliquée et ses résultats ne sont connus qu'au bout de quelques jours.

Riassunto

La prova di istocompatibilità ha lo scopo di aiutare a scegliere fra un numero determinato di donatori potenziali quell'individuo che ha la somiglianza genetica la più spiccata con il ricevitore. Nell'ambito di una tale selezione si richiede in primo luogo compatibilità per quanto riguarda il cosidetto Locus «forte» del sistema umano di istocompatibilità, il Locus HL-A. Nel sistema umano gli antigeni del trapianto cosidetti «deboli», determinati da Loci non-HL-A, sono in gran parte ancora sconosciuti. Se appaiono singolarmente non dovrebbero avere molta influenza sul processo di reiezione; presi nel loro complesso invece, possono essere determinanti per l'incompatibilità di due individui. Sembra che una intolleranza riguardante questi Loci possa essere trattata con gli immunosoppressivi, ciò che non è il caso per un'incompatibilità riguardante il Locus HL-A.

Si può tipizzare con l'aiuto di prove sierologiche o cellulari. Effettuando la prova sierologica si misura con degli antisieri appropriati la presenza o l'assenza dei singoli antigeni del Locus HL-A. Per ottenere buoni risultati bisogna avere a disposizione degli antisieri contro tutti gli antigeni di questo Locus. Le prove cellulari misurano invece il numero totale degli antigeni presenti. La prova di questo genere che permette di aver maggior successo è il cosidetto «mixed leukocyte» Test. Contrariamente ad altre prove cellulari, permette di giudicare quantitativamente il grado di incompatibilità. La prova si basa su di una stimolazione antigenica dei linfociti sanguigni in vitro; tale processo può essere misurato grazie all'assorbimento di un «Marker» radioattivo. Servendosi di tecniche appropriate, si può ottenere una stimulazione unilaterale delle cellule di uno dei partner di una miscela, ed ottenere in tal modo la prova della presenza di antigeni che mancano a questo partner. Diversi esperimenti lasciano presupporre che questa prova non solo è in grado di determinare gli antigeni che fino ad oggi potevano essere individuati anche sierologicamente, ma anche degli antigeni la cui

scoperta non è ancora riuscita con i metodi sierologici. Mentre le prove sierologiche sono semplici e danno dei risultati nello spazio di poche ore, il «mixed leukocyte» Test è tecnicamente più complesso ed i risultati si ottengono solo dopo alcuni giorni.

Summary

The goal of histocompatibility testing is to select among a certain number of prospective organ donors that individual who possesses the most complete genetic similarity to the recipient of the organ in question. In selecting human donors for organ transplantation, chief consideration is given to compatibility with respect to the HL-A locus, because this locus determines so-called "strong" transplantation antigens. Although little is known in the human histocompatibility system of "weak" transplantation antigens, i.e. those controlled by non-HL-A loci, they might well exist. If present singly, antigens of these loci might not be of overwhelming importance, yet in combination, they could increase incompatibility to a considerable degree. Incompatibilities for these loci appear to be amenable to immunosuppressive therapy, while those for the HL-A locus do not.

Typing can be done by means of serological or cellular tests. Employment of appropriate antisera can reveal presence or absence of single transplantation antigens of the HL-A locus. Serotyping, therefore, depends heavily on the availability of antisera against all antigens of HL-A. On the other hand, tissue matching by means of cellular tests involves determination of all antigens which are present on the cells used. Among numerous cellular tests, the most promising is the "mixed leukocyte test". In contrast to other tests of cellular interactions, it gives reliable quantitative estimates of the degree of incompatibility. The "mixed leukocyte test" is based on an antigenic stimulation of blood lymphocytes in vitro, a process which can be measured by means of uptake of a radioactively labelled precursor of DNA. In its usual form, the test is set up to give a stimulation of only one of the partners of a cell mixture. This permits estimation of transplantation antigens which this partner lacks. Several investigations using this test have revealed that it is not only able to detect those histocompatibility antigens which can also be found serologically, but, in addition, transplantation antigens which cannot, as yet, be detected by serological means. However, while serotyping is both simple and fast, the "mixed leukocyte test" requests a more complicated technical effort and results are obtained after several days only.

Adresse des Autors: PD. Dr. H. Ramseier, Experimentelle Abteilung, Institut für Medizinische Mikrobiologie der Universität, Gloriastrasse 32, 8006 Zürich.