

Histokompatibilitätsantigene (HLA-Antigene) und Offenwinkel-Glaukom *

G. Grabner¹ und W. R. Mayr²

¹ II. Universitäts-Augenklinik Wien (Vorstand: Prof. Dr. H. Slezak),
Alser Straße 4, A-1090 Wien, Österreich

² Institut für Blutgruppenserologie** der Universität Wien (Vorstand: Prof. Dr. P. Speiser),
A-1090 Wien, Österreich

Histocompatibility Antigens and Open-Angle Glaucoma

Summary. In 41 patients with open-angle glaucoma and 450 healthy, unrelated controls of identical ethnic origin the frequencies of 36 HLA antigens were determined using the microlymphocytotoxicity test. In contrast to recent publications it was not possible to confirm a significant difference in the incidence of the antigens in both groups. The possible reasons for this difference are discussed.

Zusammenfassung. Bei 41 Patienten mit Offenwinkel-Glaukom und bei 450 gesunden, nicht verwandten Kontrollpersonen mit übereinstimmendem ethnischem Ursprung wurden mit Hilfe des mikrolymphocytotoxischen Tests die Frequenzen von 36 HLA-Antigenen bestimmt. Im Gegensatz zu früheren Publikationen konnte jedoch kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens der Antigene in beiden Gruppen gefunden werden. Die möglichen Ursachen für diese Diskrepanz werden diskutiert.

Der HLA Genkomplex, der das Haupthistokompatibilitätssystem des Menschen darstellt, besteht aus einer Reihe eng gekoppelter Loci des Chromosoms C 6: er weist Genorte auf, welche die klassischen SD (serologisch definierbaren) Antigene steuern, und weitere Loci, welche die LD Determinanten (durch Lymphocytenaktivierung in der gemischten Lymphocytenkultur, MLC, definierbar) codieren. Ferner kontrolliert er Gene, welche die Immunantwort beeinflussen (Immune response-Gene = Ir-Gene), sowie Gene, die Serumproteine und erythrocytäre Merkmale steuern (Übersicht bei Mayr, 1975a).

Die SD Antigene, die derzeit routinemäßig bei der Organtransplantation Anwendung finden, werden über 3 eng gekoppelte Genorte, an denen multiple Allelie vorliegt und zwischen denen ein starkes Koppelungsungleichgewicht herrscht, weitergegeben: die Loci HLA-A, HLA-B und HLA-C. Neben ihrer Bedeutung für die Organtransplantation, die in

* Unterstützt durch den Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, den Hochschuljubiläumsfonds der Stadt Wien und den Jubiläumsfonds der Österreichischen Nationalbank

** National Blood Group Reference Laboratory (WHO) und National Tissue Typing Reference Laboratory (Council of Europe)

Tabelle 1. HLA-Antigene bei 41 nichtverwandten Patienten mit Glaukoma simplex

	Patienten	Kontrollen	χ^2_y	p	
HLA-A:	A1	16/41 (39 %)	28,9 %	1,39	n.s.
	A2	13/41 (32 %)	50,0 %	4,33	0,04
	A3	9/41 (22 %)	25,8 %	0,12	n.s.
	AW23	1/41 (2 %)	6,4 %	0,47	n.s.
	AW24	10/41 (24 %)	16,0 %	1,35	n.s.
	AW25	2/41 (5 %)	5,1 %	0,09	n.s.
	AW26	2/41 (5 %)	8,2 %	0,21	n.s.
	A11	4/41 (10 %)	9,6 %	0,06	n.s.
	A28	1/41 (2 %)	8,9 %	1,29	n.s.
	A29	3/41 (7 %)	3,6 %	0,60	n.s.
	AW30	4/41 (10 %)	4,2 %	1,49	n.s.
	AW31	3/41 (7 %)	5,6 %	0,01	n.s.
	AW32	2/41 (5 %)	8,9 %	0,35	n.s.
	AW33	3/41 (7 %)	4,7 %	0,14	n.s.
	HLA-B:	B5	3/41 (7 %)	16,9 %	1,89
B7		9/41 (22 %)	26,0 %	0,15	n.s.
B8		8/41 (20 %)	18,0 %	0,00	n.s.
B12		10/41 (24 %)	20,9 %	0,11	n.s.
B13		3/41 (7 %)	5,1 %	0,06	n.s.
B14		3/41 (7 %)	6,9 %	0,05	n.s.
B18		9/41 (22 %)	13,1 %	1,78	n.s.
B27		3/41 (7 %)	8,4 %	0,00	n.s.
BW15		3/41 (7 %)	9,6 %	0,04	n.s.
BW16		3/41 (7 %)	8,9 %	0,00	n.s.
BW17		2/41 (5 %)	8,0 %	0,17	n.s.
BW21		2/41 (5 %)	7,1 %	0,05	n.s.
BW22		3/41 (7 %)	5,6 %	0,01	n.s.
BW35		3/41 (7 %)	20,9 %	3,55	n.s.
BW37		0/41 (0 %)	2,0 %	0,09	n.s.
BW40		8/41 (20 %)	11,8 %	1,42	n.s.
BW41		1/41 (2 %)	1,8 %	0,09	n.s.
HLA-C:	CW1	4/41 (10 %)	8,2 %	0,00	n.s.
	CW2	2/41 (5 %)	12,4 %	1,40	n.s.
	CW3	10/41 (24 %)	19,1 %	0,37	n.s.
	CW4	5/41 (12 %)	25,6 %	2,94	n.s.
	CW5	4/41 (10 %)	9,1 %	0,02	n.s.

χ^2_y = Chi-Quadrat-Test mit Yates'scher Korrektur

n.s. = nicht signifikant

der Ophthalmologie bei Problemfällen der Keratoplastik (Gibbs et al., 1973; Ehlers und Kissmeyer-Nielsen, 1973) zum Tragen kommt und für die Transfusion von Granulo- und Thrombocyten, spielen die SD Merkmale auch bei der Diagnose einiger Erkrankungen, bei denen sie gehäuft vorkommen, eine große Rolle. Diese Korrelation zwischen Krankheit und dem HLA System kann durch die drei folgenden Hypothesen erklärt werden (Diskussion bei McDevitt und Bodmer, 1974):

1. die SD Antigene stellen Rezeptoren für Viren oder andere pathogene Agentien dar,
2. es besteht eine antigene Ähnlichkeit zwischen den HLA Merkmalen und den präsumptiven Krankheitserregern, so daß der befallene Organismus nicht in der Lage ist, gegen diese eine Immunantwort auszubilden,
3. es besteht ein Koppelungsungleichgewicht zwischen bestimmten SD Genen und einem Ir-Gen, welches eine pathologische Immunantwort und somit die Krankheit bedingt.

Auf Grund von Untersuchungen bei Versuchstieren erscheint die letzte Hypothese als die wahrscheinlichste.

Die bekannteste und signifikanteste Korrelation zwischen Erkrankungen und dem HLA System liegt beim Morbus Bechterew vor, bei dem das Merkmal HLA B27 bei ca. 95 % der Patienten vorkommt, während es nur bei 8 % der gesunden Individuen nachzuweisen ist (Brewerton et al., 1973a, Schlosstein et al., 1973).

Auch in der Augenheilkunde fanden sich gesicherte Assoziationen mit HLA Antigenen: B27 mit der akuten vorderen Uveitis (Brewerton et al., 1973b) und dem Reiter Syndrom (Brewerton et al., 1973c, Zachariae et al., 1973), B5 mit dem Morbus Behcet (Ohno et al., 1973), sowie Sa 1 (ein bei Mongoliden vorkommendes Merkmal, das eine große serologische Ähnlichkeit mit BW22 aufweist) mit dem Vogt-Koyanagi-Harada Syndrom (Tagawa et al., 1976).

Eine weitere ophthalmologische Erkrankung, bei der eine Korrelation mit HLA Merkmalen vorkommen könnte, stellt das Offenwinkel-Glaukom dar, da es ein familiär gehäuftes Vorkommen aufweist (Francois, 1966; Becker, 1970) und auch immunologische Ursachen (Becker et al., 1962; Becker et al., 1963; Mohamed, 1968; Waltman und Yarian, 1974) bei seiner Genese nicht auszuschließen sind. Um dieses Problem abzuklären, wurde die vorliegende Studie unternommen.

Material und Methodik

Patienten: Es wurden 41 nicht verwandte Patienten mit langjährig bekanntem Offenwinkel-Glaukom untersucht. Davon waren 26 Frauen und 15 Männer im Alter von 35 bis 84 Jahren, das Durchschnittsalter lag bei 67,8 Jahren. Die Diagnose des Offenwinkel-Glaukoms beruhte auf folgenden Kriterien:

- I) Tension über 26 mm Hg (gemessen mit dem Applanationstonometer nach Goldmann) im Laufe einer mehrtägigen Druckkurve,
- II) offener Kammerwinkel beider Augen während einer Druckspitze.

Jene Patienten, bei denen eine Drucksteigerung anderer Genese (frühere Entzündungen, Traumen, Operationen oder langdauernde Corticoidtherapie) nicht mit Sicherheit auszuschließen war, wurden in die Studie nicht einbezogen. Vom ethnischen Standpunkt entsprachen die untersuchten Patienten genau der gesunden Vergleichspopulation aus der Wiener Bevölkerung.

Gesunde Kontrollpopulation: 450 nichtverwandte Individuen der Wiener Bevölkerung (Mayr, 1975b), vorwiegend Blutspender.

Bestimmung der HLA-Merkmale: Sie erfolgte mit Hilfe der NIH Standardtechnik des mikrolymphocytotoxischen Tests, wobei Sera gegen folgende Antigene Anwendung fanden:

- HLA-A: A1, A2, A3, AW23, AW24, AW25, AW26, A11, A28, A29, AW30, AW31, AW32, AW33
 HLA-B: B5, B7, B8, B12, B13, B14, B18, B27, BW15, BW16, BW17, BW21, BW22, BW35, BW37, BW40, BW41
 HLA-C: CW1, CW2, CW3, CW4, CW5.

Statistische Auswertung: der Vergleich der Antigenfrequenzen bei den Patienten und der Kontrollgruppe erfolgte mit Hilfe des χ^2 Tests mit Yates'scher Korrektur.

Resultate und Diskussion

Die bei 41 Patienten und 450 Kontrollpersonen beobachteten Frequenzen von 36 HLA Merkmalen der Loci HLA-A, HLA-B und HLA-C sind in Tabelle 1 angeführt. Wie ersichtlich liegt bei unkorrigierten p-Werten nur bei HLA-A2 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen vor: Bei den Patienten ist die Häufigkeit dieses Antigens wesentlich geringer als bei gesunden Individuen (32 %, bzw. 50 %). Die Signifikanz dieses Unterschiedes verschwindet allerdings, wenn der erhaltene, unkorrigierte p-Wert mit der Zahl der durchgeführten Vergleiche (in diesem Falle 36 Vergleiche, da die Frequenzen von 36 HLA Antigenen ausgewertet wurden) multipliziert wird; der korrigierte p-Wert ist größer als 0,05 und spricht daher gegen eine statistisch signifikante Verminderung von HLA-A2 bei den Patienten. Aus diesem Grunde kann aus unseren Untersuchungen geschlossen werden, daß die Frequenzen der 36 ausgewerteten HLA Merkmale bei den Patienten mit Offenwinkel-Glaukom und der Kontrollpopulation nicht signifikant unterschiedlich sind.

Diese Befunde decken sich nicht mit den bisher in der Literatur publizierten Daten. Eine erste Untersuchungsserie von Aviner et al. (1976) zeigte bei 49 Patienten eine erhöhte Frequenz von HLA-BW35, wobei der korrigierte p-Wert kleiner als 0,012 war. Bei dieser Analyse stimmten allerdings Kontrollpopulation und Patienten ethnisch nicht überein, da einerseits Patienten der Augenklinik der Mount Sinai School of Medicine of the City University of New York, die zumeist jüdischen Ursprungs waren, und andererseits nicht-jüdische Blutspender des New York Blood Centers untersucht wurden. Nachdem bekannt ist, daß die Frequenzen der HLA Merkmale zwischen einzelnen Populationsgruppen sehr stark variieren können (Übersicht: Dausset und Colombani, 1973), ist daher die Beobachtung von Aviner et al. nur mit Vorbehalt verwertbar. In unseren Auswertungen ist bei den Patienten HLA BW35 sogar seltener zu finden als bei der Kontrollgruppe (7 %, bzw. 21 %).

Eine zweite Untersuchungsserie, die sich mit der Häufigkeit von HLA Antigenen bei Patienten mit Offenwinkel-Glaukom beschäftigt, wurde von Shin und Becker (1976) publiziert. Bei dieser Analyse wurden leider ebenfalls Patienten, die verschiedenen Rassen angehören (40 Europide und 40 Negride), zusammengefaßt und ihre HLA Antigenfrequenzen mit jenen einer nicht näher definierten Kontrollpopulation verglichen. Deswegen kann die beobachtete signifikante Steigerung von HLA B7 und HLA B12 bei den Patienten auch nicht als gesichert gelten. Wir müssen feststellen, daß in unseren Resultaten keine statistisch signifikante Vermehrung oder Verminderung der Häufigkeit eines HLA Merkmals zu beobachten war. Unsere Ergebnisse und die Diskordanzen in den bisher publizierten Berichten sprechen gegen eine Assoziation des HLA Systems mit dem Offenwinkel-Glaukom und damit gegen einen genetischen Einfluß des HLA Genkomplexes auf die Entstehung dieser Form des Grünen Stars.

Danksagung. Die Autoren danken Frau med.-techn. Ass. Mia Pacher herzlichst für ihre Hilfe bei der Bestimmung der HLA Typen der Patienten.

Literatur

- Aviner, Z., Henley, W.L., Fotino, M., Leopold, I.H.: Histocompatibility (HL-A) antigens and primary open-angle glaucoma. *Tissue Antigens* **7**, 193–200 (1976)
- Becker, B., Keates, E.U., Coleman, S.L.: Gammaglobulin in the trabecular meshwork of glaucomatous eyes. *Arch. Ophthalmol.* **68**, 643–647 (1962)
- Becker, B., Unger, H.H., Coleman, S.L., Keates, E.U.: Plasma cells and gammaglobulin in the trabecular meshwork of eyes with primary open-angle glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* **70**, 38–41 (1963)
- Becker, B.: The genetic problem of chronic simple glaucoma. *Proceedings of the XII International Congress, Mexico, 1970* ed. Solanes, M.P., p. 286. Amsterdam: Excerpta Medica 1971
- Brewerton, D.A., Caffrey, M., Hart, F.D., James, D.C.O., Nicholls, A., Sturrock, R.D.: Ankylosing spondylitis and HL-A27. *Lancet* **1973a I**, 904–907
- Brewerton, D.A., Caffrey, M., Nicholls, A., Walters, D., James, D.C.O.: Acute anterior uveitis and HL-A27. *Lancet* **1973b II**, 994–996
- Brewerton, D.A., Caffrey, M., Nicholls, A., Walters, D., Oates, J.K., James, D.C.O.: Reiter's disease and HL-A27. *Lancet* **1973c II**, 996–998
- Dausset, J., Colombani, J. (Hrsg.): *Histocompatibility Testing 1972*. Kopenhagen: Munksgaard 1973
- Ehlers, N., Kissmeyer-Nielsen, F.: Influence of histocompatibility on the fate of corneal transplant. In: *Corneal Graft Failure, Ciba Foundation Symposium*, 307–322, Amsterdam: Excerpta Medica 1973
- Francois, J.: Genetics and primary open-angle glaucoma. *Amer. J. Ophthalmol.* **61**, 652–665 (1966)
- Gibbs, D.C., Batchelor, J.R., Casey, T.A.: The influence of HLA compatibility on the fate of corneal grafts. In: *Corneal Graft Failure, Ciba Foundation Symposium*, 293–306, Amsterdam: Excerpta Medica 1973
- Mayr, W.R.: Die Leukozytenantigene und ihre klinische Bedeutung, *Blut* **31**, 337–342 (1975a)
- Mayr, W.R.: HL-A Phänotypen-, Gen- und Haplotypenfrequenzen in der Wiener Bevölkerung. *Wien. klin. Wschr.* **87**, 488–492 (1975b)
- McDevitt, H.O., Bodmer, W.F.: HL-A, immune response genes, and disease. *Lancet* **1974 I**, 1269–1275
- Mohamed, M.: Glaucoma and autoimmunity. *Bull. ophthalm. Soc. Egypt* **58**, 77 (1968) *Ref. Zbl. ges. Ophthalmol.* **99**, 370 (1968)
- Ohno, S., Aoki, K., Sugiura, S., Nakayama, E., Itakura, K., Aizawa, K.: HL-A5 and Behcet's disease. *Lancet* **1973 II**, 1383–1384
- Schlossstein, L., Terasaki, P.I., Bluestone, R., Pearson, C.M.: High association of an HLA-antigen, W 27, with ankylosing spondylitis. *New Engl. J. Med.* **288**, 704–706 (1973)
- Shin, D., Becker, B.: HLA-B12 and HLA-B7 in primary open-angle glaucoma. In: *HLA and Disease*, J. Dausset and A. Svejgaard, Hrsg., p. 289 (Abstract). Paris: Ed. Inserm 1976
- Tagawa, Y., Sugiura, S., Yakura, H., Wakisaka, A., Aizawa, M., Itakura, K.: Major histocompatibility antigens and Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. In: *HLA and Disease*, J. Dausset and A. Svejgaard, Hrsg., p. 263 (Abstract). Paris: Ed. Inserm 1976
- Waltman, S.R., Yarian, D.: Antinuclear antibodies in open angle glaucoma. *Invest. Ophthalmol.* **13**, 695–697 (1974)
- Zachariae, H., Hjortshøj, A., Kissmeyer-Nielsen, F.: Reiter's disease and HL-A27. *Lancet* **1973 II**, 565–566

Eingegangen am 22. Oktober 1976