

**Lese-
probe**

**Immunologische
u. thrombophile
Ursachen**

**für Prä-Eklampsie
und HELLP-Syndrom**

Eine Informationsschrift der:

AGF

Arbeitsgemeinschaft
Gestose-Frauen e.V.

LESEPROBE

IMMUNOLOGISCHE und THROMBOPHILE URSACHEN

FÜR PRÄ-EKLAMPSIE UND HELLP-SYNDROM

zusammengestellt von Sabine Föhl-Kuse

*Eine Informationsbroschüre der
Arbeitsgemeinschaft Gestose-Frauen e. V.*

Impressum:

Herausgeber:

© *Arbeitsgemeinschaft Gestose-Frauen e. V.*
Kapellener Str. 67 a, D-47661 Issum

Tel. (0 28 35) 26 28

Fax (0 28 35) 29 45

Erstauflage 10/1995

3. überarbeitete Auflage 02/2012

Auflage: 6900 /2012

1. Teil Sabine Föhl-Kuse / Dirk Schneider

2. Teil Prof. Dr. Lothar Heilmann – 2007

INHALTSVERZEICHNIS (Seitenzahlen gelten für Original)

Autor: Sabine Föhl-Kuse		Seite
Einführung		4 - 5
Was bedeutet	- Präeklampsie? - HELLP-Syndrom?	6 - 7 8 - 9
Immunologische Ursachen		10
Trennung des HELLP-Syndrom in zwei Untergruppen		11 - 16
Suche nach immunologischen Ursachen		16 – 17
Autor: Dr. Dirk Schneider		
Immunologische und thrombophile Risikofaktoren		19 - 30
Therapie bei Vorliegen von Risikofaktoren		25 - 29
Autor: Prof. Dr. Lothar Heilmann		
(separates Inhaltsverzeichnis S. 32)		
Überblick zu den Immunologischen Grundlagen an der Grenzzone zwischen kindlicher und mütterlicher Einheit in der Schwangerschaft in Beziehung zu den Schwangerschaftskomplikationen und den therapeutischen Maßnahmen		31 - 52
Autor: Sabine Föhl-Kuse		
Briefvordruck "Kostenübernahme durch die Krankenkassen" – Stand 1-2012		53 - 54

Liebe betroffene Frau, liebes betroffene Paar!

Diese Broschüre enthält Information zur Schwangerschaftskomplikation Präeklampsie und einer besonderen Unterform davon, dem HELLP-Syndrom. Noch heute ist nicht klar, ob das HELLP-Syndrom eine besonders schwere Form der Präeklampsie oder eine eigenständige Erkrankung ist. Aus den Erfahrungen seit 1984 heraus können wir die berechnete Vermutung äußern, dass beides der Fall sein kann. Besonders die frühen, schweren HELLP-Syndrome werden auffallend häufig durch Gerinnungsprobleme und/oder immunologische Probleme ausgelöst.

Obwohl wir uns diesem speziellen Thema schon seit 1996 widmen, werden Sie in Deutschland und europaweit immer noch sehr wenige Ärzte finden, die sich hiermit auskennen. Es existieren nur wenige Studien mit kleinen Fallzahlen dazu. Oft sind die einzelnen Ursachen bei den Betroffenen verschieden vermischt, das macht eine klare Zuordnung sehr schwierig. Dies wiederum erschwert eine klare Therapieempfehlung nach wissenschaftlichen Kriterien. Daher haben wir ein spezielles Kapitel für Ihre behandelnden Gynäkologen eingefügt. Die vielen komplizierten Fachausdrücke haben wir versucht, für Sie als Betroffene meist begleitend zu erklären, sofern dies möglich ist.

Bitte bedenken Sie, dass es darüber hinaus auch andere Ursachen geben kann; weiteres ausführliches Informationsmaterial hierzu können Sie in unserer Geschäftsstelle erhalten.

Unser Mitglied des wissenschaftlichen Beirats, Apothekerin Ingrid Darda aus Gärtringen, ist selbst entsprechend Betroffene und führt Beratungen zu thrombophilen und immunologischen Ursachen seit 2002 individuell durch. Termine erhalten Sie über unsere Geschäftsstelle.

Weiter mit Seite 6 und 8...

WAS BEDEUTET PRÄEKLAMPSIE?

Im deutschen Sprachraum wurde diese ernste Erkrankung, die nur in der Schwangerschaft auftritt, bisher als Gestose bezeichnet und ist durch folgende klinische Auffälligkeiten gekennzeichnet:

Hypertension:	erhöhte Blutdruckwerte - über 140/90
Proteinurie:	Eiweißausscheidungen im Urin über 0,3 g/l/24h
(Edema = Ödeme:	Wasseransammlungen im Gewebe)

Etwa fünf bis acht Prozent aller Schwangerschaften sind davon betroffen, je nach Ursache kann es eine Wiederholung in weiteren Schwangerschaften geben (Wiederholungsrisiko bis zu 30 %).

Es gibt noch andere Bezeichnungen, die weltweit benutzt werden oder früher gebräuchlich waren, z.B.:

EPH-Gestose

Schwangerschaftsinduzierter Hochdruck

Gestationshypertension (auch mit den Bezeichnungen "ödematös"-
oder "proteinurisch" kombiniert)

Spätgestose

Schwangerschaftsvergiftung

Schwangerschaftsnierle

und viele mehr.

... (mehr siehe Taschenbuch „Präeklampsie und HELLP-Syndrom“)

HELLP-SYNDROM

Das **HELLP-Syndrom** gilt als schwerste Komplikation einer Gestose, kann aber auch ohne vorherige Gestose-Anzeichen auftreten. Hier die Erklärung für die Abkürzung:

H-	hemolysis	(Blutzerfall)
EL-	elevated liver enzymes	(erhöhte Leberwerte)
LP-	low platelet count	(niedrige Thrombozyten = Werte unter 100.000/ml)

Das Tückische am HELLP-Syndrom ist, dass es sich manchmal nur durch geringe Symptome einer Gestose ankündigt: kaum erhöhter Blutdruck, nur leichte Ödeme, kaum Eiweißausscheidungen im Urin. Manchmal sind auch nur sehr starke Ödeme vorhanden und der Blutdruck steigt innerhalb weniger Stunden sprunghaft an. Meistens treten diese Beschwerden deutlich nach der 30. Schwangerschaftswoche auf, nur selten auch schon früher. In dieser Broschüre geht es um diese seltenen Fälle.

Das HELLP-Syndrom betrifft lt. Literatur eine Frau unter 150 – 300 Schwangeren und tritt damit viel seltener als die Präeklampsie auf. Die Wiederholungsrate liegt lt. Statistik bei ca. 5,0 – 19 %.

... (mehr siehe Taschenbuch „Präeklampsie und HELLP-Syndrom“)

Weiter mit den Seiten 19 – 23...

IMMUNOLOGISCHE UND THROMPOPHILE RISIKOFAKTOREN

*für die Entwicklung einer
Präeklampsie/HELLP-Syndrom
von Dirk Schneider*

I. Immunologische Ursachen

Die Präeklampsie ist ein komplexer pathophysiologischer (= funktionsgestörter) Vorgang, dessen Symptome Hypertension (Bluthochdruck) und Proteinurie (Eiweißausscheidung im Urin) nur ein Teil des Gesamten sind.

Für die Entstehung einer Präeklampsie/HELLP-Syndrom werden verschiedene Faktoren verantwortlich gemacht. Dabei gewinnen vor allem immunologische Faktoren immer mehr an Bedeutung. Heut geht man auf Grund neuester Untersuchungen (5) davon aus, dass 20 % bis 40 % aller Präeklampsien durch Auto-Antikörper, womit eine Verbindung zum Immunsystem hergestellt wird, bedingt sind (vgl. Abb.1).

Ursachen der Präeklampsie

Das Immunsystem stellt ein sehr komplexes und kompliziertes System des Körpers dar, dessen Funktion in erster Linie die Verteidigung des Körpers gegenüber schädlichen äußeren Einflüssen und Krankheiten ist. Es unterscheidet zwischen „selbst“ und „fremd“ mit Hilfe von sog. Antigenen, Proteine, die auf jeder Zelloberfläche vorhanden sind und antwor-

tet auf fremde Antigene mit deren Neutralisierung oder Zerstörung. Antigene wiederum veranlassen den Körper, spezifische Antikörper zu produzieren (durch Leukozyten = weiße Blutzellen), mit denen diese Antigene markiert und dann von besonderen Zellen zerstört werden können.

In der normal verlaufenden Schwangerschaft besteht ein komplizierter Mechanismus, der die Abstoßung des Kindes ($\frac{1}{2}$ Mutter, $\frac{1}{2}$ Vater) verhindert. Im Falle der Präeklampsie scheinen die natürlichen Mechanismen gestört zu sein und Abnormalitäten der Antikörper-Antwort zu bestehen. Diese Antwort fällt in zwei Kategorien – Autoimmun (gegen sich selbst gerichtet) und Alloimmun (gegen „fremd“ gerichtet). Hierbei erlangen vor allem die Autoimmunreaktionen eine immer wichtigere Bedeutung.

Zu den am häufigsten vorkommenden und bedeutendsten Auto-Antikörpern bei der Präeklampsie gehören die Antiphospholipid-Antikörper (APA oder APL abgekürzt). APA umfassen eine Familie von Auto-Antikörpern, deren Antigene negativ geladene Phospholipide darstellen. Phospholipide wiederum sind ein Bestandteil jeder Zellmembran (Zellwand) im Körper.

Die klinisch wichtigsten APA sind:

a) Anticardiolipin-Antikörper (ACA)

Dies sind Antikörper gegen Cardiolipin, ein anionisches Phospholipid, das ein ubiquitärer (überall vorhandener) Bestandteil der Zellmembran ist. Die Funktion besteht darin, zu einem als eine Art Klebstoff die Zelle, u.a. bei der Plazentation (Bildung und Einnistung der Plazenta) aneinander zu binden und zum anderen den Stoffaustausch zwischen Mutter und Kind zu unterstützen. Der Nachweis von ACA erfolgt mit Hilfe eines ELISA-Tests.

b) Das Lupus-Antikoagulanz (LA)

ist ebenfalls ein Antikörper, der gegen Phospholipidbestandteile der Zellmembran (= Zellwand) gerichtet ist. Die Bezeichnung „Lupus-Antikoagulanz“ ist dabei aber ein irreführender Begriff. Zwar verlängert das LA zahlreiche Gerinnungstests, welche damit gleichzeitig für die Diagnose eingesetzt werden können (dRVVT, aPTT, KCT). In vivo (im lebenden Organismus) kommt es aber im Gegenteil sogar zu einer erhöhten Gerinnungsneigung, was sich in den zahlreichen mit LA assoziierten (zusammenhängenden) Erkrankungen wie tiefe Beinvenenthrombose, wiederholte Spontanaborte und Präeklampsie widerspiegelt.

Bei positiven APA findet man neben Infarktbezirken in der Plazenta Thrombosen der Spiralarterien (Spiralarterien sind die Hauptversorgungsgefäße in der Plazenta) und eine verminderte Plazentation.

Eine Verbindung von APA und klinischen Erkrankungen oder Symptome wie WSA (= wiederholte Spontanaborte), Thrombose, IUGR (= „intrauterine growth retardation“, d.h. Wachstumsverzögerung in der Gebärmutter) oder Präeklampsie wird unter dem Begriff APA-Syndrom zusammengefasst.

Bei unbehandelten Schwangerschaften mit APA-Syndrom kommt es nach Übersichten von verschiedenen Autoren (13, 21) zu einer Abort- bzw. Totgeburtenrate von 47,9 % bis 91 % und einer Präeklampsie-Rate von 16 % bis 50 % (1, 8, 11).

II. Thrombophile Risikofaktoren

Neben den genannten immunologischen Ursachen sind für die Entstehung einer Präeklampsie zahlreiche weitere Faktoren verantwortlich gemacht worden. Veränderungen und Defekte des Gerinnungssystems werden dabei immer wieder diskutiert. Vor allem angeborene thrombophile Defekte konnten mittlerweile als herausragende Risikofaktoren validiert (geltend gemacht) werden.

2.1 Faktor-V-Leiden Mutation

Das Protein C-System spielt eine wichtige Rolle für das Gerinnungssystem. Es verhindert normalerweise eine überschießende Gerinnung. Ein Defekt im Protein C-System führt somit zu einer erhöhten Gerinnungsneigung bzw. Thrombophilie.

Eine angeborene Abnormalität des Protein C-Systems – die sog. APC-Resistenz – wurde erstmals 1993 von Dahlbäck et. al. (4) beschrieben. Sie hat eine schlechte antikoagulatorische Wirkung des aktivierten Protein C zur Folge (Übersicht bei []). Die APC-Resistenz ist durch eine Punktmutation (G→A) im Faktor V (FV)-Gen am Nukleotid 1690 bedingt. Die Häufigkeit der sog. FV- 506-Mutation bzw. APC-Resistenz zeigt rassenspezifische und geographische Unterschiede. In Südeuropa liegt die Inzidenz (das Vorkommen) bei ca. 2 %, in Nordeuropa bei ca. 4 – 5 % (Übersicht bei 18).

Die Bedeutung der hereditären (vererbten) APC-Resistenz wurde zunächst vor allem für die Thrombosen charakterisiert. Es konnte ein deutlich erhöhtes Vorkommen bei Patienten mit Thrombose festgestellt

und damit 20 – 30 % der bis dahin ungeklärten Thrombosen auf eine Ursache zurückgeführt werden.

Auch bei der Präeklampsie wurde eine Bedeutung vermutet. Dies konnte durch Daten von Dekker et. al. (5) bestätigt werden, die bei 101 Patientinnen mit vorausgegangener Präeklampsie vor der 34. SSW. in 16 % eine verminderte APC-Resistenz fanden. Bei ähnlichen Untersuchungen verschiedener anderer Autoren wurde eine homozygote / heterozygote Form der Faktor-V-Leiden-Mutation in 19 – 26,4 % festgestellt (9, 10, 12).

Nach der Preston-Studie (17) ist die Faktor-V-Leiden-Mutation auch mit dem Auftreten eines intrauterinen Fruchttodes verbunden. Damit ist mit einem gehäuften Auftreten einer Faktor-V-Leiden-Mutation beim intrauterinen Fruchttod im 2. Trimester und bei der schweren Präeklampsie/HELLP-Syndrom zu rechnen und die Bestimmung sollte bei anamnestischen Risiken zum Screeningprogramm gehören. (2). Bei der Interpretation der Ergebnisse in der Schwangerschaft muss beachtet werden, dass die APC-Ratio zum Schwangerschaftsende hin abfällt (20), ohne dass gehäuft ein molekulargenetischer Defekt vorliegt (erworbene APC-Resistenz).

Die APC-Resistenz weist darüber hinaus eine enge Verbindung zum Auftreten von Antiphospholipid-Antikörpern – die wiederum das aktivierte Protein C downregulieren – auf, wodurch mannigfaltige Wechselwirkungen u.a. auch bei präeklampsischen Patientinnen möglich sind.

Weiter mit den Seiten 31 – 35...

Überblick zu den Immunologischen Grundlagen

***an der Grenzzone zwischen kindlicher und
mütterlicher Einheit
in der Schwangerschaft***

***in Beziehung zu den
Schwangerschaftskomplikationen und den
therapeutischen Maßnahmen***

PROF. DR. LOTHAR HEILMANN
(Damals Abt. Gynäkologie und Geburtshilfe
Stadtkrankenhaus Rüsselsheim
65428 Rüsselsheim)

2007

Inhaltsverzeichnis:

1. Einführung
2. Was ist HLA-G?
3. Wirkungsspektrum
4. Wie ist die NK-Zell-vermittelte Reaktion zu erklären?
5. Folgende immunologische Theorien existieren zur Pathogenese der WSA
6. Was sind NK-Zellen (CD 56+)?
7. Häufigkeit der NK-Zellen
8. Definition der NK-Zellen
9. Wirkungsweise der intravenösen Immunglobuline
10. Folgende Immunhämatologische Tests werden durchgeführt
11. Antiphospholipid-Antikörper (APA)
12. Erfolge der IVIG-Gabe bei habituellen Aborten
13. Therapieempfehlungen mit intravenöser Immunglobulingabe beim wiederholten Spontanabort (einschließlich Literatur)

1. Einführung

Die Mechanismen durch welche die Toleranz des an sich genetisch mehrheitlich väterlich geprägten Embryos durch das mütterliche Immunsystem gelingt, war lange Zeit ungeklärt und ist immer noch ein hoch interessantes Forschungsgebiet. In der Vergangenheit wurde mehrheitlich angenommen, dass der Embryo nicht abgestoßen werden konnte, weil die klassischen Antigene an der Oberfläche des Trophoblasten der Plazenta nicht vorhanden sind, so dass eine Abstoßungsreaktion unmöglich ist. Diese geringe immunologische Effektivität von Fetal- und Trophoblastzellen ist begründet durch die fehlende Expression von HLA-DR/DQ, HLA-A und HLA-B. Kürzlich wurde aber festgestellt, dass sowohl HLA-C als auch HLA-G, das sind mehrheitlich embryonale Antigenstrukturen - von menschlichen Trophoblastzellen exprimiert werden können. Eine immunologische Antwort auf diese Antigene ist bis jetzt aber nicht beschrieben worden, so dass dies zu der Annahme geführt hat, dass Trophoblastzellen resistent sind gegenüber den schädlichen Attacken von mütterlichen T-Lymphozyten. Neuere Daten zeigen aber, dass dieses Konzept inkorrekt ist und dass eine alloimmune Antwort vorhanden ist.

Die normale Trophoblastentwicklung geschieht durch Proliferation, Invasion und Differenzierung der Trophoblastzellen. Dieser plazentare Zytotrophoblast bildet Säulen, die in die mütterliche Decidua und Endometrium einwachsen, wobei diese Invasion abhängt von der Expression, von Adhäsionsrezeptoren, die wiederum mit Gewebe - Matrixproteinen wie Kollagen, Laminin und Fibronectin in Aktion treten. Ein Teil der Zytotrophoblastzellen (intravasale Invasion) wandert in die

mütterlichen muskularen Spiralarterien ein und lösen die Gefäßwand auf, so dass dann als Endergebnis sogenannte - weite Schläuche - entstehen, die durch das erhöhte maternale Herzzeitvolumen, das auch in der Plazenta einen erhöhten Blutfluss hervorruft, erweitert werden. Auf diese Weise tritt der fetale Trophoblast in direkten Kontakt mit dem mütterlichen Blut und damit mit T-Lymphozyten und NK (natürliche Killer) Zellen. Das Fehlen von HLA-I Klassen Antigene verhindert, das mütterliche T-Zellen HLA-Antigene vom Vater erkennen, andererseits durch die uterinen NK-Zellen angegriffen werden müssten. Heute ist bekannt, dass der Mechanismus, der immunologischen Trophoblastschädigung unabhängig von den bekannten HLA-Mechanismen abläuft.

Als einziges HLA-Antigen wird von Throphoblast HLA-G exprimiert. Aufgrund der bisherigen Literaturdaten ist aber nichts bekannt über die Immunantwort und die Bildung von entsprechenden Antikörpern. Eine mögliche Rolle des HLA-G auf den Trophoblasten könnte eine Schutzmöglichkeit sein, um die Trophoblastzelle vor aktivierten NK-Zellen zu schützen.

2. Was ist HLA-G?

HLA-G hat eine HLA-Klasse I Struktur, mit einer $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ Domäne, verbunden mit einer $\beta 2$ -Mikroglobulin Bindung. Es existiert eine lösliche und eine membrangebundene Form. Bisher geht man davon aus, daß der entscheidende Unterschied zu den klassischen HLA-Antigenen der fehlende Polymorphismus in der Peptid (Antigen) –Bindungsregion ist. Von der IHWG (International Histokompatibility Working Group) ist folgende Nomenklatur akzeptiert:

1. HLA-G membrangebunden: HLA-G 1-4
2. Lösliche Proteine HLA-G 5-7
3. Andere lösliche Formen durch Zerstörung freigesetzt: HLA-G 1s, -G 2s, -G 3s oder -G 4s

HLA-G wird vom fetalen extravillösen Trophoblasten gebildet, zusätzlich von placentaren Makrophagen und vom Endothel der mesenchymalen Chorionzotten. Lösliches HLA-G wird im Fruchtwasser gefunden.

3. Wirkungsspektrum

1. Hemmung des antigenspezifischen zytotoxischen Lymphozyteneinflusses (CTL)
2. Verminderung der NK-Zellfunktion
3. Verhinderung von Autoimmunreaktionen durch Veränderung der CD-4/CD8- Ratio und Verschiebung in Richtung TH-2-Immunantwort

4. Wie ist die NK-Zell-vermittelte Reaktion zu erklären?

Mütterliche NK-Zellen haben 3 Rezeptoren, die HLA-G erkennen.

1. p49, ein Teil der KIR-Gruppe (Human Killer Inhibitory Receptor), führt zur Verminderung der NK-Aktivität.
2. LIR-1/LT-2 und ILT-4 gehören zur Leukozyten Ig ähnlichen Rezeptoren (LIR) oder Immunglobulin-like-transcript-group (ILT). Beide Rezeptoren regulieren eine Zytokinimmunantwort in Richtung TH 1 („bad for pregnancy“) oder TH 2 („good for pregnancy“)
3. CD 94/NKG 2 Rezeptor: Er bindet an HLA-E und sendet ein Signal zur Verhütung der Lysis von Trophoblastzellen aus.

1. **LA**
- 1.1 Nicht alle kommerziellen Tests sind hinsichtlich ihrer Reagenz Lupus sensitiv.
- 1.2 Deswegen benötigt man mindestens 2 verschiedene Testsysteme neben der Lupus empfindlichen aPTT.

2. **Beta 2 GP I Antikörper**
- 3.1 Nur 1 Test (Pharmacia) ist zurzeit kommerziell erhältlich.

ENDE der LESEPROBE