



I  
Immunologische und  
thrombophile Ursachen für  
Präeklampsie und HELLP Syndrom

zusammengestellt von Sabine Föhl-Kuse

E.V.



ARBEITSGEMEINSCHAFT

Gestose-Betroffene

**IMMUNOLOGISCHE**  
**und**  
**THROMBOPHILE URSACHEN**  
**für PRÄEKLAMPSIE und**  
**HELLP-SYNDROM**

zusammengestellt von Sabine Föhl-Kuse

Impressum:

**Herausgeber:**

© Arbeitsgemeinschaft Gestose-Betroffene e.V.

Gelderner Str. 39, D-47661 Issum

Tel. (0 28 35) 26 28

Fax (0 28 35) 29 45

Erstauflage 10/1995

5. überarbeitete Auflage 11/2017

Auflage: 8.270 / 09-2022

1. Teil: Sabine Föhl-Kuse / Dirk Schneider

2. Teil: Prof. Dr. Lothar Heilmann – 2007

**ISBN** ISBN 978-3-936060-23-2

Einzelpreis inkl. Porto/Versand und gesetzl. MwSt. (7%) 13,20 €

Gestaltung: Agnes Cattaneo

[www.cattaneo-design.de](http://www.cattaneo-design.de)

Bild Titelseite: fotolia | Kirsty Pargeter

# LESEPROBE mit ausgewählten Seiten

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>Autor: Sabine Föhl-Kuse</b>		<b>Seite</b>
Einführung		4 - 5
Was bedeutet	- Präeklampsie?	6 - 7
	- HELLP-Syndrom?	8 - 9
Immunologische Ursachen		10
Trennung des HELLP-Syndrom in zwei Untergruppen		11 - 16
Suche nach immunologischen Ursachen		16 - 17
<b>Autor: Dr. Dirk Schneider</b>		
Immunologische und thrombophile Risikofaktoren		19 - 30
Therapie bei Vorliegen von Risikofaktoren		25 - 29
<b>Autor: Prof. Dr. Lothar Heilmann</b>		
<b>(separates Inhaltsverzeichnis S. 32)</b>		
Überblick zu den Immunologischen Grundlagen		31 - 52
an der Grenzzone zwischen kindlicher und mütterlicher		
Einheit in der Schwangerschaft in Beziehung zu den		
Schwangerschaftskomplikationen und den		
therapeutischen Maßnahmen		
<b>Autor: Sabine Föhl-Kuse</b>		
Briefvordruck „Kostenübernahme durch die Krankenkassen“		53 - 55

## 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 berechtigte 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.

## 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:

<b>H-</b>	hemolysis	(Blutzerfall)
<b>EL-</b>	elevated liver enzymes	(erhöhte Leberwerte)
<b>LP-</b>	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 -19 %.

Über 90 % der davon betroffenen Frauen berichten von mehr oder weniger starken **Oberbauchschmerzen**, die hauptsächlich unter dem rechten Rippenbogen auftreten (wo die Leber sitzt), manchmal auch in der Nierengegend oder im gesamten Rücken. Diese Beschwerden unterscheiden sich deutlich von heftigen Kindsbewegungen, sie sind viel schmerzhafter. Sie können pochend, stechend oder ziehend sein, für einige Stunden oder Tage wieder verschwinden und dann erneut auftauchen. Häufig tritt zusätzlich **Übelkeit und**

**Erbrechen** oder **Durchfall** auf. Dadurch kommt es nicht selten vor, dass man erst an eine Magen-Darm-Grippe denkt. Wenn diese Beschwerden auftreten, sollte man durch eine entsprechende Untersuchung der Leberwerte schnell Klarheit schaffen. Manchmal tritt auch heftiges Hautjucken auf.

Wenn Sie diese Anzeichen bei sich bemerken, sollten Sie eine Klinik aufsuchen, oder wenn Sie sich bereits dort befinden, sofort Hilfe herbeiholen, auch in der Nacht! Dabei sollte es möglichst eine größere Klinik sein, die mit der Erkennung und der Behandlung eher vertraut sein wird. Wenn sich zusätzlich Blutungen zeigen, ist sofortiger Transport in die Klinik mit einem Krankenwagen notwendig. Möglichst sollte die Klinik auch telefonisch benachrichtigt werden, damit man dort schon vorbereitet ist. Häufig tritt auch noch starker Schüttelfrost auf.

Heute wird im Allgemeinen immer noch der baldigen Entbindung der Vorzug gegeben. Es gibt auch Therapiekonzepte, die vor allem vor der 32. Woche auf eine Verlängerung der Schwangerschaft abzielen, wenn der Zustand von Mutter und Kind das zulassen. Die vorher strenge Trennung dieser beiden Konzepte sind nun durch die Empfehlung des sog. „**individuellen Vorgehens**“ weitgehend miteinander verknüpft. Die Gabe von Steroiden (wie bei der Lungenreife) hilft, das akute Stadium für einige Stunden/Tage zu beherrschen und ggf. eine notwendige Verlegung in ein Perinatalzentrum zu veranlassen.

Weitere Information gibt es in den aktuellen „*Leitlinien zur Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen*“ – Stand 2019 – Nr. 015/018, [www.awmf.de](http://www.awmf.de) (Suchfunktion nutzen).

## Immunologische Ursachen

Diese Komplikation zeigte sich dann oft weit vor der 30. Woche, manchmal schon vor der 20. Woche. Zusätzlich können Probleme mit der Blutgerinnung vorhanden sein, eine sog. APC-Resistenz vorliegen oder ein Lupus Antikoagulanz. Seit 1996 wird zusätzlich nach antipaternalen Antikörpern und seit ca. 2006 nach N-Killerzellen gesucht.

...

Zum besseren Verständnis ein kleiner Ausflug in die Wirkungsweise unseres Immunsystems: Wenn unser Körper in Kontakt mit Bakterien oder Viren kommt, wird automatisch unser Immunsystem in Gang gesetzt, um diese körperfremden Stoffe zu zerstören und auszuscheiden. So passiert es, wenn wir einen Schnupfen bekommen, Grippe o.ä.

Noch extremer reagiert unser Körper, wenn er mit fremdem Gewebe in Kontakt kommt; das kennt man vor allem im Zusammenhang mit Organverpflanzungen. Die davon betroffenen Menschen müssen Medikamente nehmen, die die Abstoßung des körperfremden Gewebes verhindern. Das Immunsystem wird in höchstem Maße davon angesprochen.

Auch ein befruchtetes Ei und der daraus entstehende Embryo besteht aus 50 % fremdem Gewebe, von Ihrem Partner. Aus noch unbekanntem Grund werden diese 50 % Fremdanteil des Babys vom mütterlichen Körper durch die Bildung von sog. „schützenden“ Antikörpern (= „gute“ Antikörper) versteckt – geschützt – und somit vor der Abstoßung „gerettet“. Im Allgemeinen halten diese Antikörper bis zum Ende der Schwangerschaft, die durchschnittlich 40 Wochen dauert. Bei jeder Schwangerschaft scheinen sie besser und stärker zu wirken. Leider funktioniert das nicht bei allen Paaren. Die Schwangerschaften enden bei ihnen immer wieder in der Fröhschwangerschaft.

-

Dies nennt man „habituelle Aborte“ (= mehrere aufeinander folgende Fehlgeburten) oder WSA (= wiederholter Spontanabort). Eine schützende Antikörperproduktion setzt nicht ein und der mütterliche Körper erkennt, dass sich in der Gebärmutter Fremdgewebe befindet. (Hier ist es immer die Plazenta, denn nur sie hat Kontakt zum mütterlichen Körper.) Dieses Fremdgewebe wird attackiert und letztendlich wird es mit Blutungen ausgestoßen, es kommt zur Fehlgeburt oder „Frühabort“.

Diese schützenden Antikörper haben den Namen „Human-Leukocyte-Antigene“ (HLA abgekürzt). Zuerst wurde in der Forschung bei Frauen danach gesucht, die ständig wiederkehrende Fehlgeburten hatten, meist im ersten Drittel der Schwangerschaft. Durch aufwendige Untersuchungen hat man letztendlich das Fehlen dieser schützenden Antikörper entdeckt. Warum das so ist, kann man immer noch nicht genau erklären. Auf jeden Fall tritt es aber gar nicht so selten als Ursache für habituelle Aborte auf.

Man kam dann auf die Idee, diese betroffenen Mütter mit bestimmten Blutbestandteilen ihres Partners zu impfen, manchmal benutzte man auch Blutbestandteile fremder, nicht blutsverwandter Menschen. Diese Behandlung wird „aktive Impfung“ genannt. Da sie aber für unsere Probleme nicht als Behandlung in Frage kommt, nennen wir sie hier nur aus historischen Gründen.

Es gibt bei der Behandlung der habituellen Aborte eine weitere Behandlungsform, die Verabreichung von Immunglobulinen, wie sie z.B. auch nach vermuteter Rötelninfektion der Mutter in der Frühschwangerschaft gegeben werden. Dies nannte man anfangs „passive Impfung“. Heute wird es **IVIG** genannt = intravenöse Immunglobulingabe.

...

## **Suche nach immunologischen Ursachen**

Die aggressiven Antikörper wurden als sog. „Antiphospholipid-Antikörper“ erkannt. Heute wird gezielt nach ihnen und den Untergruppen, z. B. Anticardiolipin-Antikörpern und Lupus Antikoagulanz, gesucht. In dem Bericht von Dr. Schneider finden Sie weitere Faktoren, die bei der ersten Untersuchung in Rüsselsheim untersucht werden. Sie beziehen sich alle auf Störungen im Gerinnungssystem, die zu vermehrten Thrombosen und damit zum „Verstopfen“ der Blutgefäße führen.

Im Textteil von Prof. Dr. Heilmann finden Sie ab Seite 37 ff weitere Faktoren, die nunmehr mit abgeklärt werden. Es handelt sich dabei um die sog. „NK-Zellenaktivität“ (NK = natural killer cells).

Neue Erkenntnisse bringen auch neue Therapiekonzepte mit sich. Mittlerweile wird in einer Praxis sogar nach KIR (Killerzellen-Antikörpern) gesucht und die Therapie teilweise darauf abgestimmt. Es handelt sich dann nicht mehr ausschließlich um eine Gabe von Immunglobulinen.

Diese erste Untersuchung sollte idealerweise erfolgen, bevor Sie eine weitere Schwangerschaft planen. Es dauert einige Wochen, bis die Ergebnisse zur Verfügung stehen und Ihnen übermittelt werden können. Planen Sie die Zeit daher möglichst nicht zu kurz ein, auch, damit Sie sich mit den Ergebnissen befassen können und Ihnen eine genügend lange Zeit zur Entscheidung und auch zur Planung der Kinderbetreuung während der Therapie usw. zur Verfügung steht.

Wenn Sie bereits schwanger sind, wenn Sie von diesen möglichen Ursachen für ein HELLP-Syndrom erfahren, ist eine Untersuchung und Therapie immer noch möglich.

**Stand September 2022**

**Sabine Föhl-Kuse**

# IMMUNOLOGISCHE und THROMBOPHILE RISIKOFAKTOREN

für die Entwicklung einer Präeklampsie/HELLP-Syndrom  
von Dr. 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. Heute geht man auf Grund neuester Untersuchungen (5) davon aus, dass 20 - 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 antwortet 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.

## 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. 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).

**Weiter mit Text von Seite 26...**

...

## **THERAPIE bei VORLIEGEN von RISIKOFAKTOREN**

### **(Antiphospholipid-Antikörper, Thrombophilie)**

Bei Vorliegen eines APA-Syndroms werden ausgehend von den diskutierten Pathomechanismen eine Reihe von therapeutischen Modellen in der Klinik angewandt, um die genannten Schwangerschaftskomplikationen zu verhindern. Hierbei kamen vor allem Kortikosteroide, Antikoagulantien (Heparin) und Plättchen-Aggregationshemmer (Aspirin) zum Einsatz. Dadurch konnte eine deutliche Steigerung der Lebendgeburt rate erzielt werden, die Inzidenz von Schwangerschaftskomplikationen blieb jedoch weiterhin hoch, angeführt von intrauteriner Wachstumsretardierung, Frühgeburt und Präeklampsie.

Über eine ebenfalls signifikant (eindeutig) verbesserte Rate an Lebendgeburten mit einer geringeren Anzahl von Schwangerschaftskomplikationen konnte dagegen beim Einsatz von intravenösen Immunglobulinen (IVIg) berichtet werden. Hierbei muss aber beachtet werden, dass es sich bisher nur um Fallberichte und kleinere Serien handelt. Während die Lebendgeburt rate auf über 80% gesteigert werden konnte (3, 22) sank die Häufigkeit von IUGR auf 0-5% und der Präeklampsie auf 3-25 % (3, 14, 22).

In eigenen Untersuchungen konnten wir ebenfalls eine deutliche Erhöhung der Lebendgeburt rate mit Gabe von IVIg erzielen. Bei 22 Patientinnen mit APA und anamnestisch bekannter Präeklampsie wurde die Lebendgeburt rate von 50 % auf 90 % gesteigert. Dabei kam es zu einem wiederholten Auftreten von Präeklampsie in 30 % der Fälle, ein erneutes HELLP-Syndrom konnte aber vermieden werden (Abb. 2 – nächste Seite).

...

**Weiter mit Text von Seite 31**

# 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 Throphoblastzellen 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-Zellen (natürliche Killer-Zellen). Das Fehlen von HLA-I Klassen Antigenen verhindert, dass 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 Trophoblast 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 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 Histocompatibility 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 Zelldestruktion 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.

**Weiter mit Text von Seite 43**

## Welche Tests sollten zur Abklärung der immunologischen Faktoren bei Schwangerschaftskomplikationen durchgeführt werden?

1. Allo-immunologische Tests.
2. Auto-immunologische Tests.
  - 1.1 HLA-Antikörper-Suche durch LCT und IPI-Test.
  - 1.2 Natürliche Killerzellen (NK).
    - 1.2.1 CD 3 Lymphozyten (normal: 63-86%).
    - 1.2.2 CD 56 Lymphozyten (normal: 3-12%).
  - 2.1 Antinukleäre Antikörper.
  - 2.2 Anti-DNA Antikörper.
  - 2.3 Antiphospholipid-Antikörper.

Weiter mit Text von Seite 48....

### Therapieempfehlungen mit intravenöser Immunglobulin-gabe beim wiederholten Spontanabort.

4. Fehlende blockierende Antikörper  
(nachzuweisen mit LCT und IPI Test)
5. Hoher Anteil peripherer NK-Zellen (Nachweis mit CD 56 Zellen)
6. Positive Lupus Antikoagulanz und Anticardiolipid AK bei Frauen mit vorausgegangenen Therapieversagen und hohem Wiederholungsrisiko.

## Literatur:

### Zu 1:

Jablonowska, B. M. Palfi, J. Ernerudh, S. Kjellberg, A. Selbing: Blocking antibodies in blood from patients with recurrent spontaneous abortion in relation to pregnancy outcome and intravenous immunoglobulin treatment. *Am. J. Reprod. Immunol.* 45 (2001) 226-231.

Jerzak, M., T. Rechberger, A. Gorski: Intravenous immunoglobulin therapy influences T cell adhesion to extracellular matrix in woman with a history of recurrent spontaneous abortion. *Am. J. Reprod. Immunol.* 44 (2000) 336-341.

Patriarca, A., V. Piccioni, V. Gigante, C. Benedetto: The use of intravenous immunoglobulin in sine causa or alloimmune recurrent spontaneous abortion (RSA). *Panminerva Med.* 42 (2000) 193-195.

Maruyama T., T. Makino, K. Iwasaki, T. Sugi, S. Saito, M. Umenchi, N. Ozawa, H.

Matsubayashi, S. Nozawa: The influence of intravenous immunoglobulin treatment on maternal immunity in woman with unexplained recurrent miscarriage. *Am. J. Reprod. Immunol.* 31 (1994) 7-18.

Clark, DA: Critically examining the immunologic causes of recurrent miscarriage. *Medscape women Health* 4 (1999) 1-14.

Beer A.E: On Overview of Reproductive Immunology. *Finch Univ of Health Science* 2000.

Beer A.E., J.Y.H. Kwak: Intravenous immunoglobulin G (IVIG): Dream or reality? *Finch Univ. of Health Science* 2000.

### Zu 2:

Yamada H, E H Kato, Koboshi G, Y. Ebino, Shimada S, M. Morikawa, N. Sakuragi, Fujimoto S. High NK cell activity in early pregnancy correlates with subsequent abortion with normal chromosome woman with recurrent abortion. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2001, 46, 132-36.

Morikawa M., Yamada H., Kato E H., Shimada S., Kistin T., Yamada T., Kobasli G., Fujimoto S. Massive intravenous immunoglobulin treatment in women with four and more recurrent spontaneous abortion of unexplained etiology: down-regulation NK cell activity and subsets. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2001, 46, 399-404.

Kwak J Y. H., Kwak FMY, Ainbinder SW, Ruiz AM, Beer AE: Elevated peripheral blood natural killer cells are effectively downregulated by immunoglobulin G infusion in women with recurrent spontaneous abortion. *Am. J. Reprod. Immunol.* 35 (1996) 363-369.

Kwak JYH. Kwak FMY, Gilman-Sachs A., Beaman DK, Cho DD, Beer AE: Immunoglobulin G infusion treatment for woman with recurrent spontaneous abortion and elevated CD56 natural killer cells. *Early pregnancy* 4 (2000) 154-164.

Coulam CB: Immunotherapy for recurrent spontaneous abortion. *Early pregnancy* 1 (1995) 13-26. Coulam CB: Understanding the immunobiology of pregnancy and applying it to treatment of recurrent pregnancy loss. *Early pregnancy* 4 (2000) 19-29.

Coulam CB, Goodman-Sachs, C: Increased pregnancy rates after IVF/ET with intravenous immunoglobulin treatment in woman with elevated circulating CD56 cells. *Early pregnancy* 4 (2000) 90-98.

Zu 3:

El, N., JY Kwak, A Gilman – Sachs, Chang – Bang, NSC., Beaman KD, Mantouvalos HP, AE Beer: Status of peripheral natural killer cells in women with recurrent spontaneous abortion and infertility unknown aetiology. *Hum. Reprod.* 16 (2001) 855-861.

Carp HJ., V. Toder, E. Gazit, R. AHIRON, A. Torchinski, S. Maske, Y. Shoenfeld: Further experience with intravenous immunoglobulin in woman with recurrent miscarriage and a poor prognosis. *Am. J. Reprod. Immunol.* 46 (2001) 268-273.

Branch, DW, AM Peaceman, M. Druzin, RK Silver, Y. El-Sayed, RM Silver, MS Esplin, J. Spinnato, J. Harger: A multicenter placebo-controlled pilot study of intravenous immunoglobulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Am. J. Obstet Gynecol* 182 (2000) 122-127.

Spinnato J.A., AL Clark, SS Pierangeli, EN Harris: Intravenous immunoglobulin therapy for the antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Am. J. Obstet Gynecol* 172 (1995) 690-694.

Rou-El, R., A. Vinder, A. Golan, A. Herman, A. Razieli, E. Caspi, Y. Sidi: The use of intravenous immunoglobulin, heparin and aspirin in the maintenance of pregnancy of freeze thawed embryo in a patient with lupus type anticoagulant. *Eur. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol.* 52 (1993) 131-133. Gordon C., MD Kilby: Use of intravenous immunoglobulin therapy in pregnancy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 7 (1998) 429-433.

Sherer Y, Y. Levy, Y. Shoenfeld: Intravenous immunoglobulin therapy of antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* 39 (2000) 421-426.

Matsuda, J., K. Gohaki, K. Kawasaki, M. Tsukamoto, N. Saitoh, T. Kinoshita: In vitro lupus anticoagulant neutralizing activity of intravenous immunoglobulin. *Thromb. Res.* 70 (1993) 109-110. Diejomaoh, M.F, MM. Al-Azemi, A. Bauedar, PE. Egbase, J. Jirous, S. Al-Othman, N. Bukhadour, N. Al-Sweih: A favorable outcome of pregnancies in woman with primary and secondary recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome. *Arch Gynecol. Obstet.* 266 (2002) 61-66.

Valensise, H. E. Vaquero, C. de Carolis, E. Stipa, R. Perricone, D. Arduini, C. Romanini: Normal fetal growth in woman with antiphospholipid syndrome treated with high-dose intravenous immunoglobulin (IVIg). *Prenatal Diagnosis* 15 (1995) 509-517.

**Ende Text Seite 52 ...**