

Wissenschaftliche Abstracts des 20. Internationalen D-A-CH ISSHP Präeklampsie-Kongresses

Datum/Ort:

20.–21. Oktober 2023, Salzburg, Österreich

Kongresspräsident:

Prim. Univ. Prof. Dr. Thorsten Fischer

Veranstalter: Arbeitsgemeinschaft Geburtshilfe (AGG) der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und die Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG) sowie Universitätsfrauenklinik der Paracelsus Medizinische Universität (PMU), Salzburg, Österreich
Wissenschaftspreise: Abstrakt Nr. 6 wurde von der Abstrakt Jury mit dem 1. Preis ausgezeichnet, Abstrakt Nr. 12 mit dem 2. Preis und Abstrakt Nr. 7 mit dem 3. Preis. Die Preisverleihung erfolgt auf dem Kongress.

01 Die Assoziation zwischen TGFβ1-Spiegel im Nabelschnurblut und Gewichtszunahme im 1. Lebensjahr

Autorinnen/Autoren Kabbani N¹, Stepan H¹, Blüher M^{2,3}, Ebert T², Baber R^{4,5}, Vogel M^{6,7}, Kiess W^{6,7}, Stumvoll M², Breitfeld J², Löbner U², Tönjes A², Schrey-Petersen S¹

Institute 1 Abteilung für Geburtshilfe, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig; 2 Abteilung für Innere Medizin III – Endokrinologie, Nephrologie, Rheumatologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig; 3 Helmholtz-Institut für Metabolismus-, Adipositas- und Gefäßforschung (HI-MAG) vom Helmholtz Zentrum München, Universität Leipzig, Leipzig; 4 Universität Leipzig Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig; 5 Leipzig Medical Biobank, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig; 6 LIFE Child, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig; 7 Center for Pediatric Research (CPL), Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland
 DOI 10.1055/s-0043-1774694

Einleitung Wissenschaftlich ist inzwischen anerkannt, dass das lebenslange Erkrankungsrisiko eines Individuums während der Fetalzeit, Geburt und Neonatalperiode entscheidend geprägt wird. Adipokine sind eine Gruppe vorwiegend im Fettgewebe produzierter Signalproteine die als Modulatoren von Stoffwechselprodukten agieren und möglicherweise als prognostische Marker für ein erhöhtes metabolisches Erkrankungsrisiko dienen. Bisher wurde der Einfluss von vor allem neuartige Adipokinen auf fetale Stoffwechselprozesse nur wenig untersucht. Ebenso ist oft unklar, ob sie fetalen oder maternalen Ursprungs sind. Ziel der vorliegenden Studie war die Feststellung des „normalen“ Adipokinlevels im mütterlichen Serum sowie im Nabelschnurblut und mögliche Zusammenhänge zwischen mütterlichen und kindlichen Adipokinenspiegeln zur Frage ihres Ursprungs. Darüber hinaus untersuchten wir mögliche Korrelationen von Adipokinen mit kindlichen Wachstumsparametern im 1. Lebensjahr.

Material und Methodik Es erfolgte die quantitative Bestimmung von 11 neuartigen Adipokinen mittels enzymgebundener Immunoabsorbent Assays (ELISA) im mütterlichen Serum in der 36. SSW sowie im Nabelschnurserum bei der Geburt bei 79 gesunden Mutter-Kind-Paaren. Sowohl mütterliche als auch kindliche Serumproben wurden aus der LIFE-Child Study, einer großen Kohortenstudie und Biobank mit Sitz in Leipzig zur Untersuchung von Zivilisationskrankheiten, gewonnen. Die statistische Analyse erfolgte mit GraphPad Prism und R-Studio. Mütterliche und kindliche Adipokinenspiegel wurden mit kindlichen Wachstumsparametern aus den U-Untersuchungen (U1-U6) korreliert. Die Analyse erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test und linearer Regressionsanalyse.

Ergebnisse Chemerin, Fatty Acid Binding Protein-4 (FABP4), Adiponectin und Transforming Growth Factor β1 (TGFβ1) waren im Nabelschnurserum im Vergleich zum mütterlichen Serum signifikant erhöht ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$ bzw. $p = 0,0015$), was auf einen Ursprung im fetalen Gewebe hinweist. Im Gegensatz dazu waren Leptin, Retinol-Binding Protein 4, Progranulin und Neuregulin 4 im mütterlichen Serum im Vergleich zum Nabelschnurserum signifikant erhöht ($p < 0,0001$). Nabelschnur-TGFβ1 korrelierte nicht signifikant mit dem Geburtsgewicht. Es zeigte sich jedoch in den linearen Regressionsanalysen eine starke positive Korrelation zwischen Nabelschnur-TGFβ1-Spiegeln bei Geburt und dem Gewicht des Kindes im 1. Lebensjahr ($p = 0,0062$) sowie dem SDS des Kindesgewichts ($p = 0,0291$) bei der U6. Ein Anstieg von TGFβ1 von 10000pg/ml entsprach dabei einer Gewichtserhöhung von 201g.

Zusammenfassung Zirkulierendes Nabelschnur-Chemerin, FABP4, Adiponectin und TGFβ1 scheinen fetalen Ursprungs zu sein. TGFβ1-Spiegel im Nabelschnurblut bei der Geburt korrelieren signifikant mit der Gewichtszunahme im 1. Lebensjahr und dem Gewicht des Kindes am Ende des ersten Lebensjahres. Diese Assoziation war unabhängig vom Geburtsgewicht.

Fördermittelangaben

Funding-Source: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Award-ID: 209933838 – SFB 1052

Funding-Statement: Diese Studie wurde gefördert durch Mitteln der DFG.

Funding-Source: Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD)

Award-ID: 82DZD00601

Funding-Statement: Diese Studie wurde gefördert durch Mitteln der DZD.

Funding-Source: Promotionsförderung der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Award-ID: 990101-113

Funding-Statement: Diese Studie wurde gefördert durch Mittel der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig.

Interessenkonflikt Es liegt kein Interessenkonflikt vor.

02 Definition „Adverser Events“ der schweren frühen Präeklampsie: Einigung auf Entbindungsindikatoren im Delphi-Konsensus

Autorinnen/Autoren Pecks U^{1,2}, Zehner L¹, Mai M¹

Institute 1 Abteilung für Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel, Deutschland; 2 Abteilung für Geburtshilfe, Universitätsklinikum der JMU Würzburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0043-1774695

Einleitung Die Prolongation einer Schwangerschaft ist ein wichtiges Ziel bei früher (early-onset) Präeklampsie. Erfahrungsgemäß werden die Indikationen zur Entbindung jedoch vom Behandlungsteam sehr nach eigenem Ermessen und subjektiver Einschätzung des Erkrankungsstatus und des Risikos für weitere ungünstige Ereignisse bestimmt. Obwohl häufig als Surrogat-Endpunkt genutzt, lässt dies „die Entbindung“ zu keinem guten „primary Outcome“ in klinischen Studien machen. Ziel der vorliegenden Studie war es daher, ein Punktesystem zur Einstufung des Schweregrads einer early-onset Präeklampsie anhand von möglichen Entbindungskriterien zu entwickeln, um so ein objektiveres Bewertungsschema für zukünftige klinische Studien zu haben.

Material und Methodik Es wurde ein Fragebogen mit 4 Kategorien (i bis iv) und 49 Items entwickelt: (i) 19 kardinalskalierte klinische Parameter (z.B. Laborparameter, Blutdruck), (ii) 9 nominalskalierte klinische Befunde (z.B. Lungenödem, Pleuraerguss, Hyperreflexie, Eklampsie, vaginale Blutungen), (iii) 12 nominalskalierte Fragen zu subjektiven klinischen Symptomen der Patientin (z.B. Dyspnoe, Kopfschmerzen, Sehstörungen), (iv) 9 nominalskalierte Fragen zum fetalen Wohlbefinden (nach FGR-Leitlinie). Der Fragebogen wurde an 69 Experten ausgegeben. Von diesen nahmen 52 an einem Delphi-Konsensverfahren teil. In einer letzten Runde wurden vorgegebene Kriterien in Bezug auf die Notwendigkeit einer Entbindung anhand einer 5-Punkte-Likert-Skala (0 bis 4) bewertet. Der Konsens wurde bei einer Übereinstimmung von > 70 % erreicht.

Ergebnisse 26 Parameter wurden als sehr relevant eingestuft (Likert-Score 3 oder 4), 14 Parameter wurden als relevant eingestuft (Likert-Score 1 oder 2), und 12 Parameter wurden als nicht relevant für die Entbindung eingestuft. Bei 3 Parametern konnte kein Konsens erzielt werden. Parameter mit eindeutiger Entbindungsindikation (Likert-Score 4) sind:

- Blutdruck von mehr als 220/140 mmHg,
- kardiale Ereignisse jeglicher Art,
- Somnolenz,
- Eklampsie,
- Kopfschmerzen mit struktureller Hirnschädigung,
- Pleuraerguss,
- Lungenödem,
- Netzhautablösung,
- Thrombozytenzahl <50G,
- Leberhämatom,
- DIC,
- akutes Leberversagen mit gestörter Gerinnung und
- vaginale Blutungen bei abruptio placentae.

Zusammenfassung Das hier entwickelte Scoring-System kann als Instrument zur Unterscheidung zwischen leichter und schwerer Präeklampsie dienen und zukünftig bei klinischen Studien eine Endpunktdefinition bieten. Eine Validierung in einer prospektiven Kohorte ist geplant.

03 Pentaerythrityltetranitrat (PETN) verbessert das Outcome der Kinder von Schwangeren mit pathologischer uteriner Perfusion – Follow-up-Studie der Kinder im Alter von 12 Monaten der doppelt verblindeten randomisierten PETN-Studie

Autorinnen/Autoren Groten T¹, Lehmann T^{2,3}, Städtler M³, Komar M⁴, Winkler JL⁴, Condic M⁵, Strizek B⁵, Seeger S⁶, Jäger Y⁶, Pecks U⁷, Eckmann-Scholz C⁷, Kagan KO⁸, Hoopmann M⁸, von Kaisenberg CS⁹, Brodowski L⁹, Tauscher A¹⁰, Schrey-Petersen S¹⁰, Friebe-Hoffmann U¹¹, Lato K¹¹, Hübener C¹², Delius M¹², Verlohren S¹³, Sroka D¹³, Schlembach D¹⁴, de Vries L¹⁵, Kraft K¹⁵, Seliger G¹⁶, Schleußner E¹

Institute 1 Dept. of Obstetrics, Jena University Hospital, Jena, Germany; 2 Institute of Medical Statistics and Computer Science, Jena University Hospital, Jena, Germany; 3 Center for Clinical Studies, Jena University Hospital, Jena, Germany; 4 Dept. of Gynecology and Obstetrics, TU Dresden, Dresden, Germany; 5 Dept. of Obstetrics and Prenatal Medicine, University Hospital Bonn, Germany; 6 Dept. of Gynaecology and Obstetrics, Perinatal Centre, St. Elisabeth and St. Barbara Halle, Halle (Saale), Germany; 7 Dept. of Obstetrics, Christian-Albrechts-University of Kiel, Kiel, Germany; 8 Dept. of Feto-Maternal Medicine, Women's University Hospital Tübingen, Tübingen, Germany; 9 Dept. of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Hannover Medical School, Hannover, Germany; 10 Dept. of Obstetrics and Gynecology, University of Leipzig, Leipzig, Germany;

11 Dept. of Gynecology and Obstetrics, Ulm University Hospital, Ulm, Germany; 12 Dept. of Obstetrics and Gynecology, Perinatal Center, University Hospital, Campus Grosshadern, LMU Munich, Munich, Germany; 13 Dept. of Obstetrics; 14 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; Vivantes Network of Health GmbH, Clinicum Neukoelln, Clinic for Obstetric Medicine, Berlin, Germany; 15 Dept. of Obstetrics and Gynecology Städtisches Klinikum Harlaching, Munich, Germany; 16 Center for Reproductive Medicine and Andrology, University Medical Center Halle (Saale), Halle (Saale), Germany
DOI 10.1055/s-0043-1774696

Einleitung Im Rahmen der PETN-Studie wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Multizenter-Studie die Wirksamkeit und Sicherheit des NO-Donors Pentaerythrityltetranitrat (PETN) zur Vorbeugung von fetaler Wachstumsrestriktion (FGR) und perinatalem Tod bei Schwangerschaften mit pathologischer uteriner Perfusion zum Zeitpunkt der Feindiagnostik, untersucht. Die Studie konnte den zuvor gezeigten Effekt einer Reduktion der Häufigkeit des kombinierten Endpunktes von FGR und/oder perinatalem Tod nicht bestätigen, zeigte aber eine signifikante Reduktion der Frühgeburtlichkeit [1]. Hier zeigen wir die Daten zum Outcome der Neugeborenen, die auf die neonatologische Intensivstation (NICU) aufgenommen wurden, sowie die Ergebnisse der pädiatrischen Vorsorgeuntersuchungen im Alter von 12 Monaten. Zusätzlich berichten wir über die im Verlauf der Studie erfassten, die Kinder betreffenden, unerwünschten Ereignisse.

Material und Methodik Berichtet werden die Outcomedaten der Neugeborenen, die während der Studie auf die NICU aufgenommen wurden. Die Ergebnisse der pädiatrischen Vorsorgeuntersuchungen im Alter von 12 Monaten wurden von allen Studienteilnehmenden per Post angefordert. Im Rahmen dieser Untersuchungen lagen Informationen zu Größe, Gewicht, Kopfumfang, zur altersgemäßen Entwicklung des Kindes und zum Vorliegen chronischer Krankheiten vor. Um die Sicherheit der PETN-Behandlung während der Schwangerschaft zu bewerten, wurden im Studienverlauf unerwünschte Ereignisse (AE) dokumentiert und im Gruppenvergleich ausgewertet.

Ergebnisse Die Outcomedaten der 144 Neugeborenen, die auf die NICU aufgenommen wurden, zeigen keine Gruppenunterschiede. Es konnte von 240 Kindern die Ergebnisse der 12-Monats-Kontrolluntersuchung ausgewertet werden. Hier zeigt sich, dass in der PETN-Gruppe signifikant mehr Kinder altersgemäß normal entwickelt waren ($p = 0,018$). Außerdem traten chronische Krankheiten in der PETN-Gruppe signifikant seltener auf ($p = 0,041$). Es zeigten sich keine Unterschiede in der Anzahl, Art oder Schwere der unerwünschten Ereignisse.

Zusammenfassung Die wichtigste Erkenntnis aus den hier präsentierten Daten ist die nachgewiesene Sicherheit der PETN-Verabreichung während der Schwangerschaft. Darüber hinaus scheinen die PETN-Studienkinder im Alter von 12 Monaten einen klaren Vorteil gegenüber der Placebogruppe zu haben, da sie häufiger altersgemäß entwickelt sind und seltener an chronischen Krankheiten leiden. Für eine weiterführende Nachuntersuchung der Studienkinder im Vorschulalter wurde aktuell das Funding bei der DFG beantragt. Während die Wirksamkeit der PETN-Behandlung während der Schwangerschaft aktuell noch nicht abschließend beurteilt werden kann, erscheint die Sicherheit der Behandlung erwiesen.

Fördermittelangaben

Funding-Source: Programm klinische Studien der DFG

Fördermittel: GR 1955/4-1 an TG

Funding-Statement: Diese Studie wurde gefördert durch Mittel der DFG.

Interessenkonflikt Es liegen keine Interessenskonflikte vor.

Literatur

[1] PETN Study Group Groten T, Lehmann T, Städtler M et al. Effect of pentaerythritol tetranitrate (PETN) on the development of fetal growth restriction in pregnancies with impaired uteroplacental perfusion at midgestation—a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2023; 228: 84.e1–84.e12

04 Seneszenzmarker in der Plazenta bei Präeklampsie und fetaler Wachstumsretardierung

Autorinnen/Autoren Forndran T¹, Große S¹, Berndt A², Groten T¹
Institute 1 Placenta-Labor Universitätsklinikum Jena, Jena; 2 Sektion Pathologie, Institut für Rechtsmedizin, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland
DOI 10.1055/s-0043-1774697

Einleitung Die Plazenta entsteht und differenziert sich während der 40 Wochen einer Schwangerschaft. Während der Schwangerschaft kommt es physiologisch zur Alterung der Plazenta und zunehmender Expression von Seneszenzmarkern. Die akzelerierte Alterung der Plazenta stellt einen pathologischen Zustand dar und ist Kennzeichen verschiedener plazentaassoziiierter Schwangerschaftskomplikationen wie der fetalen Wachstumsretardierung (FGR) und der Präeklampsie (PE). Ziel des Projektes ist es, ein Verständnis für die physiologisch ablaufenden plazentaren Alterungsprozesse zu entwickeln.

Material und Methodik Wir verwenden formalinfixierte, in Paraffin eingebettete Plazentaprobe von gesunden Termingeburten, Frühgeburten und Plazenten mit PE + FGR (jeweils n = 5). Mittels Fluoreszenz Multiplex Immunhistochemie soll die Expression der Seneszenzmarker p21 und p16 sowie Marker für die oxidative Kapazität wie SOD in den verschiedenen in der Plazenta vorkommenden Zellpopulationen untersucht werden. Die Multiplex-Immunhistochemie erlaubt dabei den gleichzeitigen Nachweis von bis zu 6 Antigenen und mithilfe der Tyramid-Signal-Amplifikation (TSA) die Auswahl verschiedener Primärantikörper derselben Spezies.

Ergebnisse Die Ergebnisse zeigen, dass in der Plazenta Seneszenzmarker in allen Gewebetypen exprimiert werden. p21 wird im Vergleich mit den Kontrollgruppen in Plazenten mit PE und FGR im Stroma und Endothel vermehrt exprimiert wird, im Trophoblasten zeigen sich keine Unterschiede. In Plazenten von Frühgeburten und Plazenten mit PE + FGR ist p16 überwiegend im Stroma, in den Plazenten der Terminkontrollen überwiegend im Trophoblast exprimiert. Eine erhöhte Expression von SOD als Ausdruck einer höheren antioxidativen Kapazität konnte in Kontrollplazenten im Vergleich zu FGR im Stroma und im CTB sowie im Endothel nachgewiesen werden.

Zusammenfassung Unsere Ergebnisse zeigen, dass sich die Multiplex-Immunhistochemie methodisch eignet, um die Expression der Seneszenzmarker zellpopulationsspezifisch in histologischen Präparaten der Plazenta zu untersuchen. Wir können mit Hilfe dieser Methode die unterschiedliche Expression von Seneszenzmarkern und Markern für oxidativen Stress in verschiedenen Plazentapathologien zum gleichen Schwangerschaftsalter nachweisen

Fördermittelangaben

Funding-Source: JSAM – Jenaer School of Aging Medicine

Funding statement: This work was supported by funding from the Foundation "Else Kröner-Fresenius-Stiftung" within the Else Kröner Graduate School for Medical Students "Jena School for Ageing Medicine (JSAM)"

Interessenkonflikt Keiner.

05 Mitochondriale Dysfunktion bei Präeklampsie (PE)

Autorinnen/Autoren Jaksch-Bogensperger H¹, Huber S^{2,3}, Weghuber D², Mayr JA², Fischer T¹, Bettina Neumayer B⁴, Gharehbaghi D¹, Brandstetter M¹, Fazelnia C¹, Feichtinger RG², Lehener T^{1,2}
Institute 1 Universitätsklinik (UK) für Frauenheilkunde und Geburtshilfe; 2 Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde; 3 Forschungsprogramm für Rezeptorbiochemie und Tumormetabolismus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde; 4 Pathologisches Institut; alle Universitätsklinikum Salzburg, Paracelsus Medizinische Universität (PMU), Salzburg, Österreich
DOI 10.1055/s-0043-1774698

Einleitung Präeklampsie (PE) ist eine schwangerschaftsbedingte Erkrankung, die durch hohen Blutdruck und Schäden an den mütterlichen Organen gekenn-

zeichnet ist und in eine frühe (early onset (eo)PE, < 34. Schwangerschaftswoche [SSW]) und späte (late onset (lo)PE, > 34. SSW) PE unterschieden werden kann. Die genaue Ursache der Erkrankung ist immer noch unklar.

Material und Methodik Da die Plazenta ein Organ mit einem sehr hohen Energiebedarf ist, haben wir die Expression der OXPHOS-Komplex-Untereinheiten sowie die mitochondriale Masse in 10 PE und 12 gesunden Plazentageweben mittels Immunhistochemie, Western Blot, qPCR und spektrophotometrischer Enzymmessung untersucht.

Ergebnisse Die Ergebnisse des Western Blots zeigten dabei eine signifikante Zunahme der Proteinexpression ($p < 0,05$) für Komplex II und IV bei der spät einsetzenden PE im Vergleich zur Kontrollgruppe. Umgekehrt wies die ATP-Synthase (Komplex V) eine signifikante Reduktion der Enzymaktivität sowohl in der eoPE- als auch in der loPE-Gruppe ($p < 0,05$) auf. Die Werte für die Expression der mitochondrialen Masse blieb nahezu identisch (VDAC1, GAPDH, Citrat-Synthase).

Zusammenfassung Im Gegensatz zu den Ergebnissen, die Vangrieken et al. 2021 [1] beschrieben hat, haben wir die PE-Gruppe in eoPE und loPE unterschieden. Obwohl eine signifikante Reduktion der mtDNA-Kopienzahl bei PE beschrieben wurde, beobachteten wir eine Reduktion der mtDNA in loPE, was möglicherweise auf eine fortgeschrittene Form der Präeklampsie zurückzuführen ist. Auch übernimmt nach der 12. SSW die Plazenta die Aufgabe der Nährstoff- und Sauerstoffversorgung für den Fetus und bis zur 34. SSW wird die Struktur der Chorionzotten komplexer, was die Effizienz des Nährstoff- und Gasaustauschs erhöht. Die unterschiedlichen Expressionsniveaus zwischen eoPE- und loPE-Plazentas sowie die laufenden Veränderungen während der Entwicklung deuten somit auf das Vorhandensein mehrerer Energieerzeugungswege hin.

Die veränderte Energieversorgung aufgrund der reduzierten Enzymaktivität von Komplex V in eoPE, gekoppelt mit einer geringeren mitochondrialen Masse in loPE, könnte zu einer Überexpression der Komplexe II und IV in loPE führen. Diese Stoffwechselsignatur der plazentaren Gewebeeigenschaften bei PE hat mögliche therapeutische Auswirkungen, insbesondere bei eoPE und loPE mit geringer mitochondrialer Funktion (Komplex V) und legt damit Möglichkeiten für weitere Untersuchungen nahe.

Fördermittelangaben

Funding-Source: PMU-Research and Innovation Fund (PMU-RIF).

Fördermittel: 2022-SEED-018-Jaksch-Bogensperger.

Funding statement: Diese Studie wurde aus Mittel des PMU-RIF finanziert.

Literatur

[1] Vangrieken P, Al-Nasiry S, Bast A et al. Placental Mitochondrial Abnormalities in Preeclampsia. *Reprod Sci* 2021; 28: 2186–2199

06 Präeklampsieassoziierte vaskuläre Alterung (PAVASenescence) – Kann PETN vor durch präeklampsische Stimuli induzierter Seneszenz und Dysfunktion schützen?

Autorinnen/Autoren Lode L¹, Groten T¹, Große S¹
Institut 1 Placenta-Labor Uniklinik Jena, Jena, Deutschland
DOI 10.1055/s-0043-1774699

Einleitung 2 bis 8% der Mütter erleiden während der Schwangerschaft eine Präeklampsie (PE). Für die Mutter besteht nach PE ein lebenslang erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Diese Risikoerhöhung wird auf ein vorgealtertes Gefäßsystem der Mutter zurückgeführt. Der Wirkstoff PETN (Pentaerythryl-tetranitrat) führt in Risikoschwangerschaften zu einer Verbesserung des klinischen Outcomes für Mutter und Kind. In Langzeituntersuchungen zur kardiovaskulären Gesundheit von Frauen 15 Jahre nach PE können wir in ersten Ergebnissen zeigen, dass Frauen nach PETN-Einnahme in der Schwangerschaft später eine verbesserte kardiovaskuläre Funktion haben. Die Wirkung von PETN ist wahrscheinlich auf eine direkte Wirkung auf die endotheliale Funktion zurückzuführen. Ziel dieser Arbeit ist, den Effekt von PETN auf die mit Präeklampsie assoziierte Endothelalterung im Zellkulturmodell zu untersuchen.

Material und Methodik Sowohl in jungen als auch in durch Wasserstoffperoxid vorgealterten HUVEC (human umbilical vein endothelial cells) wird durch die Stimulation mit löslichem VEGF-Rezeptor (sFlt-1) und Endoglin (sEng) PE simuliert. Zur Quantifizierung der Zellalterung wird die Seneszenzassoziierte β -Galaktosidase (SA β -Gal) immunzytochemisch, sowie die Seneszenzassoziierten Proteine p53, p-p53, p16, p21 und gH2A.x im Western Blot nachgewiesen. Die erwartete Dysfunktion wird anhand erhöhter ROS-Produktion (reactive oxygen species), der veränderten Expression von Adhäsionsmolekülen und Zytokinen sowie funktionell durch Nachweis einer gesteigerten Permeabilität der Endothelzellbarriere nachgewiesen. Im Anschluss werden die zellulären Effekte in der Kultur mit und ohne PETN vergleichend untersucht [1].

Ergebnisse Erste Ergebnisse der Seneszenzassoziierten β -Gal-Färbung zeigen, dass die Behandlung mit sFlt/sEng über 8 Tage in HUVEC Seneszenz auslösen kann. Erste Western Blots zeigen, dass gleichzeitig vermehrt Seneszenzassoziierte Proteine exprimiert werden. In jungen HUVEC kommt es bei Behandlung mit 250 ng/ml sFlt und sEng für 24 h zu einer Endothelzellbarrierestörung, aber nicht zu einer vermehrten ROS-Produktion oder veränderten Expression der Adhäsionsmoleküle ICAM und VCAM. Ergebnisse zur Dysfunktion von gealterten Endothelzellen sowie zum Effekt von PETN stehen bisher noch aus.

Zusammenfassung Diese ersten vorläufigen Ergebnisse des Projekts zeigen, dass es möglicherweise einen kausalen Zusammenhang zwischen der Alterung des Gefäßsystems und der Pathogenese der PE gibt. Ergebnisse zum Einfluss von PETN auf diesen Effekt stehen aus.

Fördermittelangaben

Funding-Source: JSAM – Jenaer School of Aging Medicine und Else Kröner-Fresenius-Stiftung

Funding statement: This work was supported by funding from the Foundation "Else Kröner-Fresenius-Stiftung" within the Else Kröner Graduate School for Medical Students "Jena School for Ageing Medicine (JSAM)"

Interessenkonflikt Keine.

Literatur

[1] Regina C, Panatta E, Candi E et al. Vascular ageing and endothelial cell senescence: Molecular mechanisms of physiology and diseases. *Mech Ageing Dev* 2016; 159: 14–21. doi:10.1016/j.mad.2016.05.003

07 Ein globaler Ansatz zur Verbesserung der Prädiktion und des Verständnisses der Pathogenese von Präeklampsie

Autorinnen/Autoren Hartmann S^{1, 2, 3, 4, 5, 7}, Zucker T⁵, Schmidt-Ullrich R⁵, Huppertz B⁹, Stern C¹⁰, Herse F^{1, 4, 5}, Gauster M⁹, Geisberger S⁶, Dechend R^{1, 4, 5, 7, 8}, Nonn O^{1, 4, 5, 7}

Institute 1 Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany; 2 Mercy Perinatal, Mercy Hospital for Women, Heidelberg, Victoria 3084, Australia; 3 Translational Obstetrics Group, The Department of Obstetrics and Gynaecology, Mercy Hospital for Women, University of Melbourne, Heidelberg, Victoria 3084, Australia; 4 Experimental and Clinical Research Center, a cooperation between the Max-Delbrück-Center for Molecular Medicine in the Helmholtz Association and the Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; 5 Max-Delbrück-Center for Molecular Medicine in the Helmholtz Association (MDC), Berlin, Germany; 6 Institute for Medical Systems Biology (BIMSB), Berlin, Germany; 7 DZHK (German Center for Cardiovascular Research), partner site Berlin, Germany; 8 HELIOS Clinic, Department of Cardiology and Nephrology, Berlin, Germany; 9 Division of Cell Biology, Histology and Embryology, Gottfried Schatz Research Center, Medical University of Graz, Graz, Austria; 10 Department of Obstetrics and Gynaecology, University Hospital Graz, Medical University Graz, Austria

DOI 10.1055/s-0043-1774700

Einleitung Präeklampsie, eine schwangerschaftsbedingte Komplikation, ist eine der Hauptursachen für mütterliche und fötale Morbidität und Mortalität.

Derzeit gibt es keine präzisen Methoden zur Vorhersage, Vorbeugung oder Behandlung der Krankheit.

Multi-omics-Methoden wie single-cell RNA-sequencing oder spatial Transcriptomics- und Proteomics können verwendet werden, um die Präeklampsie-Pathophysiologie zu untersuchen und zu verstehen. Diese Methoden ermöglichen die Identifizierung und Validierung von Biomarkern, welche zur frühzeitigen Erkennung und letztendlich Therapie von Präeklampsie führen. Kürzlich veröffentlichte Ergebnisse aus diesen sogenannten Multi-omics-Studien [1] deuten auf die Histoneacetyltransferase P300 hin, deren Überexpression eventuell zu Seneszenz-Profilen der Plazenta und letztendlich zu Präeklampsie führt.

Material und Methodik Als Modell für Zytotrophoblasten und Synzytiotrophoblasten wurden BeWo-Zellen verwendet. Diese wurden für 15 Passagen in Zellkulturmedium mit physiologischer Glukose-Konzentration (5,5 mM), statt in Standard-Zellkulturmedium (mit 17,1 mM Glukose-Konzentration), kultiviert. DMSO wurde als Negativkontrolle verwendet, während die BeWo-Zellen mit dem cAMP-Agonisten Forskolin zu Synzytiotrophoblasten differenziert wurden. Anschließend wurden sie mit CTB (P300 Agonist) behandelt.

Die ATP-Aktivität in den Trophoblasten wurde mittels eines ATP-Assays und das mitochondriale Membranpotenzial mittels TMRE und Mito-Tracker Färbung per Durchflusszytometrie bestimmt. BAM15, ein mitochondrialer Uncoupler, wurde als Positiv-Kontrolle verwendet. Zusätzlich wurde der Effekt von CTB auf die Seneszenz in Trophoblasten per RT-qPCR untersucht und die Zellviabilität und Apoptoserate durch eine Durchflusszytometrie-Färbung mit Annexin V und Sytox Blue bestimmt.

Ergebnisse Es konnte gezeigt werden, dass eine Behandlung der BeWo-Zelllinie mit p300-Agonisten CTB genau wie BAM15 zu einer Verringerung der Mitochondrien-Aktivität führt. Zusätzlich konnte eine geringere Zellviabilität nach der Behandlung mit CTB festgestellt werden. Seneszenzmarker, die aus den single nucleus RNA-seq Multi-omics-Studien im Plazentagewebe und mütterlichen Serum von präeklampsischen Frauen erhöht waren, waren auf RNA-Expressionsebene erhöht.

Zusammenfassung P300 könnte in der Pathophysiologie der Präeklampsie eine Rolle spielen, und eine verfrühte Seneszenz der Trophoblasten ähnlich der der Präeklampsie verursachen.

Um die Funktion von P300 aber auch durch weitere Biomarker zu validieren, ist die Entwicklung eines In-vitro-Präeklampsie-Modells geplant: Dieses Modell wird anhand von primären Trophoblasten, Trophoblast-Organoiden, und Ersttrimester-Plazenta-Explanten entwickelt und mittels spatial und single-cell-omics-Methoden untersucht.

Fördermittelangaben

Funding-Source: EC3R Grant, Award-Jahr: 2023

Olivia Nonn: MeFo Graz (PS-Stipendium 2594 2019/2020), sGerman Association of Prenatal Diagnostics and Obstetrics (DGPDM, 2595 2020), EASI Genomics (2021)

Martin Gauster: FWF: (P 29639, P33554, I 3304, and Doc 31-B26), 2605 Medical University Graz through the PhD programs Inflammatory Disorders in 2606 Pregnancy (DP-IDP) and MolMed

Florian Herse: Deutsche Forschungsgemeinschaft (HE6249/5- 2585 1; HE6249/7-1; HE6249/7-2

Interessenkonflikt Es besteht kein Interessenkonflikt

Literatur

[1] Noon O, Debnath O, Valdes DS et al. Disturbed trophoblast transition links preeclampsia progression from placenta to the maternal syndrome. *bioRxiv* 2022. doi:10.1101/2022.10.10.511539

08 Ultra-hoch sensitives C-reaktives Protein (uhsCRP) im 1. Trimenon bei Schwangerschaften mit plazentaassoziierten Komplikationen

Autorinnen/Autoren Zdanowicz J¹, Bersinger N¹, Allemann N¹, Baumann M¹, Surbek D¹, Risch L^{2, 3, 4}, Raio L¹

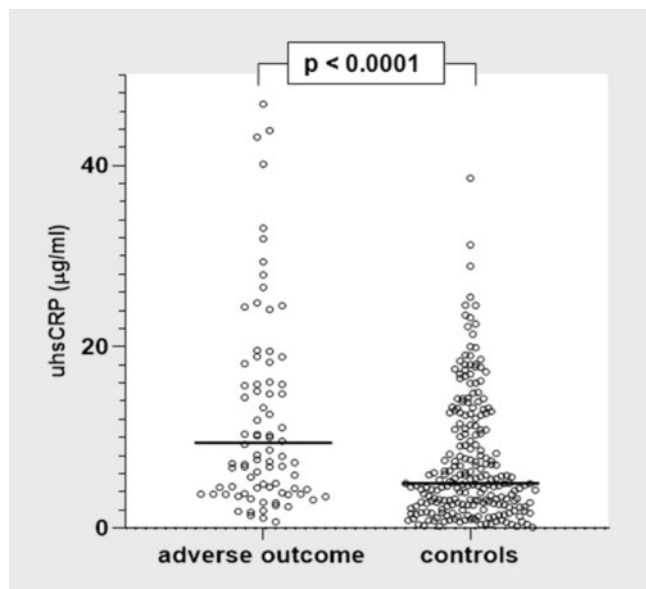
Institute 1 Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Universitätsspital Bern, Inselspital, Bern, Schweiz; 2 Labormedizinisches Zentrum Dr. Risch Ostschweiz AG, Buchs, Schweiz; 3 Private Universität im Fürstentum Liechtenstein, Triesen, Liechtenstein; 4 Zentrum für Labormedizin, Universitätsinstitut für klinische Chemie, Universität Bern, Bern, Schweiz
DOI 10.1055/s-0043-1774701

Einleitung C-reaktives Protein (CRP) ist ein sogenanntes Akut-Phase Protein. Bei Entzündungen oder Gewebeverletzungen steigt es schnell und signifikant im Blutserum an. Gesunde Schwangerschaften sind mit einem leichtgradigen Entzündungszustand assoziiert, jedoch ist hinsichtlich der Rolle von CRP in der Schwangerschaft, insbesondere im Kontext von hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen wie Präeklampsie (PE) wenig bekannt [1]. Studien haben gezeigt, dass PE eine Folge einer Überspitzung der maternalen systemischen Entzündungsreaktion sein könnte.

Ziel unserer Studie war es, zu untersuchen, ob sich uhsCRP-Werte in der Frühschwangerschaft von normalen Schwangerschaften im Vergleich zu solchen mit plazentaassoziierten Komplikationen wie Hypertonie, PE oder fetale Wachstumsrestriktion unterscheiden.

Material und Methodik In dieser retrospektiven Studie haben wir Proben aus dem 1. Trimenon untersucht. Alle Patientinnen hatten ein FMF-basiertes PE-Screening zwischen 11–14 SSW erhalten [2]. Wir haben ein neues, modifiziertes ultra-hochsensitives ELISA-Assay zum Nachweis von CRP (uhsCRP) verwendet. Dieses Assay wurde initial für die Detektion von sehr niedrigen CRP in Körperflüssigkeiten entwickelt [3]. Ausschlusskriterien waren fehlende Einverständniserklärung, fetale strukturelle oder chromosomale Anomalien sowie Mehrlingsschwangerschaften. Die statistische Analyse erfolgte mittels Graph-Pad Prism 8 (San Diego, CA, USA). Deskriptive Statistik und Mann-Whitney -test wurden zur Auswertung verwendet. Das Signifikanzniveau wurde bei einem p-Wert von $< 0,05$ festgelegt.

Ergebnisse Insgesamt konnten 321 Proben zwischen 11–14 SSW untersucht werden. In allen Fällen konnten uhsCRP nachgewiesen werden. 90/321 (28 %) Fälle hatten eine plazentaassoziierte Komplikation. Der Mittelwert (Range) der uhsCRP-Werte lag bei 9,43 µg/ml (0,71–247) in Fällen mit plazentaassoziierten Komplikationen im Vergleich zu 4,94 µg/ml (0,11–316) in Fällen mit unauffälligem Schwangerschaftsverlauf ($p < 0,0001$) (► **Abb. 1**).



► **Abb. 1** uhsCRP-Werte in Fällen mit plazentaassoziierten Komplikationen im Vergleich zu Fällen mit unauffälligem Schwangerschaftsverlauf. Der horizontale Balken entspricht den uhsCRP-Mittelwerten.

Zusammenfassung Alle gemessenen CRP-Werte lagen unter den Standard-Nachweisgrenzen von 3 oder 5 mg/l. Darüber hinaus waren die CRP-Werte bei Fällen mit plazentaassoziierten Komplikationen signifikant höher als in Fällen mit unauffälligem Schwangerschaftsverlauf. Im nächsten Schritt werden wir untersuchen, wie uhsCRP mit anderen bereits etablierten Biomarkern im 1. Trimenon korreliert und ob diese kombiniert werden können, um eine höhere Testperformance zur PE-Prädiktion zu erzielen.

Fördermittellangaben

Diese Studie wird durch ein Grant von F4LABMED unterstützt.

Literatur

- [1] Raio L, Bersinger NA, Malek A et al. Ultra-high sensitive C-reactive protein during normal pregnancy and in preeclampsia: a pilot study. *J Hypertens* 2019; 37: 1012–1017
- [2] Poon LC, Nicolaides KH. First-trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia. *Prenat Diagn* 2014; 34: 618–627
- [3] Malek A, Bersinger NA, Di Santo S et al. C-reactive protein production in term human placental tissue. *Placenta* 2006; 27: 619–625

09 Ergebnisse der PAVA-Studie – Kardiovaskuläre Gesundheit 10 bis 20 Jahre nach Präeklampsie

Autorinnen/Autoren Lößner Ch¹, Multhaupt A¹, Franz M², Bäß L², Lehmann T³, Große S¹, Heimann Y¹, Groten T¹

Institute 1 Klinik für Geburtsmedizin des Universitätsklinikums Jena; 2 Klinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikums Jena; 3 Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie des Universitätsklinikums Jena, Deutschland

DOI 10.1055/s-0043-1774702

Einleitung Frauen nach Präeklampsie (PE) haben lebenslang ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen. Dabei erkranken betroffene Frauen bereits in einem frühen Lebensalter, was auf einen vorgealterten Gefäßstatus zurückgeführt wird. Ziel dieser Arbeit war es, den Zusammenhang zwischen Endothelalterung und plazentaassoziierten Schwangerschaftserkrankungen, wie der PE, zu untersuchen. Im Rahmen der PAVA-(PE-assoziiertes vaskuläres Altern)Studie wurde die kardiovaskuläre Gesundheit von Frauen 10 bis 20 Jahre nach PE untersucht und mit jener von Frauen nach ereignislosen Schwangerschaften verglichen. Darüber hinaus wurde eine potenziell langfristige endotheliale Schutzwirkung des NO-Donators Pentaerythryl-tetranitrat (PETN) bei Frauen, die im Rahmen der PETN-Pilotstudie oder im individuellen Heilveruch in der Schwangerschaft PETN erhalten haben, analysiert.

Material und Methodik Eingeladen wurden Patientinnen 10 bis 20 Jahre nach schwerer PE, Teilnehmerinnen der PETN-Pilotstudie von 2002–2008 sowie Patientinnen, die im Rahmen von Risikoschwangerschaften zuvor PETN im individuellen Heilveruch erhalten haben. Zusätzlich rekrutierten wir ein Kontrollkollektiv von Patientinnen nach ereignislosen Schwangerschaften. Zur Studienvsiste erfolgte die Erhebung von Basisdaten sowie die Bestimmung von Basislaborwerten und ausgewählten Inflammations- und Angiogenese-Markern mittels LEGENDplex-Serumanalyse. Funktionsdiagnostische Untersuchungen umfassten die transthorakale Echokardiografie sowie die Untersuchung weiterer kardiovaskulärer Parameter mit den automatisierten Messsystemen VICORDER und USCUM. Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS.

Ergebnisse 104 Frauen konnten im Zeitraum 08/2019–12/2022 nachuntersucht werden, 53 Probandinnen nach PE (davon 13 Frauen mit PETN- sowie 40 Frauen ohne PETN-Einnahme) und 51 Kontrollen. Die kardiovaskuläre Nachuntersuchung erfolgte durchschnittlich 14 Jahre nach Indexschwangerschaft. Frauen nach PE wiesen eine signifikant höhere Inzidenz chronischer Erkrankungen (33,3 vs. 67,9 %, $p < 0,001$) einschließlich arterieller Hypertonie (13,7 vs. 41,5 %, $p < 0,001$) auf. Es zeigten sich signifikant häufiger hypertensive Blutdruckwerte (41,2 vs. 67,30 %, $p = 0,008$). Es ergaben sich keine Gruppenunterschiede in den Ergebnissen der kardiovaskulären Untersuchungen. In den LEGENDplex-Serumanalysen zeigten sich bei Frauen nach PE signifikant höhere Spiegel angiogener und inflammatorischer Marker, wie:

- Osteopontin ($p = 0,031$),
- Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 4 ($p < 0,001$),
- löslicher CD40-Ligand ($p = 0,029$),
- Interleukin 18 ($p = 0,009$),
- Angiopoietin-2 ($p = 0,015$) und des
- Angiopoietin-Rezeptors TIE-1 ($p < 0,001$).

Dabei zeigten sich keine Unterschiede in den Ergebnissen der Basislaborwertdiagnostik.

Im Vergleich der Frauen nach PE mit und ohne Einnahme von PETN in der Schwangerschaft zeigte sich bei Frauen nach PETN-Einnahme echokardiografisch eine geringere rechtsatriale Fläche ($p = 0,029$) sowie ein geringerer rechtsventrikulärer enddiastolischer ($p = 0,025$) und endsystolischer ($p = 0,043$) Durchmesser, wobei die Ergebnisse für beide Gruppen innerhalb der Referenzbereiche lagen.

Zusammenfassung Zusammenfassend bestätigen unsere Studienergebnisse, dass das kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko bei Frauen nach PE erhöht ist. Gleichzeitig zeigen die Ergebnisse der kardiovaskulären Funktionsdiagnostik in unserem Kollektiv auch 15 Jahre nach PE keine Unterschiede zu gleichaltrigen Frauen 15 Jahre nach ereignislosen Schwangerschaften. Die gezeigte vergleichsweise höhere Konzentration von endothelaktivierenden Zytokinen im Serum der Frauen nach PE könnte als Ausdruck einer verstärkten endothelialen Aktivierung interpretiert werden. Ob hier ein Zusammenhang zu einer vorzeitigen Alterung des Endothels besteht, wird derzeit experimentell untersucht. Die Bedeutung der hier gezeigten Unterschiede der rechtskardialen Echoparameter bei Frauen nach PE unter PETN-Einnahme im Vergleich zu Frauen nach PE ohne PETN-Einnahme kann aufgrund der kleinen Fallzahl und insbesondere da alle Parameter innerhalb der Referenzbereiche lagen, nicht weiter interpretiert werden, sollte aber als Impuls für weitere Untersuchungen dienen.

10 Präeklampsiescreening bei Zwillingen – Resultate von IPSISS (Implementing preeclampsia screening in Switzerland)

Autorinnen/Autoren Trottmann F¹, Manegold G², Ardabili S³, Schönberger H², Amylidi-Mohr S¹, Kohl J³, Hodel M³, Surbek D¹, Raio L¹, Schäffer L⁴, Martinez B⁵, Mosimann B²

Institute 1 Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital Bern; 2 Universitätsklinik Basel, Frauenklinik; 3 Frauenklinik, Luzerner Kantonsspital; 4 Kantonsspital Basel; 5 Universitätsspital Genf HUG, Schweiz
DOI 10.1055/s-0043-1774703

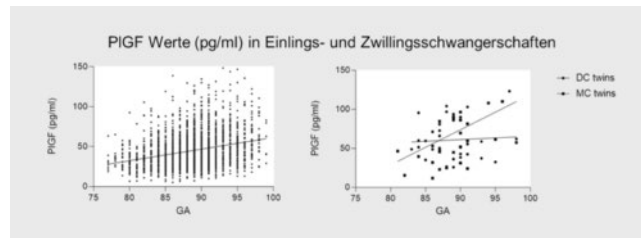
Einleitung Für Zwillingsschwangerschaften ist die Performance für das Präeklampsiescreening (PE-Screening) im 1. Trimenon sowie der Effekt von low dose Aspirin (LDA) zur Senkung des Risikos für eine Präeklampsie vor 37 SSW (pPE) zurzeit noch unklar. Das Ziel dieser Studie ist, die einzelnen Screeningmarker im 1. Trimenon sowie das kombinierte Screening für pPE für Zwillinge mit Einlingsschwangerschaften in der IPSISS Kohorte zu vergleichen.

Material und Methodik Alle Frauen mit einem PE-Screening von Juni 2020 bis Juli 2023 wurden in die IPSISS-Kohorte eingeschlossen, sofern ein informed consent vorlag. Wir verglichen folgende Screeningparameter für das PE-Screening zwischen Einlings- und Zwillingsschwangerschaften und unterschieden zwischen monochorialen (MC) und dichoralen (DC) Schwangerschaften:

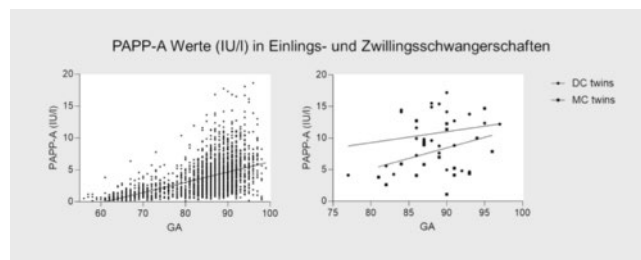
- Pulsatilitätsindex der Aa. Uterinae (UtA-PI),
- Placental Growth Factor (PIGF),
- pregnancy associated Plasma protein A (PAPP-A) sowie
- den mittleren arteriellen Blutdruck (MAP).

Für die statistische Analyse verwendeten wir GraphPad Prism8 (San Diego, CA, USA). Ein p -Wert $< 0,05$ galt als signifikant.

Ergebnisse Wir konnten 72 Zwillingsschwangerschaften, davon 44 DC- und 28 MC-Zwillinge einschließen sowie 3034 Einlingsschwangerschaften. PIGF-Werte waren tiefer bei Einlingen als bei Zwillingen (41,0 vs. 53,3pg/ml; $p < 0,0001$) und vergleichbar zwischen MC- und DC-Zwillingen (53,3 vs. 54,8pg/ml; $p = n.s.$) (► Abb. 1). PAPP-A-Werte waren ebenfalls niedriger bei Einlingen (3,67 vs. 9,41IU/l; $p < 0,0001$). DC-Zwillinge wiesen höhere PAPP-A-Werte auf als MC (9,93 vs. 6,98IU/l, $p = 0,04$) (► Abb. 2). Der UtA-PI war tiefer bei Zwillingen als bei Einlingen (1,40 vs. 1,50; $p = 0,002$) und nicht signifikant niedriger bei DC- als bei MC-Zwillingen (1,2 vs. 1,5, $p = n.s.$). Die MAP-Werte fielen ähnlich aus für alle Gruppen (86,2 vs. 88,2mmHg, $p = n.s.$).



► **Abb. 1** PIGF-Werte (pg/ml) in Einlings- und Zwillingsschwangerschaften.



► **Abb. 2** PAPP-A Werte (IU/l) in Einlings- und Zwillingsschwangerschaften.

Bei einem Cut-off von 1:100 für das PE-Screening galten 11,8% ($n = 6/51$) der Zwillingsschwangerschaften und 13,7% ($n = 392/2860$) der Einlingsschwangerschaften als gefährdet für eine pPE [1].

Für 41 Zwillingsschwangerschaften konnten die Outcomes ermittelt werden, 3 davon (7,3%) entwickelten eine pPE, nur eine davon war screen positiv im 1. Trimenon und erhielt LDA. Im Vergleich entwickelten 7/1196 (0,6%) der Einlingsschwangerschaften eine pPE, 6 davon (85,7%) waren screen-positiv im 1. Trimenon.

Zusammenfassung Unsere Resultate korrelieren mit den bereits publizierten Daten; der UtA-PI und die biochemischen Marker PAPP-A und PIGF unterscheiden sich signifikant zwischen Einlings- und Zwillingsschwangerschaften, wohingegen MAP die kleinste Differenz aufweist. Die SPR bei einem Cut-off von 1:100 ist vergleichbar zwischen Einlingen und Zwillingen, jedoch ist die Detektionsrate bei der gleichen SPR deutlich tiefer bei Zwillingen. Diese ersten Daten zeigen, dass wir den Cut-off für Zwillingsschwangerschaften anpassen müssen, um eine bessere Detektionsrate zu erreichen.

Fördermittelangaben Keine.

Interessenkonflikt Keine.

Literatur

[1] Francisco C, Gamito M, Reddy M, Rolnik DL. Screening for preeclampsia in twin pregnancies. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2022; 84: 55–65. doi:10.1016/j.bpobgyn.2022.03.008

11 Bedeutung angiogener Marker in Schwangerschaften mit intrauteriner Wachstumsrestriktion

Autorinnen/Autoren Palmrich P¹, Kalafat E², Pateisky P¹, Schirwani-Hartl N¹, Haberl C¹, Herrmann C¹, Khalil A³, Binder J¹

Institute 1 Klinische Abteilung für Geburtshilfe und feto-maternale Medizin, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich; 2 Klinische Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Koc Universitätsklinik, Istanbul, Türkei; 3 Fetal Medicine Unit, St. George's Hospital, St George's University of London, London, Vereinigtes Königreich

DOI 10.1055/s-0043-1774704

Einleitung Intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR) geht mit einem deutlich erhöhten Risiko für Präeklampsie einher. Eine Dysbalance der angiogenen Biomarker soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) und placental growth factor (PlGF), die durch eine erhöhte sFlt-1/PlGF-Ratio gekennzeichnet ist, spielt nachweislich eine maßgebliche Rolle in der Entstehung von plazentaren Funktionsstörungen und damit verbundenen Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie und IUGR [1–3]. Rezente Studien konnten zeigen, dass die sFlt-1/PlGF Ratio in Schwangerschaften mit IUGR gesteigert ist, und im fetalen Monitoring einen potenziellen Nutzen zeigt [4–5]. Die Bedeutung angiogener Marker als Prädiktor einer Präeklampsie in von intrauteriner Wachstumsrestriktion betroffenen Schwangerschaften ist allerdings noch ungewiss. Ziel dieser Studie ist es, den prognostischen Wert von angiogenen Markern zur Vorhersage der Entwicklung einer Präeklampsie in Schwangerschaften mit IUGR und Verdacht auf Präeklampsie zu untersuchen.

Material und Methodik Diese Studie inkludierte 93 Frauen mit IUGR, definiert nach Delphi Konsenskriterien, die zwischen 2013 und 2020 an der Abteilung für Geburtshilfe und feto-maternale Medizin der Medizinischen Universität Wien wegen des Verdachts auf Präeklampsie einer Abnahme der angiogenen Marker sFlt-1 und PlGF unterzogen wurden. Frauen mit diagnostizierter Präeklampsie zum Zeitpunkt der Probenentnahme wurden ausgeschlossen. Eine Cox-Regressionsanalyse und eine logistische Regression wurden durchgeführt, um den prädiktiven Wert der angiogenen Marker zu untersuchen.

Ergebnisse In dieser Kohorte entwickelten 14 Frauen (15,1 %) innerhalb einer Woche nach Bestimmung der angiogenen Marker, 21 (22,6 %) innerhalb von 2 Wochen und 38 (40,9 %) zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Abnahme eine Präeklampsie. Die sFlt-1/PlGF-Ratio kombiniert mit dem Gestationsalter zum Zeitpunkt der Entnahme zeigte eine hohe Vorhersagegenauigkeit für die Entwicklung einer Präeklampsie innerhalb von einer und 2 Wochen (AUC: 0,87; OR 10,49, $p = 0,001$ bzw. AUC 0,80; OR 6,61, $p < 0,001$), während die Vorhersagekraft für Zeitintervalle von mehr als 2 Wochen abnahm (AUC 0,69; OR 1,56, $p = 0,10$). Der etablierte Cut-off-Wert für den Ausschluss einer Präeklampsie (sFlt-1/PlGF-Ratio < 38) konnte die Entwicklung einer Präeklampsie in unserem Kollektiv von Schwangerschaften mit IUGR innerhalb von 2 Wochen effektiv ausschließen (NPV 93,3; Sensitivität 95,2).

Zusammenfassung Es konnte gezeigt werden, dass die sFlt-1/PlGF-Ratio effektiv die Entwicklung einer Präeklampsie innerhalb von ein bis 2 Wochen vorhersagen und der etablierte Cut-off-Wert für den Ausschluss einer Präeklampsie innerhalb von 2 Wochen (sFlt-1/PlGF < 38) auch in diesem Kollektiv angewandt werden konnte. Zusammenfassend sollte die Bestimmung angiogener Marker in die Überwachung von Schwangerschaften mit intrauteriner Wachstumsrestriktion und Verdacht auf Präeklampsie einbezogen werden.

Literatur

- [1] Llorba E, Crispi F, Verloren S. Update on the pathophysiological implications and clinical role of angiogenic factors in pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 2015; 37: 81–92
- [2] Herraiz I, Llorba E, Verloren S, Galindo A. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/PlGF Ratio in Singleton Pregnancies. *Fetal Diagn Ther* 2018; 43: 81–89
- [3] Lees C, Marlow N, Arabin B et al. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 400–408

[4] Andrikos A, Andrikos D, Schmidt B et al. Course of the sFlt-1/PlGF ratio in fetal growth restriction and correlation with biometric measurements, fetomaternal Doppler parameters and time to delivery. *Arch Gynecol Obstet* 2022; 305: 597–605

[5] Bonacina E, Mendoza M, Farràs A et al. Angiogenic factors for planning fetal surveillance in fetal growth restriction and small-for-gestational-age fetuses: A prospective observational study. *BJOG* 2022; 129: 1870–1877. doi:10.1111/1471-0528.17151

12 Maternale Hämodynamik in hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen unter antihypertensiver Therapie (HyperDip-Studie)

Autorinnen/Autoren Palmrich P¹, Haase N², Sugulle M³, Kalafat E⁴, Khalil A⁵, Schirwani-Hartl N¹, Haberl C¹, Herrmann C¹, Binder J¹

Institute 1 Klinische Abteilung für Geburtshilfe und feto-maternale Medizin, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich; 2 Experimental and Clinical Research Center, eine Kooperation zwischen Max Delbrück Centrum für Molekulare Medizin in der Helmholtz Gemeinschaft und Charité Universitätsmedizin Berlin, Deutschland; 3 Klinische Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Oslo Universitätsklinik, Oslo, Norwegen; 4 Medizinische Fakultät, Universität Oslo, Oslo, Norwegen; 5 Klinische Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Koc Universitätsklinik, Istanbul, Türkei; 6 Fetal Medicine Unit, St. George's Hospital, St George's University of London, London, Vereinigtes Königreich

DOI 10.1055/s-0043-1774705

Einleitung Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen sind mit einer hohen Inzidenz mütterlicher und perinataler Morbidität und Mortalität verbunden [1]. Die gängige Hypothese, dass es sich bei der Präeklampsie um eine plazentare Erkrankung handelt, wird in Anbetracht wachsender Evidenz für kurz- und langfristige kardiovaskuläre Veränderungen in von hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen betroffenen Schwangerschaften, die auf einen kardiovaskulären Ursprung der Erkrankung hindeuten, in Frage gestellt [2–5]. Trotz neuer Erkenntnisse über die Pathophysiologie der Präeklampsie bleiben die Therapiekonzepte unverändert, und es fehlen Nachweise für eine Verbesserung der mütterlichen und neonatalen Ergebnisse durch den Einsatz antihypertensiver Therapie. Das Ziel dieser Studie ist die Evaluierung der maternalen hämodynamischen Funktion bei hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen unter antihypertensiver Therapie.

Material und Methodik In dieser prospektiven Fall-Kontroll-Studie wurden non-invasive Messungen der maternalen Hämodynamik mittels USCOM 1A Monitor und dem Arteriograph vor und nach Beginn der antihypertensiven Therapie in Einlingsschwangerschaften mit hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollkohorte durchgeführt. Die Veränderungen der kardiovaskulären Parameter wurden mit linearen mixed-effects Regressionsmodellen analysiert.

Ergebnisse Insgesamt wurden 243 schwangere Frauen in diese Studie eingeschlossen (137 hypertensive Patientinnen, 106 Kontrollpatientinnen). Es konnten signifikante Unterschiede der hämodynamischen Messungen mit USCOM 1A und Arteriograph nachgewiesen werden. Frauen mit hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen zeigten vor Beginn der antihypertensiven Therapie im Vergleich zu Kontrollpatientinnen: ein signifikant niedrigeres Herzzeitvolumen (HZV) (median 6,0, CI: 5,2–7,1 vs. median 6,4, CI: 5,8–7,4; $p = 0,016$), ein niedrigeres Schlagvolumen (SV) (median 79,5, CI: 71,0–90,2 vs. median 84,0, CI: 74,0–98,0, $p = 0,070$) und einen signifikant höheren totalen peripheren Gefäßwiderstand (SVR) (median 1407,0, CI: 1126,2–1660,8 vs. median 1065,0, CI 973,0–1148,0; $p < 0,001$). Nach Beginn einer antihypertensiven Therapie verbesserten sich SVR (90,1 niedriger, 95%-CI: 20,9–157,9, $p = 0,009$) und SV (3,11 höher, 95%-CI: 0,71–5,51, $p = 0,010$) signifikant.

Frauen, die eine antihypertensive Therapie erhielten, hatten ein ähnliches SV im Vergleich zu Kontrollpatientinnen (MD: -6,39, 95 %-CI: -1,40–14,2, $p = 0,107$), während die SVR signifikant höher blieb als in der Kontrollkohorte (MD: 427,0, 95 %-CI: 338,4–515,7, $p < 0,001$).

Zusammenfassung Frauen mit hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen zeigen eine beeinträchtigte hämodynamische Funktion im Vergleich zu gesunden Schwangeren. Es konnte gezeigt werden, dass die antihypertensive Therapie einen Einfluss auf die hämodynamische Funktion bei Frauen mit hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen hat. Die Implementierung nicht-invasiver Messungen der maternalen Hämodynamik könnte in Zukunft einen bedeutenden Einfluss auf Behandlungsprotokolle für Frauen mit hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen haben.

Fördermittel:

Funding Source: ERA CVD

Award ID:

Österreich: FWF-Fonds, Förderungsnummer I 4149-B

Deutschland: Deutscher Wissenschaftsfonds, Förderungsnummer 01KL1911

Norwegen: Research Council of Norway, Förderungsnummer 297333

Funding Statement Diese Arbeit wird durch ein „ERA-CVD Grant for Early Career Scientists“ durch den österreichischen, deutschen und norwegischen Forschungsfonds finanziert.

Literatur

[1] Khan KS, Wojdyla D, Say L et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006; 367: 1066–1074

[2] Melchiorre K, Giorgione V, Thilaganathan B. The placenta and preeclampsia: villain or victim? *Am J Obstet Gynecol* 2022; 226: S954–S962

[3] Melchiorre K, Thilaganathan B, Giorgione V et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Future Cardiovascular Health. *Front Cardiovasc Med* 2020; 7: 59

[4] Melchiorre K, Sharma R, Thilaganathan B. Cardiovascular implications in preeclampsia: an overview. *Circulation* 2014; 130: 703–714

[5] Vinayagam D, Gutierrez J, Binder J et al. Impaired maternal hemodynamics in morbidly obese women: a case-control study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 761–765

13 Vaskuläre Funktionsdiagnostik bei Schwangeren mit erhöhtem Präeklampsie-Risiko

Autorinnen/Autoren Urban A¹, Eichhorn J¹, Schätzel J¹, Stachs O¹, Stubert J¹

Institut 1 Universitätsfrauenklinik und Poliklinik am Klinikum Südstadt Rostock, Rostock, Deutschland

DOI 10.1055/s-0043-1774706

Einleitung Die Präeklampsie ist durch eine vaskuläre Dysfunktion charakterisiert. Es ist das Ziel der Arbeit mikrovaskuläre Gefäßveränderungen bei Schwangeren mit erhöhtem Präeklampsie-Risiko sequenziell zu untersuchen. Wir vermuten, dass der klinischen Manifestation einer Präeklampsie eine subklinische Dysfunktion des maternalen Gefäßsystems vorausgeht.

Material und Methodik Einschluss von Frauen mit erhöhtem Präeklampsie-Risiko zwischen 18 + 0 und 25 + 6 SSW. Einschlusskriterien sind mittlerer PI der Aa. uterinae > 95. Perzentile und/oder eine prägravide Adipositas (BMI > 30 kg/m²). Primärer Endpunkt ist die Manifestation einer Präeklampsie. Sekundäre Endpunkte: schwangerschaftsinduzierte Hypertonie oder normotensive fetale Wachstumsrestriktion. Durchführung einer retinalen Gefäßanalyse (Dynamic Vessel Analyzer 3.0) und einer peripheren arteriellen Tonometrie (EndoPat). Untersuchungszeitpunkte: 22–26 SSW, 30–34 SSW sowie 8–12 Wochen post partum.

Ergebnisse 35 Frauen eingeschlossen, davon alle bereits entbunden und 26 vollständig untersucht. Eine Präeklampsie trat in 20 % (7/35) der Fälle auf. Ein sekundärer Endpunkt wurde von weiteren 6 Patientinnen (17,4 %) erreicht. In der Zwischenanalyse zeigten Frauen mit Präeklampsie zwischen 30 und 34 SSW im Median signifikant niedrigere venöse Gefäßdurchmesser der Retina (214 vs. 229 µm, $p = 0,025$). Postpartal war die flickerlichtinduzierte venöse Dilatation retinaler Gefäße bei vorausgegangener Präeklampsie im Median reduziert.

Zusammenfassung In der Zwischenanalyse zeigten sich bei einer späteren Präeklampsie frühzeitig mikrovaskuläre Veränderungen des venösen Systems. Auch 8–12 Wochen post partum war bei Frauen mit Präeklampsie die Gefäßfunktion noch nicht wieder vollständig normalisiert.

14 Sektorenübergreifende Versorgung von Risikoschwangerschaften mittels digitaler Fernüberwachung und Entscheidungshilfe, PreFree – Studienprotokoll

Autorinnen/Autoren Sroka D¹, Roll S², Reinhold T², Kummer S², Verloren S¹

Institute 1 Klinik für Geburtsmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin;

2 Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie,

Charité – Universitätsmedizin Berlin; Deutschland

DOI 10.1055/s-0043-1774707

Einleitung Das Ziel dieser geplanten Studie ist es, die Versorgung von Schwangeren mit Verdacht auf Präeklampsie (PE) mittels der digitalen, algorithmusbasierten klinischen Entscheidungshilfe und Fernüberwachungsplattform PreFree zu verbessern. Hierbei sollen unnötige stationäre Aufenthalte vermieden und gleichzeitig die Sicherheit der Schwangeren gewährleistet werden. Weitere Ziele sind ein optimiertes Timing für die Einleitung der Geburt, gesteigerte Lebensqualität und eine bessere Vernetzung der Gesundheitsdienstleister.

Material und Methodik Bei der Studie handelt es sich um eine multizentrische, kontrollierte, offene Interventionsstudie mit quantitativem und qualitativem Studienteil. Über einen Rekrutierungszeitraum von 2 Jahren planen wir, insgesamt 424 Patientinnen in die Interventionsgruppe und 424 in die Kontrollgruppe an insgesamt 10 Studienzentren aufzunehmen. In die Studie werden Schwangere mit Verdacht auf PE in Gestationsalter zwischen von 24 + 0 bis 36 + 6 Schwangerschaftswochen rekrutiert. Die Interventionsgruppe wird die PreFree-App zur Überwachung nutzen, während der Kontrollgruppe eine standardmäßige Routineversorgung erhält. Die primären Endpunkte umfassen die Anzahl der Schwangerschaftstage außerhalb des Krankenhauses vom Studieneinschluss bis zur Geburt (superiority) sowie das Auftreten von PE-assoziierten Komplikationen bei der Mutter oder beim Kind (non-inferiority). Zusätzlich werden die Versorgungskosten im Vergleich zur Routineversorgung sowie die Lebensqualität analysiert.

Ergebnisse Die Ergebnisse der Studie werden im Erfolgsfall zur Etablierung einer innovativen, digitalen Gesundheitslösung für PE-Risikoschwangerschaften beitragen.

Zusammenfassung Die PreFree-Plattform kann potenziell die Versorgungslandschaft für schwangere Frauen verbessern, indem sie die Früherkennung, die Fernüberwachung und die personalisierte Intervention bei V.a. Präeklampsie verbessert. Dies könnte zu einer Verringerung der Notwendigkeit stationärer Aufenthalte und der Verlagerung in die ambulante Versorgung, damit zur Umsetzung der Ziele der Krankenhausreform sowie zu reduzierten Kosten für das Gesundheitssystem bei gleichbleibender Sicherheit für Risikopatientinnen beitragen.

Namenverzeichnis/Authors' Index

A

Allemann N 1277
Amylidi-Mohr S 1279
Ardabili S 1279

B

Baber R 1274
Baumann M 1277
Bäz L 1278
Berndt A 1276
Bersinger N 1277
Bettina Neumayer B 1276
Binder J 1280
Blüher M 1274
Brandstetter M 1276
Breitfeld J 1274
Brodowski L 1275

C

Condic M 1275

D

Dechend R 1277
Delius M 1275
de Vries L 1275

E

Ebert T 1274
Eckmann-Scholz C 1275
Eichhorn J 1281

F

Fazelnia C 1276
Feichtinger RG 1276
Fischer T 1276
Forndran T 1276
Franz M 1278
Friebe-Hoffmann U 1275

G

Gauster M 1277
Geisberger S 1277
Gharehbaghi D 1276
Große S 1276, 1278
Groten T 1275, 1276, 1278

H

Haase N 1280
Haberl C 1280
Hartmann S 1277

Heimann Y 1278
Herrmann C 1280
Herse F 1277
Hodel M 1279
Hoopmann M 1275
Hübener C 1275
Huber S 1276
Huppertz B 1277

J

Jäger Y 1275
Jaksch-Bogensperger H 1276

K

Kabbani N 1274
Kagan KO 1275
Kalafat E 1280
Khalil A 1280
Kiess W 1274
Kohl J 1279
Komar M 1275
Kraft K 1275
Kummer S 1281

L

Lato K 1275
Lehenauer T 1276
Lehmann T 1275, 1278
Lode L 1276
Lößner Ch 1278
Lößner U 1274

M

Mai M 1274
Manegold G 1279
Martinez B 1279
Mayr JA 1276
Mosimann B 1279
Multhaupt A 1278

N

Nonn O 1277

P

Palmrich P 1280
Pateisky P 1280
Pecks U 1274, 1275

R

Raio L 1277, 1279

Reinhold T 1281
Risch L 1277
Roll S 1281

S

Schäffer L 1279
Schätzel J 1281
Schirwani-Hartl N 1280
Schlembach D 1275
Schleußner E 1275
Schmidt-Ullrich R 1277
Schönberger H 1279
Schrey-Petersen S 1274, 1275
Seeger S 1275
Seliger G 1275
Sroka D 1275, 1281
Stachs O 1281
Städler M 1275
Stepan H 1274
Stern C 1277
Strizek B 1275
Stubert J 1281
Stumvoll M 1274
Sugulle M 1280
Surbek D 1277, 1279

T

Tauscher A 1275
Tönjes A 1274
Trottmann F 1279

U

Urban A 1281

V

Verlohren S 1275, 1281
Vogel M 1274
von Kaisenberg CS 1275

W

Weghuber D 1276
Winkler JL 1275

Z

Zdanowicz J 1277
Zehner L 1274
Zucker T 1277