Städtisches Klinikum München GmbH –

Klinikum Harlaching/Klinikum Neuperlach

Frauenklinik

Leiter: Prof. Dr. med. Dieter Grab

Mütterliches und fetales Outcome bei HELLP Syndrom in der Dritten Welt – eine retrospektive Kohortenstudie an einem indischen Schwerpunktkrankenhaus

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von

Yasmin Khushbu Varandani-Gogia

aus Nienburg/Weser

2015

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Dieter Grab

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Helmut Hummler

Tag der Promotion: 09.02.2017

Meiner Familie.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis ___ *III*

1. Einleitung ___ *1*

1.1 Allgemeiner Überblick ___ 1

1.2 Maternale und perinatale Mortalität ___ 1

1.3 Klinik der Präeklampsie/HELLP Syndrom/Eklampsie ___ 2

1.4 Epidemiologie des HELLP Syndroms/Eklampsie ___ 4

1.5 Gesundheitsversorgung in Indien ___ 5

1.6 Zielsetzung ___ 6

2. Material und Methoden ___ *7*

2.1 Begriffsdefinition ___ 7

2.2. Patientenkollektiv ___ 7

2.2.1 Indisches Patientenkollektiv ___ 8

2.2.2 Deutsches Patientenkollektiv ___ 8

2.3. Studienaufbau ___ 8

2.4. Untersuchte Parameter ___ 9

2.5 Auswertungsmethode und statistische Verfahren ___ 10

3. Ergebnisse ___ *11*

3.1 Ergebnisse indischer Patientinnen ___ 11

3.1.1 Alter von HELLP-Patientinnen ___ 11

3.1.2 Parität von HELLP-Patientinnen ___ 12

3.1.3 Gestationswoche bei Aufnahme von HELLP-Patientinnen ___ 12

3.1.4 Bekannte Präeklampsie in der aktuellen Schwangerschaft von HELLP-Patientinnen ___ 13

3.1.5 Symptome bei Aufnahme von HELLP-Patientinnen ___ 13

3.1.6 Risikoschwangerschaft in der aktuellen Schwangerschaft von HELLP-Patientinnen ___ 14

3.1.7 Präeklampsie in der vorangegangenen Schwangerschaft/Eigenanamnese/ Familienanamnese von HELLP-Patientinnen ___ 15

3.1.8 Vitalparameter und klinische Untersuchung bei Aufnahme von HELLP-Patientinnen ___ 15

3.1.9 Entbindungsmodus von HELLP-Patientinnen ___ 16

3.1.10 Laborwerte von HELLP-Patientinnen ___ 17

3.1.11 Maternales Outcome von HELLP-Patientinnen ___ 18

3.1.12 Perinatales Outcome von HELLP-Patientinnen ___ 27

3.1.13 Alter von eklamptischen Patientinnen ___ 30

3.1.14 Parität von eklamptischen Patientinnen ___ 31

3.1.15 Gestationswoche bei Aufnahme von eklamptischen Patientinnen ___ 31

3.1.16 Bekannte Präeklampsie in der aktuellen Schwangerschaft von eklamptischen Patientinnen ___ 32

3.1.17 Symptome bei Aufnahme von eklamptischen Patientinnen ___ 32

3.1.18 Risikoschwangerschaft in der aktuellen Schwangerschaft von eklamptischen Patientinnen 33
3.1.19 Präeklampsie in der vorangegangenen Schwangerschaft/Eigenanamnese/ Familienanamnese von eklamptischen Patientinnen 33
3.1.20 Vitalparameter und klinische Untersuchung bei Aufnahme von eklamptischen Patientinnen 34
3.1.21 Entbindungsmodus von eklamptischen Patientinnen 35
3.1.22 Laborwerte von eklamptischen Patientinnen 36
3.1.23 Maternales Outcome von eklamptischen Patientinnen 37
3.1.24 Perinatales Outcome von eklamptischen Patientinnen 37

3.2 Ergebnisse deutscher Patientinnen 38

3.3 Vergleich indischer und deutscher HELLP-Patientinnen 39

4. Diskussion *42*

4.1 Diskussion klinischer Daten indischer HELLP-Patientinnen 42

4.2 Diskussion des maternalen Outcomes indischer HELLP-Patientinnen 46

4.3 Diskussion des perinatalen Outcomes indischer HELLP-Patientinnen 51

4.4 Diskussion klinischer Daten indischer eklamptischer Patientinnen 53

4.5 Diskussion des maternalen Outcomes indischer eklamptischer Patientinnen 56

4.6 Diskussion des perinatalen Outcomes indischer eklamptischer Patientinnen 58

4.7 Ursachen für die Unterschiede in maternaler und perinataler Mortalität 58

4.8 Lösungsansätze 62

5. Zusammenfassung *65*

6. Literaturverzeichnis *67*

Danksagung *76*

Abkürzungsverzeichnis

µl	Mikroliter
Abb	Abbildung
ALT	Alanin-Aminotransferase, ein Leberenzym
AST	Aspartat-Aminotransferase, ein Leberenzym
BAQ	Bayerische Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung
et al.	et alii, bibliographische Abkürzung aus dem Latein, die beschreibt, dass weitere Autoren mitgewirkt haben
HbsAg	Hepatitis-B-Virus surface antigen, ein Oberflächenantigen des Hepatitis B Virus‘
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus, ein Virus, der unbehandelt nach Jahren zur AIDS-Erkrankung führen kann
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ein weltweit anerkanntes Diagnoseklassifikationssystem der Medizin
IUFT	Intrauteriner Fruchttod
IVF	In-vitro-Fertilisation
JSY	Janani Suraksha Yojna, ein Programm der indischen Regierung für die Sicherheit schwangerer Frauen
km	Kilometer
LDH	Lactatdehydrogenase, ein natürlich vorkommendes Enzym beim Menschen, welches durch Gewebsschädigung im Zusammenhang mit Erkrankungen der Leber, des Herzens, der Skelettmuskulatur, der Lunge oder des Blutes vermehrt im Serum auftritt
mg/24 h	Milligramm pro 24 Stunden
mg/dl	Milligramm pro Deziliter

min	Minute
mmHg	Maßeinheit Millimeter Quecksilbersäule (Hg *chem.*: Quecksilber), Einheit zur Blutdruckmessung
O13	Kodierung für Gestationshypertonie nach ICD-10
O14.0	Kodierung für leichte bis mäßige Präeklampsie nach ICD-10
O14.1	Kodierung für schwere Präeklampsie nach ICD-10
O14.2	Kodierung für das HELLP Syndrom nach ICD-10
O14.9	Kodierung für Präeklampsie nicht näher bezeichnet nach ICD-10
O15.0	Kodierung für Eklampsie in der Schwangerschaft nach ICD-10
O15.1	Kodierung für Eklampsie unter der Geburt nach ICD-10
O15.2	Kodierung für Eklampsie im Wochenbett nach ICD-10
O15.9	Kodierung für Eklampsie, bei der der zeitliche Bezug nicht angegeben ist nach ICD-10
OP	Operation
RR	Riva-Rocci, Erfinder der apparativen Blutdruckmessung; synonym für Blutdruck
s.	siehe
S.	Seite
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, auch AST (Aspartat-Aminotransferase) genannt (s.o.)
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase, auch ALT (Alanin-Aminotransferase) genannt (s.o.)
SSW	Schwangerschaftswoche
TIA	Transitorische ischämische Attacke, eine Durchblutungsstörung des Gehirns, welche neurologische Ausfallserscheinungen hervorruft und sich spätestens innerhalb 24 Stunden komplett zurückbildet

USA	United States of America, Vereinigte Staaten von Amerika
U/l	Units pro Liter
WHO	World Health Organisation, Koordinationsbehörde der Vereinten Nationen für das internationale öffentliche Gesundheitswesen
Z.n.	Zustand nach

1. Einleitung

1.1 Allgemeiner Überblick

Von einer hypertensiven Erkrankung in der Schwangerschaft sind ca. 5-8% aller Schwangeren in Westeuropa und 7-10% aller amerikanischen Schwangeren betroffen. In über zwei Drittel der Fälle handelt es sich hierbei um eine Präeklampsie, in knapp ein Drittel der Fälle besteht eine vorbekannte Hypertonie (Rath 2009). Eine hypertensive Erkrankung in der Schwangerschaft kann sich sowohl für die Mutter als auch für den Feten negativ auswirken. Es kann zu Veränderungen multipler Organe wie z.B. des Zentralnervensymstems, der Niere, der Leber, des kardiovaskulären Systems sowie Blutbildveränderungen bei der Mutter und zu Wachstumsretardierung bei Feten führen (Schneider und Dürig 2006).

1.2 Maternale und perinatale Mortalität

Die maternale Mortalität ist seit 70 Jahren stark gesunken. Während es im 19. und Anfang des 20. Jahrhunderts keine Rarität war, unter der Geburt zu versterben, hat die Einführung der Kontrazeption, Hygienemaßnahmen, Antibiotika und Bluttransfusionen deutlich dazu beigetragen, die maternale Mortalität zu verringern (Chamberlain 2006). Die hohe maternale sowie perinatale Mortalität stellt jedoch in zahlreichen Ländern der Welt bis heute ein großes Problem dar. Während hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft mit etwa 16,1% die häufigste Ursache für maternale Mortalität in entwickelten Ländern sind, sind es in Afrika und Asien peripartale Blutungen mit jeweils 33,9% und 30,8%. In Afrika steht die hypertensive Erkrankung in der Schwangerschaft mit 9,1% als vierthäufigste Ursache für maternale Mortalität nach indirekten Ursachen und Infektionen/Sepsis. In Asien sind Anämie, indirekte Ursachen, Infektionen/Sepsis und Geburtshindernisse Ursachen für die Müttersterblichkeit vor den hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft, welche in 9,1% der Fälle ursächlich sind (Khan et al. 2006).

Die maternale Mortalität ist die Anzahl der Muttertode pro 100.000 Lebendgeburten in einem angegebenen Zeitraum (Ronsmans und Graham 2006).

Unter Muttertod versteht man den Tod einer schwangeren Frau unabhängig von der Schwangerschaftswoche bis hin zu sechs Wochen postpartal.

Unter perinataler Mortalität versteht man Totgeburten und neonatale Tode bis zum siebten Lebenstag pro 1.000 Lebend- und Totgeburten in einem angegebenen Zeitraum (Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung 2015).

Die Müttersterblichkeitsrate in Indien betrug im Jahr 2013 190/100.000 Lebendgeburten, in Deutschland betrug sie zur gleichen Zeit 7/100.000 Lebendgeburten (World Bank Group 2014). Die Anzahl der Geburten, die durch ausgebildete Geburtsbegleiter geleitet werden, die Säuglingssterblichkeitsrate und die Gesundheitsausgaben pro Kopf stehen in direkter Beziehung zur Müttersterblichkeitsrate (Betrán et al. 2005). Unter ausgebildeten Geburtsbegleitern versteht man Hebammen, Krankenschwestern, Gesundheitsarbeiter, Ärzte sowie Gynäkologen und Geburtshelfer. Unter der Geburt sowie in den ersten 24 Stunden unmittelbar nach der Geburt finden die meisten Muttertode statt (Campbell und Graham 2006). In Indien ist mit 25% die akute postpartale Blutung die häufigste Ursache für den Muttertod. 12% der Frauen sterben dort an einer Eklampsie (Kausar 2005). Etwa 15% aller Geburten sind mit Komplikationen behaftet. Die meisten dieser Komplikationen sind weder vorhersehbar noch vermeidbar, doch die meisten sind behandelbar (Rai et al. 2012).

1.3 Klinik der Präeklampsie/HELLP Syndrom/Eklampsie

Die Präeklampsie ist eine Hypertonie mit systolischem Blutdruck (RR) $\geq$140 mmHg und diastolischem Blutdruck (RR) von $\geq$90 mmHg mit Proteinurie ab der 20. Schwangerschaftswoche (SSW). Eine Eiweißausscheidung von >300mg/24h wird als signifikante Proteinurie bezeichnet (Schneider und Dürig 2006).

Eine schwerwiegende Form von hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft stellt das HELLP Syndrom dar. Obwohl der Begriff HELLP Syndrom erst 1982 durch Weinstein geprägt wurde (Weinstein 1982), schreibt Chesley, dass dieses Krankheitsbild bereits 1893 durch Schmorl beschrieben wurde (Chesley 1978). Pritchard et al. schilderten einen ähnlichen Zustand im Jahr 1954, McKay in 1972, Kitzmiller et al. in 1974 und Killam et al. in 1975**.** Das

HELLP Syndrom besteht aus einer Dreierkonstellation von Hämolyse (hemolysis - *H*), erhöhten Leberwerten (elevated liver enzymes - *EL*) und erniedrigten Thrombozyten (low platelets - *LP*) in der Schwangerschaft ab der 20. SSW. Weinstein (2005) wollte damit sowohl das Syndrom beschreiben als auch den behandelnden Arzt darauf aufmerksam machen, was der Patient braucht und zwar *help* (Englisch für Hilfe). Das HELLP Syndrom wird als Komplikation (Audibert et al. 1996), einzigartige Variante (Weinstein 1985) oder auch „großartiger Imitator" (Goodlin 1976 S. 747) der Präeklampsie, einer hypertensiven Erkrankung der Schwangerschaft mit Proteinurie ab der 20. SSW, bezeichnet.

Das HELLP Syndrom wurde in der Literatur von verschiedenen Autoren unterschiedlich definiert. Weinstein definierte 1982 HELLP Syndrom als schwere Präeklampsie mit Hämolyse, erhöhten Leberwerten und erniedrigten Thrombozyten. Er sprach von anormaler Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT) und Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT) sowie erhöhten Bilirubinwerten. Lactatdehydrogenase (LDH) wurde von ihm nicht erwähnt. Es gab weder Richtwerte für die Hämolyseparameter noch für Leberwerte. Als Grenzwert für die Thrombozytenanzahl wurde <100.000/µl angegeben.

Martin et al. (1999) klassifizierten an der University of Mississippi HELLP in drei Klassen nach dem niedrigsten gemessenen Thrombozytenwert. In Class 1 HELLP Syndrom, der schwerwiegendsten Form, waren die Thrombozyten $\leq$50.000/µl, in Class 2 HELLP Syndrom waren sie zwischen >50.000/µl und $\leq$100.000/µl. Mit Class 3 HELLP Syndrom stellten Martin et al. eine Übergangsgruppe dar mit einem Thrombozytennadir von >100.000/µl und $\leq$150.000/µl. Diese Klassifikation wurde als Mississippi Klassifikation bezeichnet. Weitere HELLP-Kriterien nach Martin et al. (1999) waren Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) von jeweils $\geq$40 U/l, LDH $\geq$600 U/l als Zeichen einer Leberfunktionsstörung und steigende LDH Werte oder progressive Anämie als Hämolysezeichen.

Sibai et al. (1993) waren für striktere Kriterien und führten eine neue Klassifikation ein, die Tennessee Klassifikation genannt wurde. Sie definierten das Syndrom im Beisein von Hämolyse bewiesen durch einen charakteristischen Blutausstrich sowie LDH >600 U/l oder erhöhtem indirekten Bilirubin >1,2 mg/dl. Außerdem

mussten eine Thrombozytopenie <100.000/µl und AST >70 U/l vorliegen. Alle diese Kriterien mussten bei einer klinisch diagnostizierten Präeklampsie vorhanden sein. Das AST kann sowohl die hepatozelluläre Nekrose als auch die Hämolyse der roten Blutkörperchen darstellen und wurde aus diesem Grund von Sibai dem ALT gegenüber bevorzugt (Sibai 2015). Wenn nur ein oder zwei dieser Laborwerte außerhalb der oben genannten Grenzwerte war, dann wurde es partielles HELLP Syndrom genannt (Audibert et al. 1996). Abbade et al. (2002) untersuchten Patientinnen mit partiellem HELLP Syndrom und stellten fest, dass die Komplikationen bei der inkompletten Form nicht so schwerwiegend waren wie beim kompletten HELLP Syndrom. Daher sollten diese Patientinnen nicht zwingend entbunden werden.

Das HELLP Syndrom wird in der Literatur als großes Rätsel beschrieben, welches in der Tierwelt nicht vorkommt, sondern ausschließlich beim Menschen (Ramsay et al. 1997). Es handelt sich dabei um eine progrediente Erkrankung und erst das Beenden der Schwangerschaft ist die Therapie, zumindest bei antepartalen HELLP Syndromen (Baxter und Weinstein 2004). Siebzig Prozent aller HELLP Syndrome treten antepartal auf, 30% sind postpartaler Natur (Sibai et al. 1993). Das HELLP Syndrom wird mit einer erhöhten maternalen und perinatalen Morbidität und Mortalität assoziiert (Kim et al. 2006, Audibert et al. 1996, Turgut et al. 2010, van Pampus et al. 1998, Sibai et al. 1986).

Eklampsie bezeichnet einen tonisch-klonischen Krampfanfall unter Ausschluss von neurologischen Erkrankungen während der Schwangerschaft, unter der Geburt oder im Wochenbett. Sie ist die Steigerung der Präeklampsie (Schneider und Dürig 2006). Pridjian und Puschett (2002) erwähnen, dass der Begriff Eklampsie im Jahr 1776 durch Gutsch eingeführt wurde. Zuvor wurde diese Erkrankung nicht von der bekannten Epilepsie unterschieden. Die Eklampsie prädisponiert für ein HELLP Syndrom (Miles et al. 1990).

1.4 Epidemiologie des HELLP Syndroms/Eklampsie

Die Inzidenz des HELLP Syndroms liegt bei 0,1-0,8% aller Schwangerschaften. Im Fall von schwerer Präeklampsie/Eklampsie beträgt sie ca. 10-20% (Sibai 2015). Das HELLP Syndrom tritt bevorzugt in der weißen und chinesischen Bevölkerung

auf (Williams und Wilson 1997). Die mütterliche und perinatale Morbidität und Mortalität sind weltweit sehr unterschiedlich.

Die Inzidenz der Eklampsie betrug 1994 in Großbritanien und Nordirland 4,9/10.000 Schwangerschaften (Douglas und Redman 1994), in den Niederlanden war die Inzidenz 6,2/10.000 Schwangerschaften in 2008 (Zwart et al. 2008). In Kanada konnte die Inzidenz von 12,4/10.000 Schwangerschaften in 2003 auf 5,9/10.000 Schwangerschaften in 2009 gesenkt werden (Liu et al. 2011). Noraihan et al. (2005) stellten in Malaysien fest, dass malaysische Schwangere häufiger einen eklamptischen Anfall erlitten als indische Schwangere. Dies steht im Kontrast zu Chen et al. (2003), die in Singapore eklamptische Patientinnen untersuchten. Sie registrierten, dass die Eklampsie häufiger bei der indischen Bevölkerung vorkam als bei den Chinesen und Malaysiern. In Vietnam erlitten 0,3% der Schwangeren einen eklamptischen Anfall. In Burma waren es 0,4%, in Thailand 0,9% und in China 0,2% der Schwangeren, die mindestens einen eklamptischen Anfall hatten. Unter einer hypertensiven Erkrankung in der Schwangerschaft litten jedoch 8,3% der chinesischen Schwangeren, 7,5% der thailändischen, 4,4% der burmesischen und 1,5% der vietnamesischen Schwangeren (World Health Organization International Collaborative Study of Hypertensive Disorders of Pregnancy 1988).

1.5 Gesundheitsversorgung in Indien

Während in Deutschland nahezu jeder krankenversichert ist und Zugriff zu guten medizinischen Leistungen hat, trifft dies in Indien nicht zu. Nur wenige Leute sind krankenversichert. Kumar (2010) erläuterte nach Angaben des Gesundheitsministeriums Indiens das drei-Stufen-System der Gesundheitsversorgung. Dies wurde in den letzten 50 Jahren weiter ausgebaut. Es besteht aus einer primären Grundversorgung in ländlichen Gegenden, die jeweils einer Bevölkerung von etwa 30.000 dient. Im Jahr 2007 gab es 23.370 von diesen „Primary Health Care Centers“. Darunter gibt es noch Subzentren für eine Bevölkerung von jeweils etwa 5000. Die zweite Stufe besteht aus „Community Health Centers“, die eine Zweitversorgung darstellen und jeweils für eine Bevölkerung von 100.000-300.000 bestimmt sind. Von diesen gab es 4045 im Jahr 2007 in Indien. Die höchste Stufe der medizinischen Versorgung bieten die „Tertiary Hospitals“

(Schwerpunktkrankenhäuser) mit 242 Universitätskrankenhäusern im Jahr 2007. Sie sind für eine Bevölkerungsgruppe von fünf bis acht Millionen bestimmt und mit Spezialisten aus den jeweiligen Abteilungen sowie mit fachgemäßen Gerätschaften ausgestattet. Auf Grund einer begrenzten Ausstattung in vielen dieser Subzentren, Primary Health Care Centers sowie den Community Health Care Centers, ist es häufig nicht möglich, komplizierte Geburtsverläufe zu bewältigen (Kumar 2010).

1.6 Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit befasst sich sowohl mit der maternalen als auch perinatalen Morbidität und Mortalität durch das HELLP Syndrom und ermöglicht einen internationalen Vergleich. Im Rahmen einer detaillierten retrospektiven Kohortenstudie werden Fälle von HELLP Syndrom an einem indischen Universitätsklinikum über einen Zeitraum von elf Jahren untersucht und ein Vergleich zu über 2000 Fällen aus bayerischen Krankenhäusern vorgenommen. Die Zielsetzung dieser Arbeit besteht darin herauszufinden, in welchem Umfang und um welchen Faktor sich die maternale und perinatale Mortalität beim HELLP Syndrom in dem indischen Krankenhaus von den bayerischen Krankenhäusern unterscheidet. Desweiteren sollen Ursachen für Unterschiede in den Todesraten zwischen Indien und Deutschland ermittelt werden sowie Lösungsansätze zur nachhaltigen Verbesserung abgeleitet werden.

2. Material und Methoden

2.1 Begriffsdefinition

In der vorliegenden Arbeit wurde die Definition des HELLP Syndroms nach Martin et al. (1999) zu Grunde gelegt mit dem Unterschied, dass Patientinnen bereits ab einem LDH Wert von ≥250 U/l eingeschlossen wurden, da dies sowohl in Deutschland als auch in Indien der gängingen klinischen Praxis entspricht. Martin et al. (1999) wählten LDH ≥600 U/l als Kriterium, weil es in ihrem Labor als oberer Normwert für Schwangere galt. Die Patientinnen wurden in die Studie eingeschlossen, wenn sie alle der folgenden Parameter nachweisen konnten:

1. Nachweis einer Hämolyse entweder durch abfallende Hämatokrit-/Hämoglobinwerte oder abnormalen Blutausstrich oder Anstieg von indirektem Bilirubin
2. Nachweis von erhöhten Leberwerten über dem Normwert des Labors mit Anstieg von AST ≥40 U/l, ALT ≥40 U/l und LDH ≥250 U/l
3. Nachweis von erniedrigten Thrombozyten ≤150.000/µl

Das Outcome wurde unterteilt in Morbidität und Mortalität. Jeder Zustand, der eine medizinische Behandlung oder zusätzliche regelmäßige medizinische Betreuung erforderlich machte, sei es intensivmedizinisch oder durch konservatives Management, wurde als Morbidität gewertet. Als Mortalität wurde entweder der Tod oder der präfinale Zustand gezählt.

Als präfinal galten die Patientinnen, die aller Wahrscheinlichkeit nach weniger als 24 Stunden zu leben hatten. In dieser Arbeit wurde der präfinale Zustand zur maternalen Mortalität hinzugefügt, da es in Indien üblich ist, den Patienten/-in nicht im Krankenhaus sondern ihn/sie in der häuslichen Umgebung sterben zu lassen.

2.2. Patientenkollektiv

Es wurden sowohl ante- als auch intra- und postpartale HELLP Syndrom-Fälle in die Studie mit einbezogen. Die Patientinnen, die nicht alle drei Kriterien des HELLP Syndroms erfüllten, die sogenannten „partial“, „incomplete“ oder „impending“ HELLP (Audibert et al. 1996, S. 460) wurden ausgeschlossen.

Patientinnen mit vorbestehenden Gerinnungsstörungen, chronischen Nieren- oder Lebererkrankungen wurden ebenfalls nicht mit einbezogen.

2.2.1 Indisches Patientenkollektiv

Das indische Patientenkollektiv bestand aus Patientinnen des Kasturba Hospitals in Manipal, Indien, die im Zeitraum vom 01. Januar 1995 bis 31. Dezember 2005 wegen eines HELLP Syndroms behandelt wurden. Das Kasturba Hospital ist ein Schwerpunktkrankenhaus („Tertiary Hospital“) in Manipal, einer Kleinstadt mit knapp 35.000 Einwohnern im Staat Karnataka im Süden Indiens. Die Manipal University gehört seit Jahren zu den zehn besten Universitäten des Landes. Die Frauenklinik ist sowohl gynäkologisch als auch geburtshilflich auf dem neuesten Stand und spezialisiert sich unter anderem auf Risikoschwangerschaften. Patienten reisen aus ganz Indien an, um sich dort behandeln zu lassen.

Manipal liegt etwa 300 km südlich von Goa, gut 400 km westlich von Bangalore und knapp 500 km nördlich von Cochin an der Westküste Indiens. Zwischen den Großstädten Goa, Bangalore und Cochin gibt es hauptsächlich kleine Krankenhäuser, jedoch keine Schwerpunktkrankenhäuser. Die Patientinnen hatten somit einen Anfahrtsweg von bis zu 250 km.

2.2.2 Deutsches Patientenkollektiv

Die Daten der bayerischen Patientinnen wurden für das Jahr 2000 aus der Datenbank der Bayerischen Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung (BAQ) entnommen. Aus den BAQ-Daten konnte die Anzahl aller Geburten, die Anzahl an Geburten kompliziert durch Gestose/Eklampsie/HELLP Syndrom, die Anzahl aller mütterlichen und perinatalen Tode und die Anzahl mütterlicher und perinataler Tode durch Gestose/Eklampsie/HELLP herausgefiltert werden.

2.3. Studienaufbau

Um das maternale und fetale Outcome bei HELLP Syndrom-Patientinnen in einem indischen Schwerpunktkrankenhaus mit den BAQ-Daten aus Bayern,

Deutschland, zu vergleichen, wurde eine retrospektive Kohortenstudie durchgeführt.

Für die indischen Daten wurden Patientenakten aus dem Archiv des Kasturba Hospitals angefordert, die mit O13, O14.0, O14.1, O14.9, O15.0, O15.1, O15.2 oder O15.9 nach der ICD-10 Kodierung kodiert wurden, und daraufhin untersucht, ob sie alle der oben genannten Kriterien des HELLP Syndroms erfüllen. Die heutige Kodierung von HELLP Syndrom mit O14.2 gibt es erst seit dem 01.01.2010.

Es ließen sich insgesamt 48 dokumentierte Patientenakten finden, die jeweils alle drei HELLP-Kriterien erfüllten. Davon hatten 20 Patientinnen eine Eklampsie, diese wurden nochmals gesondert ausgewertet.

Die Daten der deutschen Patientinnen, die im Jahr 2000 in bayerischen Krankenhäusern entbunden wurden, konnten aus der Datenbank der BAQ extrahiert werden.

Anschließend wurden die Müttersterblichkeits- sowie perinatale Mortalitätsraten der indischen sowie bayerischen Patientinnen verglichen.

2.4. Untersuchte Parameter

Die folgenden Daten wurden für die indischen Patientinnen erhoben:

- Alter
- Paritätsindex
- Schwangerschaftswoche bei Diagnosestellung des HELLP Syndroms
- Symptome bei Aufnahme
- Risikogravidität: Zwillingsschwangerschaft, Polyhydramnion, Gestations-diabetes, Anämie, andere Komplikationen
- Zustand nach (Z.n.) Präeklampsie
- Eigenanamnese: vorbestehende Hypertonie, vorbestehender Diabetes mellitus, andere vorbestehende Krankheiten
- Familienanamnese: Hypertonie, Präeklampsie/HELLP Syndrom, Diabetes mellitus, andere chronische Krankheiten
- Vitalparameter bei Aufnahme: Blutdruck, Puls

- Klinische Zeichen: Blässe, Ikterus, Ödeme, Petechien
- Geburtsmodus: vaginal/vaginal operativ (mit oder ohne Einleitung), Sektio caesarea (primäre Sektio, sekundäre Sektio, Notsektio), Schwangerschaftsabbruch
- Laborwerte: Leberwerte (LDH, AST, ALT, Bilirubin), Hämoglobin, Hämatokrit, Blutausstrich, Thrombozytenanzahl, Proteinurie, Serum-Kreatinin, Harnstoff, Blutungszeit, Gerinnungszeit, Prothrombinzeit, aktivierte partielle Thromboplastinzeit, HbsAg, HIV
- Maternales Outcome: Morbidität (intensivpflichtig/nicht intensivpflichtig), Art der Morbidität, Mortalität
- Fetales Outcome: Lebendgeboren (intensivpflichtig/nicht intensivpflichtig), neonataler Tod, intrauteriner Fruchttod (IUFT)

2.5 Auswertungsmethode und statistische Verfahren

Für die statistische Auswertung wurde der exakte Fisher-Test verwendet. Dies ist ein Signifikanztest, der auch bei einer geringen Anzahl von Beobachtungen zuverlässige Resultate liefert. Mit diesem Test ist es möglich zu beurteilen, ob die maternale oder perinatale Mortalität in einem der beiden untersuchten Länder signifikant höher war. Das Signifikanzniveau α wurde bei 0,05 festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnisse indischer Patientinnen

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse der Studie für die indischen Patientinnen, die im Kasturba Hospital in Manipal behandelt wurden, vorgestellt.

3.1.1 Alter von HELLP-Patientinnen

Die Altersverteilung der HELLP-Patientinnen wird in Abbildung 1 dargestellt. Insgesamt konnte ein HELLP Syndrom bei 48 Patientinnen nachgewiesen werden. Dreißig (62,5%) der 48 Patientinnen waren unter 30 Jahren alt, davon 15 (31,3%) zwischen 20 und 24 Jahren und 15 (31,3%) zwischen 25 und 29 Jahren. Zwölf (25%) Patientinnen waren zwischen 30 und 34 Jahren alt, fünf (10,4%) Patientinnen waren 35 Jahre oder älter. Bei einer (2%) Patientin gab es keine Angaben zum Alter. Das Durchschnittsalter betrug 27,4 Jahre.

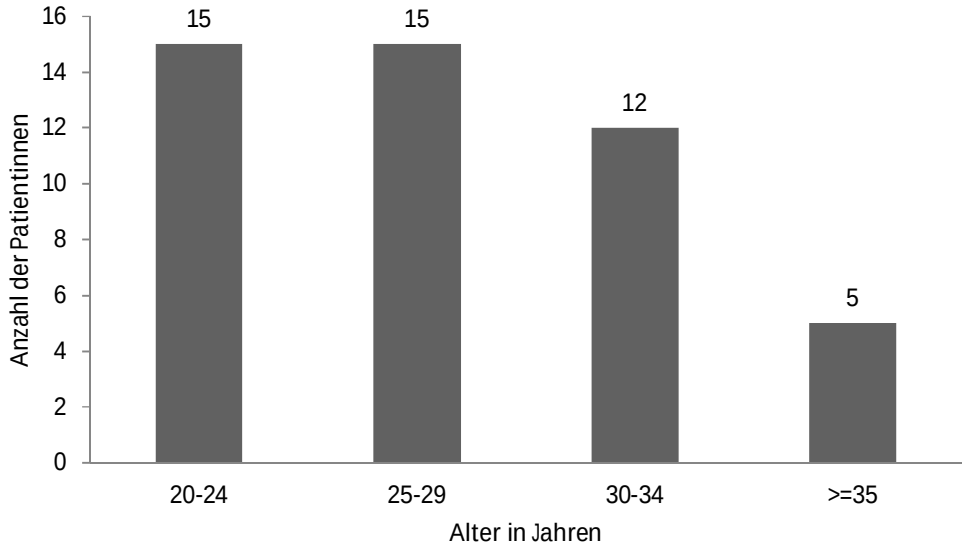

Abb. 1: Altersverteilung von HELLP Syndrom-Patientinnen des Kasturba Hospital, Manipal, zwischen 1995-2005 (n = 47)
(Bemerkung: bei einer Patientin gab es keine Angaben)

3.1.2 Parität von HELLP-Patientinnen

Erstpara waren 29 (60,4%) der 48 Patientinnen. Zwölf (25%) Patientinnen waren Zweitpara, vier (8,3%) Patientinnen Drittpara und drei (6,3%) Patientinnen Viertpara (siehe Abb. 2).

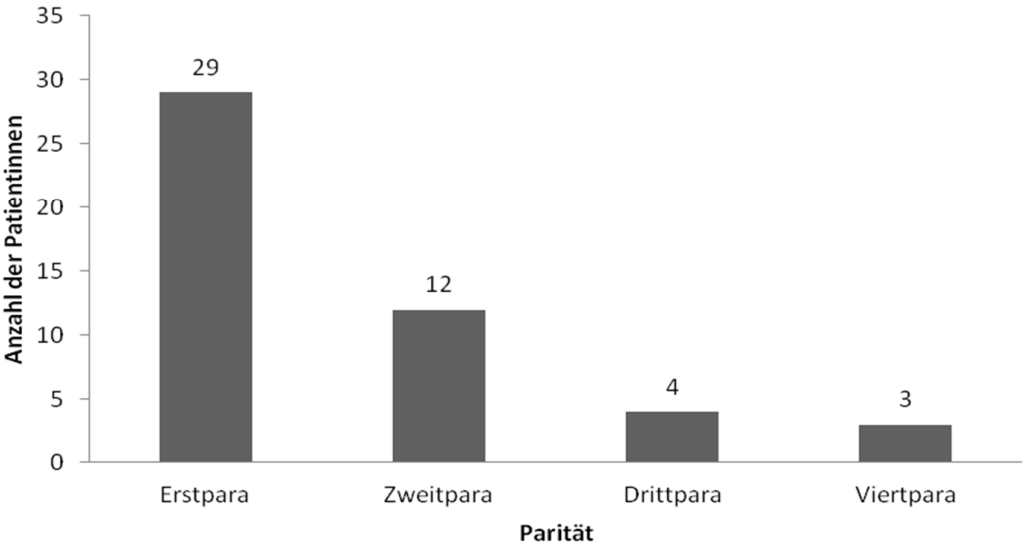

Abb. 2: Parität von HELLP Syndrom-Patientinnen des Kasturba Hospital, Manipal, zwischen 1995-2005 (n = 48)

3.1.3 Gestationswoche bei Aufnahme von HELLP-Patientinnen

Im Mittel stellten sich die Patientinnen in der 32. SSW mit HELLP Syndrom vor. Eine Patientin kam bereits in der 20. SSW und die letzte in der 40. SSW mit HELLP Syndrom.

Zehn (20,8%) Patientinnen entwickelten ein HELLP Syndrom vor oder in der 28. SSW. Dreizehn (27,1%) Patientinnen stellten sich zwischen der 29. und der 32. SSW mit einem HELLP Syndrom vor. Zwischen der 33. und 37. SSW wurde bei sechs (12,5%) Patientinnen ein HELLP Syndrom festgestellt. Nach Abschluss der Frühgeburtlichkeit (>37. SSW) konnte bei sieben (14,6%) Patientinnen diese Diagnose gestellt werden. Ein postpartales HELLP entwickelte sich bei sieben (14,6%) Patientinnen. In fünf (10,4%) Fällen gab es keine Angabe zur Schwangerschaftswoche. Abbildung 3 stellt die oben genannten Daten dar.

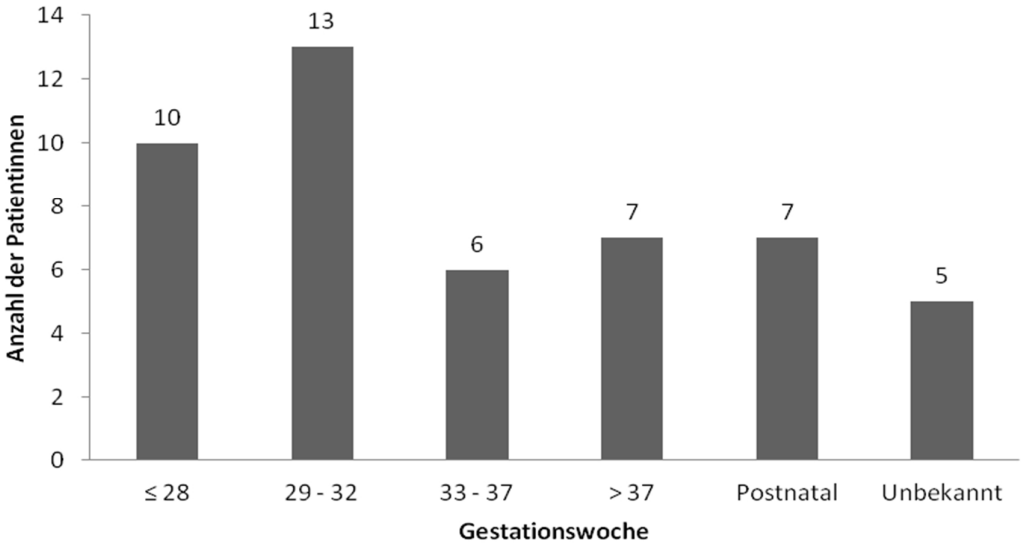

Abb. 3: Gestationswoche von HELLP Syndrom-Patientinnen des Kasturba Hospital, Manipal, zwischen 1995-2005 (n = 48)

3.1.4 Bekannte Präeklampsie in der aktuellen Schwangerschaft von HELLP-Patientinnen

Bei neun (18,8%) der 48 Patientinnen war eine Präeklampsie bereits in der aktuellen Schwangerschaft bekannt. Im Mittel dauerte es etwa vier bis fünf Wochen von Beginn der Präeklampsie bis zum vollen Bild eines HELLP Syndroms.

3.1.5 Symptome bei Aufnahme von HELLP-Patientinnen

Die Symptome bei Aufnahme werden in Abbildung 4 veranschaulicht. Zwölf (25%) der HELLP Syndrom-Patientinnen klagten bei Aufnahme über Kopfschmerzen. Sieben (14,6%) Patientinnen klagten über Augenflimmern. Neun (18,8%) Patientinnen hatten Beinödeme. Die meisten (14) Patientinnen kamen wegen Oberbauchschmerzen (29,2%) in die Klinik. Eine Patientin (2,1%) gab eine vermehrte Gewichtszunahme an. Immerhin acht (16,7%) Patientinnen hatten eine objektive Oligurie. Ingesamt hatten 20 (41,7%) Patientinnen einen eklamptischen Anfall. Eine davon war bei Aufnahme asymptomatisch und entwickelte nur postpartal einen eklamptischen Anfall. Weiterhin klagten zwölf (25%) Patientinnen

über Erbrechen, drei (6,3%) gaben an, keine oder weniger Kindsbewegungen verspürt zu haben. Vier (8,3%) Patientinnen waren asymptomatisch und das HELLP Syndrom war nur eine laborchemische Diagnose. Das HELLP Syndrom wurde bei allen asymptomatischen Patientinnen erst nach der 36. SSW festgestellt.

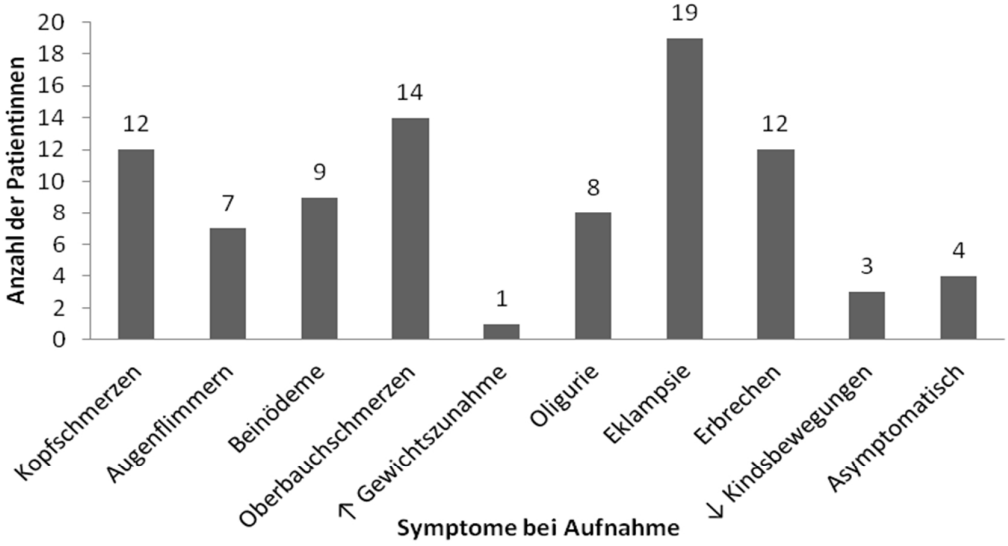

Abb. 4: Symptome bei Aufnahme von HELLP Syndrom Patientinnen des Kasturba Hospital, Manipal, zwischen 1995-2005 (Mehrfachnennung möglich) (↑ - vermehrt, ↓ - vermindert)

3.1.6 Risikoschwangerschaft in der aktuellen Schwangerschaft von HELLP-Patientinnen

Zwei (4,2%) der HELLP Syndrom-Patientinnen hatten eine Geminigravidität. Ebenfalls zwei (4,2%) hatten einen Gestationsdiabetes in der Schwangerschaft entwickelt. Zwei (4,2%) Patientinnen waren durch in-vitro-Fertilisation (IVF) Behandlungen schwanger geworden. Eine Patientin (2,1%) mit HELLP Syndrom hatte eine Blasenmole.

3.1.7 Präeklampsie in der vorangegangenen Schwangerschaft/Eigenanamnese/ Familienanamnese von HELLP-Patientinnen

Vier (21%) der 19 Multipara Patientinnen, hatten eine Präeklampsie in der vorangegangenen Schwangerschaft entwickelt. Eine Patientin (2,1%) hatte eine bekannte chronische Hypertonie und vier (8,3%) Patientinnen hatten eine positive Familienanamnese für Hypertonie.

3.1.8 Vitalparameter und klinische Untersuchung bei Aufnahme von HELLP-Patientinnen

Eine Patientin wurde im Schockzustand mit einem systolischen RR von 50 mmHg ins Krankenhaus gebracht, der diastolische RR-Wert war nicht messbar. Die restlichen Patientinnen hatten systolische RR-Werte zwischen 100 mmHg und maximal 210 mmHg, die diastolischen Werte lagen zwischen 60 mmHg und maximal 140 mmHg. Bei zwei Patientinnen gab es keine Angaben zu RR-Werten. Der mittlere systolische RR-Wert lag bei 150 mmHg, der mittlere diastolische RR-Wert lag bei 100 mmHg (s. Abb. 5).

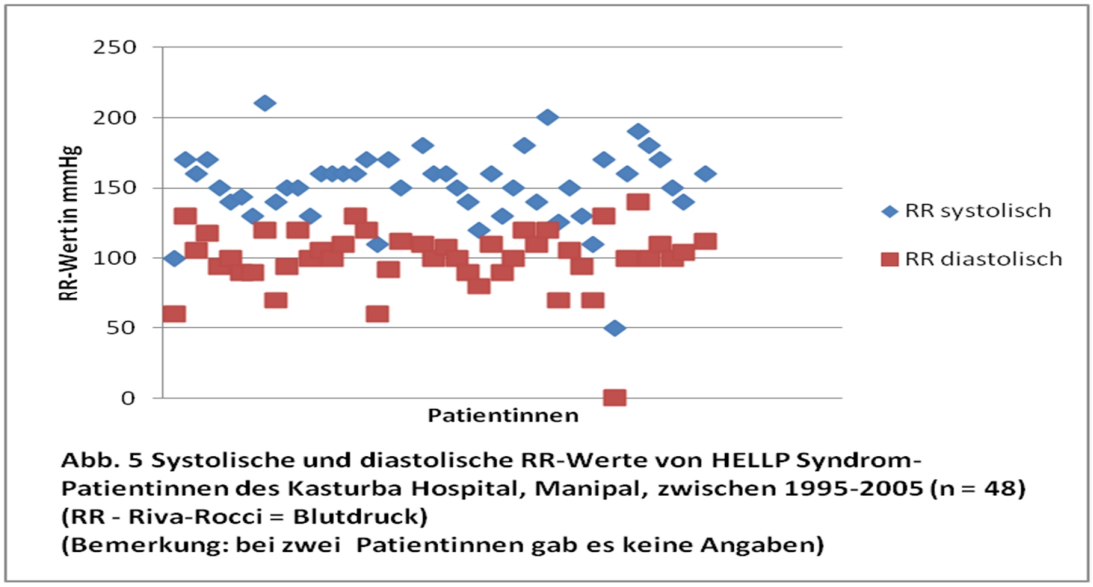

Abb. 5 Systolische und diastolische RR-Werte von HELLP Syndrom-Patientinnen des Kasturba Hospital, Manipal, zwischen 1995-2005 (n = 48)
(RR - Riva-Rocci = Blutdruck)
(Bemerkung: bei zwei Patientinnen gab es keine Angaben)

Der Puls bei der Aufnahme lag zwischen normofrequent und maximal 140/min. Zwölf (25%) Patientinnen kamen mit klinisch erkennbarer Blässe ins Krankenhaus. Acht (16,7%) Patientinnen hatten einen Ikterus. Ödeme hatten 28 (58,3%) Patientinnen. Drei (6,3%) Patientinnen hatten eine klinisch erkennbare Gerinnungsproblematik.

3.1.9 Entbindungsmodus von HELLP-Patientinnen

Abbildung 6 stellt den Entbindungsmodus von HELLP-Patientinnen dar. Achtzehn der 48 (37,5%) HELLP Syndrom-Patientinnen wurden spontan oder vaginal operativ entbunden.

Insgesamt wurden 15 (31,3%) Patientinnen eingeleitet. Zehn von ihnen wurden wegen eines IUFT eingeleitet.

Fünfzehn (31,3%) Patientinnen wurden per Sektio caesarea entbunden. Eine (2,1%) Patientin erhielt eine primäre Sektio, zwei (4,2%) Patientinnen eine sekundäre Sektio wegen frustraner Einleitung. Die restlichen zwölf (25%) Patientinnen bekamen eine Notsektio.

Bei zehn (20,8%) Patientinnen musste die Schwangerschaft vor der 28. SSW interrupiert werden. Auch heute noch erfolgt die Erstversorgung eines Neugeborenen in Indien erst ab der 28. SSW.

In fünf (10,4%) Fällen lag keine Dokumentation bezüglich des Entbindungsmodus‘ vor. Hierbei handelte es sich unter anderem um zwei Fälle, die extern entbunden wurden und erst postpartal ins Kasturba Hospital kamen.

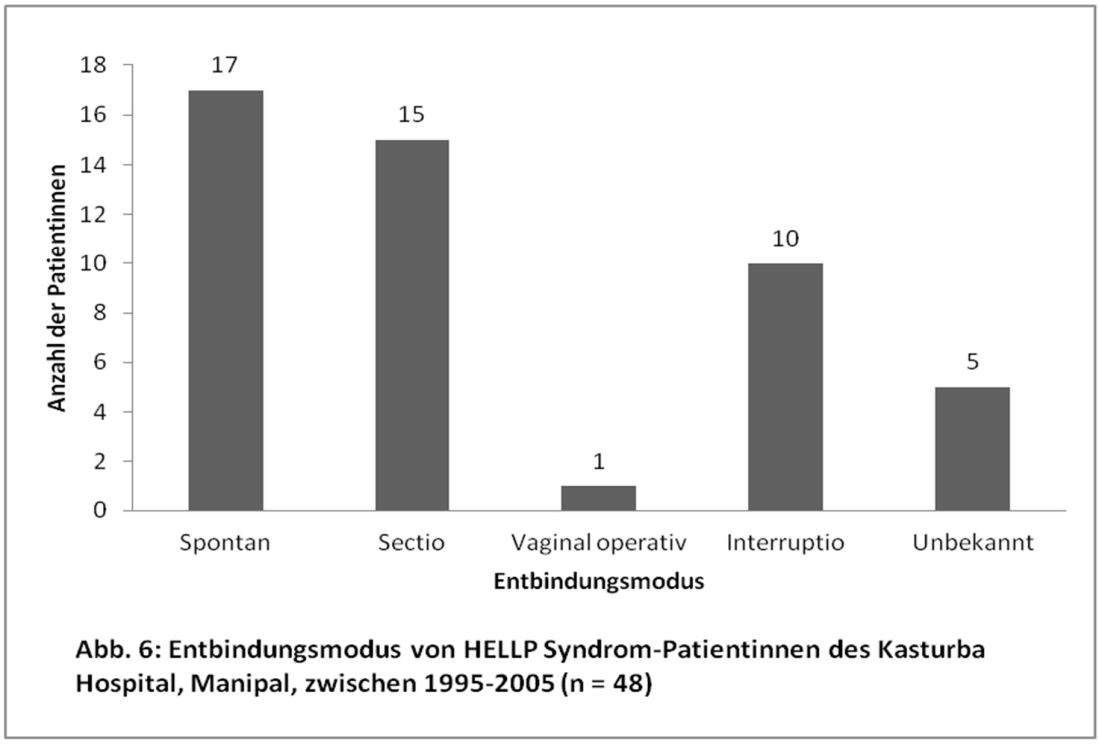

Abb. 6: Entbindungsmodus von HELLP Syndrom-Patientinnen des Kasturba Hospital, Manipal, zwischen 1995-2005 (n = 48)

3.1.10 Laborwerte von HELLP-Patientinnen

Die Leberwerte AST, ALT, LDH, sowie die Thrombozyten, Proteinurie, Hämoglobin und Kreatinin wurden auf ihren Mittelwert, Median und Standardabweichung untersucht (s. Tabelle 1).

Tabelle 1: Statistische Auswertung der Laborwerte von HELLP Syndrom-Patientinnen des Kasturba Hospital, Manipal, zwischen 1995-2005

Statistik - LDH (U/l)	
Normalwert	100-250
Anzahl	48
Mittelwert	2.608,60
Median	1.700,50
Standardabweichung	2.248,60
Minimum	513,00
Maximum	8.721,00

Statistik - AST (U/l)	
Normalwert	15-40
Anzahl	48
Mittelwert	527,90
Median	148,50
Standardabweichung	989,34
Minimum	41,00
Maximum	6.080,00

Statistik - ALT (U/l)	
Normalwert	17-63
Anzahl	48
Mittelwert	379,58
Median	120,00
Standardabweichung	749,11
Minimum	64,00
Maximum	4.791,00

Statistik - Thrombozyten (Tsd/l	
Normalwert	150-450
Anzahl	48
Mittelwert	72,21
Median	67,50
Standardabweichung	35,00
Minimum	16,00
Maximum	148,00

Hämoglobin (g%)	
Normalwert	12-14
Anzahl	47
Mittelwert	10,70
Median	10,70
Standardabweichung	2,20
Minimum	5,60
Maximum	16,50

Proteinurie (U-Status)	
Wert	Anzah
Negativ	2
1-fach positiv	7
2-fach positiv	6
3-fach positiv	18

Kreatinin (mg/dl)	
Normalwert	0,6-1,1
Anzahl	45
Mittelwert	1,90
Median	1,20
Standardabweichung	1,50
Minimum	0,50
Maximum	6,60

3.1.11 Maternales Outcome von HELLP-Patientinnen

Bei 36 (75%) der HELLP Syndrom-Patientinnen wurden ein oder mehrere Morbiditätskriterien registriert (s. Tabelle 2), bei 18 (50%) von ihnen so schwer, dass sie auf der Intensivstation behandelt werden mussten. Nur elf (22,9%) Patientinnen hatten keine Morbidität und bei einer Patientin gab es keine Information über die Morbidität.

Eine Eklampsie z.T. mit respiratorischer Insuffizienz war die häufigste Ursache für eine Behandlung auf der Intensivstation. Von den Patientinnen, die auf der Intensivstation behandelt wurden, hatten 55% eine akute Niereninsuffizienz (insgesamt zehn Patientinnen), davon wurden knapp 2/3 (sechs Patientinnen) dialysiert. Vier (22,2%) Patientinnen hatten eine disseminierte intravasale Koagulopathie.

Die größte Morbidität mit 46% aller HELLP Syndrom-Patientinnen bestand in der Notwendigkeit mindestens einer Transfusion von Blutprodukten. Die hypertensive Retinopathie, welche in allen Fällen konservativ mit klinischer Observanz behandelt wurde, trat bei 17% der Patientinnen auf. Zehn Prozent hatten eine respiratorische Insuffizienz als Komplikation. Eine Atonie wurde in sechs Prozent der HELLP Syndrom-Patientinnen festgestellt. Jeweils vier Prozent der Patientinnen erlitten eine katecholaminpflichtige Kreislaufinsuffizienz, Endometritis, Koma, Schock oder eine Hyperbilirubinämie. Eine Hirnstammdysfunktion nach zerebraler Hypoxie, Herzstillstand, zerebrales Ödem, akute Lebernekrose, kortikale Venenthrombose, Aszites, intrazerebrale Blutung, Retinaablösung, Plazentareste, Abruptio placentae, OP-pflichtige Nachblutung, Inkontinenz, kryptogene Leberzirrhose, portale Hypertension, beginnendes Leberversagen, Hyponatriämie, Hyperkaliämie, postpartale Depression, Phlegmone und Veränderungen des Nierenparenchyms traten bei jeweils zwei Prozent der HELLP Syndrom-Patientinnen auf (s. Tabelle 2).

Tabelle 2: Maternale Morbidität von HELLP Syndrom-Patie
Kasturba Hospital, Manipal, zwischen 1995-2005

Art der Morbidität	*Anzahl der Patientinnen*
Notwendigkeit einer Transfusion	22 (46%)
Eklampsie	20 (42%)
Akutes Nierenversagen gesamt	10 (21%)
Akutes Nierenversagen dialysepflichtig	6 (13%)
Hypertensive Retinopathie	8 (17%)
Respiratorische Insuffizienz	5 (10%)
Verbrauchskoagulopathie	4 (8%)
Atonie	3 (6%)
Katecholaminpflichtige Kreislaufinsuffizienz	2 (4%)
Endometritis	2 (4%)
Koma	2 (4%)
Schock	2 (4%)
Hyperbilirubinämie	2 (4%)
Hirnstamm Dysfunktion nach cerebraler Hypoxie	1 (2%)
Herzstillstand	1 (2%)
Zerebrales Ödem	1 (2%)
Akute Lebernekrose	1 (2%)
Kortikale Venenthrombose	1 (2%)
Aszites	1 (2%)
Intrazerebrale Blutung	1 (2%)
Retinaablösung	1 (2%)
Plazentareste	1 (2%)
Abruptio placentae	1 (2%)
OP-pflichtige Nachblutung	1 (2%)
Harn- und Stuhlinkontinenz	1 (2%)
Kryptogene Leberzirrhose	1 (2%)
Portale Hypertension	1 (2%)
Beginnendes Leberversagen	1 (2%)
Hyponatriämie	1 (2%)
Hyperkaliämie	1 (2%)
Postpartale Depression	1 (2%)
Phlegmone	1 (2%)
Nierenparenchym Veränderungen	1 (2%)

Das Outcome der 18 Intensivfälle ist im Folgenden aufgelistet:

Intensiv-Patientin 1

Die Patientin wurde extern entbunden und wurde anschließend im Schockzustand mit einem RR von 50/0 mmHg bewusstlos ins Kasturba Hospital, Manipal, gebracht. Sie wurde sofort auf die Intensivstation verlegt, erhielt Katecholamine,

wurde für zwei Tage beatmet, erhielt insgesamt zwölf Bluttransfusionen und blieb zehn Tage auf der Intensivstation. Die Thrombozyten fielen auf minimal 38.000/µl ab.

Intensiv-Patientin 2

Nach Einleitung wegen eines IUFT wurde die Patientin spontan entbunden. Anschließend entwickelte sie eine akute Niereninsuffizienz und wurde auf die Intensivstation verlegt, wo sie zweimal dialysiert wurde. Zudem stellten die behandelnden Ärzte eine Hirnstammdysfunktion auf Grund einer Hypoxie fest, weswegen sie beatmet wurde und sieben Bluttransfusionen erhielt. Außerdem wurden hypertensive Veränderungen der Retina Grad I bemerkt. Die Thrombozyten waren auf minimal 35.000/µl abgefallen.

Intensiv-Patientin 3

Die Patientin hatte einen IUFT in der 24. SSW. Sie hatte eklamptische Anfälle und kam mit Herzstillstand und respiratorischer Insuffizienz auf die Intensivstation. Eine Einleitung bei IUFT war nicht möglich. Die Angehörigen der Patientin nahmen sie im graviden, komatösen Zustand gegen ärztlichen Rat mit nach Hause. Die Thrombozyten sanken auf minimal 30.000/µl.

Intensiv-Patientin 4

Bei HELLP Syndrom im zweiten Trimenon wurde eine Interruptio eingeleitet. Die Patientin wurde nach der Interruptio wegen einer akuten Niereninsuffizienz auf die Intensivstation verlegt, sie wurde viermal dialysiert. Desweiteren hatte die Patientin eine Plazentaretention, welche manuell gelöst werden musste. Die Thrombozyten fielen auf minimal 49.000/µl ab.

Intensiv-Patientin 5

Die Patientin hatte in der 31. SSW extern in einem Secondary Hospital in Udupi, einer Nachbarstadt von Manipal, einen IUFT entbunden. Sie wurde postpartal wegen eines eklamptischen Anfalles ins Kasturba Hospital, Manipal, gebracht, wo sie auf der Intensivstation betreut wurde. Zusätzlich hatte die Patientin eine akute Niereninsuffizienz. Die Thrombozyten sanken auf 39.000/µl.

Intensiv-Patientin 6

Auch diese Patientin entwickelte postpartal eklamptische Anfälle nach der Geburt eines IUFT. Die Patientin wurde auf der Intensivstation betreut und erhielt drei Bluttransfusionen und eine Transfusion von thrombozytenreichem Plasma. Die Thrombozyten sanken auf minimal 29.000/µl ab.

Intensiv-Patientin 7

Nach einer Notsektio wegen eines HELLP Syndroms entwickelte die Patientin postpartal eklamptische Anfälle und wurde daher auf die Intensivstation verlegt. Sie erhielt drei Transfusionen von Fresh-Frozen-Plasma und zwei Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten. Außerdem wurde eine hypertensive Retinopathie Grad I festgestellt. Die Thrombozyten fielen von 150.000/µl auf 35.000/µl ab.

Intensiv-Patientin 8

Die Patientin wurde extern spontan von einem lebensfrischen, unreifen Neugeborenen in der 34. SSW entbunden und wurde postpartal wegen eines zerebralen Ödems ins Kasturba Hospital auf die Intensivstation zur weiteren Behandlung verlegt. Die Thrombozyten sind bis auf 16.000/µl abgefallen.

Intensiv-Patientin 9

In der 33. SSW erfolgte die Einleitung auf Grund eines IUFT. Die Patientin konnte spontan entbunden werden. Anschließend entwickelte die Patientin eine akute Lebernekrose sowie eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz. Die Thrombozyten sanken auf 148.000/µl ab.

Intensiv-Patientin 10

Die Patientin kam in der 34. SSW wegen eklamptischer Anfälle ins Krankenhaus. Es wurde eine Notsektio durchgeführt. Postpartal wurde die Patientin auf der Intensivstation beatmet und erhielt acht Transfusionen von thrombozytenreichem Plasma, zwei Fresh-Frozen-Plasma und vier Vollbluttransfusionen. Die Thrombozyten sanken auf minimal 64.000/µl ab.

Intensiv-Patientin 11

Wegen eklamptischer Anfälle kam die Patientin im achten Schwangerschaftsmonat in die Klinik. Auf Grund eines IUFT wurde sie eingeleitet. Postpartal hatte die Patientin eine Atonie und wurde wegen des hohen Blutverlustes auf die Intensivstation verlegt. Sie erhielt insgesamt 16 Bluttransfusionen. Zudem hatte die Patientin bei Entlassung eine Stuhl- sowie Harninkontinenz. Die Thrombozyten fielen auf minimal 60.000/µl.

Intensiv-Patientin 12

Die Patientin kam in der 31. SSW wegen epigastrischer Schmerzen, fehlender Kindsbewegungen sowie Oligurie in die Klinik. Ein IUFT wurde festgestellt und die Patientin wurde spontan nach Einleitung entbunden. Postpartal entwickelte die Patientin eine Verbrauchskoagulopathie sowie ein akutes Nierenversagen und wurde zweimal auf der Intensivstation dialysiert. Desweiteren erhielt sie eine Vollblut-, drei Erythrozytenkonzentrat- sowie sechs Fresh-Frozen-Plasma Transfusionen. Der Kreatininwert lag bei 4,5 mg/dl, die Thrombozyten waren bei 90.000/µl.

Intensiv-Patientin 13

Zunächst erfolgte bei der Patientin die Spontangeburt eines IUFT. Anschließend entwickelte sie ein akutes Nierenversagen mit Koma sowie eine kortikale Venenthrombose und hatte am ehesten eine intrakranielle hypertensive Blutung, welche das Koma der Patientin erklären könnte, aus dem sie nicht mehr erwachte. Die Angehörigen nahmen sie im komatösen Zustand gegen ärztlichen Rat mit nach Hause. Die Thrombozyten betrugen 54.000/µl.

Intensiv-Patientin 14

Die Patientin hatte eine ante- sowie intrapartale Eklampsie und wurde extern spontan von einem IUFT entbunden. Postpartal hatte die Patientin erneut eklamptische Anfälle und wurde daher ins Kasturba Hospital verlegt. Außerdem entwickelte sie eine akute Niereninsuffizienz und wurde auf der Intensivstation behandelt. Hier erhielt sie auch eine Bluttransfusion. Das Kreatinin stieg bis auf 4,8 mg/dl, die Thrombozyten sanken auf minimal 70.000/µl.

Intensiv-Patientin 15

Wegen Beinödemen, fehlender Kindsbewegungen sowie Fieber stellte sich diese Patientin in der 36. SSW vor. Sie wurde wegen eines IUFT eingeleitet und wurde spontan entbunden. Postpartal entwickelte die Patientin eine Verbrauchskoagulopathie und erhielt zwei Transfusionen von Fresh-Frozen-Plasma. Zudem hatte sie bilaterale renale Parenchymveränderungen sowie Aszites und eine Phlegmone. Die Thrombozyten waren bei 80.000/µl.

Intensiv-Patientin 16

Die Patientin hatte extern in der 34. SSW spontan ein lebensfrisches, unreifes Neugeborenes nach einer antepartalen Eklampsie sowie Oligurie geboren. Das Neugeborene verstarb nach 15 Lebensminuten. Die Patientin entwickelte postpartal eine akute Niereninsuffizienz und wurde drei Mal auf der Intensivstation

dialysiert und erhielt drei Bluttransfusionen. Das Kreatinin stieg auf 6,6 mg/dl an, die Thrombozyten fielen rasch auf 67.000/µl ab.

Intensiv-Patientin 17

Am Termin hat die Patientin extern per Notsektio wegen drohender fetaler Asphyxie bei dick grünem Fruchtwasser ein lebensfrisches, reifes Neugeborenes geboren. Postpartal wurde die Patientin wegen Nachblutung sowie Epistaxis ins Kasturba Hospital verlegt, wo sie relaparotomiert wurde. Die Patientin hatte eine Verbrauchskoagulopathie und erhielt insgesamt acht Bluttransfusionen. Die Thrombozyten sanken auf 63.000/µl.

Intensiv-Patientin 18

Die Patientin hatte extern per Notsektio in der 35. SSW ein lebensfrisches, unreifes Neugeborenes auf die Welt gebracht. Antepartal hatte die Patientin Oligurie, postoperativ eine Anurie sowie RR-Werte von 180/110 mmHg. Am ersten postpartalen Tag wurde sie mit einem RR-Wert von 90/60 mmHg ins Kasturba Hospital verlegt. Sie geriet in eine Verbrauchskoagulopathie, entwickelte ein akutes Nierenversagen und wurde fünfmal dialysiert. Weiterhin wurde sie katecholaminpflichtig sowie auf Grund einer respiratorischen Insuffizienz intubiert und verfiel in einen septischen Schock. Sie erhielt insgesamt 18 Thrombozytenkonzentrate, viermal thrombozytenreiches Plasma, fünf Einheiten Fresh-Frozen-Plasma, vier Erythrozytenkonzentrate und zwei Vollbluttransfusionen. Postpartal nach Erholung entwickelte die Patientin außerdem noch Depressionen. Die Thrombozyten sanken auf 70.000/µl.

Achtzehn weitere Patientinnen hatten Morbiditäten, die jedoch keine Behandlung auf der Intensivstation benötigten:

Nicht intensivpflichtige Patientin 1

Kryptogene Leberzirrhose postpartal nach vier Wochen. Portale Hypertension. Endometritis. Gabe von zwei Bluttransfusionen.

Nicht intensivpflichtige Patientin 2

Akutes Nierenversagen, welches nicht intensivpflichtig und nicht dialysepflichtig war.

Nicht intensivpflichtige Patientin 3

Hypertensive Retinopathie Grad III. Gabe von fünf Transfusionen von thrombozytenreichem Plasma.

Nicht intensivpflichtige Patientin 4

Hypertensive Retinopathie Grad I. Gabe einer Bluttransfusion.

Nicht intensivpflichtige Patientin 5

Gabe von fünf Transfusionen von thrombozytenreichem Plasma und einem Fresh-Frozen-Plasma.

Nicht intensivpflichtige Patientin 6

Hypertensive Retinopathie Grad I.

Nicht intensivpflichtige Patientin 7

Hypertensive Retinopathie Grad III.

Nicht intensivpflichtige Patientin 8

Gabe von einer Transfusion von thrombozytenreichem Plasma und einer Vollblutransfusion.

Nicht intensivpflichtige Patientin 9

Beginnendes Leberversagen.

Nicht intensivpflichtige Patientin 10

Hypertensive Retinopathie Grad III.

Nicht intensivpflichtige Patientin 11

Netzhautablösung des linken Auges.

Nicht intensivpflichtige Patientin 12

Vorzeitige Plazentalösung mit Gabe von zwei Thrombozytenkonzentraten und einer Fresh-Frozen-Plasma Transfusion.

Nicht intensivpflichtige Patientin 13

Gabe von vier Bluttransfusionen.

Nicht intensivpflichtige Patientin 14

Hypertensive Retinopathie Grad III. Hyponaträmie. Hyperkaliämie.

Nicht intensivpflichtige Patientin 15

Atonie mit Gabe von zwei Bluttransfusionen.

Nicht intensivpflichtige Patientin 16

Gabe von zwei Bluttransfusionen.

Nicht intensivpflichtige Patientin 17

Atonie. Hyperbilirubinämie.

Nicht intensivpflichtige Patientin 18

Hyperbilirubinämie nach Gabe einer Bluttransfusion. Endometritis.

3.1.12 Perinatales Outcome von HELLP-Patientinnen

Aus den 48 Schwangerschaften mit HELLP Syndrom ergaben sich 50 Feten, da zwei Patientinnen eine Geminigravidität hatten.

Lediglich 23 (46%) Kinder sind lebend geboren worden. In 16 (32%) Fällen lag ein IUFT vor, die alle bis auf einen nach Einleitung spontan geboren werden konnten. In zehn (20%) Fällen wurde der Fet vor der 28. SSW interrupiert. Bei einer von den Interruptiones handelte es sich um eine Molenschwangerschaft. Bei einer (2%) Patientin gab es keine Angaben zum fetalen Outcome.

Von den 23 Lebendgeburten kam es in fünf (21,7%) Fällen zu einem neonatalen Tod (10% aller Feten).

Von allen Schwangerschaften überlebten nur 18 (36,0%) Neugeborene die neonatale Zeit (s. Abb. 7). Vier von diesen mussten ebenfalls auf der neonatalen Intensivstation behandelt werden. Insgesamt wurden 39,1% der Neugeborenen auf der Intensivstation behandelt.

Die bereinigte perinatale Mortalität unter Ausschluss der Interruptiones betrug 42%.

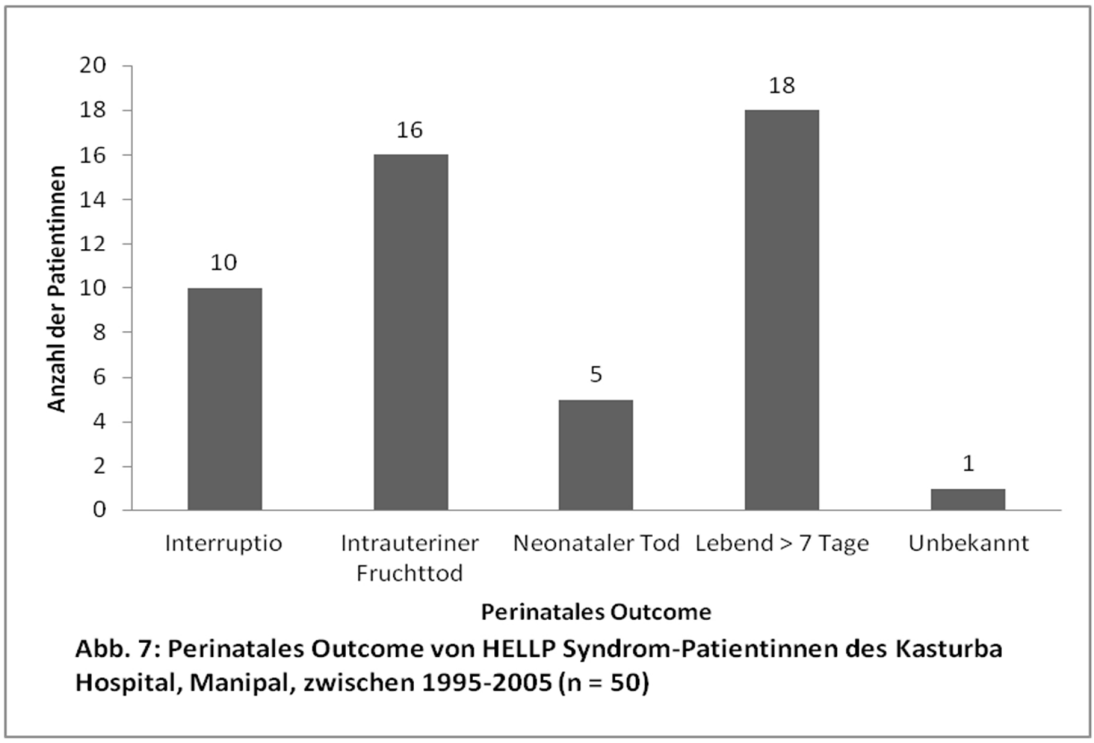

Abb. 7: Perinatales Outcome von HELLP Syndrom-Patientinnen des Kasturba Hospital, Manipal, zwischen 1995-2005 (n = 50)

Die neonatalen Todesfälle werden nun detaillierter beschrieben.

Neugeborenes 1

Neonataler Tod am vierten Lebenstag auf Grund von Frühgeburtlichkeit (32. SSW). Das Neugeborene wurde beatmet, erhielt Antibiose und i.v. Infusionen.

Neugeborenes 2

Neonataler Tod am vierten Lebenstag auf Grund von Frühgeburtlichkeit (35. SSW), Wachstumsretardierung, Dysmorphiezeichen und persistierendem Ductus arteriosus.

Neugeborenes 3

Neonataler Tod am sechsten Lebenstag wegen Hirnblutung und Frühgeburtlichkeit (30. SSW).

Neugeborenes 4

Neonataler Tod am fünften Lebenstag wegen Frühgeburtlichkeit (29. SSW).

Neugeborenes 5

Neonataler Tod nach 15 Lebensminuten wegen Frühgeburtlichkeit (34. SSW).

Alle diese Kinder wurden auf der neonatalen Intensivstation behandelt.

3.1.13 Alter von eklamptischen Patientinnen

Mindestens einen eklamptischen Anfall hatten 20 der 48 (41,7%) HELLP-Patientinnen. Die Altersverteilung von eklamptischen Patientinnen wird in Abbildung 8 dargestellt. Analog zu der Statistik der HELLP Syndrom-Patientinnen sind 35% der Patientinnen zwischen 20 und 24 Jahren und 35% zwischen 25 und 29 Jahren (jeweils sieben Patientinnen). Die restlichen sechs Patientinnen sind gleichmäßig in der Altersgruppe zwischen 30 und 34 Jahren und älter oder gleich 35 Jahre (jeweils 15%) aufgeteilt. Das Durchschnittsalter betrug 27,3 Jahre.

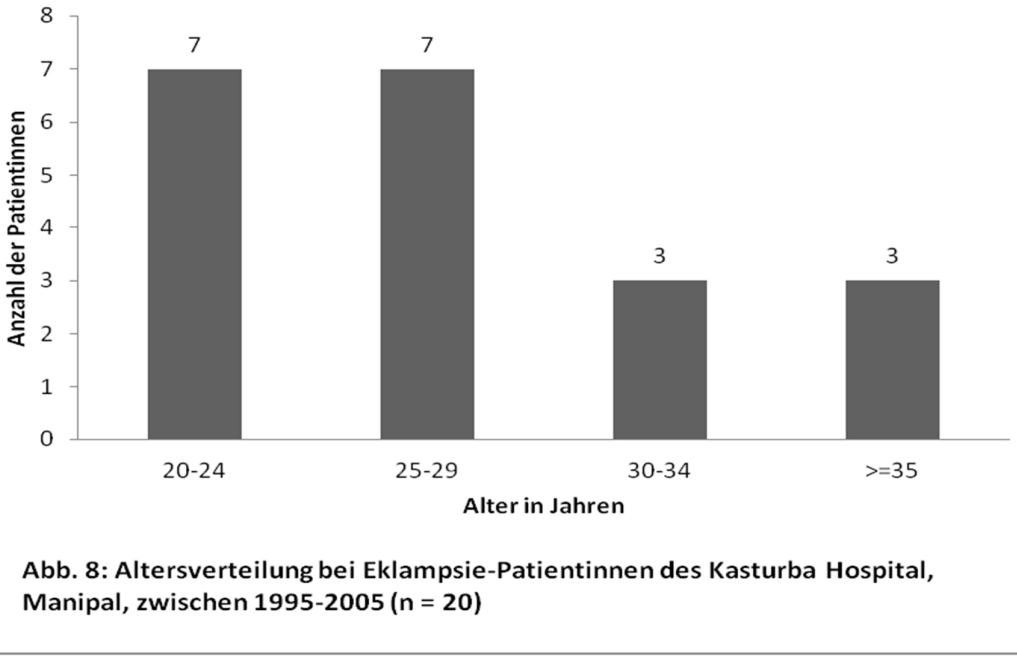

Abb. 8: Altersverteilung bei Eklampsie-Patientinnen des Kasturba Hospital, Manipal, zwischen 1995-2005 (n = 20)

3.1.14 Parität von eklamptischen Patientinnen

Elf (55%) Patientinnen waren Erstpara, sechs (30%) Patientinnen Zweitpara. Dies unterscheidet sich etwas von der HELLP Syndrom-Statistik, in der 60,4% Erstpara waren. Zwei (10%) Patientinnen waren dritt gebärend und eine (5%) viert gebärend (s. Abb. 9).

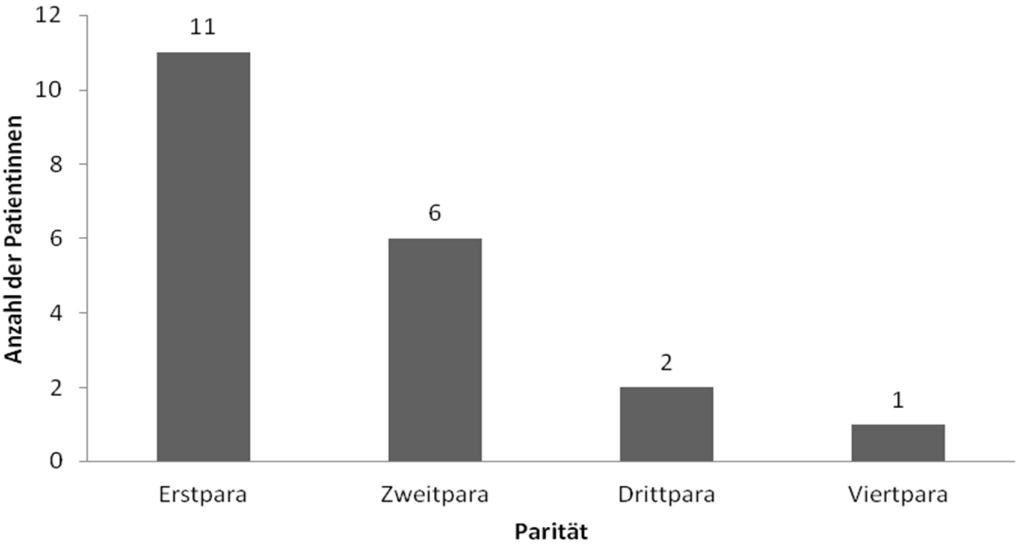

Abb. 9: Parität von Eklampsie-Patientinnen des Kasturba Hospital, Manipal, zwischen 1995-2005 (n = 20)

3.1.15 Gestationswoche bei Aufnahme von eklamptischen Patientinnen

Vier (20%) Patientinnen mit Eklampsie kamen vor der 28. SSW, zwei (10%) Patientinnen stellten sich zwischen der 29. und 32. SSW vor. Vier (20%) Patientinnen erschienen zwischen der 33. und 37. SSW. Drei (15%) Patientinnen kamen nach Abschluss der Frühgeburtlichkeit (>37. SSW) und fünf (25%) Patientinnen kamen postpartal. Bei zwei (10%) Patientinnen gab es keine Angaben zur Schwangerschaftswoche. Im Mittel stellten sich die Patientinnen in der 32. SSW vor. Abbildung 10 zeigt die Aufteilung der Gestationswochen bei Aufnahme der eklamptischen Patientinnen.

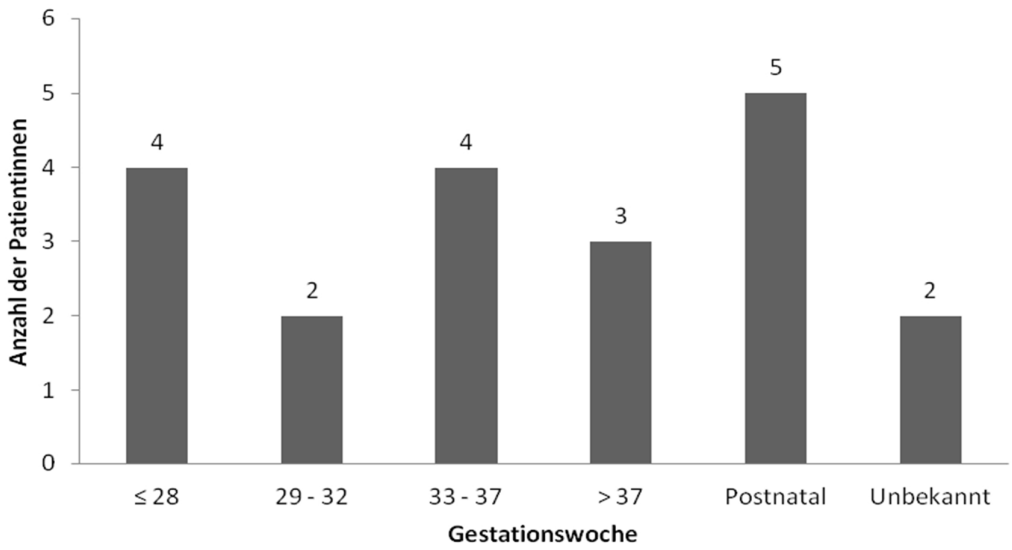

Abb. 10: Gestationswoche bei Aufnahme von Eklampsie-Patientinnen des Kasturba Hospital, Manipal, zwischen 1995-2005 (n = 20)

3.1.16 Bekannte Präeklampsie in der aktuellen Schwangerschaft von eklamptischen Patientinnen

Bei insgesamt fünf (25%) Patientinnen war eine Präeklampsie in der Schwangerschaft bekannt. Bis zum vollen Bild einer Eklampsie betrug es im Durchschnitt etwa 3,5 Wochen. Eine Patientin, bei der eine Präeklampsie bekannt war, lehnte eine Therapie ab. In der HELLP Syndrom-Statistik stellten sich insgesamt neun Patientinnen mit Präeklampsie dar, von denen fünf letztendlich zur Eklampsie fortschritten.

3.1.17 Symptome bei Aufnahme von eklamptischen Patientinnen

Zwanzig Patientinnen hatten mindestens einen eklamptischen Anfall. Sechs (30%) Patientinnen hatten mehr als einen eklamptischen Anfall, eine Patientin hatte bis zu acht Anfälle. Fünf (25%) Patientinnen hatten eine postpartale Eklampsie.

Die zwei häufigsten zusätzlichen Symptome waren Kopfschmerzen und Erbrechen bei jeweils neun Patientinnen (45%). Außerdem klagten jeweils drei (15%) Patientinnen über Augenflimmern, Beinödeme, Oberbauchschmerzen und Oligurie. Eine Patientin wurde im Schockzustand eingeliefert. Eine (5%) Patientin

war bei Aufnahme asymptomatisch und entwickelte erst postpartal eine Eklampsie (s. Abb.11).

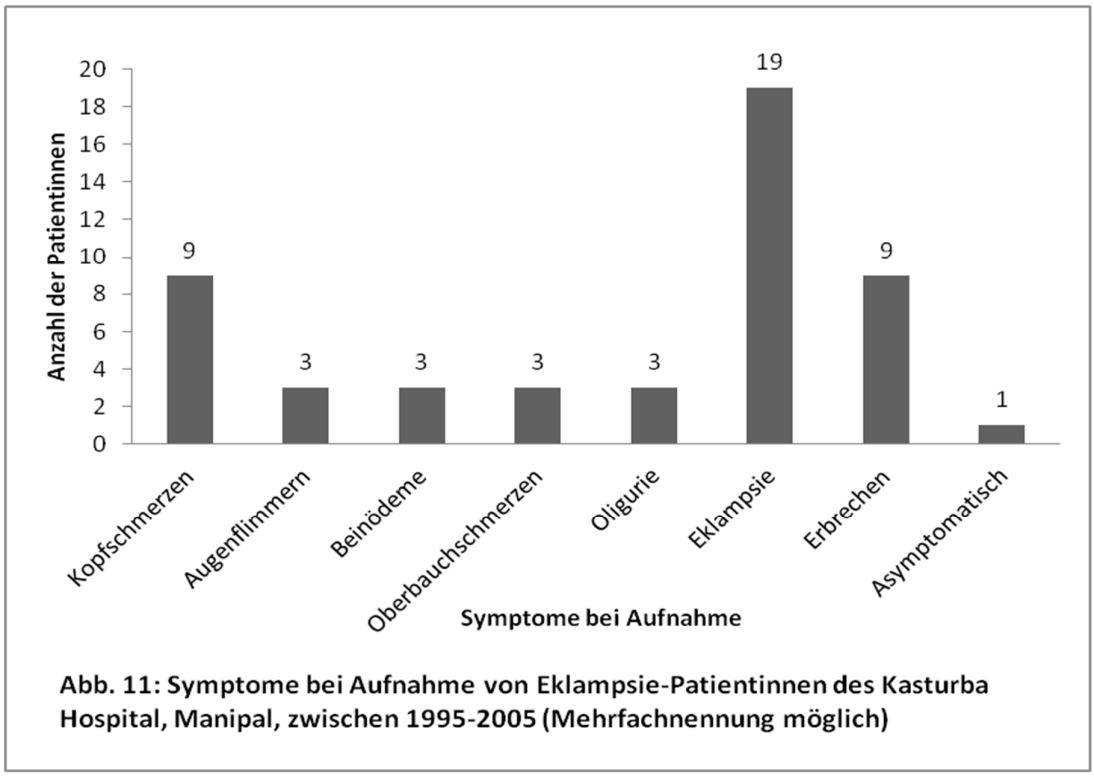

Abb. 11: Symptome bei Aufnahme von Eklampsie-Patientinnen des Kasturba Hospital, Manipal, zwischen 1995-2005 (Mehrfachnennung möglich)

3.1.18 Risikoschwangerschaft in der aktuellen Schwangerschaft von eklamptischen Patientinnen

Eine Patientin hatte eine Risikoschwangerschaft bei Z.n. Sterilitätsbehandlung.

3.1.19 Präeklampsie in der vorangegangenen Schwangerschaft/Eigenanamnese/ Familienanamnese von eklamptischen Patientinnen

Eine Patientin hatte eine positive Familienanamnese für arterielle Hypertonie bei der Mutter und Diabetes mellitus beim Vater. Keine Patientin hatte eine vorausgegangene Schwangerschaft mit Präeklampsie.

3.1.20 Vitalparameter und klinische Untersuchung bei Aufnahme von eklamptischen Patientinnen

Lediglich zwei Patientinnen hatten normotone Blutdruckwerte von 120/80 mmHg und 110/70 mmHg. Eine Patientin kam im Schockzustand mit systolischem Blutdruckwert von 50 mmHg; der diastolische Wert war nicht messbar. Der maximale systolische Blutdruckwert war 190 mmHg, der höchste diastolische Wert lag bei 140 mmHg. Der mittlere systolische RR-Wert lag bei 151 mmHg, der mittlere diastolische RR-Wert lag bei 104 mmHg aller eklamptischen Patientinnen des vorliegenden Kollektivs (s. Abb. 12).

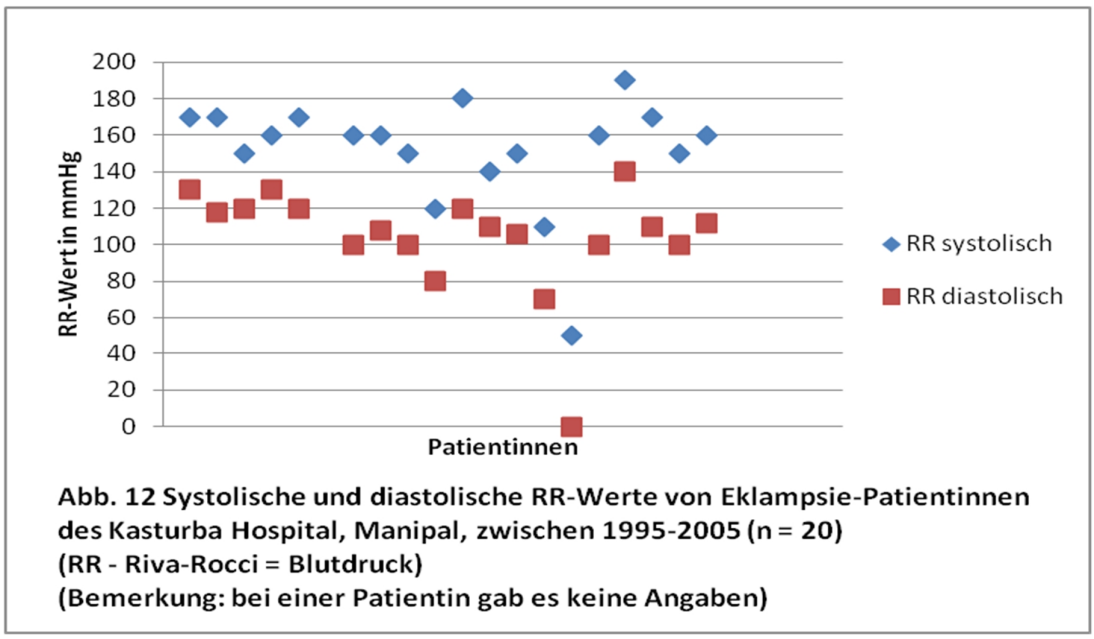

Abb. 12 Systolische und diastolische RR-Werte von Eklampsie-Patientinnen des Kasturba Hospital, Manipal, zwischen 1995-2005 (n = 20)
(RR - Riva-Rocci = Blutdruck)
(Bemerkung: bei einer Patientin gab es keine Angaben)

Der Puls war bei drei Patientinnen tachykard. Bei der Patientin im Schockzustand war der Puls nicht messbar. Die restlichen 16 Patientinnen hatten eine normale Pulsfrequenz. Vier Patientinnen hatten eine erkennbare Blässe, zwei einen Ikterus und neun Beinödeme, eine Patientin sogar eine Anasarka. Eine Patientin hatte eine klinisch erkennbare Gerinnungsproblematik. Eine weitere Patientin blutete bei Aufnahme durch einen Zungenbiss, den sie sich bei einem eklamptischen Anfall zugezogen hatte.

3.1.21 Entbindungsmodus von eklamptischen Patientinnen

Der Entbindungsmodus von eklamptischen Patientinnen wird in Abbildung 13 gezeigt. Sechs (30%) Patientinnen wurden im Kasturba Hospital vaginal bzw. vaginal operativ entbunden, davon waren zwei Einleitungen bei lebendem Kind, eine Spontangeburt ohne Einleitung, zwei Einleitungen bei IUFT und ein Outlet Forceps bei IUFT. Es wurden vier (20%) Notsektiones durchgeführt bei lebendem Kind und eine (5%) sekundäre Sektio bei frustranem Einleitungversuch bei IUFT. Bei vier (20%) Patientinnen, die vor der 28. SSW eine Eklampsie hatten, wurde eine Interruptio durchgeführt. Fünf weitere Patientinnen hatten extern geboren. Davon waren zwei (10%) spontane Geburten bei lebendem Kind, eine (5%) Hausgeburt mit totem Kind und bei zwei (10%) externen Geburten gab es keine Angaben zum Entbindungsmodus.

Zusammengefasst wurden 45% vaginal bzw. vaginal operativ entbunden, 25% per Sektio caesarea, 20% der Schwangerschaften mussten interrupiert werden und bei 10% gab es keine Angaben zum Geburtsmodus, da sie extern entbunden wurden.

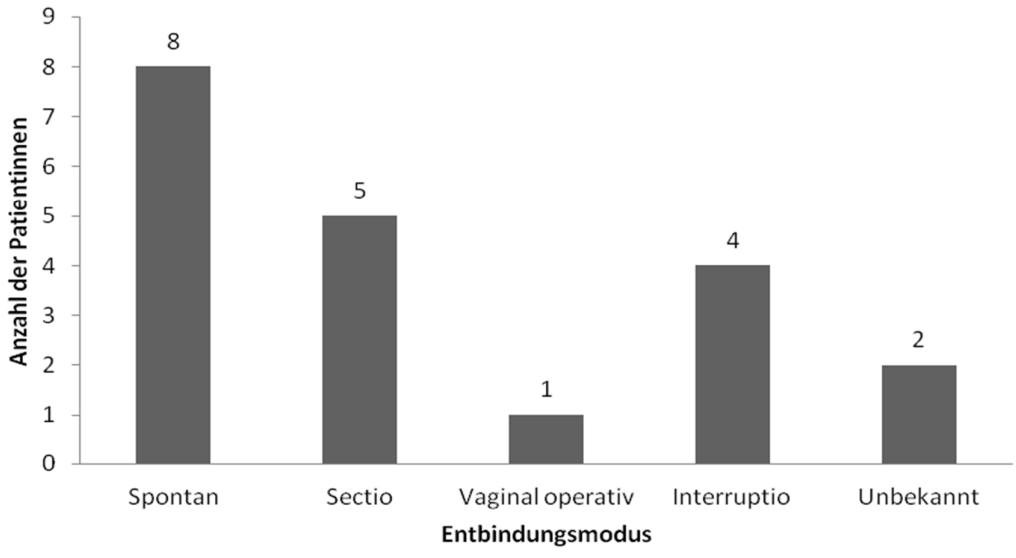

Abb. 13: Entbindungsmodus von Eklampsie-Patientinnen des Kasturba Hospital, Manipal, zwischen 1995-2005 (n = 20)

3.1.22 Laborwerte von eklamptischen Patientinnen

Die Leberwerte AST, ALT, LDH, sowie die Thrombozyten, Proteinurie und Hämoglobin und Kreatinin wurden auf ihren Mittelwert, Median und Standardabweichung untersucht (s. Tabelle 3).

Tabelle 3: Statistische Auswertung der Laborwerte von Eklai
Patientinnen des Kasturba Hospital, Manipal, zwischen 1995-2005

Statistik - LDH (U/l)	
Normalwert	100-250
Anzahl	20
Mittelwert	3.456,05
Median	2.373,50
Standardabweichung	2.593,00
Minimum	979,00
Maximum	8.721,00

Statistik - AST (U/l)	
Normalwert	15-40
Anzahl	20
Mittelwert	830,60
Median	338,50
Standardabweichung	1.411,82
Minimum	42,00
Maximum	6.080,00

Statistik - ALT (U/l)	
Normalwert	17-63
Anzahl	20
Mittelwert	597,90
Median	210,00
Standardabweichung	1.091,57
Minimum	72,00
Maximum	4.791,00

Statistik - Thrombozyten (Tsd/	
Normalwert	150-450
Anzahl	20
Mittelwert	61,40
Median	55,00
Standardabweichung	32,95
Minimum	16,00
Maximum	139,00

Hämoglobin (g%)	
Normalwert	12-14
Anzahl	19
Mittelwert	10,00
Median	11,30
Standardabweichung	2,00
Minimum	5,60
Maximum	14,80

Proteinurie (U-Status)	
Wert	Anzah
Negativ	0
1-fach positiv	2
2-fach positiv	4
3-fach positiv	5

Kreatinin (mg/dl)	
Normalwert	0,6-1,1
Anzahl	18
Mittelwert	1,00
Median	1,30
Standardabweichung	1,00
Minimum	0,50
Maximum	6,60

3.1.23 Maternales Outcome von eklamptischen Patientinnen

Sechzehn (80%) der 20 Eklampsie-Patientinnen wiesen weitere Morbiditätskriterien auf (s. Tabelle 4), davon wurden elf (69%) auf der Intensivstation behandelt. Eine Patientin (*Intensiv-Patientin 3*) wurde in komatösem Zustand von ihren Angehörigen mit nach Hause genommen.

Lediglich vier Patientinnen hatten außer dem eklamptischen Anfall keine Morbidität.

Im Einzelnen sind die Fälle bereits in der HELLP Syndrom-Statistik beschrieben worden.

Tabelle 4: Maternale Morbidität von Eklampsie-Patientinnen des Kasturba Hospital, Manipal, zwischen 1995-2005

Art der Morbidität	*Anzahl der Patientinnen*
Notwendigkeit einer Transfusion	11 (55%)
Akutes Nierenversagen gesamt	4 (20%)
Akutes Nierenversagen dialysepflichtig	2 (10%)
Respiratorische Insuffizienz	4 (20%)
Hypertensive Retinopathie	4 (20%)
Atonie	2 (10%)
Katecholaminpflichtige Kreislaufinsuffizienz	1 (5%)
Koma	1 (5%)
Schock	1 (5%)
Hirnstamm Dysfunktion nach cerebraler Hypoxie	1 (5%)
Herzstillstand	1 (5%)
Zerebrales Ödem	1 (5%)
Retinaablösung	1 (5%)
Harn- und Stuhlinkontinenz	1 (5%)

3.1.24 Perinatales Outcome von eklamptischen Patientinnen

Acht (40%) von 20 eklamptischen Müttern geborene Kinder sind lebend auf die Welt gekommen. Von ihnen starben drei (15%) in der Neonatalzeit. Es gab acht (40%) IUFT und vier (20%) Schwangerschaften mussten interrupiert werden, da sie vor der 28. SSW geboren werden mussten. Dies bedeutet, dass von den 20 eklamptischen Müttern lediglich fünf (25%) Neugeborene die Neonatalzeit überlebten. Dies macht eine perinatale Mortalität von 55%. Abbildung 14 veranschaulicht diese Daten.

Auf der neonatalen Intensivstation wurden 62,5% aller lebendgeborenen Neugeborenen behandelt.

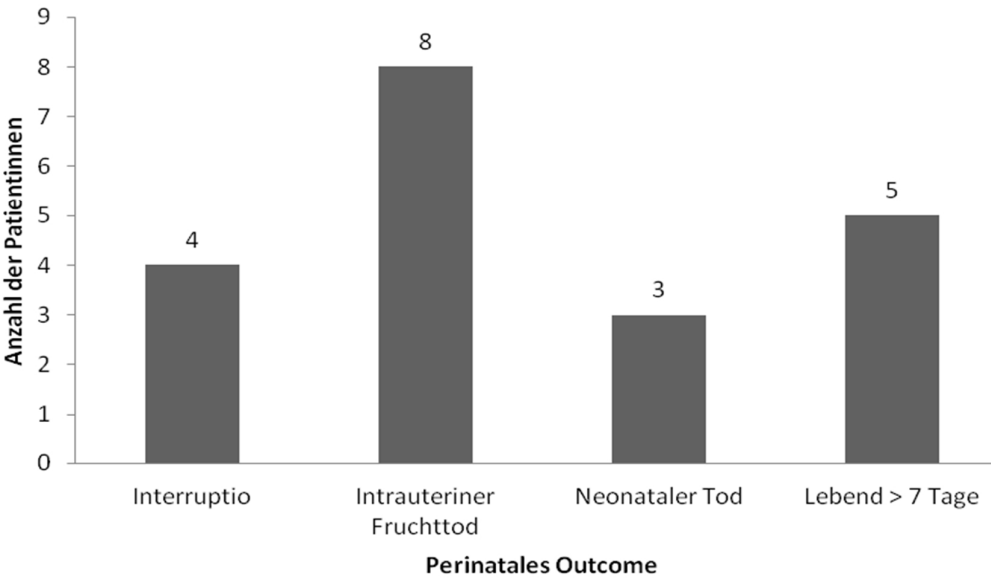

Abb. 14: Perinatales Outcome von Eklampsie-Patientinnen des Kasturba Hospital, Manipal, zwischen 1995-2005 (n = 20)

3.2 Ergebnisse deutscher Patientinnen

Aus den BAQ-Daten für das Jahr 2000 wurden die Vergleichsdaten für Bayern, Deutschland ermittelt. Es gab 107.586 Geburten in Bayern im Jahr 2000. Durch eine Gestose/Eklampsie/HELLP Syndrom waren 2480 der Schwangerschaften kompliziert. Insgesamt gab es sieben maternale und 575 perinatale Todesfälle. Davon waren drei maternale und elf perinatale Todesfälle bei Gestose/Eklampsie/HELLP Syndrom. Die Inzidenz der Gestose/Eklampsie/HELLP Syndroms lag somit bei 2,31% aller Schwangerschaften. Die gesamte maternale Mortalität betrug 0,007%, die gesamte perinatale Mortalität betrug 0,53%. Die mütterliche Sterblichkeit bei Gestose/Eklampsie/HELLP Syndrom betrug 0,12% und die perinatale Sterblichkeit bei Gestose/Eklampsie/HELLP Syndrom betrug 0,44%. Aus den BAQ-Daten war es nicht möglich, die Daten nur allein für das HELLP Syndrom zu extrahieren. Außerdem konnten keine Daten bezüglich der Morbidität extrahiert werden.

3.3 Vergleich indischer und deutscher HELLP-Patientinnen

Im Kasturba Hospital, Manipal, Indien, gab es zwischen dem 01.01.1995 und dem 31.12.2005 12.427 Geburten. Darunter gab es zwei maternale Todesfälle unter Berücksichtigung der präfinalen Patientinnen, die im komatösen Zustand von ihren Angehörigen mit nach Hause genommen wurden sowie 21 perinatale Todesfälle von den 48 identifizierten HELLP Syndrom-Fällen. Die mütterliche Mortalität betrug 4,17% und die perinatale Mortalität 42% bei HELLP Syndrom-Patientinnen des Kasturba Hospitals, Manipal, Indien.

Aus den bayerischen Daten konnte eine gesamte maternale Mortalität von 0,007% und gesamte perinatale Mortalität von 0,53% errechnet werden. Die mütterliche Sterblichkeit bei Gestose/Eklampsie/HELLP Syndrom betrug 0,12% und die perinatale Sterblichkeit bei Gestose/Eklampsie/HELLP Syndrom betrug 0,44%.

Um herauszufinden, ob es einen signifikanten Unterschied in den maternalen und perinatalen Mortalitätsraten zwischen Indien und Deutschland gab, wurde der exakte Fisher-Test durchgeführt mit der Nullhypothese, dass es keinen signifikanten Unterschied gibt. Wie man der Tabelle 5 entnehmen kann, ist der zweiseitige p-Wert für die maternale Mortalität 0,003 und somit signifikant erniedrigt.

Tabelle 5: Exakter Fisher-Test für maternale Mortalität im Kasturba Hospital, Manipal, zwischen 1995-2005, und Daten der bayerischen Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung, im Jahr 2000

	Manipal	Bayern	Gesamt
Tot/Präfinal	2	3	5
Lebend	46	2477	2523
Gesamt	48	2480	2528
p-Wert (zweiseitig)	0,003		
Signifikanzniveau α	0,05		

Der exakte Fisher-Test mit der gleichen Nullhypothese wurde auch für die perinatale Mortalität verwendet. Tabelle 6 kann man entnehmen, dass der zweiseitige p-Wert <0,001 für die perinatale Mortalität bei HELLP Syndrom ist und auch dies war signifikant erniedrigt.

Tabelle 6: Exakter Fisher-Test für perinatale Mortalität im Kasturba Hospital, Manipal, zwischen 1995-2005, und Daten der bayerischen Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung, im Jahr 2000

	Manipal	Bayern	Gesamt
Tot/Präfinal	21	11	32
Lebend	29	2469	2498
Gesamt	50	2480	2530
p-Wert (zweiseitig)	<0,001		
Signifikanzniveau α	0,05		

Die mütterliche Mortalität war 34,4-fach und die perinatale Mortalität 94,7-fach höher in Manipal, Indien, als in Bayern, Deutschland.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass das HELLP Syndrom im indischen Patientenkollektiv mit durchschnittlich 27,4 Jahren in der 32. SSW auftrat, die Patientinnen in 60% Erstgravida/-para waren und in 19% der Fälle eine Präeklampsie in der Schwangerschaft bereits bekannt war. Die Hauptbeschwerden waren Oberbauchschmerzen, gefolgt von Kopfschmerzen und Erbrechen. Mindestens einen eklamptischen Anfall hatten 42% der Patientinnen. Einundzwanzig Prozent der Patientinnen hatten bereits in einer vorausgegangenen Schwangerschaft eine Präeklampsie erlebt, zwei Prozent hatten eine chronische Hypertonie und 8% eine positive Familienanamnese für arterielle Hypertonie. Der mittlere systolische RR-Wert betrug 150 mmHg, der mittlere diastolische RR-Wert betrug 100 mmHg. Vaginal oder vaginal operativ konnten insgesamt 38% entbunden werden, 31% erhielten eine Sektio caesarea und in 21% erfolgte eine Interruptio. Die Morbidität war mit 75% hoch. Fünfzig Prozent von diesen Patientinnen und somit 38% aller Patientinnen wurden auf der Intensivstation behandelt. Die meisten Aufnahmen auf die Intensivstation erfolgten wegen eklamptischer Anfälle z.T. mit respiratorischer Insuffizienz, einer

Niereninsuffizienz oder einer Verbrauchskoagulopathie. Mindestens ein Blutprodukt wurde von 46% aller Patientinnen benötigt. Im komatösen Zustand auf Wunsch von Angehörigen wurden 4% der Patientinnen entlassen, so dass von einer 4%igen maternalen Mortalität ausgegangen werden kann. Die bereinigte perinatale Mortalität ist mit 42% ebenfalls sehr hoch.

Die 20 HELLP Syndrom-Patientinnen, die zugleich auch eklamptische Anfälle hatten, wurden nochmals gesondert aufgearbeitet. Hier konnten keine wesentlichen Unterschiede in Alter, Parität, mittleren RR-Werten oder Geburtsmodi festgestellt werden. Die maternale Morbidität betrug 80% mit einer Mortalität von 5%, wenn die komatöse, präfinale Patientin mitgezählt wird. Auf der Intensivstation mussten 69% der Patientinnen mit Morbidität behandelt werden, hauptsächlich wegen Niereninsuffizienz oder respiratorischer Insuffizienz. Die perinatale Mortalität war mit 55% noch höher.

Im Vergleich zu den bayerischen Daten, ist die maternale Mortalität bei HELLP Syndrom-Patientinnen in Indien um den Faktor 34,4 und die perinatale Mortalität um den Faktor 94,7 höher. Diese Unterschiede sind statistisch signifikant.

4. Diskussion

In der vorliegenden retrospektiven Kohortenstudie galt es zu untersuchen, ob und wenn ja, um welchen Faktor sich das maternale und fetale Outcome in einem indischen Schwerpunktkrankenhaus von den BAQ-Daten unterscheidet, was für Ursachen sich hinter den Unterschieden verbergen und was es für Lösungsansätze zur nachhaltigen Verbesserung gibt.

4.1 Diskussion klinischer Daten indischer HELLP-Patientinnen

Aus der Arbeit ergab sich ein Durchschnittsalter von 27,4 Jahren. Dies ist konform mit Aslan et al. (2004), Turgut et al. (2010) sowie van Pampus et al. (1998), die jeweils ein Durchschnittsalter von 27,8, 27,7 und 27 Jahren beschrieben. MacKenna et al. (1983) hatten ein junges amerikanisches Kollektiv mit einem Durchschnittsalter von 18,9 Jahren. Sibai et al. (1993) in ihrer größten Studie mit 442 Schwangerschaften hatten ein Durchschnittsalter von 24,4 Jahren in Tennessee, USA, und Araujo et al. (2006), die Leberrupturen bei HELLP Syndrom untersuchten, hatten ein hohes Durchschnittsalter von 42,5 Jahren in Brasilien.

Die Daten ergaben, dass 60,4% Erstgravida bzw. Erstpara waren. 25% waren Zweitpara und 14,6% Dritt- oder Viertpara. In der Literatur gibt es hier unterschiedliche Daten. In der Studie von MacKenna et al. (1983) und Habli et al. (2009) waren zwei Drittel der Patientinnen Erstpara. Abramovici et al. (1999), Haddad et al. (2000) sowie Weinstein (1985) beschrieben ebenfalls, dass 60% der Patientinnen Erstpara waren. Barton und Sibai (2004) wiederum zeigten, dass Multiparität ein Risiko für HELLP Syndrom in ihrer Studie war.

Im Mittel waren die Patientinnen im indischen Patientenkollektiv bei Aufnahme und bei Entbindung in der 32. SSW. Mehrere Autoren sprechen sich für eine sofortige Entbindung aus (Weinstein 1982 und 1985, Abramovici et al. 1999, Barton und Sibai 2004), während andere Autoren (MacKenna et al. 1983, Thiagarajah et al. 1984, van Pampus et al. 1998, Visser und Wallenburg 1995, Bahmani und Böhmer 2014) bei frühen Schwangerschaftswochen eine Schwangerschaftsprolongation befürworten, falls die maternalen und fetalen Parameter dies zulassen. Visser und Wallenburg (1995) prolongierten die Schwangerschaft bei präeklamptischen Patientinnen mit und ohne HELLP

Syndrom vor der 34. SSW. Das Plasmavolumen der Patientinnen wurde unter hämodynamischer Überwachung mittels eines Swan-Ganz-Katheters ausgedehnt. Sie konnten nachweisen, dass das maternale und fetale Outcome bei Prolongation der Schwangerschaft in den beiden Gruppen gleich war, so dass sie keine umgehende Entbindung beim HELLP Syndrom empfehlen. Bei den HELLP Syndrom-Patientinnen im Kasturba Hospital, Manipal, Indien, wurden keine konservativen schwangerschaftsprolongierenden Maßnahmen durchgeführt. Vigil-de Gracia (2001) unterteilte HELLP-Patientinnen auch in Gestationswochen ähnlich wie in dieser Arbeit. Lediglich 5,8% der Patientinnen wurden in seiner Studie vor der 28. SSW entbunden. Dies steht im Kontrast zu 20,8% der indischen Patientinnen, die in oder vor der 28. SSW entbunden bzw. interrupiert werden mussten. Sibai et al. (1993) berichteten, dass in ihrem Patientenkollektiv 11% der HELLP Syndrome vor der 27. SSW auftraten. Die Daten dieser Arbeit stimmen mit Vigil-de Gracia (2001) überein, in der 25% der Patientinnen zwischen der 29.-32. SSW entbunden wurden. Nach Abschluss der Frühgeburtlichkeit gebaren 40,6% von Vigil-de Gracias Patientinnen. In dieser Arbeit waren es 14,6%, die nach Abschluss der Frühgeburtlichkeit kamen und weitere 14,6%, die postpartal HELLP entwickelten oder ins Kasturba Hospital, Manipal, verlegt wurden. Abramovici et al. (1999) gaben mittlere Gestationswochen bei Entbindung von 30,7 SSW an. Zu berücksichtigen ist hierbei, dass sie lediglich ein Subkollektiv untersuchten, in dem nur Schwangere zwischen der 24. und 36. SSW eingeschlossen wurden. MacKenna et al. (1983) hatten ein Mittelwert von 33,5 SSW bei Entbindung.

Bei 18,8% der Patientinnen aus dem Kasturba Hospital war eine Präeklampsie in der aktuellen Schwangerschaft bekannt. Abroug et al. (1992) beschrieben in ihrer Arbeit eine HELLP Syndrom-Inzidenz von 19,3% bei Präeklampsie/Eklampsie. Aslan et al. (2004) hatten eine ähnliche Inzidenz von 19,5% bei schwerer Präeklampsie.

In der Literatur wird übereinstimmend berichtet, dass Oberbauchschmerzen das Leitsymptom des HELLP Syndroms sind (Weinstein 1985, Audibert et al. 1996, Haddad et al. 2000, Isler et al. 1999, MacKenna et al. 1983, Rath et al. 1990). Die zweithäufigsten Symptome waren Kopfschmerzen sowie Erbrechen (Weinstein 1985, Audibert et al. 1996, Haddad et al. 2000). Diese Arbeit konnte diese Daten bestätigen. Die Eklampsie wurde als Erstes von Miles et al. (1990) als

prädisponierender Faktor für das HELLP Syndrom beschrieben. Es zeigte sich eine Eklampsierate von 41,7% aller HELLP Syndrom-Patientinnen in dieser Arbeit. Die höchste Eklampsierate bei HELLP Syndrom wird in der Literatur von Cavkaytar et al. (2007) aus der Türkei mit 52% beschrieben. Andere Autoren berichteten über eine lediglich 6%ige Eklampsierate bei HELLP in ihrer Studie (Haddad et al. 2000).

Eine Geminigravidität hatten 4,2% der HELLP Syndrom-Patientinnen in dieser Arbeit. Habli et al. (2009) berichteten über 3% Geminigravidität, Vigil-de Gracia (2001) über 5,8% und Weinstein (1985) sogar über 10,5% Geminigravidität bei HELLP Syndrom. Einen Gestationsdiabetes wiesen bei 4,2% der indischen HELLP-Patientinnen auf. In Weinsteins Studie (1985) wurde von ihm ein Gestationsdiabetes in 3,5% bei HELLP geschildert. Isler et al. (1999), die die Ursache für maternale Mortalität bei HELLP Syndrom untersuchten, identifizierten in 5,5% der HELLP Syndrom-Fälle einen Gestationsdiabetes.

Eine Präeklampsie in einer vorangegangenen Schwangerschaft hatten 21% der HELLP-Patientinnen. In der Literatur gibt es diesbezüglich große Differenzen von 3,7% (Isler et al. 1999) bis 26% (Haddad et al. 2000). Eine chronische Hypertonie hatten 2,1% indischer Patientinnen, welche bereits vor Beginn der Schwangerschaft festgestellt wurde. Dies steht im Gegensatz zu anderen Autoren, die eine chronische Hypertonie bei 5,3% (Weinstein 1985) bis 19,5% (Abbade et al. 2002) ihrer Patientinnen beschrieben. Eine positive Familienanamnese für Hypertonie hatten 8,3% der indischen HELLP-Patientinnen. Habli et al. (2009) berichteten, dass 22% ihrer HELLP-Patientinnen eine positive Familienanamnese für Präeklampsie und eine 3%ige positive Familienanamnese für das HELLP Syndrom hatten.

Der mittlere RR-Wert lag in der vorliegenden Arbeit bei 150 mmHg systolisch und 100 mmHg diastolisch. Dies war auch bei Araujo et al. (2006) der Fall. Andere Autoren beschrieben zum Teil auch höhere Mittelwerte von 172/113 mmHg (Turgut et al. 2010) und 160/110 mmHg (van Pampus et al. 1998).

Im Entbindungsmodus waren deutliche Unterschiede zu erkennen. Die Sektiorate im indischen HELLP Syndrom-Patientenkollektiv betrug lediglich 31,3%. Immerhin konnten 37,5% der Fälle spontan entbunden werden und 20,8% mussten vor der

28. SSW interrupiert werden. Bei 10,4% war der Entbindungsmodus nicht dokumentiert, einige davon wurden extern entbunden. Kim et al. (2006) aus Südkorea gaben eine Sektiorate von 100% bei HELLP Syndrom an. Die meisten anderen Autoren beschrieben ebenfalls eine Sektiorate von über 80%. Habli et al. (2009) und Turgut et al. (2010) bezifferten eine Sektiorate von 81%, Abbade et al. (2002) eine Sektiorate von 90%. Sibai et al. (1993) hatten eine vergleichsmäßig geringere Sektiorate von 42%. Sibai (2004) sprach sich für eine baldmöglichste Entbindung bei allen HELLP-Patientinnen aus. Die einzige Ausnahme machte er bei Patientinnen zwischen der 24. und 34. SSW mit sowohl unauffälligen mütterlichen als auch fetalen Parametern. Wenn zwischen der 30. und 32. SSW bei unreifer Cervix entbunden werden muss, wird die Sektio der Einleitung vorgezogen ansonsten ist eine vaginale Geburt wünschenswert (Sibai 2015). Weinstein (1985) war der Meinung, dass eine Entbindung bei HELLP Syndrom-Patientinnen schnellstmöglichst angestrebt werden sollte. Der große Unterschied im Entbindungsmodus ist dadurch zu erklären, dass es im Patientenkollektiv dieser Arbeit 33,3% IUFT sowie 20,8% Interruptiones vor der 28. SSW gab. Diese wurden alle eingeleitet und konnten bis auf eine Patientin, welche eine sekundäre Sektio bei frustraner Einleitung erhielt, spontan gebären.

Der Median der Thrombozyten im indischen Patientenkollektiv betrug 67.500/µl. Abramovici et al. (1999) hatten mediane Thrombozytenwerte von 52.000/µl, Rath et al. (1990) von 57.000/µl, Vigil-de Gracia (2001) von 78.680/µl und Turgut et al. (2010) von 93.972/µl. Der mediane AST der indischen Patientinnen war 149 U/l. Andere Autoren hatten zum größten Teil höhere mediane AST Werte von 225 U/l (Vigil-de Gracia 2001), 321 U/l (Turgut et al. 2010) und 453 U/l (Abramovici et al. 1999). Araujo et al. (2006), die Leberrupturen beschrieben, hatten einen medianen AST Wert von 322 U/l und ALT Wert von 294 U/l. Der mediane ALT Wert dieser Arbeit lag bei 120 U/l. Auch hier hatten andere Autoren meist etwas höhere Werte mit 169 U/l (Vigil-de Gracia 2001) und 257 U/l (Turgut et al. 2010). In dieser Arbeit betrug der mediane LDH Wert 1701 U/l und dieser war im etwas höher als von anderen Autoren geschildert. In der Studie von Rath et al. (1990) betrug der mediane LDH Wert von ihren deutschen HELLP Syndrom-Patientinnen 431 U/l, bei Turgut et al. (2010) betrug er 758 U/l, bei Abramovici et al. (1999) 1180 U/l und bei Vigil-de Gracia (2001) 1202 U/l. Araujo et al. (2006) hatten bei ihren Leberrupturfällen einen medianen LDH Wert von 1860 U/l. Im Mittel konnte bei

den indischen Patientinnen zweifach Protein im Urin nachgewiesen werden. Vigil-de Gracia (2001) berichtete aus Panama, dass in 56% seiner Patientinnen drei- bis vierfach Protein im Urin nachweisbar war, jedoch hatten 10,5% keine Proteinurie. Der mediane Serum-Kreatininwert war bei den indischen Patientinnen mit 1,2 mg/dl leicht erhöht. Turgut et al. (2010) hatten normale Serum-Kreatininwerte bei ihren Patientinnen mit 0,8 mg/dl. Der mediane Hämoglobinwert war in dieser Arbeit 10,7 g/dl. Turgut et al. (2010) hatten einen Hämoglobinwert von 12,2 g/dl als Median. Haptoglobin wurde in dieser Arbeit nicht untersucht, da das Labor in Manipal nicht die Möglichkeit hatte, diese Untersuchung durchzuführen.

Die Limitationen dieser Arbeit liegen im retrospektiven Ansatz. Die Analyse war auf die in den Patientenakten dokumentierten Daten beschränkt.

4.2 Diskussion des maternalen Outcomes indischer HELLP-Patientinnen

Das HELLP Syndrom wird mit einer erhöhten maternalen Morbidität und Mortalität assoziiert (Kim et al. 2006, Audibert et al. 1996, Turgut et al. 2010, van Pampus et al. 1998, Sibai et al. 1986). Die indischen HELLP-Patientinnen hatten eine Morbidität von 75%. Fünfzig Prozent der Patientinnen mit Morbidität und somit 37,5% aller Patientinnen mussten intensiv-medizinisch betreut werden. Einige Autoren berichteten über eine Behandlung auf der Intensivstation in nur 3,6% der Fälle (Turgut et al. 2010), andere Autoren wiederum haben ähnlich hohe Zahlen wie in dieser Arbeit von 38% (Habli et al. 2009).

Die häufigste Morbidität war durch die Notwendigkeit einer Transfusion zu verzeichnen. Mindestens ein Blutprodukt benötigten 45,8% der Patientinnen. Turgut et al. (2010) bewiesen ebenfalls einen signifikant höheren Bedarf an Blutprodukten bei HELLP Syndrom-Patientinnen im Vergleich zu schwerer Präeklampsie ohne HELLP Syndrom, vor allem für Thrombozytenkonzentrate, Erythrozytenkonzentrate sowie gefrorenes Frischplasma. In ihrer Studie benötigten 49,5% Thrombozytenkonzentrate, 30,6% Erythrozytenkonzentrate, 1,8% Vollblut und 29,7% gefrorenes Frischplasma. Auch van Pampus et al. (1998) berichteten, dass zur Behandlung von Anämien oder Gerinnungsstörungen

häufiger Blutprodukte wie Erythrozytenkonzentrate sowie gefrorenes Frischplasma benötigt wurden. Andere Autoren beschrieben Transfusionsraten von 22% (Haddad et al. 2000), 23% (Cavkaytar et al. 2007), 25% (Audibert et al. 1996), 34% (Habli et al. 2009), 55% (Sibai 2015) und 56% (Weinstein 1985).

Ein akutes Nierenversagen hatten 20,8% indischer HELLP-Patientinnen, davon waren 12,5% dialysepflichtig. Die Patientinnen von Turgut et al. (2010) hatten in 8,1% ein akutes Nierenversagen und die Autoren konnten eine signifikante Assoziation zwischen akutem Nierenversagen und HELLP Syndrom darstellen. Sibai et al. (1993) zeigten in ihrer größten Studie von 442 Schwangerschaften ebenfalls eine 8%ige Rate an akutem Nierenversagen. Abroug et al. (1992) berichteten sogar über eine extrem hohe Rate an akutem Nierenversagen von 66%. Audibert et al. (1996) hatten in lediglich 3%, Haddad et al. (2000) in 5%, Vigil-de Gracia (2001) in 12% und Cavkaytar et al. (2007) in 15% ein akutes Nierenversagen. Drei Prozent der HELLP-Patientinnen von Habli et al. (2009) waren dialysepflichtig. Das akute Nierenversagen hat keinen Effekt auf die Langzeitnierenfunktion (Sibai und Ramadan 1993, Jacquemyn et al. 2004). Eine regelmäßige Verlaufskontrolle ist daher nicht inzidiert (Jacquemyn et al. 2004).

Eine beatmungspflichtige respiratorische Insuffizienz lag bei 10,4% der indischen HELLP-Patientinnen vor. Sibai et al. (1993) beschrieben in 1% der Fälle eine akute respiratorische Insuffizienz, in 6% ein Lungenödem und in weiteren 6% einen Pleuraerguss. Ein Lungenödem bestand bei 8% der Patientinnen von Audibert et al. (1996) und bei 10% von Haddad et al. (2000). Turgut et al. (2010) beschrieben eine Notwendigkeit der Beatmung bei 1,8% und diese war signifikant höher als bei Patientinnen mit schwerer Präeklampsie ohne HELLP Syndrom. Die Rate an respiratorischem Versagen beim indischen Patientinnenkollektiv war somit deutlich höher als in der Literatur dargestellt.

Die indischen HELLP-Patientinnen hatten in 8,3% der Fälle eine Verbrauchskoagulopathie. Andere Autoren legten ähnliche Verbrauchskoagulopathieraten von 8% offen (Haddad et al. 2000, Cavkaytar et al. 2007). Sibai et al. (1993) stellten dies in 21% ihrer 442 Schwangerschaften fest; andere wiederum in 0,9% (Turgut et al. 2010), 5% (Vigil-de Gracia 2001) und 15% (Audibert et al. 1996). Haddad et al. (2000) beschrieben, dass eine Verbrauchskoagulopathie häufig in Kombination mit einer vorzeitigen

Plazentalösung und akutem Nierenversagen auftrat. Cavkaytar et al. (2007) berichteten, dass eine Verbrauchskoagulopathie bei einer Thrombozytenanzahl von <50.000/µl wahrscheinlicher war. Audibert et al. (1996) stellten fest, dass eine Verbrauchskoagulopathie nur mit HELLP Syndrom und nicht mit partiellem HELLP Syndrom oder schwerer Präeklampsie assoziiert war.

Bei den HELLP Patientinnen aus dem Kasturba Hospital gab es eine hohe Atonierate mit 6,3%. Andere Autoren legten eine deutlich niedrigere Atonierate von 0,9% (Turgut et al. 2010) dar. Eine OP-pflichtige Nachblutung gab es bei 2,1% der indischen HELLP Patientinnen. In der Literatur wurden Hämatome in 3,6% (Turgut et al. 2010) und eine Wundinfektion/Hämatom in 14% (Audibert et al. 1996) beschrieben. Rath et al. (1990) erläuterten in ihrer Studie eine OP-pflichtige Nachblutung in 4% und in 2% ein infiziertes Hämatom bei Dehiszenz der Uterotomie mit letztendlicher Hysterektomie. Eine Endometritis hatten 4,2% der indischen Patientinnen. Die Patientinnen von Weinstein (1985) hatten eine Endometritisrate von 16%.

Ein zerebrales Ödem hatten 2,1% der HELLP-Patientinnen des vorliegenden Kollektivs. Sibai et al. (1993) hatten eine 1%ige Rate an zerebralem Ödem, Turgut et al. (2010) in 0,9% ein Hirnödem. Eine intrakranielle Blutung gab es in 2,1% der indischen Fälle. Diese Komplikation war in der Literatur etwas niedriger mit 1,5% (Audibert et al. 1996) und 0,9% (Turgut et al. 2010). Isler et al. (1999) studierten die Ursache von mütterlichem Tod bei HELLP Syndrom. Sie stellten fest, dass die Hirnblutung mit 45% die häufigste Ursache des maternalen Todes war. Eine kortikale Venenthrombose kam in 2,1% indischer Patientinnen vor. Van Pampus et al. (1998) stellten fest, dass die thrombo-embolische Komplikationsrate bei HELLP deutlich höher war als bei präeklamptischen Patientinnen ohne HELLP Syndrom. Sie betrug bei ihnen 8% einschließlich tiefer Beinvenenthrombose, kortikaler Venenthrombose und einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) in der linken Hirnhälfte.

Eine akute Lebernekrose hatte eine der indischen HELLP-Patientinnen (2,1%). Ein subkapsuläres Leberhämatom ist eine bekannte Komplikation des HELLP Syndroms. Audibert et al. (1996) beschrieben dieses Hämatom bei 1,5% ihrer Patientinnen, Sibai et al. (1993) bei 1%. Eine Leberruptur wurde bei bis zu 2% der Patientinnen von Habli et al. (2009) berichtet. Araujo et al. (2006) hatten in ihrer

Studie eine Inzidenz von Leberrupturen bei HELLP Syndrom in 1:5346 Geburten. Die Patientinnen waren deutlich älter (im Medidan 42,5 Jahre alt) und waren Multipara (im Median 4,5 Para). Die Leberruptur hatte eine mütterliche Mortalität von 10% und eine fetale Mortalität von 70% sowie eine 10%ige neonatale Mortalität. Wicke et al. (2004) beschrieben fünf Fälle von Leberrupturen bei HELLP Syndrom-Patientinnen aus Deutschland mit einer fetalen Mortalität von 40% und einer mütterlichen Mortalität von 0%. Die Leberruptur ist immer noch die meist gefürchtete Komplikation bei HELLP Syndrom. Die Thrombozytopenie war signifikant ausgeprägter bei HELLP-Patientinnen mit Leberkomplikationen im Vergleich zu HELLP-Patientinnen ohne Leberkomplikationen (Barton und Sibai 2004).

Die Rate an vorzeitigen Plazentalösungen in dieser Arbeit war mit 2,1% deutlich geringer als von anderen Autoren dargestellt. Sibai et al. (1993) hatten eine 16%ige Rate an vorzeitigen Plazentalösungen. Bei Turgut et al. (2010) wurden in 6,3% der Patientinnen eine vorzeitige Plazentalösung bei HELLP Syndrom diagnostiziert, bei Audibert et al. (1996) in 9%, bei Haddad et al. (2000) in 10%, bei Cavkaytar et al. (2007) in 11%, bei Vigil-de Gracia (2001) in 12%, bei Aslan et al. (2004) in 13,9% und bei Kim et al. (2006) sogar in 33,3%.

Eine Retinaablösung hatten 2,1% der indischen HELLP Patientinnen. Diese Komplikation hatten 1% der Patientinnen von Sibai et al. (1993). Andere Autoren berichteten über Retinaablösung in 3,6% (Turgut et al. 2010). Haddad et al. (2000) schilderten eine vorübergehende Blindheit in 0,5% der Fälle. Vigil-de Gracia und Ortega-Paz (2011) berichteten über 28 Fälle von Retinaablösung bei Präeklampsie, Eklampsie und HELLP Syndrom. Es gab keine bleibenden visuellen Schäden. Weiterhin stellten sie fest, dass bei HELLP Syndrom eine Retinaablösung siebenfach häufiger vorkam als bei normalen Schwangeren. Ursächlich für die Retinaablösung ist eine schwere Hypertonie mit Hämolyse und Hypoalbuminämie in den choroidalen Gefäßen. Eine spezielle Therapie ist nicht erforderlich. Die komplette Sehkraft kommt in zwei bis zwölf Wochen postpartal zurück.

Obwohl die maternale Mortalität in dieser Arbeit bei 0% lag, waren zwei (4,2%) Patientinnen präfinal und sind von den Angehörigen moribund mit nach Hause genommen worden. Es ist üblich, dass man Angehörige in Indien zu Hause

sterben lässt. Man muss also von einer 4,2%igen Mortalität bei den indischen HELLP Syndrom-Patientinnen ausgehen. In der Literatur wird die Mortalität von 0% in Deutschland (Rath et al. 1990) und den Niederlanden (van Pampus et al. 1998) bis zu 16% in Tunesien (Abroug et al. 1992) beschrieben.

Viele Autoren untersuchten, welche Kriterien beim HELLP Syndrom für ein schlechtes maternales Outcome verantwortlich waren. Haddad et al. (2000) schilderten, dass eine Thrombozytopenie von <50.000/µl mit einem schlechteren Outcome einher ging, also Class 1 HELLP Syndrom nach der Mississippi Klassifikation. Stark erhöhte AST- und LDH-Werte hatten hingegen keinen Effekt auf ein schlechteres maternales Outcome. Martin et al. (1999) stellten ebenfalls die Hypothese auf, dass die Thrombozytenanzahl den Schweregrad des HELLP Syndroms am sensitivsten wiederspiegelte. Einige Autoren sprachen sich für eine Glucocorticoidbehandlung bei HELLP Syndrom aus (O'Brien und Barton 2005, Martin et al. 1997). Die Steroidbehandlung könne lediglich die Thrombozytopenie der Patientin, jedoch weder das mütterliche noch das perinatale Outcome verbessern, erläuterten wiederum andere (Publications Committee, Society for Maternal-Fetal Medicine, with the assistance of Sibai BM 2011). Vigil-de Gracia (2001) zeigte, dass die höchste Morbidität und Mortalität bei den Patientinnen zu sehen war, die eine Hämaturie hatten, denn diese hatten gleichzeitig auch eine schwere Thrombozytopenie, sehr hohe Leberwerte sowie Hämolyse. Er erkannte weitere Konstellationen, die zu schwerwiegender Morbidität prädisponierten; dazu gehörten eine Thrombozytopenie <50.000/µl, LDH >2000 U/l, AST >500 U/l und ALT >300 U/l. Weinstein (2005) betonte, dass die Hypoglykämie bei HELLP Syndrom der wichtigste Marker für die mütterliche Mortalität war. Die Hypoglykämie ist auf die Zerstörung der Drüsengänge im Pankreas durch Ödembildung sowie durch verminderten Glykogenspeicher in der Leber zurückzuführen. Cavkaytar et al. (2007) wiesen darauf hin, dass die klinischen Symptome wegweisender für ein schlechtes maternales Outcome waren als Laborwerte. Es gibt keine Korrelation zwischen dem fetalen Outcome und den mütterlichen Laborwerten (Sibai 2015). Das HELLP Syndrom sollte daher nicht nach Laborwerten sondern vielmehr nach der Klinik der Patientin behandelt werden (Haddad et al. 2000). Habli et al. (2009) wiesen nach, dass, je früher das HELLP Syndrom erstmalig in der Schwangerschaft auftrat, desto ausgeprägter war die Morbidität.

Die maternale Mortalität in Bayern im Jahr 2000 bei Gestose/Eklampsie/HELLP Syndrom betrug 0,12%. Die gleiche Mortalität im Kasturba Hospital, Manipal, Indien betrug zwischen 1995 und 2005 4,17% bei HELLP Syndrom-Patientinnen. Die genannten Prozentsätze stellen eine etwa 30-fach erhöhte maternale Mortalität in Indien im Vergleich zu Bayern dar, die jedoch auf Grund der unterschiedlichen Ausgangsdaten nur als approximativ zu werten sind.

Aus den BAQ-Daten war es nicht möglich, nur die Daten von HELLP-Patientinnen zu vergleichen, so dass Patientinnen mit Gestose und Eklampsie mit eingeschlossen werden mussten. Wenn die Patientinnen mit Eklampsie und Gestose in die indischen Daten mit einbezogen worden wären, dann wäre die Anzahl an mütterlicher und perinataler Mortalität mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit noch höher. Außerdem konnte kein Vergleich über Morbidität beim HELLP Syndrom zwischen den beiden Ländern gestellt werden, da aus den BAQ-Daten nur Mortalitätsdaten zu extrahieren waren. Ursachen für die Unterschiede zwischen den Ländern und Lösungsansätze konnten nicht direkt eruiert werden und wurden daher aus der Literatur erarbeitet.

4.3 Diskussion des perinatalen Outcomes indischer HELLP-Patientinnen

In dieser Arbeit gab es eine perinatale Mortalität von 42%. Diese setzte sich zusammen aus 16 IUFT (32%) und fünf neonatalen Toden (10%). Es gab eine hohe Zahl an Schwangerschaften, die vor der 28. SSW interrupiert wurden (20%). Nur 36% aller Schwangerschaften führten zu einem Neugeborenen, welches länger als sieben Tage lebte. Auf der Intensivstation mussten 39,1% aller Lebendgeborener behandelt werden. In der Literatur gibt es unterschiedliche Daten, jedoch war die Rate an IUFT deutlich geringer mit 0 - 19,6% (Abbade et al. 2002, van Pampus et al. 1998). Nur bei Araujo et al. (2006), die über Leberrupturen bei HELLP Syndrom berichteten, war die IUFT Rate mit 70% ausgesprochen hoch. Neonatale Tode wurden in der Literatur zwischen 0 - 20% (van Pampus et al. 1998, Abroug et al. 1992) beschrieben. Die hohe Zahl an Interruptiones in dieser Arbeit kann man dadurch erklären, dass die Lebensfähigkeit eines Neugeborenen in Indien erst ab der 28. SSW diskutiert wird, wohingegen in den meisten Ländern Europas und in den USA mittlerweile ab der

23./24. SSW ein Neugeborenes als lebensfähig gilt. Die Anzahl Neugeborener, welche auf der Intensivstation behandelt wurden, war in dieser Arbeit mit 39,1% gering im Vergleich zu anderen Autoren, die Behandlungen auf der Intensivstation bei 60 - 85,7% (Habli et al. 2009, Kim et al. 2006) berichteten. Abbade et al. (2002) hatten in ihrer Studie 92,7% lebendgeborene Kinder, van Pampus et al. (1998) 80,4%, die vorliegende Arbeit hatte lediglich 46% und Araujo et al. (2006) hatten 20% in ihrer Studie über durch HELLP Syndrom hervorgerufene Leberrupturen. Rath et al. (1990) beschrieben in ihrer deutschen Studie eine perinatale Mortalität von 7,8%.

Aslan et al. (2004) zogen aus ihrer Studie die Schlussfolgerung, dass Wachstumsretardierung sowie fetaler Distress vor allem jenseits der 32. SSW ursächlich für ein schlechteres perinatales Outcome war. Eeltink et al. (1993) konnten ebenfalls eine erhöhte perinatale Morbidität sowie Mortalität bei HELLP Syndrom nachweisen. Eine pathologische Veränderung spezifisch für das HELLP Syndrom konnten sie allerdings nicht darstellen. Abramovici et al. (1999), Magann et al. (1994) und Turgut et al. (2010) postulierten, dass die perinatale Morbidität sowie Mortalität in Verhältnis zum Gestationsalter stehen und nichts mit dem Vorhandensein des HELLP Syndroms zu tun haben. Harms et al. (1995) stellten fest, dass die Prognose für das Neugeborene vergleichbar war zu anderen Neugeborenen mit gleichem Geburtsgewicht. Visser und Wallenburg (1995) waren anderer Meinung, sie sahen keinen signifikanten Unterschied im perinatalen Outcome bei HELLP Syndrom. Romero et al. (1989) zeigten, dass die meisten Komplikationen auf Grund von Frühgeburtlichkeit und nicht eine direkte Folge des HELLP Syndroms waren.

Im Jahr 2000 betrug die perinatale Mortalität in Bayern bei Gestose/Eklampsie/HELLP Syndrom der Mutter 0,4%. Im Kasturba Hospital, Manipal, Indien, betrug die perinatale Mortalität bei HELLP Syndrom zwischen 1995 und 2005 42%. Somit war in dieser Arbeit die perinatale Mortalität etwa 100-fach höher in Manipal, Indien, als in den bayerischen Krankenhäusern. Aber auch hier sind die Daten nur als approximativ zu werten, da die Limitation die unterschiedlichen Ausgangdaten waren.

4.4 Diskussion klinischer Daten indischer eklamptischer Patientinnen

Da es in dieser Arbeit eine hohe Anzahl an Eklampsiefällen bei HELLP Syndrom gab, wurden diese gesondert ausgewertet. Miles et al. (1990) stellten als Erste fest, dass das HELLP Syndrom ein Risikofaktor für das Auftreten einer Eklampsie war. Sie beschrieben HELLP Syndrom als eine Multiorganstörung, die die Schwangere neurologisch beeinträchtigt und sie anfälliger für einen Krampfanfall macht. Auch Cavkaytar et al. (2007) bestätigten dies. Mattar und Sibai (2000) wiesen nach, dass Patientinnen mit antepartaler Eklampsie häufiger ein HELLP Syndrom und eine vorzeitige Plazentalösung entwickelten. Außerdem war die Wahrscheinlichkeit eines HELLP Syndroms höher, wenn die Eklampsie vor oder in der 32. SSW auftrat (Mattar und Sibai 2000, Schenone et al. 2013). Postpartale Eklampsien waren häufiger mit neurologischen Komplikationen assoziiert, so dass vermutlich die Pathophysiologie von postpartalen und antepartalen Eklampsien verschieden ist (Mattar und Sibai 2000).

Das mediane Alter beim indischen Eklampsiekollektiv unterschied sich nicht von dem der gesamten HELLP Syndrom-Patientinnen. Es betrug 27,3 Jahre, wobei jeweils 35% der Patientinnen zwischen 20 bis 24 Jahre und zwischen 25 und 29 Jahre alt waren. Bei Adinma (2013) war die Altersverteilung ähnlich. Sie zeigte, dass in ihrer Studie 21,7% der Patientinnen zwischen 20 und 24 Jahre und 30,4% zwischen 25 und 29 Jahre alt waren. Conde-Agudelo und Kafury-Goeta (1997) hatten ein medianes Alter von 26,3 Jahren. Diese Daten stehen im Gegensatz zu Miles et al. (1990) und Sibai et al. (1981), welche ein jüngeres medianes Alter bei ihren Eklampsie-Patientinnen von 18,1 und 18,8 Jahren hatten.

Von den indischen eklamptischen Patientinnen waren 55% Erstpara, 30% waren Zweitpara, 10% waren Dritt- und 5% Viertpara. Seal et al. (2012) hatten eine höhere Rate an Erstpara mit 93%, Sibai et al. (1981) mit 84% und Miles et al. (1990) mit 77,8%. Conde-Agudelo und Kafury-Goeta (1997) hatten hingegen in ihrer Studie 71% Multipara, die eine Eklampsie erlitten. Die Unterschiede zu der vorliegenden Arbeit lassen sich dadurch erklären, dass nicht alle Eklampsiefälle des Krankenhauses berücksichtigt wurden, sondern lediglich die, welche bei HELLP Syndrom auftraten.

Im Mittel wurden die Eklampsie-Patientinnen dieser Arbeit in der 32. SSW entbunden. Zwei Patientinnen wurden erst postpartal ins Kasturba Hospital

verlegt. Es gab keine Dokumentation darüber, in welcher Schwangerschaftswoche sie extern entbunden wurden. In der Literatur wird am häufigsten die 35. SSW als Entbindungszeitpunkt beschrieben (Conde-Agudelo und Kafury-Goeta 1997, Mahmoudi et al. 1999, Miles et al. 1990, Noraihan et al. 2005, Schenone et al. 2013, Sibai et al. 1981).

Bei 25% der eklamptischen Patientinnen war eine Präeklampsie vorbekannt. Noraihan et al. (2005) berichteten, dass bei 20% ihrer Patientinnen eine Schwangerschaftshypertonie und bei 28% eine Präeklampsie vor dem ersten eklamptischen Anfall bekannt war.

Die häufigsten Symptome bei der Eklampsie in Indien waren Kopfschmerzen und Erbrechen bei jeweils 45% der Patientinnen. Dies ist in Übereinstimmung mit Mahmoudi et al. (1999), Noraihan et al. (2005) und Sibai et al. (1981), die ebenfalls Kopfschmerzen als häufigstes Symptom der Eklampsie in ihrem Patientengut angaben. Über Oberbauchschmerzen, welches ein Leitsymptom des HELLP Syndroms ist, klagten 15% indischer Patientinnen. Bei Sibai et al. (1981) war es in 19% und bei Mahmoudi et al. (1999) in 25% der eklamptischen Patientinnen ein Aufnahmesymptom. Sibai et al. (1981) unterstrichen, dass die Hyperreflexie in 80% der eklamptischen Patientinnen vorkam und auch die Mehrheit der Patientinnen, die von Noraihan et al. (2005) untersucht wurden, hatten eine Hyperreflexie. Augenflimmern wurde bei 15% indischer Patientinnen beschrieben. Diese Symptomatik wiesen andere Autoren in 37% (Mahmoudi et al. 1999) und in 44% (Sibai et al. 1981) ihrer Eklampsie-Fälle auf. Sibai et al. (1981) stellten fest, dass 49% ihrer Patientinnen ein generalisiertes und 13% ein moderates Ödem hatten. In dieser Arbeit konnten 15% der Patientinnen ein Ödem aufweisen. Asymptomatisch waren 5% der Patientinnen bei Aufnahme. Noraihan et al. (2005) beschrieben, dass sogar 14% ihrer Patientinnen bei Aufnahme asymptomatisch waren. Rezidivierende eklamptische Anfälle hatten 30% indischer Patientinnen, Noraihan et al. (2005) berichteten aus Malaysien rezidivierende Eklampsien bei 64%. Zwei bis vier eklamptische Anfälle hatten 28% der Patientinnen von Miles et al. (1990).

Bei keiner der indischen Patientinnen war eine arterielle Hypertonie vor der Schwangerschaft bekannt. Diese Vorerkrankung hatten 13% der Patientinnen von Conde-Agudelo und Kafury-Goeta (1997). Eine arterielle Hypertonie, eine

vorbestehende Nierenkrankheit oder beides hatten 16% der Patientinnen von Mattar und Sibai (2000). Miles et al. (1990) schilderten, dass bei 67% ihrer Patientinnen eine Präeklampsie in der aktuellen Schwangerschaft bekannt war und diese behandelt wurde.

Der mittlere RR-Wert indischer eklamptischer Patientinnen lag bei 151/104 mmHg. Conde-Agudelo und Kafury-Goeta (1997) hatten in ihrem Kollektiv einen ähnlichen mittleren RR-Wert von 151/99 mmHg. Die RR-Werte von Khan et al. (2011) und Sibai et al. (1981) waren mit 161/107 und 168/108 mmgHg höher.

Die Sektiorate dieser retrospektiven Studie von eklamptischen Patientinnen betrug 25%. Dies war auch bei Miles et al. (1990) der Fall. Andere Autoren hatten deutlich höhere Sektioraten von 49% (Sibai et al. 1981), 59% (Schenone et al. 2013), 62,5% (Akhtar et al. 2011), 64% (Noraihan et al. 2005), 70% (Mahmoudi et al. 1999) und 71,7% (Adinma 2013). Seal et al. (2012) beschäftigten sich mit der Frage, ob der Entbindungsmodus eine Auswirkung auf das mütterliche und perinatale Outcome hat. Hierfür führten sie eine randomisierte Studie bei 200 eklamptischen Patientinnen ab der 34. SSW in einem indischen ländlichen Schwerpunkt- und Lehrkrankenhaus durch. Die Patientinnen wurden zufallsbedingt zwei Gruppen zugeordnet, entweder in die einer geplanten Sektio oder in die einer geplanten vaginalen Geburt. Das maternale Outcome war in beiden Gruppen ähnlich. Das perinatale Outcome war etwas schlechter in der Gruppe, in der die Patientinnen vaginal entbunden wurden. Dies war aber nicht statistisch signifikant. Seal et al. (2012) kamen zu der Schlussfolgerung, dass der Entbindungsmodus ab der 34. SSW keinen Einfluss auf das Outcome hat. Dies galt für Einlingsschwangerschaften in Schädellage mit normalen Gerinnungsparametern und ohne weitere geburtshilfliche Komplikationen. Außerdem gab es in der Studie weder eine CTG-Überwachung noch die Möglichkeit einer PDA für die Gebärende. Dies hätte das Outcome nochmals verbessern können. In Entwicklungsländern ist die Rate an spontanen Geburten höher, da auch multimorbide Patientinnen vaginal gebären dürfen (Seal et al. 2012).

Indische eklamptische Patientinnen zeigten sich im Median zweifach positiv für Proteine. Die Patientinnen von Conde-Agudelo und Kafury-Goeta (1997) hatten in 75% der Fälle mindestens zweifach positiv Proteine im Urin und 67% der

eklamptischen Patientinnen von Mahmoudi et al. (1999) wurden zweifach positiv für Proteine im Urin getestet.

4.5 Diskussion des maternalen Outcomes indischer eklamptischer Patientinnen

Die häufigste Morbidität im indischen Eklampsiekollektiv von HELLP Syndrom-Patientinnen war die Notwendigkeit einer Transfusion. Mindestens ein Blutprodukt benötigten 55% der Patientinnen. Eine Transfusion benötigten auch 42% der Patientinnen von Miles et al. (1990). Die hohe Rate lässt sich durch das HELLP Syndrom erklären, welches mit einer Hämolyse einhergeht. Ein akutes Nierenversagen hatten 20% indischer eklamptischer Patientinnen, wovon die Hälfte dialysepflichtig war. Conde-Agudelo und Kafury-Goeta (1997) hatten in 41,7% ihrer Patientinnen ein akutes Nierenversagen, wovon ebenfalls die Hälfte eine Dialyse-Behandlung brauchte. Andere Autoren hatten niedrigere Raten an akutem Nierenversagen mit 2,8% (Miles et al. 1990), 3% (Mahmoudi et al. 1999), 4% (Mattar und Sibai 2000), 6,5% (Akhtar et al. 2011), 6,7% (Khan et al. 2011) und 8,7% (Adinma 2013). Khan et al. (2011) berichteten, dass die Sozialschicht einen Einfluss auf die Nierenfunktionsstörung hatte, denn 93,3% ihrer eklamptischen Patientinnen mit Nierenfunktionsstörung kamen aus der niedrigen Sozialschicht. Ab einem Harnsäurewert von >6 mg/dl gab es mehr fetale Komplikationen (Khan et al. 2011). Ein akutes Nierenversagen trat häufiger bei antepartaler Eklampsie vor der 32. SSW auf (Mattar und Sibai 2000). Im indischen Patientengut von eklamptischen Patientinnen hatten 20% eine respiratorische Insuffizienz. Diese Rate war sehr hoch im Vergleich zu anderen Autoren, die eine respiratorische Insuffizienz mit der Notwendigkeit einer Intubation in 12,9% beschrieben (Schenone et al. 2013). Einen Herzstillstand hatten 5% indischer Patientinnen. Mattar und Sibai (2000) beschrieben diese Komplikation bei 4%, Miles et al. (1990) bei 2,8% und Schenone et al. (2013) bei 1,2% ihrer Patientinnen. Eine Hirnblutung oder thrombo-embolische Komplikation erlitt keine der indischen Patientinnen. Conde-Agudelo und Kafury-Goeta (1997) schilderten eine Hirnblutung in 25% ihres Patientenkollektivs. Mahmoudi et al. (1999) hatten in 9,1% neurologische Komplikationen, davon litten 2/3 der Patientinnen unter Hirnblutungen und 1/3 unter einer transienten Hemiparese. Akhtar et al. (2011)

erläuterten, dass es in 3,1% ihrer Patientinnen zu einer neurologischen Komplikation kam. Noraihan et al. (2005) stellten in 1,2% ihrer Fälle einen Hirninfarkt und Schenone et al. (2013) in 1,2% ihrer Fälle eine Hirnblutung fest. Die Aspirationspneumonie trat bei 12,5% der Patientinnen von Conde-Agudelo und Kafury-Goeta (1997), bei 4,3% von Adinma (2013), bei 2,8% von Miles et al. (1990), bei 2,4% von Noraihan et al. (2005) und bei 1,5% von Sibai et al. (1981) auf. Eine Verbrauchskoagulopathie wurde in 20% des Kollektivs von Conde-Agudelo und Kafury-Goeta (1997), in 6,5% von Adinma (2013), in 6,1% von Mahmoudi et al. (1999), in jeweils 6% von Mattar und Sibai (2000), Noraihan et al. (2005) und Sibai et al. (1981) diagnostiziert. Akhtar et al. (2011) hatten eine geringe Rate an Verbrauchkoagulopathien mit 0,5%. Bei den indischen eklamptischen Patientinnen konnte keine Verbrauchskoagulopathie nachgewiesen werden.

Es gab bei den indischen eklamptischen Patientinnen keinen Todesfall, jedoch wurde eine (5%) Patientin mit Herzstillstand von den Angehörigen präfinal mit nach Hause gekommen, somit muss von einer 5%igen Mortalität ausgegangen werden. Einige Autoren berichteten über eine 0%ige Mortalität bei Eklampsie (Mahmoudi et al. 1999, Miles et al. 1990, Noraihan et al. 2005, Schenone et al. 2013, Sibai et al. 1981). Khan et al. (2011) und Akhtar et al. (2011) beschrieben aus Bangladesh eine mütterliche Mortalität bei Eklampsie in 6,7% und 8%. Adinma (2013) hatte in Nigerien eine Mortalität von 17,4% und Conde-Agudelo und Kafury-Goeta (1997) hatten in Kolumbien eine mütterliche Sterblichkeit von 33,3%. Die häufigsten Ursachen für maternale Tode unter eklamptischen Frauen waren Hirninfarkte/-blutungen/-ödeme. Desweiteren waren Nieren- und Leberversagen sowie die Verbrauchskoagulopathie eine häufige Todesursache. Elf Prozent der Tode waren auf eine Komplikation der Anästhesie zurückzuführen. Die Mortalität war bei älteren Patientinnen sowie bei Patientinnen aus afrikanischer Herkunft höher. Außerdem starben mehr Erstgebärende oder Multiparae ($\underline{\geq}$ Fünftpara) und Patientinnen, die den ersten eklamptischen Anfall vor der 28. SSW erlebten (MacKay et al. 2001).

4.6 Diskussion des perinatalen Outcomes indischer eklamptischer Patientinnen

Die perinatale Mortalität indischer eklamptischer Schwangerschaften betrug 55%. Sie setzte sich zusammen aus 40% IUFT und 15% neonatalen Todesfällen. Nur 25% der Schwangeren mit Eklampsie konnten ein Kind gebären, welches mehr als sieben Tage lebte. Khan et al. (2011) beschrieben eine ebenfalls hohe IUFT-Rate von 40%, wenn die Patientin zugleich eine Nierenfunktionsstörung hatte. Andere Autoren haben mit 1% (Schenone et al. 2013), 4% (Noraihan et al. 2005), 4,3% (Sibai et al. 1981), 5,6% (Miles et al. 1990), 8% (Conde-Agudelo und Kafury-Goeta 1997), und 18% (Akhtar et al. 2011) deutlich geringere IUFT-Raten. Die neonatale Todesrate war in der Literatur auch geringer mit 0% (Conde-Agudelo und Kafury-Goeta 1997, Khan et al. 2011) und 2% (Noraihan et al. 2005, Schenone et al. 2013, Seal et al. 2012). Akhtar et al. (2011) hatten eine neonatale Mortalität von 9%. Adinma (2013) hatte eine perinatale Mortalität von 25,5%. Sibai et al. (1981) hatten eine gesamte perinatale Mortalität von 8,6%. Sie setzte sich zusammen aus einer 13,3%igen perinatalen Mortalität für ante- und intrapartale Eklampsien und einer 5%igen Mortalität für Feten, die zum Zeitpunkt der Aufnahme lebten. Von den lebendgeborenen Kindern indischer eklamptischer Mütter der vorliegenden Arbeit wurden 62,5% auf der Intensivstation behandelt. Noraihan et al. (2005) berichteten, dass 64% ihrer Kinder auf der Intensivstation behandelt wurden, in der Studie von Mahmoudi et al. (1999) waren es 57,6%.

4.7 Ursachen für die Unterschiede in maternaler und perinataler Mortalität

Die Ursachen für Müttersterblichkeit sind in beiden Ländern verschieden (Khan et al. 2006). Gründe für die hohe Müttersterblichkeit in Indien gibt es viele.

Die Person, die die Geburt leitet, der Ort, an dem die Geburt stattfindet sowie die Möglichkeit eines Transports in eine größere, besser ausgestattete Klinik im Falle einer Komplikation sind wichtige Faktoren, die einen Einfluss auf die maternale Mortalität haben (Koblinsky et al. 1999). In der Literatur wird außerdem von mehreren Autoren angegeben, dass die Schwangerenvorsorge einen hohen Stellenwert in der Vermeidung der mütterlichen sowie perinatalen Mortalität hat

(Campbell und Graham 2006, MacKay et al. 2001, Misra et al. 1993, Vetter und Goeckenjan 2013).

Die World Health Organisation (WHO) empfiehlt mindestens vier Mutterschaftsvorsorgeuntersuchungen in der Schwangerschaft (Mathai 2011). Diese Untersuchung soll unter anderem Schwangere herausfiltern, welche erste Anzeichen einer Risikoschwangerschaft bieten und sie zeitnah behandeln, mit der Intention die maternale und perinatale Sterblichkeit zu reduzieren (Campbell und Graham 2006). Kulkarni et al. (2007) untersuchten die Ursache für perinatale Todesfälle im indischen Staat Maharashtra. Sie wiesen nach, dass bei 22,5% der Mütter, die einen IUFT gebaren und bei 15,3% der Mütter, deren Kinder innerhalb der ersten sieben Lebenstage verstarben, keine adäquate Mutterschaftsvorsorgeuntersuchung durchgeführt wurde. Unter anderem wurde auch der Blutdruck nicht gemessen. Der Stellenwert der Mutterschaftsvorsorge wird kritisch diskutiert (McDonagh 1996). Adinma (2013) schilderte aus Nigerien, dass 89% ihrer eklamptischen Patientinnen keine Mutterschaftsvorsorgeuntersuchungen hatten. 60% der eklamptischen Patientinnen von Akhtar et al. (2011) aus Bangladesch gingen zu keiner einzigen, 32% gingen zu weniger als drei und nur 8% gingen zu regelmäßigen Mutterschaftsvorsorgeuntersuchungen. In der Studie von Khan et al. (2011) besuchten 16% eine Einrichtung zur regelmäßigen Vorsorge in Bangladesch. Aus Kolumbien beschrieben Conde-Agudelo und Kafury-Goeta (1997), dass 63% ihrer eklamptischen Patientinnen keine Vorsorgeuntersuchungen in Anspruch genommen hatten. MacKay et al. (2001) unterstrichen, dass die Wahrscheinlichkeit an Präeklampsie/Eklampsie zu sterben, siebenfach höher war, wenn die Schwangere zu keiner Mutterschaftsvorsorgeuntersuchung erschien. Mahmoudi et al. (1999) berichteten aus dem Brigham and Women's Hospital, ein Krankenhaus der Harvard Universität, dass 75% der eklamptischen Patientinnen in ihrer Studie regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen hatten und dass eine Eklampsie auch bei stationären Patientinnen nicht immer vermeidbar war. Hieraus stellte sich die Frage, ob vier Mutterschaftsvorsorgeuntersuchungen ausreichend waren. Auch Sibai et al. (1981) waren der Meinung, dass eine adäquate Vorsorge nicht vor einer Eklampsie schützt, denn 55% ihrer eklamptischen Patientinnen hatten ihren ersten Anfall im Krankenhaus und lediglich 18% hatten keine Vorsorgeuntersuchungen während der Schwangerschaft. In einer Umfrage der

indischen Regierung 2007/2008 zeigte sich, dass 49,7% der Frauen regelmäßige Schwangerenvorsorge in Anspruch nahmen (Ministry of Health and Family Welfare 2008).

Der Mutterpass hat sich 1968 in Westdeutschland durchgesetzt. In der DDR wurde er zeitgleich als Schwangerschaftsausweis eingeführt. Jede Schwangere erhält ihn nach Feststellen der Schwangerschaft. Der behandelnde Arzt trägt darin wichtige Daten bezüglich der Schwangerschaft ein (Vetter und Goeckenjan 2013). Die Schwangere soll den Mutterpass stets mit sich tragen. Dies hat den Vorteil, dass jeder weiterbehandelnde Arzt wichtige Informationen und mögliche Komplikationen durch die Dokumentation des vorbehandelnden Arztes rasch überblicken kann. Diese Möglichkeit des Informationsaustausches gibt es in Indien bisher nicht. Die Patientendaten werden nirgends gespeichert und die Patienten selbst haben nur selten Unterlagen über ihre Befunde.

Da die meisten Todesfälle peripartal auftreten, spielen die Person, die die Geburt leitet, sowie der Ort, an dem die Geburt stattfindet, eine große Rolle (Koblinsky 1999, Campbell und Graham 2006). Im Jahr 2011 wurden in Deutschland 98% der Frauen von einer Hebamme und/oder einem Geburtshelfer entbunden (WHO 2015a). 66,6% aller Geburten in Indien wurden im Jahr 2011 von einem qualifizierten Geburtsbegleiter geleitet (WHO 2015a). Die qualifizierten Geburtsbegleiter können eine normale Geburt leiten und leisten eine Grundversorgung bei geburtshilflichen Notfällen. Blutprodukte dürfen sie allerdings nicht verabreichen und auch keine chirurgischen Eingriffe durchführen (Campbell und Graham 2006). Im Jahr 2007/2008 wurden 46,9% der indischen Schwangeren in einer medizinischen Einrichtung entbunden. Als Grund, warum die restlichen Patientinnen dieses Angebot nicht in Anspruch genommen hatten, gaben 34,3% an, dass dies nicht notwendig war. Dass sie keine Zeit dafür gehabt hatten, berichteten 23,7%. Zu teuer war es für 23%. Die Versorgung zu Hause sei besser, behaupteten 17,3% und 10,5% schilderten, dass sie auf Grund fehlender Transportmöglichkeiten nicht in eine medizinische Einrichtung fahren konnten. Acht Prozent der Befragten rechtfertigten sich damit, dass eine Entbindung in einer medizinischen Einrichtung in ihrem Kulturkreis nicht üblich sei, 6,8% sagten, dass ihre Familien ihnen dies nicht erlaubt hätte, 6,5% wussten nicht einmal, dass es die Möglichkeit gab, im Krankenhaus zu gebären und 4,4% wollten nicht in

einer medizinischen Einrichtung entbinden, da die Qualität der Behandlung dort schlecht sei (Ministry of Health and Family Welfare 2008). Diese Ignoranz, Unwissenheit, Armut, Mangel an Krankenhäusern bzw. Mangel an qualifiziertem Personal, Unterdrückung der Frauen in Familien und Gesellschaft und traditionelle Sitten und Gebräuche sind mitunter verantwortlich für die hohe maternale und perinatale Mortalität in Indien (Kausar 2005, Karan et al. 1972, Samiya und Samina 2008).

Oftmals kommen die Patientinnen in einem moribunden Zustand, dies ist durch Verzögerungen auf verschiedenen Ebenen zu erklären. Die Patientin und die Angehörigen erkennen nicht, dass ein Problem besteht und dass Hilfe benötigt wird. Dies ist die erste Verzögerung (first delay). Die zweite Verzögerung (second delay) liegt im Transport der Patientin ins Krankenhaus oder in eine medizinische Einrichtung. Diese kann eine physikalische, kulturelle oder auch finanzielle Ursache haben. Die dritte Verzögerung (third delay) ist dann im Krankenhaus oder in einer medizinischen Einrichtung in effektiver Behandlung seitens des Personals (Ronsmans und Graham 2006, Campbell und Graham 2006, Kumar 2010).

Es gibt große Unterschiede in der maternalen Mortalität zwischen den Städten und den ländlichen Gegenden. Ursächlich hierfür ist auch der Zugriff auf qualifizierte Geburtshilfe (Ronsmans et al. 2003). Innerhalb des Landes gibt es große Unterschiede zwischen den Bundesländern (Kumar 2010). Der Staat Kerala hat die niedrigste Müttersterblichkeit in Indien mit 66/100,000 Lebendgeburten, der Staat Assam hat in Indien die höchste Müttersterblichkeit mit 328/100,000 Lebendgeburten laut dem Bericht der Volkszählung Indiens 2010-12. Der Staat Karnataka, in der die Arbeit durchgeführt wurde, hat eine maternale Mortalität von 144/100,000 Lebendgeburten (Office of the Registrar General, India, Ministry of Home Affairs, Govt. of India 2013).

Sibai et al. (1981) stellten fest, dass die maternale Mortalität in ihrem Krankenhaus bei Eklampsie von 7,8% zwischen 1961 und 1965 auf 2,1% zwischen 1966 und 1970 sank und zwischen 1977 bis 1980 sogar bei gleichbleibender Inzidenz über 20 Jahre auf 0% abfiel. Die verbesserte Perinatalmedizin, frühzeitige Krankenhausaufnahme sowie Behandlung der Präeklampsie mit Magnesiumsulfat dürften ursächlich dafür sein. Hibbard stellte 1973 die Hypothese auf, dass die Mehrzahl der von ihm zwischen 1957 und 1972 untersuchten Todesfälle in der

Schwangerschaft auf Grund von hypertensiver Erkrankung auf ärztliche Fehler zurückzuführen waren. Dies ist in Übereinstimmung mit Sibai et al. (1981). Sie sagten kritisch, dass Behandlungsfehler ursächlich für 64% der eklamptischen Anfälle in ihrer Studie gewesen waren.

Die Ursachen für das schlechtere maternale Outcome in Manipal, Indien, im Vergleich zu den bayerischen Daten sind vermutlich die langen Anfahrtswege bis ins Krankenhaus, die fehlende Wahrnehmung von bestimmten Symptomen als Warnzeichen, entweder durch die Patientinnen und ihre Angehörigen oder durch das Fehlen der Vorsorgeuntersuchungen. Somit erfolgt die Vorstellung erst sehr spät zum Teil mit bereits gravierenden Komplikationen. Desweiteren gibt es einen Ärztemangel in ländlichen Gegenden. Die Ausstattung dort ist sehr begrenzt. Analphabetismus und Armut sind weitere Gründe für die Nichtinanspruchnahme von Vorsorgeuntersuchungen.

Zu dem schlechteren perinatalen Outcome in Manipal, Indien, ist noch zu bedenken, dass die Lebensfähigkeit erst ab der 28. SSW definiert ist. Zehn Feten (21%) in dieser Arbeit wurden aus diesem Grund interrupiert. Neun dieser Feten sind zwischen der 24. und 28. SSW interrupiert worden.

4.8 Lösungsansätze

Was für Ansätze gibt es, die Müttersterblichkeit und damit auch die perinatale Mortalität zu reduzieren?

Das Millennium Development Goal 5 der WHO hat das Ziel die Müttersterblichkeit von 1990 bis 2015 um dreiviertel zu senken und allen Zugriff zu Reproduktionsgesundheit zu verschaffen (WHO 2015b). Für Indien konkret ist die Senkung der maternalen Mortalität von 437/100.000 Lebendgeburten auf 109/100.000 Lebendgeburten geplant (United Nations Development Programme 2011).

Es ist wichtig, die Bevölkerung über Warnsymptome für Risiken in der Schwangerschaft aufzuklären (Lewis 2003, Rai et al. 2012). Für das HELLP Syndrom bedeutet dies die Aufklärung über Oberbauchschmerzen, Augenflimmern, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, verminderte

Kindsbewegung und Oligurie als Warnsymptome. Diese Aufklärung kann durch die IEC-Aktivitäten (Intense Information, Education, Communication) erfolgen (Rai et al. 2012). Medizinische Einrichtungen müssen für Schwangere verfügbar, bezahlbar und zugänglich sein. Außerdem muss eine Notfallversorgung bei Komplikationen sichergestellt werden. So kann die Müttersterblichkeit reduziert werden (Rai et al. 2012).

Um die maternale und perinatale Mortalität in Indien zu reduzieren, hat die Regierung von Indien 2005 ein Projekt ins Leben gerufen, welches „Janani Suraksha Yojna (JSY)“ heißt und wortwörtlich übersetzt „Programm für die Sicherheit schwangerer Frauen“ bedeutet. Schwangere, die in diesem Projekt teilnehmen, bekommen Geld, wenn sie regelmäßig zur Schwangerenvorsorge gehen und in einer medizinischen Einrichtung entbinden. Die Schwangeren erhalten zwischen 1000 und 1400 Rupien, wenn sie in einer medizinischen Einrichtung entbinden. Falls ein Kaiserschnitt notwendig sein sollte, erhalten sie zusätzlich 1500 Rupien und 250 Rupien, falls ein Transport in eine andere Einrichtung erforderlich sein sollte. Wenn eine Schwangere jedoch eine Hausgeburt wünscht, dann erhält sie 500 Rupien für die Kostendeckung der Geburt und Nachgeburtszeit. Dieses Projekt wird zu 100% von der Regierung finanziert. JSY ist vor allem für die Schwangeren unter der Armutsgrenze gedacht, jedoch muss kein Dokument diesbezüglich nachgewiesen werden. Außerdem ist dieses Projekt für alle Schwangeren unabhängig von ihrem Alter oder ihrer Parität (Lahariya 2009). Der positive Effekt dieses Projektes auf die Senkung der maternalen und perinatalen Mortalität wurde bereits bestätigt (Lim et al. 2010). Der Nachteil ist allerdings, dass Geburten in den Subzentren auch als Geburt in einer medizinischen Einrichtung gezählt werden. Dies führt zu hohen Zahlen an Geburten, die als Geburt in einer medizinischen Einrichtung dokumentiert werden, jedoch können dort Komplikationsverläufe nicht behandelt werden. Außerdem sind keine Ultraschalluntersuchungen im JSY Programm vorgesehen. Überwachungs- und Auswertungsvorgänge des Programmes sind ebenfalls notwendig, um Korruption zu vermeiden und einen guten Standard zu gewährleisten (Lahariya 2009).

Durch die Aufklärungsarbeit, die Indien leistet, sowie mit den verschiedenen Programmen, die der Bevölkerung, vor allem der unteren Schicht, angeboten

werden, kann die mütterliche Sterblichkeit in Indien, vor allem in den ländlichen Gegenden, weiter gesenkt werden. Es wird aber noch vermutlich mehrere Jahrzehnte dauern, bis das europäische Niveau erreicht wird.

5. Zusammenfassung

Das HELLP Syndrom, eine schwerwiegende Form der hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft, ist mit einem schlechten maternalen und perinatalen Outcome behaftet.

Die vorliegende Arbeit hatte das Ziel, zu eruieren, in welchem Umfang und um welchen Faktor sich die maternale und perinatale Mortalität beim HELLP Syndrom in einem indischen Universitätsklinikum von den bayerischen Krankenhäusern unterscheidet. Zu diesem Zweck wurde eine retrospektive Kohortenstudie angefertigt und die Daten der maternalen sowie perinatalen Mortalität mit den Daten der bayerischen Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung (BAQ) verglichen. Diese Arbeit hat zudem einen Beitrag zur Untersuchung der Ursachen für diese Unterschiede zwischen einem Land in der Dritten Welt und einer Industrienation geleistet und beschreibt darüber hinaus Lösungsansätze, um die Situation in Indien nachhaltig zu verbessern.

Fünfundsiebzig Prozent der indischen Patientinnen hatten eine maternale Morbidität auf Grund eines HELLP Syndroms. Bei 50% war die Morbidität so gravierend, dass sie auf der Intensivstation betreut werden mussten. Eine oder mehrere Transfusionen von Blutprodukten benötigten 46% der Patientinnen, 42% hatten mindestens einen eklamptischen Anfall und 21% hatten eine Niereninsuffizienz, die in ca. zwei Drittel der Fälle mit Dialyse behandelt werden musste. Weitere Morbiditäten waren hypertensive Retinopathie, respiratorische Insuffizienz, Verbrauchskoagulopathie, Atonie, katecholaminpflichtige Kreislaufinsuffizienz, Endometritis, Koma, Schock, Hyperbilirubinämie, Hirnstammdysfunktion, Herzstillstand, zerebrales Ödem, akute Lebernekrose, kortikale Venenthrombose, Aszites, intrazerebrale Blutung, Retinaablösung, Plazentareste, Abruptio placentae, operationspflichtige Nachblutung, Inkontinenz, kryptogene Leberzirrhose, portale Hypertension, beginnendes Leberversagen, Hyponatriämie, Hyperkaliämie, postpartale Depression, Phlegmone und Veränderungen des Nierenparenchyms. Zwei Patientinnen wurden präfinal auf Wunsch der Angehörigen im komatösen Zustand entlassen, um zu Hause zu sterben, so dass von einer 4,2%igen Mortalität in dieser Arbeit ausgegangen werden kann.

Die perinatale Mortalität betrug 42% und setzte sich aus 32% intrauterinen Fruchttoden und 10% neonatalen Todesfällen zusammen.

Verglichen mit den Daten der bayerischen Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung, war die Wahrscheinlichkeit für die Mutter an einem HELLP Syndrom zu versterben, signifikant um etwa das 30-fache höher in Manipal, Indien. Die perinatale Mortalität beim HELLP Syndrom war etwa 100-fach höher in Manipal, Indien, als in Bayern.

Der Geburtsort, die geburtsleitende Person sowie die Transportmöglichkeiten und die Möglichkeit des Managements von Komplikationen sind entscheidende Faktoren, die sowohl die maternale als auch die perinatale Mortalität bestimmen. Ursachen für die höhere Mortalität in Indien sind unter anderem fehlende Aufklärung, Unwissenheit, Armut, Mangel an Krankenhäusern bzw. Mangel an qualifiziertem Personal, Unterdrückung von Frauen in Familien und der Gesellschaft und traditionelle Sitten und Gebräuche. Es gibt jedoch große Unterschiede zwischen den verschiedenen Bundesländern und innerhalb eines Bundeslandes zwischen Städten und ländlichen Gebieten.

In Indien gibt es viele Lösungsansätze, um die maternale und somit auch die perinatale Mortalität zu verringern. Indien hat sich vorgenommen, das Millennium Developmental Goal 5 der World Health Organisation 2015 zu erreichen, worin die maternale Mortalität über 25 Jahre von 437/100.000 Lebendgeburten auf 109/100.000 Lebendgeburten im Jahr 2015 reduziert werden soll. Um dieses Ziel zu erreichen, findet intensive Aufklärungsarbeit in Form von IEC-Aktivitäten (Intense Information, Education, Communication) statt. Außerdem wurden Programme für Schwangere eingeführt, die einen finanziellen Anreiz für Frauen bieten, wenn sie regelmäßig zur Schwangerenvorsorge gehen und in einer medizinischen Einrichtung entbinden. Das bewährteste Programm ist „Janani Suraksha Yojna“.

Es bleibt abzuwarten und zu hoffen, dass das Schwellenland Indien sein Millenium Development Goal 5 in diesem Jahr erreichen wird.

6. Literaturverzeichnis

1. Abbade JF, Peraçoli JC, Costa RAA, Calderon IdMP, Borges VTM, Rudge MVC: Partial HELLP Syndrome: maternal and perintal outcome. Sao Paulo Med J/Rev Paul Med 120: 180-184 (2002)
2. Abramovici D, Friedman SA, Mercer BM, Audibert F, Kao L, Sibai BM: Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks' gestation: Does the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome matter? Am J Obstet Gynecol 180: 221-225 (1999)
3. Abroug F, Boujdaria R, Nouira S, Abroug S, Souissi M, Najjar MF, Secourgeon JF, Bouchoucha S: Hellp syndrome: incidence and maternal-fetal outcome - a prospective study. Intensive Care Med 18: 274-277 (1992)
4. Adinma ED: Maternal and perinatal outcome of eclampsia in tertiary health institution in Southeast Nigeria. J Matern-Fetal Neo M 26: 211-214 (2013)
5. Akhtar R, Ferdous A, Bhuiyan SN: Maternal and Fetal Outcome of Eclamptic Patients in a Tertiary Hopsital. Bangladesh J Obstet Gynaecol 26: 77-80 (2011)
6. Araujo ACPF, Leao MD, Nobrega MH, Bezerra PFM, Pereira FVM, Dantas EMM, Azevedo GD, Jeronimo SMB: Characteristics and treatment of hepatic rupture caused by HELLP syndrome. Am J Obstet Gynecol 195: 129-133 (2006)
7. Aslan H, Gul A, Cebeci A: Neonatal Outcome in Pregnancies after Preterm Delivery for HELLP Syndrome. Gynecol Obstet Invest 58: 96-99 (2004)
8. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM: Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. Am J Obstet Gynecol 175: 460-464 (1996)
9. Bahmani P, Böhmer S: Konservatives Vorgehen beim HELLP-Syndrom. Frauenarzt 55: 982-984 (2014)
10. Barton JR, Sibai BM: Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. Clin Perinatol 31: 807-833 (2004)
11. Baxter JK, Weinstein L: HELLP Syndrome: The State of the Art. Obstet Gynecol Surv 59: 838-845 (2004)
12. Betrán AP, Wojdyla D, Posner SF, Gülmezoglu AM: National estimates for maternal mortality: an analysis based on the WHO systematic review of maternal mortality and morbidity. BMC Public Health 5: 131 (2005)

13. Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung: Perinatalsterblichkeit. Unter: www.bib-demografie.de/SharedDocs/Glossareintraege/DE/P/perinatalsterblichkeit.html (2015) (zuletzt abgerufen am 06.09.15)
14. Campbell OMR, Graham WJ: Strategies for reducing maternal mortality: getting on with what works. Lancet 368: 1284-1299 (2006)
15. Cavkaytar S, Ugurlu EN, Karaer A, Tapisiz OL, Danisman N: Are clinical symptoms more predictive than laboratory parameters for adverse maternal outcome in HELLP syndrome? Acta Obstet Gyn Scan 86: 648-651 (2007)
16. Chamberlain G: British maternal mortality in the 19th and early 20th centuries. J R Soc Med 99: 559-563 (2006)
17. Chen CY, Kwek K, Tan KH, Yeo GSH: Our Experience with Eclampsia in Singapore. Singapore Med J 44: 88-93 (2003)
18. Chesley LC: Disseminated intravascular coagulation. Appleton-Century-Crofts, New York, S. 88-118 (1978)
19. Conde-Agudelo A, Kafury-Goeta AC: Case-Control Study of Risk Factors for Complicated Eclampsia. Obstet Gynecol 90: 172-175 (1997)
20. Douglas KA, Redman CWG: Eclampsia In The United Kingdom. BMJ 309: 1395-1400 (1994)
21. Eeltink CM, van Lingen RA, Aarnoudse JG, Derks JB, Okken A: Maternal hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome: specific problems in the newborn. Eur J Pediatr 152: 160-163 (1993)
22. Goodlin RC: Severe Pre-eclampsia: Another great imitator. Am J Obstet Gynecol. 125: 747-53 (1976)
23. Habli M, Eftekhari N, Wiebracht E, Bombrys A, Khabbaz M, How H, Sibai B: Long-term maternal and subsequent pregnancy outcomes 5 years after hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome. Am J Obstet Gynecol 201: 385.e1-5 (2009)
24. Haddad B, Barton JR, Livingston JC, Chahine R, Sibai BM: Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. Am J Obstet Gynecol 183: 444-448 (2000)

25. Harms K, Rath W, Herting E, Kuhn W: Maternal hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count and neonatal outcome. Am J Perinatol 12: 1-6 (1995)
26. Hibbard LT: Maternal Mortality Due to Acute Toxemia. Obstet Gynecol 42: 263-270 (1973)
27. Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, Martin RW, Magann EF, Martin JN: Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. Am J Obstet Gynecol 181: 924-928 (1999)
28. Jacquemyn Y, Jochems L, Duiker E, Bosmans J, van Hoof V, van Campenhout C: Long-Term Renal Function after HELLP Syndrome. Gynecol Obstet Invest 57: 117-120 (2004)
29. Karan S, Mathur BP, Surainder YA, Seetha T: Incidence and causes of perinatal mortality at Institute of Child Health-Niloufer Hospital, Hyderabad-A.P. Indian Pediatr 9: 99-106 (1972)
30. Kausar R: Maternal Mortality in India – Magnitude, Causes and Concerns. Indian J Practising Doctor 2: 2005-05 - 2005-06
31. Khan F, Rahman MM, Alam KS, Das SR: Impairment of Renal Function in Eclampsia. Bangladesh J Obstet Gynaecol 26: 31-36 (2011)
32. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PFA: WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. Lancet 367: 1066-1074 (2006)
33. Killam AP, Dillard SH, Patton RC, Pederson PR: Pregnancy-induced hypertension complicated by acute liver disease and disseminated intravascular coagulation. Am J Obstet Gynecol 123: 823-828 (1975)
34. Kim HY, Sohn YS, Lim JH, Kim EH, Kwon JY, Park YW, Kim YH: Neonatal Outcome after Preterm Delivery in HELLP Syndrome. Yonsei Med J 47: 393-398 (2006)
35. Kitzmiller JL, Lang JE, Yelenosky PF, Lucas WE: Hematologic assays in pre-eclampsisa. Am J Obstet Gynecol 118: 362-367 (1974)
36. Koblinsky MA, Campbell O, Heichelheim J: Organizing delivery care: what works for safe motherhood? Bull World Health Organ 77: 399-406 (1999)
37. Kulkarni R, Chauhan S, Shah B, Menon G, Puri C: Investigating Causes of Perinatal Mortality by Verbal Autopsy in Maharashtra, India. Indian J Community Medicine 32: 2007-10 - 2007-12

38. Kumar S: Reducing maternal mortality in India: Policy, equity, and quality issues. Indian J Public Health 54: 57-64 (2010)
39. Lahariya C: Cash incentives for institutional delivery: Linking with antenatal and post natal care may ensure 'Continuum of care' in India. Indian J Community Med 34: 15-18 (2009)
40. Lewis G: Beyond the Numbers: reviewing maternal deaths and complications to make pregnancy safer. Br Med Bull 67: 27-37 (2003)
41. Lim SS, Dandona L, Hoisington JA, James SL, Hogan MC, Gakidou E: India's Janani Suraksha Yojana, a conditional cash transfer programme to increase births in health facilities: an impact evaluation. Lancet 375: 2009-2023 (2010)
42. Liu S, Joseph KS, Liston RM, Bartholomew S, Walker M, Léon JA, Kirby RS, Sauve R, Kramer MS: Incidence, Risk Factors, and Associated Complications of Eclampsia. Obstet Gynecol 118: 987-994 (2011)
43. MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK: Pregnancy-Related Mortality From Preeclampsia and Eclampsia. Obstet Gynecol 97: 533-538 (2001)
44. MacKenna J, Dover NL, Brame RG: Preeclampsia Associated With Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelets – An Obstetric Emergency? Obstet Gynecol 62: 751-754 (1983)
45. Magann EF, Perry KG, Chauhan SP, Graves GR, Blake PG, Martin JN: Neonatal salvage by week's gestation in pregnancies complicated by HELLP syndrome. J Soc Gynecol Investig 1: 206-209 (1994)
46. Mahmoudi N, Graves SW, Solomon CG, Repke JT, Seely EW: Eclampsia: A 13-Year Experience at a United States Tertiary Care Center. J Women Health Gen-B 8: 495-500 (1999)
47. Martin JN, Perry KG, Blake PG, May WA, Moore A, Robinette L: Better maternal outcomes are achieved with dexamethasone therapy for postpartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia) syndrome. Am J Obstet Gynecol 177: 1011-1017 (1997)
48. Martin JN, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG: The spectrum of severe preeclampsia: Comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. Am J Obstet Gynecol 180: 1373-1384 (1999)

49. Mathai M: Alternative versus standard packages of antenatal care for low-risk pregnancy. In: The WHO Reproductive Health Library. Unter: http://apps.who.int/rhl/pregnancy_childbirth/antenatal_care/general/cd000934_mathaim_com/en/index.html (2011) (zuletzt abgerufen am 06.09.15)
50. Mattar F, Sibai BM: Eclampsia. VIII. Risk factors for maternal morbidity. Am J Obstet Gynecol 182: 307-312 (2000)
51. McDonagh M: Is antenatal care effective in reducing maternal morbidity and mortality? Health Policy Plan 11: 1-15 (1996)
52. McKay DG: Hematologic evidence of disseminated intravascular coagulation in eclampsia. Obstet Gynecol Surv 27: 399-417 (1972)
53. Miles JF, Martin JN, Blake PG, Perry KG, Martin RW, Meeks GR: Postpartum Eclampsia: A Recurring Perinatal Dilemma. Obstet Gynecol 76: 328-331 (1990)
54. Ministry of Health and Family Welfare: District-level Household and Facility Survey - 2007-08. Unter: http://mohfw.nic.in/showfile.php?lid=2021 (2008) (zuletzt abgerufen am 06.09.15)
55. Misra PK, Thakur S, Kumar A, Tandon S: Perinatal Mortality in Rural India with Special Reference to High Risk Pregnancies. J Trop Pediatrics 39: 41-44 (1993)
56. Noraihan MN, Sharda P, Jammal ABE: Report of 50 cases of eclampsia. J Obstet Gynecol Res 31: 302-309 (2005)
57. O'Brien JM, Barton JR: Controversies With the Diagnosis and Management of HELLP Syndrome. Clin Obstet Gynecol 48: 460-477 (2005)
58. Office of the Registrar General, India, Ministry of Home Affairs, Govt. of India: Special bulletin on maternal mortality in India 2010-12. Unter: http://www.censusindia.gov.in/vital_statistics/SRS_Bulletins/MMR_Bulletin-2010-12.pdf (2013) (zuletzt abgerufen am 06.09.15)
59. Pridjian G, Puschett JB: Preeclampsia. Part 1: Clinical and Pathophysiologic Considerations. Obstet Gynecol Surv 57: 598-618 (2002)
60. Pritchard JA, Weisman R, Ratnoff OD, Vosburgh GJ: Intravascular hemolysis, thrombocytopenia and other hematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. N Engl J Med 250: 89-98 (1954)

61. Publications Committee, Society for Maternal-Fetal Medicine, with the assistance of Sibai BM: Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation. Am J Obstet Gynecol 205: 191-198 (2011)
62. Rai SK, Anand K, Misra P, Kant S, Upadhyay RP: Public health approach to address maternal mortality. Indian J Public Health 56: 196-203 (2012)
63. Ramsay MM, Tame JD, Winter JA, Carbone LG, Schlafer DH, Nathanielsz PW: Proteinuric hypertension in a pregnant baboon: Was this pre-eclampsia? J Med Primatol 26: 207-212 (1997)
64. Rath W, Loos W, Kuhn W, Graeff H: The importance of early laboratory screening methods for maternal and fetal outcome in cases of HELLP syndrome. Eur J Obstet Gyn R B 36: 43-51 (1990)
65. Rath W: Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (HES). In: Rath W, Friese K (Hrsg) Erkrankungen in der Schwangerschaft, kartonierte Sonderausgabe, Thieme, Stuttgart New York, S. 73-97 (2009)
66. Romero R, Mazor M, Lockwood CJ, Emamian M, Belanger KP, Hobbins JC, Duffy T: Clinical significance, prevalence, and natural history of thrombocytopenia in pregnancy-induced hypertension. Am J Perinatol 6: 32-38 (1989)
67. Ronsmans C, Etard JF, Walraven G, Høj L, Dumont A, de Bernis L, Kodio B: Maternal mortality and access to obstetric services in West Africa. Trop Med Int Health 8: 940-948 (2003)
68. Ronsmans C, Graham WJ: Maternal mortality: who, when, where, and why. Lancet 368: 1189-1200 (2006)
69. Samiya M, Samina M: Identification of High Risk Pregnancy by a Scoring System and its Correlation with Perinatal Outcome. Indian J Practising Doctor 5: 2008-03 - 2008-04
70. Schenone MH, Miller D, Samson JE, Mari G: Eclampsia Characteristics and Outcomes: A Comparison of Two Eras. J Pregnancy 2013: 826045 (2013)
71. Schneider H, Dürig P: Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen. In: Schneider H, Husslein P, Schneider KTM (Hrsg) Die Geburtshilfe, 3. Aufl, Springer, Heidelberg, S. 292-317 (2006)

72. Seal SL, Gosh D, Kamilya G, Mukherji J, Hazra A, Garain P: Does route of delivery affect maternal and perinatal outcome in women with eclampsia? A randomized controlled pilot study. Am J Obstet Gynecol 206: 484.e1-484.e7 (2012)
73. Sibai BM, McCubbin JH, Anderson GD, Lipshitz J, Dilts PV: Eclampsia. I. Observations from 67 Recent Cases. Obstet Gynecol 58: 609-613 (1981)
74. Sibai BM, Taslimi MM, El-Nazar A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM: Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia - eclampsia. Am J Obstet Gynecol 155: 501-509 (1986)
75. Sibai BM, Ramadan MK: Acute renal failure in pregnancies complicated by hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. Am J Obstet Gynecol 168: 1682-1690 (1993)
76. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA: Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP Syndrome). Am J Obstet Gynecol 169: 1000-1006 (1993)
77. Sibai BM: Diagnosis, Controversies, and Management of the Syndrome of Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet Count. Obstet Gynecol 103: 981-991 (2004)
78. Sibai BM: HELLP syndrome. In: UpToDate 2015. Unter: http://www.uptodate.com/contents/hellp-syndrome (2015) (zuletzt abgerufen am 06.09.15)
79. Thiagarajah S, Bourgeois FJ, Harbert GM, Caudle MR: Thrombocytopenia in preeclampsia: Associated abnormalities and management principles. Am J Obstet Gynecol 150: 1-7 (1984)
80. Turgut A, Demirci O, Demirci E, Uludoğan M: Comparison of maternal and neonatal outcomes in women with HELLP syndrome and women with severe preeclampsia without HELLP syndrome. J Prenat Med 4: 51-58 (2010)
81. United Nations Development Programme: Improve Maternal Health. In: UNDP India, Millennium Development Goals. Unter: http://www.in.undp.org/content/india/en/home/mdgoverview/overview/mdg5/ (2011) (zuletzt abgerufen am 06.09.15)

82. van Pampus MG, Wolf H, Westenberg SM, van der Post JAM, Bonsel GJ, Treffers PE: Maternal and perinatal outcome after expectant management of the HELLP syndrome compared with pre-eclampsia without HELLP syndrome. Eur J Obstet Gyn R B 76: 31-36 (1998)
83. Vetter K, Goeckenjan M: Schwangerenvorsorge in Deutschland. Bundesgesundheitsbl 56: 1679-1685 (2013)
84. Vigil-de Gracia P: Pregnancy complicated by pre-eclampsia-eclampsia with HELLP syndrome. Int J Gynecol Obstet 72: 17-23 (2001)
85. Vigil-de Gracia P, Ortega-Paz L: Retinal detachment in association with pre-eclampsia, eclampsia, and HELLP syndrome. Int J Gynecol Obstet 114: 223-225 (2011)
86. Visser W, Wallenburg HCS: Temporising management of severe pre-eclampsia with and without the HELLP syndrome. Brit J Obstet Gynaec 102: 111-117 (1995)
87. Weinstein L: Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 142: 159-167 (1982)
88. Weinstein L: Preeclampsia/Eclampsia With Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Thrombocytopenia. Obstet Gynecol 66: 657-660 (1985)
89. Weinstein L: It has been a great ride: The history of HELLP syndrome. Am J Obstet Gynecol 193: 860-863 (2005)
90. WHO: Maternal health. Births attended by skilled personnel (%). Unter: http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/mdg5/atlas.html (2015a) (zuletzt abgerufen am 06.09.15)
91. WHO: MDG 5: improve maternal health. Unter: http://www.who.int/topics/millennium_development_goals/maternal_health/en/ (2015b) (zuletzt abgerufen am 06.09.15)
92. Wicke C, Pereira PL, Neeser E, Flesch I, Rodegerdts EA, Becker HD: Subcapsular liver hematoma in HELLP syndrome: Evaluation of diagnostic and therapeutic options - A unicenter study. Am J Obstet Gynecol 190: 106-112 (2004)
93. Williams KP, Wilson S: Ethnic variation in the incidence of HELLP syndrome in a hypertensive pregnant population. J Perinat Med 25: 498-501 (1997)

94. World Bank Group: Maternal mortality ratio (modeled estimate, per 100,000 live births). In: WHO, UNICEF, UNFPA, The World Bank, and the United Nations Population Division. Trends in Maternal Mortality: 1990 to 2013. Geneva, World Health Organization, 2014. Unter: http://data.worldbank.org/indicator/SH.STA.MMRT (2014) (zuletzt abgerufen am 06.09.15)
95. World Health Organization International Collaborative Study of Hypertensive Disorders of Pregnancy: Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 158: 80-83 (1988)
96. Zwart JJ, Richters A, Öry F, de Vries JIP, Bloemenkamp KWM, van Roosmalen J: Eclampsia in the Netherlands. Obstet Gynecol 112: 820-827 (2008)

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Grab, einer der meist beschäftigsten Menschen, die ich kenne, der sich trotz seines vollen Terminkalenders immer Zeit für mich und meine Doktorarbeit nahm. Vielen Dank, dass ich dieses für mich besonders spannende Thema wählen durfte und für Ihre stetige Unterstützung!

Dr. Lack möchte ich herzlich für die rasche Zusendung der BAQ-Daten danken.

Desweiteren danke ich Frau Benicke, die weder Zeit noch Mühe sparte mir bei der Beschaffung älterer Journals zu helfen.

Meinem ehemaligem Lehrer und Kollegen, Dr. Prashanth Adiga, aus Manipal möchte ich herzlich für seine Unterstützung danken. Thank you!

Deepak Vangala, einem langjährigen Freund, danke ich ganz herzlich für seine Ermutigung und das Lektorat.

Mein tiefester Dank gilt meiner Familie – meinen Eltern, meiner Schwester sowie meinem Mann und meiner Oma. Diese Arbeit ist ein Zeichen eurer Liebe und Unterstützung!

Thank you, God!

Lebenslauf

Name:	Yasmin K. Varandani-Gogia
Geburtsdatum:	03. Januar 1984
Geburtsort:	Nienburg/Weser

Schul- und Hochschulbildung

08/94 – 06/00	Walburgisgymnasium, Menden (Note 1,4)
08/00 – 06/01	Powell Valley High School, Big Stone Gap, Virginia, USA (High School Abschluss mit einem GPA von 4.0)
09/01 – 03/06	Studium der Humanmedizin am Kasturba Medical College der MAHE (Manipal Academy of Higher Education) University, Manipal, Indien (Abschluss: M.B.B.S., Rang 16 von 250, Gynäkologie und Geburtshilfe mit Auszeichnung bestanden)
05/06 – 05/07	Praktisches Jahr, King Edward Memorial Hospital, Mumbai, Indien
06/08	Approbation zur Ärztin
11/12	Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe

Beruflicher Werdegang

07/07 – 10/07	Facharztausbildung für Gynäkologie und Geburtshilfe in der Praxis Dr. med. A. Varandani
11/07 – 04/12	Facharztausbildung für Gynäkologie und Geburtshilfe am Allgemeinen Krankenhaus Hagen (Akademisches Lehrkrankenhaus der Ruhr-Universität Bochum)
05/12 – 11/12	Facharztausbildung für Gynäkologie und Geburtshilfe am Klinikum Ostallgäu Kaufbeuren
12/12 – 06/13	Oberärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe am Klinikum Ostallgäu Kaufbeuren
07/13 – 05/14	Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe am Klinikum Neuperlach, München
06/14 – 02/15	Funktionsoberärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe am Klinikum Neuperlach, München
03/15 – heute	Oberärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe am Klinikum Neuperlach, München

Spezielle Weiterbildung/Lehrtätigkeit

01/12 – 04/13	Ausbildung zum Ayurvedaarzt an der Universität Duisburg-Essen
11/11 – heute	Geschäftsführerin der Ayurveda Vitality am AKH
03/10 – heute	Regelmäßige Erfahrung in der Praxis Dr. med. A. Varandani
10/09 – 04/10	Lehrtätigkeit an der Krankenpflegeschule des Allgemeinen Krankenhauses Hagen
01/10 – 04/10	Lehrtätigkeit an der Physiotherapieschule MaxQ, Iserlohn

Praktika und Famulaturen

02/04	Einwöchige Famulatur in der Lungenklinik Hemer
03/05	Vierwöchige Famulatur in der Neonatal Intensive Care Unit, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA

Publikationen

Labour analgesia and anaesthesia – An obstetrician's perspective, *Obs and Gynae Today*, April 2006, Vol. XI, No. 4, 202 – 206

Auslandsaufenthalte

08/00 – 06/01	Austauschprogramm: Powell Valley High School, Big Stone Gap, Virginia, USA
09/01 – 03/06	Medizinstudium: Kasturba Medical College der MAHE University, Manipal, Indien
05/06 – 05/07	Praktisches Jahr, King Edward Memorial Hospital, Mumbai, Indien
03/05	Vierwöchige Famulatur in der Neonatal Intensive Care Unit, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA

München, 18.02.2017