Aus der Klinik für Geburtsmedizin
Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin

DISSERTATION

Überleben einer Fruchtwasserembolie in Abhängigkeit von der Therapie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Saskia Murach

aus Berlin

Datum der Promotion: 05.12.2014

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis IV
Abbildungsverzeichnis V
Abkürzungsverzeichnis VI
Abstract deutsch VIII
Abstract englisch IX

1 Zusammenfassung 1
2 Einleitung 2
2.1 Klinische Relevanz 2
2.2 Zielsetzung 2
2.3 Hintergrund 2
2.3.1 Inzidenz 2
2.3.2 Prognose 4
2.3.3 Risikofaktoren 5
2.3.4 Pathophysiologie 9
2.3.5 Diagnose 13
2.3.6 Therapie 16
2.3.7 Tierversuche 19
3 Material und Methoden 23
3.1 Suchkriterien 24
3.1.1 Population 24
3.1.2 Interventionen 25
3.1.3 Endpunkt 26
3.1.4 Studiendesign 26
3.2 Suchstrategie 26
3.3 Ein- und Ausschlusskriterien 28
3.4 Literaturauswahl 29
3.5 Methodik 32
3.5.1 Datenselektion 32
3.5.2 Datenextraktion 32
3.5.3 Qualitätsbewertung 33
3.5.4 Statistische Analyse 35
3.5.5 Kodierung der Interventionen 36

4 Ergebnisse 37
4.1 Studienauswahl 37
4.2 Methodische Qualität 37
4.3 Studienergebnisse 39
4.3.1 Outcome der Mütter 39
4.3.2 Einflussfaktoren 41
4.3.3 Histologische Untersuchung 47
4.3.4 Interventionen 47
4.3.5 Mütterliche Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier 56
4.3.6 Outcome der Kinder 59
4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse 61
5 Diskussion 63
5.1 Aktuelle Studienlage 63
5.2 Studienqualität integrierter Studien 64
5.3 Vermeidung von Bias 65
5.4 Studienergebnisse 67
5.4.1 Outcome der Mütter 67
5.4.2 Einflussfaktoren 68
5.4.3 Histologische Untersuchung 74
5.4.4 Interventionen 74
5.4.5 Mütterliche Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier 77
5.4.6 Outcome der Kinder 79
5.5 Zusammenfassung der Diskussion 80
6 Schlussfolgerungen 81
6.1 Konsequenzen für die Praxis 81
6.2 Konsequenzen für die Forschung 81
7 Literaturverzeichnis 83
8 Anhang 91
8.1 Eingeschlossene Publikationen 91
8.2 Ausgeschlossene Publikationen 95
8.3 Datenerhebungsbögen und Qualitätsbewertung 104
8.4 Eidesstattliche Versicherung 107
8.5 Lebenslauf 108
8.6 Danksagung 109

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Inzidenz der Fruchtwasserembolie 3
Tabelle 2: Mütterliche und fetale Letalität der Fruchtwasserembolie 4
Tabelle 3: Mögliche Risikofaktoren für eine Fruchtwasserembolie 6
Tabelle 4: Kohortenstudien zu Risikofaktoren für eine Fruchtwasserembolie 7
Tabelle 5: Differentialdiagnosen der Fruchtwasserembolie 15
Tabelle 6: Tiermodelle zu Fruchtwasserembolie 21
Tabelle 7: Kriterien zur Überprüfung der Diagnose einer Fruchtwasserembolie 24
Tabelle 8: Elektronische Datenbanken und angewandte Suchmasken 27
Tabelle 9: Einschlusskriterien 28
Tabelle 10: Ausschlusskriterien 28
Tabelle 11: Ausschlussgründe nach Durchsicht von Titeln und Abstracts 29
Tabelle 12: Ausschlussgründe nach Durchsicht der Volltextversionen 31
Tabelle 13: Schema zur Bewertung der Studienqualität 34
Tabelle 14: Einteilung der Studienqualität 35
Tabelle 15: Übersicht über die durchgeführten Interventionen 62
Tabelle 16: Eingeschlossene Publikationen 91
Tabelle 17: Ausgeschlossene Publikationen 95

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Säulen eines systematischen Reviews 23
Abbildung 2: Vorgehen bei der Literaturauswahl 30
Abbildung 3: Studienqualität eingeschlossener Fallberichte 37
Abbildung 4: Studienqualität eingeschlossener Fallberichte nach Punkten 38
Abbildung 5: Outcome der Mütter 39
Abbildung 6: Outcome der Mütter bezogen auf das Studienalter 40
Abbildung 7: Symptombeginn nach Gestationsalter 42
Abbildung 8: Symptombeginn nach Geburtsphase 43
Abbildung 9: Fruchtblaseneröffnung und Symptombeginn 44
Abbildung 10: Fruchtwasserstatus und Symptombeginn 45
Abbildung 11: Outcome der Mütter bezogen auf alle Interventionen 48
Abbildung 12: Outcome der Mütter bezogen auf die Durchführung einer Reanimation 49
Abbildung 13: Outcome der Mütter bezogen auf Maßnahmen zur Korrektur der Gerinnungsstörung 52
Abbildung 14: Outcome der Mütter bezogen auf die Gabe von Blutprodukten 53
Abbildung 15: Überlebenswahrscheinlichkeit der Mütter 56
Abbildung 16: Überlebenswahrscheinlichkeit innerhalb der ersten 20 Stunden 57
Abbildung 17: Überlebenswahrscheinlichkeit bezogen auf die Gabe von Blutprodukten 58
Abbildung 18: Überlebenswahrscheinlichkeit bezogen auf die Gabe von Kryopräzipitat 58
Abbildung 19: Outcome der Kinder 59
Abbildung 20: Outcome der Kinder bezogen auf das Studienalter 60
Abbildung 21: Bereinigte Überlebenswahrscheinlichkeit bezogen auf die Gabe von Blutkonserven 78
Abbildung 22: Bereinigte Überlebenswahrscheinlichkeit bezogen auf die Gabe von Kryopräzipitat 79

Abkürzungsverzeichnis

A. / Aa.	Arteria, Arteriae
A(C)LS	Advanced (Cardiac) Life Support
AT III	Antithrombin III
AQUA	Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CEBM	Centre for Evidence Based Medicine
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CMACE	Centre for Maternal and Child Enquiries
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
D-A-Ch	PPH-Konsensusgruppe der Länder Deutschland, Österreich und der Schweiz
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
DCZ	Deutsches Cochrane Zentrum
df	degree of freedom
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.
DIC	Disseminierte intravasale Gerinnung
DIMDI	Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
FFP	Fresh Frozen Plasma
FWE	Fruchtwasserembolie
GBE	Gesundheitsberichtserstattung des Bundes
GerOSS	German Obstetric Surveillance System
HTA	Health Technology Assessment (Database)
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
ILCOR	International Liaison Committee on Resuscitation
InOSS	International Network of Obstetric Survey Systems
MeSH	Medical Subject Headings
NHS EED	NHS Economic Evaluation Database
PAF	Plättchenaktivierender Faktor
PAI-1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor
PPH	Postpartum hemorrhage

PPSB	Prothrombinkonzentrat
rf VIIa	rekombinanter Faktor VIIa
SSW	Schwangerschaftswochen (p.m.)
t-PA	Gewebespezifischer Plasminogen-Aktivator
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor
UKOSS	UK Obstetric Surveillance System

Abstract

Hintergrund: Die Fruchtwasserembolie ist bis heute ein unvorhersehbarer Notfall. Die Diagnosestellung ist schwierig, die Folgen für Mutter und Kind schwerwiegend. Der Schlüssel zur Verbesserung der Prognose liegt im frühzeitigen Einleiten geeigneter Therapien.

Zielsetzung: Mit Hilfe eines systematischen Reviews soll ermittelt werden, ob es Studien gibt, deren Ergebnisse und Qualität eine wissenschaftlich fundierte Therapieempfehlung für die Behandlung der Fruchtwasserembolie erlauben.

Suchstrategie: Die Online-Datenbanken MEDLINE, EMBASE, CDSR und die Datenbanken des CRD wurden mit einer jeweils angepassten Suchstrategie systematisch durchsucht.

Datenselektion: Gesucht wurden Kontrollierte Studien, Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien, Fallserien und Fallberichte sowie systematische Reviews dieser Studientypen zu Frauen jeden Alters, die während der Schwangerschaft, unter der Geburt oder in der Nachgeburtsphase gemäß der für diese Studie formulierten Diagnosekriterien an einer Fruchtwasserembolie erkrankt sind, und sich zum Zeitpunkt des Symptombeginns mindestens in sekundärer Versorgungsebene befanden.

Datenextraktion und Analyse: Mit Hilfe eines Datenerhebungsbogens wurden die Daten systematisch extrahiert und anhand eines Qualitätsbewertungsinstruments hinsichtlich ihrer Qualität bewertet. Die statistische Analyse erfolgte unter Zuhilfenahme der Software „SPSS Statistics 19“.

Ergebnisse: 76 Fallberichte erfüllten die Einschlusskriterien und wurden in die Studie integriert. In einem Beobachtungszeitraum von 51 Jahren ist die maternale Letalität von 64 % auf 22 % gesunken. Insgesamt sind 32 % der Mütter und 45 % der Kinder an den Folgen der Fruchtwasserembolie verstorben. 67 % der Mütter wurden im Verlauf der Fruchtwasserembolie reanimationspflichtig. Für eine interdisziplinäre Zusammenarbeit und den therapeutischen Einsatz von Blutprodukten konnte ein statistisch signifikant positiver Einfluss auf das Überleben der Mütter nachgewiesen werden. Nur 24 % der Studien erfüllten die Kriterien eines qualitativ guten Fallberichtes.

Schlussfolgerungen: Jede Patientin mit einem Verdacht auf eine Fruchtwasserembolie sollte schnellstmöglich intensivmedizinisch betreut werden. Bei Störungen der Blutgerinnung empfiehlt sich die frühzeitige Gabe von Blutkonserven und FFP, bei schwerer Blutungsneigung in einem Verhältnis von 2:1 bis 1:1. Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit bildet die Grundlage erfolgreicher Interventionen. Der Bedarf an Studien mit belastbarer Evidenzlage ist nach wie vor groß.

Abstract

Research Background: To date the amniotic fluid embolism is an unpredictable emergency situation. Diagnosis is difficult and the implications for mother and infant are devastating. The key to improve the prognosis is to establish an adequate treatment at an early stage.

Objectives: A systematic literature review will determine whether existing research contains the required up-to-date conclusions and quality level to allow substantiated science-based therapy recommendations for the treatment of amniotic fluid embolism.

Research Strategy: The online-databases MEDLINE, EMBASE, CDSR and the CRD databases have been systematically sifted with a specifically customized search strategy.

Selection Criteria: The examination extends over controlled studies, cohort studies, case-control-studies, case series, case reports and their associated systematic reviews regarding women of all ages who suffered from amniotic fluid embolism during pregnancy, when giving birth or in the afterbirth period, and who were at least situated in a secondary health care service at the point of developing the first symptoms.

Data Collection and Analysis: With the aid of a data collection sheet the selected information was systematically extracted and evaluated with respect to their quality by means of a quality assessment tool in form of a chart. The statistical evaluation was carried out utilizing the software „SPSS Statistics 19“.

Main Results: 76 case reports conform to the inclusion criteria and were incorporated in the survey. During the total observation period of 51 years the maternal case fatality rate has declined from 64 % to 22 %. A total of 32 % of all mothers and 45 % of all infants died of the implications of amniotic fluid embolism. 67 % of all mothers needed resuscitation measures in the course of the amniotic fluid embolism. For interdisciplinary collaboration and the therapeutic application of blood products, a statistically significant impact in regard to the survival of the affected mothers could be verified. Only 24 % of the surveys satisfied the requirements of a high quality case report.

Author‘s conclusions: Every suspected amniotic fluid embolism should be treated with intensive care medicine. For the treatment of coagulation disorder an early administration of blood products and FFP is advised, in case of severe hemorrhage at the ratio spanning from 2:1 to 1:1. An interdisciplinary collaboration should build the basis for all interventions. The necessity for surveys with a sound evidence level is still high.

1 Zusammenfassung

Die Folgen einer Fruchtwasserembolie (FWE) können für Mutter und Kind dramatisch sein. Binnen Sekunden kann es zum mütterlichen Kreislaufstillstand mit nachfolgender Minderversorgung des Feten kommen. Dennoch mangelt es an gesicherten Erkenntnissen und qualitativ hochwertigen Studien. Trotz zahlreicher Autopsien und Tierversuche ist die Pathogenese nicht eindeutig geklärt. Bislang existieren keine verlässlichen diagnostischen Verfahren. Das Wissen über Risiko- und Vermeidbarkeitsfaktoren ist nach wie vor unzureichend. Um die Prognose von Mutter und Kind verbessern zu können, müssen nach Überleben der Initialphase wegweisende Symptome frühzeitig erkannt und therapeutische Maßnahmen unverzüglich eingeleitet werden. Die Entwicklung wissenschaftlich fundierter Therapieempfehlungen ist dringend anzustreben. Das vorliegende systematische Review untersucht zu diesem Zweck 76 Fallberichte auf die Wirksamkeit durchgeführter therapeutischer Interventionen.

Plain language summary:

The implications of amniotic fluid embolism can be devastating for mothers and infants. Cardiac arrest with a resulting insufficient oxygen supply of the foetus can occur within seconds. Assured facts are lacking and current is insufficient. Despite numerous post-mortem examinations and animal experiments, the pathogenesis is ambiguous. There are still no reliable diagnostic procedures and current knowledge about risk factors and prevention parameters is still deficient. After surviving the initial events all determining symptoms need to be identified at an early stage and treatment must be initiated without delay, in order to improve the prospects for mother and infant. The development of scientifically-proven treatment recommendations should be pursued. For this purpose the presented systematic review examines 76 case reports regarding the effectiveness of previously conducted therapeutic interventions.

2 Einleitung

2.1 Klinische Relevanz

Die Fruchtwasserembolie ist ein seltener, aber folgenschwerer geburtshilflicher Notfall, in dessen Verlauf es durch den Übertritt von Fruchtwasser in das mütterliche Gefäßsystems zu einem schweren Schock mit mütterlichem Atem- und Kreislaufstillstand kommen kann. Trotz ihrer niedrigen Inzidenz steht die Fruchtwasserembolie in Deutschland auf Platz zwei der direkten mütterlichen Todesursachen (Welsch et al. 2004). Bis heute sind die pathophysiologischen Grundlagen nicht eindeutig geklärt. Insgesamt muss man davon ausgehen, dass etwa ein Viertel der betroffenen Frauen, sowie ein Fünftel der betroffenen Kinder eine Fruchtwasserembolie nicht überleben (vgl. Tabelle 1). Obwohl das frühzeitige Erkennen der Fruchtwasserembolie entscheidend für ihre Prognose ist, konnten bislang keine sicheren diagnostischen Verfahren entwickelt werden. Geburtshelfern mangelt es nach wie vor an Leitlinien und zugänglichen Handlungsstrategien.

2.2 Zielsetzung

Im Rahmen der Studie soll anhand eines systematischen Reviews eine strukturierte Übersicht über den aktuellen Stand der Forschung zur Fruchtwasserembolie erstellt werden. Zur Erarbeitung evidenzbasierter Handlungsempfehlungen soll der Nutzen verschiedener therapeutischer Interventionen statistisch analysiert werden. Darüber hinaus soll mit den vorliegenden Daten überprüft werden, ob mögliche Risikofaktoren und Prädiktoren mütterlicher Mortalität identifiziert werden können.

2.3 Hintergrund

2.3.1 Inzidenz

In der Literatur werden Inzidenzraten von 1:3.000 bis 1:126.500 Geburten beschrieben (Mälzer et al. 1971; Dietel et al. 1976). Dabei beziehen sich die Inzidenzangaben zumeist auf die Gesamtanzahl aller diagnostizierten Fälle, vereinzelt jedoch auch auf Fälle mit letalem Ausgang. In den Industrieländern kann mit einer Gesamt-Inzidenz von 1:7.000 bis 1:30.000 Geburten gerechnet werden (vgl. Tabelle 1). Bezieht man die Inzidenz auf Fruchtwasserembolie-Fälle mit letalem Ausgang, liegen die Zahlen entsprechend niedriger. Laut offizieller Todesursachenstatistik der Online-Datenbank „Gesundheitsberichterstattung des Bundes“ (GBE) starben von 1998 bis 2009 in Deutschland 44 Frauen an einer Fruchtwasserembolie (GBE 2011). Das sind durchschnittlich 3,6 Todesfälle pro Jahr und entspricht, bezogen auf

die Anzahl der Lebendgeborenen der Jahre 1998 bis 2009 (GBE 2011), 1:199.000 Geburten. Am Virchow-Klinikum der Berliner Charité kam es zuletzt im August 2010 zu einem tragischen Todesfall, als eine 29-jährige Ägypterin bei 22 SSW nach eingeleiteter Geburt ihrer bereits intrauterin verstorbenen Zwillinge an den Folgen einer Fruchtwasserembolie verstarb[1].

Tabelle 1 Inzidenz der Fruchtwasserembolie

Autoren	**Zeitraum**	**Kohorte**	**n =**	**Inzidenz**	
				gesamt	**letal**
Burrows et al (1995)	1984-1993	BNE, AUS Krankenhaus	9	1:6.577	1:29.595
Gilbert et al (1999)	1994-1995	CA, USA Region	53	1:20.646	1:78.161
Kramer et al (2006)	1991-2002	CAN Population	185	1:16.318	1:125.783
Abenhaim et al (2008)	1999-2003	USA Population	227	1:12.953	1:60.007
Stein et al (2009)	1980-2005	USA Population	12.000	1:9.393	--
Spiliopoulos et al (2009)	1997-2005	NJ, USA Region	45	1:22.314	1:167.353
Roberts et al (2010)	2001-2007	NSW, AUS Region	20	1:30.320	1:86.628

Legende: AUS: Australia; BNE: Brisbane; CA: California; CAN: Canada; NJ: New Jersey; NSW: New South Wales

Trotz leicht sinkender Inzidenzraten in Deutschland (GBE 2011) rückte die Fruchtwasserembolie in Bayern innerhalb von 17 Jahren (1983 - 2000) von Platz sechs auf Platz zwei der direkten mütterlichen Todesursachen (Welsch et al. 2004). Im Vereinigten Königreich hingegen sank die Fruchtwasserembolie in den vergangenen Jahren von Platz zwei auf Platz vier der direkten mütterlichen Todesursachen (CMACE 2011, S. 77). In Japan ist sie mit 24 % die häufigste Ursache aller direkten mütterlichen Todesfälle (Kanayama et al. 2011). Insgesamt ist die Fruchtwasserembolie in den USA für 8,6 % (Berg 2003), in Australien für 7 % (Sullivan et al. 2004), in Frankreich für 13 % (Maria 2001), im Vereinigten Königreich für 5 % (CMACE 2011, S. 36) und in Deutschland für 10,8 % (GBE 2011) aller mütterlichen Todesfälle verantwortlich.

[1] Fall nicht publiziert. Akteneinsicht bei Prof. Dr. W. Henrich, Klinik für Geburtsmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin, erfolgt.

2.3.2 Prognose

Während die mütterliche Letalität der Fruchtwasserembolie 1979 noch mit 86 % beziffert wurde (Morgan 1979), zeichnet sich in jüngeren Studien ein Trend zu weitaus niedrigeren Zahlen ab: Aktuell ist davon auszugehen, dass etwa ein Viertel der betroffenen Frauen eine Fruchtwasserembolie nicht überleben (vgl. Tabelle 2). 25 % dieser Frauen sterben innerhalb der ersten Stunde nach Symptombeginn (Morgan 1979; Bick 2002), 63 % bis 80 % der Betroffenen versterben innerhalb der ersten fünf bis neun Stunden (Clark et al. 1995; Bick 2002). Clark und Mitarbeitern (1995) zufolge scheint Mekonium im Fruchtwasser die Fulminanz des Verlaufs zu beschleunigen und die Prognose der Frauen erheblich zu verschlechtern. Es gibt Hinweise dafür, dass Frauen, die an einer Fruchtwasserembolie versterben, signifikant häufiger ethnischen Minderheiten angehören (Knight et al. 2010), Zweit- oder Mehrgebärende sind (Oi et al. 2010) und eine Schwangerschaftsdauer von mehr als 37 SSW hatten (Oi et al. 2010). Trotz sinkender Mortalitätsraten ist die Morbidität unter den Überlebenden besorgniserregend. Nur 39 % der überlebenden Mütter des amerikanischen Registers für Fruchtwasserembolien zeigten keine neurologischen Auffälligkeiten (Clark et al. 1995). In einer Kohortenstudie von Gilbert et al (1999) konnten immerhin 87 % der überlebenden Mütter mit einem neurologisch unauffälligen Befund aus dem Krankenhaus entlassen werden.

Tabelle 2 Mütterliche und fetale Letalität der Fruchtwasserembolie

Autoren	Zeitraum	Studiendesign, Evidenzlevel	n =	Letalität in %	
				Mutter	Kind (n =)
Morgan (1979)	1941-1978	Fallserie, 4	272	86	--
Burrows et al (1995)	1984-1993	Kohortenstudie, 2b	9	22	0 *(0/8)*
Clark et al (1995)	1988-1994	Register-Analyse, 4	46	61	21 (6/28)
Gilbert et al (1999)	1994-1995	Kohortenstudie, 2b	53	26	*5 (2/40)*
Tuffnell et al (2005)	1997-2004	Register-Analyse, 4	44	30	*30 (9/30)*
Kramer et al (2006)	1991-2002	Kohortenstudie, 2b	185	13	--
Abenhaim et al (2008)	1999-2003	Kohortenstudie, 2b	227	22	--
Spiliopoulos et al (2009)	1997-2005	Kohortenstudie, 2b	45	13	2 (1/45)
Roberts et al (2010)	2001-2007	Kohortenstudie, 2b	20	35	32 (6/19)
Knight et al (2010)	2005-2009	Register-Analyse, 4	60	20	14 (5/37)
Oi et al (2010)	1992-2006	Register-Analyse, 4	135	48	--

Legende: *Kursive Daten*: interpoliert

Bei der fetalen Letalität muss differenziert werden, ob die Symptome der Fruchtwasserembolie bereits vor oder erst nach der Geburt des Kindes eingesetzt haben. Die in Tabelle 2 enthaltenen Angaben beziehen sich ausschließlich auf die Kinder, die sich zum Zeitpunkt des Symptombeginns vital in utero befanden und deren Outcome bekannt war. Die Evidenzklassifizierung der Studien entspricht den Empfehlungen des Centre for Evidence Based Medicine (CEBM) der University of Oxford (Phillips et al. 2009).

Im Vergleich zu Kindern gesunder Mütter haben Neugeborene, deren Mütter eine Fruchtwasserembolie erleiden, signifikant schlechtere Apgar-Werte und müssen häufiger intensivmedizinisch betreut werden (Spiliopoulos et al. 2009). Ihre Prognose kann jedoch entscheidend verbessert werden, wenn sie innerhalb der ersten fünfzehn Minuten nach Kreislaufkollaps der Mutter geboren werden (Clark 2010). Die Rate der neurologischen Spätfolgen variiert studienabhängig: Laut Analyse des amerikanischen Registers für Fruchtwasserembolien waren nur 50 % der überlebenden Kinder ohne neurologischen Befund (Clark et al. 1995), während in der Kohortenstudie von Gilbert et al (1999) 72 % der überlebenden Kinder unauffällig aus dem Krankenhaus entlassen werden konnten.

Grundsätzlich gilt für Mutter und Kind, dass eine rasche Diagnose, das schnelle Einleiten intensivmedizinischer Maßnahmen sowie die zügige Entbindung die Prognose erheblich verbessern können (Clark et al. 1995; Moore et al. 2005; Tuffnell 2005).

Frauen, die eine Fruchtwasserembolie überlebt haben, haben aktuellen Erkenntnissen zufolge kein erhöhtes Wiederholungsrisiko (Clark 1992; Burrows et al. 1995; Demianczuk et al. 2005; Abecassis et al. 2006; Roberts et al. 2010)

2.3.3 Risikofaktoren

Die kursierenden Auffassungen über die möglichen Risikofaktoren einer Fruchtwasserembolie orientieren sich an den potentiell zugrunde liegenden Mechanismen (vgl. Tabelle 3).

Es liegt nahe, dass man als Voraussetzung für den Übertritt von Fruchtwasser in das mütterliche Gefäßsystem eine geöffnete Fruchtblase vermutet. Neben dem spontanen Blasensprung muss in diesem Zusammenhang auch an die Durchführung von Amniotomien (Mato 2008) und Amniozentesen (Guidotti et al. 1981) gedacht werden. Verletzungen im Bereich mütterlicher uterusnaher Gefäße könnten darüber hinaus als direkte Eintrittspforte dienen und den Übertritt von Fruchtwasser in die mütterliche Zirkulation erleichtern. Diverse invasive Maßnahmen, Plazenta-Veränderungen und (Geburts-)Verletzungen stehen deshalb im Verdacht die Entstehung einer Fruchtwasserembolie zu begünstigen: Sectio Caesarea (Pluymakers et al. 2007), vaginal-operative Entbindungen (Abenhaim et al. 2008), Cerclage (Haines et al. 2003),

Kurettage (Pluymakers et al. 2007), vorzeitige Plazentalösung (Locksmith 1999), Placenta praevia oder accreta (Mathelier et al. 2006), Uterusruptur und (hoher) Zervixriss (Lachmann et al. 2008) sowie stumpfe Bauchtraumata (Pluymakers et al. 2007).

Tabelle 3 Mögliche Risikofaktoren für eine Fruchtwasserembolie

Risikofaktoren	**Möglicher Mechanismus**			
	Vorliegen einer Eintrittspforte	**Intrauterine Druckerhöhung**	**Pharmako-dynamik**	**Immunologische Reaktion**
spontaner Blasensprung, Amniotomie, Amniozentese	+			
Sectio Caesarea, vaginal-operative Entbindungen	+			
Cerclage	+			
Kurettage	+			
vorzeitige Plazentalösung, Placenta praevia, Placenta accreta	+			
Verletzungen: Uterusruptur, Zervixriss, Bauchtrauma	+			
Uterine Hyperaktivität		+		
Kristeller-Handgriff		+		
Polyhydramnion, Amnioninfusion	(+)	+		
Makrosomie, Mehrlinge		+		
Gabe von Kontraktionsmitteln		+	+	
Männliche Feten				+
Mehrgebärende / Vielgebärende				+
Mekonium im Fruchtwasser				+
positive Allergieanamnese				+

Seit Beginn der Erforschung der Fruchtwasserembolie wird über den prädisponierenden Einfluss vermehrter oder verstärkter Wehentätigkeit diskutiert. Unterstützt durch einen hohen uterinen Tonus könnte das Fruchtwasser in das mütterliche Gefäßsystem infundiert werden (Steiner et al. 1986). Ebenfalls über den Weg der intrauterinen Druckerhöhung könnten auch eine massive Uterus-Überdehnung (Högberg et al. 1985; Dorairajan et al. 2005) sowie das Anwenden des Kristeller-Handgriffs (Högberg et al. 1985) die Entstehung einer Fruchtwasserembolie begünstigen.

Tabelle 4 Kohortenstudien zu Risikofaktoren für eine Fruchtwasserembolie

Autoren	Zeitraum	Kohorte	Diagnose	Fallzahl		Risikofaktoren																						
				alle	letal	Mutter				Schwangerschaft						Geburt										Kind				
						Alter < 20	Alter > 35 (30)	Ethn. Zugehörigkeit	Multiparität	SSW > 37	Placenta praevia	Vorz. Plazentalösung	Polyhydramnion	Grünes FW	(Vorz.) Blasensprung	Amniotomie	PG vaginal	Oxytocin	Wehensturm	Vag-Op. Entbindung	Sectio Caesarea	Uterus-Verletzungen	Man. Plazentalösung	(Prä-) Eklampsie	Dystokie	Mehrlinge	Männlicher Fetus	Makrosomie	Fetaler Distress	Intrauteriner Tod
Burrows et al (1995)	1984-1993	59.189 Australien (Krhs.)	?	9	2																+								
Gilbert et al (1999)	1994-1995	1.094.248 USA (Region)	ICD-9	53	14		+	+	+												+				+	o		o	
Kramer et al (2006)	1991-2002	3.018.781 Canada (Pop.)	ICD-9 ICD-10	180	24	– –	+ +		o		→ + +	← + +	+ +		o	o	→ + +	← + +		+ +	+ +	+ +		+ +	– –			o	+ +	
Abenhaim et al (2008)	1999-2003	2.940.360 USA (Pop.)	ICD-9	227	49	– –	+ +	+ +			+ +	+ +			o	o	→ o	← o		+ +	+ +			+ +	– –	o			+ +	

Legende: Krhs.: Krankenhaus; Pop.: Population; DK Diagnosekriterien; →←: nebeneinander stehende Risikofaktoren als gemeinsamer Faktor untersucht; o: kein Risiko; (++)+: (signifikant) erhöhtes Risiko; (––)–: (signifikant) erniedrigtes Risiko

Autoren	Zeit-raum	Kohorte	Diagnose	Fallzahl		Risikofaktoren																								
				alle	letal	Mutter				Schwangerschaft						Geburt											Kind				
						Alter < 20	Alter > 35 (30)	Ethn. Zugehörigkeit	Multiparität	SSW > 37	Placenta praevia	Vorz. Plazentalösung	Polyhydramnion	Grünes FW	(Vorz.) Blasensprung	Amniotomie	PG vaginal	Oxytocin	Wehensturm	Vag-Op. Entbindung	Sectio Caesarea	Uterus-Verletzungen	Man. Plazentalösung	(Prä-) Eklampsie	Dystokie	Mehrlinge	Männlicher Fetus	Makrosomie	Fetaler Distress	Intrauteriner Tod
Matsuda et al (2009)	1989-2000	? Japan (Krhs.)	Klinik Autopsie	9	4									+				+	+	+		+							+	
Stein et al (2009)	1980-2005	112.712.000 USA (Pop.)	ICD-9	12.000	?		+ +														+ +									
Spiliopoulos et al (2009)	1997-2005	1.004.116 USA (Region)	ICD-9	45	6						+ +	+ +		o	o						+ +	+ +		+ +	o	+ +	o		+ +	
Roberts et al (2010)	2001-2007	606.393 Australien (Region)	ICD-10 DK	20	7		+ +	o	o	o	+ +	+ +			o	o	+ +	o		+ +	+ +		+ +				o			

Legende: Krhs.: Krankenhaus; Pop.: Population; DK Diagnosekriterien; →←: nebeneinander stehende Risikofaktoren als gemeinsamer Faktor untersucht; o: kein Risiko; (++)+: (signifikant) erhöhtes Risiko; (−−)−: (signifikant) erniedrigtes Risiko

Für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der Gabe von Kontraktionsmitteln und dem Auftreten einer Fruchtwasserembolie (Kramer et al. 2006) kämen neben einer Erhöhung des uterinen Druckes auch pharmakodynamische Eigenschaften der Medikamente in Betracht (Lachmann et al. 2008). Bei der Analyse des amerikanischen Registers für Fruchtwasserembolien fiel eine Häufung männlicher Feten auf (Clark et al. 1995). Dem könnte eine immunologische Reaktion zugrunde liegen (Gist et al. 2009). Auch eine Häufung von Mehrgebärenden unter den betroffenen Frauen ließe sich damit erklären, dass die Frauen in früheren Schwangerschaften oder Geburten bereits Kontakt mit fetalen Antigenen gehabt haben könnten (Gilbert et al. 1999). Diskutiert wird ebenfalls, dass Mekonium im Fruchtwasser eine prädisponierende oder verstärkende Wirkung haben könnte. Clark und Mitarbeitern zufolge (1995) scheint es den Verlauf zu beschleunigen und die Prognose der Frauen erheblich zu verschlechtern. Grundsätzlich steigt das Risiko eine Fruchtwasserembolie zu erleiden mit zunehmender Schwangerschaftsdauer, die meisten Fälle ereignen sich unter der Geburt (Clark et al. 1995; Tuffnell 2003; Spiliopoulos et al. 2009; Knight et al. 2010; Oi et al. 2010; Roberts et al. 2010). Die Wahrscheinlichkeit, infolge eines Schwangerschaftsabbruchs an einer Fruchtwasserembolie zu versterben, wird für 20 SSW mit einem 24-fach höheren Risiko angegeben gegenüber einem Abbruch vor 15 SSW (Guidotti et al. 1981).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass sich die Diskussion über mögliche Risikofaktoren der Fruchtwasserembolie aufgrund mangelnder Erkenntnisse zunächst an pathophysiologischen Überlegungen orientierte. Betrachtet man die aktuelle Studienlage lässt sich ein Teil dieser ursprünglichen Annahmen jedoch nicht bestätigen. Im Rahmen einer systematischen Übersichtsarbeit wurde untersucht, welche Faktoren studienübergreifend signifikant das Auftreten einer Fruchtwasserembolie begünstigen (Murach et al. 2011). Zu den führenden Risikofaktoren der Fruchtwasserembolie gehören demnach ein fortgeschrittenes mütterliches Alter, Plazenta-Veränderungen und die Sectio Caesarea. Für die Faktoren „kindliche Makrosomie“, „fetales männliches Geschlecht“, „Durchführung einer Amniotomie“ oder „ Hypertone Wehentätigkeit“ konnte entgegen früherer Annahmen kein prädisponierender Einfluss nachgewiesen werden (vgl. Tabelle 4).

2.3.4 Pathophysiologie

Als Grundlage für die Entstehung einer Fruchtwasserembolie wird weithin ein Defekt in der Barriere zwischen mütterlichem Blutkreislauf und fetalem Fruchtwasser angenommen. Der Nachweis einer konkreten Eintrittspforte ist jedoch selbst histopathologisch kaum möglich (Bick 2002). Es wird vermutet, dass das Fruchtwasser über endozervikale Venen, die Plazen-

tainsertionsstelle oder uterine bzw. vaginale Traumata in die mütterliche Strombahn gelangt (Courtney 1974). Mütterliche Gewebsverletzungen, wie sie etwa bei der vorzeitigen Plazentalösung oder einer Uterusruptur entstehen, könnten als direkte Eintrittspforte für das Fruchtwasser dienen.

Ersten Erkenntnissen zufolge ging man davon aus, heftige Uteruskontraktionen würden das Fruchtwasser in das mütterliche Gefäßsystem „abpressen“ (Steiner et al. 1986). Clark und Mitarbeiter (1995) bezweifeln dies, da Ihrer Meinung nach die transuterine Blutströmung ab einem Anstieg des intrauterinen Drucks auf Werte zwischen 25 und 35 mmHg versiegt. Es liegt nahe, dass Uteruskontraktionen die arterielle Blutströmung der im Myometrium verlaufenden Aa. radiales einschränken. Geht man nun davon aus, dass sich endozervikale Venen unter Wehentätigkeit öffnen (Bick 2002), könnte dies, insbesondere bei kontraktionsbedingter Druckerhöhung auf das Fruchtwasser, ein Ort des Übertrittes sein. Dies gilt ebenfalls, wenn der kindliche Kopf den Zervikalkanal nach erfolgtem Blasensprung blockiert, das Fruchtwasser demnach nicht abfließen kann und so ein retrograder Druck aufgebaut wird (Bick 2002). Aurangzeb et al (2004) hingegen vermuten, dass eine vermehrte Kontraktionsbereitschaft des Uterus vielmehr als Folge einer Fruchtwasserembolie zu interpretieren ist. Möglicherweise handelt es sich hierbei um eine katecholamin-gesteuerte Antwort des Myometriums auf die emboliebedingte Ateminsuffizienz (Locksmith 1999).

Ebenfalls nicht abschließend geklärt ist, über welchen Mechanismus es zur Ausbildung der massiven kardiovaskulären Effekte kommt. Zunächst glaubte man, die Klinik der Fruchtwasserembolie entstehe vor allem als Reaktion auf die im Fruchtwasser vorhandenen festen Bestandteile, wie fetale Hautschuppen, Darm-Muzine, Vernixflocken, Lanugohaare, Mekonium und Trophoblastzellen (Gei et al. 2003). Pathologen hatten bei der Autopsie festgestellt, dass die partikulären Substanzen des Fruchtwassers die mütterlichen Lungengefäße mechanisch verstopfen (Steiner et al. 1986) und im Sinne einer schweren Lungenembolie eine heftige pulmonale Vasokonstriktion mit Manifestation einer schweren Rechtsherzbelastung und anderen Zeichen des akuten Cor pulmonale hervorrufen können (Bick 2002). Dem stand zunächst die Tatsache gegenüber, dass in den meisten Fallberichten das klinische Bild eines akuten Linksherzversagens mit Lungenödem und kardiogenem Schock beschrieben wurde. Untersuchungen betroffener Frauen mittels Pulmonalarterienkatheter und Echokardiographie bestätigten diese klinische Diagnose (Girard et al. 1986; Dib et al. 1996; Moore et al. 2005). Hier könnte jedoch der Zeitpunkt der Untersuchung eine entscheidende Rolle spielen: Fälle, bei denen eine Echokardiographie direkt zu Beginn der Symptomatik durchgeführt wurde, dokumentieren eine eindeutige Rechtsherzbelastung (Stanten et al. 2003; James et al. 2004; Saad et

al. 2006). Diese konnte auch in Tierversuchen reproduziert werden. Die hämodynamischen Veränderungen waren jedoch innerhalb kürzester Zeit rückläufig (Reis et al. 1969; Hankins et al. 1993). Clark (1990) ging deshalb von einem biphasischen Modell aus, bei dem es initial zu einer transienten Rechtsherzbelastung infolge akuter pulmonaler Insuffizienz kommt. Wird diese überlebt, entwickelt sich im weiteren Verlauf ein Linksherzversagen mit Lungenödem und kardiogenem Schock. Das akute Rechtsherzversagen und die damit einhergehende Hypoxie könnten die Grundlage der plötzlich eintretenden Todesfälle sein und die schwerwiegenden neurologischen Beeinträchtigungen begründen (Davies 2001). Dies sind bekannte Folgen einer Lungenembolie. Ein thromboembolisches Geschehen im Sinne einer mechanischen Okklusion der Lungengefäße durch partikuläre Substanzen des Fruchtwassers wäre in dieser Hinsicht plausibel.

Viele Autoren gehen mittlerweile jedoch eher von einer humoralen Ätiologie aus (Clark et al. 1985; Khong 1998; Moore et al. 2005; Robillard et al. 2005; Benson 2007; Gist et al. 2009). Fruchtwasser enthält neben seinen festen Bestandteilen auch eine Reihe gelöster Substanzen, die in diesem Zusammenhang eine wesentliche Rolle spielen könnten. Das könnte auch erklären, warum immer wieder Fälle von Fruchtwasserembolie beschrieben wurden, in denen kein fetales Zellmaterial nachgewiesen werden konnte (Gist et al. 2009).

Zahlreiche Mediatoren wie Prostaglandine (Ayoub et al. 2003; Gei et al. 2003), Leukotriene (Azegami et al. 1986; Ayoub et al. 2003; Gei et al. 2003), Thromboxan A_2 (Ayoub et al. 2003; Gei et al. 2003), Histamin (Ayoub et al. 2003), Bradykinin (Robillard et al. 2005) und Endothelin-1 (El Maradny et al. 1995, Khong 1998) sowie die Zytokine IL-1 und TNF-α (Gei et al. 2003) konnten bereits im Fruchtwasser nachgewiesen werden. Ein Großteil dieser Substanzen ist auch in Verbindung mit anderen Schockzuständen bekannt und könnte die hämodynamischen Veränderungen der Fruchtwasserembolie direkt herbeiführen (Clark 1990, Davies 2001). IL-1 und TNF-α führen zu einer Aktivierung von $NF\text{-}_KB$, einem zentralen Modulator inflammatorischer Prozesse. Über eine verstärkte Transkription der Cyclooxygenase-2 wird so auf intrazellulärem Weg eine vermehrte Bildung von Prostaglandinen (Rivest et al. 2000) und möglicherweise auch Thromboxanen bewirkt. Zur Biosynthese dieser Eikosanoide benötigt der menschliche Organismus Arachidonsäure und Phospholipase A_2, die ebenfalls im Fruchtwasser enthalten sind (Clark 1985; Gei et al. 2003). Neben vasokonstriktorischen Eigenschaften bewirken Arachidonsäurederivate wie Thromboxan A_2 eine direkte Steigerung der Gefäßpermeabilität. Die Entwicklung eines Lungenödems kann demnach nicht nur als Folge einer kardialen Dekompensation interpretiert werden (Clark 1985). Die Mediatoren Endothelin-1, Thromboxan A_2, Leukotriene sowie die Prostaglandine E_2 und $F_2\alpha$ führen zu

koronarer Vasokonstriktion mit negativ inotropen Effekten und wirken zudem bronchokonstriktorisch (Clark 1985, Khong 1998, Locksmith 1999). Einige Autoren vermuten deshalb, dass selbst die initiale pulmonare Hypertension, nicht wie ursprünglich angenommen aufgrund mechanischer Okklusion der Lungengefäße, sondern ebenfalls als systemische Reaktion auf biochemisch wirksame Substanzen, wie Prostaglandine (Karetzky et al. 1998) oder Endothelin (Khong 1998), zu interpretieren ist. Folgt man diesem Gedankengang, könnten Hemmstoffe einzelner Mediatoren, beispielsweise Leukotrien- (Azegami et al. 1986) und Prostaglandin-Inhibitoren (Clark 1985), eine Fruchtwasserembolie frühzeitig in ihrer Entstehung hemmen; am Menschen wurden sie jedoch bislang nicht erprobt.

Im Tierversuch konnten El-Maradny und Mitarbeiter (1995) eine signifikante Erhöhung der Endothelin-Produktion nach Infusion von Fruchtwasser nachweisen, vor allem wenn dieses Mekonium enthielt. Clark et al (1995) stellten fest, dass die Anwesenheit von Mekonium im Fruchtwasser die Fulminanz des Verlaufs erheblich beschleunigt. Da Mekonium vermutlich die Degranulation von Mastzellen triggert (Gist et al. 2009), könnte auch dieser Umstand auf ein zugrunde liegendes inflammatorisches Geschehen hinweisen.

Neben Mediatoren und Zytokinen enthält Fruchtwasser, vor allem unter der Geburt, auch das Gerinnungssystem beeinflussende Substanzen. Hierzu zählen etwa Thromboplastin (Lockwood et al. 1991, Uszynski et al. 2001), Plättchenaktivierender Faktor PAF (Karetzky et al. 1998), gewebespezifischer Plasminogen-Aktivator t-PA (Koh et al. 1995), Urokinase (Koh et al. 1995), Plasminogen-Aktivator-Inhibitor PAI-1 (Koh et al. 1995), Tissue Factor Pathway Inhibitor TFPI (Uszynski et al. 2001) sowie ein direkter Faktor-X-Aktivator (Phillips et al. 1972). Damit ist Fruchtwasser in der Lage, die extrinsische Gerinnung ebenso wie die Fibrinolyse direkt zu aktivieren. Gleichzeitig hemmt es beide Wege über die Inhibitoren PAI-1 und TFPI. Die Konzentration der einzelnen Substanzen steigt mit zunehmender Schwangerschaftsdauer an (Phillips et al. 1972, Lockwood et al. 1991, Bick 2000, Davies 2001). Ihre Präsenz im Fruchtwasser könnte erklären, weshalb 83 % der betroffenen Frauen im Verlauf eine Koagulopathie entwickeln (Clark et al. 1995). Das zeitgleiche Eindringen pro- und antikoagulatorischer Substanzen in den mütterlichen Blutkreislauf könnte die Entstehung einer DIC triggern (Uszynski et al. 2001).

Im Tierversuch konnten Petroianu et al (1999) belegen, dass die Infusion von Fruchtwasser eine Reaktion des Gerinnungssystems hervorruft, die vergleichbar mit der einer DIC ist. Besonders ausgeprägt waren diese Veränderungen in der Gruppe von Tieren, die mekoniumhaltiges Fruchtwasser erhielten. Mittels Thromboelastographie konnten Harnett et al (2005) nachweisen, dass es im Blut schwangerer Frauen nach Zugabe von Fruchtwasser zu einer si-

gnifikanten Verzögerung der Gerinnungszeit und einer ebenfalls signifikanten Steigerung der Thrombozytenfunktion kommt. Der Nachweis einer Fibrinolyse war jedoch nicht möglich. Als Folge der gesteigerten Thrombozytenaggregation kann es zu einer massiven Thrombenbildung im Lungengefäßsystem kommen, die sich jedoch im Tierversuch nur innerhalb der ersten zwei Stunden nach erfolgter Fruchtwasser-Infusion nachweisen ließ (Furukawa et al. 2010). Der PAF ist neben der Aktivierung der Thrombozytenaggregation zusätzlich in der Lage, die lokale Freisetzung von Leukotrienen, Thromboxan A2 und Zytokinen zu bewirken (Karetzky et al. 1998), und ist damit auch ein Mediator der systemischen Anaphylaxie (Furukawa et al. 2010). Die Aktivierung des fibrinolytischen Systems bewirkt zudem eine verstärkte Generierung von Bradykinin (Robillard et al. 2005).

Clark et al (1995) stellten nach Auswertung des US-amerikanischen Registers eine auffällige Ähnlichkeit zwischen dem Ablauf einer Fruchtwasserembolie und dem eines anaphylaktischen bzw. septischen Schocks fest. Um dieser Beobachtung Rechnung zu tragen, schlugen sie vor, den irreführenden Terminus „Fruchtwasserembolie“ zu verlassen und durch „Anaphylactoid Syndrome of Pregnancy“ zu ersetzen. Da es sich bei anaphylaktoiden Prozessen um nicht-immun-vermittelte Reaktionen handelt, kritisiert Benson (1996) diesen Begriff. Er hält die Fruchtwasserembolie für das Resultat einer immunologischen Antigen-Antikörper-Reaktion und damit, wenn überhaupt, für ein anaphylaktisches Geschehen. Da betroffene Frauen signifikant erniedrigte Komplement-Level im Blut zeigen, hält er es jedoch für wahrscheinlicher, dass eine Komplement-Aktivierung, anstelle einer allergischen, durch Immunglobulin-E vermittelten Reaktion zugrunde liegt (Benson 2007). Zu diesem Ergebnis kamen auch Oi et al (2010) nach der Untersuchung von 135 Fruchtwasserembolie-Fällen in Hamamatsu, Japan sowie Fineschi und Mitarbeiter (2009) nach immunhistochemischer Untersuchung von acht fatalen Fällen im Pathologischen Institut von Foggia, Italien. Kritiker geben darüber hinaus zu bedenken, dass betroffene Frauen weder Schwellungen der oberen Luftwege noch kutane Manifestationen wie urtikariellen Hautauschlag oder Flush zeigen, beides führende Kennzeichen einer anaphylaktischen Reaktion (Locksmith 1999, Aurangzeb et al. 2004).

2.3.5 Diagnose

Erstmalig als solche erkannt und benannt wurde die Fruchtwasserembolie 1926 (Meyer 1926). In den folgenden Jahren konnten Hinweise auf eine stattgehabte Fruchtwasserembolie zunächst nur histopathologisch erbracht werden. 1941 gelang der Nachweis von fruchtwasserähnlichen Komponenten im mütterlichen Lungengefäßsystem (Steiner et al. 1986), 1947 im

mütterlichen Blutkreislauf (Gross 1947) und 1969 in weiteren Organen wie Nieren, Gehirn, Leber, Milz und Pankreas (Liban et al. 1969). Der Nachweis von Fruchtwasserbestandteilen im maternalen Blutkreislauf einer Überlebenden gelang erstmalig im Jahre 1976 (Resnik et al. 1976).

Sichere diagnostische Verfahren existieren bislang nicht. Diskutiert werden der immunhistologische Nachweis des Sialyl-Tn-Antigens mittels TKH-2-Antikörper (Kobayashi et al. 1993, Oi et al. 1998) sowie die Bestimmung der Konzentration von Zink-Koproporphyrinen (Kanayama et al. 1992) im mütterlichen Blut. Beide gelten als charakteristische Bestandteile von Fruchtwasser und Mekonium. Auch erhöhte Serum-Tryptase-Werte infolge einer Mastzelldegranulation könnten als mögliche Hinweiszeichen dienen (Farrar et al. 2001, Nishio et al. 2002). Dies scheint ebenfalls für eine Erniedrigung des Komplementfaktors C_{3a} zu gelten (Fineschi et al. 2009; Oi et al. 2010). Romero et al (2010) fanden bei zwei Frauen mit tödlicher Fruchtwasserembolie bereits Stunden vor Symptombeginn massiv erhöhte TNFα-Werte. Allerdings litten beide Frauen zusätzlich an einer Chorioamnionitis. Die Autoren selbst weisen darauf hin, dass die Ähnlichkeit zwischen dem klinischen Bild einer Fruchtwasserembolie und dem eines septischen Schocks zu Fehldiagnosen verleiten kann, insbesondere in den Fällen, in denen eine Chorioamnionitis zugrunde liegt, welche häufig symptomarm verläuft.

Auf dem Gebiet der apparativen Diagnostik können verschiedene Verfahren die Diagnose stützen. So kann die frühzeitige Durchführung einer transthorakalen (Saad et al. 2006) sowie einer transösophagealen (Stanten et al. 2003, James et al. 2004) Echokardiographie hilfreich sein. Mit Hilfe einer fiberoptischen Bronchoskopie und anschließender Lavage können Lanugohaare und andere Epithelien fetalen Ursprungs nachgewiesen werden (Tomasa et al. 2010). Eine Röntgenaufnahme des Thorax gilt nicht als wegweisend (Gei et al. 2003).

In Ermangelung sicherer Kriterien erfolgt die Diagnose nach wie vor klinisch. Der Analyse des amerikanischen Registers zufolge (Clark et al. 1995) ereignen sich 70 % der Fruchtwasserembolien unter der Geburt. Die führenden Symptome sind arterieller Hypotonus (100 % der Betroffenen, n = 46), fetaler „Distress“ (100 %), Atemnot (93 %), Herzstillstand (87 %), Zyanose (83 %) und das Auftreten von Gerinnungsstörungen (83 %). Von daher gilt: Die Verdachtsdiagnose einer Fruchtwasserembolie sollte immer gestellt werden, wenn eine Gebärende plötzlich heftige Atemnot mit Bewusstseinseintrübungen und schweren Schocksymptomen bis hin zum völligen Kreislaufkollaps entwickelt. Initialsymptome wie Atembeschwerden, Kältegefühl, innere Unruhe, digitale Dysästhesien, Lichtscheu und Angstgefühle können dem vorausgehen (Lachmann et al. 2008). Knight et al (2010) konnten ähnliche

Warnsymptome bei 30 % der betroffenen Frauen feststellen. Obschon vergleichbare Beschwerden in der geburtshilflichen Population nicht selten vorkommen, empfiehlt sich eine diesbezügliche Wachsamkeit (Tuffnell et al. 2011). Auch das ungeklärte Auftreten einer akuten fetalen Notlage kann ein Warnsymptom sein (Knight et al. 2010) und sollte zur Folge haben, dass neben der kindlichen Herzfrequenz auch die Vitalparameter der Mutter überwacht werden, beispielsweise mittels Pulsoxymetrie (Tuffnell et al. 2011).
Als Differentialdiagnosen der Fruchtwasserembolie kommen neben geburtshilflichen Notfällen auch Narkoseunfälle und verschiedene andere Notfälle in Betracht (Gist et al. 2009).

Tabelle 5 Differentialdiagnosen der Fruchtwasserembolie

Geburtshilfliche Notfälle	**Narkoseunfälle**	**Sonstige Ursachen**
Akute Blutung	Hohe Spinalanästhesie	Lungenarterienembolie
Vorzeitige Plazentalösung	Aspiration	Luftembolie
Uterusruptur	Toxische Reaktion	Anaphylaxie
Uterusatonie		Sepsis / septischer Schock
Eklampsie		Akuter Myokardinfarkt
Peripartale Kardiomyopathie		

Selbst post mortem ist das Erstellen einer gesicherten Diagnose umstritten. Diversen Untersuchungen zufolge ist der alleinige Nachweis von fetalen Plattenepithelzellen im mütterlichen Lungengefäßsystem nicht pathognomisch für das Vorliegen einer Fruchtwasserembolie. In diesem Zusammenhang wird immer wieder auf Fälle einer klinisch vorliegenden Fruchtwasserembolie hingewiesen, in denen kein fetales Zellmaterial nachgewiesen werden konnte (Gist et al. 2009). Dies könnte jedoch daran liegen, dass das Nachweis-Intervall von Fruchtwasserbestandteilen im Gefäßsystem der Mutter lediglich 36 Stunden beträgt (Sinicina et al. 2009). Darüber hinaus gelang jedoch der Nachweis – vermeintlich – fetaler Plattenepithelzellen sowohl bei schwangeren Frauen ohne Fruchtwasserembolie (Lee et al. 1986), als auch bei nicht schwangeren Frauen (Clark et al. 1986). Demzufolge bleibt fraglich, ob eine verlässliche Differenzierung zwischen mütterlichen und fetalen Plattenepithelzellen überhaupt möglich ist (Conde-Agudelo et al. 2009). Für die Bestätigung der Diagnose sollten deshalb zusätzlich weitere Bestandteile fetalen Ursprungs nachgewiesen werden. Hierzu zählen Lanugohaare, Lipidtropfen der Vernix caseosa und, bei Absetzen von Mekonium, fetale Darm-Muzine sowie fetaler Gallenfarbstoff (Sinicina et al. 2009; Ječmenica et al. 2011). Die Identifizierung erfolgt zumeist histologisch unter Zuhilfenahme bestimmter Färbetechniken. Mittlerweile ist

bekannt, dass die Anwendung immunhistochemischer Verfahren die selektive Darstellbarkeit der fetalen Bestandteile erheblich erhöhen kann. Mittels gezielter Antikörper-Färbung konnten auf diesem Weg bereits Dezidua-Bestandteile (Lunetta et al. 1996; Sinicina et al. 2009) und fetales Keratin (Balažic et al. 2003) nachgewiesen werden.
Das „Centre for Maternal and Child Enquiries“ (CMACE) des Vereinigten Königreichs empfiehlt in seinen aktuellen Richtlinien die Autopsie schnellstmöglich durchzuführen, da ansonsten die Diagnose einer Fruchtwasserembolie schwierig bis unmöglich wird (CMACE 2011, S. 77).

2.3.6 Therapie

Da die Fruchtwasserembolie einen potenziell akut lebensbedrohlichen Notfall darstellt, ist das primäre therapeutische Ziel die schnellstmögliche Einleitung intensivmedizinischer Maßnahmen. Dabei geht es zunächst um die Aufdrechterhaltung der mütterlichen Oxygenierung und die Stabilisierung der kardiopulmonalen Situation (Ayoub et al. 2003). Zur sicheren Kontrolle der Luftwege wird eine frühzeitige Intubation mit PEEP-Beatmung und Gabe von 100 % Sauerstoff empfohlen (Gist et al. 2009). Bei schwerer pulmonaler Hypertension kann mit der Inhalation von Stickstoffmonoxid (McDonnell et al. 2007) oder aerosoliertem Prostacyclin (van Heerden et al. 1996) sowie der Verabreichung von Sildenafil (Moreno 2008) eine Reduktion des Lungengefäßwiderstandes erreicht werden. Im Falle einer refraktären Hypoxämie wird die Anwendung von ECMO (Hsieh et al. 2000, Shen et al. 2009) sowie die Anlage eines kardiopulmonalen Bypass (Esposito et al. 1990, Stanten et al. 2003) diskutiert. Im Einzelfall kann die Durchführung einer Thromboembolektomie der Pulmonalarteiren sinnvoll sein (Esposito et al. 1990).
Wenn möglich, sollten ein arterieller Katheter sowie ein Pulmonalarterienkatheter gelegt werden (Williams et al. 2008). Dies ermöglicht nicht nur ein akkurates Monitoring, sondern bietet zudem die Möglichkeit, Volumen und Medikamente direkt zu verabreichen (Gei et al. 2003). Ebenso wird die Anlage eines zentralen Venenkatheters empfohlen (Bick 2000).
Droht im frühen Stadium der Fruchtwasserembolie ein akutes Rechtherzversagen, sollte der Einsatz von Phosphodiesterase-III-Hemmern wie Milrinon in Betracht gezogen werden (Gist et al. 2009). Im Verlauf kommt es charakteristischerweise zu einer massiven Linksherzbelastung mit Gefahr des kardiogenen Schocks. Die Korrektur der systemischen Hypotonie erfolgt mittels zügiger Volumengabe und der Gabe direkter Vasopressoren zur Optimierung der Vorlast (Davies 2001). Zur initialen Aufbesserung des aortalen Perfusionsdrucks wurden mit Phenylephrin als selektivem α_1-Agonisten gute Ergebnisse erzielt (Davies 2001, Gist et al.

2009). Im weiteren Verlauf empfiehlt sich eine Unterstützung der Myokardleistung mittels inotroper Agenzien wie Dopamin, Dobutamin, Adrenalin und Noradrenalin (Davies 2001, Gist et al. 2009). Bei Stabilisierung des Blutdrucks sollte die Volumengabe reduziert werden, um das Risiko eines Lungenödems mit konsekutivem akuten Atemnotsyndrom (Richards et al. 1988) zu minimieren (Gei et al. 2003). Als Richtwert sollte eine Urin-Ausscheidung von mindestens 25 ml/h sowie ein mittlerer arterieller Druck von über 60 mmHg angestrebt werden (Lombaard et al. 2009). Weitere Therapieansätze zur Stabilisierung des Kreislaufs beinhalten die Anwendung einer IABP zur Gegenpulsation (Hsieh et al. 2000), die Implantation eines internen kardialen Schrittmachers (Cragun et al. 2008), die Anlage eines kardiopulmonalen Bypass (Stanten et al. 2003) sowie die Durchführung einer offenen Herzmassage (Forester 1984).

Die fortgeschrittene Fruchtwasserembolie erfordert meist die Korrektur einer Gerinnungsstörung im Sinne einer DIC. Bei verstärkter Blutung nach Geburt des Kindes sollten deshalb zur Verhinderung einer atonischen Massenblutung initial Uterotonika (wie Oxytocin oder Carbetocin) sowie Prostaglandine (wie Sulproston oder Misoprostol) im off-label-use verabreicht werden (Lachmann et al. 2008; DGGG 2010, Kapitel 2.2; D-A-Ch 2012).

Die „PPH-Konsensusgruppe“ der Länder Deutschland, Österreich und der Schweiz (D-A-Ch 2012) empfiehlt in ihrem aktuellen Handlungsalgorithmus zur Therapie schwerer postpartaler Blutungen darüber hinaus das frühzeitige Bereitstellen von Erythrozytenkonzentraten, FFP und Thrombozytenkonzentraten. Ab einem Blutverlust von über 20 % des Blutvolumens rät die „Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.“ (DGGG) zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten und FFP, im Notfall auch ohne Kreuzprobe (DGGG 2010, Kapitel 4.4.4). Patientinnen, die sich blutungsbedingt in einem lebensbedrohlichen Schockzustand befinden, können hierbei von einem hohen Verhältnis verabreichter Erythrozytenkonzentrate und Gerinnungsfaktoren in Form von FFP im Bereich von 2:1 bis 1:1 profitieren (Lier 2011). Bei persistierender Blutungsstörung kann der zusätzliche Einsatz von Kryopräzipitat sinnvoll sein (Levi et al. 2009). Neben der Verabreichung klassischer Bluttransfusionen wird der intraoperative Einsatz von „Cell-Savern“ diskutiert (Waters et al. 2000, Catling et al. 2005). Um das Risiko einer möglichen Re-Infusion von Fruchtwasser zu minimieren, empfiehlt sich der Einsatz eines Leukozyten-Depletionsfilters bei der Infusion der gereinigten Zellen in die mütterliche Zirkulation (Waters et al. 2000, Tanqueray et al. 2010).

Bei anhaltender Blutungsneigung sollte neben der Applikation von Blutprodukten auch die Gabe von Antifibrinolytika und Gerinnungssubstraten erwogen werden. Ab einem anhaltenden Blutverlust von 1500 ml (D-A-Ch 2012) bzw. bei nachgewiesener Hyperfibrinolyse

(DGGG 2010, Kapitel 4.4.4) ist insbesondere der Einsatz von Tranexamsäure sinnvoll. In der Literatur sind auch positive Hämostase-Effekte nach Verabreichung von Serinprotease-Inhibitoren wie FOY als synthetischem Vertreter (Taenaka et al. 1981) und Aprotinin in Form von Trasylol® (Striegler et al. 1969, Slunsky 1973, Stroup et al. 2006) beschrieben. Letzteres wurde allerdings 2007 wegen schwerwiegender Nebenwirkungen weltweit vom Markt genommen (Malik 2007). Als Alternative wird die ebenfalls antifibrinolytisch wirkende ε-Aminocapronsäure (Amicar®) diskutiert (Gist et al. 2009). Gerinnungssubstrate können in Form von Fibrinogen, PPSB und rF VIIa verabreicht werden. Fibrinogen sollte jedoch nur appliziert werden, wenn eine zugleich bestehende Hyperfibrinolyse zuvor medikamentös, beispielsweise mit Tranexamsäure, unterbrochen wurde (Annecke et al. 2010; DGGG 2010, Kapitel 4.4.4; D-A-Ch 2012). Die Indikation von PPSB-Präparaten sollte ebenfalls kritisch hinterfragt werden, da sie aufgrund ihrer langen Halbwertszeit ein thrombogenes Risiko darstellen und dadurch möglicherweise erneut die ohnehin gestörte Mikrozirkulation verschlechtern können (DGGG 2010, Kapitel 4.4.4). Als weiteres Gerinnungssubstrat kommt die Gabe des gentechnisch hergestellten aktivierten Gerinnungsfaktors rF VIIa (Novoseven®) in Frage. Durch eine frühzeitige Applikation kann hierdurch möglicherweise die Vermeidung einer postpartalen Hysterektomie erreicht werden (DGGG 2010, Kapitel 4.4.4). Die Gabe des rF VIIa erfolgt allerdings im off-label-use und sollte nur nach Ausschluss bzw. erfolgreicher Therapie einer Hyperfibrinolyse eingesetzt werden (D-A-Ch 2012).

Kann die Blutung durch keine der beschriebenen Maßnahmen gestoppt werden, empfehlen sich begleitend physikalische sowie chirurgische Therapieversuche der postpartalen Blutung. In Frage kommen hierbei Ballontamponaden, sogenannte Rucksacknähte am Uterus, arterielle Gefäßligaturen oder die Embolisation arterieller Uterusgefäße sowie als ultima ratio die Hysterektomie (O'Shea et al. 2007, Lombaard et al. 2009).

Der Vorschlag, die Gerinnungskaskade Mit Hilfe frühzeitiger Heparinisierung (Chung et al. 1973, Strickland et al. 1985, Bick 2002) oder AT-III-Gabe (Bick 2002) initial zu hemmen, wird kontrovers diskutiert. Ebenfalls wird der Einsatz von kontinuierlicher Hämodiafiltration und Austauschtransfusionen beschrieben (Dodgson et al. 1987, Kaneko et al. 2001).

Kommt es unter der Geburt zur Fruchtwasserembolie gilt Folgendes: Die zügige Entbindung senkt die Wahrscheinlichkeit neurologischer Spätfolgen bei Mutter und Kind (Clark et al. 1995, Lipman et al. 2010). Als direkte Folge der Geburt kommt es zu einer Verbesserung des venösen Rückstroms zum Herzen der Frau (Gist et al. 2009) und damit zu einer Steigerung des kardialen Outputs. Zudem sinkt das Ausmaß der metabolischen Azidose durch den Wegfall des Sauerstoffbedarfes und der Kohlenstoffdioxid-Produktion des Fetus (Lipman et al.

2010). Wird die Patientin reanimationspflichtig, sollte die Geburt innerhalb der ersten fünf Minuten nach Herzkreislaufstillstand erfolgen (ILCOR 2005, S. 227; Lipman et al. 2010; CMACE 2011, S. 79). Dies gilt für alle Schwangerschaften ab der 20. SSW. Je nach Situation empfiehlt sich die Durchführung einer vaginal-operativen Entbindung oder einer Sectio Caesarea. Aufgrund erhöhter Aspirationsgefahr sollte frühzeitig intubiert werden (Tuffnell et al. 2011). Bislang galt: Bei der Reanimation schwangerer Frauen sollte der Uterus manuell nach links verlagert werden bzw. die Frau in leichter Linksseitenlage (ILCOR 2005, S. 227) und auf hartem Untergrund liegen; der korrekte Druckpunkt befindet sich in der Mitte des Sternums (Lipman et al. 2010). In den 2010 aktualisierten ILCOR-Richtlinien werden jedoch aufgrund mangelnder Evidenzlage derzeit keine speziellen Reanimationstechniken für Schwangere empfohlen (ILCOR 2010, S. e9).

Aufgrund des komplexen Verlaufes empfiehlt sich die Zusammenarbeit von Geburtshelfern, Anästhesisten, Kardiologen und Hämostaseologen (Thomson et al. 2000).

2.3.7 Tierversuche

Die Aussagekraft der bisher durchgeführten Tierversuche gilt als umstritten. Zum einen liefern sie widersprüchliche Ergebnisse. Zum anderen lassen sie sich nur eingeschränkt auf den menschlichen Organismus übertragen.

Die Gründe hierfür sind vielfältig (vgl. Tabelle 6): Nur 42 % (n = 7) der ermittelten Studien (n = 24) wurden an schwangeren Tieren durchgeführt, zum Teil wurden sogar männliche Tiere untersucht (Jaques et al. 1960). Über die Hälfte der Autoren (n = 13) injizierte den Tieren ausschließlich heterologes, also nicht ihrer eigenen Spezies entstammendes Fruchtwasser, welches in 85 % (n = 11) zusätzlich aufbereitet und damit in seiner ursprünglichen Zusammensetzung verändert wurde. Insgesamt verwendeten 71 % (n = 17) der beschriebenen Studien korpuskulär angereichertes oder verdünntes Fruchtwasser für die Injektion; in nur 46 % (n = 11) aller Studien wurde das Fruchtwasser ausschließlich zeitnah gewonnen und frisch verabreicht. Zudem erhielten die Tiere in 58 % (n = 14) der Versuche eine systemische Anästhesie, so dass mögliche Nebeneffekte der Narkotika nicht ausgeschlossen werden können.

Immerhin 38 % (n = 9) der beschriebenen Studien wurden an schwangeren Tieren durchgeführt, die homologes Fruchtwasser in unveränderter Zusammensetzung erhielten. Zwei dieser Studien widmeten sich vorrangig der histopathologischen Untersuchung von Leber (Müller 1965) und Lunge (Hankins et al. 2002). Eine weitere Studie beschäftigte sich primär mit dem Effekt von Fruchtwasser auf das Gerinnungssystem (Petroianu et al. 1999). Die restlichen Studien untersuchten die Herzkreislaufsituation der Tiere nach erfolgter Fruchtwasserinjekti-

on. Stolte et al (1967) sowie Adamsons et al (1971) konnten selbst nach Verabreichung großer Mengen homologen Fruchtwassers keinen nennenswerten Effekt auf Blutdruck, Herzfrequenz und Atmung feststellen, ebenso wenig war eine Blutungsneigung erkennbar. Auch bei Spence et al (1974) unterschieden sich die Messwerte der untersuchten Kreislaufparameter nach erfolgter Injektion nicht maßgeblich von den jeweiligen Ausgangswerten. Hankins et al (1993) konnten zwar bei den Tieren, die mekoniumhaltiges Fruchtwasser erhielten, eine deutliche Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstands sowie einen drastischen Abfall der Herzauswurfleistung verzeichnen, nicht jedoch für die Tiere, die homologes Fruchtwasser in unveränderter Zusammensetzung erhielten. Zudem normalisierten sich die Werte der Mekonium-Gruppe innerhalb einer halben Stunde wieder auf ihr Ausgangsniveau. Nur zwei Studien konnten auch bei Tieren, die homologes, nicht aufbereitetes Fruchtwasser erhielten, signifikante Herz-Kreislauf-Veränderungen nachweisen (Reis et al. 1969, Rodgers et al. 1969). Bei Rodgers et al traten die signifikanten Veränderungen allerdings nur lokal auf. Nach Fruchtwasser-Injektion in den Lungenkreislauf kam es zu einem erheblichen Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstands bei gleichbleibenden Druckverhältnissen in Aorta und systemischem Kreislauf. Die Infusion von Fruchtwasser in die systemische Zirkulation hingegen bewirkte zwar einen deutlichen Abfall des mittleren arteriellen Drucks, die Parameter des Lungenkreislaufs blieben jedoch unverändert. Reis et al (1969) verzeichneten nach erfolgter Injektion zunächst einen ausgeprägten Anstieg des zentralen Venendrucks und des Lungengefäßwiderstands bei gleichzeitigem Abfall der Herzauswurfleistung und des systemischen Gefäßwiderstands. Jedoch normalisierten sich auch hier die Parameter größtenteils innerhalb von zehn Minuten, und kein Tier verstarb.

Insgesamt kam es lediglich in drei von 24 Studien zu signifikanten Herz-Kreislauf-Veränderungen (Reis et al. 1969, Rodgers et al. 1969, Hankins et al. 1993), und zwar vorrangig bezüglich der zentralen Hämodynamik, wobei zu beachten ist, dass die anderen Studien ausschließlich periphere Kreislaufparameter untersuchten (Hankins et al. 1993).

Tabelle 6 Tiermodelle zu Fruchtwasserembolie

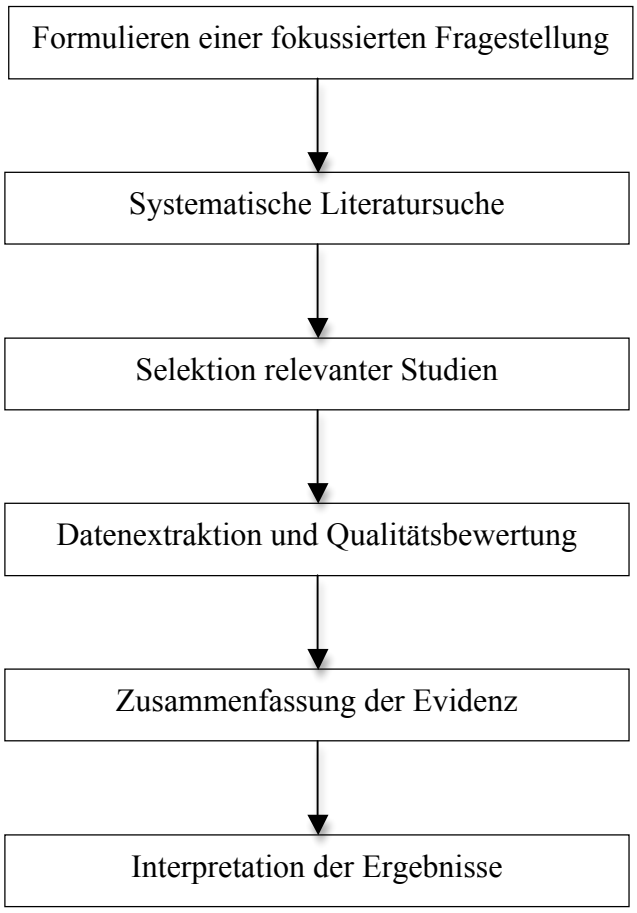
Autoren	Jahr	Tier	n =	Schwanger	Fruchtwasser			Anästhesie
					Herkunft	Substanz	Zustand	
Steiner et al (1986)	1941	Hasen Hunde	9 11	nein nein	heterolog heterolog	un- / verändert verändert	frisch frisch	nein nein
Cron et al (1952)	1952	Hasen	14	nein	heterolog	un- / verändert	gelagert	teilweise
Schneider (1955)	1955	Hunde	10	nein	heterolog	verändert	-	ja
Grundmann (1957)	1957	Ratten	4	nein	heterolog	unverändert	-	nein
Jaques et al (1960)	1960	Hunde	9	nein	homo- / heterolog	un- / verändert	variabel	ja
Halmagyi et al (1962)	1962	Schafe	7	nein	heterolog	un- / verändert	variabel	ja
Müller (1965)	1965	Meerschweinchen Kaninchen	> 24 -	teilweise ja	homo- / heterolog homolog	unverändert unverändert	- -	nein nein
Attwood et al (1965)	1965	Hunde	44	nein	heterolog	un- / verändert	frisch	ja
Stolte et al (1967)	1967	Affen	12	teilweise	homo- / heterolog	un- / verändert	frisch	teilweise
Schneider et al (1968)	1968	Hasen Hunde Katzen	> 30 4 4	nein nein nein	heterolog heterolog heterolog	verändert verändert verändert	gelagert gelagert gelagert	ja ja ja
MacMillan (1968)	1968	Hasen	12	nein	heterolog	unverändert	-	nur lokal
Reis et al (1969)	1969	Schafe	10	ja	homolog	unverändert	frisch	ja
Rodgers et al (1969)	1969	Schafe	15	ja	homolog	unverändert	frisch	nein
Dutta et al (1970)	1970	Hasen	34	nein	heterolog	verändert	frisch	ja
Adamsons et al (1971)	1971	Affen	9	ja	homolog	unverändert	frisch	ja

Autoren	**Jahr**	**Tier**	**n =**	**Schwanger**	**Fruchtwasser**			**Anästhesie**
					Herkunft	**Substanz**	**Zustand**	
Kitzmiller et al (1972)	1972	Katzen	-	nein	heterolog	verändert	-	ja
Spence et al (1974)	1974	Hasen	30	ja	homolog	un- / verändert	frisch	nur lokal
Reeves et al (1974)	1974	Kälber	14	nein	homolog	unverändert	gelagert	nur lokal
Azegami et al (1986)	1986	Hasen	36	nein	heterolog	un- / verändert	-	nein
Richards et al (1988)	1988	Rattenherzen	10	(nein)	hetrerolog	verändert	gelagert	(ja)
Hankins et al (1993)	1993	Ziegen	29	ja	homolog	un- / verändert	frisch	ja
El Maradny et al (1995)	1995	Hasen	24	teilweise	heterolog	un- / verändert	gelagert	nein
Petroianu et al (1999)	1999	Miniaturschweine	18	ja	homolog	un- / verändert	frisch	ja
Hankins et al (2002)	2002	Ziegen	29	ja	homolog	un- / verändert	frisch	ja

3 Material und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um ein systematisches Review, welches sich an den Standards der Cochrane Collaboration orientiert (Higgins et al. 2008, Teil 2; CRD 2009, Kapitel 1.2; Kunz et al. 2009, Kapitel 1.1). Hierbei empfiehlt sich ein strukturiertes Vorgehen basierend auf folgenden Schritten:

Abbildung 1 Säulen eines systematischen Reviews



Durch ein systematisches Vorgehen bei der Literaturrecherche können relevante Studien zu einer bestimmten Fragestellung identifiziert werden. Das Vorgehen bei Selektion, Datenextraktion und Qualitätsbewertung erfolgt anhand wissenschaftlicher Methoden und wird dem Leser transparent dargestellt. Ziel eines systematischen Reviews ist die Zusammenfassung der gegenwärtig bestmöglichen wissenschaftlichen Evidenz zu der eingangs formulierten Fragestellung. Abschließend werden die Ergebnisse diskutiert und auf ihre klinische Relevanz überprüft.

3.1 Suchkriterien

In Abgrenzung zum narrativen Review, bei dem die Auswahl der berücksichtigten Literatur einer subjektiven Selektion der Autoren unterliegt, haben systematische Übersichtsarbeiten den Anspruch nach Möglichkeit alle zu einem bestimmten Thema publizierten Studien zu berücksichtigen und nach wissenschaftlichen Methoden zusammenzufassen. Entscheidend ist hierfür zunächst das Formulieren einer fokussierten Fragestellung. Das Gerüst einer strukturierten Reviewfrage besteht aus den folgenden vier Komponenten: Population, Interventionen, Endpunkt, Studiendesign (Kunz et al. 2009, S. 11).

3.1.1 Population

Zielpopulation waren Frauen jeden Alters, bei denen während der Schwangerschaft, unter der Geburt oder in der Nachgeburtsphase eine Fruchtwasserembolie diagnostiziert wurde, und die sich zum Zeitpunkt des Symptombeginns in sekundärer Versorgungsebene befanden.
In Ermangelung eines international akzeptierten diagnostischen Verfahrens wurden in Anlehnung an die Aufnahmekriterien des amerikanischen (Clark et al. 1988) und englischen (Tuffnell 2005) Registers für Fruchtwasserembolien für diese Studie folgende Diagnosekriterien formuliert:

Tabelle 7 Kriterien zur Überprüfung der Diagnose einer Fruchtwasserembolie

1.	Akute Hypotonie oder plötzlicher Herzstillstand
2.	Akute Hypoxie
3.	Koagulopathie
4.	Abwesenheit anderer Erklärungen für das Auftreten oben beschriebener Symptome

Eine vergleichbare Falldefinition liegt ebenso dem Datenerhebungsbogen der britischen Forschungsinitiative UK Obstetric Surveillance System (UKOSS) zur Untersuchung seltener geburtshilflicher Erkrankungen zugrunde (UKOSS 2005). Für den Einschluss in diese Studie mussten zur Verifizierung der Diagnosestellung alle genannten Kriterien erfüllt sein.
Die Diagnosen *Hypotonie*, *Herzstillstand*, *Hypoxie* und *Gerinnungsstörung* wurden akzeptiert, sofern sie von den Autoren der Studien explizit als solche benannt wurden. Andernfalls wurden die in den Studien enthaltenen Informationen auf folgende Definitionen überprüft:
Eine *Hypotonie* galt als evident bei systolischen Blutdruckwerten $RR_{syst} < 105$ mmHg oder einem arteriellen Mitteldruck MAD < 70 mmHg (Schäfer et al. 2005). Zusätzlich wurde die Erwähnung eines (Kreislauf-)Schocks als *Hypotonie* gewertet.

Für die Diagnose einer *Hypoxie* qualifizierte die Erwähnung oder Beschreibung der klinischen Kondition Dyspnoe, Zyanose oder Atemstillstand. Darüber hinaus wurden Werte einer Sauerstoffsättigung $S_PO_2 < 90$ % oder eines Sauerstoffpartialdruckes $p_aO_2 \leq 60$ mmHg als *Hypoxie* gewertet (Larsen 2009).

Als *Gerinnungsstörung* galt ebenfalls die Erwähnung oder Beschreibung einer starken Blutung (Hämorrhagie), DIC oder Fibrinolyse. Darüber hinaus konnten die Kriterien der Diagnose *Koagulopathie* entweder klinisch (Vorliegen einer peripartalen Hämorrhagie in Abwesenheit anderer Ursachen) oder laborchemisch (Evidenz einer intravasalen Verbrauchskoagulopathie oder Fibrinolyse) erfüllt werden. Eine peripartale Hämorrhagie definierte sich gemäß der Leitlinie der „Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften“ (AWMF) der DGGG zu „Diagnostik und Therapie peripartaler Blutungen“ ab einem Blutverlust von > 500 ml nach vaginaler Entbindung bzw. einem Blutverlust > 1000 ml nach Sectio Caesarea (DGGG 2010, Kapitel 1). Die laborchemische Evidenz einer intravasalen Verbrauchskoagulopathie wurde entsprechend dem „DIC-Score“ der „International Society on Thrombosis and Haemostasis“ des „Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation“ definiert (Toh et al. 2007). Dieser unterteilt die Verbrauchskoagulopathie in zwei Phasen: die nicht-offensichtliche DIC, die eine milde hämostatische Dysfunktion repräsentiert, gefolgt von der offensichtlichen DIC, die den nachstehenden dekompensierten Zustand anzeigt. Beide Phasen qualifizierten zum Einschluss. Darüber hinaus wurde ein isolierter Fibrinogen-Wert < 1 g/l als Marker einer Fibrinolyse anerkannt (Toh et al. 2007; DGGG 2010, Kapitel 3). Verstarben Patientinnen an einem plötzlichen Herzstillstand bevor eine Gerinnungsstörung manifest bzw. ermittelbar werden konnte, war diese nicht Vorraussetzung für den Einschluss in die Studie.

Im Unterschied zu den oben genannten Institutionen berechtigte das isolierte Vorhandensein eines histopathologischen Nachweises von fetalen Zellen im mütterlichen Lungengefäßsystem aufgrund seiner umstrittenen Evidenz nicht zum Einschluss in die Studie. Auch musste die Fruchtwasserembolie nicht unter der Geburt aufgetreten sein.

3.1.2 Interventionen

Untersucht werden sollten alle angewandten Therapieoptionen. Dabei wurden Maßnahmen der standardisierten Regelversorgung des kreislauflosen Patienten im Sinne des ACLS, sofern sie durchgeführt wurden, als eine Interventions-Entität zusammengefasst. Die ACLS-Maßnahmen definieren sich gemäß den aktuellen Leitlinien für die Erwachsenen-Reanimation (ILCOR 2010), erstellt vor dem Hintergrund der internationalen „Consensus on Emergency

Cardiac Care and Cardiopulmonary Resuscitation Science with Treatment Recommendations Conference“ des „International Liaison Committee on Resuscitation“ (ILCOR).

3.1.3 Endpunkt

Zur Bewertung der Wirksamkeit untersuchter Interventionen diente als Zielvariable die Vermeidung von Mortalität.

3.1.4 Studiendesign

Grundsätzlich gelten bei der Suche nach Evidenz zur Wirksamkeit klinischer Interventionen randomisierte Studien als Design der Wahl (Higgins et al. 2008, Teil 2, Kapitel 5.5; CRD 2009, S. 10 ff.; Kunz et al. 2009, S. 17). Für die Untersuchung therapeutischer Möglichkeiten im Rahmen eines Notfall-Settings sind experimentelle Studien jedoch nur schwer oder gar nicht durchführbar. Aus diesem Grund wurde die Designschwelle für die Studienauswahl dieses Reviews auf Studien mit niedrigeren Evidenzstufen herabgesetzt. Da darüber hinaus zu befürchten stand, dass zu der formulierten Fragestellung insgesamt ein Mangel an Studien besteht, wurde entschieden, neben Beobachtungsstudien mit Kontrollgruppen auch solche ohne Kontrollgruppen sowie Fallserien und Fallberichte zu integrieren. Falls vorhanden, sollten ebenfalls systematische Reviews dieser Studientypen eingeschlossen werden.
Aufgrund eines festgestellten Mangels an Sekundärstudien zu möglichen Therapieoptionen einer Fruchtwasserembolie konnten die formulierten Ansprüche an die Grund-Komponenten Population und Endpunkt dem Informationsgehalt von Primärberichten angepasst werden. Dies ermöglichte das Zugrundelegen weitaus differenzierterer Anforderungen und verbesserte damit die Vergleichbarkeit der Studien untereinander.

3.2 Suchstrategie

Im Rahmen der Literaturrecherche wurden im Januar 2010 die Online-Datenbanken MEDLINE, EMBASE, „Cochrane Database of Systematic Reviews“ (CDSR) und die Datenbanken des „Centre for Reviews and Dissemination“ (CRD) mit einer jeweils angepassten Suchstrategie systematisch durchsucht. Die Datenbanken des CRD umfassen die „Database of Abstracts of Reviews of Effects“ (DARE), die „NHS Economic Evaluation Database“ (NHSEED) sowie die „Health Technology Assessment“-Database (HTA). Sofern vorhanden, wurde das kontrollierte Vokabular der einzelnen Datenbanken in Form von Thesaurus-Strukturen als Indexierungsmodell genutzt. Alle Datenbanken wurden von ihrem Beginn an und damit ohne zeitliche Begrenzung durchsucht (MEDLINE: 1966, EMBASE: 1988, CDSR: 1995, CRD: DARE 2002 / HTA 2003 / NHSEED 1995).

Der Zugriff auf MEDLINE erfolgte über PubMed. Zur Identifizierung optimaler Suchbegriffe wurden die Begriffe an das Thesaurus-Vokabular der MeSH-Termini angepasst. Hierfür wurden die folgenden Schlagwörter unabhängig voneinander in die „MeSH-Database“ eingegeben: „amniotic fluid embolism“, „therapy“, „treatment“. Auf diese Weise konnten die standardisierten MeSH-Termini "Embolism, Amniotic Fluid" und "Therapeutics" ermittelt werden. Schließlich wurde PubMed mit einer Kombination dieser beiden Termini auf alle verfügbaren deutsch- und englischsprachigen Artikel durchsucht: "Embolism, Amniotic Fluid"[Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh] AND (English[lang] OR German[lang]).
EMBASE wurde mittels der Benutzeroberfläche Ovid durchsucht. Als Thesaurus diente hier das EMTREE-Vokabular. Der EMTREE-Terminus „amnion fluid embolism“ wurde ermittelt und mit den Zusatzkriterien „Disease Management“ (dm), „Drug Therapy“ (dt), „Surgery“ (su) und „Therapy“ (th) kombiniert. Die Suche wurde auf deutsch- und englischsprachige Artikel limitiert. Daraus ergab sich für EMBASE folgende Suchmaske: amnion fluid embolism / dm OR dt OR su OR th / limit 1 to (english OR german).
Die CRD-Datenbanken verfügen ebenfalls über eine Indexierungsstruktur in Form von MeSH-Begriffen. Neben dem standardisierten MeSH-Terminus „Embolism, Amniotic Fluid“ wurden als zusätzliche Abfragekriterien die Qualifier „therapy“ (TH) und „drug therapy“ (DT) in die Suche mit aufgenommen. Daraus ergab sich folgende Suchmaske: MeSH Embolism, Amniotic Fluid QUALIFIERS DT TH EXPLODE 1 2 3.
Die CDSR der Cochrane Library verfügt über keine kontrollierte Indexierungsstruktur und wurde deshalb in Form einer Freitextsuche auf „Amniotic Fluid Embolism“ durchsucht.

Tabelle 8 Elektronische Datenbanken und angewandte Suchmasken

MEDLINE	"Embolism, Amniotic Fluid"[Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh] AND (English[lang] OR German[lang])
EMBASE	amnion fluid embolism / dm OR dt OR su OR th / limit 1 to (english OR german)
CRD	MeSH Embolism, Amniotic Fluid QUALIFIERS DT TH EXPLODE 1 2 3
CDSR	„Amniotic fluid embolism“

Alle ermittelten Artikel wurden zunächst als Abstract gelesen und entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien berücksichtigt oder aussortiert. Anschließend wurden alle potentiell relevanten Studien als Volltextversion beschafft. In einem weiteren Schritt wurden die Referenzen aller als Volltext vorliegenden Artikel auf weitere, bisher unberücksichtigte Studien

durchsucht, und diese im Anschluss ebenfalls als Volltextversion gesichtet. Zusätzlich über Expertenkontakt vermittelte Literaturstellen lagen ebenfalls als Volltextversion vor. Die Gesamtheit aller danach vorliegenden Artikel wurde schließlich erneut gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Studieneignung geprüft.

3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Entsprechend den vorab formulierten Suchkriterien ergaben sich für das vorliegende Review folgende Einschlusskriterien:

Tabelle 9 Einschlusskriterien

Komponente	Einschlusskriterien
Population	Frauen jeden Alters, die während der Schwangerschaft, unter der Geburt oder in der Nachgeburtsphase gemäß den für diese Studie formulierten Diagnosekriterien an einer Fruchtwasserembolie erkrankt sind, und sich zum Zeitpunkt des Symptombeginns mindestens in sekundärer Versorgungsebene befanden
Intervention	alle durchgeführten und beschriebenen Interventionen
Endpunkt	das Eintreten oder Ausbleiben der Kenngröße „Tod“ muss bekannt sein
Studiendesign	Kontrollierte Studien, Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien, Fallserien, und Fallberichte sowie systematische Reviews dieser Studientypen

Im Umkehrschluss ergaben sich für die einzelnen Komponenten der Suchkriterien folgende Ausschlusskriterien:

Tabelle 10 Ausschlusskriterien

Komponente	Ausschlusskriterien
Population	Frauen, deren klinische Symptome die Diagnosestellung einer Fruchtwasserembolie gemäß den vorab formulierten Diagnosekriterien nicht zuließen sowie Frauen, die außerhalb eines Krankenhauses an einer Fruchtwasserembolie erkrankten
Intervention	Studien, in denen keine Therapieversuche unternommen wurden oder in denen die durchgeführten Interventionen nicht beschrieben wurden
Endpunkt	Studien, in denen das Eintreten oder Ausbleiben der Kenngröße „Tod“ nicht bekannt ist
Studiendesign	Studien am Tiermodell, Studien zu Wirkungsmechanismen in vitro, narrative Reviews, Expertenmeinungen

3.4 Literaturauswahl

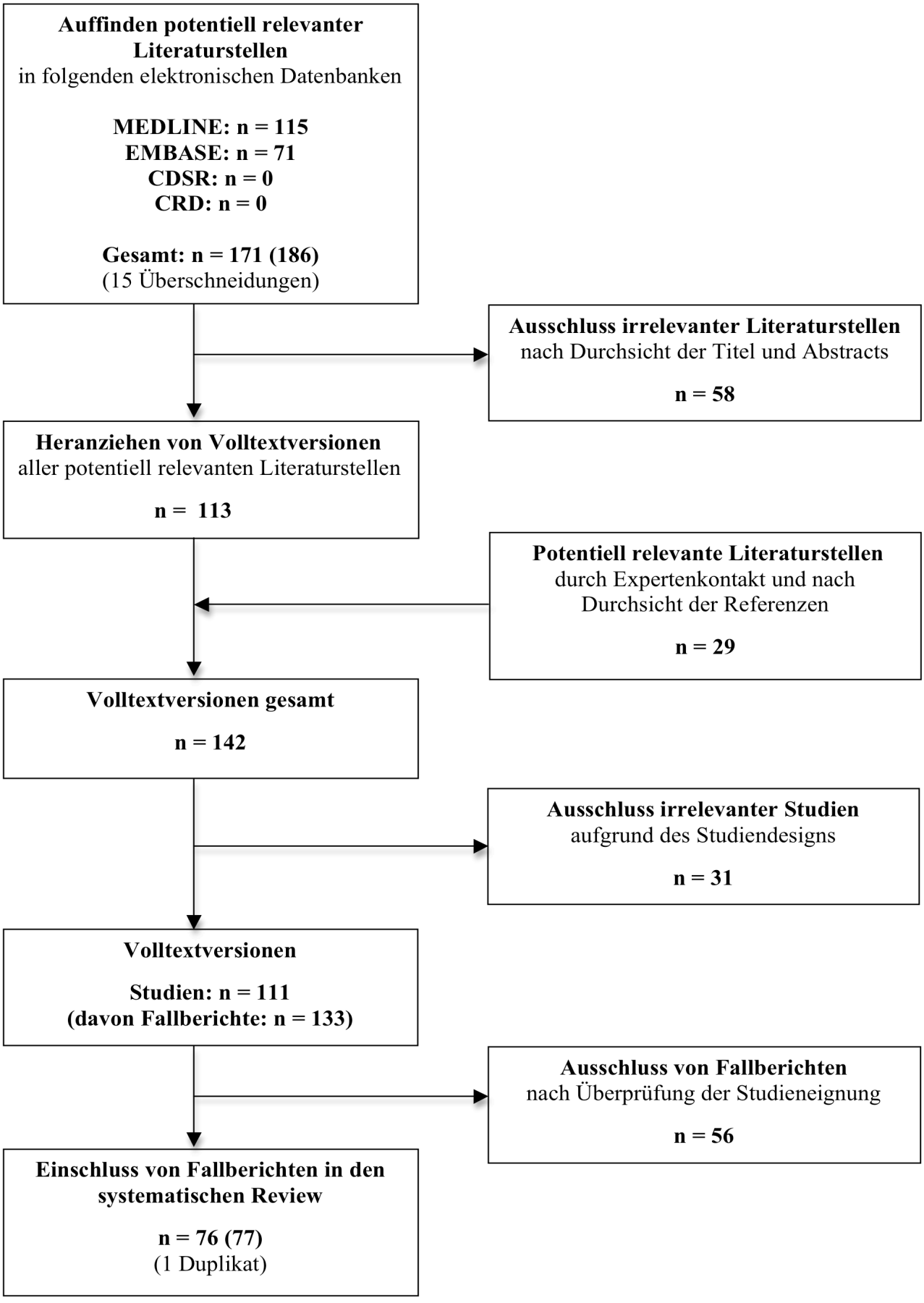
Mit Hilfe der systematischen Durchsuchung der Online-Datenbanken MEDLINE, EMBASE, CDSR sowie DARE, NHS EED und HTA via CRD konnten zunächst 186 Treffer erzielt werden, darunter 15 Überschneidungen. Damit lagen zu Beginn des Auswahlprozesses 171 potentiell relevante Literaturstellen vor. Der Auswahlprozess ist in Abbildung 2 dargestellt.
Einer der Artikel wurde von PubMed ohne Autor angegeben, dieser konnte jedoch nachträglich identifiziert werden (Forester 1984). EMBASE zitierte zwei weitere Artikel ohne Autorenangabe. In diesen Fällen gelang zwar keine Identifizierung der Autoren, die Artikel konnten jedoch trotzdem ermittelt werden (No-author-listed 1998; No-author-listed 2000).
Nach Durchsicht aller Titel und Abstracts mussten zunächst 58 Referenzen ausgeschlossen werden (vgl. Tabelle 11).

Tabelle 11 Ausschlussgründe nach Durchsicht von Titeln und Abstracts

Ausschlussgründe		**n = 58**
Studiendesign	Studien zu FWE mit anderer Fragestellung	3
	übergeordnete Studien (FWE als Untergruppe)	5
	narrative Reviews zu FWE	16
	übergeordnete narrative Reviews (FWE als Untergruppe)	26
	Expertenmeinungen, Kommentare	7
	Tierversuche	1
	gesamt	**58**
Population		**0**
Intervention		**0**
Endpunkt		**0**

Von den übrigen 113 Referenzen wurden Volltextversionen für die Analyse herangezogen. Über die Referenzlisten vorliegender Volltextversionen und nach Expertenkontakt konnten zusätzlich 29 Studien identifiziert werden. Damit lagen 142 Studien zur Durchsicht als Volltextversion vor.

Abbildung 2 Vorgehen bei der Literaturauswahl



Insgesamt 87 dieser Studien mussten nach Überprüfen der Einschlusskriterien ausgeschlossen werden (vgl. Tabelle 12).

Tabelle 12 Ausschlussgründe nach Durchsicht der Volltextversionen

Ausschlussgründe			**n = 87**
Studiendesign	Studien zu FWE mit anderer Fragestellung		2
	übergeordnete Studien (FWE als Untergruppe)		2
	narrative Reviews zu FWE		6
	übergeordnete narrative Reviews (FWE als Untergruppe)		10
	Expertenmeinungen, Kommentare		6
	Tierversuche		5
	gesamt		**31**
Population	Symptombeginn außerhalb sekundärer Versorgungsebene		10
	Diagnose-kriterien nicht erfüllt	isoliert keine Hypotonie	14
		isoliert keine Hypoxie	6
		isoliert keine Koagulopathie	7
		zwei von drei Kriterien nicht erfüllt	12
		alle drei Kriterien nicht erfüllt	1
		fehlende Abwesenheit anderer Erklärungen	2
		gesamt	42
	gesamt		**52**
Intervention	keine Intervention(en) beschrieben		**2**
Endpunkt	Endpunkt nicht bekannt		**2**

31 der Studien erfüllten nicht die Anforderungen an das Studiendesign. Die verbleibenden 111 Studien stellten ausschließlich Fallberichte und Fallserien dar. Insgesamt lagen damit 133 Fälle zur Durchsicht vor. Nach weitergehender Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien mussten zusätzliche 56 Studien ausgeschlossen werden. Von diesen erfüllten 52 nicht die Anforderungen an die Population. 42 dieser Studien scheiterten an den Diagnosekriterien, wobei insgesamt 12 Studien mehr als eines der geforderten Kriterien nicht erfüllten. Zwei Studien mussten ausgeschlossen werden, da keine Intervention(en) beschrieben wurden. Zwei weitere Studien schieden aus, weil das Eintreten oder Ausbleiben der Kenngröße „Tod“ nicht bekannt war.

Damit lagen am Ende der Recherche 77 Fallberichte zum Einschluss in diese Studie vor. Ein Fall musste nachträglich von der Wertung ausgeschlossen werden (Sprung et al. 1992), da dieser doppelt publiziert worden war (Sprung et al. 1991). Demnach flossen die Daten von 76 Fällen einer Fruchtwasserembolie in die statistische Analyse dieser Arbeit ein. (vgl. Anhang 8.1 Eingeschlossene Publikationen). Die Ausschlussgründe der übrigen Publikationen wurden anhand der Komponenten Studiendesign („STU“), Population („POP“), Intervention („INT“) und Endpunkt („END“) dokumentiert (vgl. Anhang 8.2 Ausgeschlossene Publikationen).

3.5 Methodik

3.5.1 Datenselektion

Zunächst wurde oben beschriebene Suchstrategie durchgeführt. Alle als Volltext vorliegenden Studien wurden auf Erfüllung der vorab formulierten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Die Gründe für den Ausschluss von Studien wurden dokumentiert. Grundsätzlich empfiehlt sich gemäß den Standards des „Deutschen Cochrane Zentrums“ (DCZ) der Cochrane Collaboration, die Datenselektion und -extraktion sowie die Qualitätsbewertung von mindestens zwei voneinander unabhängigen Reviewern durchführen zu lassen (Higgins et al. 2008, Teil 1, Kapitel 2.3.4.1). Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine Dissertation einer einzelnen Person handelt, konnte diesem Anspruch nicht nachgekommen werden.

3.5.2 Datenextraktion

Mit Hilfe eines zweiteiligen vorab erstellten Datenerhebungsbogens (vgl. Anhang 8.3 Datenerhebungsbögen und Qualitätsbewertung) wurden die Daten der einzelnen Studien systematisch extrahiert. Hierbei ging es zunächst um die Verifizierung der Studieneignung. Dafür umfasst der Datenerhebungsbogen im ersten Teil neben allgemeinen Kriterien bezüglich der Studiencharakteristika vor allem Angaben zur Überprüfung von Population, Intervention, Endpunkt und Studiendesign, gemäß den für diese Studie formulierten Ein- und Ausschlusskriterien. Das Vorliegen der Items konnte dabei jeweils mit „ja“ oder „nein“ beantwortet werden. Items, die aufgrund fehlender oder unklarer Angaben nicht eindeutig mit „ja“ beantwortet werden konnten, wurden als „nein“ gewertet. Im zweiten Teil des Datenerhebungsbogens wurden die Informationen der eingeschlossenen Studien erhoben, die für die anschließende Daten-Analyse benötigt wurden. Die Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte Mit Hilfe eines dafür entwickelten Qualitätsbewertungsinstruments.

3.5.3 Qualitätsbewertung

Gemäß den Richtlinien der Cochrane Collaboration sollten die integrierten Studien eines systematischen Reviews je nach Studientyp einer differenzierten Qualitätsbewertung unterzogen werden (Higgins et al. 2008, Teil 2, Kapitel 8; Kunz et al. 2009, S. 37 ff.). Die Qualitätsbewertung dient der Einschätzung der Glaubwürdigkeit von Studienergebnissen. Laut der aktuellen Schriftenreihe der „Deutschen Agentur für Health Technology Assessment“ (DAHTA) des „Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information“ (DIMDI) existiert bislang kein Goldstandard für die Bewertung der Studienqualität (Dreier et al. 2010, S. 21). Zwar gibt es eine Vielzahl standardisierter Qualitätsbewertungsinstrumente, deren Items an das jeweils zugrunde liegende Studiendesign angepasst sind. Die meisten dieser Bewertungsinstrumente beziehen sich jedoch auf die Qualitätsbewertung experimenteller Interventionsstudien, vorrangig auf randomisierte kontrollierte Studien. Die Cochrane Collaboration warnt zudem vor der Anwendung allgemein gültiger Checklisten, auch wenn diese speziell für ein bestimmtes Studiendesign entwickelt wurden. Nach Meinung der Experten sollten existierende Checklisten grundsätzlich der speziellen Fragestellung des eigenen Reviews angepasst werden. Andersfalls empfiehlt sich die Neuentwicklung einer geeigneten Checkliste, die insbesondere die Anfälligkeit für bestimmte Biasformen der jeweils zugrunde liegenden Studien berücksichtigt (Higgins et al. 2008, Teil 2, Kapitel 8; Kunz et al. 2009, S. 38).

Zu der in diesem Review formulierten Fragestellung konnten ausschließlich Fallberichte und Fallserien identifiziert werden. Gemäß der Evidenzklassifizierung des CEBM entspricht dies einem Evidenzlevel CEBM 4 für Fallserien, entsprechend Empfehlungsgrad C, und CEBM 5 für Fallberichte, entsprechend Empfehlungsgrad D (Phillips et al. 2009). Da trotz intensiver Recherche keine standardisierten Qualitätsmerkmale zur Bewertung vergleichbarer Evidenzklassen ermittelt werden konnten, ließ sich eine systematische Qualitätsbewertung anhand international anerkannter Kriterien in diesem Fall nicht durchführen. Um dennoch Transparenz hinsichtlich der Qualitätsunterschiede der integrierten Daten gewährleisten zu können, wurden alle Studien anhand eines eigens für diese Studie entwickelten Qualitätsbewertungsinstruments bewertet (vgl. Anhang 8.3 Datenerhebungsbögen und Qualitätsbewertung). Entsprechend der Studienstruktur von Fallberichten und Fallserien beziehen sich die hierfür formulierten Qualitätsmerkmale vor allem auf die Vollständigkeit und den Informationsgehalt der in den Studien enthaltenen Angaben. Hierfür wurde zunächst ein Protokoll entworfen, das alle Informationen vereint, deren Zusammenhang mit einer Fruchtwasserembolie gemäß den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen wahrscheinlich scheint. Aus diesem wurde ein Messinstrument entwickelt, welches die Fallberichte auf das Vorhandensein der geforderten

Items überprüft. Das Bewertungssystem sieht dabei vor, auch nicht erfüllte Items positiv zu bewerten, sofern ihr Fehlen benannt wurde. Das Fehlen des möglichen Risikofaktors „Sectio Caesarea“ führt beispielsweise nicht zu einer negativen Wertung, wenn alternativ ein anderer Geburtsmodus benannt wird. Ebenso wenig führt das Fehlen von Risikofaktoren zu einer Abwertung sofern diese Erwähnung finden. Damit soll gewährleistet werden, dass die Qualität eines Fallberichts unabhängig von der Komplexität des ihm zugrunde liegenden Falls bewertet wird.

Tabelle 13 Schema zur Bewertung der Studienqualität

Punktwert	**Bewertung**	**Items**
0 Punkte	Item wird nicht erwähnt	Alle
1 Punkt	Item wird erwähnt, aber nicht ausgeführt	Alle
2 Punkte	Item wird konkret beschrieben	Diagnosekriterien, Interventionen

Bei der Durchführung der systematischen Qualitätsbewertung kam es schließlich aufgrund der Variabilität der eingeschlossenen Fallberichte dennoch zu Problemen in der Anwendung des Bewertungsinstrumentes. Zunächst fiel auf, dass zwei Items der Gruppe „Ereignisbezogene Angaben“ nur bewertet werden konnten, wenn die Symptome der Fruchtwasserembolie direkt unter der Geburt einsetzten bzw. sich das Kind zu diesem Zeitpunkt noch lebendig in utero befand. Um die übrigen Fallberichte in der Bewertung nicht zu benachteiligen, wurden diese beiden Items nachträglich aus der Wertung genommen (gekennzeichnet mittels „x“). Da einige Kinder bereits vor Symptombeginn in utero verstorben waren, mussten darüber hinaus die Items bezüglich der „Angaben zum Outcome der Kinder“ nachträglich angepasst (*kursiv* gekennzeichnet) und ebenfalls zum Teil aus der Wertung genommen werden (vgl. Anhang 8.3 Qualitätsbewertung).

Alle Items erhielten einen numerischen Score und wurden anhand eines Punktesystems von null bis einem Punkt bewertet, je nachdem ob das Kriterium nicht erwähnt (0 Punkte) oder erwähnt (1 Punkt) wurde. Für die Items „Diagnosekriterien“ und „Interventionen“ bestand darüber hinaus die Möglichkeit, mit zwei Punkten bewertet zu werden.

Hinsichtlich der Diagnosekriterien qualifizierte die Vermittlung der Diagnosestellung inklusive Angaben zu Klinik, Kreislaufparametern und / oder Laborwerten zur Vergabe von zwei Punkten. Bezüglich der Interventionsformen rechtfertigten die Vermittlung der Vorgehensweise inklusive Angaben zu Präparaten und Dosierungen sowie Beschreibungen von Interventionstechniken und Angaben zur zeitlichen Abfolge die Vergabe von zwei Punkten. Auf

die übrigen Kriterien ließ sich ein vergleichbares Bewertungskonzept nicht anwenden, da das mögliche Fehlen eines Items nicht steigerbar ist. Das Vorhandensein der Items „Diagnosekriterien“ und „Interventionen“ sicherten hingegen bereits die zugrunde liegenden Einschlusskriterien. Die Addition der Punkte ergibt als Summenscore den Ergebniswert, welcher nach folgender Einteilung die Studienqualität beschreibt:

Tabelle 14 Einteilung der Studienqualität

Ergebniswert	**Studienqualität**	**Cut-off-Wert**	**Prozent**	**Range**
22 - 27 Punkte	Studie von guter Qualität	≥ 22 Punkte	> 80 %	6 Punkte
17 - 21 Punkte	Studie von mittlerer Qualität	≥ 17 Punkte	> 60 %	5 Punkte
≤ 16 Punkte	Studie von schlechter Qualität	≤ 16 Punkte	< 60 %	17 Punkte

3.5.4 Statistische Analyse

Ziel der Studie war die Erfassung der Evidenz wirkungsvoller Therapiemethoden sowie die Identifikation möglicher Risikofaktoren und Prädiktoren mütterlicher Mortalität. Hierfür wurden mögliche Einflussfaktoren und durchgeführte Interventionen statistisch analysiert.

Die statistische Analyse der extrahierten Daten erfolgte mit Hilfe der IBM-Software „SPSS Statistics 19“. Hiermit wurden die Verteilungen der Häufigkeiten in Bezug auf die untersuchten Variablen ermittelt. Die statistischen Signifikanzen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson errechnet. Dem liegt die Berechnung auf 2-seitigem Signifikanzniveau zugrunde. Als statistisch signifikant wurden p-Werte $\leq 0{,}05$ gewertet, p-Werte $\leq 0{,}01$ galten als statistisch sehr signifikant, p-Werte $\leq 0{,}001$ als statistisch hoch signifikant. Für ein aussagekräftiges Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests sollten in nur maximal 20 % der Kreuztabellen-Felder erwartete Häufigkeiten (expected counts) < 5 auftreten. Dementsprechend wurden die erwarteten Häufigkeiten der jeweiligen Kreuztabellen-Felder dokumentiert. Ebenso wurde die Anzahl der Freiheitsgrade (df, degrees of freedom), also die maximale Anzahl an Werten, die beliebig geändert werden können, ohne dass sich das arithmetische Mittel der Verteilung ändert, angegeben. Alle Prozente wurden symmetrisch gerundet (Bescherer 2007) und werden ohne Dezimalstelle angegeben. Dadurch kann die Summe in Einzelfällen geringfügig von 100 % abweichen.

Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode wurde die mütterliche Überlebenswahrscheinlichkeit berechnet und grafisch dargestellt. Dabei wurde nach jedem Ereigniseintritt (in dieser Arbeit:

der Tod einer Patientin) die Überlebenswahrscheinlichkeit der noch Lebenden neu berechnet. Diese wurden als „Kumulatives Überleben“ auf der Y-Achse dargestellt.

3.5.5 Kodierung der Interventionen

Für die Analyse der Interventionen wurden zunächst alle durchgeführten Interventionen gelistet. Im Anschluss wurden thematisch sinnvolle Interventionseinheiten gebildet und die einzelnen Maßnahmen in Form von Gruppen und Untergruppen in die entsprechende Rubrik einsortiert (vgl. Tabelle 15). Zuletzt wurden alle auf diese Weise gelisteten Interventionen zur Durchführung einer statistischen Analyse kodiert.

4 Ergebnisse

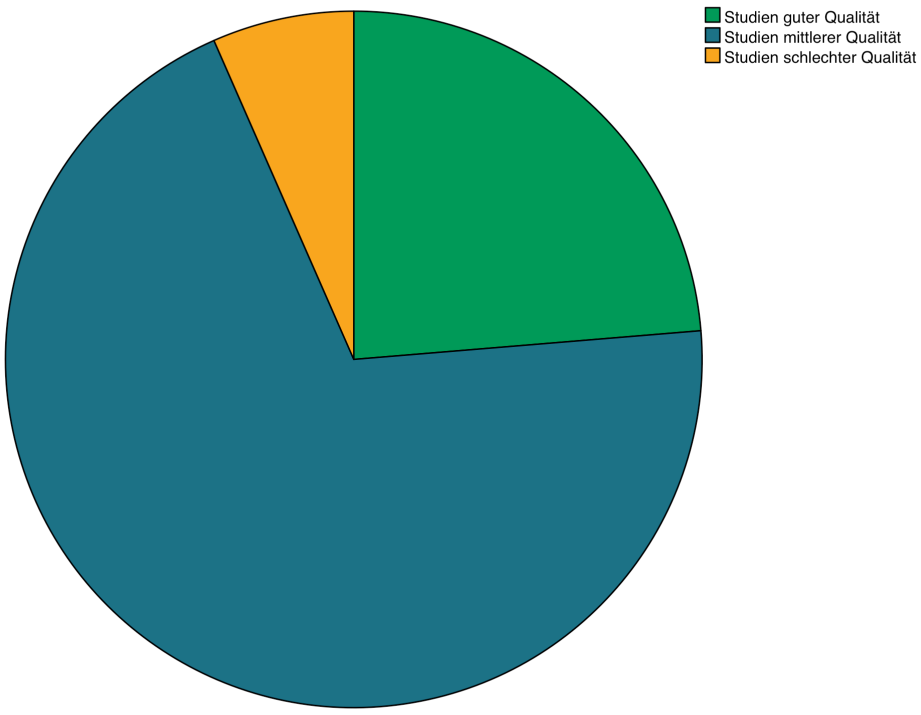
4.1 Studienauswahl

Insgesamt 76 Fallberichte einer Fruchtwasserembolie wurden in der statistischen Analyse dieser Arbeit berücksichtigt. Unter diesen Fällen fanden sich eine Drillings-, zwei Gemini- und 73 Einlings-Schwangerschaften. Damit wurde eine mütterliche Population von n = 76 sowie eine kindliche Population von n = 80 untersucht.

4.2 Methodische Qualität

Von den 76 in diesem Review eingeschlossenen Fallberichten erfüllten 24 % die Anforderungen an Studien von guter Qualität (n = 18), 70 % entsprachen Studien mittlerer (n = 53) und 7 % Studien schlechter Qualität (n = 5). Die eingeschlossen Studien entsprechen einem Evidenzlevel von CEBM 4 (Empfehlungsgrad C) für Fallserien und CEBM 5 (Empfehlungsgrad D) für Fallberichte (Phillips et al. 2009).

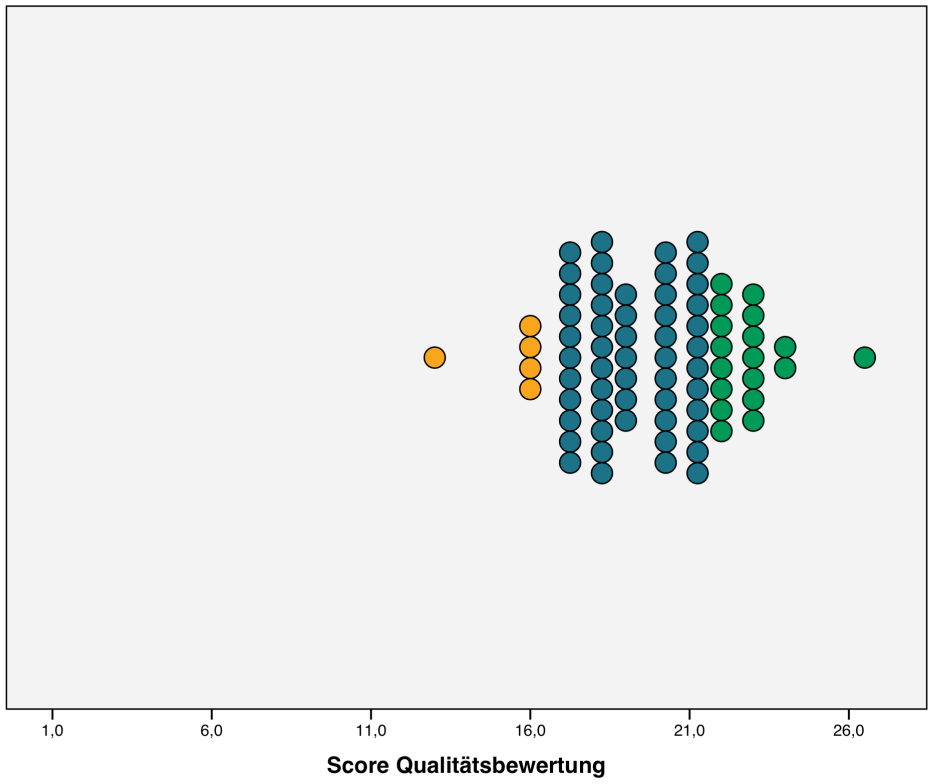
Abbildung 3 Studienqualität eingeschlossener Fallberichte



Die beste Studie erfüllte mit 26,5 von möglichen 27 Punkten die geforderten Items zu 98 % (Mathelier et al. 2006). Die schlechteste Studie erfüllte mit 13 von 27 zu erreichenden Punk-

ten 48 % der geforderten Items (Kazmier et al. 1974). Im Mittel erreichten die Studien einen Ergebniswert von 20 Punkten und deckten somit 73 % der geforderten Items ab.

Abbildung 4 Studienqualität eingeschlossener Fallberichte nach Punkten



Dabei unterschieden sich die Studien bezüglich ihres Endpunktes in keiner Weise. Sowohl die Studien, in denen die Frauen verstarben, als auch jene, in denen die Frauen überlebten, erreichten im Mittel jeweils einen Ergebniswert von 19,7 Punkten, entsprechend 73 % der geforderten Items. Auch bezüglich des Erscheinungsjahrs der Studien ließ sich kein nennenswerter Qualitätsunterschied feststellen. Die ältesten Studien, veröffentlicht in den Jahren 1958 bis 1975 (n = 14), erreichten einen durchschnittlichen Ergebniswert von 18,9 Punkten, entsprechend 70 % der geforderten Items. Die Studien mittleren Alters, erschienen zwischen 1976 und 1992 (n = 22), erreichten einen durchschnittlichen Ergebniswert von 19,9 Punkten, entsprechend 74 % aller geforderten Items. Die jüngsten Studien, veröffentlicht von 1993 bis 2009 (n = 40), erfüllten mit einem durchschnittlichen Ergebniswert von 19,9 Punkten ebenfalls 74 % der geforderten Items.

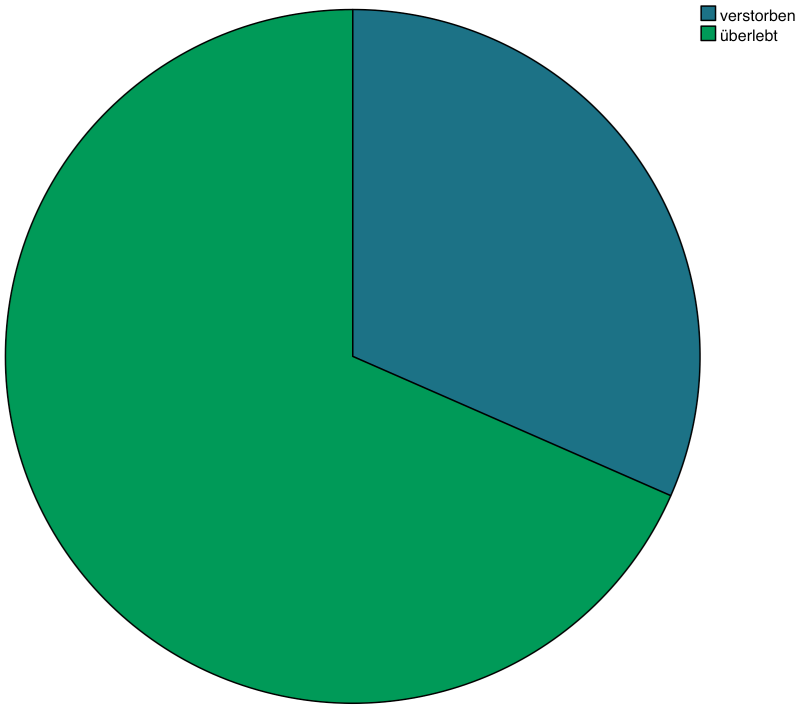
4.3 Studienergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der statistischen Analyse dargelegt. Da mit den gegebenen Informationen der einzelnen Studien nicht zu allen Items Angaben vorlagen, entsprechen die hier genannten Prozentangaben den gültigen Prozenten. Die Anzahl der Studien, in denen bezüglich der jeweiligen Fragestellung keine Angaben enthalten sind, wird, sofern vorhanden, benannt. Bei der Analyse der Interventionen wurde davon ausgegangen, dass die Nicht-Erwähnung einer Maßnahme mit ihrer Nicht-Durchführung gleichzusetzen ist. Dies gilt nicht für die Durchführung einer Reanimation, in diesem Fall gelten ebenfalls die gültigen Prozente.

4.3.1 Outcome der Mütter

In 52 der 76 untersuchten Fallberichte überlebten die Mütter. Damit überlebten 68 % der Frauen die stattgehabte Fruchtwasserembolie und 32 % verstarben in ihrem Verlauf (n = 24).

Abbildung 5 Outcome der Mütter

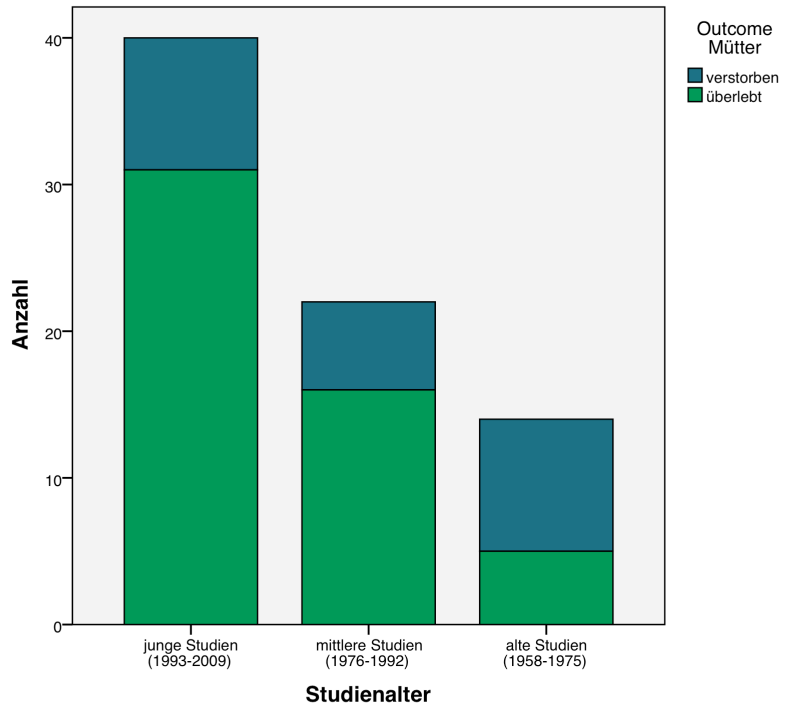


4.3.1.1 Outcome der Mütter bezogen auf das Studienalter

Die Anzahl der Frauen, die im Verlauf der Fruchtwasserembolie verstarben variierte deutlich bezüglich des Erscheinungsjahres der Publikationen. Fälle, die in den Jahren 1958 bis 1975

veröffentlicht wurden (n = 14), beschreiben eine mütterliche Todesrate von 64 % (n = 9), 36 % der Frauen überlebten (n = 5). In den Veröffentlichungen der Jahre 1976 bis 1992 (n = 22) verstarben 27 % der Frauen (n = 6) und 73 % überlebten (n = 16). In den jüngsten Studien, veröffentlicht zwischen 1993 und 2009 (n = 40), überlebten 78 % der Frauen die Fruchtwasserembolie (n = 31) und nur 22 % verstarben in ihrem Verlauf (n = 9). Der Zeitpunkt der Publikation der Fälle wirkte sich damit statistisch signifikant auf das Überleben der Mütter aus (p = .013; df = 2; 17 % expected count < 5).

Abbildung 6 Outcome der Mütter bezogen auf das Studienalter



4.3.1.2 Outcome der Mütter bezogen auf das Auftreten von Spätfolgen

52 Mütter überlebten die Fruchtwasserembolie. 94 % dieser Publikationen enthalten Informationen über Auftreten bzw. Nicht-Auftreten von Spätfolgen (n = 49). In 46 dieser Fälle war den Autoren zum Zeitpunkt der Publikation kein Auftreten von Spätfolgen bekannt (94 %), in drei Fällen wurden Spätfolgen beschrieben. Damit beträgt die Rate an bekannten Spätfolgen 6 %. Alle drei Fälle, in denen Spätfolgen beschrieben wurden, stammen aus der Gruppe der jüngsten Studien (n = 30). Dies ergibt eine Rate an mütterlichen Spätfolgen von 10 % für den Untersuchungszeitraum von 1993 bis 2009 und 0 % für die Jahre 1958 bis 1992.

4.3.1.3 Überlebenszeit der Mütter

Insgesamt konnte in 75 Fällen eine mütterliche Überlebenszeit ermittelt werden (99 %). In der Gruppe der Verstorbenen (n = 24) gilt dies für 96 % (n = 23). Bei 17 der verstorbenen Frauen (berücksichtigte Fälle n = 23) wird die Zeit des Überlebens nach Symptombeginn in den Fallberichten angegeben (74 %). In sechs Fällen konnte aufgrund ungefährer Angaben ein wahrscheinlicher Überlebenszeitraum ermittelt werden (26 %).

Der früheste Tod trat bereits 25 Minuten nach Symptombeginn ein, der späteste Todesfall ereignete sich 21 Tage nach Beginn der Symptome. 78 % der Verstorbenen erlagen der Fruchtwasserembolie innerhalb von fünf Stunden nach Symptombeginn (n = 18), 48 % verstarben bereits in den ersten zwei Stunden (n = 11). Hierbei muss zwischen dem erklärten Todeszeitpunkt (nach erfolgloser Reanimation) und dem Zeitpunkt des initialen Herzkreislauftstillstandes unterschieden werden. Letzterer ließ sich anhand der Angaben in der Primärliteratur größtenteils nur indirekt ermitteln. Mindestens sieben aller verstorbenen Patientinnen (berücksichtigte Fälle n = 24) wurden jedoch bereits innerhalb weniger Minuten nach Symptombeginn reanimationspflichtig (29 %), sechs weitere innerhalb der ersten Stunde (25 %).

In Kapitel 4.3.5. ist die mütterliche Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier grafisch dargestellt.

4.3.2 Einflussfaktoren

4.3.2.1 Alter der Frauen

In einem Fall war das Alter der Mutter nicht bekannt (berücksichtigte Fälle n = 75). Das durchschnittliche Alter der betroffenen Frauen betrug 31 Jahre. Dabei waren 4 % der Frauen jünger als 20 Jahre (n = 3), 40 % im Alter zwischen 20 und 29 Jahren (n = 30), 43 % zwischen 30 und 39 Jahren (n = 32) und 13 % der Frauen waren 40 Jahre oder älter (n = 10).

In der Gruppe der unter 20-jährigen Mütter (n = 3) verstarben 67 % (n = 2). Von den 20 bis 29 Jahre alten Frauen (n = 30) verstarben 43 % (n = 13), von den 30 bis 39 Jahre alten Frauen (n = 32) 22 % (n = 7). Aus der Gruppe der ältesten Frauen (n = 10) verstarben 20 % (n = 2). Trotz einer auffällig hohen Mortalität der jüngeren Frauen, ließ sich für das Alter der Mütter statistisch gesehen kein signifikanter Einfluss auf ihr Überleben errechnen ($p = .218$; $df = 3$; 38 % expected count < 5).

4.3.2.2 Mehrlingsschwangerschaften

Unter den vorliegenden 76 Fällen fanden sich eine Drillings-, zwei Zwillings- und 73 Einlingsschwangerschaften. Alle drei Mütter mit Mehrlingsschwangerschaften haben überlebt

(100 %). Von den 73 Müttern mit Einlingsschwangerschaften sind 24 verstorben (33 %), die übrigen 67 % haben überlebt (n = 49). Das Vorliegen von Mehrlingsschwangerschaften wirkte sich in keiner Weise signifikant auf das Überleben der Mütter aus (p = .230; df = 1; 50 % expected count < 5).

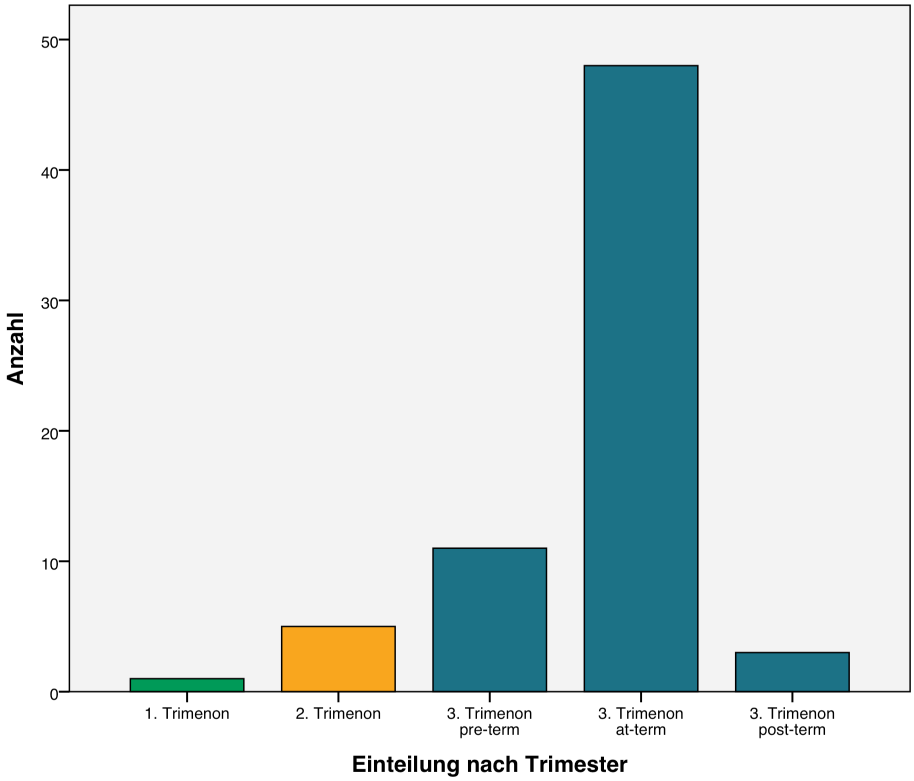
4.3.2.3 Parität

In fünf Fällen lag bezüglich der Parität keine Angabe vor (berücksichtigte Fälle n = 71). 35 % der Frauen erwarteten ihr erstes Kind (n = 25), 65 % erwarteten mindestens ihr zweites Kind (n = 46). Darunter waren 51 % Mehrgebärende mit bis zu vier Geburten (n = 36) und 14 % Vielgebärende (n = 10) mit mehr als vier Geburten (G-BA 2012). Die Parität der Frauen wirkte sich in keiner Wiese signifikant auf das Überleben der Mütter aus (p = .374; df = 2; 16,7 % expected count < 5).

4.3.2.4 Zeitliches Auftreten der Fruchtwasserembolie bezogen auf das Gestationsalter

In acht Fällen lagen bezüglich des zeitlichen Auftretens der Fruchtwasserembolie keine Angaben vor (berücksichtigte Fälle n = 68). Die meisten Fruchtwasserembolien ereigneten sich

Abbildung 7 Symptombeginn nach Gestationsalter

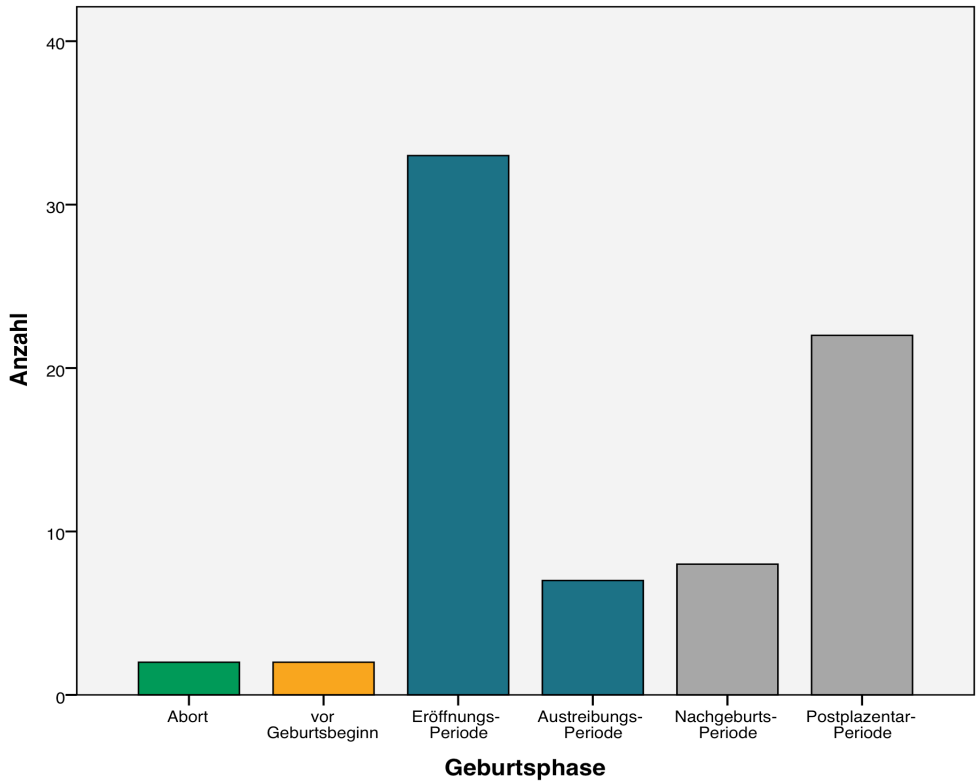


im dritten Trimenon mit Schwerpunkt um den errechneten Geburtstermin. 71 % (n = 48) der Fälle traten im Zeitraum von 37+0 bis 41+6 SSW auf. Zu Beginn des dritten Trimenons im Zeitraum von 27+0 bis 36+6 SSW ereigneten sich 16 % (n = 11) der Fälle. 4 % (n = 3) der Fälle traten nach vollendeter 41. Schwangerschaftswoche auf. Fünf Fälle ereigneten sich innerhalb des zweiten Trimenons (7 %), nur ein Fall trat innerhalb des ersten Trimenons auf (2 %). Das Gestationsalter zum Zeitpunkt des Symptombeginns wirkte sich in keiner Weise signifikant auf das Outcome der Mütter aus (p = .333; df = 4; 70 % expected count < 5).

4.3.2.5 Zeitliches Auftreten der Fruchtwasserembolie bezogen auf die Geburtsphase

In zwei Fällen lag diesbezüglich keine Angabe vor (berücksichtigte Fälle n = 74). Bezogen auf die unterschiedlichen Geburtsphasen zeigten sich folgende Häufigkeiten: Mit 95 % wurde die überwiegende Mehrheit der Fruchtwasserembolien unter der Geburt diagnostiziert (n = 70): 45 % während der Eröffnungsperiode (n = 33), 10 % während der Austreibungs-

Abbildung 8 Symptombeginn nach Geburtsphase



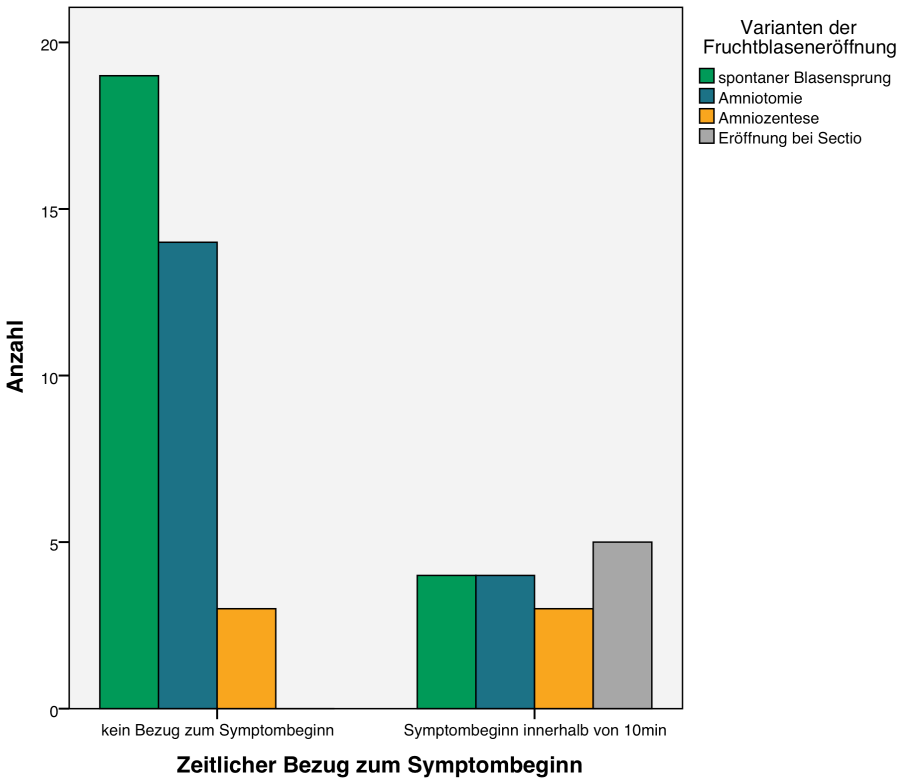
periode (n = 7), 11 % während der Nachgeburtsperiode (n = 8) und 30 % während der Postplazentarperiode (n = 22). Von den restlichen 5 % traten zwei Fälle vor Geburtsbeginn auf, zwei weitere Fälle im Rahmen eines Abortes. Die unterschiedlichen Geburtsphasen zum Zeit-

punkt des Symptombeginns wirkten sich in keiner Weise signifikant auf das Outcome der Mütter aus (p = .875; df = 5; 58 % expected count < 5).

4.3.2.6 Blasensprung

24 Fallberichte enthielten diesbezüglich keine Angaben (berücksichtigte Fälle n = 52). Mit 29 Fällen ging dem Großteil aller Fruchtwasserembolien eine künstliche Fruchtblaseneröffnung voraus (56 %): 18 Frauen erhielten eine Amniotomie (35 %), in sechs Fällen wurde die Fruchtblase im Rahmen einer Amniozentese punktiert (12 %) und in fünf weiteren Fällen im Rahmen einer Sectio Caesarea eröffnet (10 %). 23 Frauen hatten einen spontanen Blasensprung vor Beginn der Fruchtwasserembolie (44 %). Die Art der Fruchtblaseneröffnung wirkte sich in keiner Weise signifikant auf das Überleben der Mütter aus (p = .874; df = 3; 50 % expected count < 5).

Abbildung 9 Fruchtblaseneröffnung und Symptombeginn



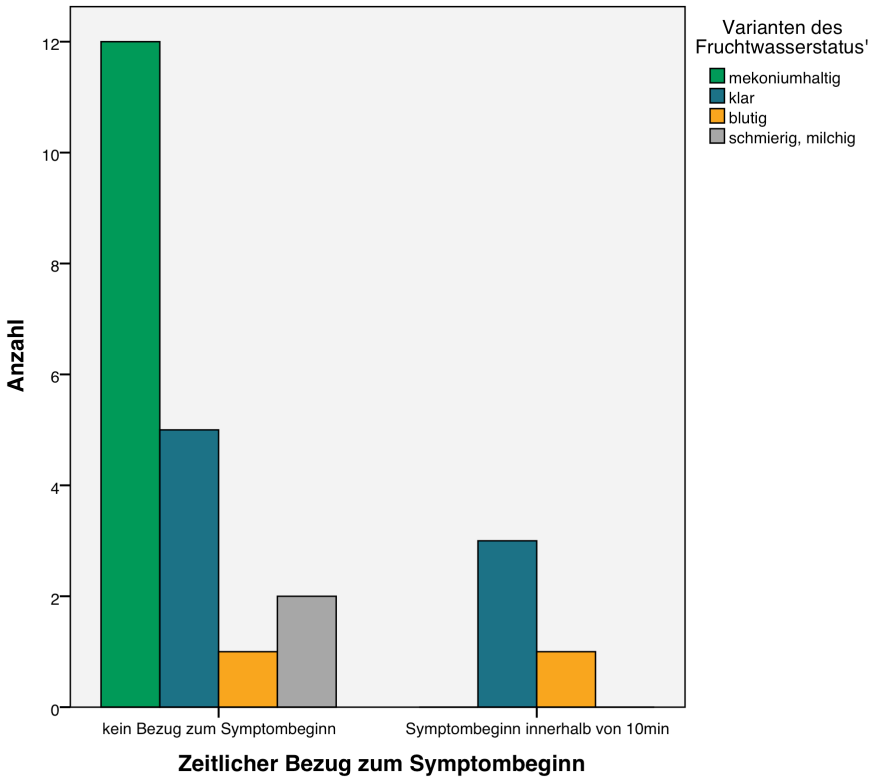
In 31 % der Fälle trat die Fruchtwasserembolie innerhalb von 10 Minuten nach Fruchtblaseneröffnung auf (n = 16, berücksichtigte Fälle n = 52). In den übrigen 69 % der Fälle stand die Eröffnung der Fruchtblase in keinem zeitlichen Bezug zum Symptombeginn (n = 36). In 24 Fällen lag diesbezüglich keine Angabe vor.

Wurde die Fruchtblase im Rahmen einer Sectio Caesarea eröffnet entwickelten die Frauen zu 100 % innerhalb von zehn Minuten die ersten Symptome einer Fruchtwasserembolie (n = 5). Nach Fruchtblaseneröffnung durch Amniozentese (n = 6) kam es in 50 % der Fälle (n = 3), nach Durchführung einer Amniotomie (n = 18) in 22 % der Fälle zum raschen Symptombeginn (n = 4). Von den 23 Frauen, deren Fruchtblase sich spontan eröffnete, entwickelten 17 % die ersten Symptome innerhalb von zehn Minuten (n = 4), bei den übrigen 83 % stand der Zeitpunkt des Blasensprungs in keinem temporären Verhältnis zum Symptombeginn (n = 19).

4.3.2.7 Fruchtwasser

51 Fallberichte enthielten diesbezüglich keine Angaben (berücksichtigte Fälle n = 25). Zum Zeitpunkt des Symptombeginns war das Fruchtwasser von 48 % der Frauen mekoniumhaltig (n = 12). Bei neun Frauen war das Fruchtwasser klar (36 %), bei zwei Frauen blutig (8 %) und

Abbildung 10 Fruchtwasserstatus und Symptombeginn



bei zwei weiteren Frauen schmierig-milchig (8 %). Die Beschaffenheit des Fruchtwassers wirkte sich in keiner Weise signifikant auf das Outcome der Mütter aus ($p = .082$; $df = 3$; 75 % expected count < 5).

War das Fruchtwasser zum Zeitpunkt der Fruchtblaseneröffnung mekoniumhaltig (n = 12) oder milchig-schmierig (n = 2), kam es in keinem Fall zum nachfolgenden raschen Symptombeginn. Frauen, deren Fruchtwasser in dieser Phase blutig war (n = 2), entwickelten in 50 % der Fälle die ersten Symptome innerhalb von zehn Minuten (n = 1), Frauen mit klarem Fruchtwasser (n = 8) in 38 % der Fälle (n = 3). Bei einer Frau mit klarem Fruchtwasser ist der Zeitpunkt des Symptombeginns nicht bekannt.

4.3.2.8 Wehenmittel

In 29 Fällen lag bezüglich der Gabe von Wehenmitteln keine Angabe vor (berücksichtigte Fälle n = 47). In 68 % der Fälle erhielten die Frauen Wehenmittel vor Symptombeginn (n = 32). 43 % erhielten Oxytocin (n = 20), 13 % Prostaglandine (n = 6), 11 % beides (n = 5) und 2 % Wehenmittel, deren Substanzklasse nicht näher bezeichnet wurde (n = 1). 32 % der Frauen enthielten keine Wehenmittel vor Symptombeginn (n = 15). Die Gabe von Wehenmitteln wirkte sich nicht signifikant auf das Outcome der Mütter aus (p = .064; df = 4; 70 % expected count < 5).

4.3.2.9 Plazenta-Anomalien

48 Fallberichte enthielten diesbezüglich keine Angaben (berücksichtigte Fälle n = 28). Bei einem Viertel der Frauen lagen Plazenta-Pathologien vor (n = 7). Bei 11 % kam es zu einer vorzeitigen Plazentalösung (n = 3), 11 % hatten eine Placenta praevia (n = 3) und 4 % eine Placenta percreta (n = 1). Die übrigen 75 % hatten unauffällige Plazenten (n = 21). Das Vorliegen von Plazentaanomalien wirkte sich in keiner Weise signifikant auf das Überleben der Mütter aus (p = .292; df = 3; 75 % expected count < 5).

4.3.2.10 Anästhesie

In 39 Fällen lagen diesbezüglich keine Angaben vor (berücksichtigte Fälle n = 37). Mit 41 % hatte der Großteil der Frauen zum Zeitpunkt des Symptombeginns eine Peridural- bzw. Spinal-Anästhesie (n = 15). 24 % hatten eine Vollnarkose (n = 9) und 16 % weitere anästhetische Maßnahmen wie Lachgas oder periphere Nervenblockaden (n = 6). 19 % der Frauen hatten zum Zeitpunkt des Symptombeginns keinerlei anästhetische Maßnahmen (n = 7). Maßnahmen aus dem Bereich der Anästhesie wirkten sich in keiner Weise signifikant auf das Outcome der Mütter aus (p = .428; df = 3; 75 % expected count < 5).

4.3.2.11 Entbindungsmodus

Acht Fallberichte enthielten bezüglich des Entbindungsmodus keine Angaben (berücksichtigte Fälle n = 68). 60 % der Frauen wurden mittels Sectio Caesarea entbunden (n = 41). 21 % hatten eine vaginal-operative Entbindung (n = 14) und 10 % eine Spontangeburt (n = 7). In zwei Fällen handelte es sich um eine Abtreibung (3 %) und vier Kinder verblieben in utero (6 %).

Insgesamt entwickelten 30 Frauen die Symptome der Fruchtwasserembolie erst nach der Geburt des Kindes, die Aborte ausgenommen. In fünf dieser Fälle ist der Entbindungsmodus nicht bekannt (berücksichtigte Fälle n = 25). Von diesen Frauen erhielten 64 % vor Symptombeginn eine Sectio Caesarea (n = 16) und 20 % eine vaginal-operative Entbindung (n = 5), in 16 % der Fälle (n = 4) ereignete sich die Fruchtwasserembolie nach Spontangeburt. In der Gruppe von Frauen, die die Fruchtwasserembolie erst nach der Geburt des Kindes entwickelten, wirkte sich der Entbindungsmodus in keiner Weise signifikant auf das Outcome der Mütter aus ($p = .886$; $df = 2$; 66,7 % expected count < 5).

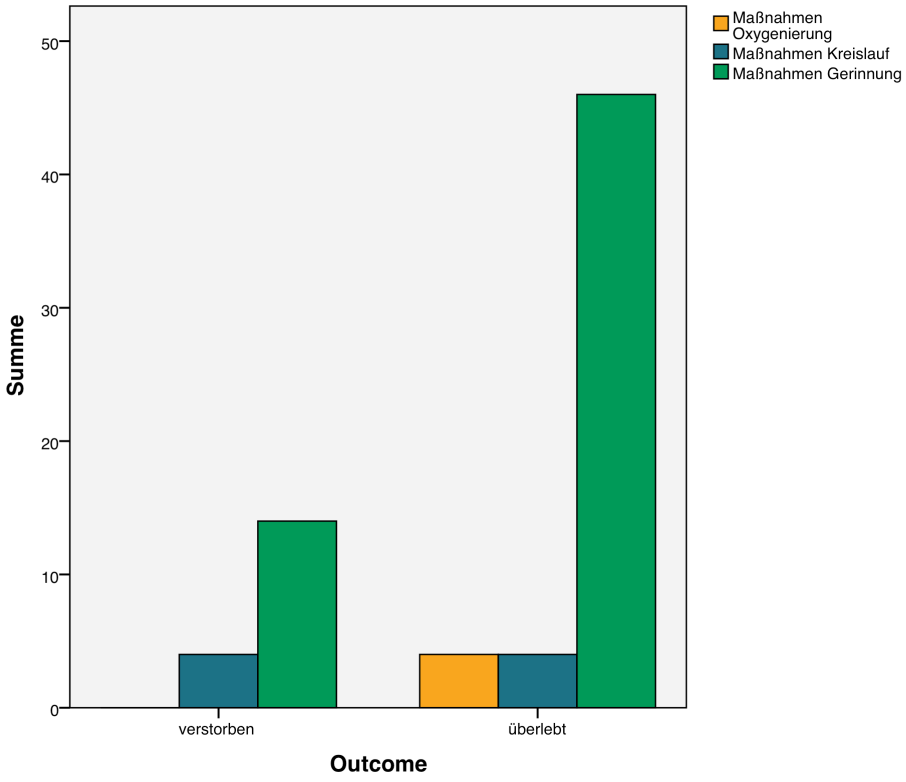
4.3.3 Histologische Untersuchung

In 36 von 76 Fällen wurde eine histologische Untersuchung durchgeführt (47 %). Diese stützte in 92 % die Verdachtsdiagnose einer Fruchtwasserembolie (n = 33). In drei Fällen fanden sich in der durchgeführten histologischen Untersuchung keinerlei Hinweise auf eine abgelaufene Fruchtwasserembolie (8 %).

4.3.4 Interventionen

Insgesamt erhielten vier Frauen Maßnahmen zur Verbesserung der Oxygenierung, 13 Frauen Maßnahmen zur Stabilisierung des Kreislaufs und 61 Frauen Maßnahmen zur Korrektur einer Gerinnungsstörung. Bei 41 Patientinnen wurde eine Reanimation im Sinne eines ACLS durchgeführt. 53 % der Frauen wurden im Verlauf der Fruchtwasserembolie auf eine Intensivstation verlegt. In 91 % der Fälle erfolgte die Durchführung der therapeutischen Maßnahmen auf Basis einer interdisziplinären Zusammenarbeit.

Abbildung 11 Outcome der Mütter bezogen auf alle Interventionen



Im Folgenden werden die Interventionseinheiten im Einzelnen besprochen. In Tabelle 15 sind die untersuchten Interventionen mit dem Ergebnis der statistischen Analyse aufgelistet (vgl. Kapitel 4.4).

4.3.4.1 Advanced Cardiac Life Support

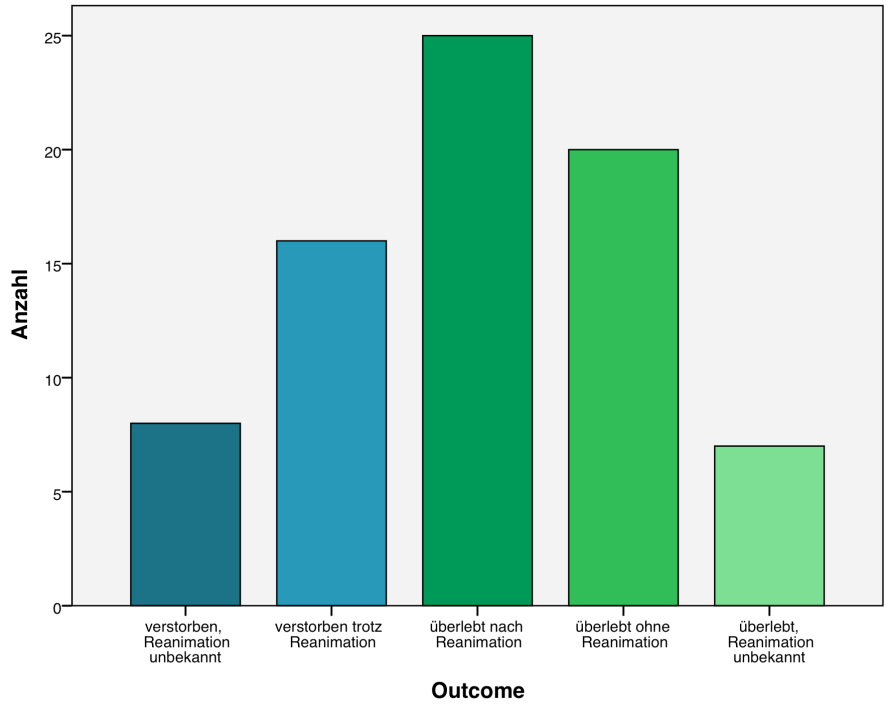
In 15 Fällen ist nicht ersichtlich, ob eine Reanimation durchgeführt wurde oder nicht (berücksichtigte Fälle n = 61). Mit 67 % der Fälle wurde der überwiegende Teil der Frauen im Verlauf der Fruchtwasserembolie reanimationspflichtig (n = 41). Insgesamt 61 % der reanimierten Patientinnen (berücksichtigte Fälle n = 41) überlebten (n = 25), 39 % verstarben trotz durchgeführter Reanimation (n = 16). 33 % aller betroffenen Frauen (berücksichtigte Fälle n = 61) erhielten keine Reanimation (n = 20).

In der Gruppe der Verstorbenen (n = 24) liegen nur in 16 Fällen Angaben über eine erfolglos durchgeführte Reanimation vor (67 %). In den übrigen 8 Fällen ist nicht bekannt, ob eine Reanimation durchgeführt wurde oder nicht (33 %).

Von den 52 Müttern, die überlebt haben, wurden 56 % zuvor erfolgreich reanimiert (n = 25, berücksichtigte Fälle n = 45). 42 % dieser Frauen überlebten die Fruchtwasserembolie ohne

reanimationspflichtig geworden zu sein (n = 19). Bei sieben Überlebenden ist nicht bekannt, ob eine Reanimation durchgeführt wurde oder nicht.

Abbildung 12 Outcome der Mütter bezogen auf die Durchführung einer Reanimation



Damit überlebten Frauen, die nicht reanimationspflichtig wurden, zu 100 % (n = 20). Dies führte zu einem statistisch sehr signifikanten Ergebnis für die Nicht-Durchführung einer Reanimation (p = .002; df = 1; 25 % expected count < 5). Da die Nicht-Durchführung einer Reanimation jedoch als Konsequenz eines milderen Verlaufs der Fruchtwasserembolie zu interpretieren ist, scheint eine statistische Analyse der Durchführung von Reanimationsmaßnahmen bezogen auf das mütterliche Outcome wenig sinnvoll.

4.3.4.2 Intensivmedizinische Betreuung

Gut die Hälfte der Frauen (53 %) wurde im Verlauf der Fruchtwasserembolie auf eine Intensivstation verlegt (n = 40). In 36 Fällen ist von einem Aufenthalt auf einer Intensivstation nichts bekannt. Es ist jedoch davon auszugehen, dass in 91 % der Fälle (n = 69) die Durchführung der therapeutischen Maßnahmen auf Basis einer interdisziplinären Zusammenarbeit erfolgte (Gynäkologie / Geburtshilfe, Anästhesie, Kardiologie). Das Zusammenarbeiten verschiedener Disziplinen wirkte sich statistisch signifikant positiv auf das Überleben der Mütter aus (p = .017; df = 1; 50 % expected count < 5).

26 % der Frauen erhielten im Rahmen der therapeutischen Interventionen einen zentralen Zugang (n = 20) in Form eines zentralvenösen Katheters und / oder eines arteriellen Katheters. Neun Frauen (12 %) wurde ein Pulmonalarterienkatheter gelegt. Bei sieben Frauen (9 %) wurde eine Echokardiographie durchgeführt. Da bei diesen Interventionen nicht davon ausgegangen werden kann, dass eine fehlende Angabe einer Nicht-Durchführung entspricht, wurde hier zugunsten eines konservativen Vorgehens auf eine statistische Analyse verzichtet.

4.3.4.3 Maßnahmen zur Verbesserung der Oxygenierung

5 % der Frauen erhielten Maßnahmen zur Verbesserung der Oxygenierung (n = 4). Alle diese Frauen überlebten. Eine statistische Signifikanz für den Einsatz von Maßnahmen dieser Interventionseinheit konnte jedoch nicht nachgewiesen werden ($p = .163$; $df = 1$; 50 % expected count < 5).

4.3.4.3.1 Verbesserung der Oxygenierung durch pulmonale Vasodilatation

Eine Frau erhielt inhalativ Stickstoffmonoxid zur Vasodilatation der Lungengefäße (1 %). Sie überlebte. Eine statistische Signifikanz hinsichtlich des Überlebens der Mütter konnte in diesem Fall nicht nachgewiesen werden. ($p = .494$; $df = 1$; 50 % expected count < 5).

4.3.4.3.2 Verbesserung der Oxygenierung durch Maßnahmen der Lungen-Chirurgie

Drei Frauen erhielten chirurgische Interventionen im Bereich der Lungen (4 %): in einem Fall wurde eine Pulmonalarterien-Thrombektomie durchgeführt (1 %), in den beiden anderen Fällen (3 %) kam es zur Anwendung einer ECMO. Alle drei Frauen überlebten. Für die Durchführung von Maßnahmen dieser Gruppe konnte keine statistische Signifikanz bezüglich des Überlebens der Mütter nachgewiesen werden ($p = .486$; $df = 2$; 67 % expected count < 5).

4.3.4.4 Maßnahmen zur Stabilisierung des Kreislaufs

13 Patientinnen erhielten Maßnahmen zur Stabilisierung des Kreislaufs (17 %). Neun von ihnen überlebten die Fruchtwasserembolie (69 %), die anderen 31 % verstarben im weiteren Verlauf (n = 4). Für den Einsatz von Maßnahmen zur Stabilisierung des Kreislaufs ließ sich keine statistische Signifikanz nachweisen ($p = .945$; $df = 1$; 25 % expected count < 5).

4.3.4.4.1 Stabilisierung des Kreislaufs durch minimal-invasive Maßnahmen

Neun Frauen erhielten minimal-invasive Maßnahmen zur Stabilisierung des Kreislaufs (12 %). Bei einer Frau wurde ein extrakardialer (ösophagealer) Schrittmacher eingesetzt. Sie verstarb. Eine Frau erhielt eine IABP zur Durchführung einer intraaortalen Ballongegenpulsa-

tion. Sie überlebte. Bei sieben Patientinnen wurde eine Echokardiographie durchgeführt (9 %). Alle sieben überlebten.

Der Einsatz minimal-invasiver Maßnahmen zur Stabilisierung des Kreislaufs wirkte sich in keiner Weise signifikant auf das Überleben der Mütter aus ($p = .159$; $df = 1$; 25 % expected count < 5). Im Einzelnen: Einsatz eines extrakardialen Schrittmachers ($p = .138$; $df = 1$; 50 % expected count < 5), Anlage einer IABP ($p = .494$; $df = 1$; 50 % expected count < 5), Durchführung einer Echokardiographie ($p = .059$; $df = 1$; 50 % expected count < 5).

4.3.4.4.2 Stabilisierung des Kreislaufs durch chirurgische Maßnahmen

Sechs Frauen (8 %) erhielten insgesamt acht chirurgische Interventionen zur Stabilisierung des Kreislaufs. In zwei Fällen wurde ein kardiopulmonaler Bypass angelegt (3 %), beide Frauen überlebten. In drei Fällen wurde ein interner Schrittmacher implantiert (4 %), drei Frauen erhielten eine offene Herzmassage (4 %). Darunter befanden sich zwei Frauen, die sowohl eine offene Herzmassage als auch einen internen Schrittmacher implantiert (3 %) bekamen. Beide Frauen verstarben im Verlauf. Die dritte Frau (1 %), bei der eine offene Herzmassage durchgeführt wurde, verstarb ebenfalls. Die dritte Frau, der ein interner Schrittmacher implantiert wurde, überlebte.

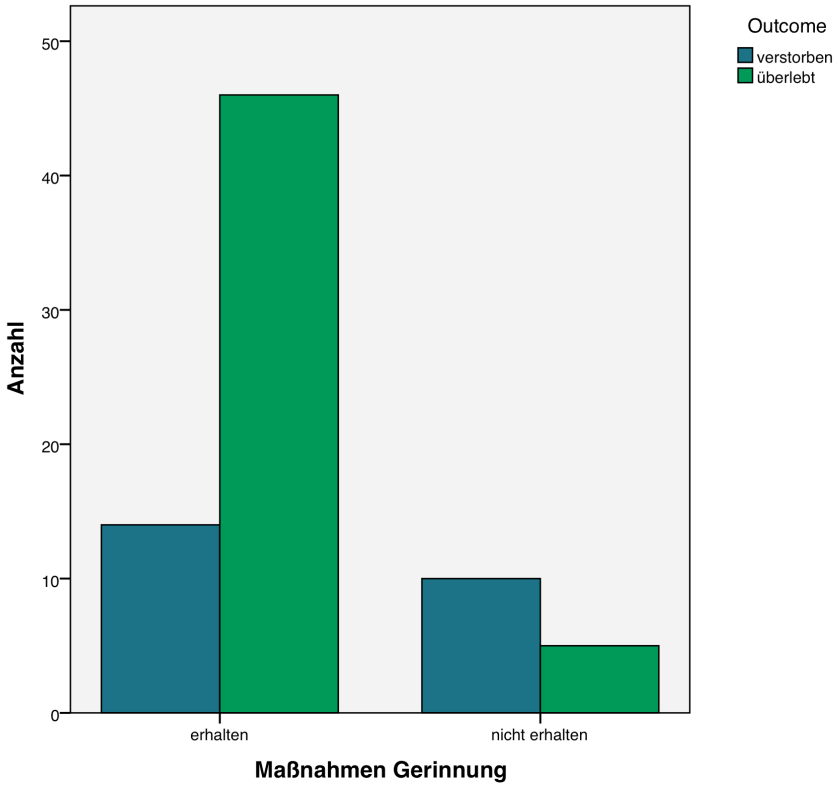
Keine chirurgische Maßnahme zur Stabilisierung des Kreislaufs wirkte sich statistisch signifikant positiv auf das Überleben der Mütter aus ($p = .312$; $df = 1$; 50 % expected count < 5). Im Einzelnen: Anlage eines kardiopulmonalen Bypass' ($p = .330$; $df = 1$; 50 % expected count < 5), Implantation eines internen Schrittmachers ($p = .182$; $df = 1$; 50,0 % expected count < 5), Durchführung einer offenen Herzmassage ($p = .009$; $df = 1$; 50 % expected count < 5). Die Durchführung der offenen Herzmassage wirkt sich statistisch gesehen sehr signifikant negativ auf das Überleben der Mütter aus. Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Durchführung einer offenen Herzmassage vorrangig als Ultima Ratio im Rahmen infauster Verläufe Anwendung findet.

4.3.4.5 Maßnahmen zur Korrektur der Gerinnungsstörung

61 Patientinnen erhielten Maßnahmen zur Korrektur einer Gerinnungsstörung (80 %). In 23 Fällen kam es zum isolierten Einsatz von Blutprodukten (30 %). Weitere 23 Frauen erhielten ein Kombination aus zwei verschiedenen Interventionen zur Korrektur der Gerinnungsstörung (30 %). Die häufigste Kombination war der Einsatz von Blutprodukten in Verbindung mit der Durchführung von chirurgischen Maßnahmen im Bereich des Uterus. Bei acht Frauen wurden drei verschiedenen Interventionen miteinander kombiniert (11 %). Drei weitere Frauen erhiel-

ten eine Kombination von Interventionen aus vier Untergruppen (4 %), zwei Frauen eine Kombination von Interventionen aus fünf Untergruppen (3 %) und bei je einer Frau wurden Interventionen aus sechs bzw. sieben Untergruppen miteinander kombiniert (je 1 %).

Abbildung 13 Outcome der Mütter bezogen auf Maßnahmen zur Korrektur der Gerinnungsstörung



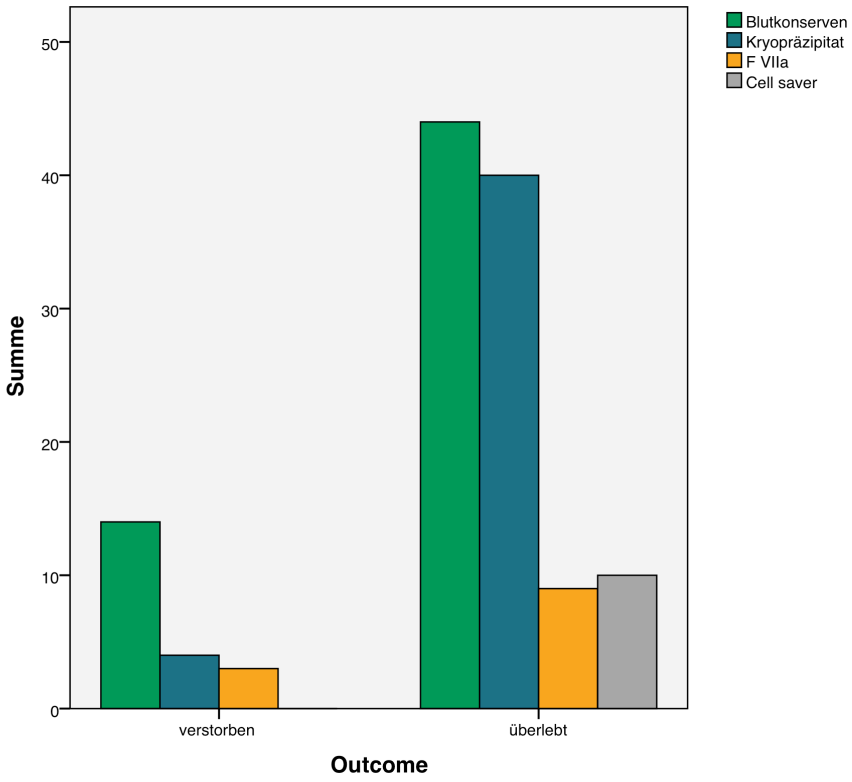
Von den 61 Frauen, die Maßnahmen zur Korrektur einer Gerinnungsstörung erhielten überlebten 77 % (n = 47). Die übrigen 25 % verstarben trotz durchgeführter Maßnahmen dieser Interventionseinheit (n = 14). In der Gruppe von Frauen die keine Maßnahmen dieser Interventionseinheit erhielten (n = 15) überlebten 33 % (n = 5) und 67 % verstarben (n = 10). Der Einsatz von Maßnahmen zur Korrektur einer Gerinnungsstörung wirkte sich damit statistisch gesehen hoch signifikant positiv auf das Überleben der Mütter aus (p = .001; df = 1; 25 % expected count < 5).

4.3.4.5.1 Korrektur der Gerinnungsstörung durch Gabe von Blutprodukten

58 Frauen erhielten Blutprodukte (76 %). Alle 58 Frauen bekamen Blutkonserven transfundiert. 22 Frauen wurde zudem noch Kryopräzipitat verabreicht (29 %), vier Frauen erhielten zusätzlich rF VIIa (5 %) und bei zwei Frauen kam es zum Einsatz eines Cell-Savers (3 %).

76 % der Frauen die Blutkonserven erhielten (n = 58) überlebten (n = 44), 24 % dieser Frauen verstarben (n = 14). Aus der Kryopräzipitat-Gruppe (n = 22) überlebten 91 % (n = 20) während 9 % verstarben (n = 2). Von den Müttern die rF VIIa erhielten (n = 4) überlebten 75 % (n = 3) und 25 % verstarben (n = 1). Die Frauen, bei denen es zum Einsatz eines Cell-Savers kam überlebten zu 100 % (n = 2).

Abbildung 14 Outcome der Mütter bezogen auf die Gabe von Blutprodukten



Die Gabe von Blutprodukten wirkte sich signifikant positiv auf das Überleben der Mütter aus ($p = .012$; $df = 1$; 0 % expected count < 5). Für den Einsatz der einzelnen Komponenten dieser Untergruppe ergaben sich folgende Signifikanzen: Die Verabreichung von Kryopräzipitat wirkte sich sehr signifikant ($p = .007$; $df = 1$; 0 % expected count < 5), die Gabe von Blutkonserven signifikant positiv auf das Überleben der Mütter aus ($p = .012$; $df = 1$; 0 % expected count < 5). Weder für die Gabe von rF VIIa ($p = .771$; $df = 1$; 50 % expected count < 5) noch für den Einsatz eines Cell-Savers ($p = .330$; $df = 1$; 50 % expected count < 5) ließ sich ein statistisch signifikanter Einfluss auf das mütterliche Überleben nachweisen.

4.3.4.5.2 Korrektur der Gerinnungsstörung durch Prothrombinkonzentrat-Gabe

Vier Frauen erhielten PPSB im Rahmen der bei ihnen durchgeführten therapeutischen Interventionen (5 %). Die Hälfte dieser Frauen überlebte die Fruchtwasserembolie (n = 2), die übrigen 50 % verstarben in ihrem Verlauf (n = 2). Die Gabe von PPSB wirkte sich in keiner Weise auf das Outcome der Mütter aus (p = .415; df = 1; 50 % expected count < 5).

4.3.4.5.3 Korrektur der Gerinnungsstörung durch Gabe von Fibrinogen

Fünfzehn Frauen bekamen im Rahmen der therapeutischen Interventionen Fibrinogen verabreicht (20 %). Vier von ihnen überlebten die Fruchtwasserembolie (27 %), elf verstarben in ihrem Verlauf (73 %). Maßnahmen dieser Untergruppe wirkten sich in keiner Weise signifikant auf das Überleben der Mütter aus (p = .648; df = 1; 25 % expected count < 5).

4.3.4.5.4 Korrektur der Gerinnungsstörung durch Heparin-Gabe

Dreizehn Frauen bekamen als therapeutische Intervention Heparin verabreicht (17 %). Zehn von ihnen überlebten die Fruchtwasserembolie (77 %), drei verstarben in ihrem Verlauf (23 %). Maßnahmen dieser Untergruppe wirkten sich in keiner Weise signifikant auf das Überleben der Mütter aus (p = .469; df = 1; 25 % expected count < 5).

4.3.4.5.5 Korrektur der Gerinnungsstörung durch Gabe von Serinprotease-Inhibitoren

Zehn Frauen erhielten Serinprotease-Inhibitoren im Rahmen der bei ihnen durchgeführten therapeutischen Interventionen (13 %). Sieben dieser Frauen überlebten die Fruchtwasserembolie (70 %), die übrigen drei verstarben im Verlauf (30 %). Maßnahmen dieser Untergruppe wirkten sich in keiner Weise signifikant auf das Überleben der Mütter aus (p = .908; df = 1; 25 % expected count < 5).

Folgende Serinproteasae-Inhibitoren kamen zum Einsatz: Sieben Frauen erhielten Aprotinin in Form von Trasylol® oder Contrykal® (9 %). Vier von ihnen überlebten die Fruchtwasserembolie (57 %), drei verstarben im weiteren Verlauf (43 %). Eine Frau bekam den synthetischen Serinprotease-Inhibitor FOY verabreicht und überlebte. Eine weitere Frau, die ebenfalls überlebte, bekam AT III verabreicht. Eine dritte, ebenfalls überlebende Frau erhielt eine Kombination aus den Serinprotease-Hemmern AT III, Ulinastatin und Gabexate mesilate. Die Gabe von Aprotinin wirkte sich in keiner Weise signifikant auf das Überleben der Mütter aus (p = .500; df = 1; 50 % expected count < 5).

4.3.4.5.6 Korrektur der Gerinnungsstörung durch Gabe von ε-Aminocarbonsäuren

Sechs Frauen bekamen im Rahmen der therapeutischen Interventionen ε-Aminocarbonsäuren verabreicht (8 %). Vier von ihnen überlebten die Fruchtwasserembolie (67 %), zwei verstarben in ihrem Verlauf (33 %). Maßnahmen dieser Untergruppe wirkten sich in keiner Weise signifikant auf das Überleben der Mütter aus ($p = .923$; $df = 1$; 50 % expected count < 5).
Folgende ε-Aminocarbonsäuren kamen zum Einsatz: Zwei Frauen erhielten ε-Aminocapronsäure in Form von Amicar® (3 %), zwei weitere Tranexamsäure in Form von Cyklokypron® und Anvitoff® (3 %). Alle vier Frauen überlebten die Fruchtwasserembolie (100,0 %). Zwei Frauen bekamen PAMBA (Aminomethylbenzoesäure 4) verabreicht (3 %). Beide Mütter verstarben im Verlauf (100 %).

4.3.4.5.7 Korrektur der Gerinnungsstörung durch chirurgische Maßnahmen

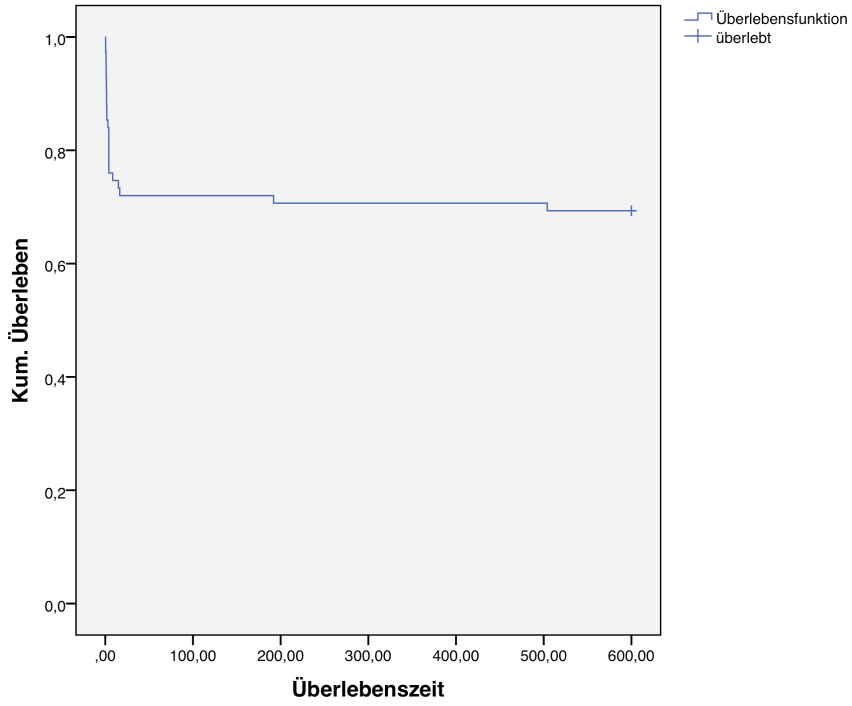
22 Frauen erhielten zur Korrektur der Gerinnungsstörung chirurgische Maßnahmen im Bereich des Uterus (29 %). Von diesen Frauen überlebten 18 die Fruchtwasserembolie (82 %), vier verstarben in ihrem Verlauf (18 %). Maßnahmen dieser Untergruppe wirkten sich in keiner Weise signifikant auf das Überleben aus ($p = .109$; $df = 1$; 0 % expected count < 5).
Folgende chirurgische Maßnahmen dieser Untergruppe kamen zum Einsatz: Bei zwei Frauen wurde eine manuelle Nachtastung mit Curettage durchgeführt (3 %). Beide Frauen überlebten (100 %). Bei neun Frauen wurde im Verlauf der Fruchtwasserembolie eine Hysterektomie durchgeführt (12 %). Sechs von ihnen überlebten die Fruchtwasserembolie (67 %), drei verstarben in ihrem Verlauf (33 %). Bei drei Frauen wurde eine Embolisation der Aa. uterinae vorgenommen (4 %), alle drei überlebten (100 %). Fünf Frauen erhielten im Rahmen der therapeutischen Interventionen spezielle operative Maßnahmen zur Blutstillung in Form von Ligaturen, Kompressions-Maßnahmen (B-Lynch-Naht), dem Einsatz spezieller Wickel („Umbrella-pack“) und Tamponaden („textile Beckentamponade“, „intrauterine Balllon-Tamponade“) sowie der Anlage spezieller Doppellumen-Drainagen („sump drains“; 7 %). Vier dieser Frauen überlebten die Fruchtwasserembolie (80 %), eine verstarb in ihrem Verlauf (20 %). Drei Frauen erhielten eine Kombination aus jeweils zwei Maßnahmen der Untergruppe ‚Uterus-Chirurgie’ (4 %). Alle drei erhielten spezielle operative Maßnahmen zur Blutstillung, zwei von ihnen im Rahmen einer Hysterektomie, die andere im Rahmen einer Embolisation der Aa. uterinae. Alle drei Frauen überlebten (100 %). Die Ergebnisse der statistischen Analyse im Einzelnen: Durchführen einer manuellen Nachtastung mit Curettage ($p = 330$; $df = 1$; 50 % expected count < 5), Durchführung einer Hysterektomie ($p = .740$; $df = 1$; 25 %

expected count < 5), Embolisation der Aa. uterinae (p = .163; df = 1; 50 % expected count < 5), Durchführen spezieller operativer Maßnahmen (p = .220; df = 1; 25 % expected count < 5).

4.3.5 Mütterliche Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier

Im Folgenden ist die Überlebenswahrscheinlichkeit der Mütter entlang der Überlebenszeiten grafisch dargestellt. Nach jedem eingetretenen Tod einer Betroffenen wird die Überlebenswahrscheinlichkeit neu berechnet. Die Kurve fällt daher in Abhängigkeit der Anzahl eingetretener Todesfälle mit fortschreitender Überlebenszeit ab. Die Überlebenswahrscheinlichkeit wird als „Kumulatives Überleben“ auf der Y-Achse dargestellt. Eine Überlebenszeit von 600 Stunden ist in diesem Fall mit dem Endpunkt Überleben gleichzusetzen.

Abbildung 15 Überlebenswahrscheinlichkeit der Mütter (Überlebenszeit in Stunden)

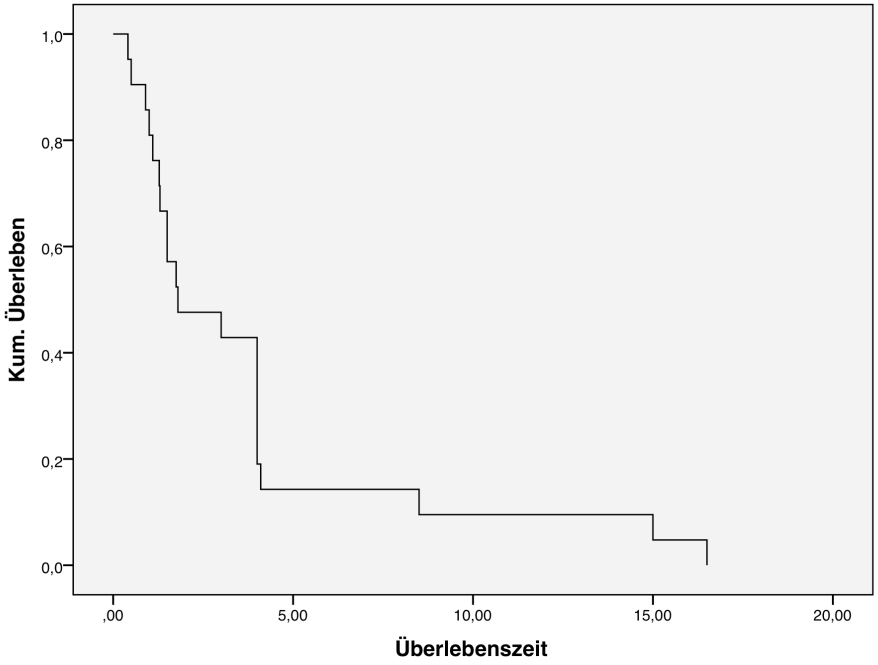


In 99 % der Fälle (n = 75) konnte eine mütterliche Überlebenszeit ermittelt werden (vgl. Kapitel 4.3.1.3). In der Gruppe der Verstorbenen gilt dies für 23 von 24 Frauen (96 %).

Der früheste Tod ereignete sich 25 Minuten nach Symptombeginn, der späteste Todesfall nach 21 Tagen (entsprechend 504 Stunden). 78 % der Verstorbenen (berücksichtigte Fälle n = 23) erlagen der Fruchtwasserembolie innerhalb der ersten fünf Stunden nach Symptombeginn (n = 18), 48 % verstarben bereits innerhalb der ersten zwei Stunden (n = 11).

Abbildung 16 zeigt isoliert die Überlebenswahrscheinlichkeit der Frauen, die innerhalb der ersten 20 Stunden nach Symptombeginn verstarben.

Abbildung 16 Überlebenswahrscheinlichkeit innerhalb der ersten 20 Stunden



Im Folgenden wird der Einfluss der Durchführung einzelner Interventionen auf die mütterliche Überlebenswahrscheinlichkeit grafisch dargestellt. Dazu differenzieren zwei Kurven zwischen den Frauen, bei denen die jeweilige Intervention durchgeführt wurde, und denen, die sie nicht erhielten.

Die Gabe von Blutprodukten führte zu einer signifikanten Verbesserung der mütterlichen Überlebenswahrscheinlichkeit. Zu den verabreichten Blutprodukten zählen Blutkonserven, Kryopräzipitat, die Gabe von rf VIIa sowie der Einsatz eines Cell-Savers. Die Gabe von Blutkonserven wirkte sich signifikant (vgl Abbildung 17), die Verabreichung von Kryopräzipitat sehr signifikant (vgl. Abbildung 18) positiv auf die mütterliche Überlebenswahrscheinlichkeit aus.

Abbildung 17 Überlebenswahrscheinlichkeit bezogen auf die Gabe von Blutkonserven (Zeit in Stunden)

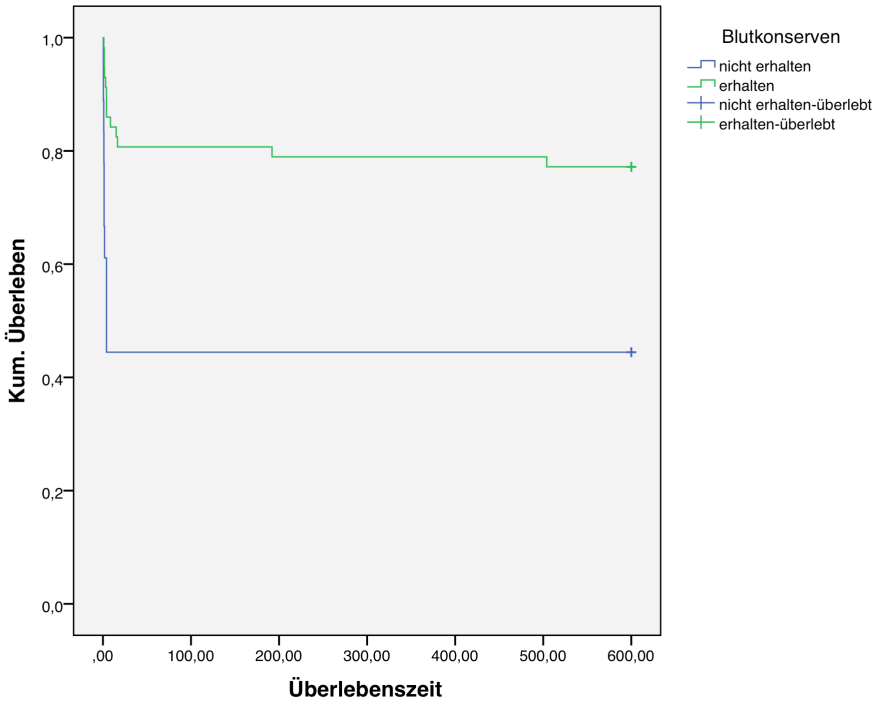
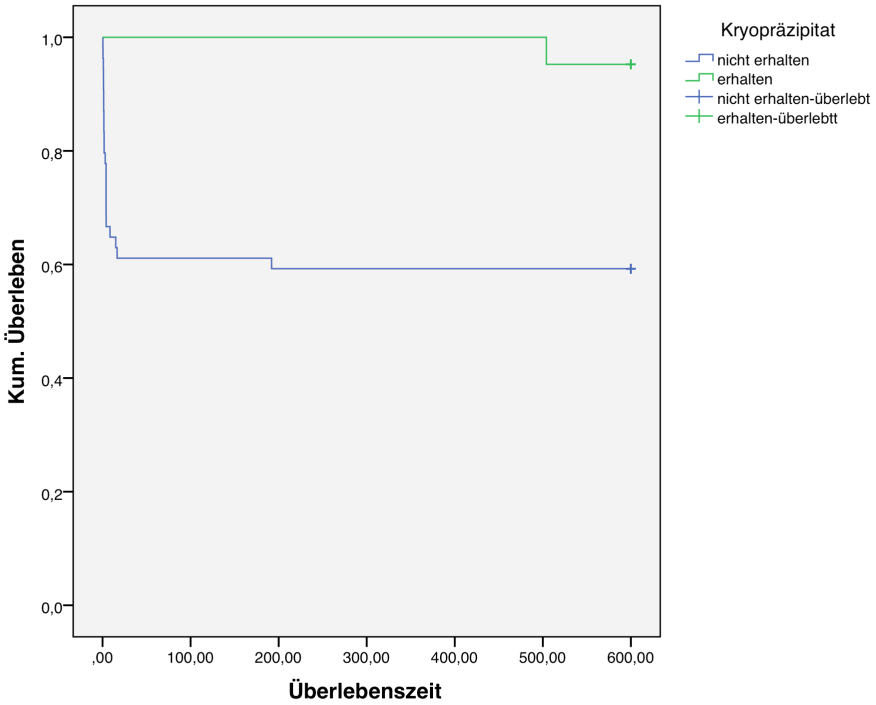


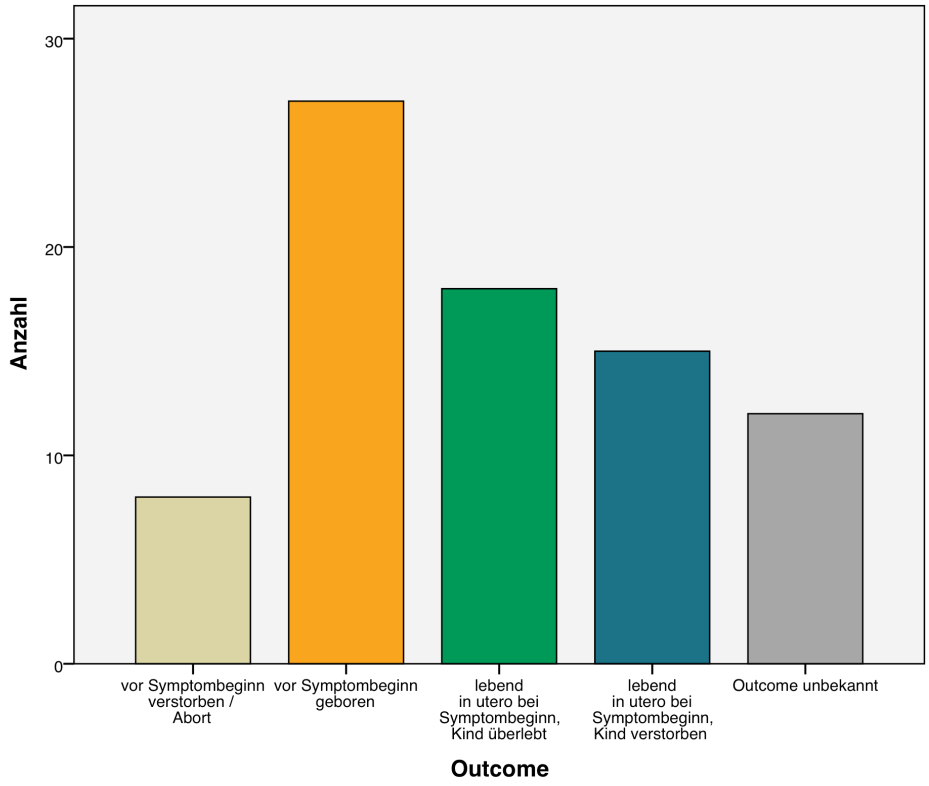
Abbildung 18 Überlebenswahrscheinlichkeit bezogen auf die Gabe von Kryopräzipitat (Zeit in Stunden)



4.3.6 Outcome der Kinder

Bei 12 Kindern ist das Outcome unbekannt (berücksichtigte Fälle n = 68). 40 % der Kinder wurden vor Symptombeginn geboren (n = 27). Mit 33 Kindern befanden sich 49 % der Kinder zum Zeitpunkt des Symptombeginns lebend in utero. Sechs Kinder waren bereits zum Zeitpunkt des Symptombeginns verstorben (9 %), in zwei weiteren Fällen handelte es sich um einen Abort (3 %). Von den Kindern, die sich zum Zeitpunkt des Symptombeginns lebend in utero befanden (berücksichtigte Fälle n = 33), überlebten 55 % die Fruchtwasserembolie (n = 18), 45 % sind verstorben (n = 15).

Abbildung 19 Outcome der Kinder

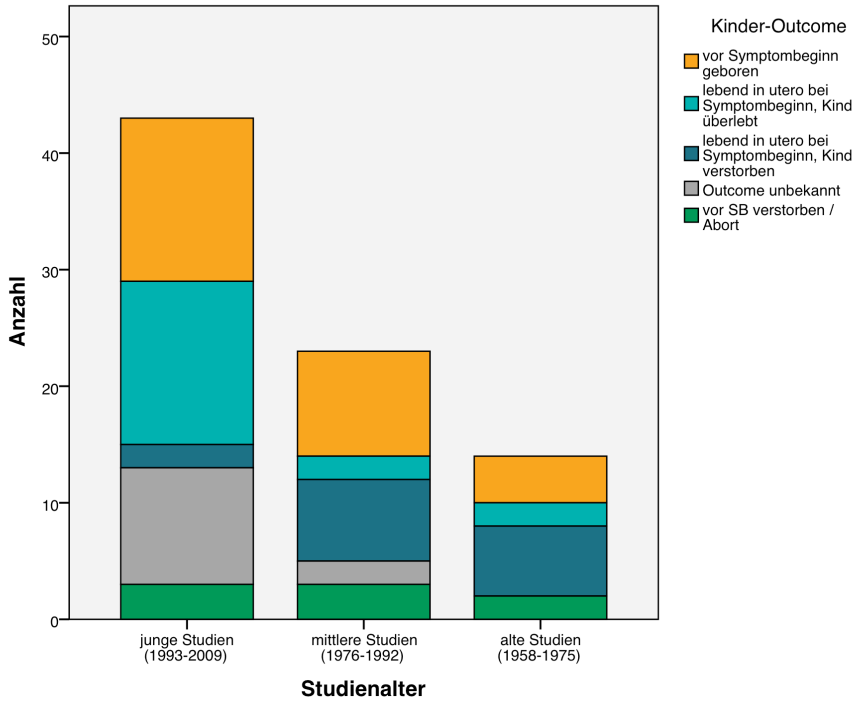


4.3.6.1 Outcome der Kinder bezogen auf das Studienalter

In einem Beobachtungszeitraum von 51 Jahren ist die kindliche Letalität deutlich gesunken. Die folgenden Angaben beziehen sich ausschließlich auf die 33 Kinder, die sich zum Zeitpunkt des Symptombeginns noch lebend in utero befanden. In den Publikationen der Jahre 1958 bis 1975 starben noch sechs von acht Kindern, was einer Todesrate von 75 % entspricht. Die Fälle aus den Jahren 1976 bis 1992 beschreiben eine kindliche Letalität von 78 % (n = 7),

zwei Kinder überlebten (22 %). In den jüngsten Studien, veröffentlicht zwischen 1993 und 2009, überlebten hingegen 88 % der Kinder (n = 14) und nur 13 % verstarben in ihrem Verlauf (n = 2). Der Zeitpunkt der Publikation der Fälle wirkte sich damit statistisch sehr signifikant auf das Überleben der Kinder aus (p = .008; df = 8; 60 % expected count < 5).

Abbildung 20 Outcome der Kinder bezogen auf das Studienalter



4.3.6.2 Outcome der Kinder bezogen auf das Auftreten von Spätfolgen

Insgesamt 18 Kinder waren zum Zeitpunkt des Symptombeginns lebend in utero und überlebten die Fruchtwasserembolie. 72 % dieser Publikationen (n = 13) enthalten Informationen über das Auftreten bzw. Nicht-Auftreten von Spätfolgen der Kinder. Zum Zeitpunkt der Entlassung zeigten die Kinder zum Teil neurologische Auffälligkeiten, in keinem Fall wurden Spätfolgen im Rahmen einer Langzeitbeobachtung beschrieben. Dies entspricht einer Rate an bekannten Spätfolgen von 0 %.

4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Ziel der Studie war die Erfassung der Evidenz wirkungsvoller Therapiemethoden in der Akutbehandlung der Fruchtwasserembolie. Hierfür wurde im Rahmen der statistischen Analyse der Einfluss einzelner Interventionen auf das mütterliche Überleben berechnet.

Im Ergebnis konnte für den Einsatz von Gerinnungsprodukten ein hoch signifikant positiver Einfluss auf das mütterliche Überleben ermittelt werden. Im Einzelnen wirkte sich die Gabe von Blutkonserven signifikant positiv, die Gabe von Kryopräzipitat sehr signifikant positiv auf das Überleben der Frauen aus. Zudem verbesserte die Durchführung therapeutischer Maßnahmen im Rahmen einer interdisziplinären Zusammenarbeit die mütterliche Prognose signifikant. Auch für die Nicht-Durchführung einer Reanimation sowie für die Durchführung einer offenen Herzmassage konnte mathematisch gesehen ein sehr signifikant positiver bzw. negativer Einfluss auf das mütterliche Überleben ermittelt werden. Da es sich bei diesen Fällen jedoch um vergleichsweise milde bzw. schwere Verlaufsformen der Fruchtwasserembolie handelt, wurden diese Ergebnisse nicht gewertet. Tabelle 15 gibt eine Übersicht über die Statistik der durchgeführten Interventionen. Die Tabelle enthält aus Gründen der Klarstellung auch Untergruppen von Interventionseinheiten, die in den endgültig eingeschlossenen Publikationen nicht angewendet wurden.

Neben der Suche nach wirkungsvollen Therapiemethoden war die Identifikation möglicher Risikofaktoren und Prädiktoren mütterlicher Mortalität Ziel der Studie. Hierfür wurden neben den durchgeführten Interventionen auch die Einflussfaktoren (vgl. Kapitel 4.3.2) statistisch analysiert. Zur Identifikation möglicher Risikofaktoren wurden die Häufigkeiten der einzelnen Einflussfaktoren errechnet. Die Interpretation der Ergebnisse erfolgte anhand eines Vergleichskollektivs und wird in der Diskussion besprochen (vgl. Kapitel 5.4.2). Zur Identifikation potentieller Prädiktoren mütterlicher Mortalität wurde der Einfluss einzelner Faktoren auf das mütterliche Überleben berechnet (Untersuchte Items: Alter der Frauen, Multiparität und Mehrlingsschwangerschaften, Schwangerschaftswoche sowie Geburtsphase zum Zeitpunkt des Symptombeginns, Art der Fruchtblaseneröffnung sowie Fruchtwasser-Beschaffenheit, Gabe von Wehenmitteln, Plazenta-Anomalien, Maßnahmen zur Anästhesie, Entbindungsmodus). Im Ergebnis konnte keiner der Einflussfaktoren signifikant mit mütterlicher Mortalität assoziiert werden.

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 51 Jahren ist die mütterliche Mortalität signifikant von 64 % auf 22 % gesunken.

Tabelle 15 Ergebnisse der statistischen Analyse durchgeführter Interventionen

Interventionen	n	df	ec < 5	p	S
I. ACLS	41	1	25 %	.002	(**)
II. Maßnahmen zur Verbesserung der Oxygenierung	4	1	50 %	.163	-
1. Pulmonale Vasodilatation	1	1	50 %	.494	-
1.1 Inhalation von Prostacyclin	0	-	-	-	-
1.2 Inhalation von Stickstoffmonoxid	1	1	50 %	.494	-
1.3 Sildenafil	0	-	-	-	-
2. Lungen-Chirurgie	3	2	67 %	.486	-
2.1 Pulmonalarterien-Thromboembolektomie	1	-	-	-	-
2.2 ECMO	2	-	-	-	-
III. Maßnahmen zur Stabilisierung des Kreislaufs	13	1	25 %	.945	-
1. Herz minimal-invasiv	9	1	25 %	.159	-
1.1 Extrakardialer Schrittmacher	1	1	50 %	.138	-
1.2 Herzkatheter	0	-	-	-	-
1.3 IABP	1	1	50 %	.494	-
1.4 Echokardiographie	7	1	50 %	.059	-
2. Herz-Chirurgie	6	1	50 %	.312	-
2.1 Kardiopulmonaler Bypass	2	1	50 %	.330	-
2.2 Interner Herzschrittmacher	3	1	50 %	.182	-
2.3 Offene Herzmassage	3	1	50 %	.009	(**)
IV. Maßnahmen zur Korrektur einer Gerinnungsstörung	61	1	25 %	.001	***
1. Blutprodukte	58	1	0 %	.012	*
1.1 Blutkonserven	58	1	0 %	.012	*
1.2 Kryopräzipitat	22	1	0 %	.007	**
1.3 rF VIIa	4	1	50 %	.771	-
1.4 Cell-Saver	2	1	50 %	.330	-
2. PPSB	4	1	50 %	.415	-
3. Fibrinogen	15	1	25 %	.648	-
4. Heparin	13	1	25 %	.469	-
5. Serinprotease-Inhibitoren	10	1	25 %	.908	-
5.1 Aprotinin (Trasylol®, Contrykal®)	7	1	50 %	.500	-
5.2 FOY	2	-	-	-	-
5.3 AT III	1	-	-	-	-
5.4 Ulinastatin	1	-	-	-	-
5.5 Gabexate mesilate	1	-	-	-	-
6. ε-Aminocarbonsäuren	6	1	50 %	.923	-
6.1 ε-Aminocapronsäure (Amicar®)	2	-	-	-	-
6.2 Tranexamsäure (Cyklokapron®, Anvitoff®)	2	-	-	-	-
6.3 PAMBA (Aminomethylbenzoesäure 4)	2	-	-	-	-
7. Uterus-Chirurgie	22	1	0 %	.109	-
7.1 manuelle Nachtastung / Curettage	2	1	50 %	.330	-
7.2 Hysterektomie	9	1	25 %	.740	-
7.3 Embolisation der Aa. uterinae	3	1	50 %	.163	-
7.4 spezielle operative Maßnahmen zur Blutstillung	5	1	25 %	.220	-
V. Interdisziplinäre Zusammenarbeit	69	1	50 %	.017	*

Legende: ec: expected count; S: Signifikanz; *: signifikant; **: sehr signifikant; ***: hoch signifikant

5 Diskussion

Das Ziel eines systematischen Reviews besteht darin, eine wissenschaftliche Grundlage für medizinische Entscheidungen zu liefern. Hierfür ist zunächst entscheidend, die Glaubwürdigkeit der Studien-Resultate kritisch zu betrachten. Von zentraler Bedeutung sind dabei die Bewertung der Studienqualität integrierter Studien sowie das Vermeiden studieninterner Mängel in Form von systematischen Fehlern, die zu Verzerrungen (englisch: Bias) führen können (Kunz et al. 2009, S. 38 ff.). Des Weiteren sollten die Hauptresultate eines Reviews hinsichtlich der Genauigkeit der zugrunde liegenden statistischen Analyse kritisch betrachtet und die ermittelten Signifikanzen auf ihre klinische Relevanz überprüft werden.

5.1 Aktuelle Studienlage

Zu der in diesem Review formulierten Fragestellung zeigte sich ein eklatanter Mangel an Studien mit guter Evidenzbasis. Die Evidenz einer Studie determiniert die Validität der beobachteten Effekte (Higgins et al. 2008, Teil 2, Kapitel 8; Dreier et al. 2010, S. 21) und bewertet damit die wissenschaftliche Aussagefähigkeit der Studie. Bei Interventionsstudien dient sie der Einschätzung der Effektstärke einzelner Interventionen. Eine systematische Übersichtsarbeit sollte deshalb grundsätzlich auf den bestmöglichen zur Verfügung stehenden Evidenzen basieren (Kunz et al. 2009, S. 17). Dabei muss bedacht werden, dass die Anzahl potentiell verfügbarer Studiendesigns bereits durch die Themenwahl des Reviews limitiert sein kann. Dies ist auch bei der Fruchtwasserembolie der Fall: Die Untersuchung intensivmedizinischer Notfälle ist allein aus methodischen Gründen nicht auf jedes Studiendesign übertragbar. Anerkannte Verfahren der evidenzbasierten Medizin, wie die Durchführung einer Randomisierung oder Verblindung, sind praktisch nicht realisierbar. Auch das Design einer prospektiven Kohortenstudie scheint aufgrund der niedrigen Fallzahlen kaum praktikabel. Insgesamt ist die Entwicklung neuer Therapien bei seltenen Erkrankungen stark erschwert, nicht zuletzt durch geringe Investitionsanreize aufgrund eingeschränkter Gewinnaussichten angesichts der kleinen Anzahl Betroffener (Eidt et al. 2009, S. VI).

Dennoch: Trotz methodischer Hürden und unattraktiver Investitionsanreize ist eine qualitativ hochwertige Erforschung der Fruchtwasserembolie möglich. Die Durchführung von populationsbezogenen retrospektiven Kohortenstudien (CEBM 2) wurde zu speziellen Aspekten der Fruchtwasserembolie bereits vereinzelt realisiert (Gilbert et al. 1999, Kramer et al. 2006, Abenhaim et al. 2008, Spiliopoulos et al. 2009, Stein et al. 2009, Roberts et al. 2010). Auch die Erstellung systematischer Reviews einzelner Fall-(Kontroll-)Studien (CEBM 3a) wäre

denkbar. Der vorliegende Mangel an weiteren Studien dieser Evidenzklassen muss dementsprechend als Forschungslücke gewertet werden.

Ein weiterer problematischer Faktor bei der Erforschung der Fruchtwasserembolie sind die limitierten Möglichkeiten des Daten-Zugriffs. Zwar existiert mit der Ziffer O88.1 eine kodierbare Diagnose im internationalen Klassifikationssystem ICD-10 (WHO 2010). Damit wäre die retrospektive Identifikation aller diagnostizierten Fälle grundsätzlich möglich. Die zugrunde liegenden Daten sind jedoch nur sehr eingeschränkt verfügbar, das Überprüfen von Diagnosekriterien ist beispielsweise kaum durchführbar. Die Analyse eines Registers für Fruchtwasserembolien hingegen ermöglicht zwar das Formulieren einheitlicher Diagnosekriterien, die Anzahl der eingereichten Fälle kann jedoch nicht dem Anspruch nach Vollständigkeit gerecht werden. Dennoch sollte die Etablierung krankheitsspezifischer Netzwerke in Form zentraler oder transnationaler Register als notwendige Grundlage für die Erforschung seltener Erkrankungen angestrebt werden (Eidt et al. 2009, S. VI).

5.2 Studienqualität integrierter Studien

Zu der in diesem Review formulierten Fragestellung konnten ausschließlich Fallberichte und Fallserien identifiziert werden. Grundsätzlich bezieht sich die Beurteilung der methodischen Qualität einer Studie optimalerweise auf die Qualität der Planung und Durchführung einer Studie, nicht auf die Qualität ihrer Publikation. Ist eine solche Bewertung möglich, beispielsweise bei kontrollierten Studien mit Hilfe der Jadad-Skala (Jadad et al. 2000), lassen sich aus der ermittelten Studienqualität Rückschlüsse auf die Qualität der Studienergebnisse ziehen. Der Publikation von Fallserien und Fallberichten liegt jedoch keine vergleichbare Studiendurchführung zugrunde. Die Qualitätsbewertung von Studien dieses Designs bezieht sich deshalb vorrangig auf den Informationsgehalt der einzelnen Berichte und damit auf die Qualität der Publikation. Da diesbezügliche Qualitätsunterschiede das Eintreten der Zielvariable „Mortalität“ nicht beeinflussen, wurden die Ergebnisse des vorliegenden Reviews nicht anhand ihrer Qualitätsunterschiede stratifiziert.

Mit 70 % wurde der Großteil der hier integrierten Fallberichte als Studien von mittlerer Qualität eingestuft. Nur 24 % erfüllten die Anforderungen an Studien von guter Qualität. Im Durchschnitt deckten die Fallberichte 73 % der geforderten Items ab. Dabei unterschieden sich die Berichte weder hinsichtlich ihres Endpunktes noch bezüglich des Erscheinungsjahres. Es ist demnach in einem Untersuchungszeitraum von gut 50 Jahren zu keiner nennenswerten Verbesserung der Publikationsqualität von Case Reports gekommen. Mangelndes wissenschaftliches Ansehen und eine niedrige Publikationswürdigkeit sind mögliche Gründe für die

fehlende Entwicklung von Qualitätsstandards für Studien niedriger Evidenzklassen. Dies ist durchaus kritisch zu betrachten. Die Forschung auf dem Gebiet seltener Erkrankungen ist für die künftige Versorgung betroffener Patienten von herausragender Bedeutung. Bereits kleine Forschungsfortschritte können signifikante Verbesserungen in der gesundheitlichen Situation bedingen und die Lebenserwartung bzw. Lebensqualität der betroffenen Patienten nachhaltig positiv beeinflussen (Eidt et al. 2009, S. VI). Unabhängig der bestehenden Evidenzhierarchie verdienen deshalb auch Evidenzstufen unterhalb des sogenannten „Goldstandards" wissenschaftliche Anerkennung und Engagement bei der Herausbildung von Qualitätsstandards.
Entsprechend den Evidenzklassen des britischen CEBM (Phillips et al. 2009) handelt es sich bei Fallserien und Fallberichten um Studien mit einem Evidenzlevel von CEBM 4 (Empfehlungsgrad C) und CEBM 5 (Empfehlungsgrad D). Überträgt man dies auf das GRADE-System, ein Manual zur Bewertung der Evidenzlage und dementsprechender Aussagekraft beobachteter Effekte (Guyatt et al. 2008; DCZ 2011), entspricht dies Studien von sehr niedriger Qualität. Die Validität der hier zugrunde liegenden Studien muss demzufolge kritisch betrachtet werden. Ein zentrales Anliegen dieses Reviews war deshalb von Anbeginn die sorgfältige Identifikation potentieller methodischer Schwachstellen sowie das Entwickeln von Strategien, diesen, sofern möglich, entgegenzuwirken.

5.3 Vermeidung von Bias

Zentraler Bestandteil der Bias-Prävention ist das Vermeiden von Heterogenität der integrierten Studien. Dies bezieht sich zum Einen auf Variationen in Studiendesign und Studienqualität (methodische Heterogenität), zum Anderen auf Unterschiede hinsichtlich der einzelnen Studiencharakteristika (klinische Heterogenität).
Da aufgrund der mangelnden Datenlage in diesem Review ausschließlich Fallberichte und Fallserien integriert werden konnten, kann zumindest von einer Homogenität des Studiendesigns ausgegangen werden. Unterschiede bezüglich der Studienqualität wurden mit Hilfe einer Qualitätsbewertung der integrierten Studien ermittelt und dokumentiert. Da die qualitative Bewertung einer Publikation keine Rückschlüsse auf die Qualität ihrer Studienergebnisse erlaubt, beeinflussen Differenzen in der ermittelten Studienqualität nicht das Vorliegen methodischer Heterogenität.
Klinische Heterogenität liegt vor, wenn sich die Charakteristika der einzelnen Review-Komponenten Population, Interventionen und Endpunkte (Kunz et al. 2009, S. 54 ff.) voneinander unterscheiden. Bei der Analyse von Fallberichten und Fallserien muss hiervon zunächst ausgegangen werden. Um eine Vergleichbarkeit der einzelnen Studiencharakteristika gewähr-

leisten zu können, wurden für dieses Review scharfe Einschlusskriterien bezüglich der oben genannten Bereiche formuliert. Problematisch ist hierbei, dass für die Diagnose einer Fruchtwasserembolie bislang keine klaren Kriterien existieren. Man muss davon ausgehen, dass die Entscheidung zur Diagnosestellung auf dem subjektiven Krankheitsverständnis der jeweiligen Autoren basiert. Um ein sogenanntes Overreporting zu vermeiden, wurden für diese Arbeit klinische Diagnosekriterien formuliert, die sich an dem aktuellen Stand der Forschung orientieren. Die alleinige Einschätzung der Autoren qualifizierte nicht zum Einschluss in die Studie. Andererseits wird die Fruchtwasserembolie als verhältnismäßig seltene Erkrankung möglicherweise nicht in allen Fällen als solche erkannt (Underreporting). Diesem Problem lässt sich jedoch im Nachhinein nicht methodisch begegnen. Die konsequente Förderung der Erforschung seltener Erkrankungen könnte hier einen wertvollen Beitrag leisten.

Eine weitere Schwierigkeit zeigte sich bei der Analyse der durchgeführten Interventionen. Da es sich bei der Fruchtwasserembolie zumeist um einen intensivmedizinischen Notfall handelt, erleben fast alle Patientinnen eine Vielzahl unterschiedlicher Interventionen, deren spezifische Auswirkungen im Nachhinein schlecht zu differenzieren sind. Der Effekt der einzelnen Intervention bezogen auf den Endpunkt kann durch das Vorhandensein solcher Störgrößen (confounding variables) verzerrt werden. Zur Vermeidung eines solchen Durchführungs- oder Confounding-Bias empfiehlt sich die Verblindung von Studiendurchführenden und Patienten sowie eine Standardisierung des therapeutischen Vorgehens (Kunz et al. 2009, S. 38 ff.). Beides wäre jedoch im Falle der Fruchtwasserembolie weder praktisch durchführbar noch ethisch zu vertreten. Die Bildung der Interventionseinheit ACLS ist der Versuch, die standardisierten Reanimationsmaßnahmen von darüber hinausgehend durchgeführten Interventionen differenzieren zu können.

Als Zielvariable wurde die „Mortalität“ der Frauen gewählt, da objektive Endpunkte im Gegensatz zu subjektiven Endpunkten wie „Schmerzen“ oder „Symptomverbesserung“ bei fehlender Randomisierung weniger anfällig für systematische Fehler sind (Kunz et al. 2009, S. 46).

Zur Vermeidung eines Bias bei der Datenextraktion und Qualitätsbewertung der Studien sollte die Datenauswertung von zwei unabhängigen Reviewern durchgeführt werden. In Anbetracht der Tatsache, dass es sich bei diesem Review um eine Dissertation handelt, konnte diesem Anspruch nicht nachgekommen werden. Insofern ist hier ein Bias durch die Subjektivität der Autorin nicht auszuschließen. Um eine diesbezügliche Verzerrung jedoch möglichst gering zu halten, erfolgten sowohl Datenextraktion als auch Qualitätsbewertung anhand systematischer Erhebungs- und Bewertungsinstrumente.

Von Publikationsbias spricht man, wenn zwischen der Wahrscheinlichkeit, dass eine Studie publiziert wird, und der statistischen Signifikanz ihrer Ergebnisse ein Zusammenhang besteht. Man kann davon ausgehen, dass ein fehlender Effekt der Behandlung häufig zu einer Nicht-Publikation führt (Kunz et al. 2009, S. 35; Dreier et al. 2010, S. 19). Autoren eines systematischen Reviews sollten deshalb Anstrengungen unternehmen, auch solche negativen Studien aufzuspüren. Dementsprechend wurde die hier durchgeführte systematische Literaturrecherche in den einschlägigen Datenbanken durch das Auffinden zusätzlicher Referenzen über Handsuche und Expertenkontakt ergänzt.
Ein Sprachbias durch die Beschränkung auf englisch- (und deutsch-)sprachige Publikationen scheint die Studienergebnisse nicht wesentlich zu verzerren (Dreier et al. 2010, S. 19).

5.4 Studienergebnisse

Im Folgenden werden die statistischen Ergebnisse dieser Arbeit im Einzelnen diskutiert. Als Vergleichskollektiv zur Interpretation der errechneten Häufigkeiten dienten die Geburtshilfe-Daten des „AQUA-Instituts für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH“ der Jahre 2011 und 2010 (AQUA 2011). Damit handelt es sich zumindest um ein für Deutschland (und vergleichbar entwickelte Industrienationen) aktuell repräsentatives Vergleichskollektiv. Da die Daten dieser Studie internationalen Ursprungs sind und darüber hinaus einen Untersuchungszeitraum von 51 Jahren umfassen, war die Zugrundelegung einer in allen Bereichen repräsentativen Vergleichsgruppe nicht realisierbar.

5.4.1 Outcome der Mütter

In 52 der 76 untersuchten Fallberichte überlebten die Mütter. Das entspricht einer mütterlichen Letalität von 32 % für den gesamten Beobachtungszeitraum. Innerhalb dieser 51 Jahre ist die mütterliche Letalität von 64 % auf 22 % gesunken. Dies ist zum einen als Folge des medizinischen Fortschritts zu verstehen und entspricht den Daten anderer Publikationen (vgl. Tabelle 2). Zum anderen ist davon auszugehen, dass die Häufigkeit einer (frühzeitigen) Diagnose mit zunehmender Bekanntheit einer Erkrankung und ihrer Klinik ansteigt. 42 % aller Frauen überlebten die Fruchtwasserembolie ohne zuvor reanimationspflichtig geworden zu sein. Dies lässt darauf schließen, dass dieser Anteil an Fällen vergleichsweise mild verlaufen ist.
Die studieninterne Rate an dokumentierten mütterlichen Spätfolgen lag bei 6 %. Fallberichte werden jedoch häufig innerhalb eines Zeitraums verfasst, in dem das Ausmaß möglicher Spätfolgen noch gar nicht abgesehen werden kann. Dementsprechend kann in dieser Frage nicht

von einem repräsentativen Ergebnis ausgegangen werden. Auch in der Literatur finden sich kaum Angaben zu dokumentierten Raten mütterlicher Spätfolgen. Berichtet wird vielmehr von dem Anteil der Mütter, bei denen zum Zeitpunkt der Entlassung keine Spätfolgen bekannt sind: In der Kohortenstudie von Gilbert et al (1999) konnten 87 % der überlebenden Mütter mit einem neurologisch unauffälligen Befund aus dem Krankenhaus entlassen werden. Nach Analyse des amerikanischen Registers für Fruchtwasserembolien hingegen zeigten nur 39 % der überlebenden Mütter keine neurologischen Auffälligkeiten (Clark et al. 1995).

5.4.2 Einflussfaktoren

Zur Identifikation möglicher Risikofaktoren der Fruchtwasserembolie wurden im Rahmen der statistischen Analyse die Häufigkeiten der einzelnen Einflussfaktoren errechnet und unter Zuhilfenahme des Vergleichskollektivs interpretiert.

5.4.2.1 Zeitliches Auftreten der Fruchtwasserembolie

Das Risiko, eine Fruchtwasserembolie zu entwickeln, steigt mit zunehmender Schwangerschaftsdauer, die meisten Fälle ereignen sich unter der Geburt (Clark et al. 1995, Tuffnell 2003, Spiliopoulos et al. 2009, Knight et al. 2010, Oi et al. 2010, Roberts et al. 2010). Dies bestätigen auch die Daten dieser Studie: 71 % aller Fälle traten im Zeitraum von 37+0 bis 41+6 SSW auf. 95 % aller Fälle ereigneten sich unter der Geburt, mit Schwerpunkt auf die Eröffnungs- und Postplazentarperiode. Bei 69 % der untersuchten Fruchtwasserembolie-Fälle stand der Symptombeginn in keinem zeitlichen Bezug zur Eröffnung der Fruchtblase. Interessant ist jedoch die Verteilung innerhalb der 31 % der Fälle, in denen die Fruchtwasserembolie während der ersten zehn Minuten nach Fruchtblaseneröffnung diagnostiziert wurde. Alle Frauen, deren Fruchtblase im Rahmen einer Sectio Caesarea eröffnet wurde, entwickelten die ersten Symptome innerhalb von zehn Minuten. Einen ebenso zeitnahen Symptombeginn erlitten nur 50 % der Frauen nach Durchführung einer Amniozentese, 22 % der Frauen nach Durchführung einer Amniotomie und 17 % der Frauen nach spontanem Blasensprung. Mit zunehmender Invasivität der Fruchtblaseneröffnung stieg demnach die Wahrscheinlichkeit eines raschen Symptombeginns.

5.4.2.2 Fruchtwasser

Mit 48 % hatten auffällig viele Frauen mekoniumhaltiges Fruchtwasser zum Zeitpunkt des Symptombeginns (Vergleichskollektiv: < 1 %). Es ist jedoch davon auszugehen, dass mekoniumhaltiges Fruchtwasser in einem Fallbericht eher Erwähnung findet, als Fruchtwasser unauffälliger Beschaffenheit. Da für 67 % der Fälle keine Informationen bezüglich der Frucht-

wasserbeschaffenheit vorliegen, wurden diese Fälle in der statistischen Analyse nicht berücksichtigt (vgl. Kapitel 4.3). Der hohe Anteil an mekoniumhaltigem Fruchtwasser sowie die insgesamt seltenen Angaben zur Fruchtwasserbeschaffenheit führen dementsprechend zu einem verzerrt positiven Ergebnis. Integriert man alle 76 Fälle in die Berechnung, sinkt der Anteil an mekoniumhaltigem Fruchtwasser zwar auf 16 %, liegt damit aber immer noch deutlich über dem Wert des Vergleichskollektivs.
Die von Clark und Mitarbeitern (1995) geäußerte Vermutung, mekoniumhaltiges Fruchtwasser beschleunige die Fulminanz des Verlaufs, konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden: Keine der zwölf Frauen mit grünem Fruchtwasser entwickelte Symptome innerhalb der ersten zehn Minuten nach Fruchtblaseneröffnung.
Insgesamt kann damit für die Fruchtwasserbeschaffenheit trotz einem studienintern vergleichbar hohen Anteil an mekoniumhaltigem Fruchtwasser kein signifikanter Einfluss auf das mütterliche Überleben nachgewiesen werden. Dies entspricht den Ergebnissen anderer Studien (vgl. Tabelle 4 und Kapitel 5.4.2.8).

5.4.2.3 Alter der Frauen

Aus Studien zu Risikofaktoren der Fruchtwasserembolie wissen wir, dass ein fortgeschrittenes mütterliches Alter zu den führenden Risikofaktoren der Fruchtwasserembolie gehört (Kramer et al. 2006, Abenhaim et al. 2008, Stein et al. 2009, Roberts et al. 2010, Murach et al. 2011), wohingegen ein niedriges mütterliches Alter das Risiko, eine Fruchtwasserembolie zu entwickeln, signifikant senkt (Kramer et al. 2006, Abenhaim et al. 2008, Murach et al. 2011). Vergleicht man die Altersverteilung der Frauen dieser Studie mit den Daten des Vergleichskollektivs bestätigt sich eine studieninterne Häufung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Alter: 34 % der Studien-Frauen waren 35 Jahre oder älter, im Vergleichskollektiv trifft dies auf 22 % zu. Betrachtet man isoliert die Frauen ab einem Alter von 40 Jahren, ist die Differenz noch auffälliger (13 % des Studienkollektivs vs. 5 % des Vergleichskollektivs). In der Studie von Roberts et al (2010) waren 55 % der betroffenen Frauen 35 Jahre oder älter, bei Knight et al (2010) 42 % und bei Kramer et al (2006) 28 %. Die studieninterne Häufung von Patientinnen fortgeschrittenen Alters entspricht damit den Daten anderer Studien und unterstützt die Annahme, dass es sich hierbei um einen Risikofaktor der Fruchtwasserembolie handelt (vgl. Tabelle 4).
Die Anzahl der jungen Frauen (< 18 Jahren) liegt studienintern mit 3 % etwas oberhalb der des Vergleichskollektivs (< 1 %). Zumindest mit den Daten dieser Studie lässt sich demnach ein niedriges mütterliches Alter nicht als präventiver Faktor bestätigen.

Trotz auffälliger Altersverteilung der Studienfrauen war das mütterliche Alter nicht signifikant mit der Mortalität der betroffenen Frauen assoziiert. Dies entspricht den Ergebnissen anderer Studien (vgl. Kapitel 5.4.2.8).

5.4.2.4 Entbindungsmodus

Des Weiteren gelten vaginal-operative Entbindungen, die Sectio Caesarea sowie das Vorliegen von Plazenta-Pathologien als gesicherte Risikofaktoren der Fruchtwasserembolie (Kramer et al. 2006, Abenhaim et al. 2008, Spiliopoulos et al. 2009, Stein et al. 2009, Roberts et al. 2010, Murach et al. 2011). Betrachtet man die Daten dieser Studie, erscheint auch hier der Anteil an (vaginal-)operativen Entbindungen zunächst sehr hoch: 60 % der Frauen wurden per Sectio Caesarea entbunden, 21 % vaginal-operativ. Entsprechend wirkte sich der Entbindungsmodus in der statistischen Analyse dieser Studie nahezu signifikant auf das Outcome der Mütter aus ($p = .053$; $df = 4$; 70 % expected count < 5). Zur Identifikation potentieller Risikofaktoren im Bereich des Entbindungsmodus sollten jedoch nur Fälle berücksichtigt werden, in denen sich die Geburt bereits vor Symptombeginn ereignete. Ein Problem, das vor allem Kohortenstudien betrifft, deren zugrunde liegende Daten aus administrativen Datenbanken stammen. Diese registrieren zwar den Entbindungsmodus, jedoch zeitlich unabhängig vom Symptombeginn. In der Folge bleibt ungeklärt, ob die Sectio Caesarea tatsächlich als Ursache oder vielmehr als Folge der Fruchtwasserembolie zu interpretieren ist. Leider wird eine diesbezügliche Differenzierung nur in wenigen Studien thematisiert (Kramer et al. 2006, Knight et al. 2010).

Bezieht man die statistische Analyse nur auf die Gruppe von Frauen, deren Entbindung bereits vor Symptombeginn stattgefunden hat, liegt die studieninterne Sectio-Rate bei 64 %, die Rate an vaginal-operativen Entbindungen bei 20 % und die Anzahl der Spontangeburten bei 16 %. Damit verändern sich die Häufigkeiten der einzelnen Geburtsmodi zwar nur marginal, der Einfluss des Entbindungsmodus auf die mütterliche Überlebenswahrscheinlichkeit verändert sich jedoch entscheidend ($p = .886$; $df = 2$; 66,7 % expected count < 5). Insgesamt liegt damit der Anteil an (vaginal-)operativen Entbindungen in dieser Gruppe von Frauen immer noch deutlich über dem des Vergleichskollektivs (Sectio Caesarea: 64 % vs. 33 %; vaginal-operative Entbindung: 20 % vs. 6 %). Bemerkenswert ist dies vor allem unter dem Aspekt der seit Jahren kontinuierlich steigenden Sectio-Rate. Obwohl die Daten der Studien-Frauen aus einem Untersuchungszeitraum von 51 Jahren stammen, liegt deren Anteil an Schnittentbindungen deutlich oberhalb der aktuell historisch höchsten Sectio-Rate von über 30 %. Betrachtet man aktuelle Studien zur Fruchtwasserembolie finden sich vergleichbar hohe Sectio-Raten

in der Gruppe der Betroffenen: 58 % bei Roberts et al (2010), 64 % bei Kramer et al (2006) und 80 % (bzw. 85 % bezogen auf die Anzahl der bereits vor Symptombeginn durchgeführten Schnittentbindungen) bei Knight et al (2010). Der studienintern hohe Anteil an (vaginal)-operativen Entbindungen entspricht damit den Daten anderer Studien und unterstützt die Annahme, dass es sich hierbei um einen Risikofaktor der Fruchtwasserembolie handelt (vgl. Tabelle 4).

Da sich der Entbindungsmodus nicht signifikant auf das Outcome der Mütter auswirkt, kann er im Rahmen dieser Studie nicht als Prädiktor mütterlicher Mortalität angesehen werden. Dies entspricht den Ergebnissen anderer Studien (vgl. Kapitel 5.4.2.8).

5.4.2.5 Plazenta-Anomalien

Die Bewertung studieninterner Plazenta-Pathologien als möglichem Risikofaktor ist aufgrund niedriger Fallzahlen nur sehr eingeschränkt möglich. Dennoch fällt auf, dass die Rate an plazentaren Störungen des Studienkollektivs deutlich über der des Vergleichkollektivs liegt (Placenta praevia: 11 % vs. < 1%; Placenta percreta: 4 % vs. 3 % für alle Plazentalösungsstörungen bei vaginaler Entbindung; vorzeitige Plazentalösung: 11 % vs. < 1%). Aufgrund der niedrigen Fallzahlen kann die erhöhte Rate plazentarer Komplikationen zwar nur zurückhaltend interpretiert werden, der Vergleich mit anderen Studien scheint diesen Trend jedoch zu bestätigen: In der Studie von Roberts et al (2010) hatten 11 % der Betroffenen eine Placenta praevia und 6 % eine vorzeitige Lösung. Kramer und Mitarbeiter (2006) geben für das Vorliegen beider Pathologien eine Häufigkeit von 14 % an.

Der Einfluss plazentarer Pathologien auf die Entstehung einer Fruchtwasserembolie ist vor allem vor dem Hintergrund aktueller Entwicklungen in der geburtshilflichen Praxis interessant. Geht man von einem anhaltenden Anstieg an Müttern mit fortgeschrittenem Alter und einer weiterhin zunehmenden Sectio-Rate aus, gewinnen zwei bekannte Risikofaktoren für die Entstehung plazentarer Störungen an Einfluss (Abenhaim et al. 2008).

Der studienintern hohe Anteil an plazentaren Störungen entspricht den Daten anderer Studien und unterstützt die Annahme, dass es sich hierbei um einen Risikofaktor der Fruchtwasserembolie handelt (vgl. Tabelle 4).

Entsprechend der aktuellen Studienlage konnten Plazenta-Pathologien auch im Rahmen dieser Studie nicht als Prädiktor mütterlicher Mortalität identifiziert werden (vgl. Kapitel 5.4.2.8).

5.4.2.6 Multiparität und Mehrlingsschwangerschaften

Zu den umstrittenen Risikofaktoren der Fruchtwasserembolie gehören neben der Gabe von Kontraktionsmitteln das Vorliegen von Multiparität und Mehrlingsschwangerschaften (Murach et al. 2011). Alle drei Einfluss-Faktoren waren im Studienkollektiv erhöht. Mit 25 Erstgebärenden und 46 Mehrgebärenden (darunter zehn Vielgebärende) liegt der Anteil der Mehrgebärenden des Studienkollektivs höher als der des Vergleichskollektivs (65 % vs. 50 %). Noch auffälliger wird die Differenz, betrachtet man isoliert den Anteil der Vielgebärenden unter den Mehrgebärenden (22 % vs. 4 %). Hier ist jedoch ein Einfluss kultureller Unterschiede zwischen Studien- und Vergleichskollektiv nicht auszuschließen. In der Kohortenstudie von Roberts et al (2010) betrug der Anteil der Mehrgebärenden 79 %, bei Kramer et al (2006) waren es 63 %. Auch die Anzahl an Mehrlingsschwangerschaften ist in dieser Studie mit drei von 76 Fällen erhöht. Dies entspricht 1:25 Schwangerschaften und liegt damit deutlich über dem Vergleichswert von 1:56 Schwangerschaften (1:57 für 2009; 1:55 für 2010, 1:56 für 2011). Knight et al (2010) fanden sogar in 1:12 Schwangerschaften eine Zwillingsschwangerschaft vor. Die Daten dieser Studie unterstützen damit die (umstrittene) These, dass Multiparität und Mehrlingsschwangerschaften ein Risikofaktor der Fruchtwasserembolie sind (vgl. Tabelle 4). Beide Faktoren konnten studienintern nicht als Prädiktor mütterlicher Mortalität identifiziert werden. Im Rahmen der Analyse einer japanischen Fallserie von 135 Fruchtwasserembolie-Fällen konnte zumindest die Multiparität mit mütterlicher Mortalität assoziiert werden (Oi et al. 1998; Oi et al. 2010). Dies ließ sich jedoch bislang durch keine andere Studie bestätigen (vgl. Kapitel 5.4.2.8).

5.4.2.7 Wehenmittel

Mit 68 % der Frauen erhielt das Studienkollektiv überdurchschnittlich häufig Kontraktionsmittel unter der Geburt (Vergleichskollektiv: 29 %). In der statistischen Analyse konnten jedoch nur die Fälle berücksichtigt werden, in denen konkrete Informationen zu der Gabe von Wehenmitteln vorlagen (vgl. Kapitel 4.3). Da die Wahrscheinlichkeit hoch ist, dass die Nicht-Gabe von Kontraktionsmitteln keine explizite Erwähnung findet, liegt hier möglicherweise ein verzerrtes Ergebnis vor. Geht man davon aus, dass eine Nicht-Erwähnung mit einer Nicht-Gabe gleichzusetzen ist (und integriert alle Fälle in die Berechnung), sinkt der Anteil der Frauen, die unter der Geburt Kontraktionsmittel erhielten, auf 42 %. In der Studie von Knight et al (2010) trifft dies auf 47 % zu. Bei Roberts et al (2010) erhielten immerhin 37 % Kontraktionsmittel, bei Kramer et al (2006) nur 29 %. Die Gabe von Kontraktionsmitteln zählt zu den umstrittenen Risikofaktoren der Fruchtwasserembolie (vgl. Tabelle 4).

In der statistischen Analyse konnte die Gabe von Wehenmitteln nahezu signifikant als Prädiktor der mütterlichen Mortalität identifiziert werden (vgl. Kapitel 4.3.2.7). Bei der Differenzierung zwischen den einzelnen Uterotonika zeigte sich ein deutlicher Trend bezüglich des negativen Einflusses von Oxytocin. Dies entspricht jedoch nicht den Ergebnissen anderer Studien (vgl. Kapitel 5.4.2.8) und kann, aufgrund oben beschriebener Problematik, nicht als verallgemeinerbares Ergebnis interpretiert werden.

5.4.2.8 Anästhesie

Maßnahmen aus dem Bereich der Anästhesie gelten nicht als bekannte Risikofaktoren der Fruchtwasserembolie (vgl. Tabelle 4). 41 % der Studienfrauen hatten zum Zeitpunkt des Symptombeginns eine Peridural- bzw. Spinal-Anästhesie, 24 % hatten eine Vollnarkose. Damit liegt die Anzahl der durchgeführten Peridural- bzw. Spinal-Anästhesien deutlich unterhalb (41 % vs. 62 %), die Anzahl der Vollnarkosen deutlich oberhalb der des Vergleichkollektivs (24 % vs. 10 %). Dies ist am ehesten durch die historisch bedingte Trendwende hin zur Verbreitung rückenmarksnaher Regionalanästhesien zu erklären. Hinzu kommt, dass die Daten der Studie sich auf die Anzahl angewendeter Anästhesieverfahren zum Zeitpunkt des Symptombeginns beziehen. Dementsprechend wurden in der Auswertung mitunter nur bereits vor erfolgter Entbindung durchgeführte Anästhesieverfahren berücksichtigt. Die Daten des Vergleichskollektivs hingegen beziehen sich auf alle Phasen der Geburt. Zusammenfassend weisen auch die Daten dieser Studie nicht darauf hin, dass es sich bei Maßnahmen aus dem Bereich der Anästhesie um einen Risikofaktor der Fruchtwasserembolie handeln könnte.
Entsprechend der aktuellen Studienlage konnten die durchgeführten Anästhesieverfahren nicht als Prädiktor mütterlicher Mortalität identifiziert werden (vgl. Kapitel 5.4.2.8).

5.4.2.9 Prädiktoren mütterlicher Mortalität

Im Rahmen der Suche nach Risikofaktoren war die Identifikation potentieller Prädiktoren der mütterlichen Mortalität ebenfalls Ziel dieser Studie. Zu diesem Zweck wurden alle Einflussfaktoren neben ihrer Häufigkeit auch in Bezug auf das mütterliche Outcome analysiert. Im Ergebnis konnte keiner der Faktoren signifikant mit mütterlicher Mortalität assoziiert werden (Untersuchte Items: Alter der Frauen, Multiparität und Mehrlingsschwangerschaften, Schwangerschaftswoche sowie Geburtsphase zum Zeitpunkt des Symptombeginns, Art der Fruchtblaseneröffnung sowie Fruchtwasser-Beschaffenheit, Gabe von Wehenmitteln, Plazenta-Anomalien, Maßnahmen zur Anästhesie, Entbindungsmodus). Die Gabe von Wehenmitteln wirkte sich insgesamt gesehen (nur sehr knapp) nicht signifikant negativ auf das Überleben

der Mütter aus. Bei einer Differenzierung der einzelnen Kontraktionsmittel-Gruppen zeigte sich dabei ein deutlicher Trend bezüglich des negativen Einflusses von Oxytocin (vgl. Kapitel 5.4.2.7).

Einige Faktoren wurden bereits in anderen Studien als Prädiktoren mütterlicher Mortalität diskutiert, darunter die ethnische Zugehörigkeit der Mütter (Knight et al. 2010), Multiparität und eine Schwangerschaftsdauer über 37 SSW (Oi et al. 2010) sowie das Vorliegen von fetalem Distress (Abenhaim et al. 2008). Bislang konnte jedoch kein Faktor studienübergreifend mit mütterlicher Mortalität assoziiert werden (Murach et al. 2011).

5.4.3 Histologische Untersuchung

Nur in knapp der Hälfte aller Fallberichte wurde eine histologische Untersuchung durchgeführt. Diese stützte in 92 % die Verdachtsdiagnose einer Fruchtwasserembolie. Wird eine histologische Untersuchung angestrebt, sollte diese nach den aktuellen Richtlinien des CMACE schnellstmöglich durchgeführt werden, da ansonsten die Diagnose einer Fruchtwasserembolie schwierig bis unmöglich wird (CMACE 2011, S. 77). Eine Untersuchung nach Ablauf des Nachweis-Intervalls von 36 Stunden erlaubt deshalb keinen Ausschluss der Verdachtsdiagnose einer Fruchtwasserembolie.

5.4.4 Interventionen

5.4.4.1 Advanced Cardiac Life Support

Mit 67 % der Fälle wurde der überwiegende Teil der Frauen im Verlauf der Fruchtwasserembolie reanimationspflichtig. Mindestens 29 % der verstorbenen Frauen dieser Studie wurden bereits innerhalb weniger Minuten nach Symptombeginn reanimationspflichtig (n = 7), weitere 25 % innerhalb der ersten Stunde (n = 6). In der Literatur wird die Rate an Herzkreislaufstillständen mit 40 % (Knight et al. 2010) bis 87 % (Clark et al. 1995) angegeben. Die Durchführung von Interventionen aus dem Bereich des ACLS stellt damit eine wesentliche Grundlage in der erfolgreichen Therapie der Fruchtwasserembolie dar.

Insgesamt überlebten 61 % der reanimierten Patientinnen dieser Studie. Hierbei ist zu bedenken, dass die Daten dieser Studie aus einem Untersuchungszeitraum von 51 Jahren stammen. Mittlerweile kann dank entscheidender Fortschritte auf dem Gebiet der intensivmedizinischen Versorgung von einer noch höheren Erfolgsquote ausgegangen werden.

5.4.4.2 Intensivmedizinische Betreuung

Mindestens die Hälfte aller betroffenen Frauen (53 %) wurde im Verlauf auf eine Intensivstation verlegt. Da mit insgesamt 67 % ein deutlich höherer Prozentsatz an Frauen reanimationspflichtig wurde, ist eine ebenfalls höhere Rate an intensivmedizinischer Betreuung wahrscheinlich. Zudem ist davon auszugehen, dass die ersten intensivmedizinischen Maßnahmen bereits im Kreißsaal oder Sectio-OP eingeleitet wurden. Die Verlegung auf eine Intensivstation, beispielsweise bei fulminanten Verläufen, konnte wahrscheinlich allein aus Zeitgründen nicht immer ermöglicht werden. Die in den Fallberichten erwähnten Interventionen der intensivmedizinischen Betreuung wurden aufgelistet (vgl. Kapitel 4.3.4.2). Auf eine statistische Analyse wurde verzichtet, da nicht davon ausgegangen werden kann, dass fehlende Angaben einer Nicht-Durchführung entsprechen. Die ILCOR-Richtlinien für die Erwachsenen-Reanimation empfehlen die Durchführung einer Kapnometrie sowie die Anlage eines zentralvenösen oder -arteriellen Katheters zur Überwachung und Erfolgskontrolle der Reanimation (ILCOR 2005, S. 216; ILCOR 2010, S. e97).

Von entscheidender Wichtigkeit für das Überleben der Frauen war die Aufstellung des anwesenden medizinischen Fachpersonals: Die Durchführung therapeutischer Maßnahmen auf Basis einer interdisziplinären Zusammenarbeit verschiedener Fachbereiche wirkte sich signifikant positiv auf das Überleben der Mütter aus. Involviert waren hier vor allem Geburtshelfer, Anästhesisten und Kardiologen. Einige Studien empfehlen darüber hinaus das Hinzuziehen von Hämostaseologen (Thomson et al. 2000).

5.4.4.3 Maßnahmen zur Verbesserung der Oxygenierung

Für den Einsatz von speziellen Maßnahmen zur Verbesserung der Oxygenierung konnte keine statistische Signifikanz hinsichtlich des Überlebens der Mütter nachgewiesen werden. Untersucht werden sollten hier Interventionen, die eine standardisierte Therapie im Rahmen des ACLS überschreiten. Insgesamt wurden Maßnahmen aus diesem Bereich in den Fallberichten wenig thematisiert. Dies mag daran liegen, dass dem Problem einer Hypoxie in den meisten Fällen bereits mit Maßnahmen des ACLS erfolgreich begegnet werden kann. Die Hauptschwierigkeit bei der Behandlung einer Fruchtwasserembolie besteht vielmehr in der Überwindung des initialen Herzkreislaufstillstands und der Vermeidung lebensbedrohlicher Gerinnungsstörungen in dessen Folge.

5.4.4.4 Maßnahmen zur Stabilisierung des Kreislaufs

Der Einsatz von speziellen Maßnahmen zur Stabilisierung des Kreislaufs wirkte sich statistisch gesehen ebenfalls nicht positiv auf das Überleben der Mütter aus. Auch hier ist zu bedenken, dass in dieser Kategorie nur Interventionen untersucht wurden, die eine standardisierte Therapie im Rahmen des ACLS überschreiten. Trotz fehlender statistischer Signifikanz sollte im Einzelfall stets abgewogen werden, ob der Einsatz spezieller Maßnahmen zur Stabilisierung des Kreislaufs angemessen ist.

Die Durchführung einer offenen Herzmassage wies statistisch gesehen eine negative Beziehung zum Überleben der Mütter auf. Da eine offene Herzmassage jedoch nur in Frage kommt, wenn die Durchführung externer Thoraxkompressionen erfolglos ist, muss hier von ungleich schwereren Verläufen ausgegangen werden. Gemäß der ILCOR-Richtlinien für die Erwachsenen-Reanimation wird die offene Herzmassage ohnehin nur für Patienten in früher postoperativer Phase nach Durchführung kardiothorakaler Eingriffe empfohlen (ILCOR 2005, S. 224), eine routinemäßige Durchführung der offenen Herzmassage wird aufgrund mangelnder Evidenzlage nicht empfohlen (ILCOR 2010, S. e87).

5.4.4.5 Maßnahmen zur Korrektur der Gerinnungsstörung

Insgesamt 80 % aller Patientinnen erhielten Maßnahmen zur Korrektur einer Gerinnungsstörung. 77 % dieser Frauen überlebten die Fruchtwasserembolie. Der Einsatz von Maßnahmen zur Korrektur der Gerinnungsstörung wirkte sich damit statistisch gesehen hoch signifikant positiv auf das Überleben der Mütter aus. Im Einzelnen wirkte sich die Verabreichung von Kryopräzipitat sehr signifikant, die Gabe von Blutkonserven signifikant positiv auf das Überleben der Mütter aus. Als Blutkonserven wurden Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate und FFP verabreicht. Aufgrund überwiegend ungenauer Angaben in der Primärliteratur konnte der Einfluss der einzelnen Blutkonserven nicht genauer differenziert werden. Die Tatsache, dass sich die Gabe von Kryopräzipitat sehr signifikant positiv auf das Überleben der Mütter auswirkte, könnte jedoch ein möglicher Hinweis dafür sein, dass insbesondere die Gabe von FFP einen positiven Einfluss auf das mütterliche Überleben hat.

Für die übrigen Maßnahmen zur Korrektur der Gerinnungsstörung konnte statistisch gesehen kein positiver Einfluss auf das Überleben der Mütter nachgewiesen werden. Dies betrifft im Einzelnen die Gabe von PPSB, Fibrinogen, Heparin, Serinprotease-Inhibitoren (insbesondere Aprotinin in Form von Trasylol® oder Contrykal®) und ε-Aminocarbonsäuren sowie die Durchführung von chirurgischen Maßnahmen.

Der positive Einfluss von Bluttransfusionen und Plasmapherese wurde bereits in anderen Studien beschrieben (Knight et al. 2010; Roberts et al. 2010). Hierbei ist allerdings zu bedenken, dass Frauen, die eine therapiepflichtige Gerinnungsstörung entwickeln, den initialen Herzkreislaufstillstand, und damit die häufigste Todesursache, bereits überlebt haben. Der positive Einfluss dieser Interventionen könnte dementsprechend überschätzt werden (Tuffnell et al. 2011). Um eine solche Verzerrung zu minimieren, müssten alle Fälle, in denen die Frauen an einem plötzlichen Herzkreislaufstillstand versterben, aus der statistischen Analyse herausgerechnet werden. Zu diesem Zweck wurde für diese Studie gesondert ein Patientenkollektiv gebildet, aus dem die sieben Frauen, die innerhalb der ersten Minuten nach Symptombeginn reanimationspflichtig wurden, ausgeschlossen wurden. In Abbildung 21 und 22 ist der Einfluss der Gabe von Blutprodukten innerhalb dieses Patientenkollektivs grafisch dargestellt.

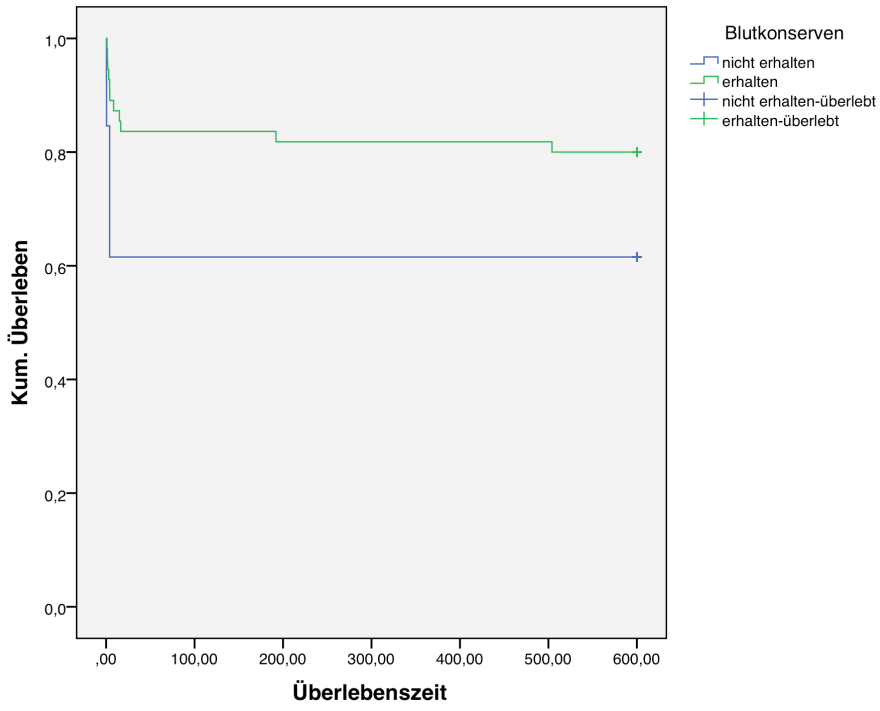
5.4.5 Mütterliche Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier

Die Kaplan-Meier-Kurve dient der grafischen Darstellung einer Überlebenszeitanalyse. Mit 78 % der Verstorbenen erlag der überwiegende Anteil der Frauen der Fruchtwasserembolie innerhalb der ersten fünf Stunden nach Symptombeginn (n = 18), 48 % verstarben bereits in den ersten zwei Stunden (n = 11). Der früheste Tod ereignete sich 25 Minuten nach Symptombeginn, der späteste Todesfall nach 21 Tagen. Gemäß Kaplan-Meier sinkt damit die Überlebenswahrscheinlichkeit bereits innerhalb der ersten Stunden auf deutlich unter 80 % (vgl. Abbildung 15). Innerhalb der folgenden drei Wochen sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit nur in geringem Maße weiter und liegt 21 Tage nach Symptombeginn noch bei 68 %. Der kritische Moment des Überlebens liegt damit eindeutig in der frühen Phase der massiven Herz-Kreislauf-Belastung. Betrachtet man isoliert die Überlebenswahrscheinlichkeit der Frauen, die innerhalb der ersten 20 Stunden nach Symptombeginn verstarben, wird dieser Trend noch deutlicher: Von den 21 Frauen, die innerhalb der ersten 20 Stunden nach Symptombeginn verstarben, erlagen 86 % der Fruchtwasserembolie bereits innerhalb der ersten fünf Stunden. Damit sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit dieser Frauen bereits nach fünf Stunden auf 14 % (vgl. Abbildung 16).

Wird die frühe Phase der massiven Herz-Kreislauf-Belastung überlebt, gilt es die Entwicklung einer lebensbedrohlichen Gerinnungsstörung zu verhindern. Die Gabe von Blutkonserven und Kryopräzipitat erhöht dabei signifikant die Überlebenswahrscheinlichkeit der Frauen. Nach Erhalt von Blutkonserven liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit gemäß Kaplan-Meier 21 Tage nach Symptombeginn nur knapp unter 80 %, während über die Hälfte der Frauen ohne Erhalt von Blutkonserven zu diesem Zeitpunkt bereits verstorben sind (vgl. Abbildung

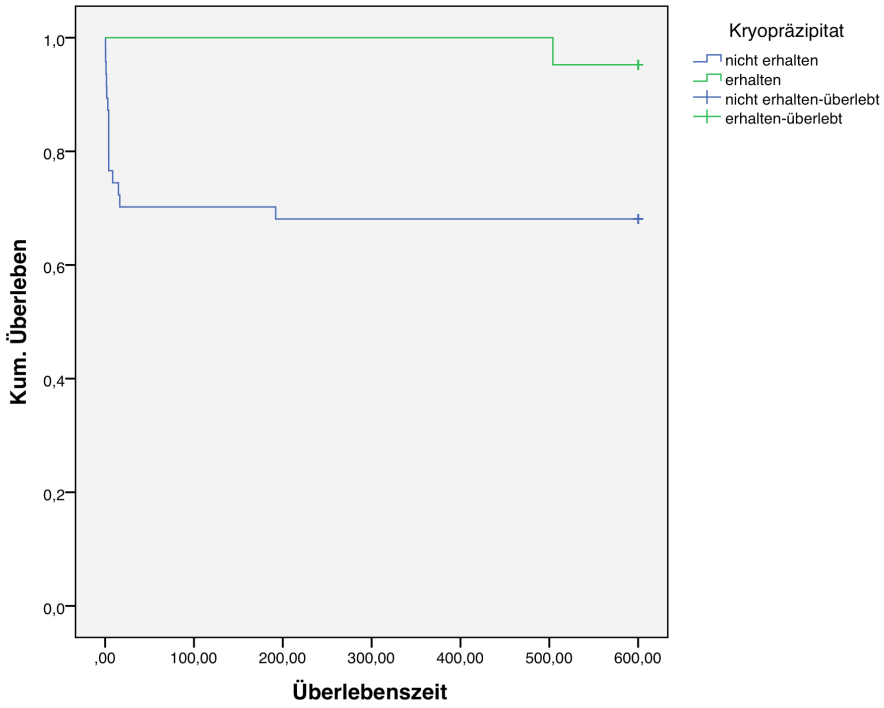
17). Nach Erhalt von Kryopräzipitat ist der Effekt sogar noch größer. Hier kommt es nach 21 Tagen zum ersten Todesfall, die mütterliche Überlebenswahrscheinlichkeit liegt damit innerhalb der ersten drei Wochen nach Symptombeginn bei 100 % (vgl. Abbildung 18).
Nun erklärt sich die ausgeprägte Differenz der Überlebenswahrscheinlichkeit dieser Vergleichsgruppen mitunter daraus, dass ein Teil der Frauen bereits vor einer möglichen Gabe von Blutprodukten verstorben ist (vgl. Kapitel 5.4.4.5.). Aus diesem Grund wurde die mütterliche Überlebenswahrscheinlichkeit bezogen auf die Gabe von Blutprodukten hier erneut an einem Patientenkollektiv berechnet, aus dem die sieben Frauen, die innerhalb der ersten Minuten einen Herz-Kreislaufstillstand erlitten, ausgeschlossen wurden. Das Ergebnis der bereinigten Analyse ist in den Abbildungen 21 und 22 grafisch dargestellt.

Abbildung 21 Bereinigte Überlebenswahrscheinlichkeit bezogen auf die Gabe von Blutkonserven (Überlebenszeit in Stunden)



Zwar kommt es in dem bereinigten Patientenkollektiv zu einer Abnahme der Differenz in der mütterlichen Überlebenswahrscheinlichkeit (vgl. Abbildung 17), insgesamt liegt die Wahrscheinlichkeit eine Fruchtwasserembolie nach Erhalt von Blutkonserven zu überleben jedoch auch in dieser Gruppe von Frauen deutlich höher.

Abbildung 22 Bereinigte Überlebenswahrscheinlichkeit bezogen auf die Gabe von Kryopräzipitat (Überlebenszeit in Stunden)



Da sich der erste Todesfall in der Kryopräzipitat-Gruppe erst nach 21 Tagen ereignete, bleibt die ausgeprägte Differenz der Überlebenswahrscheinlichkeit hier trotz bereinigter Analyse bestehen (vgl. Abbildung 18). Damit lässt sich zusammenfassend feststellen, dass der positive Einfluss von Blutprodukten zumindest in dieser Studie auch nach erfolgter Korrektur des Patientenkollektivs bestehen bleibt.

Insgesamt entsprechen die Überlebenszeiten der Frauen dieser Studie denen anderer Publikationen (Clark et al. 1995, Bick 2002).

5.4.6 Outcome der Kinder

Nur 49 % der Kinder befanden zum Zeitpunkt des Symptombeginns lebend in utero. Mit 55 % hat gut die Hälfte dieser Kinder die Fruchtwasserembolie überlebt. Das entspricht einer fetalen Letalität von 45 % für den gesamten Untersuchungszeitraum. Aktuellen Kohortenstudien zufolge liegt die kindliche Letalität zwischen zwei und 32 % (vgl. Tabelle 2) und damit deutlich niedriger. Betrachtet man jedoch isoliert die kindliche Todesrate der jüngsten Publikationen von 11 % entspricht dies der aktuellen Studienlage.

In keinem der hier untersuchten Fälle wurden kindliche Spätfolgen beschrieben. Insbesondere bei Kindern kann jedoch das Ausmaß möglicher Spätfolgen erst nach Durchführung eines

Langzeit-Follow-up ermittelt werden. Insofern liegt es nahe, dass diesbezügliche Angaben in Fallberichten kaum zu finden sind.

5.5 Zusammenfassung der Diskussion

Im Rahmen eines systematischen Reviews wurde mit der vorliegenden Studie der Einfluss angewandter Therapieformen der Fruchtwasserembolie auf das Überleben der Mütter analysiert. Gemäß den Richtlinien der Cochrane Collaboration wurden hierfür Studien der bestmöglichen zur Verfügung stehenden Evidenzklassen ermittelt und eingeschlossen. Sowohl Datenextraktion als auch Qualitätsbewertung erfolgten anhand systematischer Erhebungs- und Bewertungsinstrumente. Die statistische Analyse konnte einzelne therapeutische Interventionen mit einer signifikanten Verbesserung der mütterlichen Überlebenswahrscheinlichkeit in Zusammenhang bringen. Die studieninternen Letalitätsraten von Mutter und Kind entsprechen ebenso wie die im Rahmen der Studie ermittelten Charakteristika der betroffenen Frauen den Angaben anderer Publikationen und zeigen, dass es sich bei der hier untersuchten Fallsammlung um ein repräsentatives Patientenkollektiv handelt.

Ziel der Studie war die Erfassung der Evidenz wirkungsvoller Therapiemethoden. Die Daten zeigen, dass die Durchführung einer standardisierten Reanimation im Sinne des ACLS die erste und wesentliche Grundlage für eine erfolgreiche Therapie der Fruchtwasserembolie bildet. Wird der initiale Herzkreislaufstillstand überlebt, sollte der Fokus der Therapie auf der Vermeidung einer lebensbedrohlichen Gerinnungsstörung liegen. In dieser Phase führt der Einsatz von Blutkonserven und Kryopräzipitat zu einer signifikanten Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit. Die Durchführung therapeutischer Maßnahmen auf Basis einer interdisziplinären Zusammenarbeit verbessert die Prognose der Mütter signifikant.

Die Konstellation der führenden Risikofaktoren (fortgeschrittenes mütterliches Alter, Sectio Caesarea und Plazenta-Pathologien) lassen insbesondere für Industrienationen eine steigende Inzidenz erwarten.

6 Schlussfolgerungen

6.1 Konsequenzen für die Praxis

Die Fruchtwasserembolie stellt trotz ihres fulminanten Verlaufs einen behandel- und überlebbaren Notfall dar, insbesondere wenn sich die Frau zum Zeitpunkt des Kollapses in einem Krankenhaus der Maximalversorgung befindet. Die Basis einer optimalen Behandlung ist die frühzeitige Diagnose und das unverzügliche Einleiten therapeutischer Maßnahmen. Schon bei Verdacht auf eine Fruchtwasserembolie sollte der Gerinnungsstatus der Mutter überprüft und regelmäßig überwacht werden. Alle nötigen Vorbereitungen für die zeitnahe Gabe von Blutprodukten sollten bereits bei noch unauffälligen Gerinnungsparametern getroffen werden. Bei Anzeichen eines pathologischen Gerinnungsstatus empfiehlt sich die frühzeitige Gabe von Blutkonserven und Gerinnungsfaktoren, im Falle einer anhaltenden Blutungsstörung in einem hohen Verhältnis von 2:1 bis 1:1. Um einer Verbrauchskoagulopathie entgegenzuwirken sollte der Blutverlust so gering wie möglich gehalten werden. Postpartal ist deshalb frühzeitig eine effiziente Uterustonisierung auch unter Einsatz physikalischer Maßnahmen anzustreben. Kommt es vor der Geburt des Kindes zur Reanimation der Mutter, sollte das Kind spätestens fünf Minuten nach Kreislaufstillstand per Notsectio geboren werden. Bei der Durchführung einer Reanimation sollte der Uterus manuell nach links verlagert werden bzw. die Schwangere in leichter Linksseitenlage liegen. Darüber hinaus sollte bereits bei den ersten Anzeichen einer Fruchtwasserembolie die intensivmedizinische Betreuung der Mutter ermöglicht werden. Bei milden Verläufen sollte die Durchführung intensivmedizinischer Maßnahmen zumindest vorbereitet werden. In jedem Fall empfiehlt sich die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit der Fachbereiche Geburtshilfe und Anästhesie, gegebenenfalls sollten zusätzlich Hämostaseologen und Kardiologen hinzugezogen werden. Im Falle eines Todes sollte schnellstmöglich eine Obduktion erfolgen, wenn möglich inklusive einer immunchemischen Analyse. Alle Fälle, tödlich oder nicht, sollten, sofern vorhanden, an das zuständige nationale Register gemeldet werden.

6.2 Konsequenzen für die Forschung

Für die Erforschung von Fruchtwasserembolien kommt bereits aus methodischer Sicht nicht jedes Studiendesign in Frage. Die Durchführung von populationsbezogenen retrospektiven Kohortenstudien ist jedoch methodisch möglich und wurde bereits vereinzelt praktiziert (Gilbert et al. 1999, Kramer et al. 2006, Abenhaim et al. 2008, Spiliopoulos et al. 2009, Stein

et al. 2009, Roberts et al. 2010). Weitere Studien mit vergleichbaren Evidenzstufen könnten einen großen Beitrag in der künftigen Erforschung dieser Erkrankung leisten.

Darüber hinaus ist die systematische Etablierung nationaler Register anzustreben. Sie ermöglichen eine weitaus detailliertere Analyse der einzelnen Fälle und bilden zudem die Grundlage für eine internationale Kooperation auf dem Gebiet seltener Erkrankungen (InOSS 2011). Vor diesem Hintergrund leistet die derzeitige Entwicklung des „German Obstetric Surveillance Systems“ (GerOSS) einen überaus vielversprechenden Beitrag (GerOSS 2011).

7 Literaturverzeichnis

Abecassis P, Benhamou D. Is amniotic fluid embolism likely to recur in a subsequent pregnancy? Int J Obstet Anesth 2006;15(1):90.

Abenhaim HA, Azoulay L, Kramer MS, Leduc L. Incidence and risk factors of amniotic fluid embolisms: a population-based study on 3 million births in the United States. Am J Obstet Gynecol 2008;199(1):49 e1-8.

Adamsons K, Müller-Heubach E, Myers RE. The innocuousness of amniotic fluid infusion in the pregnant rhesus monkey. Am J Obstet Gynecol 1971;109(7):977-84.

Annecke T, Geisenberger T, Kürzl R, Penning R, Heindl B. Algorithm-based coagulation management of catastrophic amniotic fluid embolism. Blood Coagul Fibrinolysis 2010;21:95-100.

AQUA. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2011: Modul 16/1 - Geburtshilfe. Basisauswertung. AQUA - Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH. 2011. Available from: https://www.sqg.de/ergebnisse/leistungsbereiche/geburtshilfe.html. [Accessed 14.08.2013].

Attwood HD, Downing ES. Experimental Amniotic Fluid and Meconium Embolism. Surg Gynecol Obstet 1965;120:255-62.

Aurangzeb I, George L, Raoof S. Amniotic fluid embolism. Crit Care Clin 2004;20(4):643-50.

Ayoub CM, Zreik TG, Dabbous AS, Baraka AS. Amniotic fluid embolus: can we affect the outcome? Curr Opin Anaesthesiol 2003;16(3):257-61.

Azegami M, Mori N. Amniotic fluid embolism and leukotrienes. Am J Obstet Gynecol 1986;155(5):1119-24.

Balažic J, Rott T, Jančigaj T, et al. Amniotic fluid embolism with involvement of the brain, lungs, adrenal glands, and heart. Int J Legal Med 2003;117:165-9.

Benson MD. Anaphylactoid syndrome of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1996;175(3 Pt 1):749.

Benson MD. A hypothesis regarding complement activation and amniotic fluid embolism. Med Hypotheses 2007;68(5):1019-25.

Berg M. Pregnancy-related mortality in the United States, 1991-1997. Obstet Gynecol 2003;101(2):289-96.

Bescherer C. Didaktik der Zahlenbereiche (13). Reelle Zahlen. Folie 12. Institut für Mathematik der Universität Augsburg, Deutschland 2007. Available from: http://www.math.uni-augsburg.de/prof/dida/studium/lehre/ws0607/didazahlensystem/Folien/Folien13.pdf. [Accessed 21.03.2012].

Bick RL. Syndromes of disseminated intravascular coagulation in obstetrics, pregnancy, and gynecology. Objective criteria for diagnosis and management. Hematol Oncol Clin North Am 2000;14(5):999-1044.

Bick RL. Disseminated intravascular coagulation: a review of etiology, pathophysiology, diagnosis, and management: guidelines for care. Clin Appl Thromb Hemost 2002;8(1):1-31.

Burrows A, Khoo SK. The amniotic fluid embolism syndrome: 10 years' experience at a major teaching hospital. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1995;35(3):245-50.

Clark SL. Arachidonic acid metabolites and the pathophysiology af amniotic fluid embolism. Semin Reprod Endocrinol 1985;3(3):253-57.

Clark SL. New concepts of amniotic fluid embolism: a review. Obstet Gynecol Surv 1990;45(6):360-8.

Clark SL. Succcessful pregnancy outcomes after amniotic fluid embolism. Am J Obstet Gynecol 1992;167(2):511-2.
Clark SL. Amniotic fluid embolism. Clin Obstet Gynecol 2010;53(2):322-8.
Clark SL, Cotton DB, Gonik B, Greenspoon J, Phelan JP. Central hemodynamic alterations in amniotic fluid embolism. Am J Obstet Gynecol 1988;158(5):1124-6.
Clark SL, Hankins GD, Dudley DA, Dildy GA, Porter TF. Amniotic fluid embolism: analysis of the national registry. Am J Obstet Gynecol 1995;172(4 Pt 1):1158-67; discussion 67-9.
Clark SL, Montz FJ, Phelan JP. Hemodynamic alterations associated with amniotic fluid embolism: a reappraisal. Am J Obstet Gynecol 1985;151(5):617-21.
Clark SL, Pavlova Z, Greenspoon J, Horenstein J, Phelan JP. Squamous cells in the maternal pulmonary circulation. Am J Obstet Gynecol 1986;154(1):104-6.
CMACE. Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eights Report on Confidential Enquires into Maternal Deaths in the United Kingdom. Centre for Maternal and Child Enquiries (CMACE). BJOG 2011;188(Suppl.1):1-203.
Conde-Agudelo A, Romero R. Amniotic fluid embolism: an evidence-based review. Am J Obstet Gynecol 2009;201(5):445 e13.
Courtney LD. Amniotic fluid embolism. Obstet Gynecol Surv 1974;29(3):169-77.
Cragun JM, Ellestad SC, Panni MK. Amniotic fluid embolism presenting after uterine manipulation under general anesthesia: a case with a positive outcome. Resuscitation 2008;77(1):145-6.
CRD. Systematic reviews: CRD´s guidance for undertaking reviews in healthcare. Centre for Reviews and Dissemination, University of York, UK. 2009. Available from: http://www.york.ac.uk/inst/crd/systematic_reviews_book.htm. [Accessed 06.10.2009].
Cron RS, Kilkenny GS, Wirthwein C, Evrard JR. Amniotic fluid embolism. Am J Obstet Gynecol 1952;64(6):1360-3.
D-A-Ch. Postpartale Blutung - Handlungsalgorithmus nach vaginaler Geburt oder in der postoperativen Überwachungsphase nach Sectio caesarea. PPH-Konsensusgruppe (D-A-Ch) 2012. Available from: http://www.sgar-ssar.ch/fileadmin/user_upload/user_saoa/PPH_algorithmus_2012.pdf. [Accessed 12.08.2013].
Davies S. Amniotic fluid embolus: a review of the literature. Can J Anaesth 2001;48(1):88-98.
DCZ. Von der Evidenz zur Empfehlung (Klassifikationssysteme). Das Deutsche Cochrane Zentrum (DCZ). Universitätsklinikum Freiburg. A Centre of The Cochrane Collaboration. 2011. Available from: http://www.cochrane.de/de/evidenz-empfehlung. [Accessed 03.08.2011].
Demianczuk C, Corbett T. Successful pregnancy after amniotic fluid embolism: a case report. J Obstet Gynaecol Can 2005;27(7):699-701.
DGGG. Diagnostik und Therapie peripartaler Blutungen. Die deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtsmedizin e.V. (DGGG) in Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft der Medizinischen Wissenschaftlichen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) 2010. Available from: http://www.dggg.de/fileadmin/public_docs/Leitlinien/3-3-5-peripartale-blutungen-2010.pdf. [Accessed 08.12.2012].
Dib N, Bajwa T. Amniotic fluid embolism causing severe left ventricular dysfunction and death: case report and review of the literature. Cathet Cardiovasc Diagn 1996;39(2):177-80.

Dietel H, Keding G. Müttersterblichkeit - auch heute noch ein Problem? Ergebnisse der Hamburger Landesstatistik 1968-1972). Geburtshilfe Frauenheilkd 1976;36(1):1-9.

Dorairajan G, Soundararaghavan S. Maternal death after intrapartum saline amnioinfusion - report of two cases. BJOG 2005;112(9):1331-3.

Dreier M, Borutta B, Stahmeyer J, Krauth C, Walter U. Vergleich von Bewertungsinstrumenten für die Studienqualität von Primär- und Sekundärstudien zur Verwendung für HTA-Berichte im deutschsprachigen Raum. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG), Köln 2010.

Dutta D, Bhargava KC, Chakravarti RN, Dhall SR. Therapeutic studies in experimental amniotic fluid embolism in rabbits. Am J Obstet Gynecol 1970;106(8):1201-8.

Eidt D, Frank M, Reimann A, et al. Forschungsbericht. Maßnahmen zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Menschen mit Seltenen Erkrankungen in Deutschland. Studie im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit. Executive Summary. Leibniz Universität Hannover Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie 2009. Available from: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Forschungsberichte/110516_Forschungsbericht_Seltene_Krankheiten.pdf. [Accessed 27.03.2012].

El Maradny E, Kanayama N, Halim A, Maehara K, Terao T. Endothelin has a role in early pathogenesis of amniotic fluid embolism. Gynecol Obstet Invest 1995;40(1):14-8.

Esposito RA, Grossi EA, Coppa G, et al. Successful treatment of postpartum shock caused by amniotic fluid embolism with cardiopulmonary bypass and pulmonary artery thromboembolectomy. Am J Obstet Gynecol 1990;163(2):572-4.

Fineschi V, Riezzo I, Cantatore S, Turrilazzi E, Neri M. Complement C3a expression and tryptase degranulation as promising histopathological tests for diagnosing fatal amniotic fluid embolism. Virchows Arch 2009;454:283-90.

Forester D. Amniotic fluid embolism and emergency cardiac care. Ann Emerg Med 1984;13(12):1172-3.

Furukawa S, Urabe H, Nagai Y, et al. A rare case of amniotic fluid embolism with massive platelet aggregations in pulmonary capillaries. J Obstet Gynaecol Res 2010;36(2):397-400.

G-BA. Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung ("Mutterschaftsrichtlinien"). Erkennung und besondere Überwachung der Risikoschwangerschaften und Risikogeburten. Gemeinsamer Bundesausschuss 2012. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-591/Mu-RL_2011-12-15.pdf. [Accessed 21.03.2012].

GBE. Todesursachenstatistik. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). Statistisches Bundesamt 2011. Available from: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_PROC?_XWD_470/37/XWD_CUBE.DRILL/_XWD_496/D.946/13381. [Accessed 13.07.2011].

Gei A, Vadhera R, Hankins G. Embolism during pregnancy: thrombus, air, and amniotic fluid. Anesthesiol Clin North America 2003;21:165-82.

GerOSS. GerOSS. German Obstetric Surveillance Systems. Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen. Einrichtung der Ärtzekammer Niedersachsen. 2011. Available from: http://www.geross.de/Default_de.aspx. [Accessed 14.07.2011].

Gilbert WM, Danielsen B. Amniotic fluid embolism: decreased mortality in a population-based study. Obstet Gynecol 1999;93(6):973-7.

Girard P, Mal H, Laine JF, et al. Left heart failure in amniotic fluid embolism. Anesthesiology 1986;64(2):262-5.

Gist RS, Stafford IP, Leibowitz AB, Beilin Y. Amniotic fluid embolism. Anesth Analg 2009;108(5):1599-602.

Gross P. Pulmonary embolism by amniotic fluid: report of three cases with diagnostic procedure. Surg Gynecol Obstet 1947;85:315-20.

Grundmann E. [Amniotic fluid embolism.]. Beitr Pathol Anat 1957;117(3):445-55.

Guidotti RJ, Grimes DA, Cates W, Jr. Fatal amniotic fluid embolism during legally induced abortion, United States, 1972 to 1978. Am J Obstet Gynecol 1981;141(3):257-61.

Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:924-6.

Haines J, Wilkes RG. Non-fatal amniotic fluid embolism after cervical suture removal. Br J Anaesth 2003;90(2):244-7.

Halmagyi DF, Starzecki B, Shearman RP. Experimental amniotic fluid embolism: mechanism and treatment. Am J Obstet Gynecol 1962;84:251-6.

Hankins GD, Snyder R, Dinh T, et al. Documentation of amniotic fluid embolism via lung histopathology. Fact or fiction? J Reprod Med 2002;47(12):1021-4.

Hankins GD, Snyder RR, Clark SL, et al. Acute hemodynamic and respiratory effects of amniotic fluid embolism in the pregnant goat model. Am J Obstet Gynecol 1993;168(4):1113-29; discussion 29-30.

Harnett MJ, Hepner DL, Datta S, Kodali BS. Effect of amniotic fluid on coagulation and platelet function in pregnancy: an evaluation using thromboelastography. Anaesthesia 2005;60(11):1068-72.

Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.0.2 [updated September 2009]. The Cochrane Collaboration 2008. Available from: http://www.cochrane-handbook.org/. [Accessed 06.10.2009].

Högberg U, Joelsson I. Amniotic fluid embolism in Sweden, 1951-1980. Gynecol Obstet Invest 1985;20(3):130-7.

Hsieh YY, Chang CC, Li PC, Tsai HD, Tsai CH. Successful application of extracorporeal membrane oxygenation and intra-aortic balloon counterpulsation as lifesaving therapy for a patient with amniotic fluid embolism. Am J Obstet Gynecol 2000;183(2):496-7.

ILCOR. 2005 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Part 4: Advanced life support. Resuscitation 2005;67(2-3):213-47.

ILCOR. 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Part 8: Advanced Life Support. Circulation 2010;122(16 Suppl 2):S345-421.

InOSS. InOSS. The International Network of Obstetric Survey Systems. National Perinatal Epidemiology Unit. University of Oxford. 2011. Available from: https://www.npeu.ox.ac.uk/inoss. [Accessed 15.07.2011].

Jadad A, Haynes R, Hunt D, Browman G. The internet and evidence-based decision-making: a needed synergy for efficient knowledge management in health care. Can Med Assoc J 2000;162(3):362-5.

James CF, Feinglass NG, Menke DM, Grinton SF, Papadimos TJ. Massive amniotic fluid embolism: diagnosis aided by emergency transesophageal echocardiography. Int J Obstet Anesth 2004;13(4):279-83.

Jaques W, Hampton J, Bird R, Bolten K, Randolph B. Pulmonary hypertension and plasma thromboplastin-antecedent deficiency in dogs. Arch Pathol 1960;69:248-56.

Ječmenica D, Baralić I, Alempijević D, et al. Amniotic fluid embolism: apropos two consecutive cases. J Forensic Sci 2011;56(1):S247-51.

Kanayama N, Inori J, Ishibashi-Ueda H, et al. Maternal death analysis from the Japanese autopsy registry for recent 16 years: significance of amniotic fluid embolism. J Obstet Gynaecol Res 2011;37(1):58-63.

Kanayama N, Yamazaki T, Naruse H, et al. Determining zinc coproporphyrin in maternal plasma-a new method for diagnosing amniotic fluid embolism. Clin Chem 1992;38(4):526-9.

Karetzky M, Ramirez M. Acute respiratory failure in pregnancy. An analysis of 19 cases. Medicine (Baltimore) 1998;77(1):41-9.

Khong TY. Expression of endothelin-1 in amniotic fluid embolism and possible pathophysiological mechanism. Br J Obstet Gynaecol 1998;105(7):802-4.

Kitzmiller J, Lucas W. Studies on a model of amniotic fluid embolism. Obstet Gynecol 1972;39:626-27.

Knight M, Tuffnell DJ, Brocklehurst P, Spark P, Kurinczuk JJ. UK Obstetric Surveillance System. Incidence and risk factors for amniotic fluid embolism. Obstet Gynecol 2010;115(5):910-7.

Koh S, Anandakumar C, Arulkumaran S, et al. Amniotic fluid plasminogen activators and inhibitors and TAT-complex levels during 2nd trimester pregnancy and labour. Fibrinolysis 1995;9:121-26.

Kramer MS, Rouleau J, Baskett TF, Joseph KS. Amniotic-fluid embolism and medical induction of labour: a retrospective, population-based cohort study. Lancet 2006;368(9545):1444-8.

Kunz R, Khan K, Kleijnen J, Antes G. Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen. Einführung in Instrumente der evidenzbasierten Medizin für Ärzte, klinische Forscher und Experten im Gesundheitswesen. Verlag Hans Huber, Hogrefe AG, Bern 2009.

Lachmann R, Kamin G, Bender F, Jaekel M, W D. Fruchtwasserembolie - Übersicht und Darstellung von Fällen mit gutem Outcome. Gynakologe 2008;41:420-26.

Larsen R. Überwachung und Monitoring - Respiratorische Insuffizienz. Praxisbuch Anästhesie 2009, Urban & Fischer Verlag, Elsevier GmbH, München. 1. Auflage: 436.

Lee W, Ginsburg KA, Cotton DB, Kaufman RH. Squamous and trophoblastic cells in the maternal pulmonary circulation identified by invasive hemodynamic monitoring during the peripartum period. Am J Obstet Gynecol 1986;155(5):999-1001.

Levi M, Toh C, Thachil J, Watson H. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol 2009;145(1):24-33.

Liban E, Raz S. A clinicopathologic study of fourteen cases of amniotic fluid embolism. Am J Clin Pathol 1969;51(4):477-86.

Lier H. Peripartale Blutungen stoppen. Therapieempfehlungen. Uniklinik Köln. Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin. In: 25. Deutscher Kongress für Perinatale Medizin; 01.12.2011; Berlin. P. 25.

Lipman SS, Daniels KI, Carvalho B, et al. Deficits in the provision of cardiopulmonary resuscitation during simulated obstetric crises. Am J Obstet Gynecol 2010;203:179.e1-5.

Locksmith GJ. Amniotic fluid embolism. Obstet Gynecol Clin North Am 1999;26(3):435-44, vii.

Lombaard H, Soma-Pillay P, Farrell el M. Managing acute collapse in pregnant women. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2009;23(3):339-55.

Lunetta P, Pentillä A. Immunhistochemical identification of syncytiotrophoblastic cells and megakaryocytes in pulmonary vessels in a fatal case of amniotic fluid embolism. Int J Legal Med 1996;108:210-14.

MacMillan D. Experimental amniotic fluid infusion. J Obstet Gynaecol Br Commonw 1968;75(8):849-52.

Malik K. Important Trasylol Satey Information. Bayer HealthCare Pharmaceuticals 2007. Available from: http://www.trasylol.com/. [Accessed 06.11.2009].

Mälzer G, Felker A, Emmrich P. Der mütterliche Todesfall durch Fruchtwasserembolie. Dtsch Gesundheitsw 1971;26(17):782-7.
Maria B. Maternal mortality: avoidable obstetrical complications [French]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2001;30(6):S23-32.
Mathelier AC, Karachorlu K. Placenta previa and accreta complicated by amniotic fluid embolism. Int J Fertil Womens Med 2006;51(1):28-32.
Mato J. Suspected amniotic fluid embolism following amniotomy: a case report. AANA J 2008;76(1):53-9.
McDonnell NJ, Chan BO, Frengley RW. Rapid reversal of critical haemodynamic compromise with nitric oxide in a parturient with amniotic fluid embolism. Int J Obstet Anesth 2007;16(3):269-73.
Meyer J. Embolia pulmonar amnio caseosa. Bras Med 1926;2:301-3.
Moore J, Baldisseri MR. Amniotic fluid embolism. Crit Care Med 2005;33(10 Suppl):S279-85.
Moreno H. Management of critical haemodynamic complications of amniotic fluid embolism. Int J Obstet Anesth 2008;17(2):189-90; author reply 90.
Morgan M. Amniotic fluid embolism. Anaesthesia 1979;34(1):20-32.
Müller P. Die Bedeutung der portalen Fruchtwasserembolie für die Entstehung der Eklampsieleber. Beitr Pathol Anat 1965;132(4):386-402.
Murach S, Vetter K. Risikofaktoren der Fruchtwasserembolie - eine systematische Übersichtsarbeit. 25. Kongress für Perinatale Medizin, 1.-3.12.2011, ICC Berlin 2011, Z Geburtshilfe Neonatol, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart - New York. 215: E52-3.
No-author-listed. Education and self-assessment. Curr Anaesth Crit Care 1998;9(5):267-72.
No-author-listed. In this issue. Resuscitation 2000;43(2):87-8.
Oi H, Kobayashi H, Hirashima Y, et al. Serological and immunohistochemical diagnosis of amniotic fluid embolism. Semin Thromb Hemost 1998;24(5):479-84.
Oi H, Naruse K, Noguchi T, et al. Fatal factors of clinical manifestations and laboratory testing in patients with amniotic fluid embolism. Gynecol Obstet Invest 2010;70(2):138-44.
Petroianu GA, Altmannsberger SH, Maleck WH, et al. Meconium and amniotic fluid embolism: effects on coagulation in pregnant mini-pigs. Crit Care Med 1999;27(2):348-55.
Phillips B, Ball C, Sackett D, et al. Levels of Evidence (March 2009). CEBM: Centre of Evidence Based Medicine 2009. Available from: http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025. [Accessed 07.10.2009].
Phillips LL, Davidson EC, Jr. Procoagulant properties of amniotic fluid. Am J Obstet Gynecol 1972;113(7):911-9.
Pluymakers C, De Weerdt A, Jacquemyn Y, et al. Amniotic fluid embolism after surgical trauma: two case reports and review of the literature. Resuscitation 2007;72(2):324-32.
Reeves J, Daoud F, Estridge M, Stone W, McGary D. Pulmonary pressor effects of small amounts of bovine amniotic fluid. Respir Physiol 1974;20:231-37.
Reis RL, Pierce WS, Behrendt DM. Hemodynamic effects of amniotic fluid embolism. Surg Gynecol Obstet 1969;129(1):45-8.
Resnik R, Swartz WH, Plumer MH, Benirschke K, Stratthaus ME. Amniotic fluid embolism with survival. Obstet Gynecol 1976;47(3):295-8.
Richards DS, Carter LS, Corke B, Spielman F, Cefalo RC. The effect of human amniotic fluid on the isolated perfused rat heart. Am J Obstet Gynecol 1988;158(1):210-4.
Rivest S, Lacroix S, Vallieres L, et al. How the blood talks to the brain parenchyma and the paraventricular nucleus of the hypothalamus during systemic inflammatory and infectious stimuli. Proc Soc Exp Biol Med 2000;223(1):22-38.

Roberts CL, Algert CS, Knight M, Morris JM. Amniotic fluid embolism in an Australien population-based cohort. BJOG 2010;117(11):1417-21.

Robillard J, Gauvin F, Molinaro G, et al. The syndrome of amniotic fluid embolism: a potential contribution of bradykinin. Am J Obstet Gynecol 2005;193(4):1508-12.

Rodgers BM, Staroscik RN, Reis RL. Amniotic fluid embolism: effects on myocardial contractility and systemic and pulmonary vascular resistance. Surg Forum 1969;20:203-5.

Romero R, Kadar N, Vaisbuch E, Hassan SS. Maternal death following cardiopulmonary collapse after delivery: amniotic fluid embolism or septic shock due to intrauterine infection? Am J Reprod Immunol 2010;64(113-125).

Saad A, El-Husseini N, Nader GA, Gharzuddine W. Echocardiographically detected mass "in transit" in early amniotic fluid embolism. Eur J Echocardiogr 2006;7(4):332-5.

Schäfer R, Eberhardt M. Hypo- und Hypertension. Klinikleitfaden Anästhesie. München 2005, Urban & Fischer Verlag, Elsevier GmbH. 5. Auflage: 371.

Schneider CL. Coagulation defects in obstetric shock: meconium embolism and heparin; fibrin embolism and defibrination. Am J Obstet Gynecol 1955;69(4):758-75.

Schneider CL, Henry MM. Meconium embolism in vivo. Pulmonary and systemic microcirculation (as in maternal amniotic embolism). Am J Obstet Gynecol 1968;101(7):909-14.

Sinicina I, Pankratz H, Bise K, Matevossian E. Forensic aspects of post-mortem histological detection of amniotic fluid embolism. Int J Legal Med: published online May 2009 [Epub ahead of print], DOI 10.1007/s00414-009-0351-x. 2009. Available from: http://www.springerlink.com/content/p1427mn6376um80r/. [Accessed 22.10.2009].

Spence M, Mason KG. Experimental amniotic fluid embolism in rabbits. Am J Obstet Gynecol 1974;119(8):1073-8.

Spiliopoulos M, Puri I, Jain NJ, et al. Amniotic fluid embolism-risk factors, maternal and neonatal outcomes. J Matern Fetal Neonatal Med 2009;22(5):439-44.

Sprung J, Chen EY, Patel S, Kampine JP. Understanding and management of amniotic fluid embolism. J Clin Anesth 1992;4:235-40.

Sprung J, Rakic M, Patel S. Amniotic fluid embolism during epidural anesthesia for cesarean section. Acta Anaesthesiol Belg 1991;42(4):225-31.

Stanten RD, Iverson LI, Daugharty TM, et al. Amniotic fluid embolism causing catastrophic pulmonary vasoconstriction: diagnosis by transesophageal echocardiogram and treatment by cardiopulmonary bypass. Obstet Gynecol 2003;102(3):496-8.

Stehr SN, Liebich I, Kamin G, Koch T, Litz RJ. Closing the gap between decision and delivery--amniotic fluid embolism with severe cardiopulmonary and haemostatic complications with a good outcome. Resuscitation 2007;74(2):377-81.

Stein PD, Matta F, Yaekoub AY. Incidence of amniotic fluid embolism: relation to cesarean section and to age. J Womens Health 2009;18(3):327-9.

Steiner PE, Lushbaugh CC. Landmark article, Oct. 1941: Maternal pulmonary embolism by amniotic fluid as a cause of obstetric shock and unexpected deaths in obstetrics. By Paul E. Steiner and C. C. Lushbaugh. Jama 1986;255(16):2187-203.

Stolte L, van Kessel H, Seelen J, Eskes T, Wagatsuma T. Failure to produce the syndrome of amniotic fluid embolism by infusion of amniotic fluid and meconium into monkeys. Am J Obstet Gynecol 1967;98(5):694-7.

Sullivan EA, Ford JB, Chambers G, Slaytor E. Maternal mortality in Australia, 1973-1996. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2004;44:452-7.

Taenaka N, Shimada Y, Kawai M, Yoshiya I, Kosaki G. Survival from DIC following amniotic fluid embolism. Successful treatment with a serine proteinase inhibitor; FOY. Anaesthesia 1981;36(4):389-93.

Thomson AJ, Greer IA. Non-haemorrhagic obstetric shock. Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2000;14(1):19-41.

Toh CH, Hoots WK. The scoring system of the Scientific and Standardisation Committe on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview. On behalf of the SSC on Disseminated Intravascular Coagulation of the ISTH 2007. Available from: http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/117993683/PDFSTART. [Accessed 15.07.2010].

Tomasa TM, Castellà E, Homs M, et al. Amniotic fluid embolism diagnosed by fibre-optic bronchoscopy. Anaesthesia 2010;65(1230).

Tuffnell DJ. Amniotic fluid embolism. Curr Opin Obstet Gynecol 2003;15(2):119-22.

Tuffnell DJ. United kingdom amniotic fluid embolism register. BJOG 2005;112(12):1625-9.

Tuffnell DJ, Knight M, Plaat F. Amniotic fluid embolism - an update. Anaesthesia 2011;66:1-9.

UKOSS. UK Obstetric Surveillance System. Amniotic Fluid Embolism Study 02/05. UK Obstetric Surveillance System, University of Oxford, UK. 2005. Available from: http://www.npeu.ox.ac.uk/ukoss/current-surveillance/amf. [Accessed 11.12.2009].

Uszynski M, Zekanowska E, Uszynski W, Kuczynski J. Tissue factor (TF) and tissue factor pathway inhibitor (TFPI) in amniotic fluid and blood plasma: implications for the mechanism of amniotic fluid embolism. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001;95(2):163-6.

van Heerden PV, Webb SA, Hee G, Corkeron M, Thompson WR. Inhaled aerosolized prostacyclin as a selective pulmonary vasodilator for the treatment of severe hypoxaemia. Anaesth Intensive Care 1996;24(1):87-90.

Welsch H, Krone HA, Wisser J. Maternal mortality in Bavaria between 1983 and 2000. Am J Obstet Gynecol 2004;191(1):304-8.

WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. World Health Organisation 2010. Available from: http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/O85-O92. [Accessed 07.08.2013].

Williams J, Mozurkewich E, Chilimigras J, Van De Ven C. Critical care in obstetrics: pregnancy-specific conditions. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2008;22(5):825-46.

8 Anhang

8.1 Eingeschlossene Publikationen

Tabelle 17 Eingeschlossene Publikationen

Eingeschlossene Publikationen	Studien-Nr.
Abouleish E. Amniotic fluid embolism: report of a fatal case. Anesth Analg 1974;53(4):549-53.	174
Ahmed P, Traube C, Fresko O. Amniotic fluid embolism. N Y State J Med 1985;85(6):267-9.	148
Aziz ES. A successfully resuscitated case of amniotic fluid embolism. Eur J Anaesthesiol 2000;17(11):712-3.	93
Biron-Andreani C, Morau E, Schved JF, Hedon B, Dechaud H. Amniotic fluid embolism with haemostasis complications: primary fibrinogenolysis or disseminated intravascular coagulation? Pathophysiol Haemost Thromb 2003;33(3):170-1.	59
Chanimov M, Ben-Shlomo I, Chayen B, et al. Amniotic fluid embolism: a plea for better brain protection. Isr Med Assoc J 2008;10(2):154-5.	16
Chung AF, Merkatz IR. Survival following amniotic fluid embolism with early heparinization. Obstet Gynecol 1973;42(6):809-14.	179
Cragun JM, Ellestad SC, Panni MK. Amniotic fluid embolism presenting after uterine manipulation under general anesthesia: a case with a positive outcome. Resuscitation 2008;77(1):145-6.	17
Dalicho FH, Baars F, Christoph R. [Amniotic fluid embolism caused by uterine rupture with severe coagulopathy]. Zentralbl Gynakol 1987;109(6):378-82.	139
Davies MG, Harrison JC. Amniotic fluid embolism: maternal mortality revisited. Br J Hosp Med 1992;47(10):775-6.	126
De Jong MJ, Fausett MB. Anaphylactoid syndrome of pregnancy. A devastating complication requiring intensive care. Crit Care Nurse 2003;23(6):42-8.	60
Dorairajan G, Soundararaghavan S. Maternal death after intrapartum saline amnioinfusion - report of two cases. BJOG 2005;112(9):1331-3.	42-2
Esposito RA, Grossi EA, Coppa G, et al. Successful treatment of postpartum shock caused by amniotic fluid embolism with cardiopulmonary bypass and pulmonary artery thromboembolectomy. Am J Obstet Gynecol 1990;163(2):572-4.	131
Finestone AJ, Clayton TB. Recovery from amniotic fluid embolism, hypofibrinogenemia, and acute renal failure. Obstet Gynecol 1961;17(4):486-9.	197
Fletcher SJ, Parr MJA. Amniotic fluid embolism: a case report and review. Resuscitation 2000;43(2):141-6.	95
Frost AC. Death following intrauterine injection of hypertonic saline solution with hydatidiform mole. Trans Pac Coast Obstet Gynecol Soc 1967;101(3):342-	189

4.	
Gancev S. Embolie von Amnionflüssigkeit. Zentralbl Allg Pathol 1985;97(10-11):538-41.	200
Goldszmidt E, Davies S. Two cases of hemorrhage secondary to amniotic fluid embolus managed with uterine artery embolization. Can J Anaesth 2003;50(9):917-21.	63-1 63-2
Green BT, Umana E. Amniotic fluid embolism. South Med J 2000;93(7):721-3.	100
Gregory MG, Clayton EM, Jr. Amniotic fluid embolism. Obstet Gynecol 1973;42(2):236-44.	176.1 176.2
Gürke B, Bremerich DH, Engels K, Ahr A, Kaufmann M. Die Fruchtwasserembolie als gebursthilflicher Notfall - Darstellung des Syndroms anhand eines Falles mit fatalem Ausgang. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2001;36:247-9.	88
Haines J, Wilkes RG. Non-fatal amniotic fluid embolism after cervical suture removal. Br J Anaesth 2003;90(2):244-7.	73
Hardin L, Fox LS, O'Quinn AG. Amniotic fluid embolism. South Med J 1991;84(8):1046-8.	129
Heidenreich W. Amniotic fluid embolism. Zentralbl Gynakol 1993;115(5):133-7.	122-2
Ho CH, Chen KB, Liu SK, et al. Early application of extracorporeal membrane oxygenation in a patient with amniotic fluid embolism. Acta Anaesthesiol Taiwan 2009;47(2):99-102.	4
Hrgovic Z, Bukovic D, Mrcela M, et al. Patientin mit fetaler Fruchtwasserembolie unter der Geburt bei einem überstandenen Chorionkarzinom. Zentralbl Gynakol 2004;126:93-5.	58
Hsieh YY, Chang CC, Li PC, Tsai HD, Tsai CH. Successful application of extracorporeal membrane oxygenation and intra-aortic balloon counterpulsation as lifesaving therapy for a patient with amniotic fluid embolism. Am J Obstet Gynecol 2000;183(2):496-7.	94
Hwang JJ, Chuang HI, Wei TT, Yang YC. Successful resuscitation of amniotic fluid embolism during cesarean section: a case report. Ma Zui Xue Za Zhi 1993;31(3):191-4.	123
Johnson TR, Abbasi IA, Urso PJ. Fetal heart rate patterns associated with amniotic fluid embolism. Am J Perinatol 1987;4(3):187-90.	137-2
Kahyaoglu I, Kahyaoglu S, Mollamahmutoglu L. Factor VIIa treatment of DIC as a clinical manifestation of amniotic fluid embolism in a patient with fetal demise. Arch Gynecol Obstet 2009;280(1):127-9.	12
Kazmier FJ, Bowie EJ, Hagedorn AB, Owen CA, Jr. Treatment of intravascular coagulation and fibrinolysis (ICF) syndromes. Mayo Clin Proc 1974;49(9):665-72.	172
Kendrick JE, Leath CA, Melton SM, Straughn J. Use of fascial prothesis for management of abdominal compartment syndrome secondary to obstetric hemorrhage. Obstet Gynecol 2006;107(2/2):493-6.	38

Kunz J, Wagner T. Beitrag zur Fruchtwasserembolie. Geburtshilfe Frauenheilkd 1975;35(10):761-6.	168
Laforga JBM. Amniotic fluid embolism. Report of two cases with coagulation disorder. Acta Obstet Gynecol Scand 1997;76(8):805-6.	107-1
Leitner J, Bauer P, Fabsits M. Fruchtwassermbolie - Ein Fallbericht mit positivem Ausgang. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1995;30:113-5.	115
Lim Y, Loo CC, Chia V, Fun W. Recombinant factor VIIa after amniotic fluid embolism and disseminated intravascular coagulopathy. Int J Gynaecol Obstet 2004;87(2):178-9.	49
Lumley J, Owen R, Morgan M. Amniotic fluid embolism: a report of three cases. Anaesthesia 1979;34:33-6.	162.1 162.2
Maher JE, Wenstrom KD, Hauth JC, Meis PJ. Amniotic fluid embolism after saline amnioinfusion: two cases and review of the literature. Obstet Gynecol 1994;83(5 Pt 2):851-4.	119
Mathelier AC, Karachorlu K. Placenta previa and accreta complicated by amniotic fluid embolism. Int J Fertil Womens Med 2006;51(1):28-32.	39
Mato J. Suspected amniotic fluid embolism following amniotomy: a case report. AANA J 2008;76(1):53-9.	19
Martin PS, Leaton MB. Emergency. Amniotic fluid embolism. Am J Nurs 2001;101(3):43-4.	81
McDonnell NJ, Chan BO, Frengley RW. Rapid reversal of critical haemodynamic compromise with nitric oxide in a parturient with amniotic fluid embolism. Int J Obstet Anesth 2007;16(3):269-73.	29
Meier PR, Bowes WA, Jr. Amniotic fluid embolus-like syndrome presenting in the second trimester of pregnancy. Obstet Gynecol 1983;61(3 Suppl):31S-34S.	154-2 154-3
Mulder JI. Amniotic fluid embolism: an overview and case report. Am J Obstet Gynecol 1985;152(4):430-5.	147
Nagar MP, Gratrix AP, O'Beirne HA, Enright SM. Survival following amniotic fluid embolism and cardiac arrest complicated by sub-capsular liver haematoma. Int J Obstet Anesth 2005;15:62-5.	48
Oney T, Schander K, Muller N, Fromm G, Lang N. Fruchtwasserembolie mit Gerinnungsstörung - ein kasuistischer Beitrag. Geburtshilfe Frauenheilkd 1982;42:25-8.	158
Peitsidou A, Peitsidis P, Tsekoura V, et al. Amniotic fluid embolism managed with success during labour: report of a severe clinical case and review of literature. Arch Gynecol Obstet 2008;277(3):271-5.	20
Philip RS. Amniotic fluid embolism. N Y State J Med 1967;67(15):2085-8.	187.1
Plötz J, Krone HA. Fruchtwasserembolie. Anaesthesist 1989;38(2):76-80.	132
Porat S, Leibowitz D, Milwidsky A, et al. Transient intracardiac thrombi in amniotic fluid embolism. BJOG 2004;111(5):506-10.	53
Pschyrembel W, Bahrmann E. Fruchtwasserembolie. Zentralbl Gynakol	199

1960;82:282-4.	
Rämsch R. Tödliche Fruchtwasserembolie - ein kasuistischer Beitrag. Zentralbl Allg Pathol 1960;101:470-4.	198
Ray BK, Vallejo MC, Creinin MD, et al. Amniotic fluid embolism with second trimester pregnancy termination: a case report. Can J Anaesth 2004;51(2):139-44.	57
Resnik R, Swartz WH, Plumer MH, Benirschke K, Stratthaus ME. Amniotic fluid embolism with survival. Obstet Gynecol 1976;47(3):295-8.	167
Schaerf RH, de Campo T, Civetta JM. Hemodynamic alterations and rapid diagnosis in a case of amniotic-fluid embolus. Anesthesiology 1977;46(2):155-7.	165
Schrempel A, Fiebing E. Die akute Gerinnungsstörung nach Fruchtwasserinfusion. Zentralbl Gynakol 1982;104:1545-51.	156.1 156.2
Seger R, Lemtis H, Hoffbauer H. [A new interpretation of the relationship between supine hypotension syndrome and amniotic fluid embolism (author's transl)]. Geburtshilfe Frauenheilkd 1973;33(11):868-71.	175
Shojai R, Chau C, Boubli L, d'Ecrole C. Amniotic fluid embolism during late term termination of pregnancy. Prenat Diagn 2003;23(11):950-1.	61
Skjodt P. Amniotic fluid embolism. A case investigated by coagulation and fibrinolysis studies. Acta Obstet Gynecol Scand 1965;44(3):437-57.	191
Spapen HD, Umbrain V, Braekmans P, Huyghens L. Use of the Swan Ganz catheter in amniotic fluid embolism. Intensive Care Med 1988;14(6):678.	136
Sprung J, Rakic M, Patel S. Amniotic fluid embolism during epidural anesthesia for cesarean section. Acta Anaesthesiol Belg 1991;42(4):225-31.	130
Stanten RD, Iverson LI, Daugharty TM, et al. Amniotic fluid embolism causing catastrophic pulmonary vasoconstriction: diagnosis by transesophageal echocardiogram and treatment by cardiopulmonary bypass. Obstet Gynecol 2003;102(3):496-8.	64
Stehr SN, Liebich I, Kamin G, Koch T, Litz RJ. Closing the gap between decision and delivery--amniotic fluid embolism with severe cardiopulmonary and haemostatic complications with a good outcome. Resuscitation (2007);74(2):377-81.	24
Stromme WB, Fromke VL. Amniotic fluid embolism and disseminated intravascular coagulation after evacuation of missed abortion. Obstet Gynecol 1978;52(1):76-80.	166
Stroup J, Haraway D, Beal JM. Aprotinin in the management of coagulopathy associated with amniotic fluid embolus. Pharmacotherapy 2006;26(5):689-93.	35
Taenaka N, Shimada Y, Kawai M, Yoshiya I, Kosaki G. Survival from DIC following amniotic fluid embolism. Successful treatment with a serine proteinase inhibitor; FOY. Anaesthesia 1981;36(4):389-93.	159
Tan K-H, Sim Y-Y, Chiu JW, Loo C-C, Yeo S-W. Maternal-fetal survival following amniotic fluid embolism: 2 case reorts. The Internet Journal of Anesthesiology. Volume 5, Number 4 2002. Available from:	79-1 79-2

http://www.ispub.com/ostia/index.php?xmlFilePath=journals/ija/vol5n4/-amniotic.xml. [Accessed 25.02.2010].	
Terasako K. Amniotic fluid embolism. J Anesth 2001;15:238.	80
von Hugo R, Rust M, Deckardt R, Graeff H. Fruchtwasserembolie. Gynakologe 1984;17:124-30.	152
Weksler N, Ovadia L, Stav A, Iuchtmann M, Ribac L. Continuous arteriovenosus hemofiltration in the treatment of amniotic fluid embolism. Int J Obstet Anesth 1994;3(2):92-6.	118

8.2 Ausgeschlossene Publikationen

Tabelle 38 Ausgeschlossene Publikationen

Ausgeschlossene Publikationen	Studien-Nr.	Ausschluss-grund
Agia G, Wyatt L, Re E. Pulmonary microvascular cytology. A new diagnostic application of the pulmonary artery catheter. Chest 1986;90(4):627-8.	142	POP
Allam J, Cox M, Yentis SM. Cell salvage in obstetrics. Int J Obstet Anesth 2008;17(1):37-45.	18	STU
Al-Shabibi N, Penna L. Postpartum collapse. Curr Obstet Gynaecol 2006;16(2):72-8.	34	STU
Anderson DG. Amniotic fluid embolism. A re-evaluation. Am J Obstet Gynecol 1967;98(3):336-48.	188	STU
Aurangzeb I, George L, Raoof S. Amniotic fluid embolism. Crit Care Clin 2004;20(4):643-50.	51	STU
Awad IT, Shorten GD. Amniotic fluid embolism and isolated coagulopathy: atypical presentation of amniotic fluid embolism. Eur J Anaesthesiol 2001;18(6):410-3.	87	POP
Ayoub CM, Zreik TG, Dabbous AS, Baraka AS. Amniotic fluid embolus: can we affect the outcome? Curr Opin Anaesthesiol 2003;16(3):257-61.	68	STU
Battistini B. Modulation and roles of the endothelins in the pathophysiology of pulmonary embolism. Can J Physiol Pharmacol 2003;81(6):555-69.	66	STU
Beischer NA, Layton KB. The severe pulmonary distress syndrome in obstetrics. Med J Aust 1966;2(22):1042-3.	190	POP
Bick RL. Disseminated intravascular coagulation: a review of etiology, pathophysiology, diagnosis, and management: guidelines for care. Clin Appl Thromb Hemost 2002;8(1):1-31.	78	STU
Boulton FE, Letsky E. Obstetric haemorrhage: causes and management. Clin Haematol 1985;14(3):683-728.	146	STU

Burrows A, Khoo SK. The amniotic fluid embolism syndrome: 10 years' experience at a major teaching hospital. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1995;35(3):245-50.	114	STU
Büscher U, Rath W. Fruchtwasserembolie. Geburtshilfe Frauenheilkd 1999;59:XIII-XV.	103	STU
Bussen S, Schwarzmann G, Steck T. Klinik und Therapie der Fruchtwasserembolie. Darstellung anhand einer Kasuistik. Z Geburtshilfe Neonatol 1997;201(3):95-8.	108	POP
Callum JL, Karkouti K, Lin Y. Cryoprecipitate: the current state of knowledge. Transfus Med Rev 2009;23(3):177-88.	9	STU
Carol W. Geburtshilfliche Notfälle; die Mutter betreffend. Z Arztl Fortbild (Jena) 1975;69(8):424-6.	169	STU
Catling S, Joels L. Cell salvage in obstetrics: the time has come. BJOG 2005;112(2):131-2.	44	STU
Clark SL, Cotton DB, Gonik B, Greenspoon J, Phelan JP. Central hemodynamic alterations in amniotic fluid embolism. Am J Obstet Gynecol 1988;158(5):1124-6.	134	STU
Clarke J, Butt M. Maternal collapse. Curr Opin Obstet Gynecol 2005;17(2):157-60.	47	STU
Conde-Agudelo A, Romero R. Amniotic fluid embolism: an evidence-based review. Am J Obstet Gynecol 2009;201(5):445 e13.	1	STU
Curran CA. Intrapartum emergencies. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2003;32(6):802-13.	62	STU
Czapek EE. Coagulation problems. Int Anesthesiol Clin 1973;11(2):175-201.	178	STU
Dabelea V, Schultze PM, McDuffie RS. Intrauterine balloon tamponade in the management of postpartum hemorrhage. Am J Perinatol 2007;24(6):359-64.	25	STU
Davies S. Amniotic fluid embolus: a review of the literature. Can J Anaesth 2001;48(1):88-98.	86	STU
Deller A, Wiedeck H, Konrad F, Schmitz JE. ARDS nach Fruchtwasserembolie. Kasuistik einer erfolgreichen Langzeitintensivtherapie. Anaesthesist 1987;36:34-8.	140	POP
de Rooij GM, Gelissen HP, Wester JP, et al. Several maternal rspiratory distress due to the amniotic fluid embolism syndrome in a twin pregnancy. Neth J Med 2003;61(10):337-40.	74	POP
Dib N, Bajwa T. Amniotic fluid embolism causing severe left ventricular dysfunction and death: case report and review of the literature. Cathet Cardiovasc Diagn 1996;39(2):177-80.	110	POP
Dodgson J, Martin J, Boswell J, Goodall HB, Smith R. Probable amniotic fluid embolism precipitated by amniocentesis and treated by exchange transfusion. Br Med J (Clin Res Ed) 1987;294(6583):1322-3.	138	POP

Dolyniuk M, Orfei E, Vania H, Karlman R, Tomich P. Rapid diagnosis of amniotic fluid embolism. Obstet Gynecol 1983;61(3 Suppl):28S-30S.	155	POP
Dorairajan G, Soundararaghavan S. Maternal death after intrapartum saline amnioinfusion - report of two cases. BJOG 2005;112(9):1331-3.	42.1	POP
Dudney TM. Pulmonary embolism from amniotic fluid, fat, and air. Prog Cardiovasc Dis 1994;36(6):447-74.	117	STU
Duffy BL. Does amniotic fluid embolism recur? Anaesth Intensive Care 1998;26(3):333.	104	STU
Ellingsen CL, Eggebo TM, Lexow K. Amniotic fluid embolism after blunt abdominal trauma. Resuscitation 2007;75(1):180-3.	23	POP
Engel G. Plötzlicher mütterlicher Tod bei Spontangeburt: kasuistischer Beitrag zur Fruchtwasserembolie. Munch Med Wochenschr 1964;41:1846-8.	195	INT
Fay R. Amniotic fluid embolism. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1988;28(3):241.	134	STU
Flute PT. Haemorrhage and Fibrinolysis. Proc R Soc Med 1964;57:603-6.	194	STU
Forester D. Amniotic fluid embolism and emergency cardiac care. Ann Emerg Med 1984;13(12):1172-3.	151	STU
Gei A, Vadhera R, Hankins G. Embolism during pregnancy: thrombus, air, and amniotic fluid. Anesthesiol Clin North America 2003;21:165-82.	69	STU
Germain S, Wyncoll D, Nelson-Piercy C. Management of the critically ill obstetric patient. Curr Obstet Gynaecol 2006;16(3):125-33.	32	STU
Gillie MH. Amniotic fluid embolism. Anesthesiol Clin North America 1993;11(1):55-78.	121	STU
Girling JC. Management of medical emergencies in pregnancies. CPD Journal Acute Medicine 2002;1(3):96-100.	77	STU
Gist RS, Stafford IP, Leibowitz AB, Beilin Y. Amniotic fluid embolism. Anesth Analg 2009;108(5):1599-602.	6	STU
Gogola J, Hankins GD. Amniotic fuid embolism in progress: a management dilemma! Am J Perinatol 1997;15(8):491-3.	106	POP, INT
Guise JM. Anticipating and responding to obstetric emergencies. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2007;21(4):625-38.	22	STU
Hankins GD, Clark SL. Amniotic fluid embolism. Fetal and Maternal Medicine Review 1997;9(1):35-47.	109	STU
Hankins GD, Satin AJ, Seiken GL, Barth WH. Critical care and pregnancy. Curr Probl in Obstetrics, Gynecology and Fertility 1993;16(6):213-49.	120	STU

Hardaway RM, 3rd. Coagulation disorders and hemorrhagic shock in the parturient. Int Anesthesiol Clin 1968;6(3):743-64.	186	STU
Heidenreich W. Amniotic fluid embolism. Zentralbl Gynakol 1993;115(5):133-7.	122.1	POP
Hill JD, Ratliff JL, Fallat RJ, et al. Prognostic factors in the treatment of acute respiratory insufficiency with long-term extracorporeal oxygenation. J Thorac Cardiovasc Surg 1974;68(6):905-17.	170	STU
Jackson N, Paterson-Brown S. Physical sequelae of caesarean section. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2001;15(1):49-61.	85	STU
Jacob HS, Hammerschmidt DH. Tissue damage caused by activated complement and granulocytes in shock lung, post perfusion lung, and after amniotic fluid embolism: ramifications for therapy. Ann Chir Gynaecol Suppl 1982;196:3-9.	157	STU
Jegasothy R. Sudden maternal deaths in Malaysia: a case report. J Obstet Gynaecol Res 2002;28(4):186-93.	76	STU
Jiva TM. Critical care of pregnant women, Part 2: Fluid and air embolism, pneumonia. J Clin Illn 2000;15(8):424-9.	90	STU
Johnson TR, Abbasi IA, Urso PJ. Fetal heart rate patterns associated with amniotic fluid embolism. Am J Perinatol 1987;4(3):187-90.	137.2	POP
Jorens PG. Nonthrombotic pulmonary embolism. Eur Respir J 2009;34(2):452-74.	11	STU
Kaneko Y, Ogihara T, Tajima H, Mochimaru F. Continuous hemodiafiltration for disseminated intravascular coagulation and shock due to amniotic fluid embolism: report of a dramatic response. Intern Med 2001;40(9):945-7.	82	POP
Kaptanoglu M, Dogan K, Onen A, et al. Lung mass due to amniotic fluid embolism. Scand Cardiovasc J 1999;33(2):117-9.	101	POP
Kent KJ, Cooper BC, Thomas KW, Zlatnik FJ. Presumed antepartum amniotic fluid embolism. Obstet Gynecol 2003;102(3):493-5.	65	POP
Killam A. Amniotic fluid embolism. Clin Obstet Gynecol 1985;28(1):32-6.	150	STU
King MB, Harmon KR. Unusual forms of pulmonary embolism. Clin Chest Med 1994;15(3):561-80.	116	STU
Kretzschmar M, Zahm DM, Remmler K, et al. Anaphylactoid syndrome of pregnancy. Pathologische und therapeutische Aspekte der Fruchtwasserembolie anhand einer Kasuistik mit letalem Ausgang. Anaesthesist 2003;52(5):419-26.	71	POP
Kuhnert M, Dickerhoff R. Sickle cell disease in pregnancy and under contraception. Gynakol Prax 2009;33(2):308-9.	7	STU
Laforga JBM. Amniotic fluid embolism. Report of two cases with	107.2	POP, END

coagulation disorder. Acta Obstet Gynecol Scand 1997;76(8):805-6.		
Lapinsky SE. Cardiopulmonary complications of pregnancy. Crit Care Med 2005;33(7):1616-22.	46	STU
Lee W, Ginsburg KA, Cotton DB, Kaufman RH. Squamous and trophoblastic cells in the maternal pulmonary circulation identified by invasive hemodynamic monitoring during the peripartum period. Am J Obstet Gynecol 1986;155(5):999-1001.	141	STU
Lee HA, Frampton J. Case of Intra-Amniotic Glucose Induction Followed by Nonfatal Amniotic Fluid Embolism and Acute Renal Failure. Am J Obstet Gynecol 1964;90:554-5.	193	POP
Letsky EA. Disseminated intravascular coagulation. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2001;15(4):623-44.	83	STU
Levy R, Furman B, Hagay ZJ. Fetal bradycardia and disseminated coagulopathy: atypical presentation of amniotic fluid emboli. Acta Anaesthesiol Scand 2004;48(9):1214-5.	55	POP
Lieberman J. Clotting Defects in Hemorrhagic Complications of Pregnancy. Postgrad Med 1964;36:577-83.	192	STU
Lippmann M. Air embolism. Int Anesthesiol Clin 1972;10(1):93-109.	180	STU
Lombaard H, Soma-Pillay P, Farrell el M. Managing acute collapse in pregnant women. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2009;23(3):339-55.	8	STU
Lumley J, Owen R, Morgan M. Amniotic fluid embolism: a report of three cases. Anaesthesia 1979;34:33-6.	162.3	POP
MacAfee CH. Trends in Obstetrics. Med J Malaysia 1963;17:274-81.	196	STU
MacMillan D. Experimental amniotic fluid infusion. J Obstet Gynaecol Br Commonw 1968;75(8):849-52.	185	STU
Malhotra P, Agarwal R, Awasthi A, Das A, Behera D. Delayed presentation of amniotic fluid embolism: lessons from a case diagnosed at autopsy. Respirology 2007;12:148-50.	28	POP
Martin SR, Foley MR. Intensive care in obstetrics: an evidence-based review. Am J Obstet Gynecol 2006;195(3):673-89.	31	STU
Martin RW. Amniotic fluid embolism. Clin Obstet Gynecol 1996;39(1):101-6.	113	STU
Martindale E, Oates S. Amniotic fluid embolism and PGs. Br J Hosp Med 1992;48(2):135.	125	POP
Masson RG, Ruggieri J. Pulmonary microvascular cytology. A new diagnostic application of the pulmonary artery catheter. Chest 1985;88(6):908-14.	145	STU
Masson RG, Ruggieri J, Siddiqui MM. Amniotic fluid embolism: definitive diagnosis in a survivor. Am Rev Respir Dis	161	POP

1979;120(1):187-92.		
Matsuda Y, Kamitomo M. Amniotic fluid embolism: a comparison between patients who survived and those who died. J Int Med Res 2009;37:1515-21.	2.1, 2.2 2.3 2.4, 2.6 2.5 2.7 - 2.9	POP POP, INT POP INT POP, INT
McDonnell NJ, Chan BO, Frengley RW. In reply. Int J Obstet Anesth 2008;17(2):190.	15	STU
Meier PR, Bowes WA, Jr. Amniotic fluid embolus-like syndrome presenting in the second trimester of pregnancy. Obstet Gynecol 1983;61(3 Suppl):31S-34S.	154.1	POP
Mhango C, Rochat R, Arkutu A. Reproductive mortality in Lusaka, Zambia, 1982-1983. Stud Fam Plann 1986;17(5):243-51	143	STU
Moore J, Baldisseri MR. Amniotic fluid embolism. Crit Care Med 2005;33(10 Suppl):S279-85.	41	STU
Nice GW. Alcohol in fat embolism. Use of alcohol by intermittent positive pressure breathing. J Kans Med Soc 1974;75(10):306-8.	171	POP
Oates S, Williams GL, Rees GA. Cardiopulmonary resuscitation in late pregnancy. BMJ 1988;297(6645):404-5.	133	POP
O'Shea A, Eappen S. Amniotic fluid embolism. Int Anesthesiol Clin 2007;45(1):17-28.	26	STU
Pang ALY, Watts RW. Amniotic fluid embolism during caesarean section under spinal anaesthesia. Is sympathetic blockade a risk factor? Aust N Z J Obstet Gynaecol 2001;41(3):342-3.	84	POP
Penna L, Clarke J. Post-partum collapse. Curr Obstet Gynaecol 2003;13(2):67-73.	70	STU
Pereira A, Krieger BP. Pulmonary complications of pregnancy. Clin Chest Med 2004;25(2):299-310.	54	STU
Perozzi KJ, Englert NC. Amniotic fluid embolism: an obstetric emergency. Crit Care Nurse 2004;24(4):54-61.	56	STU
Petrone P, Asensio JA. Trauma in pregnancy: assessment and treatment. Scand J Surg 2006;95(1):4-10.	36	STU
Philip RS. Amniotic fluid embolism. N Y State J Med 1967;67(15):2085-8.	187.2	POP
Prosper SC, Goudge CS, Lupo VR. Recombinant factor VIIa to successfully manage disseminated intravascular coagulation from amniotic fluid embolism. Obstet Gynecol 2007;109(2 Pt2):524-5.	21	POP
Rainio J, Penttilä A. Amniotic fluid embolism as cause of death in a car accident - a case report. Forensic Sci Int 2003;137(2-3):231-4.	72	POP
Rodgers L, Dangel-Palmer MC, Berner N. Acute circulatory and respiratory collapse in obstetrical patients: a case report and re-	89	POP

view of the literature. Aana J 2000;68(5):444-50.		
Rodgers GF, Heymach GJ. Cryoprecipitate therapy in amniotic fluid embolization. Am J Med 1984;76:916-20.	153	POP
Rodgers BM, Staroscik RN, Reis RL. Amniotic fluid embolism: effects on myocardial contractility and systemic and pulmonary vascular resistance. Surg Forum 1969;20:203-5.	183	STU
Rushton DI. Pathological investigation of maternal deaths: a cause for concern. Br Med J 1980;280(6216):767-9.	160	STU
Schmid J, Stadelmann U. Zur Fruchtwasserembolie. Geburtshilfe Frauenheilkd 1973;33:130-2.	177	POP
Schoening AM. Amniotic fluid embolism: historical perspectives & new possibilities. MCN Am J Matern Child Nurs 2006;31(2):78-83, quiz 84-5.	33	END
Shah K, Karlman R, Heller J. Ventricular tachycardia and hypotension with amniotic fluid embolism during cesarean section. Anesth Analg 1986;65(5):533-5.	144	POP
Shannon PE. Intravenous prostaglandin F2alpha? Int J Obstet Anesth 2005;14(2):179-80.	43	STU
Shapiro JM. Critical care of the obstetric patient. J Intensive Care Med 2006;21(5):278-86.	30	STU
Sisson MC. Amniotic fluid embolism. Crit Care Nurs Clin North Am 1992;4(4):667-73.	124	STU
Sisson MC. Amniotic fluid embolism. NAACOGS Clin Issu Perinat Womens Health Nurs 1992;3(3):469-74.	127	STU
Slunsky R. Experimentelle Fruchtwasserembolie mit Blutgerinnungsstörung. Fortschr Geburtshilfe Gynakol 1972;47:1-110.	181	STU
Spence M, Mason KG. Experimental amniotic fluid embolism in rabbits. Am J Obstet Gynecol 1974;119(8):1073-8.	173	STU
Sprung J, Cheng EY, Patel S, Kampine JP. Understanding and Management of Amniotic Fluid Embolism. J Clin Anesth 1992;4:235-40.	128	Duplikat
Stafford IP, Sheffield J. Amniotic fluid embolism. Obstet Gynecol Clin North Am 2007;34(3):545-53.	27	STU
Stiller RJ, Siddiqui D, Laifer SA, Tiakowski RL, Whetham JCG. Successfull pregnancy after suspected anaphylactoid syndrome of pregnancy (amniotic fluid embolus) - a case report. J Reprod Med 2000;45:1007-9.	99	POP
Strickland MA, Bates GW, Whitworth NS, Martin JN. Amniotic fluid embolism: prophylaxis with heparin and aspirin. South Med J 1985;78(4):377-9.	149	STU
Striegler E, Torkzadeh I, Krone HA. Zur Therapie der Fruchtwasserembolie. Geburtshilfe Frauenheilkd 1969;29(8):725-8.	184	POP

Styron AG, George RB, Allen TK, Peterson-Layne C, Muir HA (2008). Multidisciplinary management of placenta percreta complicated by embolic phenomena. Int J Obstet Anesth;17(3):262-6.	14	POP
Swayze CR, Barton JR, Skerman JH. Amniotic fluid embolism. Semin Anesth 2000;19(3):181-7.	91	STU
Syed SA, Dearden CH. Amniotic fluid embolism: emergency management. J Acccid Emerg Med 1996;13(4):285-6.	111	POP
Tanus-Santos JE, Theodorakis MJ. Is there a place for inhaled nitric oxide in the therapy of acute pulmonary embolism? Am J Respir Med 2002;1(3):167-76.	75	STU
Tanus-Santos JE, Moreno H, Jr. Inhaled nitric oxide and amniotic fluid embolism. Anesth Analg 1999;88(3):691.	102	STU
Thachil J, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation in obstetric disorders and its acute haematological management. Blood Rev 2009;23(4):167-76.	3	STU
Thomas D. Facilities for blood salvage (cell saver technique) must be available in every obstetric theatre. Int J Obstet Anesth 2005;14(1):48-50.	45	STU
Thomson AJ, Greer IA. Non-haemorrhagic obstetric shock. Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2000;14(1):19-41.	98	STU
Tramoni G, Boisson C, Gamerre L, et al. [Amniotic fluid embolism: a review]. Ann Fr Anesth Reanim 2006;25(6):599-604.	52	POP
Tuck CS. Amniotic fluid embolus. Proc R Soc Med 1972;65(1):94-5.	182	POP
Tuffnell DJ, Hamilton S. Amniotic fluid embolism. Obstet Gynecol Reprod Med 2008;18(8):213-6.	13	STU
Tuffnell DJ. Amniotic fluid embolism. Curr Opin Obstet Gynecol 2003;15(2):119-22.	67	STU
Tuffnell DJ, Johnson H. Amniotic fluid embolism: the UK register. Hosp Med 2000;61(8):532-4.	92	STU
Uszynski M. Amniotic fluid embolism: the complication of known pathomechanism but without pathogenetic therapy? Thromb Haemost 2009;101:795-6.	5	STU
van Heerden PV, Webb SA, Hee G, Corkeron M, Thompson WR. Inhaled aerosolized prostacyclin as a selective pulmonary vasodilator for the treatment of severe hypoxaemia. Anaesth Intensive Care 1996;24(1):87-90.	112	END
Vellayappan U, Attias MD, Shulman MS. Paradoxical embolization by amniotic fluid seen on the transesophageal echocardiography. Anesth Analg 2009;108(4):1110-2.	10	POP
Waters JH. Indications and contraindications of cell celvage. Transfusion 2004;44(12 Suppl):40S-4S.	50	STU
Waters JH, Biscotti C, Potter PS, Phillipson E. Amniotic fluid	97	STU

removal during cell salvage in the cesarean section patient. Anesthesiology 2000;92(6):1531-6.		
Wickham S. The birth of water embolism. Pract Midwife 2005;8(11):37.	40	STU
Yang J-I, Kim H-S, Chang K-H, Ryu H-S, Joo H-J. Amniotic fluid embolism with isolated coagulopathy. J Reprod Med 2006;51(1):64-6.	37	POP
Zapol WM, Snider MT, Schneider RC. Extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory failure. Anesthesiology 1977;46(4):272-85.	164	STU
No-author-listed. In this issue. Resuscitation 2000;43(2):87-8.	96	STU
No-author-listed. Education and self-assessment. Curr Anaesth Crit Care 1998;9(5):267-72.	105	STU

8.3 Datenerhebungsbögen und Qualitätsbewertung

Datenerhebungsbögen und Qualitätsbewertung

I Datenerhebungsbogen zur Überprüfung der Studieneignung

II Datenerhebungsbogen zur Analyse der Daten eingeschlossener Studien

III Qualitätsbewertung eingeschlossener Studien

Studien-Nr: /___/___/___/

Autoren: _____

Titel: _____

Journal: _____ **Jahr:** /___/___/___/___/

I	**Studien-Einschluss☐ / Studien-Ausschluss☐ (STU☐ / POP☐ / INT☐ / END☐)**
II	**Gesamtpunktwert _____ P (Studie guter☐ / mittlerer☐ / schlechter☐ Qualität)**

I	**Items zur Überprüfung der Studieneignung**	**ja**	**nein**		**Einschluss**
					Ausschluss

1.	**Angaben bezüglich des Studiendesigns**	**ja**	**nein**		**Einschluss**
					Ausschluss / STU
	Studiendesign:				
	Entspricht Evidenzklasse:				
	Anforderungen an das Studiendesign erfüllt				

2.	**Angaben bezüglich der Population**	**ja**	**nein**		**Einschluss**
					Ausschluss / POP
	Patientin bei Symptombeginn in Klinik				
	Akute Hypotonie☐ / plötzlicher Herzstillstand☐				
	Akute Hypoxie☐ / Atemstillstand☐				
	Koagulopathie laborchemisch☐ / klinisch☐				
	Abwesenheit anderer Erklärungen				
	Anforderungen an die Population erfüllt				

3.	**Angaben bezüglich der Intervention(en)**	**ja**	**nein**		**Einschluss**
					Ausschluss / INT
	(Durchgeführte) Intervention(en) beschrieben				
	Anforderungen an die Interventionen(en) erfüllt				

4.	**Angaben bezüglich der Endpunkte**	**ja**	**nein**		**Einschluss**
					Ausschluss / END
	Endpunkt bekannt: überlebt ☐ / verstorben ☐				
	Anforderungen an die Endpunkte erfüllt				

II	**Items zur Daten-Analyse eingeschlossener Studien**

1.	**Schwangerschaft** Einlings-Schwangerschaft☐ /Mehrlings-Schwangerschaft☐
2.	**Gestationsalter bei Symptombeginn (SB)** 1. Trimenon☐ / 2. Trimenon☐ / 3. Trimenon☐
3.	**Geburtsphase bei SB** vor Geburt☐ / Eröffnungs-☐ / Austreibungs-☐ / Nachgeburtsperiode☐ / Wochenbett☐
4.	**Art der Fruchtblaseneröffnung / Zeitlicher Bezug zum SB** Spontaner Blasensprung☐ / Amniotomie☐ / Amniozentese☐ / Eröffnung bei OP☐ SB < 10 min nach Eröffnung☐ / > 10 min nach Eröffnung☐
5.	**Fruchtwasser-Status bei SB** Mekonium☐ / klar☐ / blutig☐ / anderer☐
6.	**Gabe von Wehenmitteln vor SB** keine☐ / Prostaglandine☐ / Oxytocin☐ / andere☐
7.	**Plazenta-Anomalien** keine☐ / vorzeitige Lösung☐ / Placenta praevia☐ / Placenta percreta / accreta☐
8.	**Wehensturm / Dauerkontraktion vor SB** ja☐ / nein☐
9.	**Anästhesie vor SB** keine☐ / PDA / Spinale☐ / Vollnarkose☐ / andere☐
10.	**Entbindungsmodus** Interruptio☐ / spontan☐ / vaginal-operativ☐ / Sectio caesarea☐ / in utero verblieben☐
11.	**Spezielle Maßnahmen** Reanimation im Sinne eines ACLS durchgeführt☐ / nicht durchgeführt☐ Arterieller Zugang☐ / ZVK☐ / Pulmonalarterienkatheter☐ / TEE☐ / TTE☐
12.	**Interdisziplinäre Zusammenarbeit** ja☐ / nein☐ / Intensivstation☐
13.	**Durchführung und Ergebnis einer histologischen Untersuchung** durchgeführt☐ (Hinweise☐ / keine Hinweise erhalten☐) / nicht durchgeführt☐
14.	**Outcome Mütter** überlebt☐ / verstorben☐ (Überlebenszeit ab SB in Stunden: h)
15.	**Outcome Kinder** *Vor SB tot☐* / vor SB geboren☐ / lebend in utero bei SB (überlebt☐ / verstorben☐)

III	Items zur Qualitätsbewertung eingeschlossener Studien	Punkte			Gesamt
		0	1	2	/ 27

1.	**Angaben zu anamnestischen Daten der Frau**	**0**	**1**	**-**	**/ 3**
	Alter				
	Vorhandensein☐ / Nicht-Vorhandensein☐ von Allergien				
	Vorhandensein☐ / Nicht-Vorhandensein☐ von Vorerkrankungen				

2.	**Angaben zur Schwangerschaft**	**0**	**1**	**-**	**/ 3**
	Gravidität☐ / Parität☐				
	Einlings-☐ / Mehrlingsschwangerschaft☐				
	Schwangerschaftsverlauf				

3.	**Angaben zum Geburtsverlauf**	**0**	**1**	**-**	**/ 2**
	Gabe☐ / Nicht-Gabe☐ wehenfördernder Substanzen				
	Entbindungsmodus				

4.	**Angaben zur Diagnose**	**0**	**1**	**2**	**/ 7**
	Diagnosekriterium „Hypotonie“				
	Diagnosekriterium „Hypoxie“				
	Diagnosekriterium „Koagulopathie“				
	Durchführung☐ / Nicht-Durchführung☐ einer Histologie				

5.	**Ereignisbezogene Angaben**	**0**	**1**	**-**	**/ 5**
	SSW bei Symptombeginn (SB)				
	Wehen-Status bei SB	x	x		
	Fruchtblasen-Status bei SB				
	Fruchtwasser-Status bei SB				
	Geburtsphase bei SB				
	Vorliegen☐ / Nicht-Vorliegen☐ von fetalem „Distress“ bei SB	x	x		
	Maßnahme☐ / keine Maßnahme☐ zur Anästhesie bei SB				

6.	**Angaben zur Therapie**	**0**	**1**	**2**	**/ 3**
	Interdisziplinäre☐ / Keine Interdisziplinäre☐ Zusammenarbeit				
	Intervention 1:				
	Intervention 2:				
	Intervention 3:				

7.	**Angaben zum Outcome der Mutter**	**0**	**1**	**-**	**/ 3**
	a) Überleben☐ / b) Versterben☐ der Mutter				
	↳ a) Dauer des mütterlichen Krankenhausaufenthaltes				
	↳ a) Auftreten☐ / Nicht-Auftreten☐ von Spätfolgen				
	↳ b) Todeszeitpunkt				
	↳ b) Durchführung☐ / Nicht-Durchführung☐ einer Autopsie				

8.	**Angaben zum Outcome des Kindes**	**0**	**1**	**-**	**/ 1**
	a) Vor SB geboren☐ / b) überlebt☐ / c) verstorben☐ / *Vor SB tot☐*				
	↳ a) Angaben zum klinischen Zustand pp (APGAR, Nabel-pH)	x	x		
	↳ b) Auftreten☐ / Nicht-Auftreten☐ von Spätfolgen	x	x		
	↳ c) Todeszeitpunkt	x	x		

8.4 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Saskia Murach, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: ‚Überleben einer Fruchtwasserembolie in Abhängigkeit von der Therapie' selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.
Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)" des ICMJE -*www.**icmje**.org*) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.
Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst."

Berlin, 01.12.2013 Saskia Murach

<u>Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen</u>

Saskia Murach hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Murach S, Vetter K. Risikofaktoren der Fruchtwasserembolie - eine systematische Übersichtsarbeit. 25. Kongress für Perinatale Medizin, 1.-3.12.2011, ICC Berlin 2011, Z Geburtshilfe Neonatol, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart - New York. 215: E52-3.

Beitrag im Einzelnen: Literaturrecherche und Auswertung, Planung, Gestaltung und Präsentation eines Posters, Verfassen eines Abstracts, Anfertigung eines Handouts.

Berlin, 01.12.2013 Prof. Dr. K. Vetter

Saskia Murach

8.5 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

8.6 Danksagung

Mein erster Dank geht an meinen Betreuer und Doktorvater Prof. Dr. Klaus Vetter, der mich in allen Phasen der Arbeit fachlich beraten und tatkräftig unterstützt hat. Seine wertvollen Anregungen sowie seine konstruktive Kritik haben diese Arbeit sehr bereichert. Nicht zuletzt ist ihm zu verdanken, dass mein dieser Arbeit zugrundeliegendes Interesse für die Fruchtwasserembolie im Rahmen einer Unterrichtseinheit in meiner Ausbildung zur Hebamme überhaupt erst geweckt wurde.

Darüber hinaus danke ich PD Dr. Thomas Keil vom Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité - Universitätsmedizin Berlin herzlich für seine sofortige Bereitschaft mich umfassend bei der Bewältigung einer Methodik-Krise zu unterstützen, an der das ganze Projekt fast gescheitert wäre.

Frau Christine Gericke vom Institut für medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin danke ich für ihre ebenso freundliche wie geduldige statistische Beratung.

Bei Prof. Dr. Wolfgang Henrich aus der Klinik für Geburtsmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin möchte ich mich bedanken, dass er mir Akteneinsicht ermöglicht hat.

Meinen Kolleginnen und Kollegen aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Vivantes Klinikum am Urban in Berlin danke ich vor allem für ihre erfrischenden Ratschläge und ihre Bereitschaft sich mit mir den Kopf über ungelöste Fragen zu zerbrechen.

Ein großer Dank gilt auch meinen Freundinnen! Sie haben verlässlich für unentbehrlichen Ausgleich gesorgt und mich selbst in Phasen größter Frustration ertragen und zum Lachen gebracht. Ihr seid die Besten! Und das seit vielen Jahren.
Insbesondere möchte ich mich bei Anja Böhnke für Ihre endlose Geduld und nachsichtige Unterstützung in allen Fragen der Statistik bedanken. Marlies Laser danke ich für ihr ausdauerndes Engagement fehlende Literatur am anderen Ende der Welt aufzuspüren. Darüber hinaus danke ich Esther Linkenbach und Jens Hahn (ohne die das ganze Studium nicht halb so viel Spaß gemacht hätte!), Friederike Peiser, Sarah Thomsen, Steffen Sibler, Elena Gröning, Matze Just, Tony Kemble und Sonja Cecar für ihr Interesse und ihre tatkräftige Unterstützung.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern und meiner Familie. Zunächst möchte ich meinen Eltern danken, dass sie mich immer unterstützt und an mich geglaubt haben. Auf all meinen Wegen standen Sie mir zur Seite und hatten ein offenes Ohr für mich. Darüber hinaus danke ich ihnen für die Werte und Ansichten, die sie mir vermittelt und vorgelebt haben, und die mir meine heutige Sichtweise auf die Welt ermöglichen. Meiner Mutter danke ich außerdem für die unzähligen Stunden der liebevollen Kinderbetreuung!

Der wohl größte Dank gebührt Tobias Singelnstein. Er hat die Arbeit nicht nur vollständig gelesen, mich immer wieder beraten und sämtliche Tabellen und Abbildungen mehrfach meinen Vorstellungen entsprechend in Form gebracht. Darüber hinaus stand er mir in allen emotionalen Ausnahmesituationen unterstützend zur Seite, hat mich in den richtigen Momenten angeschoben, mir Mut gemacht, Humor und Nerven bewahrt, und dabei stets den Überblick behalten. Ohne ihn hätte ich diese Arbeit nicht schreiben wollen. Danke. Für alles.
Unseren Kindern Oskar, Benno und Mieke danke ich dafür, dass sie mich unverdrossen daran erinnert haben, was wirklich wichtig ist im Leben. Ihr seid das größte Glück meines Lebens.